Здоров'я України

Здоров'я нації — добробут держави

ISSN 2412-4451

Здоров'я України

XXI сторіччя

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

№ 19 (464) жовтень 2019 р.
Передплатний індекс 35272

www.health-ua.com

Академік НАМН України
Володимир Коваленко

XX Національний конгрес кардіологів України: акцент на проблемі коморбідності й огляд настанов ESC 2019

Читайте на сторінці ***12***

Професор
Juleen Zierath

Конгресс ECE 2019: результаты встречи европейских эндокринологов

Читайте в рубриці ***Ендокринологія*** *на сторінці* ***24***

Кандидат медицинских наук
Олег Швец

Как обеспечить эрадикацию хеликобактерной инфекции?

Читайте на сторінці ***52***

ТераФЛЮ ЕКСТРА
зі смаком лимона
КОМБІНОВАНИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СИМПТОМІВ ГРИПУ ТА ЗАСТУДИ

gsk

Застуда та грип - це найбільш поширені захворювання, від яких щорічно страждає близько 48% дорослого населення.[1, 2]
Вони можуть негативно впливати на якість життя людини, знижувати працездатність і впливати на щоденну діяльність та настрій.[3-7]

Кожен пакет Терафлю Екстра зі смаком лимона містить:

3

- Парацетамолу 650 мг
- Фенірaміну малеату 20 мг
- Фенілефрину гідрохлориду 10 мг

Потужна сила проти 7 симптомів грипу та застуди:

7

- Гарячка
- Озноб
- Головний біль
- Біль у тілі
- Нежить
- Закладеність носа
- Чхання

ПАРАЦЕТАМОЛ

Чинить аналгетичну, жарознижувальну та слабковиражену протизапальну дії*

ФЕНІРАМІНУ МАЛЕАТ

Чинить протиалергічну дію, зменшує вираженість місцевих ексудативних проявів, зменшує сльозотечу, риноpею, свербіж в очах та носі*

ФЕНІЛЕФРИНУ ГІДРОХЛОРИД

Усунення закладеності носа, зменшуючи набряк і гіперемію слизової оболонки носа*[8]

У 2 РАЗИ СИЛЬНІШЕ***'

ПРОТИ СИМПТОМІВ ГРИПУ ТА ЗАСТУДИ

* Згідно з інструкцією для медичного застосування Терафлю Екстра зі смаком лимона. ** Після прийому внутрішньо парацетамол швидко і майже повністю всмоктується з травного тракту. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 10-60 хвилин.

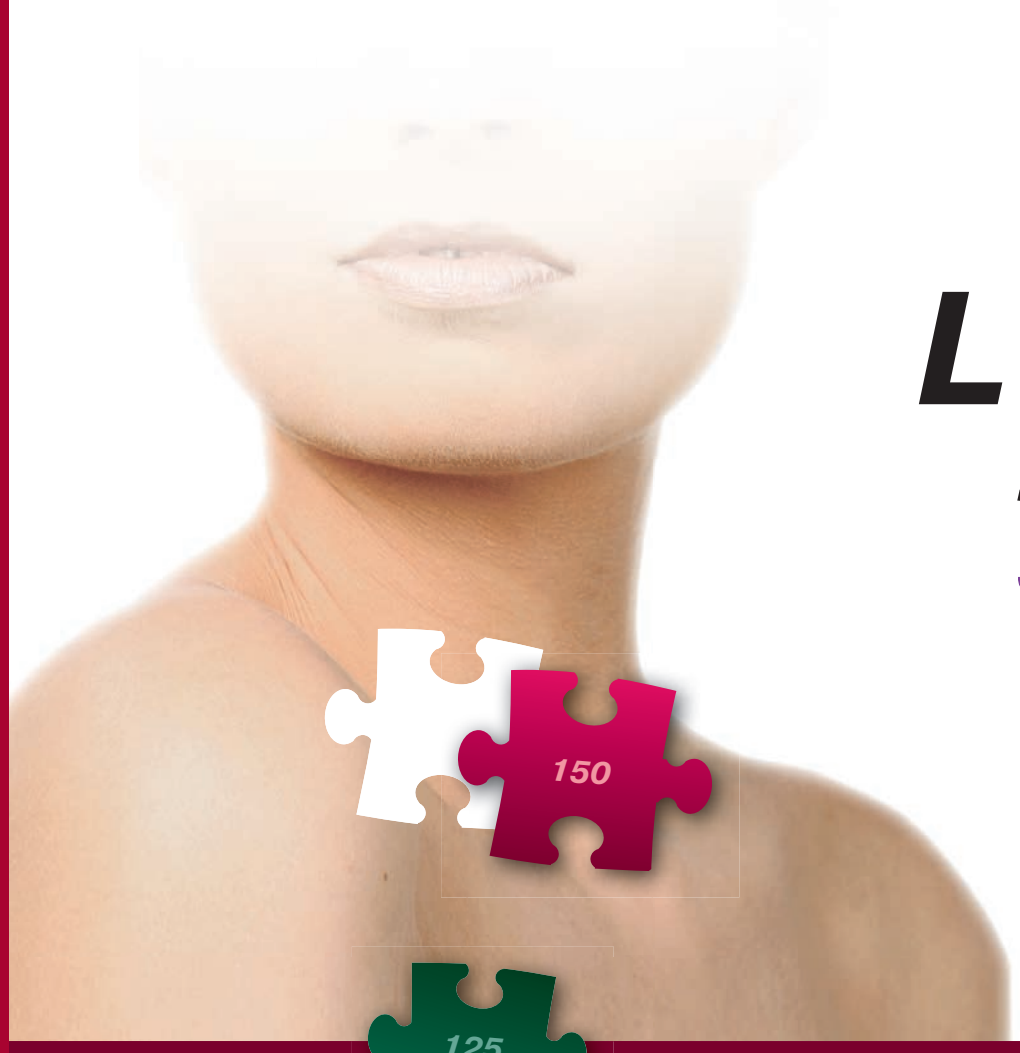
Посилання: 1. Netsonda Estudo Territórios Panadol 2015. 2. Eccles R et al. OJRD 2014; 4:73–82. 3. Dicpinigaitis PV et al. Curr Med Res Opin 2015; 31:1519–1525. 4. Bramley TJ et al. J Occup Environ Med 2002; 44:822–829. 5. Drake CL et al. Physiol Behav 2000; 71:75–81. 6. Smith AP. Psychoneuroendocrinology 2013; 38:744–751. 7. Smith A et al. Psychoneuroendocrinology 1998; 23:733–739. 8. Eccles R. J Clin Pharm Ther 2006; 31:309–319.

Терафлю Екстра зі смаком лимона, порошок для орального розчину, Р. П. МОЗ України № UA/5797/01/01, від 19.08.2016. Імпортер та уповноважена організація в Україні: ТОВ «ГлаксоСмітКлайн Хелскер Юкрейн Т.О.В.», Україна. Адреса: 02152, м. Київ, проспект Павла Тичини, 1-В. Повідомити про небажане явище чи скаргу на якість продукту Ви можете в ТОВ «ГлаксоСмітКлайн Хелскер Юкрейн Т.О.В.» за тел. (044) 585-51-85 або на e-mail: oax70065@gsk.com. Інформаційний матеріал № CHUKR/CHTHRFL/0016/19. Дата розробки: вересень 2019.

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

* Загальний наклад із 15.08.2014.

33 000 примірників*



L-ТИРОКСИН

Левотироксину натрію

50/75/100/125/150 мкг

БЕРЛІН-ХЕМІ

БЕЗ лактози[1-4]

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

СКОРОЧЕНА І Н С Т Р У К Ц І Я
для медичного застосування препарату

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

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

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

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

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

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Тиреоїдні гормони. Код АТХ Н03А А01.

Показання.

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

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

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

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

Категорія відпуску. За рецептом.

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

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

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

UA_L-Thyro_17-2018_V1_PRESS. Матеріал затверджено 28.12.2018.

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

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

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Субклінічні форми патології щитоподібної залози: спостерігати не можна лікувати

12-14 вересня у Львові відбулася науково-практична конференція в рамках освітнього проекту «Школа ендокринолога». У ході конференції учасники розглянули основні аспекти діагностики, лікування та профілактики низки ендокринних хвороб. Також було проведено кілька засідань дискусійного клубу «Запитай експерта», на яких фахівці-ендокринологи та представники суміжних спеціальностей відповіли на запитання стосовно ведення коморбідних пацієнтів. Практичну спрямованість заходу підкреслило проведення розборів клінічних випадків і майстер-класів.

«Субклінічні форми патології щитоподібної залози: спостерігати не можна лікувати» – таку цікаву назву мав виступ **старшого наукового співробітника кафедри ендокринології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), кандидата медичних наук Юлії Валеріївни Булдигіної**.

Дуже часто перед лікарем постає питання: коли слід лікувати, а коли – лише спостерігати за пацієнтом. Лікування змін у результатах аналізів, а не конкретної хвороби в конкретного пацієнта є больовою точкою сучасної ендокринології. Ця проблема відображає складність наукового обґрунтування втручання в мінімальні зміни лабораторних параметрів за відсутності клінічних проявів захворювання.

Перед початком обговорення гіпо- та гіпертиреозу доповідач нагадала присутнім діагностичну градацію рівнів тиреотропного гормона (ТТГ). Рівень ТТГ інтегрально віддзеркалює варіації рівня тироксину (T_4) протягом приблизно 2 міс. У зв'язку з цим загальна тенденція до зниження рівня T_4 та його періодичні падіння нижче норми призводять до підвищення рівня ТТГ. Отже, контроль ТТГ через 1 міс є недоцільним.

Субклінічний гіпотиреоз являє собою стійке підвищення рівня ТТГ за нормальних значень тиреоїдних гормонів. Провідними тиреоїдними причинами субклінічного гіпотиреозу є аутоімунний тиреоїдит (АІТ), післяпологовий тиреоїдит (гіпотиреоїдна фаза), операції на щитоподібній залозі – ЩЗ (гемітиреоїдектомія), нестача надходження йоду. Не варто забувати про можливість помилки лабораторії, й у сумнівних випадках проводити повторний аналіз. Причинами помилок лабораторій може бути не лише погана якість виконання тесту, а й високий рівень у крові біотину (вітаміну B_7). Біотин належить до низки вітамінних препаратів і харчових добавок, які продаються без рецепту та часто вживаються без призначення лікаря. У США було проведено експеримент, у ході якого добровольці з вихідними нормальними рівнями ТТГ, трийодтироніну (T_3), T_4, пролактину, паратгормона та деяких інших показників протягом 7 днів приймали біотин, після чого повторно здали кров. У 40% було отримано хибні результати. Відповідно до рекомендацій Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA, 2017), біотиновмісні препарати чи харчові добавки слід відмінити за 7 днів до контролю ТТГ.

На що ж впливає субклінічний гіпотиреоз? Відомо, що явний гіпотиреоз супроводжується гіперхолестеринемією. Для субклінічного гіпотиреозу такої закономірності підтверджено не було, хоча у 2,5-8,6% осіб із гіперхолестеринемією спостерігається незначне зниження функції ЩЗ.

J. Haggerty та співавт. (1993) з'ясували, що кожен п'ятий пацієнт із субклінічним гіпотиреозом страждав на депресію. Цікаво, що призначення тиреоїдних гормонів давало змогу нормалізувати емоційно-настроєву сферу.

Дослідження A.E. Hak і співавт. (2000) показало, що субклінічний гіпотиреоз асоціювався з вираженістю атеросклерозу аорти. Цей зв'язок не залежав від індексу маси тіла, рівня холестерину, вживання β-адреноблокаторів, статусу куріння.

Щодо репродуктивної системи, то субклінічний гіпотиреоз може бути причиною безпліддя чи розвитку вагітності з високим ризиком порушень формування нервової системи плода.

Субклінічний гіпотиреоз здатен негативно впливати й на саму ЩЗ. Так, за умови АІТ із вузловими утвореннями зростання ТТГ >2,5 мОд/л може спричиняти збільшення розміру останніх, а при АІТ у поєднанні з дифузним зобом – збільшення розміру зоба.

Отже, субклінічний гіпотиреоз впливає на низку органів, систем і фізіологічних процесів. Але чи потрібно його лікувати? Аргументами за лікування є такі:

✓ підвищення рівня ТТГ свідчить про недостатню продукцію тиреоїдних гормонів;

✓ субклінічний гіпотиреоз асоціюється з низкою порушень з боку різних органів і систем, що зникають після застосування замісної терапії;

✓ субклінічний гіпотиреоз супроводжується підвищенням віддаленого ризику розвитку низки хвороб;

✓ лікування субклінічного гіпотиреозу не супроводжується ускладненнями і є відносно дешевим;

✓ існують значні ризики прогресування субклінічного гіпотиреозу в явний;

✓ імовірність спонтанної ремісії субклінічного гіпотиреозу досить низька;

✓ субклінічний гіпотиреоз під час вагітності супроводжується підвищеним ризиком вад розвитку плода.

У свою чергу, існують і аргументи проти:

• значна частина пацієнтів не відчуває покращення на тлі лікування;

• у багатьох хворих не відзначається нормалізація показників, зміна яких асоціюється із субклінічним гіпотиреозом;

• лікування передбачає пожиттєву медикаментозну терапію;

• лікування субклінічного гіпотиреозу найбільш проблематичне в тій групі пацієнтів, у якій він найчастіше трапляється (літні пацієнти із захворюваннями серця).

Узагальнюючи сучасні погляди, можна сказати, що однозначно слід лікувати субклінічний гіпотиреоз у таких випадках: верифікований АІТ, планування вагітності / вагітність, верифікований післяпологовий тиреоїдит, резекція ЩЗ, стан після радіойодтерапії, стан після дистанційної променевої терапії з приводу пухлин голови та шиї, наявність клінічних проявів гіпотиреозу, дисліпідемій, депресивних станів.

Принципи лікування субклінічного гіпотиреозу не відрізняються від принципів терапії маніфестного гіпотиреозу. Стартова доза L-тироксину має становити близько 1 мкг/кг маси тіла, а за потреби збільшуватися до повної замісної дози (1,6-1,8 мкг/кг маси тіла). Загалом варто орієнтуватися на цільові рівні ТТГ. Моніторинг рівня ТТГ має проводитися через 4-8 тиж після початку лікування чи корекції дози L-тироксину. Після підбору адекватної дози препарату контроль ТТГ слід проводити спочатку з 6-місячними, а потім із 12-місячними інтервалами (в разі клінічної необхідності – частіше).

Метою лікування субклінічного гіпотиреозу під час вагітності є підтримка ТТГ у рамках референтних значень для вагітних (відповідно до норм Європейської тиреоїдної асоціації, ці значення такі: I триместр – 0,1-2,5 мОд/л, II триместр – 0,2-3,0 мОд/л, III триместр – 0,3-3,5 мОд/л). Вагітним із субклінічним гіпотиреозом (ТТГ – 2,5-10 мОд/л за нормального T_4) та наявністю антитіл до тиреопероксидази (АТПО) показана замісна терапія L-тироксином. Пацієнткам із субклінічним гіпотиреозом, які отримують L-тироксин і планують вагітність, до зачаття необхідно оптимізувати замісну терапію таким чином, щоб рівень ТТГ становив <2,5 мОд/л.

Рекомендації Американської тиреоїдної асоціації (ATA, 2017) стосовно АІТ містять досить суперечливий пункт, який навіть не було включено в деякі вітчизняні переклади. Так, відповідно до Рекомендації № 29, якщо АТПО відсутні, а ТТГ <10 мОд/л, призначення левотироксину розглядається, тобто не є обов'язковим. Така позиція пов'язана з частими екстратиреоїдними причинами підвищення ТТГ у вагітних. Важливо також пам'ятати про йододефіцит та індивідуальну йодну профілактику, в тому числі у вагітних.

Ще один контингент людей із високим ризиком гіпотиреозу – особи літнього віку. Після 60 років рекомендовано проводити скринінг гіпотиреозу, основною причиною якого в цій віковій категорії виступає атрофічна форма АІТ. У людей літнього віку слід лікувати субклінічний гіпотиреоз у таких випадках: верифікований АІТ, резекція ЩЗ, стан після радіойодтерапії, стан після дистанційної променевої терапії з приводу пухлин голови та шиї, наявність клінічних проявів гіпотиреозу, дисліпідемій, депресивних станів. Цільовим рівнем ТТГ є 4,0-8,0 мОд/л. Ускладненнями терапії гіпотиреозу в цієї групи пацієнтів є підсилення ішемії міокарда, інфаркт міокарда, розвиток аритмій, раптова смерть.

Особливим випадком є наявність у пацієнта з гіпотиреозом лактазної недостатності. У таких випадках слід віддати перевагу препарату L-Тироксин Берлін-Хемі («Берлін-Хемі/А. Менаріні», Німеччина), у складі якого, на відміну від інших препаратів левотироксину, відсутня лактоза.

Що стосується субклінічного гіпертиреозу, то при низькому чи гранично низькому рівні ТТГ слід повторити його визначення через 2-3 міс, оскільки субклінічний гіпертиреоз визначається як стійке зниження ТТГ. Повторення аналізу в динаміці дає змогу виключити більшість захворювань, що протікають із деструктивним тиреотоксикозом, оскільки його тривалість при цьому вимірюється зазвичай кількома місяцями.

Відповідно до рекомендацій ATA (2016), найважливішим питанням є з'ясування етіології тиреотоксикозу. Якщо діагноз останнього підтверджений даними клінічної картини й первинного гормонального дослідження, з метою етіологічної діагностики можуть бути здійснені такі дослідження, як визначення антитіл до рецепторів ТТГ, сцинтиграфія ЩЗ, визначення швидкості кровотоку в залозі за допомогою ультразвукового дослідження. Основними причинами субклінічного гіпертиреозу є хвороба Грейвса, тиреоїдити, фолікулярний рак ЩЗ, автономна аденома, вагітність, передозування левотироксином, надлишок поглинання йоду.

Для оцінки вираженості субклінічного гіпертиреозу використовується рівень ТТГ: 0,1-0,39 мОд/л – 1 ступінь, <0,1 мОд/л – 2 ступінь. Субклінічний гіпертиреоз 2 ступеня асоціюється з вищим ризиком підсилення ішемії міокарда, фібриляції передсердь та інших аритмій, зниження толерантності до фізичних навантажень, смертності від серцево-судинних захворювань, перелому шийки стегна. З метою зниження ймовірності цих ускладнень пацієнтам віком понад 65 років рекомендовано лікування субклінічного гіпертиреозу 2 ступеня. Лікування субклінічного гіпертиреозу 1 ступеня в цій віковій категорії також рекомендовано з метою зменшення ризику фібриляції передсердь. Зважаючи на потенційний ризик серцево-судинних ускладнень, лікування субклінічного гіпертиреозу 1 ступеня рекомендовано особам із супутніми захворюваннями серця, цукровим діабетом, нирковою недостатністю, інсультом і транзиторними ішемічними атаками в анамнезі, а також факторами ризику розвитку інсульту, серцевої недостатності, патологічних станів коронарних і периферичних артерій.

Згідно з рекомендаціями ATA (2016), активне лікування рекомендоване при стійкому субклінічному гіпертиреозі та рівні ТТГ <0,1 мОд/л у таких випадках: пацієнтам віком понад 65 років; за наявності факторів серцево-судинного ризику; при захворюваннях серця й остеопорозі; жінкам у постменопаузі, котрі не отримують гормонозамісну терапію чи бісфосфонати; за наявності симптомів тиреотоксикозу.

У свою чергу, лише спостерігати слід за пацієнтами віком менш як 65 років із субклінічним гіпертиреозом 1 ступеня без ознак патологічних станів ЩЗ, нормальною частотою серцевих скорочень і мінеральною щільністю кісткової тканини, за відсутності факторів серцево-судинного ризику й остеопорозу. Крім того, до категорії спостереження належать молоді пацієнти без симптомів тиреотоксикозу зі зниженим рівнем ТТГ, який, однак, підлягає визначенню (доказова база стосовно переваг лікування відсутня).

Рекомендації Європейської тиреоїдної асоціації (2017) вказують: якщо пацієнт не отримує лікування з приводу стійкого субклінічного гіпотиреозу, йому необхідно проводити визначення ТТГ і тиреоїдних гормонів кожні 6-12 міс, а також за появи симптоматики гіпертиреозу.

Окремою проблемою є ведення пацієнтів із фібриляцією передсердь унаслідок гіпертиреозу. Такі хворі потребують профілактики тромбоемболій, зокрема підтримання міжнародного нормалізованого відношення в межах 2,0-3,0.

У деяких випадках зниження ТТГ (0,1-0,39 мОд/л) і підвищення рівня T_3 до високого нормального в пацієнтів із тривалим багатовузловим зобом можуть свідчити про формування токсичної аденоми на тлі йододефіциту. У таких випадках за відсутності антитіл до рецепторів ТТГ доцільно призначити препарати йодиду калію (Йодомарин® 200, «Берлін-Хемі/А. Менаріні») в дозі 200 мкг/добу на короткий термін (у межах 1 міс).

Основа лікування субклінічного гіпертиреозу – тиреостатичні препарати (тіамазол). У разі поєднання цього стану з великим зобом, симптомами компресії, супутнім гіперпаратиреозом або підозрою на рак ЩЗ методом вибору є хірургічне втручання. За наявності факторів, які перешкоджають призначенню радіоактивного йоду при субклінічному гіпертиреозі 2 ступеня, операцією вибору виступає тотальна тиреоїдектомія.

Підготувала ***Лариса Стрільчук***

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

J.C. Florez, США

Фармакогенетика метформіну

Метформін – беззаперечний лідер серед препаратів для лікування цукрового діабету (ЦД) 2 типу. Нині метформін включений до всіх алгоритмів із ведення ЦД 2 типу, виданих професійними товариствами ендокринологів, як препарат першої лінії, що має бути призначений пацієнту одразу після встановлення цього діагнозу [1-3] за умови відсутності відповідних протипоказань (приміром, тяжка ниркова або печінкова недостатність).
Це пов'язано з тим, що з доступних сьогодні засобів різних класів для лікування ЦД 2 типу саме метформін поєднує в собі всі 3 кардинальні переваги оптимального протидіабетичного препарату: він є безпечним, ефективним і дешевим [4, 5]. Терапія метформіном добре переноситься [6, 7]. Загалом метформін характеризується високою ефективністю, це один із небагатьох пероральних цукрознижувальних засобів, які сприяють зменшенню маси тіла, а не її збільшенню [6, 8, 9]. Зумовлене прийомом метформіну зниження ваги є стійким та залежить від прихильності до лікування [11]. Наразі метформін – один із найбільш широко вживаних препаратів для лікування ЦД 2 типу в усьому світі: так, у 2010 р. лише в США на цей препарат було виписано понад 48 млн рецептів.

Незважаючи на всі ці сприятливі властивості, метформін, на жаль, не можна вважати панацеєю. Клінічна практика й опубліковані дослідження свідчать, що монотерапії метформіном далеко не завжди достатньо для досягнення адекватного глікемічного контролю. Дуже часто виникає потреба в інтенсифікації лікування [15]; приблизно 21% пацієнтів, що розпочали прийом метформіну, не досягають цільових рівнів глікемії в перші 5 років терапії [16]. Довготривале спостереження в рамках Програми профілактики діабету (Diabetes Prevention Program, DPP) продемонструвало, що в учасників, рандомізованих у групу профілактичного прийому метформіну, з часом усе одно розвивався ЦД 2 типу – навіть під час лікування і незважаючи на доволі високий рівень прихильності до терапії (майже 80%). Ці дані свідчать, що метформін може лише затримувати (у середньому приблизно на 12 міс) дебют ЦД 2 типу, а не запобігати розвитку захворювання [9].

Отже, описаний сценарій із метформіном ілюструє ключовий бар'єр у сучасній фармакотерапії: фокусуючись на «середньостатистичному пацієнті» (який типово являє собою образ учасника успішного клінічного дослідження та «ідеально» відповідає на лікування), ми нехтуємо охопленням усього спектра можливих відповідей на терапію – і через це не вдається виявити тих пацієнтів, у яких певне лікування може виявитися недоцільним. У разі ЦД 2 типу значний час може бути витрачений на спроби досягти глікемічного контролю за допомогою стандартної монотерапії метформіном у тих пацієнтів, у яких це апріорі неможливо. Для того щоб на практиці реалізувати концепцію «персоналізованого лікування», необхідно відійти від стереотипних уявлень про «середньостатистичних» пацієнтів та почати виділяти окрему підгрупу хворих, у яких може бути доцільним починати лікування одразу з більш високої дози метформіну або взагалі з альтернативного цукрознижувального препарату.

Однак слід визнати, що наразі лікарі вкрай обмежені у своїй здатності визначати тих пацієнтів, які не дадуть адекватної відповіді на терапію метформіном. Частково це пов'язано з недостатністю глибинних знань щодо специфічної молекулярної мішені, на яку впливає метформін. Відсутність цих даних, з одного боку, перешкоджає розробці дизайну експериментів, які мали б на меті описати групу пацієнтів, що, ймовірно, не будуть відповідати на лікування, але водночас не виключає можливості проведення агностичних генетичних скринінгів, результатом яких цілком можуть стати фундаментальні наукові відкриття.

Генетичний підхід як потенційне вирішення проблеми

Деякі індивідуальні відмінності, що лежать в основі варіабельності відповіді на терапію метформіном, імовірно, мають генетичний характер. Наприклад, епідеміологічні дослідження свідчать про існування суттєвих відмінностей у відповіді на метформін у пацієнтів різних етнічних груп [19] – в основі деяких із них вочевидь лежить саме генетичний компонент. Нещодавно дослідникам став доступний метод аналізу всього геному, який дає можливість з адекватною точністю оцінити внесок генетичних факторів (зокрема, однонуклеотидних поліморфізмів, ОНП) у варіабельність відповіді на лікування метформіном [20]. Це – повногеномний пошук асоціацій (GWAS, Genome-Wide Association Studies), що являє собою напрям генетичних досліджень, пов'язаних із вивченням асоціацій між геномними варіантами та певними фенотиповими ознаками. Для оцінки відповіді на метформін у пацієнтів із ЦД 2 типу метод GWAS був уперше застосований у ході дослідження GoDARTS (Genetics of Diabetes and Audit Research Tayside Study) [21], до якого було включено більш як 17 тис. пацієнтів із діагностованим ЦД 2 типу; їхні дані зіставляли з даними учасників контрольної групи без ЦД 2 типу. Застовуючи повногеномний метод аналізу складних ознак [22], Zhou і співавт. проаналізували доступні дані 2085 учасників та дійшли висновку, що внесок спадкового фактора у визначення відповіді на метформін варіює від 20 до 34% (залежно від специфічного оцінюваного критерію відповіді на терапію) [23].

До розробки методу GWAS, створеного для детального вивчення геному в цілому, дослідження метформіну були зосереджені на клітинних транспортерах, які контролюють його метаболізм. З появою методу GWAS ситуація кардинально змінилася, і в наступних розділах статті в хронологічному порядку описані результати цих сучасних фармакогенетичних досліджень.

Перша фаза: дослідження генів-кандидатів

Оскільки метформін є гідрофільною молекулою, він не може легко проникати крізь клітинні мембрани. Натомість він активно транспортується за допомогою білків – транспортерів органічних катіонів в ентероцити, гепатоцити та ниркові епітеліальні клітини (рис.).

Після перорального прийому метформін досягає ендотелію кишечнику (**А**), де він захоплюється ентероцитами за допомогою плазмового транспортера моноамінів (PMAT; кодується геном *SLC29A4*) та транспортера органічних катіонів (OCT3; кодується геном *SCL22A3*) – вони обидва локалізовані на люмінальній поверхні кишкового епітелію [26, 27]. OCT1 транспортує метформін з ентероциту до серозного боку ендотелію. Коли метформін досягає печінки (**Б**), OCT1 та OCT3 сприяють його захопленню гепатоцитами [25, 27-29]. Виведення метформіну в жовч здійснюється за допомогою білка екструзії лікарських засобів і токсинів (MATE1; кодується геном *SLC47A1*) [31, 32]; він захоплюється епітеліальними клітинами в нирках (**В**) за допомогою OCT2 (кодується геном *SLC22A2*), у той час як MATE1 та MATE2 (останній кодується геном *SLC47A2*) беруть участь в екскреції незміненого метформіну із сечею [31, 32, 34].

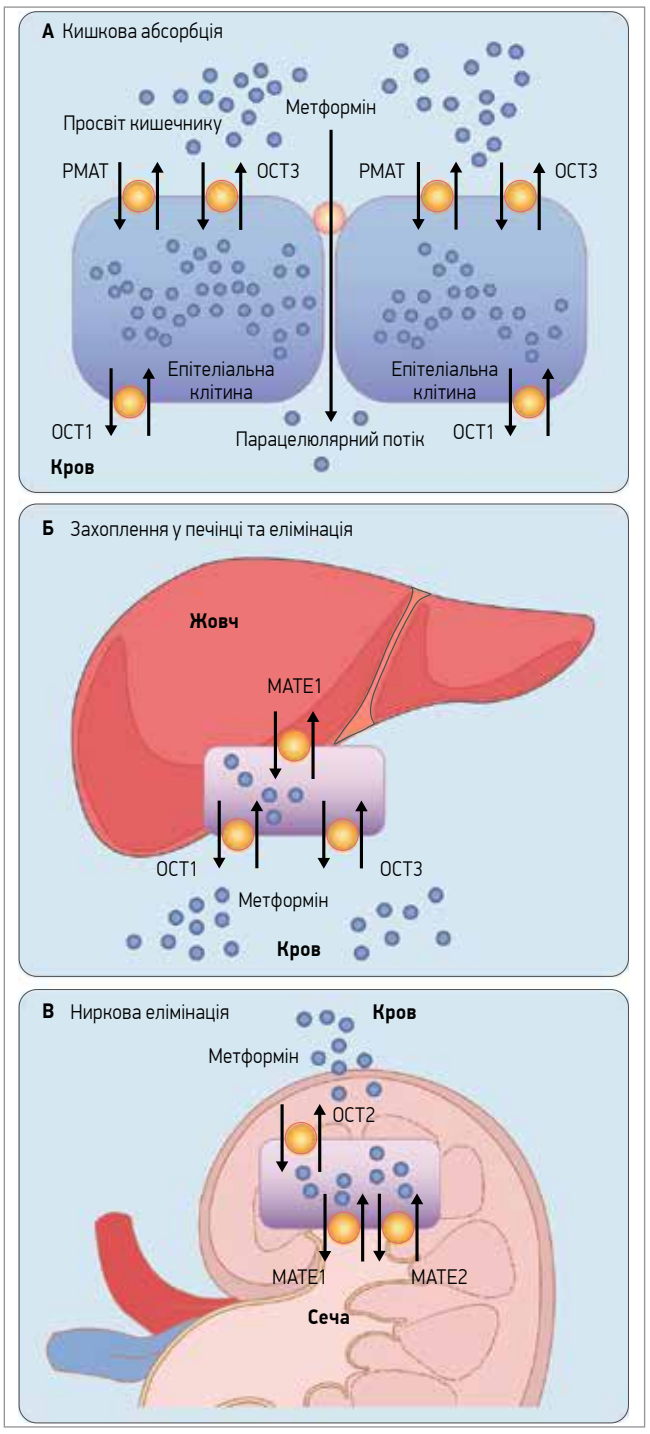


Рис. Транспортери, які відповідають за абсорбцію та елімінацію метформіну у відповідних тканинах [56]

Найбільш вивченим білком-транспортером є OCT1. Ген, що кодує OCT1 – *SLC22A1*, є високополіморфним та має низку місенс-мутацій ОНП, які впливають на його активність [36-39]. Група дослідників під керівництвом K. Giacomini вперше продемонструвала, що наявність як мінімум одного з 4 варіантів кодування зниженої функції цього транспортера (*R61C/rs12208357, G401S/rs34130495*, *M420del/rs72552763* та/або *G465R/rs34059508*) послаблює ефекти короткого курсу терапії метформіном [30] – імовірно, шляхом порушення внутрішньоклітинного транспорту препарату [40]. Однак під час великого ретроспективного обсерваційного клінічного когортного дослідження за участю 1531 особи (дані про них отримали в ході дослідження GoDARTS) було встановлено, що 2 найчастіші варіанти ОНП, що кодують знижену функцію цього транспортера (*R61C ma M420del*), не були асоційовані з 4 різними критеріями глікемічної відповіді на метформін (а саме з початковим рівнем зниження глікозильованого гемоглобіну HbA_{1c}, ймовірністю досягнення цільового рівня HbA_{1c} <7%, середнім рівнем HbA_{1c} на тлі монотерапії метформіном або ризиком неефективності монотерапії, що визначався як необхідність призначення другого цукрознижувального препарату) [41].

У проспективному дослідженні South Danish Diabetes Study за участю 105 осіб [42] як залишкові рівноважні концентрації метформіну, так і зміна рівня HbA_{1c} через 6 міс були меншими при збільшенні кількості алелів, що кодують зниження функції, – *R61C, G401S, M420del* та *G465R* [43]. Більш свіже дослідження, де використовувалися радіоізотопні мітки, продемонструвало, що накопичення метформіну в людських гепатоцитах зменшується у носіїв варіантів *M420del* та *R61C* гена *SLC22A1* (без змін циркулюючих рівнів препарату) [44]. Дослідження побічних ефектів, виконане дослідниками GoDARTS у 251 учасника з непереносимістю метформіну та в 1915 осіб, які добре переносили метформін, показали, що наявність ≥2 алелів, що кодують знижену функцію транспортера (*R61C*, *C88R/rs55918055*, *G401S*, *M420del* або *G465R*), збільшує ризик непереносимості метформіну більш як удвічі – переважно шляхом індукування накопичення метформіну в ентероцитах [45]; на тлі супутнього застосування OCT1-інгібуючих препаратів цей ризик збільшувався в 4 рази. Таким чином, найбільш переконливі докази підтримують зв'язок різних місенс-мутацій гена, що кодує OCT1, з відповіддю на метформін та/або його непереносимістю.

Друга фаза: GWAS

Співробітництво між дослідниками груп GoDARTS та UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) призвело до першого застосування методу GWAS для оцінки відповіді на метформін [21]. У помірній за розміром виборці з 1024 учасників GoDARTS сигнал про асоціацію з відповіддю на метформін (визначеною як досягнення клінічного цільового значення HbA_{1c} <7% протягом 18 міс з початку лікування або як кількісна зміна рівня HbA_{1c}) був виявлений навколо гена, що кодує мутантну кіназу при атаксії-телеангіектазії (ATM). Найсильніша асоціація (ймовірність досягнення цільового рівня глікемії, 1,6) була виявлена на рівні ОНП *rs11212617*; цей сигнал був прослідкований у незалежній виборці з 1783 учасників дослідження GoDARTS та 1113 учасників дослідження UKPDS, досягнувши статистичної достовірності по всьому геному. Інші групи дослідників встановили відтворюваність цього результату в учасників із діагностованим ЦД 2 типу [51].

У метааналізі MetGen Consortium (n=10 557) повногеномна статистично достовірна асоціація з відповіддю на метформін спостерігалася на рівні ОНП *rs8192675* – інтрону білка – транспортера глюкози GLUT2, що кодується геном *SLC2A2* та експресується в гепатоцитах [54]. Білок – транспортер GLUT2 переносить глюкозу крізь клітинну мембрану шляхом полегшеної дифузії. Вважається, що зменшення продукції глюкози в печінці, досягнуте на тлі прийому метформіну, опосередковане саме цим транспортером. Цікаво, що той самий алель, який був асоційований із покращенням відповіді на метформін (тобто з нижчими значеннями HbA_{1c} на тлі лікування), також асоціювався з більш високим вихідним рівнем HbA_{1c}, це узгоджується з попередніми повідомленнями про асоціацію іншого ОНП у цьому локусі з рівнем глюкози натщесерце в осіб без ЦД [55]. Рівні експресії GLUT2 в печінці також були достовірно асоційовані з тим самим ОНП (алель, пов'язаний із вищим вихідним рівнем HbA_{1c}, асоціювався з меншою експресією *SLC2A2*).

Висновки та майбутні напрями

Для того щоби забезпечити цілеспрямоване застосування метформіну в найбільш оптимальній популяції пацієнтів із ЦД 2 типу, необхідно поглибити розуміння молекулярного механізму дії препарату. Масштабні генетичні дослідження за участю пацієнтів, що приймають метформін, уже виявили певні генетичні особливості, які в перспективі зможуть пояснити, чому одні пацієнти реагують на нього краще, а інші – гірше. На практиці виявлення та підтвердження нових потужних фармакогенетичних асоціацій може стати основою для категоризації генетичного ризику, який значною мірою пояснить варіабельність відповіді на метформін або ймовірну появу побічних ефектів. На основі таких знань можна буде створювати автоматизовані алгоритми прийняття рішень, які дадуть можливість лікарям точно розраховувати необхідну дозу метформіну як препарату першої лінії або ж у деяких випадках одразу призначати альтернативні цукрознижувальні препарати.

Стаття друкується в скороченні.

Список літератури знаходиться в редакції.

Diabetologia (2017); 60: 1648-1655. DOI: 10.1007/s00125-017-4335-y.

Переклала з англ. ***Олена Зотова***

Підвищені об'єми легень у новонароджених із бронхолегеневою дисплазією, виміряні за допомогою МРТ

Бронхолегенева дисплазія (БЛД) – хронічне захворювання легень недоношених, яке вимагає респіраторної підтримки після 36-го тижня гестаційного віку, але морфологічні наслідки, такі як гіперінфляція легень, часто не оцінюються. Магнітно-резонансна томографія (МРТ) без седації в умовах спокійного дихання дозволяє проводити кількісне визначення об'єму і щільності легень. Припускається, що функціональний залишковий об'єм (ФЗО) і внутрішньоплевральний об'єм (ВО) збільшені при БЛД і корелюють з якісною рентгенологічною оцінкою гіперінфляції.

Методи. МРТ з ультракоротким часом появи ехо-сигналу (UTE) 17 новонароджених (приблизно 39 тиж гестаційного віку) реконструювали в кінці видиху і вдиху. Зображення сегментували для визначення загального об'єму легень, дихальних шляхів, паренхіматозної тканини та судинної тканини. Частота дихання (ЧД) обчислювалася за допомогою дихальної форми UTE, що дає оцінку хвилинної вентиляції у поєднанні з об'ємом вдиху.

Результати. ВО та ФЗО були збільшені при БЛД: для учасників контрольної групи, пацієнтів легкого ступеня тяжкості й тяжкої БЛД середні об'єми становили 32,8; 33,5 і 50,9 мл/кг відповідно. Об'єм вдиху (середні значення: 2,21; 3,64 і 4,84 мл/кг) і хвилинна вентиляція (середні значення: 493; 750 і 991 мл/хв) збільшувалися з підвищенням тяжкості БЛД, незважаючи на зменшення ЧД (середні значення: 75,6; 63,0 і 56,1/хв). ФЗО зростав зі збільшенням тяжкості БЛД (39,3; 38,3 і 56,0 мл відповідно). Результати відповідали даним про гіперінфляцію, отриманим радіологами.

Висновки. Дослідження демонструє, що МРТ дозволяє кількісно оцінити надмірне розширення легень у новонароджених із БЛД і що легеневі об'єми значно збільшуються при тяжкому захворюванні.

Yoder L. et al. Elevated lung volumes in neonates with bronchopulmonary dysplasia measured via MRI. Pediatr Pulmonol. 2019.

Злоякісний плевральний випіт на момент первинного огляду у хворих на дрібноклітинний рак легень

Злоякісний плевральний випіт зазвичай спостерігається в пацієнтів із недрібноклітинним раком легень. Частота злоякісного плеврального випоту при дрібноклітинному раку легень (ДКРЛ) не зафіксована, і клінічний вплив плеврального випоту в пацієнтів із ДКРЛ залишається значною мірою невідомим.

Метою дослідження було оцінити частоту виникнення злоякісного плеврального випоту та його прогностичних наслідків у пацієнтів із ДКРЛ.

Методи. Використовувався реєстр епідеміологічних спостережень та кінцевих результатів (SEER) для пошуку даних про пацієнтів із ДКРЛ, діагностованим у період з 2004 по 2014 рік. Плевральний випіт був незалежним фактором ризику щодо результату.

Результати. З-поміж 68 443 пацієнтів із ДКРЛ злоякісний плевральний випіт був присутнім у 7639 (11,16%). Імовірність злоякісного плеврального випоту була вищою в пацієнтів старшого віку з більшими пухлинами і залученням медіастинальних лімфатичних вузлів на момент первинного огляду. Середнє значення загальної виживаності (3 проти 7 міс), однорічна виживаність (17 проти 30%) і дворічна виживаність (6 проти 14%) були значно нижчими в пацієнтів зі злоякісним плевральним випотом, ніж без нього (відношення ризиків (ВР) 1,46; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,41-1,50; p<0,001). Злоякісний плевральний випіт також був незалежним фактором гіршого прогнозу виживаності при багатовимірному аналізі (ВР 1,36; 95% ДІ 1,32-1,41; p<0,001).

Висновки. Злоякісний плевральний випіт часто зустрічається (11%) у пацієнтів із ДКРЛ і може бути пов'язаний зі зниженням виживаності. Необхідне проведення додаткових досліджень для оцінки пов'язаної з лікуванням виживаності за наявності злоякісного плеврального випоту.

Shojaee S. et al. Malignant Pleural Effusion at Presentation in Patients with Small-Cell Lung Cancer. Respiration. 2019.

Муколітичні агенти в порівнянні з плацебо для лікування хронічного бронхіту або ХОЗЛ

Пацієнти з хронічним бронхітом або хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) можуть страждати на рецидивні загострення при збільшенні обсягу або в'язкості мокротиння або і того, й іншого. Особисті та медичні витрати, пов'язані із загостреннями, свідчать про необхідність терапії, спрямованої на зменшення ризику виникнення загострень.

Муколітики – це пероральні лікарські засоби, які збільшують відхаркування мокротиння, зменшуючи його в'язкість і в такий спосіб полегшуючи його відхаркування. Поліпшення відхаркування мокротиння може сприяти зниженню частоти загострень ХОЗЛ.

Основною метою дослідження було визначити, чи забезпечує лікування муколітиками зниження кількості загострень та/або днів непрацездатності у хворих на хронічний бронхіт або ХОЗЛ. Інші цілі – оцінити, чи забезпечують муколітики поліпшення функції легень або якості життя; визначити частоту побічних ефектів, пов'язаних із використанням муколітиків.

Методи. Проводився пошук у спеціалізованому реєстрі Cochrane Airways, був сформований список статей з описом 12 окремих випадків, останній датовано 23.04.2019. Було включено рандомізовані дослідження, які порівнювали пероральну муколітичну терапію з плацебо протягом принаймні 2 міс у дорослих із хронічним бронхітом або ХОЗЛ. Було виключено дослідження за участю пацієнтів з астмою та кістозним фіброзом. У цьому огляді аналізувалися лише зведені дані, більшість яких походить з опублікованих досліджень.

Результати. Загалом огляд включає 38 досліджень (n=10 377) з періодом спостереження від 2 міс до 3 років. Вивчали цілу низку муколітиків, включно з N-ацетилцистеїном, карбоцистеїном, ердостеїном й амброксолом, які призначалися принаймні 1 р/добу. Основними результатами були кількість загострень і днів непрацездатності. Результати 28 досліджень (n=6723) показали, що в групі прийому муколітиків відмічалося менше епізодів загострень протягом періоду дослідження порівняно з групою плацебо (95% ДІ 1,56-1,91). Однак більш пізні дослідження засвідчили меншу користь від лікування, ніж повідомлялося в попередніх дослідженнях. Вид або доза муколітика не впливали на ефективність лікування, а також на тяжкість ХОЗЛ, включно з епізодами загострень. Дослідження з тривалішим періодом спостереження продемонстрували меншу ефективність муколітиків. Порівняно з плацебо використання муколітиків сприяло зменшенню кількості днів непрацездатності на 0,43 на одного учасника на місяць (95% ДІ від -0,56 до -0,30). У групі муколітиків кількість учасників з ≥1 госпіталізацією була меншою, але результати не були послідовними (відношення шансів (ВШ) 0,68; 95% ДІ 0,52-0,89; кількість учасників – 1788; кількість досліджень – 4). Повідомлялося про поліпшення якості життя при використанні муколітиків (середнє відхилення (СВ) -1,37; 95% ДІ -2,85 до 0,11; кількість учасників – 2721; кількість досліджень – 7).

Лікування муколітиками асоціювалося зі зниженням кількості побічних ефектів (ВШ 0,84; 95% ДІ 0,74 до 0,94; кількість учасників – 7264; кількість досліджень – 24), але об'єднаний ефект не враховує похибки при використанні моделі випадкових ефектів. У кількох дослідженнях, які не могли бути включені в метааналіз, повідомлялося про велику кількість побічних ефектів – до 5 епізодів на учасника під час спостереження. Не було відмічено чіткої різниці між муколітиками та плацебо щодо смертності, але довірчий інтервал є надто широким, щоб підтвердити, що вибір лікування не впливає на смертність (ВШ 0,98; 95% ДІ 0,51-1,87; кількість учасників – 3527; кількість досліджень – 11).

Висновки. В учасників із хронічним бронхітом або ХОЗЛ лікування муколітиками забезпечує невелике зниження ймовірності загострення, зменшення кількості днів непрацездатності і, можливо, госпіталізації; при цьому така терапія не пов'язана зі збільшенням кількості побічних явищ. Зафіксовано обмежений вплив на функцію легень і якість життя. Щодо впливу на смертність результати є надто неточними, щоб можна було зробити висновок.

Упевненість авторів у результатах знизилася через високу гетерогенність кінцевих точок, а також через менш виражений ефект зниження частоти загострень у пізніх дослідженнях. Причиною цього можуть бути підвищені ризики упередженого відбору чи упереджених публікацій у більш ранніх дослідженнях. Отже, ефективність лікування може бути не настільки високою, як передбачалось у попередніх дослідженнях.

Poole P. et al. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2019.

Ідентифікація протеомних характеристик, пов'язаних із частими загостреннями ХОЗЛ

Загострення змінює перебіг ХОЗЛ, а рецидив загострення може призводити до погіршення клінічних наслідків і негативних економічних наслідків. Деякі пацієнти страждають на часті загострення, натомість в інших загострення відбуваються дуже рідко.

Метою цього дослідження було виявити білки, підвищення рівня яких характерне для частих загострень ХОЗЛ, та оцінити, чи є ці профілі експресії унікальними серед хворих на ХОЗЛ.

Методи. Кількісна протеомна оцінка в поєднанні з двовимірною рідинною хроматографією – тандемною мас-спектрометрією використовувалися для виявлення змін легеневого протеому в пацієнтів із частими і рідкими загостреннями ХОЗЛ. Було проведено серію біоінформатичних аналізів для виявлення потенційних маркерів частого загострення ХОЗЛ. Точність протеомних результатів підтверджувалася методом вестерн-блот.

Результати. Значні ступені диференційної експресії показали 23 білки, виявлені в тканинах легень пацієнтів із частими загостреннями в анамнезі; комбіновані біоінформатичні аналізи протеому показали, що імунні механізми продукування IgA і шляху метаболізму фенілаланіну були пов'язані із частими загостреннями. За допомогою аналітичного методу вестерн-блот підтвердилася картина експресії 3 типових білків (HLA-DQA1, pIgR і біглікан).

Висновки. Ці дані показують, що імунна відповідь може відігравати ключову роль у патофізіологічних механізмах частих загострень ХОЗЛ. Результати цього дослідження є значним внеском у всебічне розуміння потенційних патофізіологічних механізмів, пов'язаних із частими загостреннями ХОЗЛ, і корисні для розробки схем лікування частих загострень.

Sun P. et al. Identification of proteomic signatures associated with COPD frequent exacerbators. Life Sci. 2019.

Пірфенідон покращує перебіг СІФЛ, не впливаючи на сироваткові рівні періостину

Антифібротичні агенти було схвалено для лікування ідіопатичного легеневого фіброзу (ІЛФ), однак ефективність цих препаратів при лікуванні сімейного ІЛФ (СІЛФ) раніше не оцінювалася.

Клінічний випадок. Чоловік віком 77 років із СІЛФ пройшов успішний курс лікування пірфенідоном. Із сімейного анамнезу відомо, що дядько пацієнта помер через ІЛФ і в його племінниці також діагностована ця хвороба. За 2 міс до госпіталізації в пацієнта посилилася задишка. На момент госпіталізації мали місце десатурація при фізичному навантаженні й поширена інтерстиціальна пневмонія. Застосування пірфенідону зменшило задишку, десатурацію і вираженість сітчастої тіні на рентгенограмі грудної клітки. Рівні фіброзних маркерів KL-6 і SP-D також нормалізувалися протягом 6 міс; лікування не вплинуло на рівень сироваткового періостину. Пірфенідон був ефективний протягом понад 2 років.

Висновки. Антифібротичні агенти, такі як пірфенідон, можуть бути корисними для лікування СІЛФ, а також випадків спорадичного ІПФ.

Koga Y. et al. Pirfenidone Improves Familial Idiopathic Pulmonary Fibrosis without Affecting Serum Periostin Levels. Medicina (Kaunas). 2019.

Підготувала ***Дар'я Мазепіна***

ЗМІСТ

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Субклінічні форми патології щитоподібної залози: спостерігати не можна лікувати
Ю.В. Булдигіна **3**
За підсумками науково-практичної конференції, 12-14 вересня, м. Львів

Фармакогенетика метформіну
J.C. Florez **5**

Спільні рекомендації ESC та EASD щодо діабету, предіабету та ССЗ: акцент на агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 ..... **14**

Застосування сучасних цукрознижувальних препаратів і зменшення серцево-судинного ризику в пацієнтів із ЦД 2 типу
О.В. Зінич, О.М. Пархоменко **16**
За підсумками наукового форуму, 25-27 вересня, м. Київ

Роль препаратов арГПП-1 в кардиометаболической протекции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа
F. Knop, S. Verma **17**
По итогам съезда EASD, 17-20 сентября, г. Барселона, Испания

Реферативний огляд європейських настанов 2019 року щодо ведення діабету, предіабету та серцево-судинних захворювань **18-20**

Роль селену в патологічних станах щитоподібної залози **21**

Эффективность применения метформина у пациентов с заболеваниями почек и сердечно-сосудистой системы
I. Campbell, J. Petrie, P. Rossing **23**
По итогам съезда EASD, 17-20 сентября, г. Барселона, Испания

Дополнительные возможности лечения пациентов с ожирением и сердечно-сосудистыми факторами риска
Е.Н. Романова **26-27**

Функция щитовидной железы, индекс массы тела, маркеры метаболического риска у эутиреоидных взрослых: когортное исследование
R. Xu, F. Huang, S. Zhang и др. **28-29**

Лікування цукрового діабету та його ускладнень: новітні рекомендації та контроль побічних ефектів терапії
М.М. Орос, Л.К. Соколова, Ю.Б. Бельчина **30-31**
За підсумками науково-практичної конференції, 12-14 вересня, м. Львів

СВІТОВИЙ КОНГРЕС

Конгресс ECE 2019: результаты встречи европейских эндокринологов
A. Friedman, K. Ong, J. Zierath и др. **24-25**
По итогам конгресса, 18-21 мая, г. Лион, Франция

КОНФЕРЕНЦІЯ

XX Національний конгрес кардіологів України: акцент на проблемі коморбідності й огляд настанов ESC 2019
В.М. Коваленко, Ю.М. Сіренко, О.І. Мітченко та ін. **12-13**
За підсумками наукового форуму, 25-27 вересня, м. Київ

АНОНС

Науково-практична конференція з міжнародною участю

«Поліморбідна патологія органів травлення у практиці сімейного лікаря»

13-14 листопада, м. Дніпро

Місце проведення: діловий центр «Менора» (вул. Шолом-Алейхема, 4/26).

Наукова програма заходу

- Особливості клінічних проявів поліморбідної патології
- Особливості діагностики і лікування поліморбідної патології
- Поліморбідна патологія в дитячій гастроентерології
- Питання профілактики, діагностики та лікування (в т. ч. хірургічного) захворювань органів травлення

Науковий керівник – **директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», доктор медичних наук, професор Ю.М. Степанов**.

Захід працюватиме в режимі пленарних, секційних засідань, сателітних симпозіумів, телемосту, а також у формі дискусійної панелі.

Оргкомітет
В.І. Діденко
E-mail: vladdidenko23@gmail.com; тел.: +380 (50) 056-78-42; +380 (96) 727-90-60.
Н.Г. Гравіровська
E-mail: gastro.grav@gmail.com; тел.: +380 (50) 134-92-54; +380 (98) 828-45-47.

Сангіва®

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

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

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

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

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

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

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

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

ЗМІСТ

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Фармакотерапія остеопорозу в жінок після менопаузи (клінічні настанови ESE, 2019) **32-34**

АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ

Раціональна антибіотикотерапія при інфекціях нижніх дихальних шляхів та ЛОР-органів: нові підходи **41-42**

Антибіотикотерапія • Дайджест **43**

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

«Дарниця»: від національного лідерства до нових досягнень на світовому ринку
Д. Шимків **9**
За підсумками прес-брифінгу, 16 жовтня, м. Київ

Оперативно про головне **39**

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Употребление в пищу льняного семени как стратегия улучшения здоровья человека
M. Parikh, T.G. Maddaford, J. Austria и др. **50-51**

Как обеспечить эрадикацию хеликобактерной инфекции?
О.В. Швец **52**

ДЕРМАТОЛОГІЯ

Ентеросорбція в дерматології: обґрунтування застосування діосмектиту
А.В. Петренко **45**

ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

Пульмонологія • Дайджест **6**

РЕВМАТОЛОГІЯ

Ревматологія • Дайджест **35**

НЕВРОЛОГІЯ

Депрессия: в поисках действенной и безопасной альтернативы синтетическим антидепрессантам **46-47**

Гінкго білоба при когнітивних розладах: механізми дії та доказова база **48**

Неврологія • Дайджест **48, 49**

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

Інноваційне вирішення проблеми назальної обструкції у вагітних
Ю.В. Шукліна **37**

СІМЕЙНА МЕДИЦИНА

Ключові рекомендації щодо медикаментозного лікування ГРІ в сімейній медицині: досвід Хорватії
Л.С. Бабінець **38**

ПРЕС-РЕЛІЗ

«Дарниця»: від національного лідерства до нових досягнень на світовому ринку

Нещодавно фармацевтична компанія «Дарниця» оголосила про масштабні зміни. Під час брифінгу, який пройшов у жовтні в м. Києві, голова ради директорів Darnitsa Group Дмитро Шимків представив результати ребрендингу та нову корпоративну стратегію. Стилізована під мікроскоп літера «d» стала новим логотипом компанії, що символізує безперервне прагнення до наукових інновацій та технологічного розвитку.

Ребрендинг: що, крім логотипу, зміниться?

Ребрендинг – не тільки зміна логотипу. Це нова філософія ведення бізнесу, нова стратегія розвитку. Як зазначив Дмитро Шимків, «Дарниця» вже почала змінювати дизайн пакування лікарських засобів рецептурного напряму. Мета розробки і впровадження нового дизайну – зробити упаковку зручною, а її зовнішній вигляд – інформативним для пацієнта. Для цього компанія застосовує кольорове кодування відповідно до симптоматики препарату і піктограми для позначення форми випуску. На рецептурних препаратах інформація про дозування додатково виділена кольором. Фармацевтична компанія «Дарниця» подбала і про екологічні аспекти виробництва, зменшивши обсяги лаку для покриття упаковок. Слід також зауважити, що нові упаковки різних препаратів з'являтимуться в аптеках поступово, щоб постійні споживачі мали можливість звикнути до цього дизайну.

Компанія має на меті стати українським фармацевтичним брендом міжнародного рівня. На думку Д. Шимківа, «Дарниця» має всі можливості для досягнення цієї амбітної мети. Наразі тривають переговори про стратегічне партнерство з європейськими та американськими гравцями фармацевтичного ринку. Іншим вектором розвитку є перетворення на 100% цифрову компанію. На сьогодні вже інвестовано понад 1,5 млн євро в діджиталізацію процесів і переведення життєвого циклу препарату в цифрову форму. Першою з-поміж українських виробників «Дарниця» побудувала повністю роботизований склад. Щороку понад 10% валового доходу компанії інвестується в розробки та дослідження. У 2018 р. сума таких інвестицій становила 3,5 млн євро, загалом «Дарниця» інвестувала в інноваційний розвиток понад 200 млн євро.

Лідерство у сфері складних генериків

Завдяки цим і подальшим інвестиціям «Дарниця» планує досягти, мабуть, найважливішої мети – стати лідером України з виробництва складних генериків, а в майбутньому – вийти із цією продукцією на світовий ринок. Фокусуючись на розробці якісних генериків, «Дарниця» постійно проводить дослідження біоеквівалентності лікарського засобу оригінальному препарату. З 2016 р. компанія завершила вісім таких досліджень, на 2020 р. запланована кількість варіює від дев'яти до дванадцяти. Як приклад успішного дослідження біоеквівалентності Д. Шимків навів результати такого випробування для складного генерика Тіара Тріо – препарату для лікування артеріальної гіпертензії. За результатами дослідження, всі три діючі речовини продемонстрували вражаючі результати щодо відповідності референтному препарату, що дозволяє компанії впевнено виходити на міжнародний фармацевтичний ринок.

Світові виклики та високі стандарти якості

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), нині провідними причинами смерті населення планети є ішемічна хвороба серця та інсульт. Боротьба із серцево-судинними захворюваннями є найбільшим викликом сучасної медицини і фармацевтики. «Дарниця» готова запропонувати рішення для його подолання. Стратегія компанії визначає три пріоритети розвитку продуктового портфеля: кардіологія, неврологія та вирішення проблем болю. У 2012 р. компанія вже представила 10 нових брендів у 12 лікарських формах, до кінця поточного року на ринок вийдуть ще 11 брендів, у 2020 р. заплановано випустити 14 нових препаратів у 29 лікарських формах. Зараз на різних етапах розробки і впровадження перебувають понад 60 лікарських засобів. Усі препарати компанії «Дарниця» виробляються відповідно до вимог Належної виробничої практики (GMP, Good manufacturing practice) – міжнародного стандарту якості для фармацевтичного виробництва. Протягом останніх 3 років компанія отримала 5 позитивних висновків про відповідність умов виробництва лікарських засобів вимогам GMP від регуляторних органів України й інших європейських держав. Про високий рівень стандартів якості виробництва свідчить також те, що ВООЗ обрала «Дарницю» для проведення навчання інспекторів із GMP.

Таким чином, фармацевтична компанія «Дарниця» стала лідером вітчизняного фармацевтичного ринку завдяки постійному вдосконаленню технологічних процесів і безкомпромісному дотриманню стандартів якості. Майбутні досягнення компанії лежать у площині міжнародної фармацевтики та розвитку виробництва складних генериків.

Сорбіфер Дурулес

Препарат заліза №1 в Україні*

- **Рекомендований для лікування та профілактики залізодефіцитних станів, у тому числі у вагітних та жінок, що годують груддю** [1, 2, 3, 4]
- **Краще переноситься завдяки технології повільного вивільнення** [2, 3]

ПОКАЗАННЯ: профілактика і лікування залізодефіцитної анемії

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ: 1–2 таблетки на добу [5]

*За даними Моріон — лідер в упаковках та грошовому вимірі в АТС B03 A (пероральні препарати) у 2010–2016 рр.

1. Хаскіна С.В., І.Г. Юрданова «Залізодефіцитні анемії та вагітність», Здоров'я жінки №4/2010. 2. Ю.В.Марушко «Залізодефіцитні стани у дітей на сучасному етапі», Здоров'я України «Педіатрія. Акушерство. Гінекологія». №1/2010. 3. Ю.В. Давыдова «Профилактика и лечение железодефицитной анемии препаратом Сорбифер Дурулес у беременных женщин с нарушениями тиреоидного гомеостаза», Здоровье женщины, №6/2009. 4. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Залізодефіцитна анемія. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 709 від 02.11.2015 р. 5. Інструкція для медичного застосування.

Склад. 1 таблетка містить: 320 мг заліза сульфату безводного (еквівалент 100 мг Fe II), 60 мг аскорбінової кислоти.
Фармакотерапевтична група. Антианемічні засоби; препарати заліза, різні комбінації. B03A E10.
Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою, з модифікованим вивільненням.
Побічні реакції. Можуть виникати порушення з боку травного тракту: нудота, діарея, запор, біль у шлунку. Можливі алергічні реакції.
Умови відпуску. За рецептом.
Виробник: ЗАТ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД ЕГІС. Р.П. № UA/0498/01/01.
Інформація для професійної діяльності лікарів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної практики.
Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.
Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38

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

Редакційна колегія

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

В.Г. 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 ПП «МАСТЕР ПРИНТ»,
м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 10.
Підписано до друку 21.10.2019.
Замовлення № 9301. 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).

XX Національний конгрес кардіологів України: акцент на проблемі коморбідності й огляд настанов ESC 2019

За матеріалами наукового форуму, 25-27 вересня, м. Київ

Наприкінці вересня в столиці Україні відбулася наймасштабніша подія для вітчизняної кардіологічної спільноти – XX Національний конгрес кардіологів.

Проблемі коморбідності була присвячена доповідь **директора ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), академіка НАМН України, доктора медичних наук, професора Володимира Миколайовича Коваленка**. Розпочинаючи виступ, доповідач відзначив, що питання коморбідності та персоніфікованого підходу до пацієнта наразі залишаються недослідженими. Американський епідеміолог Алван Фейнштейн уперше визначив коморбідність як додаткову клінічну картину, що вже існує або може проявитися самостійно, незалежно від основної хвороби, та завжди від неї відрізняється. Відтак, коморбідність – це не просто поєднання декількох захворювань, а нові механізми, клінічні прояви й ускладнення, не властиві основній патології, гірший перебіг останньої та негативний вплив на тривалість і якість життя. Поширеність коморбідності збільшується з віком: понад 80% осіб старших вікових груп мають коморбідні стани (Caughey G. et al., 2008). На 2012 рік коефіцієнт коморбідності в Україні дорівнював ≥2, тобто на одного дорослого припадало щонайменше дві хвороби.

Патофізіологічною основою коморбідності є декілька загальних синдромів, як-от запалення, порушення імунного статусу або гомеостазу. Професор В.М. Коваленко назвав декілька патогенетичних платформ коморбідності, а саме метаболічний синдром, діабет і прediабет, дисфункція щитоподібної залози та порушення обміну сечової кислоти, які прискорюють прогресування атеросклерозу та розвиток його ускладнень, призводять до виникнення аритмій, кардіоміопатії та серцевої недостатності (СН), а отже, значно підвищують ризик смерті.

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) часто поєднуються з хворобами кістково-м'язової системи, що значно підвищує імовірність необґрунтованого використання нестероїдних протизапальних препаратів, глюкокортикоїдів, імуносупресантів. Як наслідок, збільшується ризик артеріальної гіпертензії (АГ), гострого коронарного синдрому (ГКС), аритмій та СН.

Ще однією проблемою, яка набула особливої актуальності в Україні після виникнення конфлікту на сході, є стрес-асоційовані стани. До психосоціальних розладів відносять посттравматичні стресові розлади, низький соціально-економічний статус, соціальну ізоляцію, хронічний стрес на роботі чи в сім'ї, депресію, тривожність (Чабан О.С., 2017). Вони часто пов'язані з поведінковими факторами ризику ССЗ – нездоровим способом життя (Piepoli M. et al., 2016).

Для вирішення проблеми коморбідності доповідач запропонував зосередитися на декількох напрямах. По-перше, слід упроваджувати популяційні стратегії профілактики; по-друге, необхідний синдромальний підхід до лікування, що дозволить зменшити кількість ліків, які призначаються пацієнту. Попередити або обмежити виникнення коморбідності може своєчасне хірургічне лікування (інтервенційна кардіологія). Перспективним напрямом є створення нових ліків, здатних впливати одразу на декілька механізмів і нові ознаки коморбідної патології. Вагомим фактором є прихильність пацієнта до лікування. В осіб похилого віку треба надавати перевагу пацієнт-орієнтованому підходу, уникати поліпрагмазії й обов'язково оцінювати функцію печінки і нирок до початку терапії. У випадку психосоціальної коморбідності вирішальне значення мають довіра до лікаря і психотерапія. Важливо створювати мультидисциплінарні команди, які є світовим стандартом високоспеціалізованої допомоги.

Визначення патогенетичної платформи коморбідності дозволить прогнозувати можливі порушення в пацієнта, щоб запобігати їх розвитку. Мультифакторність коморбідності дає величезний пул інформації, який неможливо проаналізувати за умов поліморбідності. З огляду на це важливо впроваджувати сучасні цифрові технології, які базуються та інноваційній концепції аналізу так званих великих даних (big data), що дасть змогу персоналізувати лікування. З цією метою минулого року при Всеукраїнській асоціації кардіологів створено робочу групу із цифрових технологій. На останньому Європейському конгресі кардіологів продемонстровано проведення ультразвукового дослідження (УЗД) серця на звичайному мобільному телефоні, що суттєво спрощує діагностику, дає можливість динамічного спостереження та зменшує витрати. Спеціальні мобільні додатки можна використовувати і для популяризації здорового способу життя, покращення доступу пацієнтів до спеціалістів, медичної інформації й освітніх програм (Brasier N. et al., 2018). На закінчення виступу професор В.М. Коваленко наголосив, що подолати проблему коморбідності можна, об'єднавши зусилля різних спеціалістів та йдучи в ногу зі світовою кардіологією.

Огляд оновлених настанов Європейського товариства кардіологів (ESC) щодо ведення хронічного коронарного синдрому (ХКС) представив **науковий керівник відділу симптоматичних гіпертензій ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, доктор медичних наук, професор Юрій Миколайович Сіренко**. На правах рецензента він найперше зосередився на змінах у термінології, повідомивши присутнім, що термін «стабільна стенокардія» змінено на «хронічний коронарний синдром». Утім, термін ГКС для опису ситуації, пов'язаної з нестабільністю бляшки, що супроводжується динамічним або постійним блокуванням коронарної артерії і зумовлює гостру ішемію міокарда, є усталеним. Побутувала думка, що за відсутності симптомів нічого не відбувається. Насправді атеросклероз – це прогресуючий і динамічний процес. Застосування статинів забезпечує його регрес або уповільнює атеросклеротичні зміни. Пацієнтам, які пережили ГКС, притаманні швидке прогресування, значне підвищення ризику та погана модифікація факторів ризику, що суттєво збільшує імовірність подальших несприятливих подій і смерті. За умов проведення реваскуляризації та належного контролю всіх факторів ризику, ризик майбутніх подій і смерті буде низьким, а тривалість життя – довшою. До того ж на сьогодні немає критеріїв оцінки стабільності бляшки.

Другий момент стосувався того, що в попередніх настановах ESC 2013 та в рекомендаціях Української асоціації кардіологів розглядалося таке поняття, як передтестова імовірність ішемічної хвороби серця (ІХС), яке у вітчизняній клінічній практиці майже не використовувалося. Цей феномен включає такі різновиди клінічних проявів: типовий і нетиповий ангінозні синдроми, неангінальний синдром і задишку. У настановах 2019 року визначено імовірність точності діагнозу ХКС за цими клінічними проявами залежно від віку і статі пацієнта. Такий підхід дозволяє знизити витрати на непотрібні дорогі чи інвазивні обстеження за умов імовірності наявності хвороби <15%.

Запропоновано 6 типових клінічних сценаріїв перебігу ХКС: підозра на ІХС і стабільні симптоми стенокардії або задишки; початок хронічної СН або дисфункція лівого шлуночка; стабільні симптоми до 1 року після ГКС із реваскуляризацією та без такої; стабільні симптоми >1 року після встановлення діагнозу або реваскуляризації; підозра на вазоспастичну чи мікроваскулярну форму хвороби; асимптомний перебіг (патологію виявили на підставі скринінгу).

Початкові діагностичні тести повинні базуватися на імовірності ІХС, характеристиках пацієнта та доступності методів діагностики. Перелік рекомендованих тестів включає неінвазивну функціональну візуалізацію ішемії міокарда або комп'ютерну томографічну (КТ) ангіографію. Інвазивна ангіографія для діагностики ІХС рекомендована хворим із високою клінічною ймовірністю та вираженими симптомами, рефрактерними до фармакотерапії, або з типовою стенокардією з низьким порогом фізичного навантаження і клінічно високим ризиком ускладнень. Інвазивна функціональна оцінка має застосовуватися для оцінки стенозів перед реваскуляризацією, крім стенозів >90% діаметра (клас доказів I). Інвазивну коронарографію або КТ-ангіографію варто проводити у випадку сумнівного діагнозу після неінвазивних тестів (IIa). Інвазивна коронарографія не проводиться, коли інші тести вказують на малу імовірність ХКС (III). Навантажувальні тести (велоергометрія, тредміл-тест) перейшли з діагностичних у категорію тестів для оцінки ризику (IIb).

Що стосується лікування, то нітрати тривалої дії (НТД) слід розглядати після спроби терапії бета-блокаторами (ББ) та/або недигідропіридиновими (НДП) блокаторами кальцієвих каналів (БКК) (IIa). Наступним кроком є призначення нікорандилу, ранолазину, івабрадину або триметазидину (IIa). Можна розглядати комбінацію ББ або БКК з препаратами другої лінії (IIb).

Запропоновано алгоритм прийняття рішення про проведення реваскуляризації після інвазивного дослідження, яке вимагає документованого підтвердження ішемії та оцінки функціонального резерву.

Змінилися й рекомендації щодо антитромботичної терапії. Пацієнтам із синусовим ритмом показана ацетилсаліцилова кислота (АСК), за необхідності можна додати другий антитромботичний препарат (IIa); при фібриляції передсердь (ФП) – антикоагуляція з перевагою нових оральних антикоагулянтів (НОАК). Якщо пацієнту проводилося черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) зі встановленням стента будь-якого типу, треба відмінити АСК до 1 тиж і призначити подвійну терапію – ОАК + клопідогрель – за умов низького ризику тромбозу стента чи якщо ризик кровотечі перевищує ризик тромбозу (IIa, рівень доказів B). Потрійна терапія (АСК + клопідогрель + ОАК) упродовж ≥1 міс показана пацієнтам, у яких ризик тромбозу стента перевищує ризик кровотечі; тривалість лікування визначається індивідуально, переважно ≤6 міс (IIa, C). Для попередження серцевих подій показані статини (I, A), езетиміб (I, B) та інгібітори PCSK9 (I, A). Хворим на діабет рекомендовано інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2 типу (iSGLT2) або агоністи рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP1-RA) (I, A).

Ці настанови розміщено на офіційному сайті ESC у відповідному розділі (www.escardio.org/guidelines).

Нову редакцію рекомендацій щодо ведення дисліпідемії проаналізувала **науковий керівник відділу дисліпідемій ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, доктор медичних наук, професор Олена Іванівна Мітченко**. За її словами, для оцінки ризику й надалі застосовується шкала SCORE, критерії категорій високого, промірного та низького ризику залишилися без змін. Проте як модифікатори ризику розглядаються атеросклеротичні бляшки в сонних та/або стегнових артеріях, виявлені при УЗД, або кальцій-скоринг коронарних артерій, встановлений методом КТ.

Найголовнішою зміною в настановах 2019 року в порівнянні з попередніми є більш жорсткі цільові рівні (ЦР) холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ). Для вторинної профілактики в пацієнтів із дуже високим ризиком цільовим тепер слід вважати рівень ХС ЛПНЩ ≤1,4, а не 1,8 ммоль/л; для групи високого ризику – ≤1,8 замість 2,6 ммоль/л, для осіб з помірним ризиком – ≤2,6 замість 3,0 ммоль/л (I, A). Первинна профілактика також вимагає агресивного зниження ХС ЛПНЩ ≤1,4 ммоль/л для осіб із дуже високим ризиком (I, C) і пацієнтів із сімейною гіперхолестеринемією (СГХЕ) (IIa, C). Що стосується пацієнтів з атеросклеротичним ССЗ, які перенесли судинну подію, то за умов високої імовірності повторної події на фоні максимально переносимої дози статинів рекомендованим ЦР ХС ЛПНЩ є <1,0 ммоль/л (IIb, B).

Нещодавно в Парижі (Франція) відбулася дискусія провідних експертів, за результатами якої було зроблено висновок: незважаючи на можливість досягнення таких наднизьких рівнів під впливом інгібіторів PCSK9 у двох дослідженнях FOURIER та ODYSSEY, у реальній клінічній практиці це проблематично. За результатами дослідження EUROASPIRE V, 68% європейців з ІХС, які приймали

ліпідознижувальну терапію, не досягали навіть попередніх ЦР ХС ЛПНЩ (<1,8 ммоль/л). Дослідження CASCADE FH, результати якого будуть опубліковані у жовтневому випуску журналу Atherosclerosis, включало хворих на СГХЕ, для яких рекомендовані ЦР ХС ЛПНЩ тепер становлять <1,4 ммоль/л. З-поміж них 52% не наблизилися навіть до рівня <2,6 ммоль/л, а 78% – рівня <1,8 ммоль/л. Ці цифри свідчать про те, оновлені рекомендації щодо ЦР важко втілити в клінічну практику. «Відтак, ми не вимагаємо від кардіологів швидкого досягнення нових цільових рівнів», – резюмувала професор О.І. Мітченко.

Лікувальний алгоритм передбачає визначення серцево-судинного ризику. Якщо лікування не потрібне, надаються рекомендації щодо зміни способу життя. Якщо лікування показане, призначають високі дози статинів → додають езетиміб → інгібітор PCSK9. Якщо раніше такий трикроковий комбінований підхід стосувався лише хворих на СГХЕ, то нині йдеться про всіх пацієнтів із високим рівнем ХС ЛПНЩ, які не досягають бажаного зниження на максимально переносимій дозі статинів. Статини надалі не рекомендовано жінкам фертильного віку і тим, хто планує вагітність.

Для пацієнтів із дуже високим ризиком і ГКС рекомендовано статини, другий крок – езетиміб. Якщо через 4-6 тиж такої терапії ЦР ХС ЛПНЩ не досягнуто, рекомендовано інгібітори PCSK9 (I, B). Можна розглядати і більш раннє призначення останніх, ще під час госпіталізації (IIa, C).

Що стосується людей похилого віку, то статини слід обов'язково призначати особам віком до 75 років (I, A), а також особам віком >75 років за умов високого та дуже високого ризику навіть для первинної профілактики (IIb, B). При діабеті рекомендовано такі ж ЦР ХС ЛПНЩ і такий же підхід до терапії, як і в разі ІХС. У випадку гіпертригліцеридемії >2,3 ммоль/л рекомендовано статини (I, B). Для пацієнтів із високим / дуже високим ризиком, які не досягли ЦР на фоні статинотерапії, рекомендовано ікосапент етил – високоочищений етиловий ефір ейкозапентаєнової кислоти в дозі 2 г двічі на добу в поєднанні зі статинами (IIa, B). Повний текст рекомендацій опубліковано в European Heart Journal; також він доступний на сайті Українського товариства з атеросклерозу: www.atheroorg.ua.

Оновлені рекомендації щодо ведення діабету, передіабету та ССЗ як рецензент розглянула **почесний член ESC, головний науковий співробітник ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, доктор медичних наук, професор Олена Геннадіївна Несукай**. Насамперед вона привернула увагу аудиторії до змін у новій версії настанов у порівнянні з редакцією 2013 року. Йдеться про узгодження ЦР артеріального тиску (АТ) з положеннями настанов ESC/ESH 2018 та рекомендаціями щодо індивідуального визначення ЦР АТ у хворих на діабет: систолічний АТ має бути <130 мм рт. ст., у разі доброго самопочуття – до 120 мм рт. ст.; в осіб віком понад 65 років – у діапазоні 130-139 мм рт. ст. (I); для пацієнтів з високим ризиком цереброваскулярних подій або хронічної хвороби нирок (ХХН) – <130 мм рт. ст. (IIb). Діастолічний АТ повинен бути у межах <80 мм рт. ст., але не <70 мм рт. ст. для всіх пацієнтів (I). Ще однією зміною в документі є нижчі ЦР ХС ЛПНЩ у хворих на діабет: <2,5 ммоль/л за умови помірного ризику, <1,8 та <1,4 ммоль/л при високому та дуже високому ризику відповідно або ≥50% від початкового рівня (I).

Призначення АСК для первинної профілактики може розглядатися лише у хворих на діабет із високим і дуже високим ризиком за відсутності протипоказань (IIb). Конкретизовано показання до призначення метформіну: діабет 2 типу, надмірна маса тіла, помірний ризик та відсутність ССЗ (IIa). Якщо раніше при ФП можна було використовувати всі антикоагулянти, то тепер перевагу мають НОАК дабігатран, ривароксабан, апіксабан (I). Цілий розділ присвячено реваскуляризації міокарда. Принципи її проведення при діабеті такі ж, як в інших пацієнтів відповідно до настанов ESC 2018 щодо реваскуляризації. У більшості випадків аортокоронарне шунтування має переваги та більш високий рівень доказовості в порівнянні із ЧКВ.

Для профілактики ССЗ та сповільнення конверсії передіабету в діабет рекомендовано модифікацію способу життя (I). Показаний контроль глікемії з використанням самоконтролю (IIa) та уникненням гіпоглікемії (I).

Ведення АГ полягає в модифікації способу життя, пріоритетному призначенні блокаторів ренін-ангіотензинової системи (РАС), а не ББ чи діуретиків, в осіб із передіабетом. Доповідач зауважила, що призначення ББ із вазодилатуючими властивостями (небіволол, карведилол) не підвищує ризик виникнення діабету. Більшість хворих потребує комбінованої терапії, що повинна включати блокатор РАС із БКК або тіазидоподібним діуретиком (I). Для корекції терапії доцільні домашній самоконтроль АТ або 24-годинний моніторинг АТ (IIa).

Для досягнення ЦР ліпідів рекомендовано статини, за необхідності або в разі поганої переносимості – езетиміб, третій крок – інгібітори PCSK9, котрі мають доказовість не тільки щодо додаткового зниження рівня ліпідів, а й щодо покращення клінічних наслідків і зменшення серцево-судинної смертності.

Діабет значно підвищує ризик мікро- та макросудинних ускладнень, з якими краще корелюють показники глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}), тому рекомендовано досягнення ЦР HbA_{1c} <7%. На підставі нових доказів протидіабетичні препарати розглядають в аспекті безпеки та зменшення ризику ССЗ. Зокрема, iSGLT2 емпагліфлозин, канагліфлозин, дапагліфлозин або GLP1-RA ліраглутид, семаглутид, дулаглутид показані хворим на діабет із високим / дуже високим ризиком, оскільки зменшують імовірність серцево-судинних подій. Емпагліфлозин та дулаглутид зменшують ризик смерті (I). Натомість саксагліптин не рекомендовано хворим на діабет із високим ризиком (III).

У настановах також переглянуто категорії ризику у хворих на діабет і запропоновано оновлений алгоритм вибору гіпоглікемічної терапії залежно від ССЗ і початкового застосування меторфміну.

З новим переглядом настанов можна ознайомитися за посиланням: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486.

Науковий керівник відділу аритмій серця ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, доктор медичних наук, професор Олег Сергійович Сичов висвітлив основні положення нової редакції рекомендацій щодо ведення суправентрикулярної тахікардії. Доповідач нагадав присутнім, що, хоча з часу публікації останніх настанов минуло вже 16 років, під час презентації оновленого документа було вказано на дуже малу кількість рандомізованих досліджень у цьому напрямі.

Що стосується новацій, то, по-перше, івабрадин у вигляді монотерапії та в комбінації з ББ слід розглянути в симптомних пацієнтів із синусовою тахікардією (IIa), а також для хронічної терапії ортостатичної тахікардії та фокальної передсердної тахікардії (ФПТ) (IIb). По-друге, внутрішньовенне введення ібутиліду рекомендоване при пароксизмах ФПТ (IIb), а також для конверсії тріпотіння передсердь (ТП) (I). Ризик тромбозу та тромбоемболії при ТП такий, як і при ФП, тому доцільно призначати антикоагулянти (IIa). Ще одним нововведенням, з яким професор О.С. Сичов не зовсім погоджується, є можливість проведення високочастотної стимуляції для припинення ТП лише за наявності імплантованого водія ритму чи кардіовертера-дефібрилятора (I). У зв'язку з тим, що таку процедуру проводять лише в установах зі значним досвідом роботи та можливістю проведення дефібриляції і надання екстреної допомоги, такі обмеження є великим перебільшенням.

Електрофізіологічне дослідження має розглядатися для стратифікації ризику в осіб із симптомною преекзитацією (IIa). До категорії високого ризику відносять пацієнтів із тривалістю інтервалу R-R <250 мс при ФП у поєднанні з ефективним рефрактерним періодом додаткових шляхів <250 мс. Оскільки за цих умов є можливість виникнення шлуночкової тахікардії, навіть асимптомним пацієнтам показана катетерна абляція (КА) (I). Пацієнтам з асимптомною преекзитацією та дисфункцією лівого шлуночка через електричну диссинхронію також рекомендована КА (I). Через ризик тахікардитичної кардіоміопатії (ТКМ) у випадках рефрактерної аритмії показана абляція атріовентрикулярного вузла з подальшою імплантацією кардіостимулятора (I).

Рекомендовано уникати призначення антиаритмічних засобів вагітним у I триместрі (I). Для профілактики суправентрикулярної тахікардії за відсутності WPW-синдрому можна призначати верапаміл або блокатори β_1-рецепторів, за винятком атенололу (IIa). Вагітним із WPW-синдромом без ішемічної або структурної патології серця можна призначити флекаїнід або пропафенон (IIa). Аміодарон виключено, КА краще проводити до вагітності, а невідкладна кардіоверсія – найбільш безпечний спосіб відновлення синусового ритму у вагітних. Можливе також проведення вагусних маневрів і призначення аденозину в спеціалізованих центрах.

Для хронічної терапії рекурентної ФПТ рекомендована КА, особливо за умов безперервної аритмії або ризику ТКМ (I, B). При макроріентрі передсердній тахікардії з ТП та супутньою ФП рекомендовано антикоагулянти, як при ФП (I, B). Пацієнтам із симптомними рекурентними епізодами ТП (I, A), персистуючим ТП або систолічною дисфункцією лівого шлуночка внаслідок ТКМ (I, B) показана КА.

Для кожного виду аритмії запропоновано алгоритми терапії. Більш детальну інформацію про це можна знайти в журналі «Аритмологія» (2019, № 3) або на сайті ESC.

Настановам щодо ведення гострої легеневої емболії присвятив свій виступ **почесний член ESC, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор Олександр Миколайович Пархоменко**. Він повідомив, що документ 2019 року є оновленим варіантом рекомендацій, опублікованих 2014 року. При цьому нова редакція не містить кардинальних змін, які б не відповідали стратегії, що вже реалізується в Україні.

Щодо нових положень, то насамперед усім пацієнтам із погіршенням гемодинаміки слід проводити рятівну тромболітичну терапію (I). Як альтернативу доцільно розглядати хірургічну емболектомію або катетерне лікування (IIa).

D-димер має більше значення для виключення діагнозу тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), ніж для його підтвердження, тож за умов кардіогенного шоку D-димер не треба визначати. Він також має певне прогностичне значення у вагітних і породіль. Запропоновано діагностичні значення D-димеру відповідно до віку, які можна використовувати при клінічній підозрі на ТЕЛА (IIa).

Раніше не треба було проводити подальше обстеження пацієнтів із безсимптомною ТЕЛА й оцінювати в них ризик її повторення та післяемболічної легеневої гіпертензії. Тепер цю рекомендацію віднесено до класу IIb. Для діагностики доцільно проводити компресійну ультрасонографію (IIa). Вентиляційно-перфузійна сцинтиграфія легень має значення і може розглядатися (IIb), хоча в Україні має обмежене застосування. Збільшується діагностичне значення візуалізації правого шлуночка в пацієнтів, які належать до низьких градацій за PESI (IIa). Треба також використовувати валідовані шкали для оцінки тяжкості ТЕЛА (IIb).

Як антикоагуляцію раніше всім хворим рекомендували низькомолекулярний гепарин (НМГ), наразі за підозри на ТЕЛА хворим низького ризику відразу призначають НОАК (апіксабан, дабігатран, едоксабан або ривароксабан) (I). Створення мультидисциплінарних команд для ведення пацієнтів із високим-середнім ризиком (IIa) більш поширене за кордоном, хоча в Україні також є подібні спроби. Для гемодинамічної підтримки може розглядатися екстракорпоральна оксигенація крові (IIb), яку в Україні можна провести лише в чотирьох медичних закладах.

Щодо хронічного лікування та вторинної профілактики, то залишається тільки одне абсолютне показання до застосування антагоністів вітаміну К у пацієнта з ТЕЛА – антифосфоліпідний синдром (I). В інших випадках краще застосовувати НОАК (IIa). Що стосується тривалості лікування, то тепер рекомендований показник становить 3-6 міс, а в певних когортах – довше. Якщо терапія триває понад 6 міс, дози НОАК можна зменшувати. Наприклад, доведено, що доза ривароксабану 10 мг знижує ризик повторних епізодів у порівнянні з плацебо на 82%.

Пацієнтам із раком показані НМГ упродовж ≥6 міс (IIa, A). Доведена ефективність едоксабану (IIa, B) та ривароксабану (IIa, C), за винятком випадків раку шлунково-кишкового тракту.

Під час вагітності й лактації не рекомендовано застосовувати НОАК (III, C), для хронічної терапії показані НМГ (I, B), а в гострій стадії – тромболізис або хірургічна емболектомія жінкам з високим ризиком (IIa, C).

Запропоновано й оновлений алгоритм ведення гострої ТЕЛА. Еноксапарин застосовують у дозі 1,5 мг/кг 1 раз на добу в пацієнтів без ускладнень із низьким ризиком рецидиву або в осіб із кліренсом креатиніну 15-30 мл/хв. Можна призначати фондапаринукс у дозі 7,5 мг для осіб із масою тіла до 100 кг та 10 мг для осіб вагою понад 100 кг. Інші принципи лікування суттєво не змінилися. Повний текст настанов опубліковано у European Heart Journal (https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405).

Підготувала ***Ольга Королюк***

ESC European Society of Cardiology

ESC GUIDELINES

Спільні рекомендації ESC та EASD щодо діабету, передіабету та ССЗ: акцент на агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1

Поширеність цукрового діабету (ЦД) в усьому світі продовжує зростати, досягаючи в окремих країнах, як-от Китай, Індія, 10%. За статистичними оцінками, у 2017 р. на ЦД 2 типу страждали 60 млн дорослих європейців, причому в половини з них захворювання залишалося недіагностованим. Прогнози стверджують, що до 2045 р. ЦД 2 типу матимуть понад 600 млн осіб, і в такої ж кількості населення розвинеться передіабет (International Diabetes Federation, 2017).

Метааналіз 102 проспективних досліджень виявив, що ЦД (дані щодо типу діабету не враховувалися) супроводжується двократним зростанням ризику несприятливих судинних подій (ішемічної хвороби серця (ІХС), ішемічного інсульту, смерті внаслідок васкулярної патології) незалежно від інших факторів ризику (The Emerging Risk Factor Collaboration, 2010). Зростання ризику ІХС спостерігається у разі рівня глюкози ≥7 ммоль/л і є паралельним збільшенню глікемії.

Рекомендації Європейського товариства кардіологів (ESC), укладені спільно з Європейською асоціацією з вивчення діабету (EASD) й опубліковані цьогоріч наприкінці серпня, мають на меті покращити профілактику серцево-судинних захворювань (ССЗ) і ЦД, а також лікування пацієнтів із ССЗ та ЦД або ризиком розвитку ЦД. Від часу публікації попередньої редакції рекомендацій (2013) було оприлюднено результати низки досліджень, присвячених кардіоваскулярній безпеці препаратів, що застосовуються для терапії ЦД 2 типу. Результати цих досліджень вражають, оскільки в них було виявлено не лише безпеку, а й сприятливий вплив зазначених засобів на перебіг ССЗ. У поточному перегляді рекомендацій (2019) представлені новітні дані з питань запобігання впливу ЦД на серце й судини та лікування наслідків цього впливу. У пропонованому огляді окреслено аспекти застосування нових цукрознижувальних засобів, передусім агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1).

Контроль глюкози з досягненням цільових показників глікованого гемоглобіну (HbA_{1c} <7,0% або <53 ммоль/моль) знижує частоту мікроваскулярних ускладнень у пацієнтів із ЦД. У спрощеному вигляді терапевтичні засоби для лікування гіперглікемії можна розділити на 5 груп: препарати, що збільшують чутливість до інсуліну (метформін, піоглітазон); препарати, що стимулюють синтез інсуліну (інсулін, препарати сульфонілсечовини, меглітиніди); препарати, що впливають на інкретини (арГПП-1 й інгібітори дипептидилпептидази-4); інгібітори всмоктування глюкози в шлунково-кишковому тракті (акарбоза); інгібітори зворотного захоплення глюкози в нирках. Алгоритм вибору оптимального цукрознижувального засобу в пацієнтів із ЦД 2 типу та ССЗ представлено в таблиці.

Загалом для пацієнтів із ЦД 2 типу та ССЗ або високим / дуже високим кардіоваскулярним ризиком рекомендовані такі нові цукрознижувальні засоби, як інгібітори натрій-глюкозного котранспортера-2 (ІНГК-2; емпагліфлозин, канагліфлозин, дапагліфлозин) та арГПП-1 (ліраглутид, семаглутид, дулаглутид). Застосування цих препаратів зменшує ризик кардіоваскулярних подій. Ліраглутид також рекомендований цим хворим з метою зниження смертності.

Вплив арГПП-1 на перебіг ССЗ та розвиток кардіоваскулярних подій у пацієнтів із ЦД і високим кардіоваскулярним ризиком вивчався в 7 масштабних клінічних дослідженнях. Зокрема, учасників дослідження LEADER (n=9340; 81% – із ССЗ в анамнезі) було рандомізовано на групи ліраглутиду (0,6-1,8 мг 1 р/добу) та плацебо на фоні прийому інших цукрознижувальних засобів. Через 3,1 року було виявлено, що прийом ліраглутиду забезпечував істотне (на 13%) зниження частоти розвитку комбінованої кінцевої точки (кардіоваскулярна смерть, нефатальний інфаркт міокарда, нефатальний інсульт). Крім того, ліраглутид достовірно зменшував кардіоваскулярну та загальну смертність (на 22 та 15% відповідно) (Marso S.P. et al., 2016). Подальший аналіз дозволив з'ясувати, що на тлі прийому ліраглутиду спостерігалися нижчі рівні розвитку та прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН) (Mann J.F. et al., 2017). Хоча механізми, за рахунок яких арГПП-1 знижують частоту несприятливих кардіоваскулярних подій, точно не встановлені, однією з причин позитивного впливу цих засобів на серцево-судинну систему може бути значна тривалість напіврозпаду діючої речовини. Слід також зазначити, що арГПП-1 покращують інші параметри кардіоваскулярного здоров'я, зокрема знижують систолічний артеріальний тиск, сприяють зменшенню маси тіла, мають власні сприятливі вазо- та кардіотропні ефекти (Nauck M.A. et al., 2017). Кардіоваскулярні переваги арГПП-1 ґрунтуються переважно на зниженні кількості несприятливих подій, пов'язаних з атеросклерозом.

Важливо, що відповідно до даних плацебо-контрольованих досліджень, усім арГПП-1 властива нейтральна дія на ризик госпіталізації з приводу серцевої недостатності, завдяки чому можливе їх застосування у пацієнтів із цим ускладненням ССЗ (Maruthur N.M. et al., 2016; Bain S. et al., 2017).

Окремим контингентом пацієнтів є особи з ХХН, що розвивається на тлі ЦД. Така коморбідна патологія асоціюється з надзвичайно високим ризиком ССЗ (The Emerging Risk Factor Collaboration, 2010) та потребує відповідного лікування. За визначенням, ХХН являє собою зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) <60 мл/хв/1,73 м^2 та/або стійку протеїнурію (співвідношення альбумін/креатинін у сечі >3 мг/ммоль), які зберігаються понад 90 днів. Нормалізація глікемії може знизити ризик прогресування нефропатії (Wong M.G. et al., 2016), але досягти нормальних рівнів глюкози в пацієнтів із діабетичною ХХН досить складно. Причиною цього є те, що зменшення ШКФ обмежує застосування певних пероральних цукрознижувальних засобів (Roussel R. et al., 2015). Наприклад, метформін вважається сприятливим для пацієнтів із ХХН 1-3 стадії, однак тайванське обсерваційне дослідження зафіксувало зростання смертності на 35% у пацієнтів із ХХН 5 стадії, які приймали метформін (Hunq S.C., 2015). Таким чином, пацієнтам із ШКФ на рівні 30 мл/хв/1,73 м^2 слід призначати метформін з обережністю. Своєю чергою, ХНН може спричиняти накопичення препаратів сульфонілсечовини, які виводяться нирками, підвищуючи тим самим імовірність розвитку гіпоглікемії (Scheen A.J., 2013). У міру погіршення функції нирок зростає роль інсуліну в досягненні глікемічного контролю, зокрема в пацієнтів на межі призначення нирковозамісної терапії. арГПП-1 ліраглутид, дулаглутид, семаглутид можуть застосовуватися за умов ШКФ >15 мл/хв/1,73 м^2. Слід зауважити, що, відповідно до новітніх досліджень, ліраглутид характеризується нефропротекторною дією (Marso S.P. et al., 2016).

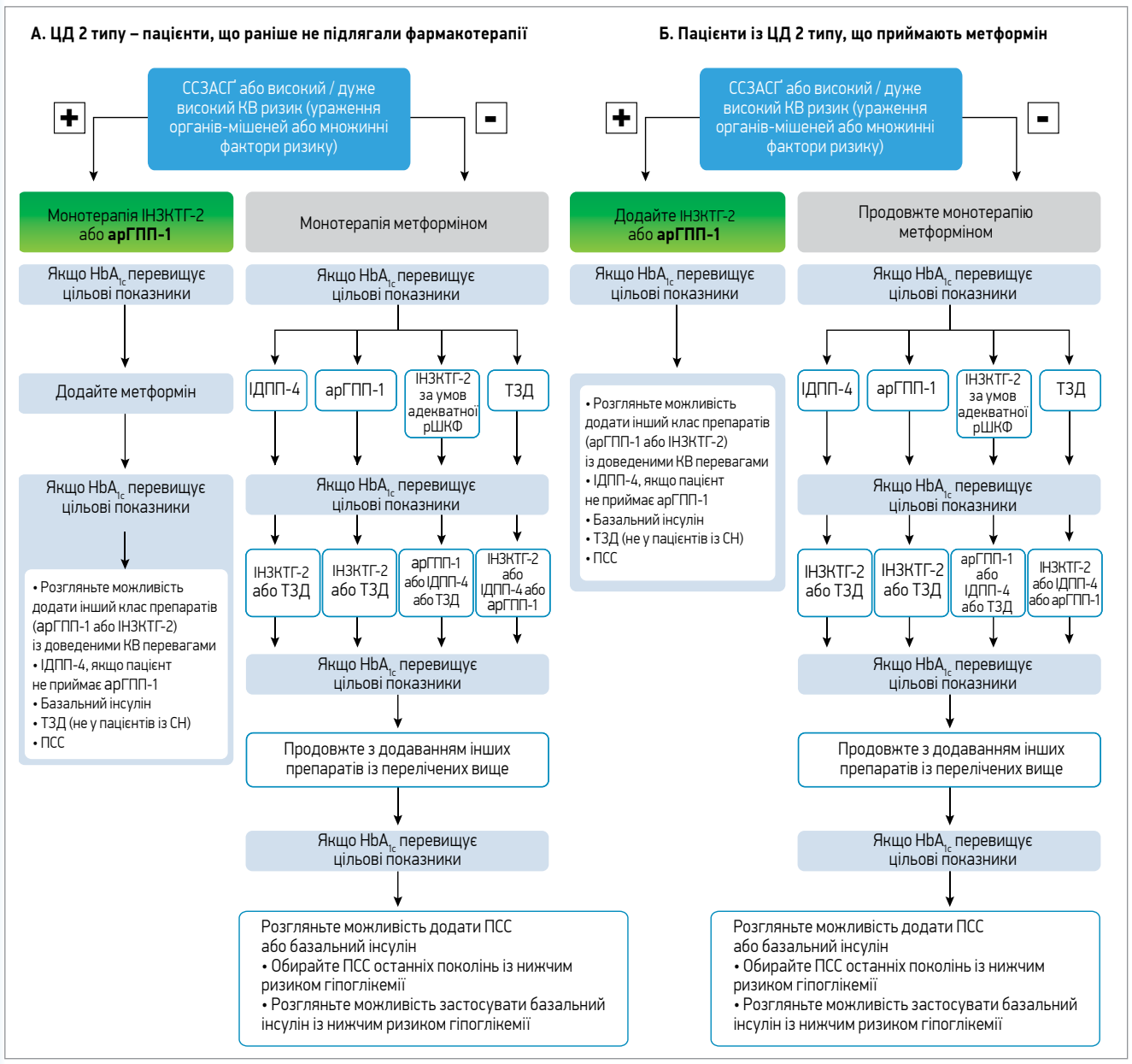


Рис. Алгоритм лікування пацієнтів із ЦД 2 типу та ССЗАСГ або високим / дуже високим КВ ризиком

Примітки: ССЗАСГ – серцево-судинні захворювання атеросклеротичного ґенезу; КВ – кардіоваскулярний; ІНЗКТГ-2 – інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози-2; арГПП-1 – агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1; ІДПП-4 – інгібітори дипептидилпептидази-4; ТЗД – тіазолідиндіони; СН – серцева недостатність; ПСС – препарати сульфонілсечовини; рШКФ – розрахована швидкість клубочкової фільтрації; HbA_{1c} – глікований гемоглобін.

Довідка «ЗУ»

Єдиним ліраглутидом на фармацевтичному ринку України є препарат Віктоза («Ново Нордіск», Данія). Відмінні цукрознижувальні, а також кардіоваскулярні та нефропротекторні властивості лікарського засобу Віктоза обґрунтовують доцільність його застосування в пацієнтів із ЦД та ССЗ або високим / дуже високим кардіоваскулярним ризиком.

Повний текст рекомендацій доступний онлайн за посиланням:
2019 ESC Guidelines on Diabetes, Pre-Diabetes, and Cardiovascular Diseases Developed in Collaboration With the EASD: The Task Force for Diabetes, Pre-Diabetes, and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J 2019; Aug 31: [Epub ahead of print].

Підготувала ***Лариса Стрільчук***

VICTOZA®

ВІКТОЗА® ліраглутид

Доведені переваги для пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу[1,2]

- **Істотне зниження маси тіла[2]**
- **Глюкозозалежне зниження HbA1c[2]**
- **Зниження ризиків серцево-судинних катастроф[1,2]***

Для пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу 2018 ADA***/EASD консенсус рекомендує арГПП-1 з доведеним серцево-судинними перевагами[3]

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 незміненими. 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°C – 8°C) подалі від морозильної камери. Не заморожувати. Після першого застосування зберігати при температурі нижче 30°C або в холодильнику (2°C – 8°C). 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.

Література

1. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al; LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):311-322.
2. Інструкція з медичного застосування препарату Віктоза®.
3. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. 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(12):2669-2701. * У хворих на цукровий діабет 2 типу.**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® *** ВІКТОЗА® ліраглутид

UKR.VIC.10.10.2019

Застосування сучасних цукрознижувальних препаратів і зменшення серцево-судинного ризику в пацієнтів із ЦД 2 типу

За матеріалами XX Національного конгресу кардіологів України, 25-27 вересня, м. Київ

На ювілейному форумі, який відвідали провідні фахівці з України, Польщі, Литви, Вірменії, США, обговорювалися найважливіші питання кардіології на всіх етапах медичної допомоги – від лікаря первинної ланки до рівня інвазивної медицини. Складні клінічні випадки було представлено на секціях «Школа практикуючого лікаря» та «Клінічні аспекти невідкладних станів у кардіології». Робота конгресу також передбачала проведення навчальних курсів «Кардіологія для сімейних лікарів» і «Базисні основи аритмології», секції стендових робіт і конкурсу молодих учених. У рамках закладу відбулася Генеральна асамблея Всеукраїнської асоціації кардіологів.

Поряд із вузькоспеціальними кардіологічними проблемами учасники конгресу обговорили питання, актуальні для лікарів суміжних спеціальностей. Зокрема, ендокринологів зацікавили кардіологічні переваги сучасних цукрознижувальних препаратів та нові можливості зменшення серцево-судинного ризику в пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу.

Доктор медичних наук Олеся Вадимівна Зінич (ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ) представила доповідь «Агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 у практиці кардіолога: про що не можна мовчати».

– Сучасний алгоритм вибору цукрознижувального препарату передбачає оцінку вихідного рівня кардіоваскулярного ризику та з'ясування питання щодо того, яке захворювання превалює серед коморбідних станів пацієнта. Має значення також попереднє лікування – призначені препарати, їхнє дозування й отриманий завдяки ним результат. У низці клінічних досліджень (LEADER, SUSTAIN, HARMONY Outcomes, ELIXA, EXSCEL, PIONEER 6) агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1) продемонстрували здатність знижувати кардіоваскулярний ризик у пацієнтів із ЦД 2 типу.

В експериментальній моделі було показано, що введення ліраглутиду скорочує зону некрозу міокарда при інфаркті в порівнянні з контрольною групою, зменшує гіпертрофію міокарда за відношенням маси серця до маси тіла, покращує систолічну функцію лівого шлуночка (Noyan-Ashraf M.H. et al., 2009). Подібні дані були отримані і в інших клінічних дослідженнях. Так, у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда та дисфункцією лівого шлуночка після успішної реперфузії на тлі введення ліраглутиду покращувалася фракція викиду лівого шлуночка на 11% та знижувався індекс локальної скоротливості на 21% у порівнянні з групою стандартної терапії.

арГПП-1 притаманні певні сприятливі плейотропні ефекти, як-от зниження рівня маркерів кардіоваскулярного ризику (інгібітора активатора плазміногену-1, мозкового натрійуретичного пептиду, високочутливого С-реактивного протеїну), кардіопротекторний вплив (зниження рівня каспази-3, що зумовлює апоптоз кардіоміоцитів; підвищення вмісту антиоксиданта гемсинтетази-1, інгібітора апоптозу Bcl-2, фосфорильованої серин/треонінової кінази Akt), збільшення продукції оксиду азоту, протизапальна дія. Імовірно, саме ці ефекти є підґрунтям здатності арГПП-1 запобігати виникненню несприятливих кардіоваскулярних подій. У когорті пацієнтів із ЦД 2 типу ліраглутид зменшує серцево-судинну смертність на 22%, імовірність нефатального інфаркту міокарда та нефатального інсульту – на 13%. Своєю чергою, інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (іНЗКТГ2) емпагліфлозин знижує серцево-судинну смертність на 38%, імовірність нефатального інфаркту міокарда – на 12%, однак при цьому не демонструє сприятливого впливу на частоту інсультів.

Окремим важливим питанням є вибір цукрознижувальних препаратів для осіб із ЦД 2 типу, серцевою недостатністю (СН) і хронічною хворобою нирок (ХХН). У цих випадках перевагу надають іНЗКТГ2, що здатні сповільнювати прогресування ХХН і зменшувати прояви СН. Якщо іНЗКТГ2 погано переносяться або протипоказані, слід призначати арГПП-1, надаючи перевагу ліраглутиду. Доведено, що арГПП-1 мають нейтральний вплив на перебіг СН, тому можуть розглядатися для лікування ЦД у цього контингенту пацієнтів.

Причинами СН можуть виступати ішемічна хвороба серця й артеріальна гіпертензія; токсичне, імунологічне та запальне ушкодження міокарда; його інфільтрація (метастази, амілоїдоз); метаболічні розлади; генетичні аномалії; клапанні та міокардіальні структурні дефекти; пери- чи ендокардіальні порушення; перевантаження серця об'ємом (зокрема, при нирковій недостатності) тощо. Для своєчасного попередження СН за наявності серцево-судинних захворювань (ССЗ) необхідно призначати препарати, які знижують імовірність розвитку цих станів, наприклад арГПП-1.

Слід зауважити, що більшість пацієнтів із СН належать до групи похилого віку. Відомо, що швидкість клубочкової фільтрації з віком зменшується. Подібна тенденція також супроводжує зростання ступеня СН за класифікацією New York Heart Association (NYHA). У зв'язку із цим постає питання: чи доцільно призначати цим хворим іНЗКТГ2? Вичерпно відповісти на нього наразі неможливо. Дослідження DEFINE показало, що в порівнянні з плацебо застосування дапагліфлозину сприяло зменшенню вираженості симптомів СН, покращенню функціонального стану та якості життя в пацієнтів із ЦД 2 типу та без нього. Однак не було виявлено статистично достовірного впливу дапагліфлозину на рівень N-термінального мозкового натрійуретичного пептиду, масу тіла, вміст глікованого гемоглобіну, систолічний артеріальний тиск та результат тесту із 6-хвилинною ходьбою.

90% пацієнтів з ЦД 2 типу мають переконливу потребу у сприянні зниження маси тіла. Рекомендації Американської асоціації клінічних ендокринологів / Американської колегії ендокринологів (2018) відзначають, що лікування ліраглутидом дозволяє відчутно зменшити масу тіла, що сприятливо впливає і на чутливість тканин до інсуліну, і на стан серцево-судинної системи.

Таким чином, при підборі глюкозознижувальної терапії слід індивідуально оцінювати кожного пацієнта, ретельно зважуючи його кардіоваскулярний ризик і призначаючи ті препарати, що можуть запобігти розвитку таких несприятливих подій з боку серця та судин, як кардіоваскулярна смерть, інфаркт міокарда й інсульт.

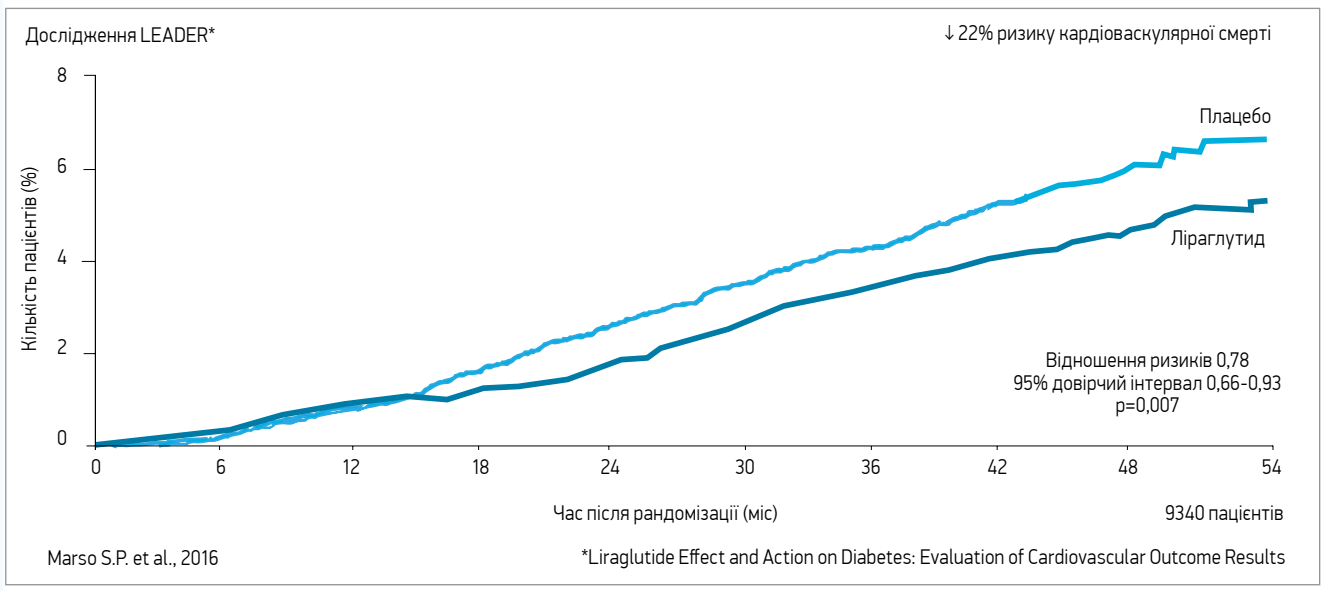


Рис. Результати дослідження LEADER: ліраглутид суттєво знижує кардіоваскулярну смертність

Керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор Олександр Миколайович Пархоменко охарактеризував сучасні підходи до зниження ризику серцево-судинних ускладнень у хворих на ЦД 2 типу.

– Відповідно до статистичних даних, 60% пацієнтів із ЦД мають ССЗ. В Україні близько 400 тис. таких хворих, отже, кожен лікар має можливість стикнутися з ними у своїй практиці. Поза сумнівом, основу лікування осіб із ЦД та ССЗ становить модифікація способу життя та факторів ризику, тому при спілкуванні із цими пацієнтами слід обов'язково наголошувати, що лише медикаментозної терапії недостатньо.

В епоху поліморбідності перед призначенням цукрознижувальної терапії необхідно звернути увагу не лише на те, які препарати є безпечними для серця та судин пацієнтів із ЦД, а й на те, які препарати можуть надати додаткові кардіоваскулярні переваги цим хворим. Передусім лікаря має цікавити зменшення серцево-судинної смертності, числа нефатальних інсультів та інфарктів міокарда.

Рекомендації Європейського товариства кардіологів щодо ведення пацієнтів із діабетом, переддіабетом та ССЗ, розроблені в співпраці з Європейською асоціацією з вивчення діабету (2019), включають низку пунктів із цього питання, зокрема такі:

1. Емпагліфлозин, канагліфлозин або дапагліфлозин рекомендовані пацієнтам із ЦД 2 типу та ССЗ або високим / дуже високим кардіоваскулярним ризиком з метою зниження частоти серцево-судинних подій (клас доказів I, рівень доказів A).

2. Емпагліфлозин рекомендований пацієнтам із ЦД 2 типу та ССЗ з метою зниження ризику смерті (I, B).

3. Ліраглутид, семаглутид, дулаглутид рекомендовані пацієнтам із ЦД 2 типу та ССЗ або високим / дуже високим кардіоваскулярним ризиком з метою зниження частоти серцево-судинних подій (I, A).

4. Ліраглутид рекомендований пацієнтам із ЦД 2 типу та ССЗ або високим / дуже високим кардіоваскулярним ризиком з метою зниження ризику смерті (I, B).

5. Саксагліптин не рекомендований пацієнтам із ЦД 2 типу та високим ризиком СН (III, B).

Дуже високий ризик характеризує хворих на ЦД 2 типу з наявністю ССЗ, або ураження інших органів-мішеней (протеїнурія, ниркова недостатність, гіпертрофія лівого шлуночка, ретинопатія), або ≥3 великих факторів ризику (вік, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, куріння, ожиріння), або ЦД 2 типу тривалістю ≥20 років. Поняття високого ризику стосується хворих із ЦД 2 типу тривалістю ≥10 років без ураження органів-мішеней, але з наявністю щонайменше одного додаткового фактора ризику. До групи помірного ризику належать молоді пацієнти (ЦД 1 типу – <35 років, ЦД 2 типу – <50 років) із тривалістю захворювання до 10 років без інших факторів ризику.

Нові рекомендації дещо відрізняються від попередньої версії, опублікованої 2013 року, за поглядами на метформін. Так, раніше цей засіб вважався препаратом першої лінії терапії при ЦД 2 типу, натомість зараз він рекомендований пацієнтам із ЦД 2 типу та надлишковою масою тіла без ССЗ і за умов помірного кардіоваскулярного ризику. Пацієнти з атеросклеротичними ССЗ або високим / дуже високим кардіоваскулярним ризиком повинні отримувати монотерапію іНЗКТГ2 або арГПП-1. Дослідження LEADER (n=9340) встановило, що лікування арГПП-1 ліраглутидом достовірно зменшувало імовірність досягнення комбінованої кінцевої точки (смерть від ССЗ, нефатальний інфаркт міокарда або інсульт). Кардіоваскулярна смертність у цьому дослідженні зменшувалася на 22% (рис.), а загальний кардіоваскулярний ризик – на 13%.

Фокусом оновлених рекомендацій Європейського товариства кардіологів / Європейської асоціації з вивчення діабету є профілактика кардіоваскулярних ризиків у пацієнтів із ЦД 2 типу. Як перша лінія терапії в пацієнтів із ЦД 2 типу та ССЗ або високим / дуже високим кардіоваскулярним ризиком, які раніше не лікувалися, показане застосування іНЗКТГ2 та арГПП-1. У пацієнтів, які приймають метформін та мають ССЗ або високий / дуже високий кардіоваскулярний ризик, рекомендовано поєднувати терапію метформіном із прийомом іНЗКТГ2 або арГПП-1. У пацієнтів із ЦД 2 типу для зниження кардіоваскулярних ризиків пріоритет лікування має бути спрямований на їхню оцінку та профілактику.

Підготувала ***Лариса Стрільчук***

Роль препаратов арГПП-1 в кардиометаболической протекции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

17 сентября в рамках ежегодного съезда Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) в г. Барселона (Испания) при поддержке фармацевтической компании Novo Nordisk состоялась встреча с экспертами «Расширяя представления о роли препаратов группы агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) в кардиометаболической протекции». Вниманию участников были представлены доклады профессора Копенгагенского университета, эндокринолога Filip Knop (Дания) и профессора Университета Торонто, кардиохирурга Subodh Verma (Канада).

Профессор Filip Knop посвятил свое выступление проблеме кардиоваскулярных осложнений сахарного диабета (СД) и потенциальным методам ее разрешения. СД занимает 9-е место среди наиболее распространенных причин смерти во всем мире, а также является причиной 27% макрососудистых осложнений. У 50% пациентов с СД 2 типа наблюдаются микрососудистые осложнения, у 25% выявляют хроническую болезнь почек – ХБП (Zheng Y. et al., 2018; IDF Diabetes Atlas, 2015; Litwak L. et al., 2013; Afkarian M. et al., 2016).

Нередко СД 2 типа воспринимается как заболевание людей старшего возраста. В действительности до 75% людей, живущих с данной патологией, относятся к группам молодого либо среднего возраста. Кроме того, при раннем начале заболевания отмечаются более высокий риск раннего развития его осложнений и более выраженное негативное социально-экономическое влияние. Атеросклероз и патология коронарных артерий являются наиболее распространенными осложнениями СД 2 типа. Вероятность смерти от макрососудистой патологии у таких пациентов повышается в 2-3 раза по сравнению с общей популяцией (Einarson T.R. et al., 2018).

Таким образом, патогенез кардиоваскулярных осложнений у пациентов с СД 2 типа имеет многосторонний характер: ускоренное прогрессирование атеросклероза, повышенный риск микрососудистых осложнений, инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта. В настоящее время в руках кардиологов и эндокринологов есть инструменты, способные в значительной степени нивелировать указанные риски. Воздействие на все патогенетические звенья кардиоваскулярной патологии позволяет существенно замедлить ее прогрессирование. Комплексный менеджмент СД 2 типа включает в себя коррекцию таких факторов, как малоподвижный образ жизни, курение, повышенный уровень гликемии, избыточная масса тела / ожирение, повышенные артериальное давление (АД), тромбообразование и уровень липидов в крови. Успешная коррекция по крайней мере одного фактора кардиоваскулярного риска обеспечивает профилактическое влияние в отношении кардиоваскулярных осложнений у пациентов с СД 2 типа. Риск микрососудистых осложнений может быть значительно снижен прежде всего благодаря улучшению контроля гликемии. Контроль всех факторов позволяет снизить кардиоваскулярный риск у пациента с СД 2 типа до его значений в общей популяции по таким конечным точкам, как кардиоваскулярная смерть, ИМ и инсульт. В случае успешного контроля всех факторов риска у пациентов с СД 2 типа сохраняется только повышенная вероятность развития сердечной недостаточности. Согласно результатам исследования STENO-2, многофакторная терапия СД 2 типа позволяет (Gaede P. et al., 2016):

- снизить смертность на 45%;
- повысить выживаемость на 7,9 года;
- снизить вероятность микрососудистых осложнений на 33-48% (за исключением периферической нейропатии);
- увеличить время до наступления первого кардиоваскулярного события на 8,1 года.

С 2013 г. было проведено несколько крупных исследований, посвященных влиянию антидиабетических препаратов, в частности группы арГПП-1, на риск развития кардиоваскулярных осложнений у пациентов с СД 2 типа. В большинстве этих научных работ были получены позитивные результаты. **арГПП-1 не только обеспечивают сахароснижающий эффект, но также приводят к снижению массы тела, АД и уровня липидов**. Еще одной важной особенностью терапии с использованием арГПП-1 является отсутствие повышенного риска гипогликемии. В настоящее время арГПП-1 рекомендованы в тех случаях, когда у пациента существует повышенный риск развития гипогликемии / необходимость снижения массы тела или при повышенном риске кардиоваскулярных осложнений / ХБП (Devies M. et al., 2018).

Выступление **профессора Subodh Verma** было посвящено подробному обзору возможностей арГПП-1 в профилактике кардиоваскулярных осложнений. По словам профессора, безусловными приоритетами в менеджменте СД 2 типа остаются такие цели, как контроль гликемии, снижение АД, коррекция избыточной массы тела. Несмотря на то что базовые принципы ведения пациента остаются неизменными, каждому практикующему эндокринологу необходимо оперативно корректировать приоритеты лечения в зависимости от появления новых знаний об эффектах сахароснижающих препаратов.

Для практикующего врача крайне важным является повышение выживаемости пациентов, которого можно достичь с помощью выраженного снижения риска кардиоваскулярных осложнений и кардиоваскулярной смертности. Таким образом, снижение кардиоваскулярного риска у пациентов с СД 2 типа необходимо рассматривать как цель, не менее важную, чем контроль гликемии.

Патофизиология кардиоваскулярных осложнений СД 2 типа носит многофакторный характер и включает заболевания сосудов, патологические изменения сердца и мочевыделительной системы. Поэтому терапия при СД 2 типа должна оказывать многонаправленное влияние: предотвращать прогрессирование атеросклероза, снижать риск развития сердечной недостаточности и ХБП.

К сожалению, многие препараты, доказавшие свою эффективность в плацебо-контролированных исследованиях, не обеспечивают всестороннюю кардиометаболическую защиту у пациента с СД 2 типа. Так, в исследовании FOURIER благодаря назначению эволокумаба в рамках интенсивного снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) удалось достичь снижения частоты больших кардиоваскулярных событий только на 2,2%. На фоне терапии не наблюдалось достоверного снижения смертности по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо. Следовательно, несмотря на интенсивное снижение уровня ХС ЛПНП, доказанного фактора прогрессирования атеросклероза, подавляющая доля кардиоваскулярного риска осталась неизменной. Схожие результаты были получены в недавно представленном исследовании THEMIS: двойная антитромбоцитарная терапия с использованием ацетилсалициловой кислоты и тикагрелора у пациентов с СД 2 типа обеспечила снижение риска больших кардиоваскулярных событий на 10% при отсутствии достоверного снижения риска смерти по сравнению с плацебо.

В связи с этим нельзя недооценивать важность появления в арсенале эндокринологов препаратов, не только позволяющих контролировать уровень гликемии у пациентов с СД, но и обеспечивающих достоверное снижение риска смерти и кардиоваскулярных событий. К таким препаратам относятся арГПП-1. Так, результаты недавнего метаанализа 7 больших рандомизированных исследований с использованием разных препаратов группы арГПП-1 продемонстрировали кумулятивное снижение риска больших кардиоваскулярных событий на 12% по сравнению с плацебо. Кроме того, назначение арГПП-1 в среднем обеспечивало снижение риска кардиоваскулярной смерти также на 12% (Kristensen S.L. et al., 2019).

Данные, полученные в метаанализе, позволяют сделать вывод, что снижение риска кардиоваскулярных событий и смерти является скорее особенностью класса арГПП-1, а не только отдельных его представителей. Тем не менее механизмы кардиометаболической протекции у разных арГПП-1 могут отличаться. Важно также понимать, что для пациента высокого кардиоваскулярного риска с СД 2 типа большое значение имеют как время до наступления первого нефатального ИМ, так и частота рецидивов этого состояния, а также уровень общей ишемической нагрузки.

Одним из препаратов группы арГПП-1 с наиболее выраженным положительным влиянием на риск кардиоваскулярных событий у пациентов с СД 2 типа является лираглутид. В исследовании LEADER на фоне применения лираглутида было продемонстрировано достоверное снижение риска кардиоваскулярной смерти на 22% по сравнению с плацебо (Marso S.P. et al., 2016). В постанализе исследования LEADER удалось выявить, что назначение лираглутида не только приводило к увеличению времени до наступления первого ИМ, но и обеспечивало снижение вероятности рецидивов и общей ишемической нагрузки у пациентов с СД 2 типа. Таким образом, даже у пациентов, которые уже перенесли ИМ, назначение арГПП-1 может обеспечить снижение риска повторного инфаркта.

Что же обеспечивает выраженное влияние арГПП-1 на заболеваемость и смертность от кардиоваскулярной патологии? В основе плейотропных эффектов данной группы препаратов, по-видимому, лежит многофакторное прямое и непрямое воздействие на патогенез атеросклероза. Прямые механизмы воздействия включают улучшение эндотелиальной функции, снижение активации и пролиферации в клетках гладкой мускулатуры сосудов, подавление сосудистого воспаления и снижение накопления липидов. К непрямым антиатеросклеротическим механизмам действия арГПП-1 можно отнести снижение АД, массы тела и уровня гликемии. Для подтверждения способности арГПП-1 снижать частоту больших кардиоваскулярных событий без учета воздействия на течение СД в настоящее время проводится крупное исследование SELECT, в котором задействовано 17 500 участников с кардиоваскулярной патологией и избыточной массой тела / ожирением.

Несмотря на красноречивые результаты исследований с применением арГПП-1, в отношении назначения этих препаратов среди эндокринологов и кардиологов в настоящее время наблюдается выраженная клиническая инертность. Так, согласно последним статистическим данным, только 9% пациентов с СД 2 типа и атеросклерозом получают антидиабетические препараты с доказанной эффективностью в отношении кардиоваскулярной патологии (Arnold S.V. et al., 2019). Важно отметить, что руководства по ведению пациентов с кардиоваскулярной патологией таких организаций, как Американский колледж кардиологии (ACC), Европейское общество кардиологов (ESC), Американская ассоциация сердца (AHA), отмечают необходимость использования препаратов с доказанной кардиоваскулярной эффективностью у пациентов с СД 2 типа и атеросклерозом или высоким / очень высоким кардиоваскулярным риском. Более того, у пациентов с СД 2 типа, ранее получавших лечение, арГПП-1 и ингибиторы натрийзависимого котранспортера глюкозы 2 типа могут рассматриваться в качестве терапии первой линии (Cosentino F. et al., 2019). Таким образом, надлежащее использование указанных препаратов является одним из фундаментальных условий эффективной кардиометаболической защиты у пациентов с СД 2 типа наряду с липидоснижающими и антигипертензивными средствами.

Выводы

1. СД 2 типа относится к ведущим причинам смерти во всем мире и приводит к развитию жизнеугрожающих кардиоваскулярных осложнений, ухудшающих качество жизни пациентов и повышающих нагрузку на системы здравоохранения.

2. Снижение кардиоваскулярного риска и смертности от сердечно-сосудистых осложнений представляет собой приоритетную задачу терапии пациентов с СД 2 типа, важность которой не уступает эффективному контролю гликемии.

3. Препараты группы арГПП-1, помимо эффективного и безопасного контроля гликемии, обеспечивают выраженное снижение массы тела, снижение риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности, что должно сделать их одним из важнейших инструментов кардиометаболической протекции в арсенале эндокринологов и кардиологов.

Подготовил ***Игорь Кравченко***

Реферативний огляд європейських настанов 2019 року щодо ведення діабету, предіабету та серцево-судинних захворювань

Цьогоріч Європейським товариством кардіологів (ESC) спільно з Європейською асоціацією з вивчення діабету (EASD) опубліковано нові настанови з ведення діабету, предіабету та серцево-судинних захворювань (Cosentino F. et al., 2019).

До порушень регуляції обміну глюкози належать цукровий діабет (ЦД) та предіабетичні стани – порушення глікемії натще (ПГН) і порушення толерантності до глюкози (ПТГ). Їх діагностичні критерії підсумовано в таблиці 1.

Поширеність ЦД та предіабету серед пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) особливо висока. Після проведення орального глюкозотолерантного тесту (ОГТТ) у 2/3 учасників дослідження GAMI з інфарктом міокарда (ІМ) уперше діагностовано діабет або предіабет. Інші масштабні дослідження продемонстрували, що ОГТТ дає змогу виявити більшу кількість порушень обміну глюкози, ніж глікемія натще чи HbA_{1c}. Отже, для діагностики ПТГ рекомендовано ОГТТ, а для скринінгу ЦД – визначення HbA_{1c} та глікемії натще, якщо цього недостатньо – ОГТТ (клас рекомендації I, рівень доказів A). Для мінімізації хибнопозитивних результатів у пацієнтів із гострим коронарним синдромом (ГКС) ОГТТ треба проводити не раніше ніж через 4-5 днів після появи симптомів.

Стратифікація серцево-судинного ризику в пацієнтів із діабетом і предіабетом

Метааналіз 102 проспективних досліджень продемонстрував, що ЦД удвічі підвищує ризик ішемічної хвороби серця (ІХС), ішемічного інсульту та смерті від них, незалежно від інших факторів ризику. На відміну від здорових жінок фертильного віку, хворі на діабет не захищені від передчасного виникнення ССЗ. Тому шкали ризику, розроблені для загальної популяції, можуть застосовуватися лише в осіб із предіабетом, а критерії визначення ризику у хворих на ЦД підсумовано в таблиці 2.

За відсутності клінічних проявів хворим на ЦД рекомендовано визначення мікроальбуміну в сечі для ідентифікації осіб із ризиком виникнення дисфункції нирок і високого ризику ССЗ (I, B) та запис стандартної електрокардіограми (ЕКГ) усім пацієнтам з артеріальною гіпертензією (АГ) або підозрою на ССЗ (I, C). Модифікаторами ризику в асимптомних хворих на ЦД із помірним-високим ризиком можуть вважатися бляшки в сонних або стегнових артеріях, виявлені методом ультрасонографії – УСГ (IIa, B), комп'ютерної томографії (КТ) або магнітно-резонансної томографії (МРТ), а також індекс коронарного кальцію методом КТ або гомілково-плечовий індекс – ГПІ (IIb, B). Для скринінгу ССЗ у безсимптомних пацієнтів можна застосувати КТ-ангіографію чи функціональні методи візуалізації, як-от радіонуклідна оцінка міокардіальної перфузії, стресові МРТ серця чи ехокардіографія (IIb, B). Визначення товщини комплексу інтима-медіа сонних артерій (III, A) та рівня циркулюючих біомаркерів (III, B) як скринінгові тести не рекомендовано.

Таблиця 1. **Діагностичні критерії порушень регуляції обміну глюкози**

Діагноз	Метод оцінки	ВООЗ, 2011	ADA, 2019
ЦД	HbA_{1c}, % (ммоль/моль)	≥6,5 (48)[1]	≥6,5 (48)[2]
	Глікемія, ммоль/л (мг/дл)		
	натще або	≥7,0 (≥126)[2]	
	2-ПН або	≥11,1 (≥200)[2]	
	випадкова	≥11,1 (≥200)[3]	
ПГН	натще	6,1-6,9 (110-125)	5,6-6,9 (100-125)
	2-ПН	<7,8 (<140)	
ПТГ	натще	<7,0 (<126)	
	2-ПН	≥7,8 та <11,1 (≥149 та <200)	

Примітки: [1] – критерій, який можна застосовувати; [2] – рекомендований критерій; [3] – у поєднанні із симптомами. ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я; ADA – Американська діабетична асоціація; HbA_{1c} – глікований гемоглобін; 2-ПН – через 2 год після стандартного навантаження глюкозою.

Таблиця 2. **Категорії серцево-судинного ризику у хворих на діабет**

Ризик*	Характеристики пацієнтів
Дуже високий (>10%*)	ЦД у поєднанні із ССЗ або ураженням органів-мішеней: ретинопатія, гіпертрофія лівого шлуночка чи протеїнурія або ниркова недостатність (рШКФ <30 мл/хв/1,73 м²); або ≥3 великих фактори ризику: вік, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, куріння, ожиріння; або початок ЦД 1 типу у віці до 10 років, тривалість діабету понад 20 років, особливо в жінок
Високий (5-10%*)	Пацієнти з тривалістю ЦД ≥10 років без ураження органів-мішеней + будь-який додатковий фактор ризику
Помірний (<5%*)	Молоді пацієнти (до 35 років із ЦД 1 типу та до 50 років із ЦД 2 типу), тривалість ЦД <10 років, відсутність інших факторів ризику

*Примітки: * – 10-річний ризик серцево-судинної смерті; рШКФ – розрахована швидкість клубочкової фільтрації.*

Профілактика ССЗ у хворих на діабет і предіабет

Ключовим методом профілактики як ЦД, так і ССЗ є модифікація способу життя (I, A). Пацієнтам із діабетом і предіабетом рекомендовано зниження надлишкової маси тіла принаймні на 5% шляхом зменшення споживання калорій (I, A). Для зниження частоти великих серцево-судинних ускладнень і нормалізації артеріального тиску (АТ) рекомендовано середземноморську дієту з додаванням оливкової олії та/або горіхів (IIa, B). Натомість добавки, що містять вітаміни та мікроелементи, не знижують ризик ЦД або ССЗ (III, B). Усім пацієнтам з АГ рекомендовано включати до раціону овочі, фрукти й нежирні молочні продукти, але обмежити споживання алкоголю та натрію <100 ммоль/добу (I, A). Фізична активність сповільнює трансформацію предіабету в діабет, покращує глікемічний контроль і знижує ризик ССЗ. Аеробні вправи та динамічні вправи на опір покращують чутливість до інсуліну, контроль глікемії, знижують рівні ліпідів крові й АТ на 7/5 мм рт. ст. Отже, фізичну активність помірної чи значної інтенсивності ≥150 хв/тиж рекомендовано як для запобігання ЦД, так і для його контролю, за винятком пацієнтів із тяжкою коморбідністю або обмеженою очікуваною тривалістю життя (I, A). Пацієнтам, які ведуть сидячий спосіб життя, показані періоди фізичної активності тривалістю ≥10 хв, що еквівалентно 1000 кроків. Активне й пасивне куріння підвищує ризик ЦД, ССЗ і передчасної смерті. Тому всім пацієнтам рекомендовано відмовитися від куріння (I, A).

Поширеність АГ у хворих на діабет перевищує 60%. Оптимальний контроль АТ зменшує ризик мікро- та макросудинних ускладнень і смертності. Настанови 2019 року пропонують індивідуальне визначення цільових рівнів АТ (рис. 2). Докази твердо підтримують пріоритетність призначення блокаторів ренін-ангіотензинової системи (РАС), насамперед інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), а за умови їх поганої переносимості – блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА), особливо в пацієнтів з альбумінурією чи гіпертрофією лівого шлуночка (ЛШ). Комбінація ІАПФ + БРА не показана. Оскільки більшість пацієнтів потребують комбінованої антигіпертензивної терапії (АГТ), хворим на діабет рекомендовано поєднання блокатора РАС із блокатором кальцієвих каналів (БКК) або тіазидним (тіазидоподібним) діуретиком. Використання фіксованих комбінацій покращує прихильність до лікування. Пацієнтів на комбінованій АГТ потрібно заохочувати до самоконтролю АТ. Для корекції АГТ доцільно проводити добовий моніторинг АТ (IIa, C). В осіб із предіабетом препаратами вибору є блокатори РАС через менший ризик виникнення діабету порівняно з бета-блокаторами (ББ) та діуретиками. З-поміж усіх ББ лише небіволол не порушує чутливості до інсуліну в пацієнтів із метаболічним синдромом.

За результатами метааналізу, що включав 18 686 хворих на ЦД обох типів, зниження рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) на 1 ммоль/л під впливом статинів асоціюється зі зниженням загальної смертності на 9%, великих серцево-судинних подій – на 21%. Сприятливий вплив на прогноз у поєднанні з невеликим відсотком небажаних ефектів робить статини класом вибору у хворих на ЦД. Інтенсивність терапії визначається профілем ризику (рис. 2). Ще більшого зниження ХС ЛПНЩ можна досягти, призначаючи езетиміб у комбінації зі статинами. Пацієнтам із дуже високим ризиком і стійким підвищенням ХС ЛПНЩ, незважаючи на застосування максимально переносимої дози статину в комбінації з езетимібом, або пацієнтам, які не толерують до статинів, рекомендовано призначати інгібітор пропротеїнової конвертази субтилізин-кексинового типу 9 (PCSK9). У частини хворих на ЦД спостерігається зниження ХС ЛПВЩ, підвищення тригліцеридів крові та збагачених ними ліпопротеїнів (хіломікрони,

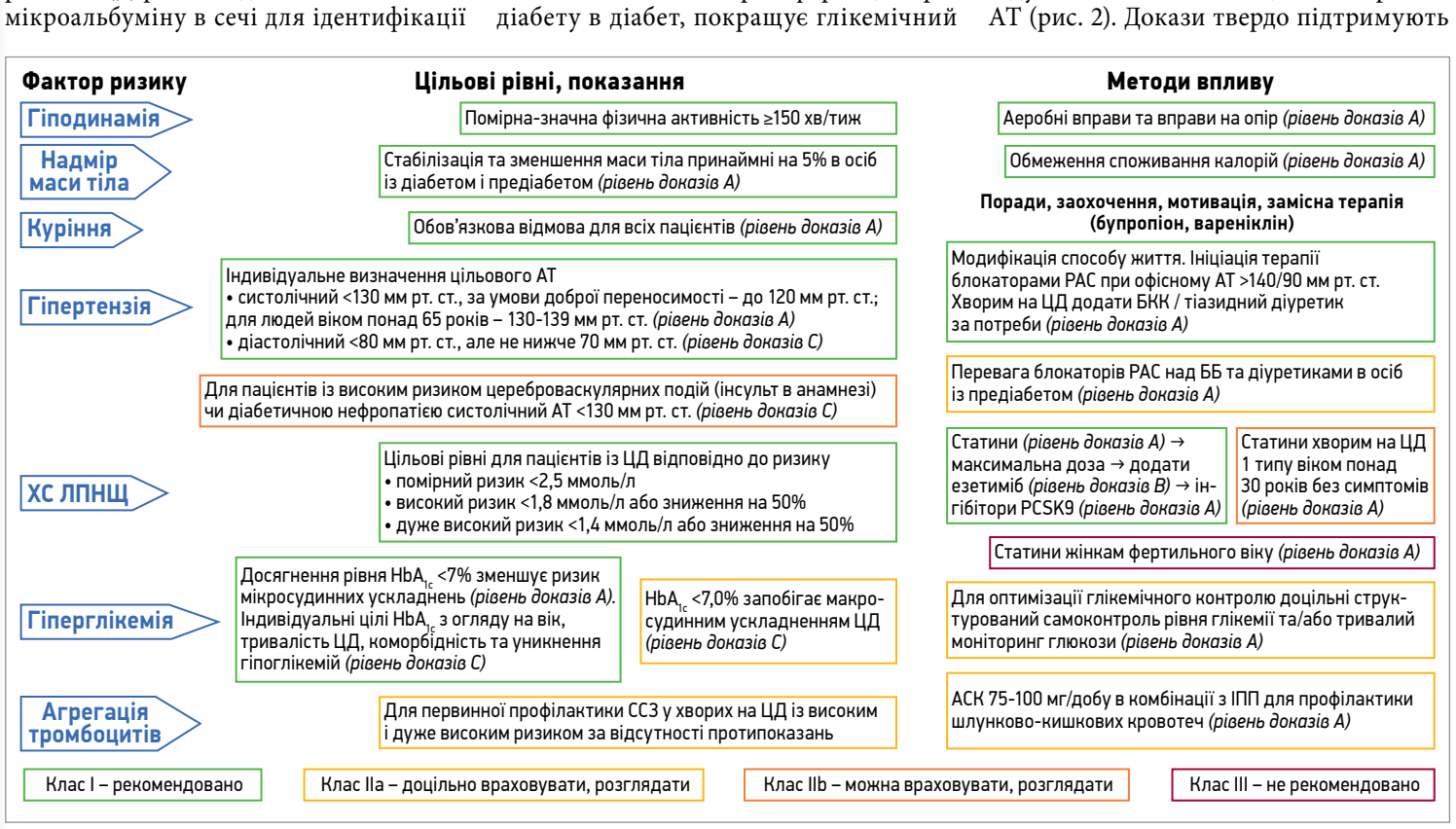


Рис. 1. Вплив на фактори ризику ССЗ

ремнанти ліпопротеїнів дуже низької щільності) та переважання малих щільних часточок ЛПНЩ на тлі нормального рівня ХС ЛПНЩ. У цих випадках рекомендовано модифікацію способу життя з акцентом на зниження маси тіла, обмеження споживання швидко засвоюваних вуглеводів і алкоголю та призначення фібратів (IIa, B).

З-поміж усіх показників глікемічного контролю з факторами ризику ССЗ найбільше корелює рівень HbA_{1c}. Досягнення цільового рівня HbA_{1c} <7% сприяє зниженню ризику мікро- та макросудинних ускладнень. Менш жорсткі цільові рівні (<8% або ≤9%) можна розглядати в пацієнтів похилого віку з тривалим анамнезом діабету й обмеженою очікуваною тривалістю життя, тяжкими ССЗ або іншими коморбідними станами. Украй важливо уникати гіпоглікемій, які суттєво погіршують прогноз, підвищуючи ризик ішемії міокарда, аритмій і смерті.

Що стосується застосування ацетилсаліцилової кислоти (АСК) для первинної профілактики, то вона не показана пацієнтам із помірним ризиком, але може призначатись особам із високим і дуже високим ризиком у комбінації з інгібітором протонної помпи (ІПП) для зменшення ризику кровотечі. Сучасні концепції впливу на фактори ризику ССЗ підсумовано на рисунку 1. Максимальну ефективність забезпечує багатофаторний підхід: одночасне досягнення цільових рівнів систолічного АТ, ХС ЛПНЩ та HbA_{1c} знижує ризик серцево-судинних ускладнень на 75%.

Ведення ІХС

У пацієнтів із гострим і хронічним коронарними синдромом часто діагностують діабет або прediабет, що значно погіршує прогноз. Тому всі пацієнти з ІХС потребують систематичної оцінки глікемічного статусу для вчасного виявлення й корекції вказаних порушень. Інтенсивний контроль глікемії має сприятливіший вплив на перебіг ССЗ за умови ранньої ініціації. Лікарські засоби для контролю глікемії можна класифікувати на п'ять класів: інсуліносенситайзери – метформін, піоглітазон; інсулінопровайдери – інсулін, препарати сульфонілсечовини та меглітиніди; інкретинова терапія – інгібітори дипептидилпептидази-4 (ІДПП-4) й агоністи рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 (АРГПП-1); інгібітори зворотного захоплення глюкози в нирках – інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2 типу (ІНГКТ-2); інгібітори абсорбції глюкози в кишечнику – акарбоза. Вперше отримано докази про переваги ІНГКТ-2 та АРГПП-1 у хворих на ЦД 2 типу із ССЗ або високим – дуже високим ризиком, що змінило парадигми лікування й дало змогу створити алгоритм гіпоглікемічної терапії (рис. 2).

Отож для зменшення ризику серцево-судинних подій пацієнтам цієї категорії

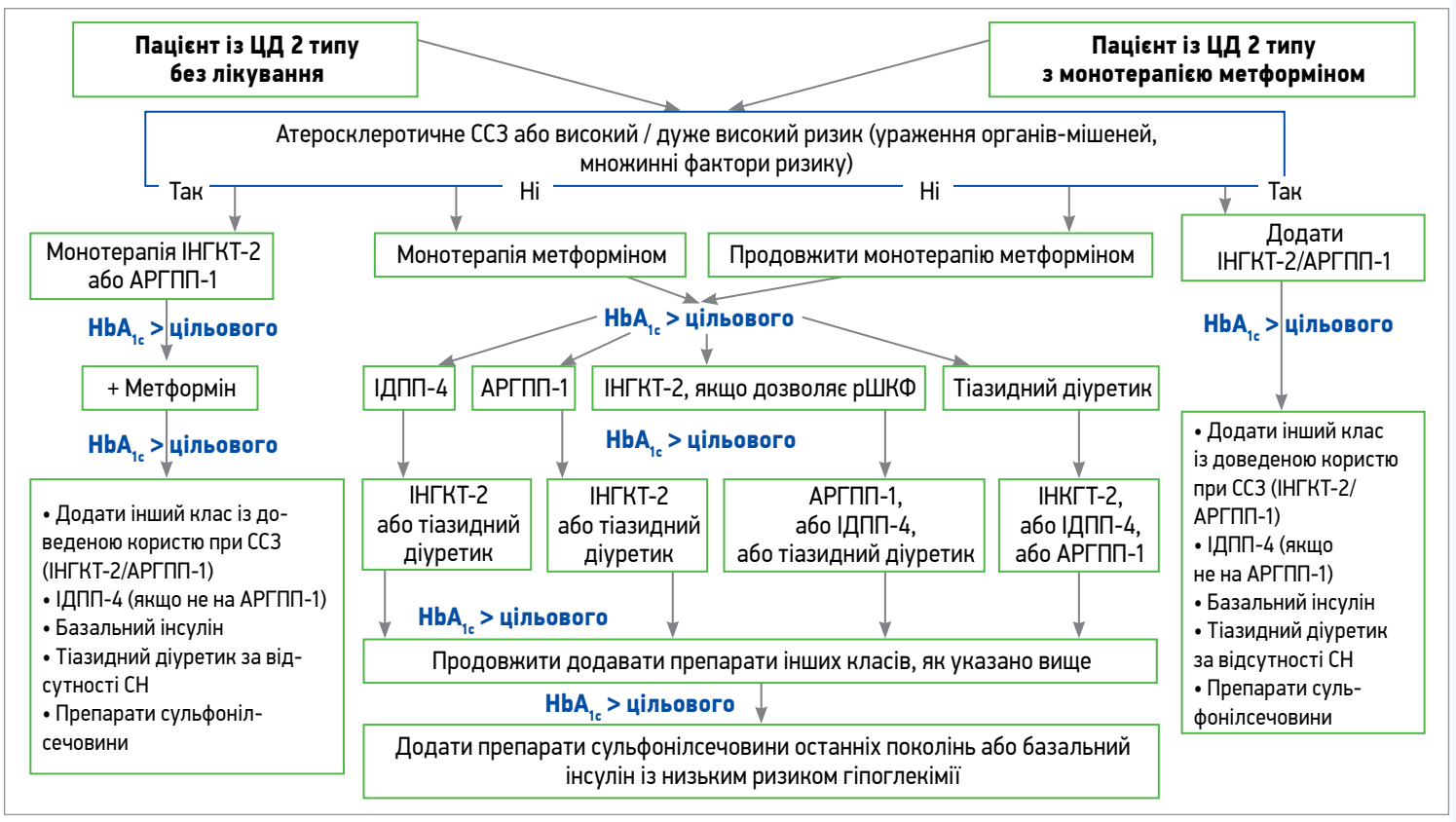


Рис. 2. Алгоритм лікування хворих на ЦД 2 типу з атеросклеротичним ССЗ або високим – дуже високим ризиком

рекомендовано ІНГКТ-2 емпагліфлозин, канагліфлозин, дапагліфлозин або АРГПП-1 ліраглутид, семаглутид, дулаглутид (I, A), а для зменшення ризику смерті – емпагліфлозин і ліраглутид (I, B). Бігуанід метформін має розглядатися в пацієнтів із ЦД 2 типу без ССЗ із помірним ризиком (IIa, C). Призначення інсуліну доцільне в пацієнтів із ГКС і гіперглікемією >10 ммоль/л до досягнення цільових рівнів відповідно до коморбідності (IIa, C). Пацієнтам із серцевою недостатністю (СН) не рекомендовано тіазолідиндіони (III, A) й ІДПП-4 саксагліптин (III, B).

Для зниження ризику серцево-судинних подій хворим на ІХС із ЦД показані ІАПФ або БРА, статини й АСК у дозі 75-160 мг/добу (I, A). У пацієнтів із ЦД та ІХС можна розглядати призначення ББ (IIb, B). Якщо пацієнт не толерує до АСК, рекомендовано клопідогрель (I, B). Додаткове призначення блокаторів рецептора $P2Y_{12}$ тікагрелору чи прасугрелю рекомендовано пацієнтам після ГКС, а також тим, хто переніс черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) або аортокоронарне шунтування (АКШ) упродовж 12 міс (I, A). Пацієнтам, у яких подвійна антитромбоцитарна терапія протягом 12 міс не спричинила великих кровотеч, показано її продовження (повна доза клопідогрелю чи тікагрелор 60 мг двічі на добу) до 3 років (IIa, A). Для тривалої вторинної профілактики в усіх пацієнтів доцільно розглядати додавання до АСК другого антитромботичного препарату за умови, що пацієнт не має високого ризику кровотеч: перенесений геморагічний або ішемічний інсульт, внутрішньочерепна патологія, нещодавня шлунково-кишкова кровотеча чи зумовлена нею анемія, інша патологія травного тракту з ризиком кровотеч, печінкова недостатність, геморагічний діатез або коагулопатія, старечий вік, немічність, діалізна стадія ниркової недостатності чи рШКФ <15 мл/хв/1,73 м^2 (IIa, A). Останні настанови вказують на можливість застосування нових оральних антикоагулянтів (НОАК), зокрема низьких доз ривароксабану в комбінації з АСК, у хворих на ІХС із високим ризиком. Пацієнтам із високим ризиком шлунково-кишкової кровотечі, котрі отримують подвійну антитромбоцитарну терапію чи монотерапію оральним антикоагулянтом, показане призначення ІПП (I, A).

Реваскуляризація

У хворих на ЦД сучасні настанови рекомендують застосовувати ті самі методи реваскуляризації, що й у пацієнтів без ЦД (I, A). В осіб, які приймають метформін, рекомендовано перевірити функцію нирок безпосередньо перед ангіографією або ЧКВ, а в разі її погіршення – відмінити метформін (I, C). Принципи вибору методу реваскуляризації підсумовано на рисунку 3. За відсутності неконтрольованих ішемічних симптомів, великих ділянок ішемії чи значних уражень головного стовбура лівої коронарної артерії (ЛКА) чи проксимального стенозу лівої передньої низхідної артерії (ЛПНА) найкращим методом лікування хворих на ЦД із хронічним коронарним синдромом вважається оптимальна медикаментозна терапія (IIa, B).

Ведення пацієнтів із СН

Пацієнти з діабетом і прediабетом мають підвищений ризик СН усіх фенотипів (рис. 4). Діастолічна дисфункція часто трапляється як при ЦД, так і в осіб із прediабетом, а її тяжкість корелює з інсулінорезистентністю та ступенем дисрегуляції глюкози. З іншого боку, СН підвищує ризик розвитку ЦД. Поєднання СН із діабетом підвищує ризик госпіталізації та смертності від СН, а також ризик загальної смертності.

Медикаментозна й апаратна терапія (ресинхронізаційна з або без імплантації кардіовертера-дефібрилятора – ІКД) однаково ефективна в усіх пацієнтів, незалежно від наявності ЦД (рис. 4). З огляду на те що у хворих на діабет частіше виникають гіперкаліємія та дисфункція нирок, рекомендовано коригувати дози деяких лікарських засобів, зокрема блокаторів РАС. Хворим на ЦД із багатосудинним ураженням коронарних артерій і СН зі зниженою фракцією викиду (ФВ) ЛШ рекомендовано АКШ (I, B).

Що стосується терапії ЦД, то за умови СН препаратами вибору є ІНГКТ-2 емпагліфлозин, канагліфлозин або дапагліфлозин, оскільки вони сприяють зниженню ризику госпіталізації (I, A). Пацієнтам із рШКФ >30 мл/хв/1,73 м^2 можна

Продовження на стор. 20.

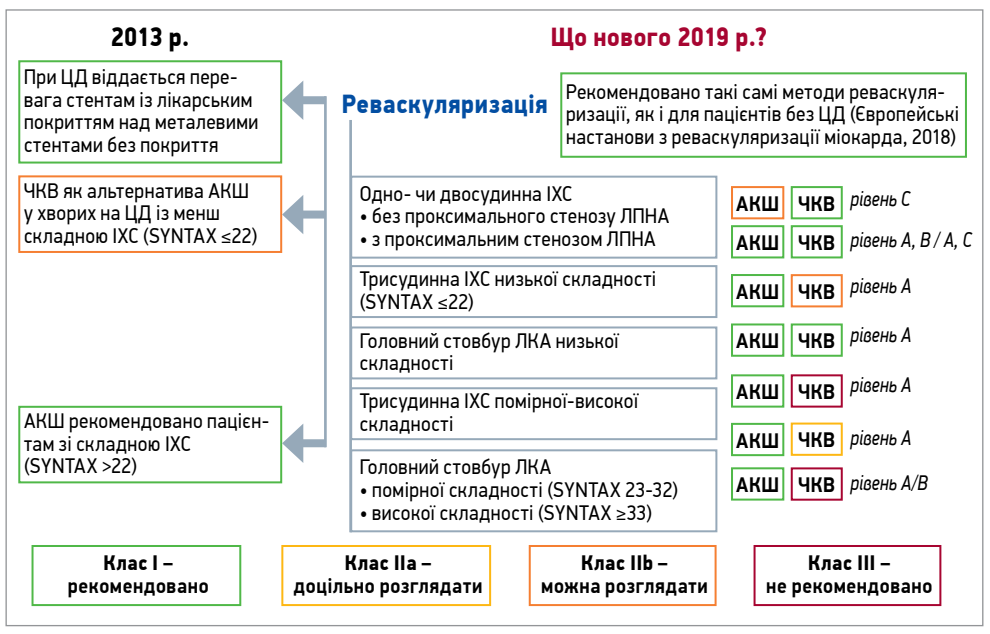


Рис. 3. Сучасні погляди на реваскуляризацію у хворих на ЦД

Рис. 4. Фенотипи та сучасні принципи фармакотерапії СН

Примітка: АМР – антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів.

Реферативний огляд європейських настанов 2019 року щодо ведення діабету, прediабету та серцево-судинних захворювань

Продовження. Початок на стор. 18.

призначати метформін (IIa, C). Інсулін (IIb, C), АРГПП-1 ліксисенатид, ліраглутид, семаглутид і дулаглутид (IIb, A), а також ІДПП-4 ситагліптин і лінагліптин мають нейтральний вплив на ризик СН і можуть призначатися (IIb, B). Натомість ІДПП-4 саксагліптин і тіазолідиндіони (піоглітазон, розиглітазон) пацієнтам із СН не рекомендовано через погіршення перебігу та підвищений ризик госпіталізації (III, A/B).

Ведення аритмій

У хворих на ЦД часто виникає фібриляція передсердь (ФП), що суттєво підвищує захворюваність і смертність. Отож усім пацієнтам віком понад 65 років рекомендовано скринінг ФП методом пальпації пульсу чи носіння пристроїв із подальшим підтвердженням на ЕКГ (IIa, C). Усім пацієнтам із ФП показані антикоагулянти. За відсутності протипоказань хворим на ЦД віком понад 65 років та оцінкою ≥2 за шкалою CHA_2DS_2-VASc показані НОАК, яким віддається перевага перед антагоністами вітаміну К (I, A). Якщо оцінка за шкалою CHA_2DS_2-VASc <2 або вік пацієнта менш як 65 років, питання про призначення оральних антикоагулянтів треба вирішувати індивідуально (IIa, C). Призначаючи антитромботичну терапію таким пацієнтам, треба оцінювати ризик кровотеч за шкалою HAS-BLED (IIa, C).

Пацієнти з ЦД мають також підвищений ризик раптової серцевої смерті (РСС), насамперед жінки. Через те у хворих на діабет із СН потрібно регулярно вимірювати тривалість QRS та ФВ ЛШ із метою визначення потреби в ресинхронізації міокарда з або без ІКД. Показаннями до ІКД у хворих на діабет є: 1) симптоматична СН (II-III класу за NYHA) з ФВ ЛШ ≤35% після 3 міс оптимальної фармакотерапії за умови, що очікувана тривалість життя становить хоча б 1 рік із добрим функціональним статусом; 2) документована фібриляція шлуночків або гемодинамічно нестабільна шлуночкова тахікардія за відсутності оборотних причин або терміну до 48 год після гострого ІМ (I, A). Для запобігання РСС у хворих на діабет із СН із ФВ ЛШ <40% після гострого ІМ рекомендовано ББ (I, A). Хворим на діабет із перенесеним ІМ або СН доцільно проводити скринінг факторів ризику РСС, особливо вимірювання ФВ ЛШ (IIa, C). Пацієнтам із частою шлуночковою екстрасистолією треба провести обстеження для виключення структурного захворювання серця (IIa, C).

Атеросклеротичне ураження периферичних артерій

Частим ускладненням ЦД є хвороба артерій нижніх кінцівок (ХАНК), поширеність якої збільшується пропорційно до тривалості ЦД та наявності інших факторів ризику. На будь-якій стадії ХАНК поєднання з діабетом асоціюється з гіршим прогнозом. Хворі на ЦД мають також вищий ризик хронічної ішемії, що загрожує втратою кінцівки (ХІЗВК) як першого прояву ХАНК, що зумовлює важливість щорічного скринінгу шляхом клінічної оцінки чи вимірюванням ГПІ для ранньої діагностики (I, C). Діагностичним для ХАНК є значення ГПІ <0,90 незалежно від симптомів. За наявності симптомів показане подальше обстеження, включно з дуплексною УСГ (I, C). У разі підвищеного ГПІ >1,40 показані інші неінвазивні тести, як-от індекс «великий палець – плече» чи дуплексна УСГ (I, C). Дуплексна УСГ є візуалізаційним методом першого вибору для оцінки анатомії та гемодинамічного статусу артерій нижніх кінцівок (I, C). КТ- або МРТ-ангіографія показані, коли планується реваскуляризація (I, C). Якщо в пацієнта є симптоми переміжної кульгавості з нормальними показниками ГПІ, треба провести тредміл-тест із визначенням ГПІ після навантаження (IIa, C). У хворих на діабет із ХІЗВК та ураженнями нижче коліна перед реваскуляризацією треба розглядати проведення ангіографії з оцінкою кровообігу в стопі (IIa, C). Усім хворим на ЦД рекомендовано навчання щодо догляду за стопами, особливо в разі ХАНК, навіть за відсутності симптомів. Рання діагностика втрати тканин і/або інфекції та скерування до мультидисциплінарної команди (діабетолог, судинний хірург) є дуже важливими для врятування кінцівок (I, C).

Ведення пацієнтів і показання до різних терапевтичних стратегій у хворих на ЦД не відрізняються від таких у інших пацієнтів, однак опції до реваскуляризації можуть бути гіршими у зв'язку з більш дифузним і дистальним ураженням. Хворим на ЦД із симптоматичною ХАНК рекомендовано антитромбоцитарну терапію (I, A). Оскільки ці пацієнти належать до групи дуже високого ризику, рекомендовано досягнути цільового рівня ХС ЛПНЩ <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл) або хоча би на 50% від вихідного рівня (I, B). Пацієнтам із ХІЗВК рекомендовано оцінювати ризик ампутації, використовуючи шкалу WIfI (рана, ішемія, інфекція стопи) (I, B). У разі ХІЗВК реваскуляризація показана за будь-яких умов, якщо це сприятиме порятунку кінцівки (I, C). Для покращення клінічних наслідків у хворих на діабет із ХІЗВК необхідний оптимальний глікемічний контроль (IIa, C). У хворих на ЦД із хронічними симптомами ХАНК за відсутності високого ризику кровотечі слід розглядати комбінацію низької дози ривароксабану (2,5 мг 2 р/добу) з АСК у дозі 100 мг 1 р/добу (IIa, B).

Хронічна хвороба нирок

Асоціюється з високою поширеністю ССЗ, унаслідок чого цей стан віднесено до групи найвищого ризику. Як скринінговий тест хворим на ЦД рекомендовано щорічний підрахунок рШКФ і визначення відношення альбумін/креатинін у сечі (I, A). Оптимізація контролю глікемії та АТ із досягненням цільових рівнів HbA_{1c} (<7,0%, або <53 ммоль/моль) уповільнює зниження функції нирок і запобігає мікросудинним ускладненням (I, A). Рекомендовано індивідуалізоване лікування хворих на діабет з АГ із досягненням цільового рівня АТ (рис. 1). Препаратами вибору для контролю АТ у пацієнтів з альбумінурією, протеїнурією чи гіпертрофією ЛШ є ІАПФ або БРА, оскільки зниження альбумінурії асоціюється з ренопротекторним ефектом (I, A). Нещодавно отримано докази того, що ІНГКТ-2 емплагліфлозин, канагліфлозин, дапагліфлозин (I, B) та АРГПП-1 ліраглутид і семаглутид (IIa, B) забезпечують ренопротекторний ефект і мають призначатися за умови рШКФ у діапазоні від 30 до 90 мл/хв/1,73 м^2.

Підготувала ***Ольга Королюк***

Подія, яка говорить сама за себе і з року в рік збирає багатьох лікарів. І цього разу медична освітня платформа MedVoice спільно з Одеським Національним Медичним Університетом планують зробити її особливою.

Ми запросили легенд світу медицини, таких як:
Костянтин Лебединський, Єфим Шифман, Фаб'єн Паньєз, Михайло Дубілет, Олександр Злотник та інші.

Програма конференції включає в себе:
- Курс лекцій CEEA № 5 «Неврологія, регіонарна анестезія і терапія болю»
- Практичні курси «Важка інтубація і проблемні дихальні шляхи» і «Регіональні методи знеболювання»
- Дводенний семінар «Сучасні технології в неонатології - 2019»

6 причин прийняти участь у конференції

ПРОФЕСІЙНА ЗУСТРІЧ — Лідери думок, практикуючі лікарі, інтерни, студенти, провідні медичні компанії

ШИРОКА ПРОГРАМА — 100+ доповідей, 500+ учасників, 2 практичних курси, курс лекцій CEEA, семінар з неонатології

ІНТЕРНАЦІОНАЛЬНА ЗУСТРІЧ — Лектори з різних країн світу на одному майданчику

ОНЛАЙН-УЧАСТЬ ТА ВІДЕОЗАПИСИ — Ви можете взяти участь не виходячи з дому

СЕРТИФІКАТ УЧАСНИКА — Вчіться вигідно - отримуйте до 80 балів по системі БПР

ВИХІДНІ В ОДЕСІ — Культурна програма і товариська вечеря

Реєстрація вже почалась!

medvoice.net

Координатори:

Павло Тарабрін
+38 093 448 18 28

Олександр Свистунов
+38 063 742 3719

АНОНС

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

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Асоціація ендокринологів України

IX З'їзд ендокринологів України

з нагоди 100-річного ювілею ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського»

19-22 листопада, м. Харків

Тематика з'їзду

- Фундаментальні аспекти сучасної ендокринології
- Новітні технології у профілактиці та лікуванні найпоширеніших ендокринних захворювань
- Епідеміологія та патогенез цукрового діабету та його ускладнень
- Цукровий діабет і серцево-судинні захворювання
- Неврологічні й судинні ускладнення цукрового діабету
- Нецукровий діабет
- Поліендокринопатії
- Патологія щитоподібної залози
- Орфанні захворювання
- Дитяча ендокринологія
- Репродуктивна ендокринологія
- Ендокринна хірургія
- Ожиріння та метаболічний синдром
- Нейроендокринологія

Оргкомітет
61002, Україна, м. Харків, вул. Алчевських, 10.
Тел.: (057) 700-45-39, 700-45-42; тел./факс: (057) 700-45-38.
Олександр Вікторович Козаков, тел. +38-067-571-86-00.
Юлія Богуславівна Бєльчіна, тел. +38-099-232-58-10.

Роль селену в патологічних станах щитоподібної залози

Селен – надзвичайно важливий мікроелемент в організмі людини. Одна з головних його функцій – підтримка окисно-відновної рівноваги. У низці епідеміологічних досліджень виявлено зв'язок дефіциту селену з деякими видами раку, нейродегенеративними, серцево-судинними та інфекційними захворюваннями, розладами функціонування щитоподібної залози (ЩЗ). Здатність селену зменшувати ці ризики була продемонстрована в експериментальних і клінічних дослідженнях.

Більшість сприятливих ефектів селену є наслідками його включення у вигляді селеноцистеїну у склад білків-селенопротеїнів, які беруть участь в антиоксидантному захисті організму та апоптозі пухлинних клітин, покращують імунну відповідь при інфекційних захворюваннях, пригнічують синтез прозапальних простагландинів, сприяють дозріванню сперматозоїдів, підтримують роботу ЩЗ тощо (Ruseva B. et al., 2013).

Важливість селену для нормального функціонування людського організму була вперше доведена в 1973 р., коли з'ясувалося, що селен є невід'ємним компонентом деяких ферментів ссавців, зокрема глутатіонпероксидази. У 1989 р. ВООЗ видала перші рекомендації стосовно щоденного вживання цього мікроелементу (Moghadoszadeh B., Beggs A.H., 2006).

Селен надходить в організм переважно з продуктами харчування (World Health Organisation, 1996). Зазвичай фрукти й овочі містять незначну кількість селену (<0,5 мкг/г продукту), що пов'язано з високим умістом води та низьким – білка. Однак деякі овочі, зокрема часник, капуста – броколі, білокачанна, цвітна та кольрабі, можуть бути цінними джерелами селену (Slencu B.G. et al., 2012).

Відповідно до сучасних рекомендацій чоловіки мають споживати 40-70 мкг селену/добу, а жінки – 45-55 мкг (60-70 мкг – у період вагітності та лактації) (Slencu B.G. et al., 2012; Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, USA, 2000). На думку B.H. Patterson та O.A. Levander (1997), для підтримки здоров'я слід уживати 150 мкг селену з їжею і 200 мг селену – з харчовими добавками. Однак популяційні дослідження виявили, що середній рівень уживання селену в європейських країнах становить 20-70 мкг (Slencu B.G. et al., 2012; Navarro-Alarcon M., Cabrera-Vique C., 2008; Alfthan G. et al., 2015; Fairweather-Tait S.J. et al., 2010). Зокрема, у Польщі цей рівень знаходиться в межах 20-59 мкг (Wasowicz W. et al., 2003; Jablonska E. et al., 2013). Це свідчить про те, що значна частина населення вживає недостатньо селену. Результати епідеміологічних досліджень показують, що дефіцит селену є в 1 млрд світової популяції (Holben D.H., Smith A.M., 1999). Негативними наслідками цього можуть бути серцева недостатність, аритмії, інсульти, нефропатії, синдром раптової смерті немовлят, у чоловіків – неплідність та рак передміхурової залози (Mistry H.D. et al., 2012; Hendrickx W. et al., 2013; Ruseva B. et al., 2013; Roman M. et al., 2014).

Хвороби ЩЗ є надзвичайно поширеними. Саме ці ендокринні розлади вважаються найчастішою причиною звернення пацієнтів до сімейних лікарів. На важливість проблеми вказує й те, що L-тироксин належить до десяти найбільш часто призначуваних ліків (IMS Institute for Healthcare Informatics, 2013; Biron V.L. et al., 2015; Nexo M.A. et al., 2014; Cooper R. et al., 2015).

Сьогодні відомо, що для свого повноцінного функціонування ЩЗ потребує низки елементів, у тому числі селену, заліза, цинку, міді та кальцію (Kohrle J. et al., 2005; Hess S.Y., 2010; Yu X. et al., 2015; Knudsen N., Brix T.H., 2014). Експерименти за участю тварин показали, що призначення добавок селену може зменшити прояви впливу надлишку йоду, запобігаючи формуванню деструктивно-запальних уражень ЩЗ (Kohrle J. et al., 2005; Contempre B. et al., 1996; Schomburg L., Kohrle J., 2008; Liu Y. et al., 2013; Xu J. et al., 2011).

Дослідження, проведені в Центральній Африці в 1980-х рр., виявили, що поширені в цьому регіоні кретинізм та мікседема асоціюються з дефіцитом селену (Kohrle J. et al., 2005; Contempre B. et al., 1992). Несприятливий адитивний ефект дефіциту цього мікроелементу було підтверджено і в експериментальних дослідженнях (Contempre B. et al., 1992; Contempre B. et al., 2004). Найімовірнішою причиною розвитку зазначених патологічних станів є вплив трансформуючого фактора росту β, який бере участь у запуску пошкодження та фіброзу тканини ЩЗ при селенодефіциті. Цей фактор опосередковує деструкцію клітин залози під дією окисного стресу та високої концентрації тиреотропного гормона (ТТГ) (Contempre B. et al., 1996). І навпаки, вживання селену захищає від розладів із боку ЩЗ (Contempre B. et al., 1995; 1996; Xu J. et al., 2011).

Селен украй необхідний для нормального функціонування ЩЗ та гомеостазу тиреоїдних гормонів. Синтез останніх потребує йодування тирозильних залишків на молекулах тиреоглобуліну, що зберігаються всередині фолікулів залози. У ході цієї реакції утворюється велика кількість перекису водню, шкідливого для тиреоцитів. Цитотоксичний ефект перекису водню передбачає каспазо-3-залежний апоптоз, який підсилюється в умовах селенодефіцитних станів (Demelash A. et al., 2004, Howie H.F. et al, 1995). Селенопротеїни забезпечують тиреоцитам антиоксидантний захист, протидіючи проникненню в ці клітини водню та ліпідних гідропероксидів. Крім того, глутатіонпероксидаза-3, яка теж містить селен, є потужним регулятором продукції тиреоїдних гормонів, оскільки контролює доступність H_2O_2 у фолікулах ЩЗ (Ruseva B. et al., 2013; Stuss M. et al., 2017).

Встановлено, що селен керує виробленням трийодтироніну (Т3) шляхом модуляції дейодиназ. Однак це лише частково зумовлює важливість цього мікроелементу для підтримки функціонування ЩЗ у нормальному режимі. Дефіцит селену в тиреоцитах веде до погіршення антиоксидантного статусу, апоптозу та пошкодження цих клітин, що, зрештою, збільшує схильність до гіпотиреозу (Gartner R., Gasnier B.C., 2003; Gartner R. et al., 2002).

У людини описано понад 25 селенопротеїнів, більшість з яких характеризується ферментною активністю. Ці селенопротеїни поділяють на три великі родини: глутатіонпероксидази, тіоредоксинредуктази та йодтиронін-дейодинази (Lu J., Holmgren A., 2009; Moghadoszadeh B., Beggs A.H., 2006). Є три ізоформи останніх (Bianco A.C. et al., 2002). Дейодинази типу 1 є цитозольними та мембранними ферментами, що експресуються в ЩЗ, селезінці, нирках та гіпофізі. Ці ензими перетворюють прогормон ЩЗ тироксин (Т4) на активну форму – Т3, каталізуючи усунення йоду з Т4. Дейодинази типу 2, представлені в ендоплазматичному ретикулумі та клітинній мембрані, експресуються в ЩЗ, мозку, серці та скелетних м'язах. Функція цього типу аналогічна такій дейодиназ типу 1. Дейодинази типу 3 присутні в цитозолі та мембранах клітин мозку, плаценти та скелетних м'язів. Ці ензими перетворюють Т3 у неактивну форму шляхом елімінації йоду. Таким чином, селен регулює продукцію Т3 шляхом модуляції експресії дейодиназ (Ruseva B. et al., 2013). Важливість селену для функціонування ендокринної системи підкреслюється тим фактом, що більшість ендокринних клітин здатні підтримувати порівняно велику внутрішньоклітинну концентрацію селену навіть в умовах тяжкого дефіциту цього мікроелементу (Beckett G.J., Arthur J.R., 2005; Bermano G. et al., 1995). Незважаючи на наявність механізмів адаптації, які забезпечують накопичення селену в ендокринних залозах у разі селенодефіциту, є загроза порушення життєво важливих процесів унаслідок низької експресії селенопротеїнів (Stuss M. et al., 2017).

Дефіцит селену впливає і на функцію ЩЗ, і на метаболізм тиреоїдних гормонів. Експресія дейодинази 1 у печінці забезпечує нормальний рівень Т3 у кровообігу. У дослідженнях на тваринах показано, що за умови селенодефіциту експресія цього ферменту знижується в середньому на 10%. Було також виявлено, що експресія дейодинази 2 та продукція Т3 важливі для термогенезу, унаслідок чого у тварин із селенодефіцитними станами спостерігається тенденція до гіршої виживаності в умовах холодового стресу. Крім того, з недостатньою активністю Т3 та низькою експресією дейодиназ асоціюються міопатії та кардіоміопатії (Hill K.E. et al., 2001; Kohrle J. et al., 2005). У дослідженні K.M. Thompson та співавт. (1995) наслідками обмеження селену в харчуванні лабораторних щурів були затримка росту та зміни співвідношення Т3/Т4. Призначення Т3 не призводило до покращання, у той час як включення в дієту добавок селену нормалізувало стан тварин. Є докази, що низьке співвідношення Т3/Т4 у здорових осіб похилого віку свідчить про порушення в статусі обміну селену (Olivieri O. et al., 1996).

Дефіцит селену в тиреоцитах веде до їх апоптозу, зменшення потужності антиоксидантного захисту, збільшення тривалості контакту зі шкідливими епітопами, які розпізнає імунна система, у подальшому призводить до формування гіпотиреозу (Daniels L.A., 2004; Demelash A. et al., 2004; Olivieri O. et al., 1996). Дефіцит селену в поєднанні з підвищеною секрецією ТТГ може стати причиною некрозу та фіброзу ЩЗ. У датському популяційному дослідженні було виявлено зворотну кореляцію між концентрацією селену та кількістю фокальних змін у ЩЗ (Rasmussen L.B. et al., 2011).

Зміни сироваткового рівня селену зафіксовано і при доброякісних, і при злоякісних захворюваннях ЩЗ (Bulow Pedersen I. et al., 2013). Так, продемонстровано зв'язок низької концентрації селену в плазмі крові з розвитком раку ЩЗ (Kohrle J. et al., 2005). Є також певні дані щодо здатності селену чинити сприятливий вплив при папілярній формі раку ЩЗ (Pellegriti G. et al., 2013; Colonna M. et al., 2015; Davies L., Welch H.G., 2014), хоча консенсусу з цього питання ще не досягнуто.

Треба також згадати і гіпотези про механізм захисної ролі селену при хворобах ЩЗ. Так, вважається, що добавки селену можуть знижувати експресію антигенів системи HLA-DR на поверхні тиреоцитів та вміст антитиреоїдних антитіл; контролювати В-лімфоцитозалежну імунологічну відповідь; гальмувати продукцію прозапальних цитокінів; зменшувати синтез лейкотрієнів і простагландинів; захищати ЩЗ від окисного стресу; оптимізувати синтез і транспорт тиреоїдних гормонів (Dharmasena A., 2014; Turanov A.A. et al., 2014; Schomburg L., 2011; Shchedrina V.A. et al., 2010; Stuss M. et al., 2017).

Селен впливає на процеси диференціації лімфоцитів, збільшуючи продукцію регуляторних Т-клітин та знижуючи синтез антитиреоїдних антитіл (Xue H. et al., 2010). На тваринній моделі хронічного аутоімунного тиреоїдиту (ХАІТ) було показано, що добавки селену пригнічують Т-хелпер-1-залежну відповідь, протидіючи запаленню та появі деструктивних уражень ЩЗ (Tan L. et al., 2013). Отримані в інших дослідженнях результати підтверджують сприятливий вплив селену на перебіг аутоімунних хвороб ЩЗ (Schomburg L., 2011; Toulis K.A. et al., 2010). Добавки селену здатні запобігати післяпологовому тиреоїдиту, хоча ці свідчення потребують додаткового підтвердження (Mao J. et al., 2016; Negro R. et al., 2007). Метааналіз E.J. van Zuuren та співавт. (2013) показав, що добавки селену в дозі 200 мкг/добу призводили до достовірного зниження концентрації антитіл до тиреопероксидази в пацієнтів із ХАІТ. Аналогічна тенденція спостерігалася в осіб із хворобою Хашімото (Toulis K.A. et al., 2010). Інший метааналіз, що включав 9 досліджень (n=787), виявив, що через 12 міс уживання селену в пацієнтів із ХАІТ зафіксовано достовірне зниження рівнів антитіл до тиреопероксидази та тиреоглобуліну (Fan Y. et al., 2014).

Селен включений у низку керівництв з лікування патологічних станів ЩЗ. Відповідно до рекомендацій Європейської групи з питань орбітопатії при хворобі Грейвса (European Group on Graves' orbitopathy, EUGOGO, 2016), при доброякісних формах тиреоїдної орбітопатії незначної тривалості рекомендовано прийом натрію селеніту в дозі 100 мкг/добу впродовж 6 міс (Bartalena L. et al., 2016).

Цефасель (виробництва фармакологічної компанії «Цефак КГ», Німеччина) – лікарський засіб, діючою речовиною якого є натрію селеніт у дозі 100 або 300 мг в одній таблетці. Включення Цефаселю в лікування хвороб ЩЗ є патогенетично обґрунтованим, оскільки селен – один із ключових мікроелементів для синтезу, гомеостазу та транспорту тиреоїдних гормонів, а також для антиоксидантного захисту тиреоцитів.

Підготувала ***Лариса Стрільчук***

Глюкофаж Глюкофаж XR

Метформіну гідрохлорид

Профілактика
ЦД 2 типу

Багатогранність ефектів у терапії ЦД 2 типу

- Ефективний контроль рівня глюкози крові[1, 2]
- Розширення можливостей застосування у пацієнтів із супутніми стабільною ХСН і ХХН (I, II та IIIA)[3, 4]
- Доведене зниження ризику серцево-судинних ускладнень і смертності[5]
- Низький ризик розвитку диспепсії[4, 6]
- **Знижує ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу на 31%[7]**

Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Глюкофаж, Глюкофаж XR

Діюча речовина: metformin hydrochloride. **Лікарська форма.** Глюкофаж: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, по 500 мг, 850 мг, 1000 мг. Глюкофаж XR: 1 таблетка пролонгованої дії по 500 мг, 1000 мг. **Фармакотерапевтична група.** Пероральні гіпоглікемічні засоби, за виключенням інсулінів. **Фармакологічні властивості.** Метформін — бігуанід з антигіперглікемічним ефектом. Знижує рівень глюкози у плазмі крові як натще, так і після прийому їжі. Не стимулює секрецію інсуліну і не спричиняє гіпоглікемічного ефекту, опосередкованого цим механізмом. **Показання.** Глюкофаж, Глюкофаж XR: цукровий діабет 2 типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у хворих з надлишковою масою тіла. Глюкофаж: Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії. Глюкофаж XR: зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу у дорослих пацієнтів. **Побічні реакції.** Порушення смаку, розлади з боку травної системи, такі як нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску:** за рецептом.

Р. п. МОЗ України. Глюкофаж: №UA/3994/01/01, №UA/3994/01/02, №UA/3994/01/03. Глюкофаж XR: №UA/3994/02/01, №UA/3994/02/02. **Виробник:** Мерк Санте, Франція/Merck Sante, France. Мерк, СЛ, Іспанія/Merck, SL, Spain. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

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

1. Garber Aj. et al. Am J Med 1997:103(6)6491–7. 2. Fujioka K. et al. Clin Ther. 2003 Feb;25(2):515–29. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж. Р. п. МОЗ України: №UA/3994/01/01, №UA/3994/01/02, №UA/3994/01/03. 4. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж XR: №UA/3994/02/01, №UA/3994/02/02. 5. UKPDS Group. Lancet 1998; 352: 854–865. 6. Blonde L. et al. Submitted to Curr Med Res Opin, November 2003. 7. Diabetes Prevention Program Research Group. N Engl J Med, 2002; 346:393-403.

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

MERCK acino

UA-GLUC-PIM-092019-026

Эффективность применения метформина у пациентов с заболеваниями почек и сердечно-сосудистой системы

За 60 лет клинического применения метформина взгляды на его эффективность и безопасность при патологии сердца и почек претерпели существенные изменения. Для обсуждения наиболее актуальных исследований этой проблемы 18 сентября в рамках 55-го ежегодного съезда Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) в г. Барселоне (Испания) был проведен научно-практический симпозиум «Метформин: сердце и почки».

Профессор Ian Campbell (Сент-Эндрюсский университет, Великобритания) в своем выступлении основное внимание уделил истории изучения метформина. Первое его применение в клинической практике состоялось в 1957 г. Спустя 30 лет внимание к этому препарату среди медицинского сообщества стремительно возросло. В 1995 г. метформин получил одобрение Агентства по контролю продуктов питания и лекарственных средств США (FDA).

Наиболее знаковым событием в понимании эффективности метформина в лечении сахарного диабета (СД) стало обсуждение результатов проспективного исследования UKPDS в 1998 г. После 20 лет наблюдения подтвердилось снижение заболеваемости и смертности у пациентов с СД 2 типа на фоне терапии метформином. Так, было выявлено снижение смертности вследствие СД на 42%, общей смертности – на 36%, а также частоты развития инфаркта миокарда (ИМ) – на 39%. Не менее важными стали результаты постинтервенционного мониторинга исследования UKPDS, опубликованные в 2007 г. в авторитетном издании NEJM (The New England Journal of Medicine), позволившие сделать вывод, что снижение общей смертности (на 30%) и частоты развития ИМ (на 33%) наблюдается в течение 10 лет после длительной терапии метформином. Таким образом, положительные эффекты препарата относительно выживаемости и профилактики жизнеугрожающих кардиоваскулярных осложнений сохраняются даже после его отмены.

Метформин вошел в клинические руководства таких организаций, как Международная федерация диабета (IDF), Американская диабетическая ассоциация (ADA) и Национальный институт качества медицинской помощи Великобритании (NICE). Сегодня метформин одобрен в 54 странах мира для терапии предиабета, продолжаются также исследования эффективности препарата при онкологических заболеваниях.

Профессор John Petrie (Университет Глазго, Великобритания) провел обзор данных доказательной медицины о влиянии метформина на прогрессирование атеросклероза (АС). По словам профессора, в исследовании UKPDS особого внимания заслуживает воздействие препарата на частоту больших кардиоваскулярных событий (ИМ, внезапной смерти, стенокардии, инсульта и патологии периферических сосудов). Так, согласно результатам указанной научной работы общее снижение частоты больших кардиоваскулярных событий на фоне применения метформина по сравнению со стандартной терапией составило 30%. В 2017 г. были представлены результаты метаанализа, в ходе которого изучалась вся доступная информация об эффектах метформина при кардиоваскулярной патологии. В этой работе также отмечалась тенденция к снижению частоты развития ИМ у пациентов, получавших метформин (Griffin S.J. et al., 2017).

В 2018 г. был осуществлен обзор данных о влиянии метформина на прогрессирование АС. Согласно результатам обзора метформин в отношении факторов риска АС проявляет такие эффекты:

• снижение уровней нейтрофильного желатиназо-ассоциированного липокалина (NGAL) в циркулирующей крови и атеросклеротической бляшке у пациентов с СД 2 типа;
• снижение уровней С-реактивного белка;
• подавление агрегации тромбоцитов;
• повышение уровня клеток – предшественниц эндотелиоцитов.

В ряде включенных в обзор исследований также отмечалось, что метформин способен оказывать влияние на клетки сосудов благодаря действию следующих механизмов:

• активация АМФ-активируемой протеинкиназы;
• повышение уровня эндотелиальной синтазы оксида азота в клетках сосудов;
• подавление апоптоза;
• замедление утолщения комплекса интима-медиа (КИМ);
• подавление старения эндотелиальных клеток;
• ингибирование поглощения макрофагами липропротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов;
• снижение биогенеза в митохондриях.

Все эти эффекты применения метформина в конечном счете способны приводить к замедлению прогрессирования АС в коронарных артериях и сосудах нижних конечностей. Показано также, что применение метформина ассоциируется с более низкой частотой ампутаций, снижением прогрессирования почечной недостаточности, положительным влиянием на регулируемую глицерилом тринитратом функцию сосудов у пациентов с СД 2 типа (Jenkins A.J. et al., 2018). Изучалось также влияние метформина на микроваскулярную функцию и толерантность к физическим нагрузкам у женщин со стенокардией и нормальной функцией коронарных артерий. Результаты лазерной допплерографии продемонстрировали выраженное положительное влияние на эндотелиальную функцию у пациенток, получавших метформин (Jadhav S. et al., 2006).

В международном многоцентровом исследовании REMOVAL (2017) изучались эффекты метформина у 500 пациентов с СД 1 типа. Исследование проводилось в клинических центрах Англии, Шотландии, Дании, Нидерландов, Австралии и США. Критериями включения были возраст ≥40 лет, СД 1 типа, уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) ≥7% и наличие 3 из 10 факторов кардиоваскулярного риска. Участников рандомизировали для получения метформина (с титрацией дозы до 1000 мг) или плацебо в дополнение к стандартной терапии. В качестве первичной конечной точки рассматривалось утолщение КИМ каротидных артерий. Результаты исследования не показали статистически значимых отличий между группами, хотя и позволили говорить о важной роли метформина в менеджменте кардиоваскулярного риска. Однако в ретроспективном анализе исследования REMOVAL в подгруппах, проведенном Timmons и соавт., выявлено статистически достоверное замедление утолщения КИМ каротидных артерий у некурящих пациентов. Что же касается курящих участников исследования, статистически значимой разницы в толщине КИМ не наблюдалось, что может указывать на отрицательное воздействие курения на плейотропные эффекты метформина.

Изучение эффектов метформина при гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) изучалось в исследовании MET-REMODEL (2019). Популяцию исследования составили 68 пациентов с ишемической болезнью сердца, инсулинорезистентностью и/или предиабетом. В качестве первичной конечной точки рассматривался индекс массы ЛЖ, оценивавшийся с помощью магнитно-резонансной томографии. После 12 мес терапии метформином в дозе 2000 мг было выявлено значительное снижение массы ЛЖ, офисного систолического артериального давления, массы тела и уровня оксидативного стресса по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо.

Важно отметить, что по таким метаболическим показателям, как уровень HbA_{1c}, КИМ и уровень ЛПНП, у получавших метформин пациентов наблюдается стабильная положительная динамика по сравнению с плацебо. Нежелательные эффекты от применения препарата сводятся преимущественно к легким нарушениям со стороны желудочно-кишечного тракта. На фоне терапии не наблюдается повышения риска гипогликемии или серьезных побочных эффектов (Petrie et al., 2017).

Темой доклада **профессора Peter Rossing (Копенгагенский университет, Дания)** стали эффективность и безопасность метформина при хронической болезни почек (ХБП). Результаты исследования UKPDS (1998) позволили сделать вывод, что контроль уровня глюкозы может отсрочить наступление ранних признаков ХБП. Однако влияние интенсивного снижения уровня глюкозы на дальнейшее прогрессирование патологии почек оставалось под вопросом в течение многих лет. В 2013 г. Perkovic и соавт. представили данные, согласно которым интенсивная сахароснижающая терапия приводит к достоверному снижению риска развития терминальной стадии ХБП на 65%.

Как известно, степень снижения функции почек необходимо учитывать при назначении практически любого антидиабетического препарата, включая метформин. Его назначение с целью контроля уровня глюкозы может обладать потенциальными положительными эффектами у пациентов с ХБП. Основной проблемой назначения метформина пациентам с ХБП является риск развития лактоацидоза. До недавнего времени в вопросе потенциального риска и пользы от применения метформина при ХБП существовала неопределенность. В клиническом руководстве по ведению пациентов с диабетом и ХБП, опубликованном в журнале NDT (Nephrology Dialysis Transplantation) в 2015 г., поддерживалось назначение метформина при тяжелых стадиях заболевания и даже при гемодиализе, при условии коррекции дозы. Приблизительно до 2016 г., согласно европейским нормативным документам, от использования этого препарата следовало отказываться при показателе скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин. Впоследствии метформин был одобрен для применения Европейским медицинским агентством у пациентов с СКФ 30-60 мл/мин.

Чтобы определить реальное соотношение риска и пользы от назначения метформина при ХБП в 2018 г. было проведено 3 рандомизированных исследования. В них изучались: эффективность титрации дозы препарата (n=78), фармакодинамика и фармакокинетика (n=15), а также проводился мониторинг риска развития лактоацидоза (n=46). Согласно результатам этого исследования при условии коррекции дозы метформин безопасен для применения у пациентов с ХБП средней или тяжелой степени и сохраняет свою эффективность (Lalau et al., 2018). Таким образом, применение метформина при тяжелой и среднетяжелой ХБП (СКФ 30-60 мл/мин) является безопасным и не приводит к развитию лактатацидоза.

В ряде исследований установлено, что метформин способен оказывать положительное влияние на функцию почек и сердечно-сосудистой системы у пациентов с ХБП, что подтверждается экспериментальными данными, эпидемиологическими и небольшими клиническими исследованиями. Следовательно, назначение этого препарата следует считать обоснованным у пациентов с ХБП. При СКФ 45-60 мл/мин доза препарата может составлять 1000+500 мг/сут, 30-45 мл/мин – 500+500 мг/сут.

Подготовил ***Игорь Кравченко***

UA-GLUC-PUB-102019-027

Справка «ЗУ»

На фармацевтическом рынке Украины метформин представлен препаратом Глюкофаж. Препарат выпускается в таблетированной форме в дозировках по 500, 850 и 1000 мг в одной таблетке. Зарегистрирован также таблетированный метформин с пролонгированным высвобождением Глюкофаж XR в дозировке по 500 и 1000 мг. Оба лекарственных средства производятся фармацевтической компанией Мерк Санте (Франция).

Конгресс ECE 2019: результаты

По материалам 21-го Европейского конгресса

В середине мая Лион, один из красивейших городов Старого Света, расположенный в Ронской низменности, гостеприимно встречал делегатов 21-го Европейского конгресса эндокринологии (European Congress of Endocrinology, ECE 2019). Каскады радужных зданий, спускающихся с отвесных холмов, пышные парки, аппетитные ароматы знаменитых лионских бушонов создали неповторимую эссенцию французского шарма, который окутал и очаровал участников ECE 2019, подарив всем праздничное настроение.

Лионский конгресс-центр встречает делегатов ECE 2019

Церемония открытия ECE 2019

Вступая в распахнутые двери Лионского конгресс-центра, 4 тыс. делегатов из 90 стран вместе с организаторами (Европейским обществом эндокринологии) превратили рабочие дни конгресса в торжество науки с весьма насыщенной программой. В ходе пленарных заседаний, симпозиумов, встреч с экспертами, научных дебатов, митингов, мастер-классов с ведущими специалистами был сделан акцент на современных особенностях диагностики и лечения различной эндокринологической патологии. Также подробно обсуждались патофизиологические основы эндокринопатий и сопутствующих соматических заболеваний. Разнообразная тематическая направленность научных секций (заболевания щитовидной железы, новообразования надпочечников и нейроэндокринные опухоли, кальций и кости, сахарный диабет (СД), ожирение и метаболизм, патология гипофиза, репродуктивная эндокринология, междисциплинарные аспекты эндокринологии, окружающая среда и эндокринное здоровье) позволила каждому участнику найти ответы на интересующие вопросы и получить необходимые практические и теоретические знания.

Организаторы ECE 2019 позаботились и о тех, кто в силу разных причин не смог лично присутствовать на мероприятии: учредители создали специальную веб-платформу ECE On Demand, на которой опубликовали все материалы этой конференции, а также архивы двух предыдущих конгрессов ECE, состоявшихся в 2018-м (Барселона, Испания) и 2017-м (Лиссабон, Португалия). Интернет-трансляции, интервью с ведущими специалистами, записи сателлитных симпозиумов доступны к просмотру даже незарегистрированным пользователям. В отличие от многих других конференций, в бесплатном доступе на платформе ECE On Demand размещены записи практических курсов, предшествовавших основной научной программе конгресса. Среди них наибольшей популярностью пользуются курс клинической андрологии с акцентом на диагностику, способы терапевтической и хирургической коррекции азооспермии, а также основы ультразвуковой диагностики заболеваний щитовидной железы.

После традиционной торжественной части честь открыть научную программу ECE 2019 была предоставлена гуру «жилищного вопроса» (так его шутливо называют коллеги), **профессору Университета архитектуры Макгилла (Канада), лауреату Всемирной премии Habitat, архитектору Avi Friedman**. Пленарная лекция этого всемирно известного специалиста «Проектирование городов и домов в виде тренажеров: помогая эндокринологам бороться с метаболическими заболеваниями» подчеркнула актуальность и значимость эпидемии ожирения, затронувшей представителей практически всех рас и национальностей. По мнению A. Friedman, одержать победу над этим «монстром» можно не только меняя пищевое поведение или корригируя диету, но и изменяя планирование городов, поощряя приверженность к активному образу жизни. Ведь быстрый рост пригородных районов с низкой плотностью населения, длительные поездки на работу, уменьшение площади зеленых насаждений, ликвидация тротуаров на некоторых пешеходных улицах привели к значительному уменьшению физической активности городских жителей всех возрастных групп. Отказ от выбранного курса на чрезмерную урбанизацию и изменение отношения к длительным переездам, пребыванию в доме не просто как вынужденно потраченному времени, а как к возможности занятия на тренажере должны стать приоритетом для градостроителей и работников здравоохранения. «Общественный транспорт, коммерческие центры для пешеходной ходьбы, беговые и велосипедные дорожки, игровые площадки – вот обязательные атрибуты новой застройки «здоровых» городов», – подчеркнул A. Friedman.

Пленарную лекцию под названием «Генетическая эпидемиология времени полового созревания и продолжительности репродуктивной активности», прозвучавшую в секции «Репродуктивная эндокринология», представил **профессор Кэмбриджского университета (Великобритания) Ken Ong**. Его доклад привлек внимание многих делегатов ECE 2019.

Сроки пубертатного периода значительно варьируют в каждой популяции, при этом его чрезвычайно раннее или позднее наступление является поводом для обращения к эндокринологу. Согласно популяционным исследованиям, половое созревание зависит от общего состояния здоровья, наличия сопутствующей патологии (ожирения, СД, стероидпродуцирующей опухоли половых органов); подобная зависимость также отмечается в отношении длительности репродуктивной функции и сроков наступления менопаузы. Как правило, временные рамки этих физиологических событий генетически предопределены.

Анализируя время появления менархе, докладчик отметил следующую закономерность: в начале XX века первые менструации появлялись у девочек 15-16 лет, однако к концу столетия половое созревание происходило уже при достижении возраста в среднем 13±1,76 года, при этом в 20% случаев менархе появляются до 12 лет. Наступление ранней менопаузы (<40 лет) можно ожидать у женщин, перенесших оперативное вмешательство на органах малого таза, страдающих аутоиммунными заболеваниями, подвергшихся лучевой или химиотерапии, имеющих хромосомные аберрации или являющихся носителями генов FMR1, FIGLA, EIF2B, NOBOX и др. В ходе полногеномных исследований определены сотни тысяч детерминантов, определяющих время полового созревания. Полученные данные послужили основой для обнаружения механизмов, связывающих раннее половое созревание с высоким риском развития разнообразной патологии. Результаты этих исследований пролили свет на биологическую регуляцию репродуктивной оси. Характеризуя сроки наступления полового созревания, профессор K. Ong подчеркнул: «Множество локусов влияют на активность генов, регулирующих гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось, энергетический гомеостаз, рост массы тела и функционирование других физиологически важных процессов, в том числе импринтинг генов». Повреждение ДНК, нарушение процессов ее синтеза и репарации считается основным механизмом, опосредующим раннюю менопаузу; не менее важным признано изменение экспрессии некоторых генов, регулирующих активность гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси.

Пленарная лекция «Физические тренировки в лечении СД 2 типа», прочитанная **профессором Juleen Zierath (Швеция)**, стала одним из ярких событий третьего дня работы ECE 2019. Начиная свое выступление, J. Zierath подчеркнула пандемический характер роста распространенности такого жизнеугрожающего заболевания, как СД. Несмотря на то что молекулярные основы этой патологии еще продолжают изучаться, убедительно доказано влияние генетических факторов и окружающей среды (вероятно, взаимно потенцирующее) на вероятность развития СД. Больным СД присущи признаки быстрого «вторичного старения», включая инсулинорезистентность, дефекты окислительного метаболизма / митохондриальной функции, потерю мышечной массы. Длительное участие в программах, предполагающих ежедневные физические тренировки, тормозит активность процессов старения и снижает уровень инвалидности и смертности. Данная взаимосвязь поддерживает теорию так называемого здорового старения, позволяя уменьшить влияние метаболической патологии и улучшить качество жизни.

На молекулярном уровне физические упражнения приводят к быстрому, но транзиторному изменению эпигенома посредством модификации метилирования ключевых генов, регулирующих функцию митохондрий и биогенез в скелетной мускулатуре. Недавние исследования подтверждают наличие значимой взаимосвязи между эпигенетической регуляцией и циркадными ритмами, что, вероятно, обусловливает пластичность инсулинчувствительных органов к физической нагрузке и питанию. Поэтому в настоящее время рассматривается вопрос о том, насколько синхронизация физической нагрузки и приема питательных веществ с молекулярными механизмами циркадных ритмов может улучшить состояние здоровья при выполнении физических упражнений посредством изменения чувствительности к инсулину и митохондриального биогенеза. J. Zierath представила новые доказательства, подчеркивающие целесообразность использования физических упражнений и оптимальной физической нагрузки для снижения активности процессов вторичного старения и предупреждения развития метаболической патологии.

Помимо пленарных заседаний большой популярностью у делегатов ECE 2019 пользовалась секция «Встреча с экспертом». Выступление **профессора Лионского университета (Франция), заведующего исследовательской лабораторией в области кардиологии, диабетологии, метаболизма и питания Hubert Vidal** стало одним из тех сообщений, которые вызвали активное обсуждение. Многообещающее название доклада «Микробиом человека: надежды, угрозы и обещания» не обмануло ожиданий делегатов. Довольно стандартное начало выступления, в котором профессор H. Vidal подчеркнул рост научных исследований и теоретических знаний о составе и функции кишечной микробиоты, ее влиянии на многие физиологические процессы, сменилось неожиданным для многих утверждением о способности дисбиоза провоцировать или усугублять нарушения гликемического контроля, способствуя тем самым развитию СД 2 типа. По мнению докладчика, терапевтическое воздействие

встречи европейских эндокринологов

эндокринологии, 18-21 мая, г. Лион, Франция

Интервью профессора Ken Ong после пленарной лекции на ECE 2019: еще раз о значимости генетической составляющей полового созревания

Профессор Juleen Zierath: «Физические нагрузки, циркадные ритмы и вторичное старение взаимосвязаны»

Профессор H. Vidal: «Метформин, широко использующийся гипогликемический препарат, модулирует кишечную микробиоту»

на кишечную микробиоту является перспективной стратегией лечения больных СД. Используя пробиотики, можно модулировать уровень гликемии на протяжении достаточно длительного времени. Однако низкая эффективность имеющихся в настоящее время пробиотиков обусловливает отсутствие четкой методологии идентификации и отбора бактериальных штаммов, обладающих выраженными противодиабетическими свойствами.

Для лучшего понимания механизмов, за счет которых кишечная микробиота способна влиять на различные метаболические процессы, необходимо выделить такие пробиотические штаммы. В своей презентации профессор H. Vidal описал несколько инновационных стратегий для выявления пробиотических бактерий с выраженным противодиабетическим потенциалом. По мнению выступающего, одним из весьма эффективных способов увеличения популяции пробиотических бактерий, обладающих такими уникальными свойствами, может быть прием метформина.

Мнение профессора H. Vidal поддержали еще несколько спикеров: **Maria Molina-Vega (Испания)** сообщила предварительные результаты рандомизированного контролированного исследования, в ходе которого изучались изменения кишечного микробиома у пациенток с гестационным СД, получавших инсулин (n=14) или метформин (n=17). Содержание пробиотических бактерий в каловых массах определяли перед началом лечения и за несколько дней до появления родовой деятельности. Исследователи установили, что индекс разнообразия Shannon у пациенток, принимавших метформин, был значительно ниже такового у беременных, получавших инсулин (p=0,04). В группе метформина количество бактерий семейства *Firmicutes* достоверно снизилось, тогда как численность протеобактерий значимо возросла. Исследователи не зафиксировали достоверных изменений видового и количественного состава *Bacteroides*, *Verrucomicrobia* на фоне приема метформина, но отметили тенденцию к уменьшению количества *Actinobacteria*. В группе сравнения, участницы которой получали инсулин, какие-либо изменения кишечной микробиоты отсутствовали.

Состояние кишечной микробиоты при различных эндокринологических заболеваний анализировали и многие другие ученые. Так, **Damla Eyupoglu (Турция)** рассказала о результатах работы многонациональной группы ученых, исследовавших кардиометаболические риски у пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) в зависимости от состава кишечной микробиоты. Известно, что СПКЯ ассоциируется с высоким кардиометаболическим риском и изменением состава кишечного микробиома. Ученые решили проанализировать сывороточные концентрации триметиламин-N-оксида (ТМАО), уровень которого зависит от активности кишечной микробиоты, и его предшественников у больных СПКЯ, учитывая тесную взаимосвязь между этими показателями и развитием сердечно-сосудистой патологии атеросклеротического генеза независимо от традиционных факторов риска. Помимо пациенток с СПКЯ и сопутствующим ожирением / избыточной массой тела (n=27), в качестве группы контроля в исследовании приняли участие здоровые женщины, сопоставимые с представительницами основной группы по значениям индекса массы тела (ИМТ; n=25). Содержание ТМАО и его предшественников определяли перед назначением пациенткам основной группы диеногест-этинилэстрадиола (2 мг/0,03 мг), спустя 3 мес приема этого контрацептива измерения проводили повторно. Оказалось, что концентрация общего тестостерона и индекс свободного андрогена у пациенток с СПКЯ значительно превышали аналогичные показатели в контрольной группе, тогда как межгрупповые различия в массе жировой ткани, уровне гликемии натощак, концентрации липидов и инсулина отсутствовали. Уровень ТМАО у представительниц основной группы достоверно превышал таковой у здоровых женщин (2,39 (межквартильный размах (МКР) 2,15-4,49) vs 2,05 (МКР 1,36-3,33) моль/л соответственно; p=0,042), как и уровень холина (43,2 (МКР 39,5-48,99) vs 36,6 (МКР 29,85-41,3) моль/л соответственно; p=0,001), бетаина (49,4 (МКР 38,3-53,3) vs 39,8 (МКР 33,8-50,9) моль/л соответственно; p=0,034) и карнитина (10,7 (МКР 9,9-12,3) vs 9,7 (МКР 8,15-11,6) моль/л соответственно; p=0,024). Прием пероральных контрацептивов повлиял на значения ИМТ (30,3 (МКР 27,5-33,3) vs 29,4 (МКР 25,8-31,4) кг/м^2; p=0,001) и уровень свободного андрогена (11,2 (МКР 5,6-15,5) vs 1,74 (МКР 0,76-2,53) нг/дл; p=0,001), достоверно снизив их. Содержание ТМАО и его предшественников также значительно уменьшилось после гормональной терапии. Концентрация ТМАО перед приемом контрацептивов значительно превышала таковую после 3-месячного курса применения гормонов (3,35 (МКР 2,18-4,93) vs 2,05 (МКР 1,7-2,93) моль/л соответственно; p=0,002). Подобные изменения зафиксированы в отношении холина (43,6 (МКР 39,5-49) vs 33,8 (МКР 31,5-36,9) моль/л; p=0,001), бетаина (49,4 (МКР 39,9-57,1) vs 24,4 (МКР 20,2-32,6) моль/л; p=0,001) и карнитина (10,7 (МКР 9,9-12,3) vs 8,9 (МКР 8,2-9,7) моль/л; p=0,001). Таким образом, в этом исследовании впервые отмечено повышение уровня ТМАО и его предшественников у пациенток с СПКЯ, что свидетельствует о высоком кардиометаболическом риске, свойственном этим больным. Показано, что прием пероральных контрацептивов помогает снизить уровень этого микробиомзависимого метаболита.

Пациентки с СПКЯ оказались в центре внимания группы ученых под руководством **Mojca Jensterle (Словения)**. Учитывая тот факт, что прием метформина показан женщинам, страдающим СПКЯ, с ИМТ ≥25 кг/м^2, независимо от наличия/отсутствия метаболической патологии исследователи изучили влияние длительного приема метформина (10 лет) на ИМТ, частоту менструаций, метаболический и гормональный статус у таких пациенток. Проанализировав базу данных Университетской медицинской клиники г. Любляна за последние 10 лет, ученые подвергли тщательному анализу данные 800 пациенток с СПКЯ, из которых 180 имели избыточную массу тела (ИМТ ≥25 кг/м^2) и получали монотерапию метформином (1000 мг 2 р/сут). Из этой когорты только 18% пациенток продолжали прием метформина на протяжении 10 лет. По завершении первого года терапии метформином масса тела пациенток снизилась на 4,2±1,1 кг (p=0,001) и оставалась стабильной на протяжении последующих 10 лет у тех, кто продолжал принимать указанный препарат в течение этого времени. Частота менструаций возросла с 7,5±3,8 до 10,7±2,9 кровотечения/год (p=0,001) после первого года терапии, а на протяжении последующих лет возросла до 11 менструаций в год. Уровень общего тестостерона и андростендиона снизился на 25% спустя 12 мес приема метформина с последующим падением концентрации андростендиона на 50% протяжении 5 лет по сравнению с первоначальными значениями. Содержание лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормонов (ФСГ), как и уровень гликемии натощак, не претерпели значимых изменений на фоне терапии. Возрастание частоты менструаций коррелировало со снижением массы тела, падением концентрации общего тестостерона, но не ассоциировалось со значимыми изменениями индекса ЛГ/ФСГ.

Первоначально у 10% и 1,7% пациенток с СПКЯ диагностирован предиабет и СД соответственно. Спустя 1 год терапии метформином эти показатели составили соответственно 5,7% и 1,9%, а еще спустя 3 года в когорте женщин, продолжавших прием метформина все это время, предиабет выявлен всего в 2,2% случаев, тогда как СД не диагностирован ни у одной из участниц. Примечательно, что у 72% женщин с предиабетом, принимавших метформин всего на протяжении 1 года, уровень гликемии вернулся к нормативным значениям.

Получив такие впечатляющие результаты, исследователи констатировали, что длительная терапия метформином у пациенток с СПКЯ и ИМТ ≥25 кг/м^2 независимо от первоначально метаболического статуса способствует достижению максимального терапевтического ответа спустя 12 мес лечения. Длительный прием метформина позволял идеально стабилизировать состояние больных СПКЯ.

В исследованиях, представленных в ходе ECE 2019, анализировалась не только эффективность, но и безопасность лекарственных средств, используемых в эндокринологии. Одним из препаратов, убедительно доказавших свою безопасность во многих областях, стал метформин. Например, **Chin-Hsiao Tseng (Тайвань)** озвучил данные о способности метформина уменьшать риск развития доброкачественных новообразований щитовидной железы (ДНЩЖ) у пациентов с СД. Проанализировав обширную базу данных больных, у которых на протяжении 1999-2005 гг. был впервые диагностирован СД, исследователи сформировали две когорты пациентов: принимавших метформин (n=20048) и никогда не пользовавшихся этим препаратом (n=20048). В группе больных, не употреблявших метформин, зафиксировано 392 случая ДНЩЖ, тогда как среди использовавших его зарегистрирован всего 221 случай ДНЩЖ (заболеваемость в данных когортах составила соответственно 457,88 и 242,45 случая на 100 тыс. пациенто-лет). Разделив суммарную длительность приема метформина на три тертиля, ученые рассчитали отношение рисков возникновения ДНЩЖ в первом (продолжительность терапии <25,3 мес), втором (25,3-57,3 мес) и третьем (>57,3 мес) тертилях: 0,815 (95% ДИ 0,643-1,034), 0,648 (95% ДИ 0,517-0,812) и 0,255 (95% ДИ 0,187-0,348) соответственно. Таким образом, терапия метформином ассоциирована с уменьшением вероятности развития ДНЩЖ у больных СД.

Конгресс ECE 2019 завершен, делегаты разъехались по домам, пополнив багаж практических и теоретических знаний в области эндокринологии, а организаторы ECE уже готовятся к проведению нового конгресса, который состоится 23-26 мая 2020 г. в Праге (Чехия).

Подготовила ***Лада Матвеева***

Е.Н. Романова, к.м.н., отдел аритмий сердца ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», г. Киев

Дополнительные возможности лечения пациентов с ожирением и сердечно-сосудистыми факторами риска

Е.Н. Романова

Ожирение в настоящее время является одним из самых быстро прогрессирующих хронических заболеваний в мире, распространенность которого приобрела характер неинфекционной эпидемии [1]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к 2025 г. в мире от ожирения будут страдать 50% женщин и 40% мужчин.

Украина занимает одно из ведущих мест по распространенности ожирения среди европейских стран. Результаты популяционного исследования продемонстрировали, что 70,7% респондентов имеют избыточную массу тела и ожирение, а у 72,8% диагностированы признаки абдоминального ожирения [2]. В странах Европы среди взрослого населения избыточная масса тела и ожирение являются причинами 80% случаев сахарного диабета (СД) 2 типа, 55% – артериальной гипертензии (АГ), 35% – ишемической болезни сердца (ИБС). Результаты исследований продемонстрировали, что ожирение является предиктором сердечно-сосудистой смерти, а риск смерти от всех причин прогрессивно повышался во всем диапазоне показателей индекса массы дела (ИМТ), соответствующих ожирению I-III ст. у мужчин и женщин, во всех возрастных группах. Ожирение развивается в результате хронического энергетического дисбаланса и поддерживается постоянным потреблением такого количества энергетических субстратов, которое является достаточным для поддержания приобретенных в состоянии ожирения повышенных энергетических потребностей. Реализация указанных факторов риска приводит к нарушению структуры жировой ткани (гипертрофия и гиперплазия адипоцитов, воспаление), а в дальнейшем – к развитию тяжелых кардиометаболических, дисгормональных осложнений, инвалидизации (рис. 1).

В настоящее время установлен тот факт, что жировая ткань является активно функционирующим эндокринным органом, играющим ключевую роль в энергетическом гомеостазе. В ней синтезируется большое количество биологически активных веществ (адипоцитокинов), которые рассматриваются в качестве возможных медиаторов метаболических нарушений и эндотелиальной дисфункции, что в итоге приводит к росту частоты возникновения тесно ассоциированных с ним СД 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Как известно, немедикаментозная терапия ожирения включает модификацию образа жизни и снижение калорийности суточного рациона. К сожалению, только менее половины пациентов с избыточной массой тела придерживаются необходимых диетических рекомендаций. В соответствии с Европейскими клиническими рекомендациями по лечению ожирения у взрослых 2010 г., диетические требования должны нацеливать пациента на здоровое питание, необходимость повысить потребление злаков, круп, пищевых волокон (ПВ). Практические цели похудения заключаются в снижении массы тела на 5-15% в течение 6 мес (реальная цель с доказанной пользой для здоровья) [3]. В этой связи особое значение имеет использование в рационе питания больных с ожирением достаточного количества ПВ, суточная потребность в которых, согласно рекомендациям Американской диетологической ассоциации, составляет 25-30 г/день. Положительное влияние ПВ характеризуется прежде всего нормализацией работы желудочно-кишечного тракта, в частности восстановлением нормального тонуса мускулатуры толстой кишки, размягчением каловых масс. Физиологический эффект лечения зависит от многих факторов, в первую очередь от типа потребляемых ПВ и отдела желудочно-кишечного тракта, вовлеченного в процесс. В желудке ПВ увеличивают время переваривания пищи, в тонкой кишке замедляют всасывание многих веществ. Применяют ПВ как для профилактики избыточной массы тела, так и в комплексном лечении ожирения, между развитием которых и потреблением ПВ существует, как известно, обратная зависимость: чем выше содержание в рационе ПВ, тем ниже вероятность возникновения избыточной массы тела и ожирения.

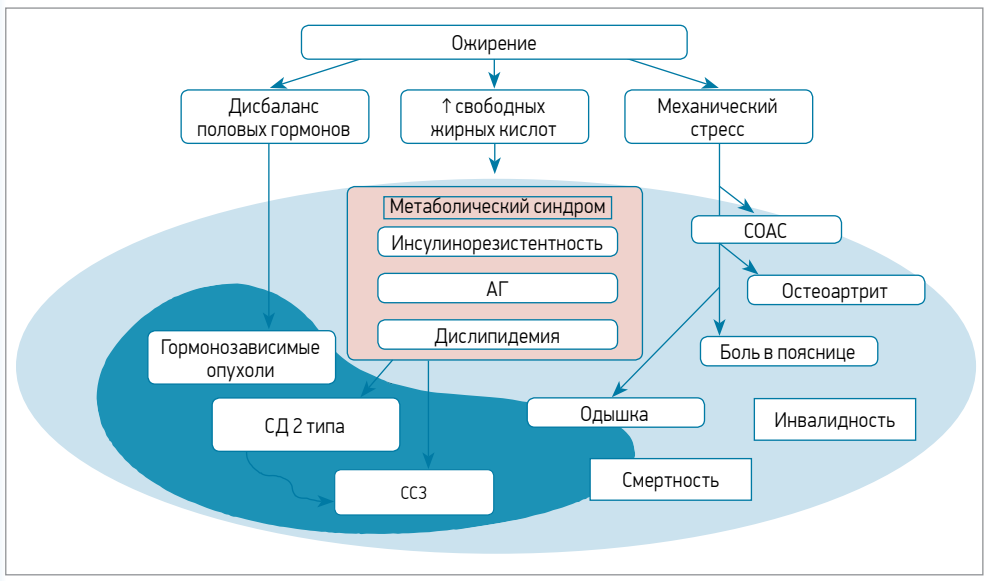


Рис. 1. Влияние ожирения на развитие кардиометаболических осложнений и инвалидности

Примечание: СОАС – синдром обструктивного апноэ сна.

Обнаружено, что у подростков 13-18 лет при низком потреблении ПВ (клетчатки) ожирение развивается в 3-4 раза чаще, чем у сверстников с высоким содержанием клетчатки в рационе. Это связано с тем, что обогащенная ПВ диета является менее энергетически емкой, чем рацион с низким содержанием ПВ. Последние быстро вызывают чувство сытости, поскольку желудок заполняется грубой пищей, обогащенной ПВ, которые к тому же замедляют его опорожнение. Употребление ПВ сокращает время транзита в кишечнике, а следовательно, и время, необходимое для всасывания в нем пищевых веществ. Это приводит к снижению постпрандиального уровня глюкозы и выработки инсулина, который, как известно, стимулирует аппетит [4].

Типичным представителем ПВ является гуаровая камедь (ГК), которую получают из семян тропического гуарового дерева Cyamopsis tetragonolobus. В химическом отношении ГК представляет собой растворимый в воде полисахарид. Гуаровые волокна при контакте с водой образуют вязкое желе. В желудочно-кишечном тракте препарат не всасывается, а под влиянием кишечных бактерий распадается на короткие цепочки жирных кислот. Это безопасный препарат, поскольку смола гуаровая не абсорбируется и сочетается с обычным рационом. Влияние ПВ, в частности ГК, на кардиометаболические факторы риска у пациентов с ожирением в настоящее время активно изучается. В работах отечественных ученых было установлено, что добавление гуаровой смолы к стандартной терапии у пациентов с АГ и метаболическим синдромом (МС) в дозе 5 г 3 р/день на протяжении 3 мес сопровождалось снижением массы тела на 5,0%; у пациентов с СД 2 типа этот показатель составил 1,1%. Данные изменения во всех группах ассоциировались с повышением эффективности стандартной антигипертензивной терапии и тенденцией к оптимизации чувствительности к инсулину по данным индекса HOMA-IR и показателей липидограммы. Эти результаты могут быть объяснены способностью ПВ на основе гуаровой смолы уменьшать чувство голода и аппетит, что проявляется в снижении количества съеденной пищи, а также замедлять опорожнение желудка, пролонгировать ощущение сытости [5]. В работе итальянских ученых были получены данные об успешном применении гуаровой смолы в схеме лечения пациентов с МС. Среди рандомизированных участников с МС в группе, принимавшей ГК в дозе 3,5 г 2 р/день за 20 мин до приема основных блюд, через 6 мес наблюдения отмечалось снижение ИМТ на 6,5%, проявлений абдоминального ожирения (уменьшение окружности талии на 5,2 см; $p<0,004$), уровня тощаковой глюкозы на 11,1%, инсулина на 10,8%, индекса HOMA-IR на 16,7%, содержания гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) на 10,3%. Данные изменения ассоциировались с оптимизацией показателей липидного обмена: снижением содержания холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на 8,5% и аполипопротеина В на 5,6%. В то же время в контрольной группе, соблюдавшей только стандартные диетические рекомендации, не отмечалось существенной динамики изучаемых показателей. Сделан вывод о том, что добавление данного лекарственного средства к назначенной гипогликемической и гипокалорийной диете значительно оптимизировало эффективность мероприятий, направленных на снижение избыточной массы тела и коррекцию кардиометаболических факторов риска [6].

Результаты другого исследования показали, что дополнительное использование в рационе ПВ в дозе 14 г/сут позволяет уменьшить количество поступающих в организм калорий на 10%. Авторы объясняют эти результаты способностью ПВ вызывать появление чувства сытости при значительно меньшем объеме потребляемой пищи [7].

Необходимо отметить, что в некоторых работах не было продемонстрировано достоверного влияния ГК на снижение массы тела по сравнению с контрольной группой, однако при этом указывается, что добавление в рацион ПВ в виде ГК ассоциируется с оптимизацией показателей липидного и углеводного обмена как среди взрослого контингента, так и у детей. Общим выводом в большинстве научных исследований, посвященных изучению ГК, является констатация их способности оптимизировать работу пищеварительного тракта, хорошей переносимости и безопасности [8, 9]. Японскими исследователями были проведены работы по изучению острого и пролонгированного влияния гидролизованной формы ГК на характеристики пищевого поведения у здорового контингента. Результаты обследования 42 здоровых добровольцев продемонстрировали возможность достоверного снижения ($p<0,05$) усвоения высококалорийной пищи на фоне приема гидролизованной формы ГК 3 р/день. Результаты работы подтвердили, что гидролизованная форма ГК может достоверно уменьшать количество поступающих с едой калорий как в остром тесте, так и при пролонгированном наблюдении и может являться оптимальной натуральной добавкой для быстрого и отдаленного контроля пищевого поведения [10]. Подтверждением этому служат результаты последнего пересмотра Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (FDA), проведенного в апреле 2018 г. и посвященного вопросу применения ГК. Сделан вывод о том,

что данное средство считается безопасным при использовании в соответствии с надлежащей производственной или пищевой практикой [11].

Ожирение представляет собой глобальную медицинскую проблему, имеющую характер пандемии и ассоциированную со значительно возрастающим риском развития СД 2 типа и смерти. Возможность использования ПВ в комплексной терапии СД и ассоциированных с ним кардиометаболических осложнений продолжает сохранять свою актуальность. Доказательная база, основанная на результатах как отечественных, так и зарубежных исследований, четко демонстрирует способность ГК оптимизировать не только мероприятия по модификации образа жизни и характеристики пищевого поведения, направленные на снижение массы тела, но и целенаправленно оказывать благоприятное патогенетическое влияние на углеводный обмен. Интерес представляют работы по изучению применения ГК у пациентов с СД 2 типа. Было показано, что добавление к стандартной терапии ГК в суточной дозе 21 г по сравнению с плацебо у пациентов с СД 2 типа сопровождается снижением как тощаковой, так и постпрандиальной гипергликемии и улучшением показателей экскреции глюкозы с мочой. У пациентов с СД 2 типа, дополнительно принимавших ГК на протяжении 3 мес, сохранялся лучший контроль гликемии, нормализовалось пищевое поведение. Эти результаты можно объяснить способностью ГК изменять вязкость пищевых масс и, следовательно, оптимизировать моторику желудочно-кишечного тракта, что приводит к задержке абсорбции глюкозы и таким образом может формировать гипогликемическую активность ГК [12].

Целью другого исследования стало изучение эффективности ГК в дозе 10 г 2 р/день на протяжении 13 нед у здорового контингента и пациентов с СД 2 типа. Установлено, что назначение ГК сопровождалось снижением уровня постпрандиальной гликемии, оптимизацией контроля СД 2 типа и снижением уровня общего ХС на 14%. Была отмечена прямая зависимость между выраженностью гипогликемического эффекта ГК и тяжестью нарушения углеводного обмена [13]. Помимо выраженного гипогликемического эффекта и стабильного контроля уровня гликемии у пациентов с СД 2 типа и вторичной потребностью в инсулине, в рандомизированном двойном слепом исследовании финскими учеными продемонстрирована способность гуаровой смолы на фоне стандартной терапии дополнительно уменьшать уровень ХС ЛПНП на 20% [14].

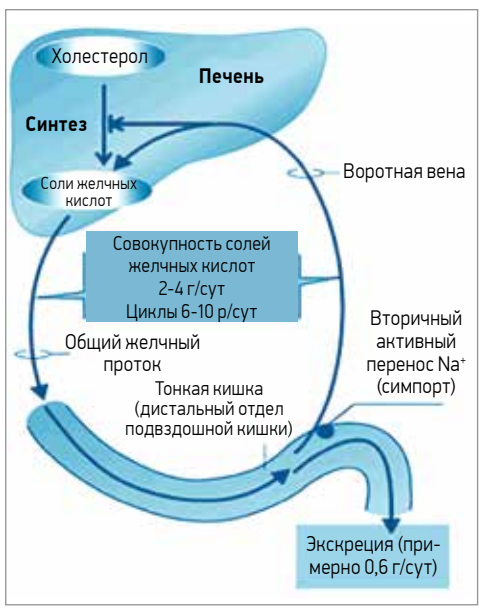


Рис. 2. Энтерогепатическая циркуляция желчных кислот

Оценка влияния ГК на состояние липидного и углеводного обмена пациентов с нарушениями углеводного обмена проводилась и в работах отечественных ученых. Так, пациентам в возрасте от 29 до 64 лет с СД 2 типа, которые не достигли удовлетворительного контроля углеводного обмена под воздействием предыдущего лечения, в составе сахароснижающей терапии дополнительно назначалась ГК в дозе по 5 г 3 р/день внутрь во время еды. Через 3 мес уровень постпрандиальной гликемии достоверно снизился на 2,1 ммоль/л, HbA_{1c} – на 0,8%, показатель индекса инсулинорезистентности HOMA-IR – на 21,2%. У 73,1% больных достигнуты целевые уровни гликемии; уровень ХС ЛПНП достоверно уменьшился на 0,8 ммоль/л (-25,8%); уровень триглицеридов (ТГ) – на 0,9 ммоль/л; наблюдалась тенденция к снижению общего ХС (на 10,5%; p>0,05), а также отмечалось уменьшение ИМТ на 0,6 кг/м^2 [15].

Представляет интерес еще одна работа, где изучалось влияние гуаровой смолы на клиническое течение заболевания, показатели углеводного и липидного обмена у пациентов с СД 2 типа, первичным гипотиреозом, неалкогольной жировой дистрофией печени (НЖДП) и ожирением. На фоне приема гуаровой смолы наблюдались достоверное снижение массы тела, уменьшение окружности талии и выраженности абдоминального ожирения. Содержание в крови эндогенного инсулина у пациентов, которые получали на фоне стандартной терапии дополнительно гуаровую смолу, достоверно снизилось на 34%, что указывает на преодоление гиперинсулинемии и инсулинорезистентности в целом у данного контингента. Существенным дополнительным эффектом гуаровой смолы является ее влияние на коррекцию содержания ТГ в крови, составляющих патогенетическую основу НЖДП при СД 2 типа [16].

Одним из важнейших эффектов ГК является ее гиполипидемическая активность благодоря наличию свойств, характерных для секвестрантов желчных кислот (СЖК). В клинических исследованиях СЖК внесли огромный вклад в доказательство эффективности снижения уровня ХС ЛПНП для уменьшения риска развития ССЗ у пациентов с гиперхолестеринемией, причем степень выраженности положительного эффекта была пропорциональна степени снижения уровня ХС ЛПНП. СЖК не всасываются в системный кровоток и не являются субстратом для пищеварительных ферментов, поэтому их положительные клинические эффекты являются непрямыми. Присоединяясь к желчным кислотам, СЖК препятствуют их всасыванию в системный кровоток, тем самым удаляя большое количество желчных кислот из цикла энтерогепатической рециркуляции (рис. 2).

Печень, в которой истощаются запасы желчных кислот, начинает их активно синтезировать из ХС. Снижение количества желчных кислот, вернувшихся в печень из кишечника, по механизму обратной регуляции активирует ключевые ферменты, участвующие в синтезе кислот из ХС, в частности фермент CYP7A1. Увеличение катаболизма ХС и его превращения в желчные кислоты ведет к компенсаторному увеличению активности рецепторов ЛПНП, связыванию ЛПНП из системного кровотока и снижению их уровня в крови. В практической деятельности необходимо помнить, что СЖК могут нарушать всасывание других лекарственных препаратов, поэтому их следует принимать за 4 ч до или через 1 ч после приема какого-либо лекарственного средства [17]. Гиполипидемическая эффективность ГК была продемонстрирована в достаточном количестве зарубежных и отечественных исследований и чаще всего у пациентов с ожирением, МС, СД 2 типа [18-20]. Результаты метаанализа, включившего 17 исследований с использованием гуаровой смолы, продемонстрировали ее способность снижать уровень ХС на 4-17% [21].

В связи с этим повышенный интерес представляют работы, посвященные изучению эффективности использования ГК у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска на фоне других часто встречающихся патологий. Среди женского контингента к таким, безусловно, относятся пациентки с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ). В работе отечественных исследователей было показано, что у женщин репродуктивного возраста с СПКЯ добавление к основной терапии гуаровой смолы в дозе 15 мг/сут ассоциируется с дополнительным уменьшением уровней общего ХС на 13,4%, ХС ЛПНП на 15,0%, глюкозы на 10,4% и сопровождается снижением сердечно-сосудистого риска [22].

Обобщая имеющиеся на сегодня данные, можно сделать вывод, что применение ГК приводит к клинически значимому уменьшению массы тела, изменению пищевых привычек, характеризуется благоприятным соотношением польза/риск и является эффективной составляющей в комплексной терапии больных с ожирением и связанными с ним кардиометаболическими осложнениями. В 2016 г. опубликована позиция Международных липидных экспертных групп, в которую входят ведущие европейские специалисты по лечению дислипидемий. В документе акцентировано внимание на необходимости наряду с предоставлением диетических рекомендаций дополнительного назначения ПВ, описаны их конкретные гиполипидемические механизмы и подчеркнуто, что эффективный диапазон снижения ХС для ГК варьирует в пределах от 4 до 17% [23].

На отечественном рынке ГК представлена диетической добавкой Ингуар производства ЧАО «Технолог», в одном пакетике которой содержится 5 г гуаровой камеди в виде гранул.

Таким образом, пандемия ожирения является неизбежным следствием того, что в настоящее время большая часть населения оказалась в условиях, благоприятствующих малоподвижному образу жизни и избыточному поступлению калорий с пищей. С распространением ожирения увеличиваются ассоциированные с ним тяжелые соматические заболевания: СД 2 типа, АГ, ИБС, атеросклероз, онкопатология и др. Терапия ожирения является одним из основных элементов комплексной программы по снижению сердечно-сосудистого риска, включающей соблюдение диетических рекомендаций, физическую активность, модификацию образа жизни, в связи с чем использование безопасных и эффективных средств для лечения пациентов с избыточной массой тела является приоритетной задачей.

Список литературы находится в редакции.

R. Xu, F. Huang, S. Zhang и соавт., Китай

Функция щитовидной железы, индекс массы тела, маркеры метаболического риска у эутиреоидных взрослых: когортное исследование

Гормоны щитовидной железы (ЩЖ) играют важную роль в регуляции термогенеза, метаболизма глюкозы и липидов, что делает их ключевым фактором, регулирующим динамику энергетического баланса у млекопитающих. Влияние гипо- и гипертиреоза на массу тела отмечено очень давно. Снижение уровня гормонов ЩЖ, свойственное гипотиреозу, ассоциировано с угнетением основного обмена и задержкой жидкости, тогда как гипертиреоз часто сопровождается интенсификацией основного обмена и снижением массы тела.

Тем не менее взаимосвязь между функцией ЩЖ, соответствующей нормативным значениям, и массой тела изучена недостаточно хорошо. 20% пациентов с ожирением страдают субклиническим гипотиреозом, который диагностируется по высокой концентрации тиреотропного гормона (ТТГ), низкому уровню тироксина (Т4) или свободного тироксина (свТ4). Некоторые ученые пытались найти взаимосвязь между ожирением и субклиническим гипотиреозом. Однако в ряде исследований, проведенных с участием больных ожирением, помимо высокой концентрации ТТГ, зафиксировано также увеличение уровней свободного трийодтиронина (свТ3) и свТ4, что противоречит определению субклинического гипотиреоза, при котором сывороточные концентрации свТ4 и свТ3 находятся на нижней границе нормативных значений.

Эти данные не согласовываются с гипотезой о способности субклинического гипотиреоза провоцировать развитие ожирения, следовательно, изучение взаимосвязи между функцией ЩЖ и массой тела требует проведения дальнейших исследований.

Концентрация ТТГ, соответствующая нормативным значениям, ассоциирована с метаболическими факторами риска как у детей, больных ожирением, так и у взрослых. Jin и соавт. показали, что содержание ТТГ в сыворотке крови взаимосвязано с показателями липидного обмена у детей и подростков, страдающих ожирением, однако Rahbar и соавт. не зафиксировали достоверных различий между сывороточной концентрацией триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) у эутиреоидных взрослых в зависимости от высокого/низкого уровня ТТГ. Эти различия подчеркивают отсутствие в научной литературе четких данных о влиянии ТТГ и других гормонов ЩЖ на регуляцию метаболизма у больных ожирением.

Целью исследования является изучение взаимосвязей между уровнем гормонов ЩЖ, находящихся в рамках нормативных значений, и массой тела, включая избыточный/недостаточный вес, ожирение у отдельных лиц и метаболический статус в общей популяции с использованием большой выборки. Таким образом, полученные данные представляют собой сведения из области нормальной физиологии, что затрудняет определение причинно-следственных взаимосвязей выявленных изменений.

Методы исследования

Участники исследования

Данное одномоментное кросс-секционное исследование проводилось в период с 1 января по 31 декабря 2017 г. в отделении организации здравоохранения университетского госпиталя Тунцзи, г. Ухань, Китай. Все пациенты, проходившие медицинский осмотр в 2017 г., участвовали в скрининге на предмет соответствия критериям включения в исследование. Все участники прошли плановое медицинское обследование, в ходе которого измерялись антропометрические показатели, производился забор образцов крови утром, натощак, анализировались анамнестические данные в качестве составляющих компонентов планового осмотра. Для участия в исследовании отбирали пациентов в возрасте 18-80 лет, у которых концентрация гормонов ЩЖ соответствовала нормативным значениям. Лица, имевшие в анамнезе упоминания о перенесенной патологии ЩЖ или принимающие медикаменты, способные повлиять на функцию ЩЖ (литий, амиодарон, эстроген, кортикостероиды), исключались из исследования. Не принимали участия в исследовании также больные сахарным диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, хронической легочной патологией, новообразованиями, почечной недостаточностью, аутоиммунной патологией, воспалительными заболеваниями или другой патологией, способной повлиять на уровень гормонов ЩЖ или метаболизм, в том числе беременные. В исследовании приняли участие 16 975 пациентов, все они перед включением подписали информированное согласие.

Антропометрия

Рост и массу тела участников измеряли при помощи ростомера, предварительно сняв верхнюю одежду и обувь. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали как отношение массы тела (кг) на квадрат роста ($м^2$); в зависимости от полученных показателей участников распределяли на группы с недостаточной (ИМТ <18,5 $кг/м^2$), нормальной (18,5 $кг/м^2$ ≤ ИМТ <23,9 $кг/м^2$), избыточной (24,0 $кг/м^2$ ≤ ИМТ <27,9 $кг/м^2$) массой тела или ожирением (ИМТ ≥28 $кг/м^2$), согласно рекомендациям Китайской рабочей группы по ожирению (2003). Измерение артериального давления (АД) проводили в положении сидя спустя 10 мин отдыха при помощи электронного сфигмоманометра (HBP-9020, Омрон, Китай).

Биохимические исследования

Образцы крови получали после ночного голодания для определения уровней ТТГ, свТ3, свТ4, ТГ, общего ХС, ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), ХС ЛПВП в аккредитованных лабораториях госпиталя. Референтные значения анализируемых показателей составили: ТТГ – 0,35-4,94 мкМЕ/мл, свТ3 – 1,71-3,71 пг/мл, свТ4 – 0,7-1,48 нг/дл, общий ХС – <5,8 ммоль/л, ТГ – <1,70 ммоль/л, ХС ЛПВП – 1,04-1,55 ммоль/л, ХС ЛПНП – <3,37 ммоль/л. Дислипидемию классифицировали на гиперхолестеринемию (общий ХС ≥5,8 ммоль/л), гипертриглицеридемию (ТГ ≥1,70 ммоль/л), смешанную гиперлипидемию (общий ХС ≥5,8 ммоль/л, ТГ ≥1,70 ммоль/л), низкий уровень ХС ЛПВП (≤1,04 ммоль/л).

Статистический анализ

Данные обрабатывали и анализировали при помощи программного обеспечения SPSS 22.0 (США). Результаты представлены в виде средних значений ± стандартное отклонение; данные сравнивали при помощи t-критерия Стьюдента. Взаимосвязь между концентрацией гормонов ЩЖ и другими параметрами анализировали при помощи корреляции Пирсона. Все статистические измерения являлись двухсторонними, значение $p<0,05$ свидетельствовало о наличии статически достоверных различий.

Результаты

Характеристика участников

В исследование включили 16 975 эутиреоидных взрослых из 118 540 лиц, обратившихся в отделение здравоохранения госпиталя Тунцзи. Средний возраст обследованных составил 41,7±10,5 года; 9 523 (56,1%) участников являлись лицами мужского пола. Всех пациентов распределили на четыре группы, исходя из значений ИМТ (недостаточная, нормальная и избыточная масса тела, ожирение). При помощи независимого t-критерия Стьюдента зафиксированы достоверные межгрупповые различия в значениях массы тела, роста и некоторых лабораторных показателей. Например, лицам с высокой массой тела оказались свойственны высокое систолическое (САД) и диастолическое АД (ДАД), повышение уровня свТ3, свТ3/свТ4, гликемии натощак, гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}), ТГ,

Таблица 1. **Логистический регрессионный анализ риска изменения массы тела**

	Квартиль	Недостаточная масса тела	Избыточная масса тела	Ожирение
ТТГ	1-й	1	1	1
	2-й	1,150 (0,970-1,363)	1,102 (1,020-1,191)*	1,214 (1,075-1,372)*
	3-й	1,097 (0,860-1,401)	1,123 (1,004-1,257)*	1,359 (1,141-1,618)*
	4-й	1,021 (0,675-1,544)	1,063 (0,881-1,283)	1,714 (1,307-2,249)*
свТ3	1-й	1	1	1
	2-й	1,159 (0,611-2,196)	1,227 (0,886-1,698)	0,947 (0,513-1,751)
	3-й	1,134 (0,586-2,195)	1,437 (1,029-2,007)*	1,217 (0,652-2,270)
	4-й	0,855 (0,406-1,802)	1,525 (1,065-2,183)*	1,500 (0,782-2,878)
свТ4	1-й	1	1	1
	2-й	2,526 (1,269-5,028)*	0,815 (0,721-0,992)*	0,993 (0,819-1,205)
	3-й	2,499 (1,656-3,770)*	0,703 (0,601-0,821)*	0,944 (0,738-1,209)
	4-й	1,770 (1,22302,562)*	0,487 (0,345-0,687)*	0,941 (0,557-1,588)
свТ3/свТ4	1-й	1	1	1
	2-й	0,954 (0,698-1,303)	1,020 (0,854-1,218)	1,460 (1,045-2,040)*
	3-й	0,873 (0,552-1,381)	1,265 (1,015-1,578)*	2,287 (1,550-3,374)*
	4-й	0,763 (0,654-1,271)	1,088 (0,525-2,253)	4,140 (1,727-9,925)*

*Примечания: *p<0,05. Пограничные значения для квартилей ТТГ составили 1,226; 1,687 и 2,333 мкМЕ/мл; для свТ3 – 2,68; 2,87 и 3,07 пг/мл; для свТ4 – 0,94; 1,01 и 1,09 нг/дл; для свТ3/свТ4 – 2,58; 2,83 и 3,09 соответственно.*

Таблица 2. **Логистический регрессионный анализ риска дислипидемии**

	Квартиль	Гиперхолестеринемия	Гипертриглицеридемия	Смешанная гиперлипидемия	Низкий ХС ЛПВП
ТТГ	1-й	1	1	1	1
	2-й	1,043 (0,918-1,184)	1,163 (1,073-1,260)*	0,967 (0,816-1,145)	1,074 (0,989-1,167)
	3-й	1,037 (0,864-1,243)	1,192 (1,060-1,340)*	1,059 (0,830-1,351)	1,118 (0,989-1,265)
	4-й	1,391 (1,066-1,814)	1,349 (1,114-1,634)*	1,678 (1,193-2,360)*	1,215 (0,986-1,497)
свТ3	1-й	1	1	1	1
	2-й	1,169 (0,712-1,920)	1,230 (0,847-1,787)	1,128 (0,547-2,325)	1,190 (0,772-1,832)
	3-й	1,123 (0,672-1,874)	1,41 (0,964-2,068)	1,111 (0,527-2,339)	1,279 (0,824-1,984)
	4-й	1,277 (0,735-2,219)	1,643 (1,098-2,459)*	1,276 (0,580-2,810)	1,325 (0,838-2,096)
свТ4	1-й	1	1	1	1
	2-й	1,205 (0,982-1,478)	0,736 (0,651-0,833)*	1,085 (0,837-1,407)	0,858 (0,752-0,979)*
	3-й	1,268 (0,981-1,640)	0,615 (0,524-0,772)*	0,989 (0,704-1,389)	0,772 (0,653-0,914)*
	4-й	1,567 (0,955-2,572)	0,414 (0,284-0,604)*	0,648 (0,287-1,465)	0,598 (0,408-0,877)*
свТ3/свТ4	1-й	1	1	1	1
	2-й	0,829 (0,636-1,081)	0,956 (0,784-1,166)	0,753 (0,512-1,107)	1,320 (1,061-1,642)*
	3-й	0,983 (0,701-1,379)	1,244 (0,981-1,579)	1,000 (0,624-1,602)	1,442 (1,114-1,867)*
	4-й	0,703 (0,203-2,433)	1,855 (0,976-3,525)	0,290 (0,037-2,280)	2,262 (1,184-4,320)*

*Примечания: *p<0,05. Пограничные значения для квартилей ТТГ, свТ3, свТ4, свТ3/свТ4 аналогичны таковым, указанным в таблице 1.*

общего ХС, ХС ЛПНП, гомоцистеина, тогда как у пациентов с низкой массой тела отмечалось возрастание концентраций свТ4 и ХС ЛПВП.

Взаимосвязь между гормонами ЩЖ и метаболическими индексами

Согласно корреляционному анализу Пирсона, не выявлено достоверной линейной взаимосвязи между функциональной активностью ЩЖ и метаболическими факторами риска, так как полученные значения р делали выявленные корреляции клинически незначимыми.

Многопараметрический регрессионный анализ, проведенный с поправкой на возраст и пол, не выявил статически достоверных зависимостей между уровнем ТТГ и ИМТ, но зафиксировал положительную корреляционную взаимосвязь между свТ3, индексом свТ3/свТ4 и ИМТ, тогда как свТ4 отрицательно коррелировал с ИМТ (во всех случаях p<0,001). Высокое САД ассоциировалось с ростом концентрации свТ3 (p=0,004), уровень ДАД положительно коррелировал со свТ4 (p<0,001). Отмечена отрицательная корреляционная зависимость между гликемией натощак и ТТГ (p=0,006), положительная – между гликемией натощак и свТ4 (p<0,001). Высокие концентрации HbA_{1c} ассоциировались с низким содержанием свТ4 (p=0,017), увеличением соотношения свТ3/свТ4 (p=0,002). Сывороточная концентрация ТГ положительно коррелировала с ТТГ, свТ3/свТ4 и отрицательно – со свТ4 (во всех случаях p<0,001). Не зафиксировано статически значимых взаимосвязей между уровнем общего ХС и концентрациями ТТГ, свТ3, свТ4, свТ3/свТ4. Увеличение содержания ХС ЛПНП сопровождалось ростом концентрации свТ3 (p=0,009), повышение уровня ХС ЛПВП – возрастанием свТ4 (p=0,005). Отсутствовали достоверные взаимосвязи между содержанием гомоцистеина в сыворотке и уровнем ТТГ, свТ3, свТ4, свТ3/свТ4.

Риски развития недостаточной, избыточной массы тела, ожирения или дислипидемии

Согласно данным логистического регрессионного анализа, 2-4-й квартили сывороточной концентрации свТ4 ассоциировались с высоким риском снижения массы тела по сравнению с 1-м квартилем после введения поправки на возраст и пол (отношения шансов, ОШ для 2-4-го квартиля составили 2,526; 2,499 и 1,770 соответственно). Высокие квартили ТТГ (2-3-й квартили), свТ4 (3-4-й квартили) и свТ4 (2-4-й квартили) сопровождались увеличением вероятности появления избыточной массы тела. Кроме того, высокие квартили ТТГ (2-4-й квартили) и свТ3/свТ4 (2-4-й квартили) оказались взаимосвязаны с возрастанием риска ожирения. ОШ, полученные для наивысших квартилей ТТГ и свТ3/свТ4, составили 1,71 и 4,14 соответственно по сравнению с минимальными квартилями в отношении прогнозирования развития ожирения (табл. 1).

Таблица 2 характеризует функциональную активность ЩЖ по квартилям в зависимости от наличия дислипидемии. Дислипидемию классифицировали согласно Китайскому руководству по профилактике и лечению дислипидемии у взрослых на гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию, смешанную гиперлипидемию, низкий уровень ХС ЛПВП. Наивысший квартиль ТТГ ассоциировался с высоким риском развития гиперхолестеринемии (ОШ 1,39; 95% доверительный интервал, ДИ 1,07-1,81), гипертриглицеридемии (ОШ 1,35; 95% ДИ 1,11-1,63), смешанной гиперлипидемии (ОШ 1,68; 95% ДИ 1,19-2,36). Наивысший квартиль свТ3 прогнозировал развитие гипертриглицеридемии (ОШ 1,64; 95% ДИ 1,10-2,46), нижние квартили свТ4 сопровождались высоким риском гипертриглицеридемии и снижением ХС ЛПВП, высокие квартили свТ3/свТ4 – со значительной вероятностью падения уровня ХС ЛПВП.

Обсуждение

Известно, что гормоны ЩЖ регулируют производство тепла; действительно, около 30% тепла, генерируемого телом для поддержания температуры, зависит от функции ЩЖ. Взаимосвязь между массой тела и осью гипоталамус-гипофиз-ЩЖ (ГГЩЖ) достаточно интересна: например, некоторые исследователи показали, что даже небольшие изменения функции ЩЖ могут вызывать значительные изменения массы тела у лиц с избыточным весом, что зачастую расцениваются как появление ожирения вследствие дисфункции ЩЖ.

В некоторых исследованиях изучалась взаимосвязь между ожирением и уровнем ТТГ у эутиреоидных детей; установлено, что ИМТ положительно коррелирует с сывороточной концентрацией ТТГ и отрицательно – с содержанием свТ4 в сыворотке крови (после введения поправки на возраст); или наоборот, достоверные взаимосвязи между свТ3, свТ4 и ИМТ не регистрировались. Учитывая такие противоположные данные, мы провели исследование на большой выборке пациентов (n=16 975) в качестве дополнения к комплексному медицинскому осмотру с использованием стандартных процедур. Для лучшего понимания специфической роли гормонов ЩЖ в регуляции массы тела, мы сравнили индексы функциональной активности ЩЖ у лиц с недостаточной, нормальной, избыточной массой тела и ожирением.

В настоящем исследовании высокая концентрация свТ3 и низкий уровень свТ4 ассоциировались с возрастанием риска появления избыточной массы тела. Кроме того, увеличение содержания ТТГ и свТ3/свТ4 сопровождалось возрастанием вероятности развития ожирения; данный факт означает, что различия в оси ГГЩЖ при ожирении не только характеризуются усилением различий, появляющихся при избыточном весе. У лиц с недостаточной массой тела сывороточная концентрация ТТГ соответствовала таковой у пациентов с нормальной массой тела, но содержание свТ3 и соотношение свТ3/свТ4 были ниже, а уровень свТ4 – выше. Кроме того, у пациентов из 1-го квартиля свТ4 зафиксирован низкий риск появления недостаточной массы тела по сравнению с другими участниками.

Лептин является ключевым компонентом сложной физиологической регуляции оси ГГЩЖ, его сывороточная концентрация ассоциирована с уровнем ТТГ. При ожирении содержание лептина возрастает, он проходит через гематоэнцефалический барьер для регуляции эндокринной системы посредством воздействия на дугообразное ядро гипоталамуса. Лептин сигнализирует также о поддержании экспрессии тиреотропин-рилизинг гормона (ТРГ, он же известен как тиреолиберин) в паравентрикулярных ядрах гипоталамуса. Различные исследования зафиксировали положительную взаимосвязь между сывороточной концентрацией ТРГ и уровнем лептина у людей. Однако, наоборот, рецепторы ТТГ, локализованные на клеточной мембране адипоцитов, способны регулировать пролиферацию последних, что может частично объяснить взаимосвязь между высокой концентрацией ТТГ и увеличением риска избыточной массы тела / ожирения. Возрастание секреции ТРГ и ТТГ в гипоталамусе, гипофизе приводит к росту секреции гормонов ЩЖ, что может иметь компенсаторный эффект, необходимый для увеличения метаболизма и улучшения потребления энергии на периферии. Это возрастание энергетических затрат в состоянии покоя может быть адаптационным ответом на рост массы тела.

Кроме того, ТТГ увеличивает активность дейодиназы и периферический синтез Т3 в культуре клеток ЩЖ. Недавние исследования показали, что даже при нормальном функционировании ЩЖ увеличение ТТГ обусловливает рост сывороточной концентрации свТ3 по сравнению со свТ4, что может частично объяснить высокий уровень свТ3 и свТ3/свТ4 наряду с возрастанием концентрации ТТГ при избыточной массе тела и ожирении (на фоне отсутствия подобных изменений свТ4).

Анализ взаимосвязей между недостаточной массой тела и уровнем ТТГ, другими тиреоидными гормонами не выявил различий в активности оси ГГЩЖ по сравнению с участниками, имевшими нормальную массу тела, тогда как между концентрацией гормонов ЩЖ и массой тела участников с избыточным весом / ожирением зафиксирована обратная зависимость. Отмечено изменение концентраций ТТГ, свТ3 у лиц с избыточной массой тела и ожирением, но не у пациентов с недостаточной массой тела; данный факт означает, что различия в активации оси ГГЩЖ при недостаточной массе не только противоположны таковым при избыточной массе и ожирении. Однако механизм, связывающий недостаточную массу тела и функцию ЩЖ, требует тщательного дальнейшего изучения.

Известно, что гормоны ЩЖ могут влиять на содержание ХС в сыворотке. Мы исследовали взаимосвязь между уровнем ТТГ, гормонами ЩЖ и содержанием липидов в сыворотке крови; оказалось, что участники, попавшие в высокие квартили по содержанию ТТГ, имели высокий риск гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, смешанной гиперлипидемии независимо от значений ИМТ. Концентрация свТ3 положительно коррелировала с уровнем ХС ЛПНП; низкие квартили свТ4 ассоциировались с гипертриглицеридемией и уменьшением сывороточной концентрацией ХС ЛПВП, высокие значения соотношения свТ3/свТ4 сопровождались увеличением риска падения уровня ХС ЛПВП. Таким образом, ТТГ и гормоны ЩЖ, даже при нормативном содержании в сыворотке крови, могут влиять на метаболизм липидов. Это отражает чувствительность липидов крови к минимальным изменениям активности оси ГГЩЖ; необходимы дополнительные исследования для изучения механизмов, связывающих липиды крови и гормоны ЩЖ.

Функция ЩЖ ассоциирована с другими метаболическими/кардиоваскулярными параметрами, такими как АД и метаболизм глюкозы. Полученные результаты выявили положительную корреляционную взаимосвязь между САД и уровнем свТ3, ДАД и свТ4. В предыдущем исследовании Roos и соавт. отметили зависимость между уровнем свТ4 и АД; ученые предположили, что содержание свТ3 и свТ4 в сыворотке крови является фактором риска кардиоваскулярных заболеваний в отличие от сывороточной концентрации ТТГ. Влияние функциональной активности ЩЖ на уровень АД является достаточно сложным; механизм этого воздействия до конца не изучен. Известно, что при патологии ЩЖ изменяются сердечный выброс, резистентность периферических сосудов, почечная гемодинамика, гомеостаз натрия, функция сосудистого эндотелия, активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и многие другие показатели. В данном исследовании установлена отрицательная корреляционная зависимость между уровнем гликемии натощак и концентрацией ТТГ, положительная – между гликемией натощак и свТ4; высокий уровень HbA_{1c} ассоциировался с низким содержанием свТ4 в сыворотке крови, возрастанием соотношения свТ3/свТ4. Гормоны ЩЖ являются важными факторами, влияющими на гомеостаз глюкозы. Соответствующие исследования показали, что явный и субклинический гипотиреоз могут провоцировать развитие инсулинорезистентности; значение ТТГ, соответствующее верхней границе нормы, положительно коррелирует с возникновением инсулинорезистентности.

Настоящее исследование имеет целый ряд преимуществ и несколько недостатков. Мы проанализировали большую выборку пациентов, все участники прошли стандартизованное антропометрическое и биохимическое исследование, тем самым сводя к минимуму погрешность измерений. Однако мы не можем сделать вывод о причинно-следственных взаимосвязях, учитывая ретроспективный перекрестный характер исследования. Кроме того, мы не учитывали влияние других значимых факторов, таких как курение, употребление алкоголя, физическая активность (данная информация не фиксируется при проведении медицинских осмотров).

Выводы

По сравнению с пациентами, имеющими нормальную массу тела, лицам с избыточным весом свойственны высокая сывороточная концентрация свТ3 и низкий уровень свТ4; для больных ожирением характерно увеличение ТТГ и свТ3/свТ4, тогда как участникам с недостаточной массой тела присущи высокие сывороточные концентрации свТ4 и низкие – свТ3. Зафиксированные взаимосвязи между функциональной активностью ЩЖ и метаболическими факторами риска свидетельствуют о том, что функция ЩЖ является одним из важных факторов, влияющих на массу тела и развитие такой сопутствующей патологии, как ожирение. Проведение продольных исследований необходимо для определения причинно-следственных взаимосвязей; целесообразны также дополнительные исследования, направленные на коррекцию неблагоприятных последствий дисрегуляции оси ГГЩЖ при ожирении.

Статья печатается в сокращении.

Xu et al. BMC Endocrine Disorders, 2019; 19: 58.
https://doi.org/10.1186/s12902-019-0383-2

Перевела с англ. ***Лада Матвеева***

Лікування цукрового діабету та його ускладнень: новітні рекомендації та контроль побічних ефектів терапії

У ході науково-практичної конференції, проведеної в рамках освітнього проекту «Школа ендокринолога» (12-14 вересня, м. Львів), висвітлювалися сучасні рекомендації й окремі важливі нюанси діагностики, лікування та профілактики ендокринних захворювань. Поряд із класичними засіданнями організатори запропонували учасникам такий формат роботи, як дискусійний клуб, а також численні майстер-класи й аналіз клінічних випадків. Традиційно левову частку уваги було приділено цукровому діабету (ЦД).

Доповідь **завідувача кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії Ужгородського національного університету, доктора медичних наук, професора Михайла Михайловича Ороса** мала назву «Діабетична енцефалопатія? Дисциркуляторна енцефалопатія? Судинна деменція?».

На початку свого виступу професор М.М. Орос зауважив, що організм людини є єдиним цілим, у зв'язку із чим важко відокремити терапевтичні, неврологічні й ендокринологічні патологічні стани. Специфічних симптомів, характерних лише для діабетичної енцефалопатії (ДЕ), не існує. Подібні ознаки хвороби можна спостерігати в пацієнтів з атеросклеротичним ураженням судин головного мозку, гіпертонічною хворобою, хронічними порушеннями мозкового кровообігу. На початкових стадіях енцефалопатія малосимптомна, тому пацієнту важко визначити, коли саме виникло захворювання.

Основними симптомокомплексами в умовах ДЕ є неврозоподібні стани (НПС), органічна неврологічна симптоматика, порушення когнітивних функцій. Розвиток НПС передусім пов'язаний з етапами нестійкої (нестабільної) адаптації пацієнтів із ЦД. Наразі виокремлюють 4 етапи психологічної кризи: при розвитку діабету, при розвитку ускладнень, при призначенні інсулінотерапії, при стаціонарному лікуванні. НПС проявляються астенічним, обсесивно-фобічним й істеричним синдромами. Клінічна картина НПС характеризується значним поліморфізмом; при динамічному спостереженні одні симптоми можуть змінюватися іншими.

Крім ДЕ, в пацієнтів із ЦД надзвичайно часто розвиваються периферичні полінейропатії (ППН). Слід зауважити, що однією з причин цього є лікування метформіном, яке спричиняє зниження рівня вітаміну B_{12} у сироватці крові, особливо на тлі дефіциту кальцію. Гіповітаміноз B_{12}, який виникає внаслідок цього, супроводжується ППН та астенією, в разі тривалого існування може призводити до мегалобластної анемії, підвищення ризику депресії, цереброваскулярних і нейродегенеративних захворювань (Громова О.А. и соавт., 2017).

Клінічні дослідження та метааналізи підтвердили взаємозв'язок прийому метформіну та гіповітамінозу B_{12}. Показано також, що додатковий прийом кобаламіну сприяє компенсації зумовлених метформіном порушень обміну цього вітаміну.

Єдиною раціональною формою кобаламіну для профілактики опосередкованого метформіном дефіциту вітаміну B_{12} є метилкобаламін. Це пояснюється декількома факторами, як-от:

- саме метилкобаламін є нейроактивною формою вітаміну B_{12};
- метилкобаламін бере участь у мієлінізації нейронів і їх регенерації в умовах ППН;
- метилкобаламін краще транспортується в спинномозкову рідину, ніж інші форми вітаміну B_{12} (ціанокобаламін, гідроксикобаламін);
- метилкобаламін створює найвищий рівень концентрації в спинномозковій рідині та сироватці крові в порівнянні з іншими формами вітаміну B_{12}.

Препарат Діакобал (компанія «Кусум Фарм», Україна) містить 500 мкг метилкобаламіну в одній таблетці. Середня добова терапевтична доза становить 1500 мкг.

Керівник відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук Любов Костянтинівна Соколова представила слухачам цьогорічні рекомендації Американської діабетологічної асоціації щодо діагностики та лікування ЦД. У цих рекомендаціях було переглянуто класифікацію серцево-судинного ризику в разі діабету, представлено нові алгоритми вибору цукрознижувальних засобів з огляду на лікування/профілактику серцево-судинних захворювань, охарактеризовано оптимальний вибір техніки реваскуляризації, визначено нові цільові показники артеріального тиску тощо. Натомість у класифікації ЦД змін не відбулося. Відповідно до сучасних поглядів, виокремлюють ЦД 1 типу (виникає внаслідок аутоімунної деструкції β-клітин, вимагає призначення інсуліну), 2 типу (виникає внаслідок прогресивного зменшення секреції інсуліну, часто на тлі інсулінорезистентності), гестаційний діабет (діагностується в II-III триместрі вагітності) та інші специфічні типи діабету (моногенні діабетичні синдроми, розлади екзокринної функції підшлункової залози, медикаментозно або хімічно індукований діабет).

Можливі шляхи зниження постпрандіальної глікемії включають зменшення загальної калорійності, частки вуглеводів у добовому раціоні; сповільнення процесу прийому їжі, спорожнення шлунка; збільшення кількості клітковини; пригнічення ензиматичного перетворення полісахаридів у моносахариди. Щодо останнього підходу, то із цією метою можуть призначатися пероральні конкурентні інгібітори кишкових α-глюкозидаз, які беруть участь у розщепленні ди-, оліго- та полісахаридів. Пригнічення активності цих ферментів веде до сповільнення розщеплення складних вуглеводів і всмоктування глюкози, внаслідок чого знижується рівень постпрандіальної глікемії. До цієї групи препаратів належить воглібоз (Воксид, «Кусум Фарм», Україна). Показання до призначення Воксиду включають лікування ЦД

2 типу у вигляді монотерапії або в складі комбінованої терапії в поєднанні з іншими пероральними цукрознижувальними препаратами чи інсуліном; лікування ЦД 1 типу в складі комбінованої терапії в поєднанні з інсуліном; профілактика ЦД у пацієнтів із порушенням толерантності до глюкози, тобто на етапі прediабету. Знижуючи постпрандіальну глікемію, Воксид зменшує інсулінорезистентність і, відповідно, протидіє формуванню гіперінсулінемії та запобігає переходу порушень толерантності до глюкози у виражений діабет. Подібний ефект було підтверджено в клінічних дослідженнях.

Відповідно до сучасних рекомендацій, на старті лікування ЦД 2 типу слід віддавати перевагу метформіну. Після початку лікування метформіном треба продовжувати прийом цього препарату доти, доки він добре переноситься і доки немає протипоказань; інші засоби, у тому числі інсулін, за потреби додаються до метформіну. Довготривале застосування метформіну може асоціюватися з дефіцитом вітаміну B_{12}, що обґрунтовує потребу в періодичному контролі рівнів цього вітаміну, передусім у пацієнтів з анемією чи ППН.

Препарат Метамін – метформін виробництва компанії «Кусум Фарм», Україна – у дозах 500 та 850 мг відпускається з нульовою доплатою, а дозування 1000 мг є найдоступнішим серед представлених у програмі «Доступні ліки» метформінів, але потребує незначної доплати. Так, відповідно до реєстру «Доступні ліки» від 15.08.2019, вартість 1 міс лікування препаратом Метамін у дозі 1000 мг/добу становить 11,91 грн.

Крім медикаментозного лікування, у веденні пацієнтів із ЦД ключове місце посідає спосіб життя, а саме зменшення калорійності харчування, середземноморська дієта, помірна/інтенсивна фізична активність упродовж ≥150 хв/тиж. Для контролю ефективності лікування пацієнтів із ЦД та стабільною глікемією слід моніторувати глікований гемоглобін щонайменше двічі на рік, а за умов нестабільної глікемії чи змін схеми лікування – 4 рази на рік.

Виступ **кандидата медичних наук Юлії Богуславівни Бельчиної (кафедра ендокринології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ)** стосувався ролі препаратів сульфонілсечовини (ПСС) у терапії ЦД 2 типу. Консенсус Американської діабетологічної асоціації та Європейської асоціації з вивчення діабету (2018) стверджує, що здатність цукрознижувальних фармацевтичних препаратів (окрім інсуліну) зменшувати рівень глікемії можна ранжувати таким чином: ПСС – висока ефективність (зниження глікованого гемоглобіну на 1,0-2,0%; інгібітори дипептидилпептидази-4 – середня ефективність (на 0,5-1,5%); інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2 типу – середня/висока ефективність (залежить від швидкості клубочкової фільтрації).

ПСС – пероральні протидіабетичні препарати, рекомендовані для застосування в пацієнтів із ЦД 2 типу як терапія другої чи третьої лінії, тобто ПСС залишаються гіпоглікемічними засобами, які призначаються найчастіше після препарату першої лінії метформіну.

Цим препаратам властива як панкреатична дія (стимуляція секреції та вивільнення інсуліну з β-клітин підшлункової залози), так і позапанкреатична активність (поліпшення чутливості периферичних тканин (м'язової та жирової) до дії власного інсуліну).

Найбільшу спорідненістю до АТФ-залежних K^+-каналів β-клітин демонструє глібенкламід, тому він має найбільш виражений цукрознижувальний ефект з-поміж усіх ПСС. Однак глімепірид (Глимакс, «Кусум Фарм», Україна), окрім центрального (панкреатичного) впливу, має виражену периферичну дію, що вигідно відрізняє його від інших ПСС. Периферична дія глімепіриду пояснюється активуванням транслокації інсулінозалежного білка-переносника глюкози ГЛЮТ-4 (меншою мірою ГЛЮТ-2) і збільшенням синтезу жиру й глікогену в жировій і м'язовій тканинах відповідно. У плазматичній мембрані адипоцитів під впливом глімепіриду кількість ГЛЮТ-4 зростає в 3-3,5 рази, а інсуліну – в 7-8 разів. Важливо також, що глімепірид чинить мінімальний стимулюючий вплив на секрецію інсуліну, що забезпечує менший ризик розвитку гіпоглікемії.

Сучасні ПСС мають різну особливість стимулювати секрецію інсуліну, що слід враховувати при призначенні препаратів у конкретних хворих. Так, при тривалому ЦД 2 типу з помірно вираженими порушеннями секреторної відповіді перевагу слід віддавати препаратам, які стимулюють β-клітини більшою мірою, як-от глібенкламід, гліпізид, середні та великі дози глімепіриду (Глимаксу). У дебюті захворювання розпочинати лікування слід із препаратів, які меншою мірою стимулюють секрецію інсуліну та мають менший ризик гіпоглікемії, наприклад із глімепіриду (Глимаксу).

Загалом перевагами ПСС є виражений цукрознижувальний ефект (зменшення вмісту глікованого гемоглобіну на 1-2%); стимуляція раннього піку секреції інсуліну (властива лише ПСС III покоління). Важливо, що ПСС III покоління селективно блокують тільки калієві канали β-клітин підшлункової залози, тому пацієнтів, які отримують ці препарати, не обов'язково переводити на інсулін на тлі гострого коронарного синдрому.

Недоліки ПСС переважно стосуються засобів II покоління (манініл тощо) і включають стимуляцію пізнього піку секреції інсуліну, що зумовлює відчуття голоду і призводить до підвищення маси тіла (в середньому на 2 кг); вплив на калієві канали кардіоміоцитів, що збільшує частоту інфаркту міокарда та погіршує його перебіг. Для запобігання цьому в момент серцевої катастрофи манініл треба скасувати та призначити інсулін.

Відповідно до результатів метааналізу, прийом глімепіриду протягом року не призводив до збільшення маси тіла, а у 8-тижневому дослідженні навіть супроводжувався зменшенням маси тіла в межах 1-2 кг, при чому зниження ваги було більш вираженим за наявності ожиріння (Singh G.M. et al., 2013).

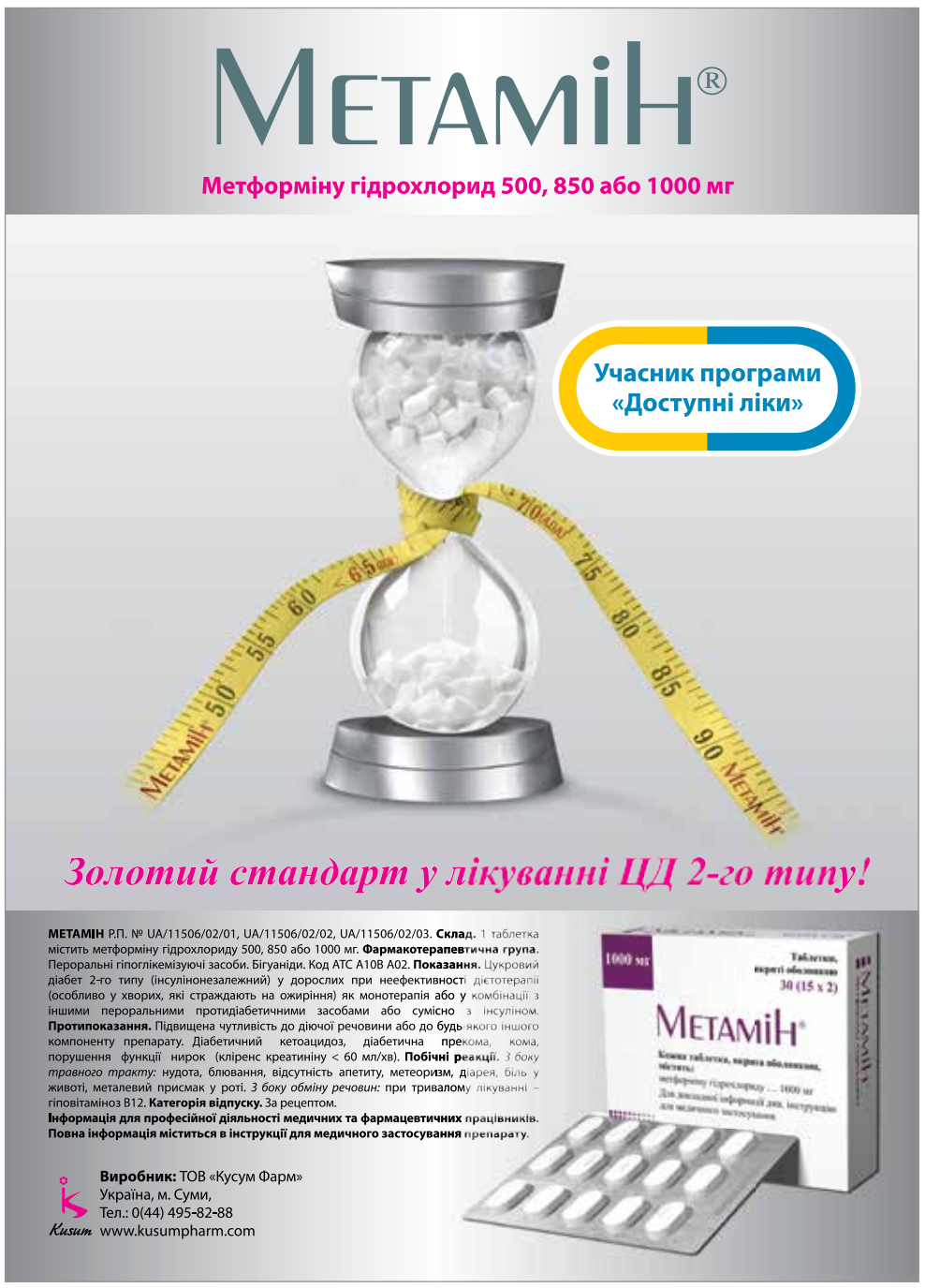
Особливості дії глімепіриду включають виражений цукрознижувальний ефект при помірному прирості інсуліну; швидкий початок дії (зв'язується із субодиницею рецептора 65 кДа); низький ризик гіпоглікемії (швидка дисоціація з рецептором); одноразовий режим прийому (пролонгована дія); виражений позапанкреатичний ефект (посилення захоплення глюкози тканинами внаслідок стимуляції транслокації ГЛЮТ-4); відсутність негативного впливу на серцево-судинну систему (не взаємодіє з АТФ-залежними K^+-каналами міокарда); антиатерогенна активність (пригнічення агрегації тромбоцитів).

Для профілактики гіпоглікемічних станів на тлі прийому ПСС необхідно не пропускати прийоми їжі, не голодувати. Дозволяється відтермінувати прийом їжі не більш ніж на 1 год після застосування препарату.

Застосування фіксованих комбінацій ПСС з метформіном (Дуглімакс, «Кусум Фарм», Україна) дозволяє підвищити прихильність пацієнта до лікування та, відповідно, полегшити досягнення цільових рівнів глікемії. В одній таблетці Дуглімаксу міститься 500 мг метформіну та 1 або 2 мг глімепіриду.

Загалом цьогорічна «Школа ендокринолога» надала учасникам можливість ознайомитися з останніми новинами та тенденціями в галузі, осучасниши свої знання стосовно діагностики, лікування та профілактики ендокринної патології. Представлені в рамках заходу новітні рекомендації з ведення пацієнтів із ЦД викликали велику зацікавленість в учасників і дещо змінили їхні погляди на цю хворобу.

Підготувала ***Лариса Стрільчук***



Фармакотерапія остеопорозу в жінок після менопаузи (клінічні настанови ESE, 2019)

Після менопаузи остеопоротичні переломи трапляються в кожної другої жінки, а серед жінок, які перенесли перелом, ризик іще вищий (National Osteoporosis Foundation, 2017; Gehlbach S. et al., 2012). Переломи спричиняють біль, обмеження руху та функції, страх падіння, що значно погіршує якість життя й підвищує смертність (Ioannidis G. et al., 2009; Hopkins R. et al., 2012). Водночас ефективні методи лікування доступні, хоча й не проводяться в багатьох жінок із дуже високим ризиком (Khosla S., Shane E., 2016).

У настановах Європейського товариства ендокринологів (ESE) проаналізовано сучасні аспекти лікування остеопорозу (ОП) у жінок після менопаузи (Eastell R. et al., 2019). Докази ґрунтуються на результатах двох систематичних оглядів. Перший включав 107 досліджень із загальною кількістю учасниць 193 987 (середній вік – 66 років, медіана спостереження – 28 міс). Метааналіз проводився шляхом прямого порівняння з плацебо й оцінки впливу препаратів на ризик переломів (РП) різної локалізації (рис. 1).

Другий огляд оцінював якість терапії з точки зору пацієнта. Більшість жінок однаково значущими вважали ефективність і побічні явища. На другому місці була зручність прийому препарату: краще сприймався пероральний шлях, хоча за умови рідшого застосування віддавали перевагу ін'єкційному. Менш важливими чинниками були вартість і тривалість лікування. Страх перед раком молочної залози та небажання відновлення маткових кровотеч були поширеними причинами відмови від менопаузальної гормональної терапії (МГТ). Кальцій (Ca) та вітамін D вважалися найбільш безпечними препаратами.

Загальні підходи для підтримки здоров'я кісток. Із метою зниження ризику в осіб з ОП треба постійно застосовувати всі можливі немедикаментозні впливи. Передовсім це модифікація способу життя: припинення куріння й надмірного вживання алкоголю, запобігання падінням, вправи для зміцнення м'язів і тренування балансу, адекватне споживання Ca та вітаміну D. Важливо лікувати коморбідність і мінімізувати негативний вплив лікарських засобів на стан кісток або мінеральний обмін.

Показання та принципи вибору фармакотерапії. Метою фармакотерапії при зниженій мінеральній щільності кісткової тканини (МЩКТ) є зменшення РП. Є різні методи визначення потреби в терапії, як-от Т-критерій, шкала FRAX (Fracture Risk Assessment Tool), калькулятори ОП Канадської асоціації радіологів і РП Інституту медичних досліджень Гарвана тощо. У більшості країн світу обчислюють 10-річний РП і формулюють показання до терапії на основі шкали FRAX (El-Hajj Fuleihan G. et al., 2017).

Багато дослідників указують, що перенесений за останні 2 роки перелом є надійнішим предиктором РП упродовж наступних 2 років, аніж перелом, перенесений понад 5 років тому, особливо якщо йдеться про хребці, кисть і плечову кістку (Roux C., Briot K., 2017; Johansson H. et al., 2017; Maravic M. et al., 2014). За результатами дослідження Horizon, терапію краще починати через 2 тиж після перелому (Lyles K. et al., 2007).

Отже, **фармакотерапію рекомендовано жінкам із високим РП, а також тим, які нещодавно перенесли перелом**, оскільки користь перевищує ризик. Для жінок із нижчим РП радять дотримуватися місцевих рекомендацій, адже показання до терапії, вартість і доступність препаратів (державне чи страхове покриття) значно варіюють у різних країнах.

Краще призначати один препарат, винятком є лише добавки Ca + вітамін D, котрі застосовують як допоміжну терапію. Для вибору оптимальної терапії слід ретельно оцінити баланс користь/ризик, побічну дію та протипоказання до обраного препарату, а також особливості пацієнта – як специфічні клінічні фактори, так і побажання, від яких залежить прихильність до лікування.

Моніторинг. Для оцінки ефективності терапії рекомендовано визначати МЩКТ поперекового відділу хребта та стегнової кістки (загальну й у ділянці шийки) методом двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії кожні 2 роки. Альтернативним методом моніторингу є сироваткові маркери резорбції – С-кінцевий телопептид (CTX) для протирезорбційної терапії (ПРП) і N-кінцевий пропептид проколагену 1 типу (P1NP) для анаболічної терапії.

Коли змінювати препарат? Безумовно, побічні дії, переносимість і прихильність до лікування мають важливе значення. Однак абсолютним показанням є неефективність терапії, що визначається за такими критеріями: 1) зниження МЩКТ у вказаних ділянках ≥4-5% упродовж 2 років терапії; 2) виникнення під час терапії ≥2 переломів, особливо хребцевих. Важливо також виключити причини вторинного ОП – множинна мієлома, медикаментозні впливи (антиретровірусна терапія тенофовіром, високі дози тиреоїдних гормонів для лікування гіпотиреозу), котрі можуть бути справжньою причиною втрати МЩКТ. Після припинення терапії залишковий ефект мають лише бісфосфонати, тому при лікуванні цим класом препаратів можна робити перерву. При інших видах терапії набутий приріст МЩКТ швидко втрачається після відміни. Тому перерви в терапії недопустимі, а відміна препарату потребує призначення альтернативної терапії.

Перехід від ПРП до анаболічної терапії рекомендовано в таких клінічних ситуаціях: рецидиви остеопоротичних переломів хребців; стабільно високий РП або випадки переломів, незважаючи на тривалу потужну ПРП; виникнення остеонекрозу щелепи (ОНЩ) або атипового перелому стегна (АПС).

ОНЩ – це рана на слизовій оболонці ротової порожнини з оголеною кісткою, котра не загоюється понад 8 тиж і може рецидивувати (Marx R., 2003). Частота цього ускладнення при застосуванні бісфосфонатів становить 0,001-0,01% (ризик дозозалежний), а при терапії більш ніж 4 роки сягає 0,21% (Lo J. et al., 2010; Khan A. et al., 2015). Підвищують ризик ОНЩ рак, цитотоксична, променева чи антиангіогенна терапія, екстракція зуба (Van den Wyngaert T. et al., 2011; Schwartz H., 2015).

АПС – перелом тіла стегнової кістки внаслідок незначної травми, що проявляється болем у стегні чи в паху під час або після активності, пов'язаної з перенесенням ваги тіла, та має специфічні радіологічні ознаки, запропоновані Американським товариством із вивчення кісткової тканини та мінерального обміну – ASBMR (Shane E. et al., 2014). Найчастіше АПС пов'язують із бісфосфонатами, хоча описані випадки при терапії деносумабом, ромосозумабом. Частота АПС становить 3-5 випадків на 1000 переломів стегна (LeBlanc E. et al., 2017). Чітко доведено зв'язок із тривалістю ПРП – 3/20/50 × 100 тис. пацієнто-років у разі терапії впродовж 2/5/8 років відповідно (Dell R. et al., 2012). Проте користь від ПРП значно вища: 3-річне лікування бісфосфонатами 1000 жінок з ОП зумовлює 0,08 АПС, але дає змогу уникнути 100 переломів, зокрема 11 переломів стегна (Black D., Rosen C., 2016).

Таблиця 1. **Критерії РП**

Категорія ризику	Попередні переломи стегна чи хребта	Т-критерій МЩКТ у вказаних ділянках	10-річний РП	
			стегна	загальний
Низький	Ні	>-1,0	<3%	<20%
Помірний	Ні	>-2,5	<3%	<20%
Високий	Так	≤-2,5	≥3%	≥20%
Дуже високий	Множинні хребта	≤-2,5	≥3%	≥20%

Зважаючи на все сказане, в настановах запропоновано алгоритм фармакотерапії (рис. 2), який ґрунтується на принципі «лікування до цільової МЩКТ». Визначення РП проводять шляхом вимірювання МЩКТ і внесенні показників у Fracture Risk Assessment Tool, що дає можливість отримати одну з чотирьох категорій РП (табл. 1).

Огляд різних класів: докази, баланс користь/ризик, погляд пацієнтів

Основні класи препаратів для запобігання переломам у жінок із високим РП підсумовано в таблиці 2.

Бісфосфонати. Доступні три препарати для перорального застосування – алендронат (70 мг щотижня), ібандронат (150 мг щомісяця), ризедронат (35 мг щотижня / 75 мг щомісяця) та два препарати для внутрішньовенного (в/в) – золедронова кислота (5 мг 1 раз на рік) та ібандронат (3 мг щоквартально).

При терапії до 5 років алендронат знижує РП хребта на 44%, стегна – на 40%, нехребцевих переломів – на 17%; ризедронат – на 36, 26 і 20% відповідно; золедронова кислота – на 56, 42 та 18%; ібандронат – лише РП хребців на 31% (рис. 1). Дослідження HORIZON Recurrent Fracture Trial виявило зниження РП на 35% і смертності на 28% під впливом золедронової кислоти (Lyles K. et al., 2007), хоча інші дослідження не довели її здатності знижувати смертність.

У дослідженні FLEX (Fracture Intervention Trial Long-term Extension) порівнювали вплив тривалої терапії алендронатом із короткочасною з подальшою заміною на плацебо. Через 5 років у групі плацебо виявлено збільшення маркерів резорбції та втрату початкового приросту МЩКТ на 50-75%. Серед пацієнтів, які продовжували лікування, РП хребців був значно нижчим. У рандомізованому контрольованому дослідженні TRIO (Tablets, Rings, Injectables as Options for Women) жінок з ОП рандомізували до прийому алендронату, ризедронату або ібандронату впродовж 2 років із наступною 2-річною перервою. Показники МЩКТ істотно не відрізнялися між групами ані наприкінці лікування, ані після його припинення (Paggiosi M. et al., 2014; Naylor K. et al., 2016).

Перерва в терапії. Робоча група ASBMR запропонувала робити перерву пацієнтам, які не належать до групи високого РП, через 5 років при пероральному й через 3 роки при в/в застосуванні бісфосфонатів, що

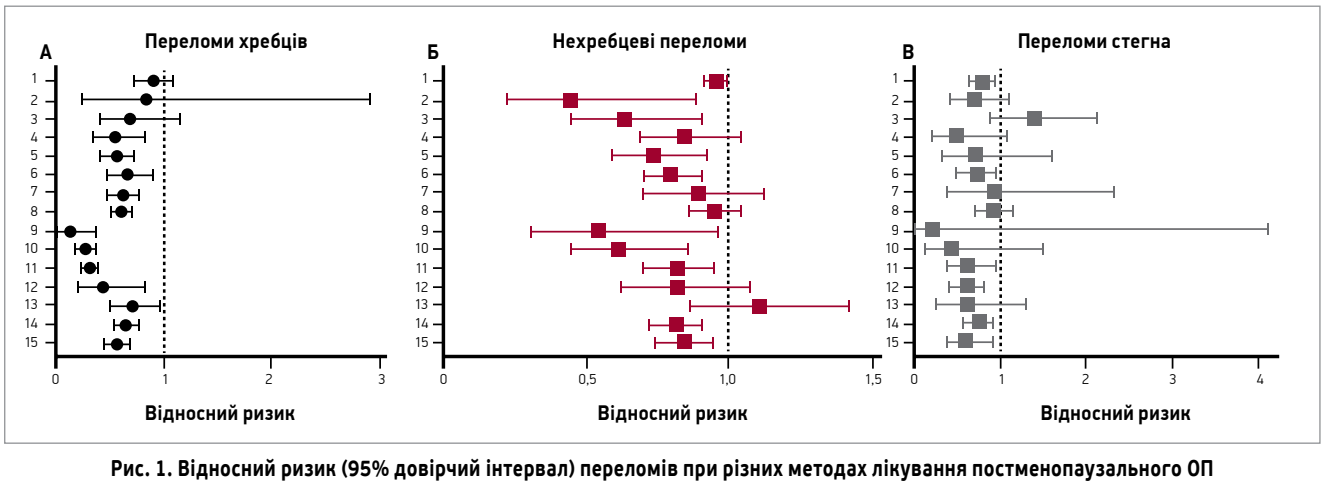


Рис. 1. Відносний ризик (95% довірчий інтервал) переломів при різних методах лікування постменопаузального ОП у порівнянні з плацебо

Примітки: 1 – кальцій + вітамін D_3; 2 – вітамін D_3; 3 – кальцій; 4 – кальцитонін; 5 – тиболон; 6 – гормональна терапія; 7 – базедоксифен; 8 – ралоксифен; 9 – абалопаратид; 10 – терипаратид; 11 – деносумаб; 12 – золедронова кислота; 13 – ібандронат; 14 – ризедронат; 15 – алендронат.

знижує ризик виникнення АПС, істотно не підвищуючи ризику остеопоротичних переломів (Adler R. et al., 2016). Пацієнтам, які попри тривалу терапію залишаються в групі високого РП, доцільно змінити клас препаратів (рис. 2). Під час перерви рекомендовано проводити моніторинг. За умови значного зниження МЩКТ або підвищення маркерів резорбції потрібно достроково відновити терапію.

При пероральному застосуванні можливе подразнення верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, але дотримання рекомендованого дозування мінімізує ризик навіть у пацієнтів із хворобами стравоходу (Barrionuevo P. et al., 2019). При в/в застосуванні золедронової кислоти в кожного четвертого пацієнта після першого введення виникають прояви реакції гострої фази, що нагадують застуду (пірексія, міалгія) та тривають 1-7 днів. Їх тяжкість знижується під впливом ацетамінофену чи ібупрофену. Золедронова кислота може помірно підвищувати ризик фібриляції передсердь (Kim D. et al., 2015).

Для уникнення нефротоксичності ібандронат і ризедронат можна призначати тільки пацієнтам із розрахованою швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) >30, а золедронову кислоту й алендронат >35 мл/хв/1,73 м^2. За цих умов, а також у разі доброї гідратації та тривалості інфузії >15 хв, не було проявів дисфункції нирок при введенні золедронової кислоти в/в, хоча такий режим вважається найбільш ризикованим (Miller P., 2012).

Прихильність до тривалої пероральної терапії бісфосфонатами досить низька: 1-річного курсу дотримуються <30% пацієнтів (Durden E. et al., 2017). У цих випадках доцільно призначати золедронову кислоту чи деносумаб.

Деносумаб – моноклональне антитіло з потужною протирезорбційною дією, що використовується в дозі 60 мг підшкірно кожні 6 міс. У порівнянні з плацебо знижує РП хребців на 68%, стегна – на 39%, нехребцевих переломів – на 19% (рис. 1). Вплив деносумабу вивчали в дослідженні FREEDOM (Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months) тривалістю 3 роки. У FREEDOM Extension терапію продовжували ще 7 років; щорічна частота переломів в обох дослідження істотно не відрізнялася, що підтверджує здатність деносумабу стабільно знижувати РП упродовж 10 років (Bone H. et al., 2017). Даних про довше застосування препарату немає.

Після відміни деносумабу набутий приріст МЩКТ швидко втрачається. Сироваткові рівні CTX і P1NP перевищують початкові значення вже через 3-6 міс, а показники МЩКТ повертаються до початкових значень через 18-24 міс (Bone H. et al., 2011; Miller P. et al., 2011). Є також дані про збільшення частоти переломів хребців (Lamy O. et al., 2017; Tsourdi E. et al., 2017). У разі призначення бісфосфонатів після деносумабу набутий приріст МЩКТ зберігається (Reid I. et al., 2017; Horne A. et al., 2018). Тому перерви між уведенням деносумабу не мають перевищувати 6 міс, а після відміни треба призначити інший вид терапії.

Деносумаб можна призначати при ШКФ ≤35 мл/хв/1,73 м^2, але при 15-29 мл/хв/1,73 м^2 він істотно впливає на РП (Jamal S. et al., 2011).

В 0,05% випадків можлива гіпокальціємія (рівень сироваткового Ca <1,88 ммоль/л), а в групах ризику (хронічна хвороба нирок, мальабсорбція, дефіцит вітаміну D, високі показники маркерів резорбції) її частота сягає 14-25% (European Medicines Agency, 2019; Huynh A. et al., 2016; Ishikawa K. et al., 2016). Це потребує моніторингу вмісту кальцію, магнію та фосфору в сироватці крові перед кожним уведенням і впродовж 14 днів після ін'єкції, адекватного споживання Ca та вітаміну D й інформування пацієнта про ризик і симптоми гіпокальціємії.

Інші можливі побічні дії: інфекції, запалення, злоякісні пухлини, ОНЩ та АПС. У дослідженнях FREEDOM і FREEDOM Extension статистично значущого збільшення ризику цих ускладнень не виявлено (Cummings S. et al., 2009; Bone H. et al., 2013; Papapoulos S. et al., 2015). Метааналіз, який включав 11 досліджень і оцінював безпеку деносумабу порівняно з плацебо, виявив лише підвищення ризику інфекцій (відносний ризик 1,23; 95% довірчий інтервал 1,00-1,52; p=0,05), але різниця в частоті серйозних/смертельних інфекцій не досягала рівня статистичної значущості (Zhou Z. et al., 2014).

Таблиця 2. **Основні класи препаратів для запобігання переломам у жінок із високим РП**

Клас	Препарати	Зауваження
Бісфосфонати	Алендронат, ризедронат, золедронова кислота, ібандронат	Ібандронат рекомендовано тільки для хребцевих переломів. Тривалість перерви може бути індивідуалізована (>5 або <5 років) за показниками МЩКТ і РП
Моноклональні антитіла	Деносумаб	Альтернатива бісфосфонатам. Впливає на ремоделювання кістки, дія припиняється при перерві >6 міс
Анаболічна терапія (аналоги паратгормона)	Терипаратид, абалопаратид	Показані пацієнтам із дуже високим РП (тяжкі/множинні переломи хребців). Для підтримки ефекту рекомендовано подальшу терапію препаратами інших класів
Селективні модулятори естрогенових рецепторів	Ралоксифен, базедоксифен	Рекомендовано для зменшення РП хребта пацієнтам із низьким ризиком тромбозу глибоких вен, високим ризиком раку молочної залози та тим, кому не підходять бісфосфонати чи деносумаб
МГТ і тиболон	Естрогени за умови гістеректомії	Рекомендовано жінкам віком до 60 років або до 10 років від настання менопаузи, яким не підходять бісфосфонати чи деносумаб, із низьким ризиком тромбозу глибоких вен, із вазомоторними/додатковими клімактеричними симптомами; без протипоказань; без раку молочної залози, попереднього інфаркту міокарда, інсульту чи високого ризику серцево-судинного захворювання
	Тиболон	
Інші препарати	Кальцитонін (назальний спрей)	Можна призначати лише жінкам, які не толерують або яким не показані препарати інших класів
	Ca та вітамін D	Як доповнення до терапії ОП або для запобігання переломам стегна, коли жінка не толерує препарати інших класів

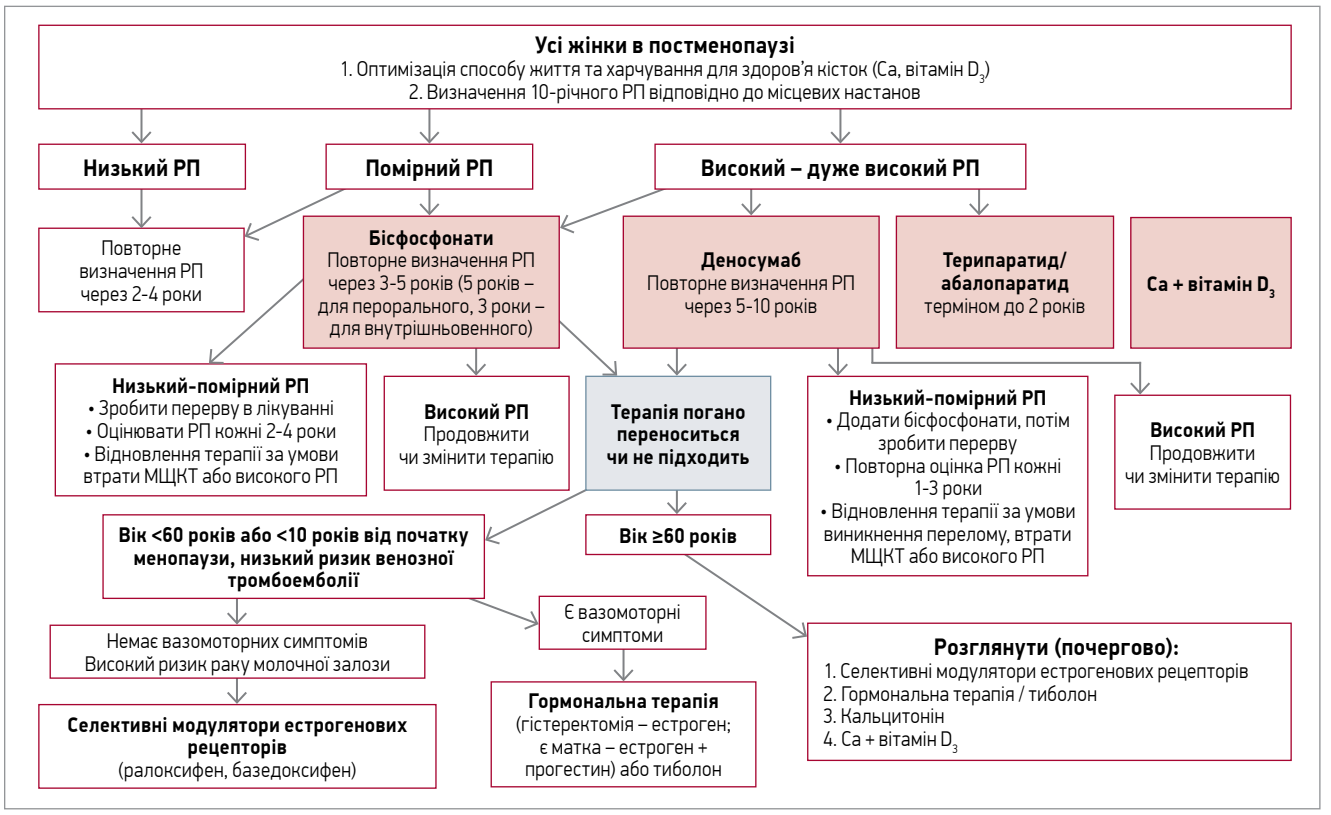


Рис. 2. Алгоритм диференційного призначення фармакотерапії жінкам після менопаузи

Загалом показники небажаних ефектів у разі терапії деносумабом є низькими, а його користь у запобіганні переломам значна, оскільки препарат є простим у застосуванні та швидко діє, знижуючи резорбцію кістки вже протягом першого тижня після введення (McClung M. et al., 2006). Пацієнти більш прихильні до ін'єкцій деносумабу, ніж до пероральної терапії бісфосфонатами (Cairoli E. et al., 2015; Kendler D. et al., 2011, 2014).

Анаболічні препарати посилюють формування кісткової тканини. Нині на ринку є два ліцензовані пептиди – терипаратид (синтетичний поліпептид, який містить амінокислотну послідовність 1-34 людського паратгормона) й абалопаратид (синтетичний аналог білка, спорідненого з паратгормоном); триває тестування ромосозумабу.

У ході порівняння терипаратиду й абалопаратиду з плацебо виявлено зниження РП хребців на 74 та 87%, нехребцевих переломів – на 39 і 46% відповідно (рис. 1). За результатами дослідження VERO (Vertebral Fracture Treatment Comparisons in Osteoporotic Women) терипаратид ефективніше знижує РП у жінок із дуже високим ризиком, аніж ризедронат (Kendler D. et al., 2018). У порівнянні з препаратами інших класів доказова база щодо зменшення РП для них більш обмежена як за кількістю досліджень, так і за кількістю учасників.

Виникнення остеосаркоми в щурів, які тривало отримували терипаратид/абалопаратид, призвело до обмеження терапії до 24 міс, хоча з моменту введення терипаратиду було лише одне повідомлення про остеосаркому, а приймали препарат понад 1 млн пацієнтів (Black D., Rosen C., 2016).

При застосуванні терипаратиду в дозі 20 мг можливі запаморочення й судоми ніг (Neer R. et al., 2001). Прояви побічної дії абалопаратиду, що були причиною припинення дослідження, включали нудоту, постуральну гіпотензію, запаморочення, головний біль і серцебиття (Miller P. et al., 2016). Обидва препарати можуть спричиняти гіперкальціємію, що потребує контролю рівня кальцію крові.

Після відміни більшість позитивних ефектів на МЩКТ зникають протягом 1 року (Black D. et al., 2005; Keaveny T. et al., 2008). Наступне призначення ПРП може підтримати чи навіть дещо посилити приріст МЩКТ (Cosman F. et al., 2017; Leder B. et al., 2019). У зв'язку з цим після курсу анаболічної терапії до 2 років рекомендовано призначати бісфосфонати, ралоксифен, деносумаб або МГТ.

Незважаючи на ефективність, ці препарати мають два важливі обмеження: значно вищу вартість у порівнянні з іншими видами терапії та потребу щоденного ін'єкційного введення, що може знижувати прихильність до терапії.

Селективні модулятори естрогенових рецепторів. У порівнянні з плацебо ралоксифен і базедоксифен знижують РП хребців на 40 і 39% відповідно, але не впливають на РП іншої локалізації (рис. 1). Позитивний вплив ралоксифену в дозі 60 мг/добу на переломи хребців виявлено в жінок із показниками Т-критерію ≤-2,5 з або без попередніх переломів хребців (Ettinger B. et al., 1999). Ефект ралоксифену на МЩКТ менш виражений, аніж у МГТ (Reid I. et al., 2004). Ефект 3-річної терапії базедоксифеном у дозі 20-40 мг/добу на РП хребців такий самий, як і ралоксифену в дозі 60 мг/добу (Silverman S. et al., 2008).

Можливі побічні ефекти: венозна тромбоемболія (ВТЕ), припливи та судоми ніг (Crandall C. et al., 2014). Ризик ВТЕ такий самий, як і при застосуванні МГТ. Тому в разі хвороби чи стану, що призводить до тривалої іммобілізації, терапію слід негайно відмінити, її відновлення можливе лише після цілковитого відновлення мобільності (Electronic Medicines Compendium, 2019). Припливи жару й судоми ніг переважно спостерігаються в перші 6 міс, про що треба інформувати пацієнтів, щоб заохотити їх продовжувати терапію.

Ралоксифен добре підходить молодим жінкам з ОП і вазомоторними симптомами, оскільки немає даних

Продовження на стор. 34.

Фармакотерапія остеопорозу в жінок після менопаузи (клінічні настанови ESE, 2019)

Продовження. Початок на стор. 32.

про довгострокову шкоду, зокрема АПС. Додатковою перевагою є зменшення частоти естроген-рецептор-позитивного раку молочної залози під час терапії та впродовж 5 років після відміни (Cuzick J. et al., 2013).

МГТ і тиболон рекомендовані лише жінкам із певними клінічними характеристиками (табл. 2). У порівнянні з плацебо МГТ знижує РП хребців на 34%, стегна – на 29%, нехребцевих переломів – на 21%; тиболон знижує РП хребців на 44%, нехребцевих переломів – на 27% без істотного впливу на РП стегна (рис. 1). Більшість доказів для МГТ базується на результатах клінічних випробувань, що переважно включали жінок із низьким РП, тоді як докази для тиболону ґрунтуються й на групах високого РП.

При застосуванні МГТ можливі такі побічні дії: ВТЕ, інсульт, інфаркт міокарда, рак молочної залози, ендометрій яєчників, деменція, хвороби жовчного міхура, нетримання сечі (Santen R. et al., 2010). Доведено, що їх ризик зникає після припинення терапії; ризик при монотерапії естрогеном нижчий, аніж при комбінації естроген/прогестерон (Manson J. et al., 2013). Ризик ВТЕ нижчий при трансдермальному застосуванні естрогенів у порівнянні з пероральним (Mohammed K. et al., 2015). Застосування тиболону підвищує ризик інсульту, вагінальних виділень або кровотеч.

Користь від МГТ полягає в полегшенні симптомів менопаузи, зменшенні ризику діабету й раку товстої кишки. Тиболон усуває симптоми менопаузи, зменшує ризик падінь, раку товстої кишки та молочної залози (Cummings S. et al., 2008). Утім, у дослідженні LIFT (Long-Term Intervention on Fractures with Tibolone) ризик раку молочної залози зменшився, тоді як у дослідженні LIBERATE (Livial Intervention Following Breast Cancer: Efficacy, Recurrence and Tolerability Endpoints) збільшилася частота рецидивів в осіб із раком молочної залози в анамнезі (Kenemans P. et al., 2009).

Настанови рекомендують індивідуальну оцінку переваг і ризиків цих препаратів. Ризик залежить від тривалості лікування, віку та стану здоров'я жінки. Тому цей клас доцільно призначати жінкам віком до 60 років або до 10 років від початку менопаузи (Stuenkel C. et al., 2015). Після припинення терапії рекомендовано застосовувати альтернативні методи лікування.

Кальцитонін (назальний спрей). У порівнянні з плацебо кальцитонін знижує РП хребців на 46% (рис. 1). Єдиним дослідженням, яке довело його здатність зменшувати РП хребців, було PROOF (Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures), причому це стосувалося лише дози 200 МО/добу (Chesnut C. et al., 2000).

Нещодавні дослідження й метааналіз поставили під сумнів довготривалу безпеку кальцитоніну внаслідок підвищення ризику злоякісних пухлин (рак передміхурової залози та печінки), хоча патофізіологічні механізми незрозумілі (Overman R. et al., 2013; Sun L. et al., 2014). У зв'язку з цим препарат вилучено з ринку Канади та заборонено Європейським агентством із лікарських засобів.

Кальцій і вітамін D. Порівняно з плацебо Са та вітамін D знижують ризик лише нехребцевих переломів на 37 і 56% відповідно; їх комбінація знижує РП стегна на 19%, нехребцевих переломів – на 5% (рис. 1). Докази щодо ефективності Са + вітамін D у запобіганні переломів стегна мають певні застереження. Так, максимальне зниження ризику на 33% спостерігалося в осіб віком понад 70 років, які перебували в будинку престарілих. Середні показники 25-гідроксивітаміну D у них були <16 нг/мл. Адекватне вживання Са + вітамін D зумовило зниження середніх рівнів паратгормона та зменшення РП (Chapuy M. et al., 1992, 1994, 2002). Це пояснює, чому в жодному іншому дослідженні не було подібного зменшення РП стегна під впливом Са + вітамін D. Найбільшим дослідженням, яке продемонструвало зниження РП під впливом Са + вітамін D, було Women's Health Initiative. Проте учасниць рандомізували також до МГТ або плацебо (Jackson R. et al., 2006). Насправді суттєве зниження РП стегна було лише в тих жінок, які отримували Са (1000 мг/добу) + вітамін D (400 МО/добу) в комбінації з МГТ – 42% у порівнянні з Са + вітамін D без МГТ. Однак добова доза споживання Са в цьому дослідженні (дієта + добавки) становила ≈2100 мг, що збільшило утворення ниркових каменів на 17% (Jackson R. et al., 2006). Застосування вітаміну D у дозах до 4000 МО/добу може спричинити гіперкальціємію (Radford L. et al., 2014).

Настанови віддають перевагу дієтичному споживанню Са, хоча в літніх людей цього часто важко досягнути. Для зменшення ризику ниркових каменів споживання Са у вигляді добавок не має перевищувати 1000 мг/добу. Дозу вітаміну D в осіб з ОП рекомендовано підбирати індивідуально, щоб забезпечити рівень сироваткового 25-гідроксивітаміну D >20 нг/мл (50 нмоль/л); здебільшого це доза 1000 МО/добу. Добавки Са + вітамін D розглядають як додаткову терапію ОП.

Отже, настанови ESE 2019 року ґрунтовно підсумовують усі наявні докази щодо лікування ОП у жінок після менопаузи та пропонують зручний і простий алгоритм вибору терапії.

Підготувала ***Ольга Королюк***

АНОНС

II Міжнародний конгрес

Раціональне використання антибіотиків у сучасному світі. Antibiotic resistance STOP!

15-16 листопада, м. Київ

Захід проводитиметься у рамках Всесвітнього тижня належного застосування антибіотиків.

Детальна інформація на сайті: http://antibiotic-congress.com

Контактна інформація
Ірина Хоменко
тел.: (098) 613 33 01
E-mail: Homenko.medexpert@gmail.com
www.med-expert.com.ua

АНОНС

Міністерство охорони здоров'я України

Національна академія медичних наук України

ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»

ГО «Київське науково-практичне товариство неврологів ім. М.Б. Маньковського»

ГО «Міжнародна асоціація медицини»

V науково-практична конференція з міжнародною участю

Захворювання екстрапірамідної нервової системи: клініка, діагностика, лікування

7-9 листопада, м. Київ

Місце проведення: President Hotel (вул. Госпітальна, 12).

Тематика конференції
✓ Феноменологія рухових розладів
✓ Етіологія та патогенез хвороби Паркінсона
✓ Діагностика та диференційна діагностика хвороби Паркінсона
✓ Ведення ранньої та задавненої хвороби Паркінсона
✓ Порушення ходи
✓ Синдром неспокійних ніг і рухові розлади уві сні
✓ Ведення мультисистемної атрофії, кортикобазальної дегенерації
✓ Тики та синдром Туретта
✓ Медикаментозно індукований паркінсонізм
✓ Нейромодуляція в лікуванні рухових розладів

У програмі заходу заплановані: майстер-класи, відеосесія з обговоренням клінічних випадків, дискусія з експертами, секція стендових доповідей.

Із питань участі звертатися: +38 (067) 499 83 31; +38 (098) 076 76 59; info@mamo.kiev.ua.

Влияние обострения заболевания на рентгенологическое прогрессирование после продолжения, снижения дозы или отмены приема этанерцепта у пациентов с ревматоидным артритом

Влияние обострения на рентгенологическую картину заболевания после снижения дозы / прекращения приема болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов (БМАРП) у пациентов с ревматоидным артритом (РА), которые достигают ремиссии, неясно. В данном исследовании сравнивалась частота рентгенологического прогрессирования у пациентов с РА, у которых наблюдалось и не наблюдалось обострение после снижения/отмены этанерцепта.

Методы. В исследование были включены взрослые с умеренно активным РА, несмотря на прием метотрексата. Испытуемые получали этанерцепт 50 мг плюс метотрексат еженедельно в течение 36-недельного открытого периода индукции. Пациенты, достигшие устойчиво низкой активности заболевания к 36-й неделе, были рандомизированы на группы этанерцепт 50 мг плюс метотрексат, этанерцепт 25 мг плюс метотрексат или плацебо плюс метотрексат в течение 52-недельного двойного слепого периода поддержания дозы. В последующих анализах сравнивалось рентгенологическое прогрессирование (Δ=модифицированный общий балл по Шарпу 0,5 ед./год) у пациентов с эпизодами обострения и без них, определяемых по индексу DAS28 (основной анализ), а также по индексу активности клинического заболевания и упрощенному индексу активности заболевания (анализы чувствительности). Результаты, полученные от пациентов, проходивших комбинированную терапию полной и сниженной дозой, были объединены для сравнения с данными пациентов, получавших только метотрексат.

Результаты. У значительно большего числа пациентов, получавших монотерапию метотрексатом, отмечалось обострение по шкале DAS28 (62% против 21%; P<0,0001) и рентгенологическое прогрессирование (17% против 9%; P<0,001), чем у пациентов, получавших полную/сниженную дозу в рамках комбинированной терапии в двойной слепой период. Пациенты с обострениями, определенными по индексу активности клинического заболевания и упрощенному индексу активности заболевания, имели более высокие показатели рентгенологического прогрессирования, чем пациенты без обострений в группе комбинированной терапии полной/сниженной дозой (P<0,01).

Выводы. Рентгенологическое прогрессирование может быть следствием обострения после снижения/отмены биологической дозы БМАРП у пациентов с РА. Если применяются данные, необходим тщательный мониторинг признаков/симптомов обострения.

Smolen J.S. et al. Impact of flare on radiographic progression after etanercept continuation, tapering or withdrawal in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2019.

Хронический миелолейкоз у пациента, получавшего тофацитиниб: история заболевания и обзор литературы

Тофацитиниб является новым пероральным ингибитором Янус-киназы, который показал многообещающую клиническую эффективность при различных ревматологических заболеваниях. Однако в связи с его применением были зарегистрированы многие побочные эффекты, связанные с развитием злокачественных новообразований.

Клинический случай. Пациентка 43 лет получала тофацитиниб для лечения рефрактерного РА. Через два года после приема суточной дозы 5 мг у пациентки развился хронический миелолейкоз (ХМЛ), для лечения которого она начала получать иматиниб, а тофацитиниб был отменен. Затем она оставалась в стадии ремиссии РА, течение ХМЛ соответствовало ожидаемой картине на этапах лечения.

Выводы. Это первый зарегистрированный случай развития ХМЛ после применения тофацитиниба. Данное событие представляет особый интерес, учитывая возможные преимущества тофацитиниба в лечении ХМЛ, продемонстрированные в нескольких исследованиях.

Medawar G. et al. Chronic Myeloid Leukemia in a Patient Receiving Tofacitinib: A Case Report and Literature Review. Case Rep Rheumatol. 2019.

Новые стратегии в лечении интерстициальных заболеваний легких: стоит лечить заболевание или основные симптомы?

В подгруппе пациентов с интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ), такими как идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), ассоциированными с РА, и хроническим экзогенным аллергическим пневмонитом отмечается течение болезни, сходное с таковым у пациентов с ИЛФ. Они также часто имеют картину фиброза, характерную для неспецифической интерстициальной пневмонии (НСИП). Хотя стандартом лечения пациентов с РА-ИЗЛ и хроническим аллергическим пневмонитом является иммуносупрессия, оптимальное лечение для пациентов с прогрессирующим заболеванием и НСИП остается неизвестным.

Результаты. Недавние исследования выявили общие факторы риска, особенности патогенеза и патобиологии между РА-ИЗЛ, хроническим аллергическим пневмонитом и ИЛФ. Наличие характеристик НСИП, как при РА-ИЗЛ, так и при хроническом аллергическом пневмоните, связано с худшим прогнозом. Более того, генетические факторы риска, ранее хорошо описанные при ИЛФ, все чаще ассоциируются с РА-ИЗЛ и хроническим аллергическим пневмонитом. Вариант промотора MUC5B rs5705950, мутации теломеразного комплекса и короткая длина теломер также связаны с повышенной восприимчивостью к фиброзу легких при РА и хроническом аллергическом пневмоните.

Выводы. ИЛФ имеет ряд клинических, генетических и биологических сходств с другими ИЗЛ, демонстрирующими характеристики НСИП. Оптимальная тактика фармакологического лечения этих пациентов остается неопределенной. Ряд продолжающихся исследований оценивают эффективность антифибротических препаратов при этих и других диагнозах и могут изменить подход к лечению ИЗЛ.

Morisset J. et al. New trajectories in the treatment of interstitial lung disease: treat the disease or treat the underlying pattern? Curr Opin Pulm Med. 2019.

Связь между эндометриозом и аутоиммунными заболеваниями: систематический обзор и метаанализ

Эндометриоз – это хроническое гинекологическое заболевание, которым страдают 2-10% женщин репродуктивного возраста. Этиология эндометриоза изучена недостаточно, однако было высказано предположение, что происхождение эктопических тканей эндометрия объясняется нарушениями в работе иммунной системы, и было выдвинуто предположение о взаимосвязи между эндометриозом и аутоиммунными заболеваниями. Оценка имеющихся фактических данных, изучающих связь между эндометриозом и аутоиммунными заболеваниями на основе популяционных исследований, облегчит понимание причин и последствий эндометриоза и будет полезна для улучшения качества оказания медицинской помощи.

Целью данного исследования было систематическое рассмотрение литературы по популяционным исследованиям, охватывающим связь между эндометриозом и аутоиммунными заболеваниями, и проведение метаанализа результатов для определения достоверности доказательств.

Методы. Проводился поиск по данным четырех электронных баз (MEDLINE, Embase, Web of Science и CINAHL) до 7 апреля 2018 года. Поисковые запросы включали в себя комбинацию терминов «эндометриоз» и «аутоиммунные заболевания». Под критерии включения в исследование попадали рецензируемые опубликованные статьи, в которых сообщалось о связи между эндометриозом и аутоиммунными заболеваниями, за исключением отчетов о случаях/сериях случаев, обзорных статей, метаанализов, организационных руководств, редакционных писем, мнений экспертов и тезисов докладов на конференциях. Оценка качества включенных исследований проводилась по критериям GRADE. Метаанализ был выполнен для аутоиммунных заболеваний с комбинированными результатами по крайней мере трех исследований, изучавших связь с эндометриозом. Для перекрестных исследований и исследований типа «случай-контроль» рассчитывалось отношение рисков Мантеля-Хензеля с 95% ДИ. Для когортных исследований использовалась взвешенная модель обратной дисперсионной вероятности, чтобы объединить результаты исследования для расчета отношения коэффициентов (отношение рисков или стандартизированный коэффициент заболеваемости) с 95% ДИ.

Результаты. В общей сложности 26 опубликованных популяционных перекрестных, случай-контролированных и когортных исследований, в которых изучалась связь между эндометриозом и аутоиммунными заболеваниями, соответствовали всем критериям и были включены в обзор. В исследованиях была количественно определена связь между эндометриозом и несколькими аутоиммунными заболеваниями, включая системную красную волчанку (СКВ), синдром Шегрена (СШ), РА, аутоиммунный тиреоидит, целиакию, рассеянный склероз (РС), воспалительное заболевание кишечника (ВЗК) и болезнь Аддисона. Однако качество доказательств в целом было низким из-за высокого риска предвзятости в большинстве выбранных схем исследования и статистического анализа. Только 5 из 26 исследований могли представить высококачественные доказательства, и среди них четыре подтвердили статистически значимую связь между эндометриозом и по крайней мере одним аутоиммунным заболеванием: СКВ, СШ, РА, целиакией, РС или ВЗК.

Выводы. Наблюдаемые связи между эндометриозом и аутоиммунными заболеваниями позволяют предположить, что вероятность параллельного развития у пациента эндометриоза и аутоиммунных заболеваний стоит учитывать при диагностике любого из них. Исследователи, заинтересованные в изучении эндометриоза или аутоиммунных заболеваний, должны учитывать вероятность возникновения сопутствующей патологии при изучении этих двух состояний. Тщательно спланированные большие проспективные когортные исследования со смешанным контролем и опосредованной количественной оценкой, а также генетические и биологические исследования необходимы для получения дополнительной информации о том, является ли эндометриоз фактором риска или следствием аутоиммунных заболеваний и имеют ли эти два типа нарушений общие патофизиологические механизмы, даже если они возникают независимо друг от друга. Эти данные позволят разработать новые негормональные препараты, такие как иммуномодуляторы, или использовать существующие иммуномодулирующие методы лечения эндометриоза.

Shigesi N. et al. The association between endometriosis and autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2019.

Связь сколиоза поясничного отдела позвоночника с подозрением на ранний аксиальный спондилоартрит

Сколиоз может повлиять на механическую нагрузку и вызвать вторичные изменения крестцово-подвздошных суставов и поясничного отдела позвоночника. Целью данного исследования было изучить, как сколиоз поясничного отдела позвоночника изменяет подход к клиническим и визуализационным исследованиям у пациентов с недавно возникшей болью в спине воспалительного генеза (БСВ), предполагающей наличие аксиального спондилоартрита (АСпА).

Методы. Были изучены обзорные рентгенограммы поясничного отдела позвоночника, проведенные под нагрузкой, полученные в когорте пациентов в возрасте 18-50 лет, имеющих БСВ в течение не менее 3 мес, но не более 3 лет, у которых предполагается АСпА. После определения сколиоза на основании угла Кобба >10° и оценки по шкале Нэш-Мо ≥1 исследователи, не имея данных пациента, измеряли сколиоз поясничного отдела позвоночника, крестцовый горизонтальный угол, пояснично-крестцовый угол и поясничный лордоз на рентгенограмме поясничного отдела и давали оценку сакроилеита на рентгенограмме таза. МРТ-сканы в режимах T1 и STIR поясничного отдела позвоночника и крестцово-подвздошных суставов были оценены на предмет соответственно дегенеративных изменений и признаков АСпА.

Результаты. Из 360 пациентов (50,8% женщин) 88,7% имели боль в пояснице и 69,3% соответствовали критериям ASAS для установления АСпА. Средний угол Кобба составлял 3,2±5,0°, а у 28 (7,7%) пациентов был установлен сколиоз поясничного отдела позвоночника. У пациентов с наличием сколиоза и без него не наблюдалось статистических отличий в отношении рентгенологически установленного сакроилеита, МРТ-установленного сакроилеита, модифицированного показателя анкилозирующего спондилита, шкалы Пфирммана, зон высокой интенсивности сигнала, протрузий, экструзий, показателя MODIC. В обеих группах дегенеративные изменения, выявленные с помощью МРТ, были редкими и преобладали в L4-L5 и L5-S1.

Выводы. По данным исследования, у пациентов с ранней БСВ, вероятно обусловленной АСпА, сколиоз поясничного отдела не был связан с воспалительными или дегенеративными изменениями.

Voirin-Hertz M. et al. Associations of lumbar scoliosis with presentation of suspected early axial spondyloarthritis. Semin Arthritis Rheum. 2019.

Подготовила ***Дарья Мазепина***

narivent®

нарівент

СИНЕРГІЯ ПРОТИНАБРЯКОВОЇ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ

- Короткі та довгі курси лікування ефективні при закладеності носа[3]
- Значне покращення та регрес симптоматики при алергічному риніті[4]
- Зручність застосування
- Добре відчуття смаку
- Високий рівень безпеки*

також і для ДІТЕЙ

ДОЗУВАННЯ

- По 2 вприскування у кожний носовий хід двічі на день, або згідно рекомендацій лікаря

ПОКАЗАННЯ:

- Назальна обструкція при специфічному (алергічному) або неспецифічному (вазомоторному) риніті
- Гострі та хронічні риносинусити та аденоїдити
- Лікування та профілактика післяопераційних рецидивів носових поліпів
- До- та після операційного лікування патологій носа та приносових пазух

Сертифікат №PR.143-19 від 04.02.2019 р. дійсний до 03.02.2024.
Рецензент: зав. кафедри оториноларингології, офтальмології з курсом хірургії голови та шиї ІФНМУ,д.м.н., професор Попович В.І.

Бібліографія:
1. Cavone Let al. Pharmacology 2012;89(1–2):18–21. 2. Mollica L et al. Chem Biol. 2007;14(4):431–41. 3. Damiani V et al. J Int Med Res. 2012;40(5):1931–41. 4. Mansi et al, Indian J Otolaryngol Head Neck Surg 2014.
* Немає данних про побічні ефекти, пов'язані з використанням медичного виробу. Згідно з Інструкцією з викиристання медичного виробу. Реклама медичного виробу, яка розміщується у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також яка розповсюджується на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Інформацію наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкції з використання медичного виробу. Виробник: DMG Italia, S.r.l., Італія Уповноважений представник: ТОВ "АРТЕРІУМ ЛТД", Україна. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 17.10.2019 р.

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

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
ARTERIUM

Ю.В. Шукліна, к.м.н, м. Київ

Інноваційне вирішення проблеми назальної обструкції у вагітних

Ю.В. Шукліна

Якість життя – багатокомпонентний показник. Всесвітня організація охорони здоров'я визначає якість життя як сприйняття людьми свого життєвого стану залежно від культурних особливостей і системи цінностей та у зв'язку з їхніми цілями, очікуваннями, стандартами, турботами.

Специфіка поняття якості життя полягає в тому, що воно включає в себе як об'єктивні, так і суб'єктивні критерії, що характеризують фізичний, психічний і соціальний добробут. Важливою складовою останнього є здоров'я – інтегральний показник, який містить функціональні критерії, симптоми, пов'язані з певними захворюваннями. Деякі порушення якості життя спостерігаються під час вагітності. Назальна обструкція (риніт вагітних), за даними деяких авторів, розвивається у 5-32% випадків (Ambro B.T., Scheid S.C., Pribitkin E.A., 2003; Hillmaan E.J., 1995), за іншими джерелами – у кожної другої жінки під час гестації (Черных Н.М., 2008). Риніт вагітних найчастіше виникає наприкінці I триместру вагітності та характеризується тріадою симптомів, як-от ринорея, порушення носового дихання та чхання.

Наслідком погіршення носового дихання під час вагітності є гіпоксія організмів матері та плода, що може стати ініціюючим фактором дисфункції плаценти, спричинити переривання вагітності, затримку росту і навіть загибель плода (Шехман М.М., 2005). Назальна обструкція – одна з найбільш розповсюджених причин порушення сну та ронхопатії, що, своєю чергою, може призводити до артеріальної гіпертензії та прееклампсії. Тривале подразнення рефлексогенної зони верхніх дихальних шляхів зумовлює послаблення діяльності дихального та судинорухового центрів головного мозку (Джаббаров К.К., 1993; Шульга И.А., 2006).

У патогенезі розвитку риніту вагітних основна роль належить особливостям гормонального стану. Відповідно до строку гестації концентрація жіночих статевих гормонів зростає. Високий рівень естрогенів призводить до розширення периферичних судин, водночас прогестерон сприяє затримці рідини в організмі та зниженню тонусу судин носових раковин (Долина И.В., 2010; Ellegard E.K., 2006; Gani F., 2003). До інших причин назальної обструкції відносять підвищення плацентарного гормону – хоріонічного гонадотропіну людини, що зумовлює гіперактивність парасимпатичної нервової системи та посилює закладеність носа (Лавренова Г.В., Вертоголов А.Е., 2013; Туровский А.Б., 2013).

Вагітність призводить до змін у фізіологічному стані жінки, що накладає певні обмеження в застосуванні фармакологічних препаратів. У 1979 р. Управління з контролю продуктів харчування і лікарських засобів США (FDA) розробило категорії ризику застосування медикаментів під час вагітності. FDA визначило 5 груп потенційного ризику для плода (табл. 1).

Отже, пошук нових, більш безпечних препаратів для лікування риніту вагітних є актуальним завданням клінічної оториноларингології. Одним із перспективних назальних спреїв є Нарівент – медичний виріб з осмотичною дією, протинабряковим та флоголітичним ефектами. Нарівент показаний для купірування назальної обструкції, зумовленої гіпертрофією носових раковин і специфічним (алергічним) або неспецифічним вазомоторним ринітом. У чому переваги та індивідуальність цього медичного виробу? Протинабряковий ефект Нарівенту забезпечує манітол. Завдяки фізико-хімічним властивостям у місцевій формі манітол витягує воду з епітелію та строми і швидко зменшує набряк тканин. Інша діюча речовина – гліциризин (у вигляді дикалію гліциризинату). Його ефект зіставний з дією топічних стероїдів на тканини при запальних процесах будь-якого генезу. Ця властивість гліциризину пояснюється його здатністю змінювати форму прозапального білка HMGB1 (high-mobility group protein B1) й перешкоджати його зв'язуванню з рецепторами, тобто селективно блокувати цей білок. HMGB1, або амфотерин, – негістоновий хромосомний білок із групи нуклеарних білків HMG, присутній майже в усіх типах клітин організму. HMGB1 залучений до процесу реплікації ДНК, у разі вивільнення з клітини зв'язується з NLR-інфламасомами і рецепторами RAGE, запускає запальний каскад, активує еозинофіли, з якими асоціюється алергічне запалення, та спричиняє їх виживання. Білок HMGB1 подібний до класичних прозапальних цитокінів. Доведено його прозапальну роль; підвищений рівень HMGB1 має місце при гепатиті, артриті, інсульті, інфаркті міокарда, ішемії печінки й нирок, травмах, у разі геморагічного та септичного шоку, аутоімунної патології, пухлин. Кількість наукових публікацій, що презентують результати вивчення ефектів HMGB1, стрімко зростає. Підвищення концентрації HMGB1 спостерігається в назальному секреті пацієнтів з алергічним ринітом, хронічним риносинуситом, поліпами. Наразі HMGB1 вважають одним із ключових білків у каскаді запалення. Таким чином, медичний виріб Нарівент забезпечує протизапальний (завдяки флоголітичному впливу) та протинабряковий ефекти.

Таблиця 1. **Групи препаратів з різним ступенем ризику потенційної побічної дії на плід (FDA, 2015)**

Категорія	Ризик застосування препаратів для плода
A	Не існує ризику в контрольованих дослідженнях за участю людини. Адекватні та добре контрольовані дослідження за участю людини не показали ризику для плода в I триместрі вагітності (і немає жодних доказів ризику в наступних триместрах)
B	Не існує ризику в інших дослідженнях. Дослідження в галузі розмноження тварин не показали ризику для плода; також не було проведено адекватних і добре контрольованих досліджень за участю вагітних. *АБО* дослідження на тваринах виявили несприятливий ефект, але адекватні та добре контрольовані дослідження за участю вагітних не продемонстрували ризику для плода в будь-якому триместрі
C	Ризик не виключений. Дослідження в галузі розмноження тварин продемонстрували несприятливий вплив на плід; також відсутні адекватні та добре контрольовані дослідження за участю людей, але потенційні переваги можуть вимагати застосування препарату у вагітних, незважаючи на потенційні ризики
D	Позитивні докази ризику. Існує позитивне свідчення про ризик для розвитку плода людини на основі даних про побічні реакції, отримані внаслідок дослідницького або маркетингового досвіду чи досліджень за участю людей, але потенційні переваги можуть вимагати застосування препарату у вагітних, незважаючи на потенційні ризики
X	Протипоказання під час вагітності. Дослідження на тваринах чи за участю людей продемонстрували аномалію плода та/або існують позитивні дані про ризик розвитку плода, що ґрунтуються на основі даних про побічні реакції, отримані внаслідок дослідницького або маркетингового досвіду; ризики, пов'язані з використанням препарату у вагітних, явно переважають потенційну користь
N	FDA ще не класифікувала препарат у певну категорію за ризиком для вагітності

Таблиця 2. **Оцінка симптомів за візуально-аналоговою шкалою**

Симптоми	0 балів	1 бал	2 бали	3 бали
Носове дихання	Не порушене	Незначне порушення (переважно зранку, вдень не порушене)	Помірне порушення (непокоїло впродовж дня переважно в горизонтальному положенні)	Виражене порушення (носове дихання майже відсутнє, сон у напівсидячому положенні)
Ринорея	Немає	Незначна (проявляється при зміні температури навколишнього середовища)	Помірно виражена (періодичні водянисті виділення)	Виражена (постійні водянисті виділення)
Чхання	Немає	Незначне (1-2 пароксизми на тиждень)	Помірне (1-2 пароксизми на добу)	Виражене (понад 3 рази на добу)

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням перебували 26 жінок віком від 19 до 39 років зі строком гестації 20-32 тиж, у яких було діагностовано риніт вагітних. Усі пацієнтки мали нормальну анатомічну будову порожнини носа, до вагітності порушення носового дихання не відмічали. Оцінку симптомів й ефективність лікування визначали за 4-бальною візуально-аналоговою шкалою за вираженістю таких показників: ступінь порушення носового дихання, кількість виділень з носа (вираженість ринореї), наявність і частота пароксизмів чхання (табл. 2).

Для оцінки особливостей адаптації серцево-судинної системи на основі дослідження вегетативного тонусу застосовували індекс Кердо (ІК) та вегетативний індекс (ВІ). Також проводилося визначення інтегрального показника якості життя.

Результати та обговорення

Первинний огляд виявив у всіх вагітних зміни з боку слизової оболонки носа, що виражалися в інфільтрації нижніх носових раковин, значній кількості слизових виділень у загальних носових ходах; слизова оболонка мала блідо-рожеве забарвлення, у 8 (30,8%) жінок – мармуровий окрас. У назоцитограмі в жодному випадку не виявлено підвищення рівня еозинофілів, що свідчить про відсутність алергічного запалення, кількість нейтрофілів підвищена у 18 (69,2%) учасниць; у всіх пацієнток відмічалася наявність коків у помірній кількості. ІК був меншим за одиницю в 19 (73,1%) пацієнток, ВІ в усіх вагітних перебував у межах значень від -38 до -10, що відображає превалювання в них парасимпатичної нервової системи. За візуально-аналоговою шкалою вираженість проявів риніту в групі обстежених становила 2,5 бали.

При огляді через тиждень після призначення Нарівенту в 3 (11,5%) вагітних залишалися ознаки назальної обструкції I-II ступеня. Решта пацієнток відзначала істотне покращення носового дихання та зменшення проявів ринореї (0,5 бала за візуально-аналоговою шкалою).

Інтегральний показник якості життя вагітних перед початком лікування становив у середньому 27±8,0 балів. Така бальна оцінка характеризує значне зниження якості життя внаслідок назальної обструкції. Через тиждень після початку застосування засобу Нарівент цей показник підвищився до 35±5,5 балів, що свідчить про суттєвий вплив якості носового дихання на загальну якість життя та позитивну дію Нарівенту в цьому сенсі.

У назоцитограмі через тиждень застосування Нарівенту відмічено зниження кількості нейтрофілів до норми у 21 (80,8%) особи, що є ознакою протизапальної активності засобу.

Через тиждень застосування Нарівенту 20 (76,9%) жінок припинили терапію, утім, уже через 10-14 днів 14 (70%) з них відмічали повернення симптомів риніту вагітних. Рецидивування симптоматики мало місце в жінок із вираженою гіперактивністю парасимпатичної системи (ІК <2, ВІ -35±3).

Висновки

Таким чином, наше дослідження підтвердило прямий зв'язок між якістю життя вагітних і станом їхнього носового дихання. Назальна обструкція у цього контингенту залежить від стану периферичної нервової системи: чим більш значиме превалювання парасимпатики, тим більш виражений набряк слизової оболонки порожнини носа. Медичний виріб Нарівент є ефективним у покращенні носового дихання при риніті вагітних, не має типових негативних наслідків для організмів матері та плода (не підвищує тонус матки, не зумовлює виникнення медикаментозної залежності), забезпечує протизапальну дію. Отже, Нарівент може бути рекомендований для лікування риніту вагітних.

Л.С. Бабінець, д.м.н., професор, завідувач кафедри первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики – сімейної медицини Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України

Ключові рекомендації щодо медикаментозного лікування ГРІ в сімейній медицині: досвід Хорватії

Л.С. Бабінець

Одне з важливих завдань сімейного лікаря при прийнятті рішення щодо тактики ведення випадку гострої респіраторної інфекції (ГРІ) полягає в тому, щоб серед усіх ГРІ встановити ті, що серйозно загрожують здоров'ю пацієнта і потребують розширеного оцінювання (наприклад, пневмонія); специфічного лікування (наприклад, стрептококова ангіна, грип), а також є епідеміологічно важливими (кашлюк) [2, 4].

Причиною ГРІ, крім вірусів (у цьому разі їх називають гострими респіраторними вірусними інфекціями – ГРВІ), можуть бути бактерії, рідше – гриби й інші умовно-патогенні мікроорганізми. Бактеріальна суперінфекція ГРВІ є відносно частим ускладненням захворювання. ГРІ виникають через збільшення кількості патогенних мікроорганізмів у слизових і глибших тканинах у порівнянні зі станом нормальної флори дихальної системи. Це зумовлено контактом індивіда з патогенними мікроорганізмами і подальшою імунологічною відповіддю, у результаті якої патогени можуть розмножуватися. Як розвиватиметься інфекція і яким буде її перебіг, залежить від імунологічної відповіді людини. Тому один і той же збудник може спричиняти дуже різні клінічні стани в різних людей [3].

Зазвичай у кабінеті сімейного лікаря необхідно зосередитися на оцінці локалізації ГРІ (верхні чи нижні дихальні шляхи), а також з'ясувати найбільш імовірну причину інфекції – віруси чи бактерії [3, 4]. Іноді буває не потрібно визначати точну причину ГРІ, оскільки найчастіше це самолімітовані захворювання, тому вони й лікуються в умовах первинної медичної допомоги. Однак за підозри на ускладнений перебіг, приєднання бактеріальної інфекції, наявності коморбідних станів змінюється специфіка клінічного підходу сімейного лікаря до пацієнта з ГРІ; це вже впливає на рішення, як лікувати пацієнта, особливо при визначенні комплексу медикаментозної терапії [5].

Метою цієї публікації є висвітлити й проаналізувати доказові рекомендації європейського клінічного протоколу (Хорватія) з призначення медикаментозних препаратів, особливо антибіотиків, у процесі ведення пацієнтів з різними формами ГРІ.

Найчастіше медикаментозна терапія ГРІ включає симптоматичні засоби. Симптоматичне лікування означає використання препаратів для полегшення симптомів захворювання без негативного впливу на його природний перебіг. Таке лікування – це вибір, метою якого є зменшити патологічні прояви, як-от підвищена температура тіла, закладеність носа, кашель, головний і м'язовий біль, якщо специфічного лікування захворювання не існує. Пацієнтам можна запропонувати такі групи препаратів: жарознижувальні (парацетамол, ацетилсаліцилова кислота), знеболювальні (нестероїдні протизапальні засоби, метамізол), муколітичні (ацетилцистеїн, бромгексин, амброксол), протикашльові засоби (бутамірат, кодеїн, фолкодин, глауцин), деконгестанти (оксиметазолін, ксилометазолін, нафазолін), поради щодо необхідного відпочинку та споживання достатньої кількості рідини [1, 4]. Перш ніж призначити будь-які із цих ліків, необхідно запитати пацієнта, що він робить, щоб полегшити симптоми. Це допомагає уникнути зайвого і шкідливого використання медикаментів. Особливо це стосується використання назальних деконгестантів понад 5 днів [6].

При деяких інфекціях необхідна прицільна етіологічна терапія проти збудника ГРІ. Залежно від локалізованих форм ГРІ медикаментозна тактика різниться. Наразі немає цілеспрямованого протимікробного лікування гострого назофарингіту. Призначення антибіотиків у цьому випадку є неправильним і шкідливим як для пацієнта (несприятливі наслідки), так і для суспільства в цілому (стійкість до антибіотиків, нераціональне використання ресурсів системи охорони здоров'я). Сімейні лікарі мають усвідомлювати це [4].

Гострий синусит, який триває менш ніж 7 днів, найчастіше є вірусною інфекцією і не потребує лікування антимікробними засобами. Ускладнення бактеріальної інфекції виникають лише у 2-3% випадків гайморит. Якщо має місце бактеріальна інфекція параназальних пазух (синусит, який триває від 2 до 4 тиж), антибіотикотерапія є виправданою, оскільки скорочує тривалість захворювання, зменшує інтенсивність симптомів і запобігає ускладненням. За даними Клінічного госпітального центру Загреба (Ховатія), антибактеріальним препаратом першого вибору для дорослих є амоксицилін по 500 мг тричі на день per os, тому що *Haemophylus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* та *Staphylococcus aureus* – найчастіші збудники [2]. Альтернативою цьому лікарському засобу є амоксицилін/клавуланат 625 мг 3 р/добу per os, або цефуроксим аксетил 250 мг per os 2 р/добу протягом 10-14 днів, або азитроміцин 500 мг/добу протягом 3 днів. Якщо симптоми тривають понад 4 тиж, йдеться про хронічний синусит, який потребує терапії амоксициліном (3×500 мг per os), оскільки найчастішими збудниками в цьому разі є анаеробні мікроорганізми; альтернативна терапія – кліндаміцин (4×300 мг per os) + ципрофлоксацин 2×500 мг [5].

Для лікування грипу призначають вірусостатичний озельтамівір, який гальмує дії вірусів грипу типів А і В. Це скорочує час хвороби на один день і полегшує симптоми. Препарат призначається дорослим через 48 год після появи симптомів у дозі 75 мг двічі на день протягом 5 діб [1, 6].

При стрептококовому тонзилофарингіті показані антибіотики. Хоча різні протимікробні засоби ефективні при лікуванні β-гемолітичного стрептокока А (БГСА), згідно з рекомендаціями ISKRA, препаратом першого вибору залишається феноксиметилпеніцилін [4]. Пеніцилін ефективний, оскільки БГСА чутливий до цього антибіотика, не призводить до резистентності, переносимість хороша, і ціна прийнятна. Ліки приймають 3×1,5 млн од. per os протягом 5-10 днів. Альтернативою є азитроміцин 500 мг/добу протягом 3 днів. У разі непереносимості пеніциліну дорослим призначають еритроміцин 4×450 мг, а дітям – азитроміцин у дозуванні відповідно до ваги [2].

Таблиця 1. **Критерії CRB-65**

Скільки цих симптомів має пацієнт	n
Марення і сплутаність свідомості (**C**onfusion)	1
Частота дихання >30/хв (**R**espiratory Rate)	1
Систолічний артеріальний тиск >90 мм рт. ст., діастолічний артеріальний тиск >60 мм рт. ст. (**B**lood Pressure)	1
Вік понад 65 років	1

Таблиця 2. **Призначення пацієнтам із пневмонією антибіотиків першого вибору в кабінеті сімейного лікаря**

Вид пневмонії	Препарат першого вибору	Шлях уведення	Тривалість
Пневмонія без коморбідності, CRB стадія I чи II	Амоксицилін 3×500-1000 мг/день або пеніцилін 4×1,5 млн од./день	per os	7-10 днів
Пневмонія з коморбідністю, CRB стадія I чи II	Амоксицилін/клавуланат 2×875/125 мг/день + азитроміцин 1×500 мг/день або цефуроксим аксетил 2×500 мг/день + азитроміцин 1×500 мг/день	per os	7-10 днів

Таблиця 3. **Ознаки та показання CRB-65 для переведення пацієнта на вторинний рівень надання медичної допомоги**

Стадія	Ознаки CRB-65	Направлення
I стадія	Немає ознак	Пацієнт лікується вдома
II стадія	Наявні 1 або 2 ознаки	Пацієнт спрямовується до лікарні для обстеження і лікування
III стадія	Наявні 3 або 4 ознаки	Екстрене направлення до лікарні

Негоспітальна пневмонія лікується згідно з національними рекомендаціями. Вибір антибіотика, за положеннями рекомендацій щодо клінічного застосування антибактеріальних засобів 2012 року (Клінічний госпітальний центр Загреба), залежить від наявності/відсутності коморбідної патології [2, 4]. У разі пневмонії без коморбідності в сімейній практиці проводиться емпірична антибіотикотерапія – амоксицилін (3×500 мг per os) + азитроміцин (500 мг/добу per os) протягом 7-10 днів [5]. Найчастішими збудниками є *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Legionella pneumophila*. Можливо ввести цефуроксим аксетил у дозі 2×500 мг, оскільки саме до цього препарату чутливі збудники *H. influenzae* та *M. catarrhalis* (табл. 1, 2) [4].

Якщо пневмонія супроводжується супутньою патологією, рекомендується амоксицилін у поєднанні з клавулановою кислотою в дозі 2×1 г, або цефуроксим аксетил 2×500 мг per os, або цефуроксим аксетил 2×500 мг per os з азитроміцином (500 мг/добу per os протягом 3 днів). Лікування має тривати від 10 до 14 днів [2, 5].

Оцінка ступеня тяжкості пневмонії проводиться за критеріями CURB-65, де C – марення або сплутаність свідомості, U – сечовина >20 мг/мл, R – частота дихання >30/хв, B – систолічний артеріальний тиск <90 мм рт. ст., вік >65 років [3, 4].

Пневмонія, спричинена *Pseudomonas aeruginosa*, *L. pneumophila*, *S. aureus* й іншими грамнегативними бактеріями, лікується до 3 тиж. Пацієнту, якому призначений антибіотик широкого спектра дії (наприклад, амоксицилін із клавулановою кислотою), можна порадити також приймати пре- або пробіотики, особливо якщо виникають проблеми з травленням як побічні ефекти антибіотикотерапії або якщо з'явилася діарея. Якщо діарея зберігається, необхідний аналіз калу (підозра на зараження *Clostridium difficile*) [4].

За потреби з дотриманням критеріїв CRB-65 вирішується питання про направлення пацієнтів із пневмонією на вторинний рівень надання медичної допомоги. За тяжкістю стану пацієнти поділяються на три стадії (табл. 3) [1, 3, 4].

Висновки

ГРІ найчастіше є короткочасними захворюваннями і здебільшого минають без негативних наслідків. Пацієнти з неускладненими ГРІ здебільшого одужують спонтанно, самолікування симптоматичними лікарськими засобами в більшості випадків є достатнім.

Мета лікування ГРІ – якнайшвидше одужання та повернення до роботи, запобігання, наскільки це можливо, розвитку ускладнень і поширення хвороби в оточенні пацієнта.

Сімейний лікар коригує самолікування пацієнта шляхом консультування, призначає медикаментозну симптоматичну терапію або, за потреби, етіотропне антибактеріальне лікування згідно з клінічним протоколом, створеним на засадах доказової медицини.

Розбіжність між очікуваннями пацієнтів і професійними рекомендаціями щодо антибіотиків може бути врегульована інтенсивним навчанням пацієнтів, ретельним диференційним діагнозом, побудовою довірчих стосунків між пацієнтом і сімейним лікарем, а також стратегією «очікуй і спостерігай».

Перспективи подальших досліджень полягають у висвітленні питань організації ефективного та раціонального ведення пацієнтів з різними формами ГРІ на етапі первинної медичної допомоги.

Список літератури знаходиться в редакції.

НОВОСТИ ВОЗ

ВОЗ представляет новый доклад о глобальной табачной эпидемии

Многие государства достигли заметных успехов в борьбе против табака: на сегодня 5 млрд человек, вчетверо больше, чем 10 лет назад, проживают в странах, где действует запрет на рекламу табачных изделий, на упаковках размещаются наглядные предупреждения о вреде табака и принимаются другие эффективные антитабачные меры. Однако, как показано в новом докладе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), многие страны до сих пор недостаточно активно реализуют политики, способные уберечь жизнь людей от табачной угрозы, в том числе меры по оказанию помощи желающим отказаться от табака.

В седьмом Докладе ВОЗ о глобальной табачной эпидемии анализируются усилия стран по осуществлению наиболее эффективных мер, которые предусмотрены Рамочной конвенцией ВОЗ по борьбе против табака (РКБТ ВОЗ) и эффективность которых в плане снижения спроса на табак является доказанной.

Известно, что такие меры, к числу которых относится пакет MPOWER, спасают жизнь и экономят финансовые ресурсы благодаря снижению расходов на здравоохранение. Впервые доклад о MPOWER был представлен в 2007 г. и имел целью побудить правительства осуществлять 6 согласующихся с РКБТ ВОЗ стратегий по борьбе с табаком:

- Monitor – мониторинг и политика предупреждения потребления табака;
- Protect – защита людей от табачного дыма;
- Offer – помощь в целях прекращения курения;
- Warn – предупреждение об опасностях, связанных с табаком;
- Enforce – обеспечение соблюдения запретов на рекламу, стимулирование продажи и спонсорство табачных изделий;
- Raise – повышение налогов на табачные изделия.

Основное внимание в последнем докладе уделено прогрессу, достигнутому странами в деле оказания помощи желающим отказаться от табака. Доклад был представлен в Бразилии – второй после Турции стране, добившейся самых высоких показателей реализации всего комплекса мер MPOWER.

В настоящее время в этой области происходят позитивные сдвиги: в государствах, где предоставляются комплексные услуги желающим отказаться от табака, проживает 2,4 млрд человек (на 2 млрд больше, чем в 2007 г.). Вместе с тем только 23 страны выполняют это в соответствии с требованиями передовой практики.

Услуги для желающих отказаться от табака включают общенациональные бесплатные телефонные линии помощи, мобильные службы, позволяющие охватить более широкую аудиторию при помощи технологий сотовой связи, консультирование в учреждениях первичной медико-санитарной помощи и покрытие расходов на никотинзаместительную терапию.

В докладе, подготовленном при финансовой поддержке Благотворительного фонда Блумберга, показано, что, хотя максимальных показателей в реализации политики по поддержке отказа от табака добились только 23 страны, еще 116 государств предоставляют такие услуги на условиях полного или частичного покрытия расходов в отдельных учреждениях здравоохранения либо в большинстве из них, а еще 32 предлагают эти услуги, но не покрывают расходы на их оказание, что говорит о высоком запросе на помощь при отказе от табака.

В большинстве стран доля потребителей табака также снижается, но в результате роста населения общая численность потребителей остается, как и прежде, высокой. Оценочная численность курильщиков в настоящее время составляет 1,1 млрд, из них 80% проживают в странах с низким и средним уровнем дохода (СНСД).

По сравнению с предыдущим Докладом ВОЗ о глобальной табачной эпидемии (2017) в докладе 2019 г. содержится ряд новых выводов:

- 36 стран добились самых высоких показателей реализации MPOWER;
- более половины населения мира – 3,9 млрд человек, живущих в 91 стране, – защищены крупными наглядными предупреждениями, соответствующими всем рекомендованным характеристикам, благодаря чему эта мера MPOWER охватывает самую большую долю глобальной популяции и наибольшее число государств;
- законодательные требования о размещении крупных наглядных предупреждений установлены в 14 странах, в последние 2 года эта мера MPOWER распространяется быстрее всего;
- больше всего вырос охват населения такой мерой, как налогообложение табачных изделий, – почти вдвое, с 8% в 2016 г. до 14% в 2018 г. Тем не менее по сравнению с другими мерами MPOWER налогообложение, оставаясь наиболее эффективным способом сокращения потребления табака, по-прежнему охватывает наименьшую долю населения;
- из 5 млрд людей, защищенных по крайней мере одной мерой политики MPOWER, 3,9 млрд живут в СНСД (что соответствует 61% населения СНСД);
- в 59 странах, 49 из которых относятся к СНСД, пока не введено ни одной меры MPOWER, соответствующей самым высоким требованиям;
- 17 из 34 стран с низким уровнем дохода на сегодня реализовали хотя бы одну меру MPOWER в соответствии с критериями наилучшей практики (в 2007 г. таких стран было всего 3), и это говорит о том, что уровень дохода не является препятствием к освоению передовых методов борьбы с табаком.

Заявление по вопросам контроля и надзора за деятельностью по редактированию генома человека

18-19 марта состоялось заседание Консультативного комитета экспертов ВОЗ по контролю и надзору за деятельностью по редактированию генома человека. На этом заседании Комитет вынес временную рекомендацию генеральному директору ВОЗ, заявив, что «в данный момент было бы безответственно проводить клинические исследования технологий редактирования генома зародышевой линии человека».

ВОЗ поддерживает данную временную рекомендацию и предлагает регуляторным органам и комитетам по этике воздержаться от выдачи разрешений в отношении заявок на клиническое применение результатов подобных работ.

«Редактирование генома зародышевой линии человека порождает уникальные и беспрецедентные сложности этического и технического характера, – отметил генеральный директор ВОЗ Тедрос Адханом Гебрейесус. – Я согласился с временными рекомендациями Консультативного комитета экспертов ВОЗ, согласно которым регуляторные органы всех стран не должны санкционировать дальнейшее продвижение в этой области, пока возможные последствия не будут надлежащим образом изучены».

Консультативный комитет экспертов ВОЗ рассматривал данный вопрос и в ходе заседания в Женеве (26-28 августа), оценив, среди прочего, эффективные инструменты контроля, предназначенные для препятствования и противодействия безответственному и неприемлемому использованию эмбрионов с отредактированным геномом для инициирования человеческой беременности.

Официальный сайт ВОЗ: www.who.int

НОВОСТИ FDA

FDA одобрило новое лечение осложненных инфекций мочевыводящих путей и внутрибрюшных инфекций

17 июня Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (U.S. Food and Drug Administration – FDA) одобрило препарат Рекарбрио (имипенем, циластатин и релабактам) – антибактериальный лекарственный препарат для лечения взрослых с осложненными инфекциями мочевыводящих путей и осложненными внутрибрюшными инфекциями.

«FDA по-прежнему сосредоточено на содействии разработке безопасных и эффективных новых антибактериальных препаратов, чтобы дать пациентам больше возможностей для борьбы с серьезными инфекциями, – заявил Эд Кокс, директор отдела антимикробных продуктов Центра по оценке и исследованиям лекарственных средств FDA. – Важно, чтобы использование Рекарбрио было зарезервировано для ситуаций, когда альтернативные антибактериальные препараты отсутствуют либо доступ к ним ограничен».

Безопасность препарата оценивали в исследовании с участием 298 взрослых пациентов. Наиболее частые побочные реакции включали тошноту, диарею, головную боль, лихорадку и повышение уровня печеночных ферментов.

Рекарбрио получил статус QIDP (Qualified Infectious Disease Product – квалифицированный продукт для инфекционного заболевания), который присваивается антибактериальным и противогрибковым лекарственным препаратам, предназначенным для лечения серьезных или жизнеугрожающих инфекций. В рамках QIDP препарату был предоставлен приоритетный обзор, в соответствии с которым решение об одобрении принимают в течение более короткого периода времени.

Препарат производит компания Merck & Co. Inc.

FDA одобрило первые генерики препарата Лирика

22 июля FDA одобрило сразу несколько генериков препарата Лирика (прегабалин) для лечения нейропатической боли, связанной с диабетической периферической нейропатией, постгерпетической невралгии, в качестве дополнительного средства при парциальных судорогах у пациентов в возрасте ≥17 лет, фибромиалгии и нейропатической боли, связанной с повреждением спинного мозга.

«Одобрение генериков такого широко используемого препарата, как прегабалин, является примером приверженности FDA к расширению доступа пациентов к недорогим высококачественным непатентованным лекарствам, – сказала Джанет Вудкок, директор Центра FDA по оценке лекарственных средств и исследований. – FDA требует, чтобы непатентованные лекарства соответствовали строгим научным стандартам и стандартам качества. Выведение на рынок безопасных и эффективных генериков позволяет предоставить пациентам больше возможностей для лечения, что является приоритетом FDA».

Прегабалин имеет возможные побочные риски, в том числе риск развития ангионевротического отека (отек горла, головы и шеи), который может быть связан с опасным для жизни респираторным нарушением, требующим неотложного лечения. Кроме того, на фоне приема препарата могут возникнуть реакции гиперчувствительности, такие как крапивница, одышка и хрипы. Одновременное назначение препаратов прегабалина с препаратами тиазолидиндиона может вызывать образование периферических отеков. Прегабалин также может вызывать головокружение и снижать концентрацию внимания.

Наиболее распространенными побочными эффектами, о которых сообщалось в клинических испытаниях с участием взрослых, были головокружение, сухость во рту, нарушение зрения, увеличение веса и трудности с концентрацией внимания.

FDA предоставило разрешения на выпуск генерика Лирики компаниям Alembic Pharmaceuticals, Alkem Laboratories, Amneal Pharmaceuticals, Dr. Reddy's Laboratories, InvaGen Pharmaceuticals, MSN Laboratories Ltd., Rising Pharmaceuticals, Inc., Sciegen Pharmaceuticals Inc. и Teva Pharmaceuticals.

Официальный сайт FDA: www.fda.gov

Подготовила ***Ольга Татаренко***

ЕФЕКТИВНЕ ЛІКУВАННЯ РИНОСИНУСИТУ[6]

АМОКСИКЛАВ® КВІКТАБ

- Більше 98,7% ефективності до найбільш поширених збудників інфекцій ЛОР-органів[5]
- Висока біодоступність - 96,5%[1,2]
- Європейська якість[1]
- Можливість розчинити таблетку та вжити у вигляді розчину[1]

САНОМЕН

- Має потужний протизапальний та протиалергічний ефект. Діє безпосередньо у вогнищі запалення[3]
- Починає працювати з першого дня після початку лікування[3]
- Високий рівень безпеки - відсутність системного ефекта[3]
- Зволожує і відновлює слизову носа, завдяки наявності в складі гліцерину[3]

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу АМОКСИКЛАВ® КВІКТАБ. 2. HU Guoxin et al. Journal of Huazhong University of Science and Technology. 2002. 22 (3): 224-227. 3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу САНОМЕН. 4. Sastre J, Mosges R. J Investig Allergol Clin Immunol 2012; Vol. 22(1): 1-12. 5. Jacobs MR et al. The Alexander Project 1998-2000. Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2003) 52, 229–246. DOI: 10.1093/jac/dkg321. 6. Meltzer EO et al. J Allergy Clin Immunol. 2000;106:630–637.

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ АМОКСИКЛАВ® КВІКТАБ (AMOKSIKLAV®). Діюча речовина: амоксицилін, клавуланова кислота. 1 таблетка містить 500 мг або 875 амоксициліну у формі амоксициліну тригідрату та 125 мг кислоти клавуланової у формі калієвої солі. Лікарська форма. таблетки, що диспергуються. Фармако-терапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Код АТХ J01C R02. Показання. Лікування бактеріальних інфекцій у дорослих та дітей, спричинених чутливими до комбінації амоксицилін/кислота клавуланова мікроорганізмами, таких як: гострий бактеріальний синусит; гострий середній отит; підтверджене загострення хронічного бронхіту; негоспітальна пневмонія; цистити; пієлонефрити; інфекції шкіри та м'яких тканин, у т.ч. целюліти, укуси тварин, тяжкі дентоальвеолярні абсцеси з поширеним целюлітом; інфекції кісток та суглобів, у т.ч. остеомієліти. Діти. Таблетки, що диспергуються, що містять 500 мг амоксициліну та 125 мг кислоти клавуланової застосовують дітям віком від 6 років з масою тіла не менше 25 кг. Таблетки, що диспергуються, що містять 875 мг амоксициліну та 125 мг кислоти клавуланової застосовують дітям віком від 12 років з масою тіла не менше 40 кг. Категорія відпуску. За рецептом. UA/3011/04/01, UA/3011/04/02.

Препарат має протипоказання та може викликати побічні реакції, в тому числі серйозні. Для більш докладної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу.

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ САНОМЕН. Діюча речовина: 1 доза спрею містить мометазону фуроату 50 мкг (у формі мометазону фуроату моногідрату). Лікарська форма. Спрей назальний, дозований, суспензія. Фармакотерапевтична група. Протинабрякові та інші препарати для місцевого застосування при захворюваннях порожнини носа. Кортикостероїди. Мометазон. Код АТХ R01A D09. Показання. Лікування сезонного або цілорічного алергічного риніту у дорослих та дітей віком від 2 років. Лікування назальних поліпів та пов'язаних з ними симптомів, включаючи закладеність носа та втрату нюху, у дорослих. Лікування симптомів гострого риносинуситу без ознак тяжкої бактеріальної інфекції у дорослих і дітей віком від 12 років. Спосіб застосування та дози. Лікування сезонного або цілорічного алергічного риніту: 2 впорскування (по 50 мкг кожне) у кожну ніздрю 1 раз на добу. Після досягнення лікувального ефекту зменшення дози до 1 впорскування у кожну ніздрю 1 раз на добу. Назальні поліпи: 2 впорскування (по 50 мкг) у кожну ніздрю 2 рази на добу. Після досягнення клінічного ефекту рекомендовано зменшити дозу до 2 впорскувань у кожну ніздрю 1 раз на добу. Категорія відпуску. За рецептом. РП № UA/15870/01/01. Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г). Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. 3-08-АИГ-РЕЦ-1019.

SANDOZ A Novartis Division

Раціональна антибіотикотерапія при інфекціях нижніх дихальних шляхів та ЛОР-органів: нові підходи

Антибіотикорезистентність наразі визнана однією з найсерйозніших глобальних загроз для всього людства. Оскільки темпи розробки принципово нових молекул з антибактеріальними властивостями катастрофічно відстають від швидкості поширення нечутливих до дії протимікробних засобів штамів патогенних бактерій, реальною стратегією боротьби з антибіотикорезистентністю на рівні системи охорони здоров'я може бути лише раціональна антибіотикотерапія. Вибір антибіотика для лікування бактеріальної інфекції має визначатися низкою факторів: даними про його активність відносно ключових збудників, регіональними дослідженнями антибіотикорезистентності, показниками клінічної ефективності, профілем безпеки та переносимості, співвідношенням «вартість/ефективність» тощо. На жаль, у реальній клінічній практиці врахувати відразу всі ці чинники й обрати препарат, оптимальний для конкретного пацієнта, вдається далеко не завжди.

Якщо розглядати проблему раціонального призначення антибіотиків на прикладі бактеріальних позалікарняних інфекцій нижніх дихальних шляхів (ІНДШ) і ЛОР-органів, то, згідно із сучасними міжнародними клінічними рекомендаціями, в більшості випадків препаратом вибору для стартової емпіричної антибіотикотерапії буде амоксицилін. Це пояснюється тим, що саме амоксицилін відповідає всім вищезазначеним критеріям:

- він зберігає високу активність проти найпоширеніших збудників бактеріальних респіраторних інфекцій, насамперед *Streptococcus pneumoniae* та *Haemophilus influenzae*;
- має доведену високу клінічну та мікробіологічну ефективність;
- характеризується відмінним профілем безпеки – може призначатися дітям усіх вікових груп і вагітним (клас безпеки B за класифікацією FDA);
- приймається перорально;
- цілком доступний за ціною.

Поряд із цими добре відомими «класичними» перевагами амоксициліну нещодавно було встановлено, що вибір саме цього препарату як стартового антибіотика при ІНДШ асоціюється з меншою ймовірністю подальшого призначення інших протимікробних засобів на етапі надання первинної медичної допомоги.

Про це свідчать результати масштабного ретроспективного обсерваційного аналізу особливостей призначення антибіотиків за цим показанням у Великій Британії за останні 33 роки, оприлюднені M. Stolbrink і співавт. на сторінках European Clinical Respiratory Journal 2018 року. У ході цього перехресного дослідження були проаналізовані ретроспективні дані з бази електронних медичних карт OPCRD (Optimum Patient Care Research Database) про всіх осіб віком понад 15 років, яким було призначено щонайменше один антибіотик з приводу ІНДШ за період з 1984 р. по 2017 р. Як первинна кінцева точка розглядалося призначення нового антибіотика з приводу ІНДШ протягом 14 днів після первинного призначення; як вторинна – призначення нового антибіотика за будь-яким показанням за той же часовий проміжок. З аналізу були виключені дані про пацієнтів із встановленим діагнозом пневмонії, з хронічними респіраторними захворюваннями (зокрема, з астмою та хронічним обструктивним захворюванням легень – ХОЗЛ), а також про хворих, у яких первинний курс антибіотикотерапії тривав більш ніж 28 днів.

Загалом у базі даних OPCRD у період з 1984 р. по 2017 р. було зареєстровано 1 549 402 випадки призначення антибіотиків; з них 753 885 призначень були зроблені з приводу так званих простих ІНДШ, тобто в пацієнтів без фонової астми, ХОЗЛ або інших хронічних захворювань легень. Найчастішими кодами, що позначали ІНДШ у цій базі даних, були «неуточнена ІНДШ», «бронхіт», «ІНДШ» (67,5%, 21,7%, 10,2% відповідно). Після ретельної оцінки всього масиву даних до фінального аналізу було включено 367 188 (51%) випадків ІНДШ, для яких тривалість прийому першого призначеного антибіотика була чітко документована. Середній вік цих пацієнтів становив 55,4 року; 58,9% з них були жінками. Більшість (35,3%) призначень було здійснено з 2006 р. по 2010 р. Більшість (59,3%) пацієнтів отримували лише один призначений антибіотик, у 20,4% хворих було здійснено два послідовні призначення антибіотиків, а у 20,3% – три або більше окремих призначень антибіотиків. Тривалість лікування першим призначеним антибіотиком найчастіше дорівнювала 7 днів (74,1% пацієнтів).

Антибіотиком, який найчастіше призначався британськими лікарями як стартовий препарат для лікування ІНДШ, очікувано виявився саме амоксицилін (65,1% випадків); за ним йшли кларитроміцин та еритроміцин (9,1% та 7,4% випадків відповідно).

У 41 227 випадках (11,2%) протягом 14 днів після початкового призначення першого антибіотика виникла потреба в повторному призначенні іншого антибактеріального препарату. Більш ніж у половині випадків додаткового призначення антибіотиків діагноз був закодований як «інша ІНДШ» (54,8%, 22 176 випадків із 41 227). Кларитроміцин, амоксицилін та доксициклін найчастіше застосовувалися як антибактеріальні препарати другої лінії (23,3%, 15,5% та 15,1% випадків відповідно).

Відмова від застосування амоксициліну як стартового антибіотика була асоційована з достовірно частішим повторним подальшим призначенням антибіотиків (ОР 1,15; 95% ДІ 1,11-1,18; p<0,001).

Натомість при використанні амоксициліну як стартового препарату в подальшому відзначалася менша частота повторного призначення антибіотиків. Цей факт виглядає цілком правдоподібним, оскільки саме амоксицилін характеризується встановленою високою ефективністю в лікуванні інфекцій, спричинених *S. pneumoniae* – найчастішим бактеріальним збудником ІНДШ (Torres A. et al., 2013). Враховуючи високу поширеність ІНДШ (Currie C.J. et al., 2014), навіть порівняно невелике зменшення частоти повторних призначень антибіотиків при виборі амоксициліну як стартового препарату теоретично може мати наслідком значимі розбіжності в патернах призначення антибіотиків через значний розмір популяції.

Результати цього масштабного аналізу також продемонстрували, що пацієнти, які отримували повторне призначення антибіотиків з приводу ІНДШ, були достовірно старші за віком (p<0,001), ніж ті, в кого не виникало потреби в повторному курсі антибіотикотерапії. Крім того, повторне призначення протимікробних засобів частіше здійснювалося в пацієнтів із більш високим індексом маси тіла (ІМТ), а також у тих осіб, які раніше курили. Ці результати видаються клінічно значимими та правдоподібними, оскільки, наприклад, пацієнти старшого віку мають більш високий ризик небажаних наслідків при позалікарняній пневмонії (ПП) (Torres A. et al., 2013). Особи з анамнестичними відомостями про куріння в минулому мають підвищену ймовірність порушення архітектоніки легень, ХОЗЛ та, відповідно, атипових бактеріальних інфекцій (Woodhead M. et al., 2011; Wedzicha J.A., Seemungal T.A., 2007). В осіб із більш високим ІМТ може збільшуватися ризик розвитку порушень виведення бронхіального секрету. Отримані дані потребують вивчення в подальших дослідженнях, оскільки зазначені групи хворих можуть мати різні потреби в лікарських препаратах і тривалості курсу лікування при ІНДШ через супутні захворювання й різну архітектоніку легень.

Таким чином, це дослідження, в ході якого було ретельно проаналізовано понад 365 тис. клінічних випадків ІНДШ, відображає реальну картину патернів призначення антибіотиків з приводу цих захворювань у Великій Британії за більш ніж 33 роки. Авторами дослідження були відзначені значні варіації в практиці призначення антибіотиків хворим на ІНДШ і значне відхилення її від клінічних рекомендацій, що були чинними у відповідний період часу.

Порівняно з іншими протимікробними засобами призначення амоксициліну як препарату першого ряду є більш успішною стратегією в плані уникнення повторного призначення антибіотиків. Цей висновок підтримує сучасні рекомендації щодо призначення стартової емпіричної антибіотикотерапії пацієнтам із бактеріальними респіраторними інфекціями.

А як щодо інших антибіотиків? Що стосується захищених амінопеніцилінів, то серед них беззаперечним лідером за частотою застосування в реальній клінічній практиці є амоксицилін/клавуланат – комбінований препарат, що містить амоксицилін та незворотний інгібітор β-лактамаз клавуланову кислоту. Амоксицилін/клавуланат є незамінним препаратом при інфекціях, спричинених штамами патогенних мікроорганізмів, що здатні продукувати β-лактамази. Це повною мірою справедливо у випадку ПП: за неускладненого перебігу останньої амоксицилін/клавуланат може бути призначений як у вигляді монотерапії на етапі амбулаторного лікування, так і в складі комбінованої антибактеріальної схеми з антибіотиками інших класів у госпіталізованих пацієнтів з ускладненою ПП. Це пояснюється, по-перше, високою поширеністю серед потенційних збудників ПП бактерій, що продукують β-лактамази (зокрема, *H. influenzae* та *M. catarrhalis*), а по-друге – вкрай низьким рівнем вакцинації населення, у першу чергу дітей, проти гемофільної інфекції.

Утім, у реальній клінічній практиці пацієнтам із ПП, яких госпіталізують до терапевтичних відділень стаціонарів, як стартові антибіотики часто призначають парентеральні цефалоспорини III покоління, зокрема цефтріаксон і цефотаксим. Але чи дійсно застосування цих засобів асоційоване з кращим прогнозом, ніж пероральний прийом захищених амінопеніцилінів, зокрема амоксициліну/клавуланату? Французькі вчені (Batard E. et al., 2018) нещодавно виконали ретроспективне багатоцентрове дослідження за участі 1698 пацієнтів старечого віку (медіана віку – 80 років), у ході якого оцінили вплив лікування зазначеними антибіотиками на внутрішньолікарняну смертність пацієнтів із ПП. Серед цих хворих загальний показник госпітальної летальності становив 10% (9-12%). Під час проведення багатофакторного аналізу факторами, асоційованими з внутрішньолікарняною смертністю, виявилися терапія цефтріаксоном або цефотаксимом (скоригований відносний ризик (сВР) 2,9; 1,4-5,7); 4-й або 5-й клас оцінки за індексом тяжкості пневмонії (сВР 7,8; 4,3-15,7); розпорядження пацієнта про відмову від реанімації (сВР 8,7; 5,2-14,6) та інфузійна терапія (сВР 6,3; 2,5-15,1). Подальший аналіз коефіцієнту схильності, виконаний у 178 пацієнтів, які отримували лікування цефтріаксоном чи цефотаксимом (їхні дані були зіставні з даними аналогічних за вихідними характеристиками 178 пацієнтів, котрим призначали амоксицилін/клавуланат), не виявив достовірної асоціації між лікуванням цефтріаксоном або цефотаксимом та внутрішньолікарняною смертністю (ВР 1,5; 0,7-3,0).

Отже, в цьому дослідженні, метою якого було порівняти наслідки застосування амоксициліну/клавуланату та цефтріаксону або цефотаксиму при ПП, парентеральне введення цих цефалоспоринів III покоління не було асоційоване з нижчими показниками внутрішньолікарняної смертності, ніж призначення амоксициліну/клавуланату. Отримані французькими дослідниками результати свідчать про те, що лікарям не слід автоматично віддавати перевагу призначенню цефтріаксону або цефотаксиму перед застосуванням амоксициліну/клавуланату в пацієнтів, яких госпіталізовано до терапевтичних відділень стаціонарів із діагнозом ПП.

Цікаві результати щодо можливості застосування препаратів амоксициліну/клавуланату зі зниженим умістом останнього компонента при гострому середньому отиті (ГСО) у дітей раннього віку (6-23 міс) нещодавно були отримані в ході відкритого клінічного дослідження, виконаного американськими вченими (Hoberman A. et al., 2017). Як відомо, саме амоксицилін/клавуланат наразі є найефективнішим пероральним антибіотиком у лікуванні дітей із ГСО. Проте стандартна доза цього препарату (90 мг амоксициліну / 6,4 мг клавуланату на кг маси тіла) досить часто спричиняє в дітей таке небажане явище, як діарея. У фазі I цього дослідження 40 дітей із ГСО отримали лікування препаратом зі зниженим дозуванням клавуланату – 90 мг амоксициліну / 3,2 мг клавуланової кислоти на кг маси тіла на добу протягом 10 днів. У фазі II 72 дитини отримували препарат у тій же лікарській формі з дозуванням 80 мг амоксициліну / 2,85 мг клавуланату на кг маси тіла на добу протягом 10 днів. Було проведено порівняння частоти виникнення діареї, розвитку пелюшкового дерматиту та клінічної відповіді у дітей з відповідними показниками в учасників, які отримували стандартну дозу амоксициліну/клавуланату. Крім того, були виконані аналізи з метою визначення рівнів амоксициліну та клавуланату в плазмі крові в різні

Продовження на стор. 42.

Раціональна антибіотикотерапія при інфекціях нижніх дихальних шляхів та ЛОР-органів: нові підходи

Продовження. Початок на стор. 41.

моменти часу. Наслідки лікування у дітей, включених у фазу I дослідження, та дітей, які отримували стандартний режим дозування амоксициліну/клавуланату, достовірно не відрізнялися. У фазі II дослідження частота діареї у дітей, які отримували амоксицилін/клавуланат у зниженій дозі (80 мг/2,85 мг), та на тлі лікування препаратом у стандартній дозі становила 17% та 26% відповідно (p=0,10); показники частоти розвитку пелюшкового дерматиту дорівнювали 21% та 33% відповідно (p=0,04), а неефективності лікування ГСО – 12% та 16% відповідно (p=0,44). Показники симптоматичної відповіді на лікування достовірно не відрізнялися при застосуванні різних режимів дозування препарату; обидва рівні дозування клавуланату виявилися достатніми для пригнічення β-лактамазної активності збудників. Автори дослідження зробили висновок про те, що в дітей раннього віку з ГСО дози клавуланату, нижчі за стандартні, можуть бути асоційовані з меншою частотою побічних ефектів без зниження клінічної ефективності лікування.

Окрім амінопеніцилінів, високу популярність серед лікарів первинної ланки охорони здоров'я завоювали макроліти, насамперед завдяки своїй високій клінічній і мікробіологічній ефективності проти атипових (внутрішньоклітинних) патогенів, а також неантибіотичним імуномодулюючим властивостям. Нещодавній систематичний огляд та метааналіз 12 клінічних досліджень (Cui Y. et al., 2018) вказав на ще одну дуже перспективну нішу довготривалого застосування цих макролідних антибіотиків – профілактику загострень у пацієнтів із ХОЗЛ. Часті загострення ХОЗЛ є значною й досі не вирішеною клінічною проблемою сучасної пульмонології, адже саме вони призводять до частих госпіталізацій та збільшення смертності цих хворих. З метою оцінки ефективності та безпеки макролідів (азитроміцину й еритроміцину) при довготривалому застосуванні в пацієнтів із ХОЗЛ автори метааналізу виконали пошук відповідних досліджень у базах даних PubMed, Embase, Web of Science, а також у Кокранівській бібліотеці. Загалом в аналіз були включені дані 11 рандомізованих клінічних досліджень та одного ретроспективного дослідження, участь у яких взяв 2151 пацієнт. Було встановлено, що довготривалий прийом макролідів достовірно знижував загальну частоту випадків розвитку ≥1 загострення (ВР 0,40; 95% ДІ 0,24-0,65; p<0,01) і частоту загострень в одного пацієнта протягом року (ВР 0,60; 95% ДІ 0,45-0,78; p<0,01). Підгрупові аналізи продемонстрували, що мінімальна тривалість прийому для реалізації профілактичної ефективності терапії азитроміцином чи еритроміцином становила 6 міс.

Більш ніж половину загострень ХОЗЛ зумовлюють саме бактеріальні інфекції. Можливості амбулаторного застосування антибіотика з класу фторхінолонів – моксифлоксацину – з метою лікування помірних загострень ХОЗЛ у ході проспективного обсерваційного клінічного дослідження вивчали вчені із США та Македонії (Minov J. et al., 2018). У ході цього дослідження в одній групі пацієнтів (n=31) моксифлоксацин (400 мг/добу перорально протягом 7 діб) призначався як стартовий антибіотик, а в другій (n=33) – за аналогічною схемою, але вже після констатації факту неефективності іншого антибіотика, призначеного на старті лікування. Аналіз отриманих результатів засвідчив, що досягнута висока ефективність (повне усунення симптомів або їх повернення до вихідного рівня) була аналогічною в обох групах (84,3% у всіх учасників дослідження, 83,9% – у 1-й групі та 84,8% – у 2-й). Середній час до повного усунення основних симптомів або їх повернення до вихідного ступеня вираженості становив 5,2±1,1 доби. Серйозних небажаних ефектів, які призводили б до припинення лікування, зареєстровано не було. Отримані результати засвідчили високу ефективність та добру переносимість моксифлоксацину в лікуванні помірних загострень ХОЗЛ бактеріального походження.

Підготувала ***Анжела Томічева***

4-63-АИГ-РЕЦ-1019
Інформація для спеціалістів охорони здоров'я.

НА ЗАМІТКУ ЛІКАРЮ

Форма має значення

Серед наявних на фармацевтичному ринку України препаратів на основі амоксициліну та амоксициліну/клавуланату на особливу увагу заслуговують препарати під брендами Оспамокс® та Амоксиклав® від світового лідера у виробництві генеричних антибіотиків – компанії Sandoz. Обидва ці препарати мають доведену біоеквівалентність оригінальним молекулам і беззаперечно високу якість, оскільки виробляються у Європі згідно з усіма суворими вимогами регуляторних органів ЄС. Поряд із традиційними лікарськими формами для перорального прийому (таблетки, вкриті плівковою оболонкою, та порошок для оральної суспензії) препарати амоксициліну та амоксициліну/клавуланату від Sandoz доступні також у сучасній формі диспергованих таблеток під назвами Оспамокс ДТ (по 500 мг та 1000 мг) та Амоксиклав® Квіктаб (500 мг/125 мг та 875 мг/125 мг) відповідно. При пероральному прийомі дисперговані таблетки Оспамокс ДТ та Амоксиклав® Квіктаб забезпечують швидку абсорбцію діючих речовин у шлунково-кишковому тракті та високу біодоступність. Варто відзначити також зручність прийому (мінімізацію дискомфорту для пацієнтів із болем у горлі чи труднощами при ковтанні) та, відповідно, покращення комплаєнсу. Слід зауважити, що Комісія ООН із життєвозберігаючих товарів (The United Nations Commission on Life Saving Commodities – UNCoLSC) визначила диспергровані таблетки амоксициліну як недорогий лікарський засіб, який поки що недостатньо використовується, проте за умови більш масштабного застосування здатний дуже істотно вплинути на смертність від бактеріальних інфекцій, котрої можна було б запобігти (Jonathan H.G., Stoltenberg R.H., 2012). Така лікарська форма, як диспергровані таблетки, має низку переваг перед іншими рідкими лікарськими формами амоксициліну (суспензією, розчинами для перорального застосування тощо), оскільки не потребує зберігання в холодильнику, наявності кип'яченої води для приготування та додаткових засобів для точного вимірювання вірної дози. Диспергована таблетка амоксициліну швидко розчиняється всього в 5-10 мл води або молока. Препарат у цій лікарській формі також має переваги з погляду логістики: оскільки рідкі форми мають більшу вагу та потребують більше місця при транспортуванні, це в кінцевому підсумку збільшує вартість препарату. Цікавий факт: за підрахунками ЮНІСЕФ, перехід із використання амоксициліну у формі порошку для оральної суспензії на диспергровані таблетки протягом 2013-2105 рр. у світовому масштабі дозволив зекономити близько 8,4 млн доларів США (Unicef Supply Division, 2013).

ПЕРЕДПЛАТА НА 2020 РІК!

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Передплатити наші видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» чи в редакції «Видавничого дому «Здоров'я України».

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- повідомити адресу доставки у зручний для Вас спосіб:
  тел./факс відділу передплати: **+380 (44) 364-40-28, (29)**;
  поштою: «**Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2,**
  електронною поштою: **podpiska@health-ua.com**

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»
Нове в медицині та медичній практиці. Передплатний індекс – **35272**
Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік

Вартість редакційної передплати:
- на 3 місяці –405 грн;
- на 6 місяців – 810 грн;
- на 12 місяців – 1620 грн.

НАШІ РЕКВІЗИТИ:
ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2.
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419790, р/р 26000628915800
у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

www.health-ua.com

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»
Передплатний індекс – **89326**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 380 грн, на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»
Передплатний індекс – **37639**
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 570 грн, на півріччя – 285 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»
Передплатний індекс – **37635**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 380 грн на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»
Передплатний індекс – **37633**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 380 грн, на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»
Передплатний індекс – **37632**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 380 грн на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»
Передплатний індекс – **37631**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 380 грн, на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»
Передплатний індекс – **37634**
Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 475 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»
Передплатний індекс – **49561**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 380 грн, на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»
Передплатний індекс – **37638**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 380 грн на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»
Передплатний індекс – **86683**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 380 грн на півріччя – 190 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:
ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2.
Тел./факс відділу передплати +380(44) 364-40-28(29); e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419785, р/р 26007628853200 в ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

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

Энтерококковая бактериемия у детей и подростков с нейтропенией при наличии злокачественных новообразований и клиническое влияние устойчивости к ванкомицину на исход основного заболевания

Энтерококки являются частой причиной бактериемии у пациентов с ослабленным иммунитетом. Хотя увеличение количества ванкомицинрезистентных энтерококков (ВРЭ) затрудняет соответствующую антибактериальную терапию, клинические признаки энтерококковой бактериемии (ЭКБ) и влияние инфекции ВРЭ на исход заболевания редко встречаются у детей с ослабленным иммунитетом.

Методы. В исследование были включены дети и подростки (в возрасте до 19 лет) со злокачественными новообразованиями, у которых была диагностирована ЭКБ при нейтропении с 2010 по 2017 год. Медицинские записи зарегистрированных детей были подвергнуты ретроспективной оценке с точки зрения клинических характеристик ЭКБ и ее влияния на исход заболевания.

Результаты. 36 эпизодов ЭКБ были выявлены у 30 пациентов. Инфекцию ВРЭ обнаружили в 11 случаях (30,6%); 7- и 30-дневная смертность составила 27,8 и 44,4% соответственно. При этом наиболее распространенными основными заболеваниями были острый лимфобластный лейкоз (50,0%) и острый миелобластный лейкоз (30,6%). Три (8,3%) пациента находились в стадии полной ремиссии, паллиативная и реиндукционная химиотерапия проводились в 47,2 и 36,1% случаев соответственно. Эмпирическая антибактериальная терапия была уместна у 64,0% больных с ванкомицинчувствительной энтерококковой инфекцией и ни у одного из ВРЭ-инфицированных пациентов (p=0,001). Тем не менее уровень 30-дневной смертности существенно не отличался между двумя группами пациентов (44,0 против 45,5%).

Выводы. Большинство случаев ЭКБ наблюдалось на поздних стадиях основных злокачественных новообразований и приводило к высокой смертности. Прогноз, по-видимому, связан с основным заболеванием, а не ВРЭ, хотя число зарегистрированных пациентов было небольшим.

Bae K.S. et al. Enterococcal bacteremia in febrile neutropenic children and adolescents with underlying malignancies, and clinical impact of vancomycin resistance. Infection. 2018 Dec 19.

Инкапсулированный антибиотик против внутриклеточных инфекций на примере метициллинрезистентного золотистого стафилококка

Выживаемость *Staphylococcus aureus* внутри фагоцитов обусловлена приспособительными механизмами бактерий, которые относительно защищены от антибиотиков, что позволяет проводить длительную колонизацию хозяина и объясняет клинические неудачи, а также рецидивы после антибиотикотерапии.

Цель этого исследования состояла в том, чтобы разработать нановезикулу, используя экзосомы, нагруженные линезолидом, для терапии внутриклеточных инфекций, вызываемых патогенными бактериями.

Методы. Экзосомы отбирали из культуральных супернатантов клеток RAW 264.7. Их морфология характеризовалась с помощью просвечивающей электронной микроскопии, а содержание белка (CD63 и флотиллин-1) оценивалось посредством вестерн-блоттинга. Линезолид включали в экзосомы путем совместной инкубации при температуре 37 °C, а его накопление в клетках RAW 264.7, высвобождение in vitro определялись с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии. Внутриклеточный бактерицидный эффект оценивался в макрофагах, инфицированных метициллинрезистентным золотистым стафилококком (MPЗC).

Результаты. Была изготовлена лекарственная форма антибиотика линезолида с использованием экзосом, собранных из мышиных макрофагов RAW 264.7. Экзосомный состав линезолида был более эффективным против внутриклеточных инфекций MPЗC in vitro и in vivo, чем свободный линезолид. Результаты испытаний также не выявили признаков цитотоксичности в макрофагах.

Выводы. Экзосомы – альтернатива внутриклеточному поступлению антибиотика, которая является эффективной, рентабельной и безопасной. Данную форму можно рассматривать как потенциальный антимикробный агент против внутриклеточных инфекций.

Yang X. et al. Exosome-encapsulated antibiotic against intracellular infections of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Int J Nanomedicine. 2018 Nov 29; 13: 8095-8104.

Пероральная проба с амоксициллином без предварительных кожных тестов у взрослых пациентов с аллергией на пенициллин

Известно, что 10% госпитализированных пациентов сообщают об аллергии на пенициллин. Однако исследования показывают, что 98% таких больных не являются гиперчувствительными. Неподтвержденная аллергия на пенициллин представляет опасность для здоровья. Хотя наиболее распространенным алгоритмом ведения таких пациентов является кожное тестирование на пенициллин, которое сопровождается пероральным введением амоксициллина, временные рамки и доступные ресурсы могут препятствовать этому. Недавние исследования подтверждают безопасность и эффективность прямого перорального введения амоксициллина у лиц с низким риском развития аллергии.

Методы. Была проведена прямая пероральная проба и оценены результаты у амбулаторных пациентов, соответствующих критериям отбора, с аллергией и сообщениями об аллергии на пенициллин в течение 6 мес. Пероральная проба с амоксициллином рекомендовалась больным с доброкачественной сыпью в анамнезе, доброкачественными соматическими симптомами или невыясненным анамнезом, ассоциированным с применением пенициллина >12 мес назад. Те, у кого наблюдались тяжелые реакции или реакции в течение 12 мес, не подвергались оценке. Пациенты наблюдались на протяжении 60 мин после заражения и выписывались с рекомендациями позвонить в случае отсроченной реакции.

Результаты. 50 из 355 взрослых (14%) с установленной аллергией на пенициллин наблюдались одним аллергологом; из них 38 (76%) соответствовали критериям для проведения пероральной пробы. Реакции, связанные с пенициллином, были в основном отдаленными; 44 пациента (88%) сообщили о реакциях >10 лет назад. Немедленные или отсроченные реакции гиперчувствительности не наблюдались. У 3 из 20 пациентов (15%) развились субъективные симптомы, которые не считались истинной гиперчувствительностью, опосредованной иммуноглобулином E. В общей сложности у 24 больных (48%) отметка об аллергии на пенициллин была удалена из медицинской карты.

Выводы. Это исследование дополнило накопившиеся данные, подтверждающие безопасность и эффективность прямого применения амоксициллина без предварительного кожного тестирования для исключения аллергии на пенициллин у лиц с низким риском. Для подтверждения этих наблюдений необходимы более масштабные проспективные исследования.

Kuruvilla M. et al. Direct oral amoxicillin challenge without preliminary skin testing in adult patients with allergy and at low risk with reported penicillin allergy. Allergy Asthma Proc. 2019 Jan 1; 40 (1): 57-61.

Влияние антибиотикопрофилактики на вентилятор-ассоциированную пневмонию при тяжелой черепно-мозговой травме

Целью этого исследования являлось изучение роли антибиотикопрофилактики (АП) в частоте возникновения вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП) у пациентов с черепно-мозговой травмой (ЧМТ).

Методы. Апостериорный анализ был проведен на основе данных двух многоцентровых двойных слепых исследований, направленных на изучение предотвращения ВАП при помощи гидрокортизона или повидон-йода. Данные о пациентах с ЧМТ были извлечены и объединены. Участники были разделены на 2 группы: группа АП и контрольная.

Результаты. 295 пациентов были включены в исследование (146 – группа АП; 149 – контрольная). Заболеваемость ВАП составила 145 (49%). При этом частота ВАП была ниже в группе АП (39 против 59%; относительный риск 0,33; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,19-0,56; p=0,001). Время до появления ВАП было отсрочено (отношение рисков 0,50; 95% ДИ 0,36-0,69; p <0,001). Частота ранней ВАП (>2 и 5 дней) была ниже в группе АП (10 против 32%; p <0,001), тогда как частота поздней ВАП (>5 дней) не отличалась (группа АП – 29%, контрольная группа – 28%; p=0,811). Продолжительность пребывания в стационаре и уровень смертности не отличались между двумя группами.

Выводы. Раннее начало АП может отсрочить и предотвратить возникновение ВАП у пациентов с тяжелой ЧМТ, но не влияет на длительность пребывания в стационаре или смертность.

Reizine F. et al. Effects of antibiotic prophylaxis on ventilator-associated pneumonia in severe traumatic brain injury. A post hoc analysis of two trials. J Crit Care. 2018 Dec 18; 50: 221-226.

Роль антибиотиков в промывании кармана для имплантатов молочных желез и внедрении имплантатов

Использование антибиотиков и антисептиков для промывания кармана для грудного имплантата или промывания грудного имплантата во время операции в последнее время подвергалось тщательному изучению. Руководства Центров по контролю и профилактике заболеваний не дают никаких рекомендаций в пользу или против использования антибиотиков в таких случаях. Тем не менее они предлагают обработку тканей йодофором. Этот систематический обзор направлен на изучение эффективности и влияния такого местного применения антибиотиков или антисептиков на снижение уровня инфицирования.

Методы. Системный электронный поиск проводился в базах данных PreMEDLINE, MEDLINE, EMBASE и CENTRAL (Cochrane) до апреля 2017 года. Поиск ссылок выполнялся вручную через Scopus. Результаты были независимо проверены двумя рецензентами; включены исследования с использованием имплантата или экспандера тканей.

Результаты. Три ретроспективных когортных исследования соответствовали критериям обзора. Рандомизированных контролированных исследований не обнаружено. Изучался период с 1996 по 2010 год, в течение которого в общей сложности 3768 женщин подверглись хирургическому вмешательству. Использование антибиотиков при промывании кармана или внедрении имплантата приводило к снижению уровня инфицирования (отношение рисков 0,52; p=0,004; 95% ДИ 0,34-0,81).

Выводы. Существует клиническое преимущество в использовании антибиотиков с целью промывания кармана для имплантатов и введения имплантатов. Качество доказательств, полученных в этом обзоре, является низким, поэтому рекомендуется провести рандомизированное контролированное исследование.

Frois A.O. et al. The Role of Antibiotics in Breast Pocket Irrigation and Implant Immersion: A Systematic Review. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2018 Sep 14; 6 (9): e1868.

Подготовила ***Дарья Мазепина***

Для дорослих та дітей з 2-х місяців[1]

АПСОРБІН САШЕ

Сучасний ентеросорбент з унікальними властивостями[2]

- **Абсорбує та виводить з організму екзо- та ендотоксини різного походження[1.2]**
- **Має високу сорбційну ємність[2]**
- **Сприяє відновленню мікробіоценозу і бар'єрної функції кишечнику[2]**
- **Застосування Апсорбіну саше у комплексній терапії дозволяє скоротити тривалість гострого періоду алергічного дерматиту та кропив'янки [2]**

ЗРУЧНА ФОРМА ВИПУСКУ

ПРИЄМНИЙ СМАК

ДОСТУПНА ЦІНА

[1] Листок-вкладення до дієтичної добавки Апсорбін саше
[2] «Можливості сучасної ентеросорбції у терапії дітей із синдромом ендогенної інтоксикації на тлі алергічних дерматозів», О.М.Охотнікова, Ю.Р.Черниш, 2017р

Не є лікарським засобом. Реклама дієтичної добавки.
УКР/ПРОМО/11/2017/АПС/ПБ/004
Виробник ПАТ «Фармак», вул. Фрунзе, 63, Київ, 04080, Україна.
Додаткова інформація за тел. +38(044)496-87-87, e-mail: info@farmak.ua

А.В. Петренко, к.м.н., кафедра дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Ентеросорбція в дерматології: обґрунтування застосування діосмектиту

А.В. Петренко

Останнім часом досить суттєво зросла питома вага деяких захворювань шкіри, крім того, помітно змінилася загальна структура захворюваності на дерматози. Йдеться про те, що поряд із хронічними й інфекційними шкірними захворюваннями зросла поширеність алергічних захворювань і токсикодермій.

Шкіра є значним імунним органом, тому тією чи іншою мірою майже при всіх її захворюваннях, особливо при хронічних дерматозах (псоріаз, васкуліти, лімфоми, пемфігус та ін.), мають місце імунні порушення. Алергічні захворювання шкіри посідають одне з провідних місць у структурі дерматологічної захворюваності. Лише алергічний дерматит уражає 2-8% дорослих і близько 20% дітей (Wollenberg A. et al., 2018; Nutten S., 2015). Це можна пояснити забрудненням довкілля, загальнопопуляційними змінами харчування, безконтрольним прийомом ліків тощо.

Серед різноманітних патологій шкіри нині домінує атопічний дерматит (АД), який діагностується в кожного п'ятого-десятого хворого, що звернувся до дерматолога. До провокуючих факторів належать бактеріальні, грибкові, медикаментозні впливи, котрі виступають як етіологічно значущі алергени, що підтримують АД. Атопія зумовлена генетично детермінованою реакцією, пов'язаною з імунною недостатністю, дефіцитом Т-супресорів. Вона створює специфічну конституцію, тобто дає явні алергічні реакції на різні аліментарні й інгаляційні подразники. Патогенез АД виявляється складним і багатофакторним, у ньому беруть участь генетичні, неврогенні, психофізіологічні, гормональні, ферментативні, ендокринні, метаболічні, імунні чинники, а також механізми, пов'язані з порушеннями в шлунково-кишковому тракті.

Прогрес у фармації призвів і до неприємних ускладнень у вигляді медикаментозних токсичних реакцій. Поряд із реакціями з боку внутрішніх органів і систем помітно зросла кількість токсичних реакцій шкіри різного ступеня тяжкості. Останніми роками суттєво зросла й кількість медикаментозних уражень печінки, в тому числі в процесі лікування тяжких хронічних дерматозів. Медикаментозне ураження печінки є причиною розвитку в 10-20% випадків гострої печінкової недостатності.

Протокол ведення пацієнта з дерматозом здебільшого передбачає не лише місцеве лікування (засоби догляду, креми, мазі) та застосування протиалергічних препаратів, а й багатокомпонентну системну терапію.

Важлива роль у лікуванні дерматозів відводиться ентеросорбції. Відповідно до визначення, це метод лікування різноманітних хвороб, який ґрунтується на здатності ентеросорбентів зв'язувати й виводити з організму різні екзогенні речовини, мікроорганізми та їхні токсини, ендогенні проміжні й кінцеві продукти обміну речовин, здатні до накопичення. Ентеросорбція, поряд із гемодіалізом, перитонеальним діалізом, плазмаферезом і гемосорбцією, належить до методів еферентної терапії. Деякі автори вказують, що ефект застосування ентеросорбентів упродовж 5-7 днів зіставний з ефектом гемосорбції (Воинов В.А., 2010). При цьому важливими перевагами ентеросорбційного методу над гемосорбційним є невелика кількість протипоказань, відсутність ускладнень, неінвазивність, відсутність впливу на біохімічні показники крові (Меньшикова С.В. и соавт., 2016).

Сучасні ентеросорбенти елімінують із просвіту кишечнику алергени, ксенобіотики, токсини бактерій, циркулюючі імунні комплекси й інші біоактивні молекули, сприяючи нормалізації біоценозу та зменшуючи навантаження на детоксикаційну систему людини. Виведення токсинів, нейтралізація вільнорадикальних комплексів, усунення надлишку продуктів метаболізму за допомогою ентеросорбентів розвантажують трансдермальну видільну систему й покращують процеси відновлення шкіри (Охотникова Е.Н. и соавт., 2012). С.В. Меньшикова та співавт. (2016) окремо наголошують на тому, що ентеросорбенти переривають своєрідне хибне коло інтоксикації, оскільки фіксують і видаляють ауто- й екзотоксини, натомість за відсутності ентеросорбції більшість токсичних продуктів повторно всмоктується й екскретується кишечником.

Додатковими сприятливими ефектами ентеросорбентів є обволікаючий, цитопротекторний, прямий бактерицидний, хелатуючий, антацидний, пребіотичний, протиалергічний (Николаев В.Г. и соавт., 2007; Охотнікова О.М., Черниш Ю.Р., 2017).

Характеристики ідеального ентеросорбенту включають високу селективну сорбційну ємність, інертність у просвіті кишечнику, відсутність негативного впливу на слизову оболонку кишечнику, зв'язування низько- та середньомолекулярних токсичних речовин без нейтралізації молекул альбуміну й транспортних білків, нетоксичність, відсутність неприємного запаху та смаку, зручну форму застосування (Охотникова Е.Н. и соавт., 2012). Фармакокінетика ентеросорбенту має визначатися правилом трьох «не»: засіб мусить не розчинятися, не всмоктуватися й не чинити системної дії (Конорев М.Р., 2013).

Усім вищенаведеним критеріям відповідає діосмектит (Апсорбін, АТ «Фармак»). Діосмектит (подвійний силікат алюмінію й магнію, діоктаедричний смектит) є природним алюмосилікатом, що широко застосовується в лікуванні діареї, в тому числі інфекційного походження. Утім, спектр властивостей діосмектиту значно ширший за всмоктування токсинів. Ефекти діосмектиту ґрунтуються на його фармакологічних і структурних характеристиках. Абсорбуючі властивості діосмектиту надзвичайно високі: 1 г цієї речовини здатен утримати 8 г води (Fioramonti J. et al., 1987; Mahraoui L. et al., 1997; Moré J. et al., 1987). Загалом діосмектит є своєрідною мінеральною глиною з багатошаровою структурою. Саме завдяки цій структурі він утворює значну поверхню всмоктування – близько 100 м^2/г, що приблизно в 50 разів перевищує аналогічний показник для активованого вугілля (Охотнікова О.М., Черниш Ю.Р., 2017). Це дає діосмектиту змогу покривати всю внутрішню поверхню кишечнику. Діосмектит абсорбує сторонні білки й токсини, а також кишкові бактерії та віруси, запобігаючи їх прикріпленню до стінки кишечнику. Крім того, він здатен зв'язувати токсини й ендотоксини. Слід зауважити, що діосмектит є безпечним засобом, призначення котрого не супроводжується значущими побічними ефектами (Szajewska H. et al., 2006). Гарантом високої безпеки цього засобу є відсутність всмоктування в кров (Dupont C., Vernisse B., 2009).

У лабораторних та експериментальних дослідженнях на тваринах була продемонстрована також протизапальна активність діосмектиту, в тому числі протидія несприятливим впливам фактора некрозу пухлини (Mahraoui L. et al., 1997; Gonzalez R. et al., 2004). Протизапальна дія діосмектиту може бути вагомим внеском сорбенту в комплексне лікування хвороб шкіри.

Важливими аспектами лікування діосмектитом є потовщення й укріплення слизової оболонки кишечнику, підтримка секреції біоактивних молекул, зменшення втрати води й електролітів, посилення бар'єрної функції кишечнику тощо (Su H.T. et al., 2005). Міцні міжклітинні сполучення та товстий шар слизу на поверхні оболонки кишечнику посилюють захист від всмоктування токсинів, здатних негативно впливати на стан шкіри.

Перевагами діосмектиту є швидка дозозалежна дія; відмінна обволікаюча здатність і велика площа поверхні всмоктування; сорбція бактерій, вірусів, продуктів їхньої життєдіяльності, сторонніх білків і токсинів; зміцнення слизової оболонки та покращення бар'єрної функції кишечнику; протизапальна дія, висока безпека, потужна доказова база (дослідження та метааналізи за участю дорослих і дітей); можливість застосування в комплексному лікуванні.

На фармакологічному ринку України діосмектит представлений дієтичною добавкою Апсорбін (АТ «Фармак»). Апсорбін рекомендовано застосовувати для корекції дієтичного харчування при перших ознаках розладів роботи шлунково-кишкового тракту; при перевантаженні організму токсичними й отруйними речовинами, лікарськими засобами. На сьогодні застосування Апсорбіну при різних дерматологічних хворобах вивчено в низці наукових робіт. Зокрема, в дослідженні М.Е. Запольського та співавт. (2018) узяли участь 45 пацієнтів із поширеними формами червоного плескатого лишаю, котрих було розподілено на групи стандартної терапії (гепатопротектори, антигістамінні засоби, вітаміни групи В, топічні засоби) та стандартної терапії з додаванням Апсорбіну по 1 саше 3 р/добу протягом 7 днів. В обох групах було виявлено імунні розлади, що свідчить про негативний вплив на організм екзо- й ендотоксинів. Саме цей факт обґрунтовує доцільність застосування ентеросорбентів у лікуванні червоного плоского лишаю. Автори відзначили, що в групі Апсорбіну спостерігалося більш виражене покращення імунних показників крові (адгезивна здатність фагоцитів, лейкоцитарно-токсичний індекс, рівень циркулюючих імунних комплексів), що свідчить про зниження загальнотоксичного навантаження на організм. Окрім того, включення Апсорбіну в схему лікування сприяло покращенню метаболічних процесів, стабілізації рівня печінкових трансаміназ, швидшому регресу свербіння та висипань.

У дослідженні О.М. Охотнікової та Ю.Р. Черниша (2017) взяли участь 60 дітей, хворих на АД, гостру та рецидивну кропив'янку. До схеми лікування 50% учасників було включено Апсорбін, решті пацієнтів було призначено стандартну терапію. Застосування Апсорбіну забезпечило сприятливу динаміку клінічних проявів дерматиту (зменшення вираженості набряку, гіперемії, висипань, кількості кірок; зниження інтенсивності свербіння та порушень сну; мінімізацію оцінки за індексом АД – SCORAD). У групі Апсорбіну автори також зафіксували нормалізацію показників мікробіоценозу кишечнику (нормалізація кількості біфідо- та лактобактерій). Ефект Апсорбіну є досить швидким: покращення клінічного стану відбувалося на 2-гу добу лікування в 45,4% дітей, на 3-тю добу – у 87,7%.

Отже, ентеросорбція посідає важливе місце в комплексній терапії дерматологічних захворювань. Сучасні ентеросорбенти всмоктують ксенобіотики, токсини й сторонні білки, бактерії та віруси, не перешкоджаючи абсорбції речовин, необхідних організму. Додатковими сприятливими властивостями ентеросорбентів є протидія запаленню, антиалергічний ефект, пряма бактерицидна та пребіотична дія тощо. До таких ентеросорбентів належить Апсорбін (АТ «Фармак»). Включення Апсорбіну до схеми лікування шкірних хвороб сприяє зниженню загальнотоксичного навантаження на організм, а також зменшенню вираженості таких клінічних проявів, як свербіння і висип. Детоксикація за допомогою Апсорбіну суттєво пришвидшує регрес симптоматики дерматозів, не спричиняючи жодних вагомих побічних реакцій.

Депрессия: в поисках действенной и безопасной альтернативы синтетическим антидепрессантам

Депрессия… Опустошающее заболевание, лишающее интереса к жизни, забирающее жизненные силы и наделяющее тревожностью, бессонницей, суицидальными мыслями.
Согласно данным эпидемиологических исследований, распространенность депрессии и ассоциированных с ней симптомов неуклонно возрастает во всем мире. Наиболее подвержены депрессии женщины: распространенность этой патологии среди представительниц прекрасного пола составляет 20-25%, а у мужчин – 7-12% (Zhang et al., 2019). Депрессия не является признаком сугубо психиатрической патологии, она возникает при различных соматических заболеваниях: сахарном диабете, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, пептической язве, воспалительных заболеваниях кишечника, аутоиммунном тиреоидите и многих других.
По прогнозам экспертов, к 2030 г. депрессивные расстройства вместе с ВИЧ/СПИДом, ишемической болезнью сердца будут занимать три лидирующие позиции среди заболеваний с самым высоким экономическим бременем (Roeh A. et al., 2019; Mathers C. et al., 2006).
Все это делает депрессию одной из основных причин нетрудоспособности во всем мире.

Депрессия: современные методы лечения

Сегодня коррекция депрессивных расстройств проводится при помощи синтетических антидепрессантов (селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, ингибиторов обратного захвата серотонина-норэпинефрина, атипичных и трициклических антидепрессантов, ингибиторов моноаминооксидазы), психотерапии или их комбинации. Несмотря на то что перечисленные стратегии (как по отдельности, так и в сочетании) считаются достаточно эффективными, многие практические врачи и исследователи подчеркивают неудовлетворительную переносимость синтетических антидепрессантов, что ограничивает их широкое применение. В Европе все больше специалистов и пациентов отдают предпочтение альтернативным медикаментам с доказанным антидепрессивным эффектом, но с более высоким профилем безопасности по сравнению с синтетическими антидепрессантами. Достойной заменой может стать современный комбинированный фитопрепарат СЕДАРИСТОН (производства компании esparma GmbH, Германия), содержащий стандартизированные экстракты зверобоя (100 мг) и валерианы (50 мг).

Зверобой в составе препарата СЕДАРИСТОН – природный антидепрессант

Эксперты Немецкого общества психиатров и психотерапии (2015), Национального института здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Великобритании (2010), Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (2013) настоятельно рекомендуют использовать препараты, содержащие зверобой продырявленный, в лечении депрессии.

Фармакологические свойства. На протяжении многих столетий зверобой использовался для лечения легкой и среднетяжелой депрессии. Зверобой содержит множество различных биологически активных компонентов, концентрация которых варьирует в зависимости от периода сбора растения, условий переработки и хранения исходного сырья. Стандартизированный экстракт зверобоя в препарате СЕДАРИСТОН гарантирует постоянную концентрацию активного вещества в каждой капсуле, что подтверждено сертификатом GAP (Good agricultural practices). Для специалиста это означает уверенность в ожидаемом клиническом эффекте. Основными составляющими экстракта зверобоя являются кверцетин, гиперицин, гиперозид, гиперфорин, изокверцетин, авикуларин, кверцитрин, рутин, флавоноиды, которые обладают нейропротекторной активностью, защищая нервные клетки от пагубного воздействия окислительного стресса, предупреждая глутамат-индуцированный апоптоз (Dipierro F. et al., 2018). Доказано, что кверцетин обладает антиишемическими и цитопротекторными свойствами, улучшает функционирование микрососудистого русла и деятельность холинергической системы, уменьшает активность окислительных процессов (Oliveira A. et al., 2016).

Нейропротекторная активность выявлена и у других компонентов – гиперозида, гиперицина, рутина, кверцитрина, однако попытка объяснить антидепрессивное действие зверобоя каким-либо отдельным ингредиентом не увенчалась успехом. Например, в серии исследований *in vitro* антидепрессантную активность зверобоя объяснили наличием исключительно гиперицина и способностью последнего ингибировать фермент моноаминоксидазу. С другой стороны, достаточно низкая концентрация гиперицина в крови не объясняет выраженный клинический эффект (Dipierro F. et al., 2018). В других исследованиях большое внимание уделяется гиперфорину, который способен ингибировать обратный захват серотонина, допамина, норадреналина, ГАМК, L-глутамата. Экстракт зверобоя также богат флавоноидами, однако последние не обладают значимой антидепрессивной активностью (Dipierro F. et al., 2018). Поэтому, согласно одной из современных гипотез, истинный механизм антидепрессивного действия зверобоя объясняют наличием многочисленных компонентов в постоянной концентрации и слаженным действием его биологических составляющих.

В ряде экспериментальных работ получены новые сведения о нейропротекторных свойствах зверобоя. Ученые под руководством N. Keksel (2019) установили, что экстракт зверобоя улучшает текучесть мембран нервных клеток, создавая оптимальные условия для их функционирования и передачи нервного импульса. C. Concerto и соавт. (2018), наблюдая за здоровыми добровольцами, подтвердили способность зверобоя снижать возбудимость коры головного мозга по сравнению с плацебо. S. McFadden и соавт. (2019), зафиксировав быстрое нивелирование последствий посттравматического стрессового расстройства у лабораторных животных, получавших зверобой, рекомендуют активно использовать его для лечения аналогичной патологии у людей.

Клиническая эффективность. Эффективность зверобоя в лечении депрессии доказана во многих клинических исследованиях и в целом ряде метаанализов, в том числе в систематическом обзоре экспертов авторитетного Кокрановского сообщества, которые сделали свой вывод на основании тщательного анализа 29 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) (Linde K. et al., 2008). Авторы одного из самых крупных метаанализов, посвященных зверобою (35 РКИ, n=6993), доказали, что прием зверобоя ассоциируется с более частым достижением терапевтического ответа по сравнению с плацебо (относительный риск, ОР 1,53; 95% доверительный интервал, ДИ 1,19-1,97) (Apaydin E. et al., 2016). Кроме этого, ученые подчеркнули, что в отличие от антидепрессантов зверобой значительно реже вызывает появление нежелательных явлений (ОР 0,67; 95% ДИ 0,56-0,81), а его эффективность статистически не отличается от таковой антидепрессантов (ОР 1,01; 95% ДИ 0,90-1,14; n=17 РКИ).

Вершиной доказательной базы, подтверждающей результативность зверобоя в лечении депрессии, можно считать работу H. Haller и соавт. (2019) – ученые опубликовали систематический обзор результатов 26 метаанализов, изучавших эффективность дополнительной и альтернативной терапии (акупунктуры, ароматерапии, гипноза, биофидбек-терапии, куркумы, шафрана, светотерапии, массажа, медитативно-двигательной терапии, лития, триптофана) в лечении депрессии. Исследователи представили доказательства превосходства зверобоя над плацебо / препаратами сравнения в уменьшении клинических проявлений депрессии и увеличении суммарной эффективности терапии (рис. 1, 2). Авторы обзора также подчеркнули лучшую переносимость зверобоя по сравнению с другими антидепрессантами.

Имеются убедительные доказательства целесообразности назначения зверобоя для нивелирования симптомов депрессии при сопутствующей соматической патологии. Например, в исследовании A. Eatemadnia и соавт. (2019) зверобой назначали постменопаузальным пациенткам, страдавшим депрессией. Зверобой не только достоверно купировал депрессию и нормализовал настроение (p<0,001), но и уменьшал интенсивность и выраженность приливов и других клинических проявлений менопаузы по сравнению с плацебо.

Качество доказательств	Исследуемый препарат	Контроль	Авторы	Количество исследований	Количество пациентов	I^2	Стандартизированные средние различия (95% ДИ)	Стандартизированные средние различия (95% ДИ)
Умеренное	Зверобой	Плацебо	Apaydin, 2016	16	2888	89%	-0,49 (-0,74; -0,23)	
								Превосходство исследуемого препарата / Превосходство плацебо

Рис. 1. Эффективность зверобоя в уменьшении тяжести депрессии (Haller H. et al., 2019)

Качество доказательств	Исследуемый препарат	Контроль	Авторы	Количество исследований	Количество пациентов	I^2	Риск / отношение рисков (95% ДИ)	Риск / отношение рисков (95% ДИ)
Умеренное	Зверобой	Плацебо	Linde, 2008	18	3064	75%	RR: 1,48 (1,23; 1,77)	
			Apaydin, 2016	18	2922	79%	RR: 1,53 (1,19; 1,97)	
	Зверобой	Антидепрессант	Linde, 2008	17	2810	17%	RR: 1,01 (0,93; 1,09)	
			Apaydin, 2016	17	2776	52%	RR: 1,01 (0,90; 1,14)	
								0,2 0,5 1 2 5
								Превосходство плацебо / **Превосходство исследуемого препарата**

Рис. 2. Влияние зверобоя на суммарную эффективность терапии (Haller H. et al., 2019)

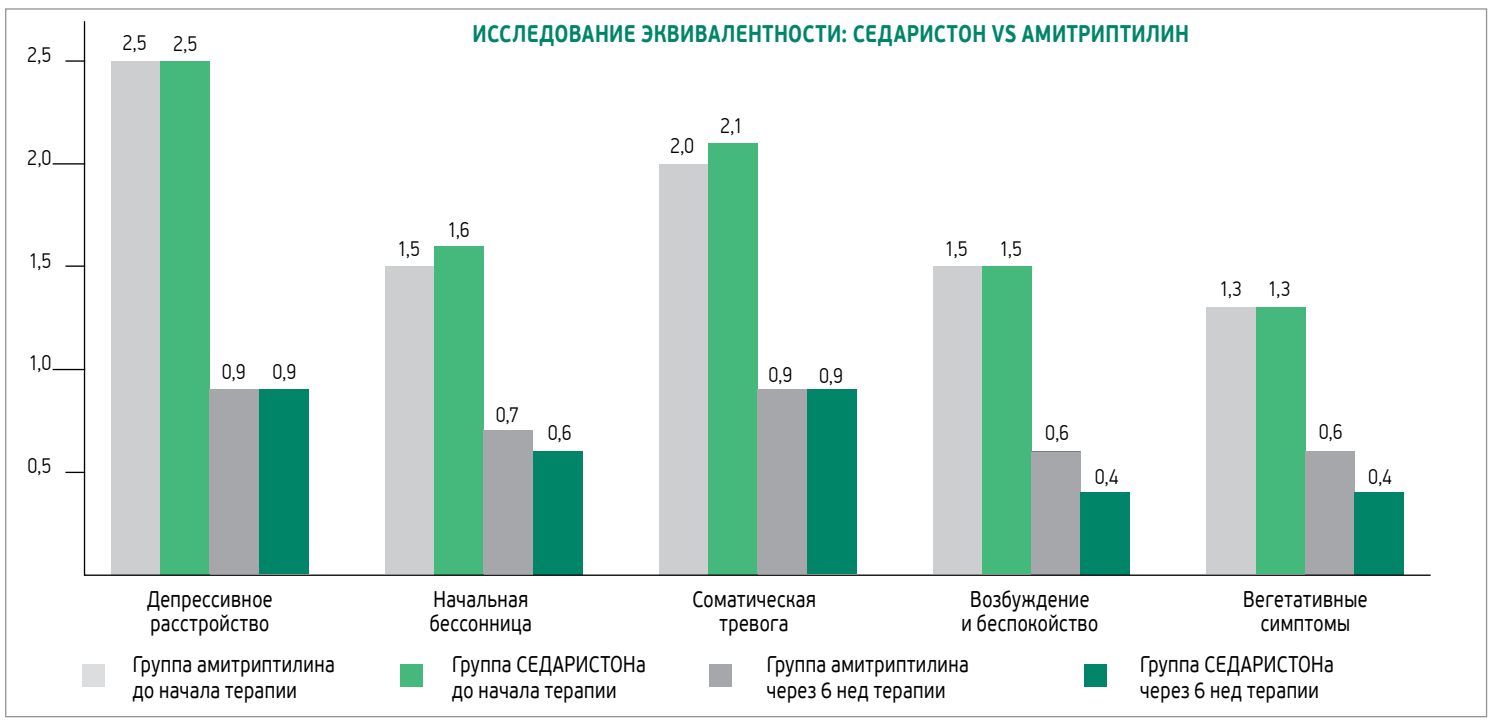


Рис. 3. Субанализ исследования K. Hiller и V. Rahls (1995): сравнение отдельных симптомов до начала терапии и через 6 нед лечения препаратом СЕДАРИСТОН или амитриптилином с использованием шкалы Гамильтона для оценки депрессии

СЕДАРИСТОН – безопасная и действенная альтернатива синтетическим антидепрессантам!

Валериана в составе препарата СЕДАРИСТОН – классика успокоительного

Мягкую антидепрессивную активность валерианы, а также ее способность предупреждать и нивелировать проявление стресса объясняют модулированием ГАМК-эргической системы посредством увеличения выброса ГАМК и ингибирования ее обратного захвата/деградации (Savage K. et al., 2018). Другие авторы подчеркивают противовоспалительные и антиоксидантные свойства валерианы, считая, что именно эти ее особенности позволяют преодолеть хронический стресс (Choi J. et al., 2019).

Клинические исследования убедительно доказали, что валериана не только статистически значимо ($p<0,001$) уменьшает стресс и тревожность, но также достоверно ($p<0,001$) купирует проявления депрессии и улучшает адаптационные процессы (Bhattacharyya D. et al., 2007). Валериана эффективно уменьшает проявления депрессии при наличии сопутствующей соматической патологии. Назначение валерианы ВИЧ-инфицированным пациентам (n=51) позволило значительно уменьшить уровень тревожности и улучшить засыпание больных (Ahmadi M. et al., 2017).

Авторы систематического обзора, анализировавшие эффективность растительных средств в лечении депрессии и тревожности, выделили валериану среди многих фитопрепаратов благодаря наличию у нее успокаивающих свойств, которые можно использовать для облегчения засыпания (Yeung K. et al., 2018). Согласно данным E. Andreatini и соавт. (2002), у пациентов с тревожными расстройствами корень валерианы оказывает анксиолитическое действие, сравнимое по выраженности с таковым диазепама. Эффективность валерианы как вспомогательного средства для улучшения первой фазы сна сравнивают с аналогичной характеристикой оксазепама (Dorn, 2000).

Безопасная и эффективная альтернатива антидепрессантам – СЕДАРИСТОН

Среди множества фитопрепаратов, представленных на отечественном фармацевтическом рынке, только один содержит рациональную комбинацию зверобоя и валерианы – СЕДАРИСТОН. Оптимальное содержание действующих веществ в объединенной фитоформуле препарата СЕДАРИСТОН позволяет добиться мягкого антидепрессивного и успокаивающего эффекта, а также максимально раскрыть действие каждого компонента. Комбинированный фитопрепарат СЕДАРИСТОН оказывает сбалансированный противотревожный и антидепрессивный эффекты, эффективно нивелирует проявления депрессии и тревожности, улучшает качество жизни пациентов, стабилизируя эмоциональный фон и снижая вероятность рецидива депрессивного расстройства.

Эффективность СЕДАРИСТОНа подтверждена в ряде серьезных клинических исследований. В одном из РКИ зафиксировано превосходство СЕДАРИСТОНа над низкими дозами диазепама в купировании тревожных состояний средней степени тяжести; авторы указанного исследования объясняют это выраженными анксиолитическим и тимостабилизирующим свойствами препарата (Panijel M. et al., 1895). В субанализе исследования K. Hiller и V. Rahlfs (1995) было выявлено, что СЕДАРИСТОН не уступает по эффективности амитриптилину в снижении симптомов по шкале Гамильтона для оценки депрессии (рис. 3). Комбинированное действие фитопрепарата СЕДАРИСТОН тем более ценно при наличии сопутствующей патологии, поскольку быстрая и стабильная нормализация эмоционального и соматического компонентов особенно важна при различных психосоматических заболеваниях (вегетативной дистонии, климактерических расстройствах, функциональной патологии нервной системы и желудочно-кишечного тракта). С помощью СЕДАРИСТОНа можно достаточно быстро купировать проявления тревоги, неврозов, ежедневно сопровождающих различные бытовые и рабочие ситуации. Схема приема СЕДАРИСТОНа проста – 2 капсулы 2 р/сут на протяжении как минимум 1 мес. При необходимости прием препарата продлевают до нескольких месяцев.

СЕДАРИСТОН – единственный лекарственный препарат на основе объединенной фитоформулы зверобоя и валерианы со сбалансированным успокаивающим и антидепрессивным эффектом. СЕДАРИСТОН сопоставим по своей эффективности с синтетическими антидепрессантами, но при этом имеет максимально благоприятный профиль безопасности. Кроме того, СЕДАРИСТОН сочетает в себе немецкое качество и доступную цену для украинского пациента.

Литература

1. Yeung K. Simon. Herbal Medicine for Depression and Anxiety: A Systematic Review with Assessment of Potential Psycho-Oncologic Relevance. Phytother Res. 2018 May; 32 (5): 865-891. doi: 10.1002/ptr.6033.
2. Choi J. Valeriana fauriei Exerts Antidepressant-Like Effects Through Anti-inflammatory and Antioxidant Activities by Inhibiting Brain-Derived Neurotrophic Factor Associated with Chronic Restraint Stress. Rejuvenation Res. 2019 Oct 7. doi: 10.1089/rej.2018.2157. [Epub ahead of print].
3. Karen Savage. GABA-modulating phytomedicines for anxiety: A systematic review of preclinical and clinical evidence. Phytotherapy Research. 2018; 32: 3-18.
4. Bhattacharyya D. Initial exploratory observational pharmacology of Valeriana wallichii on stress management: a clinical report. Nepal Med Coll J. 2007 Mar; 9 (1): 36-9.
5. Bhattacharyya D. Initial exploratory observational pharmacology of Valeriana wallichii on stress management: a clinical report. Nepal Med Coll J. 2007 Mar; 9 (1): 36-9.
6. Ahmadi M. Effect of valerian in preventing neuropsychiatric adverse effects of efavirenz in HIV-positive patients: A pilot randomized, placebo-controlled clinical trial. Annals of Pharmacotherapy, 2017. 51 (6): 457-464. doi: 10.1177/1060028017696105.
7. Haller H., Anheyer D., Cramer H. et al. Complementary therapies for clinical depression: an overview of systematic reviews. BMJ Open 2019; 9: e028527. doi: 10.1136/bmjopen-2018-028527.
8. Eatemadnia A. The effect of Hypericum perforatum on postmenopausal symptoms and depression: A randomized controlled trial. Complement Ther Med. 2019 Aug; 45: 109-113. doi: 10.1016/j.ctim.2019.05.028. Epub 2019 May 31.
9. Apaydin EA. A systematic review of St. John's wort for major depressive disorder. Syst Rev. 2016 Sep 2; 5 (1): 148. doi: 10.1186/s13643-016-0325-2.
10. McFadden S.L. Comparing Perika St. John's Wort and Sertraline for Treatment of Posttraumatic Stress Disorder in Mice. J Diet Suppl. 2019 Feb 18: 1-9. doi: 10.1080/19390211.2019.1572040. [Epub ahead of print].
11. Concerto C. Hypericum perforatum extract modulates cortical plasticity in humans. Psychopharmacology (Berl). 2018 Jan; 235 (1): 145-153. doi: 10.1007/s00213-017-4751-1. Epub 2017 Oct 10.
12. Keksel N. St John's wort extract influences membrane fluidity and composition of phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine in rat C6 glioblastoma cells. Phytomedicine. 2019 Feb 15; 54: 66-76. doi: 10.1016/j.phymed.2018.06.013. Epub 2018 Jun 28.
13. Ipierro F. Role in depression of a multi-fractionated versus a conventional Hypericum perforatum extract. Panminerva Medica 2018 December; 60 (4): 156-60. DOI: 10.23736/S0031-0808.18.03518-8.
14. Oliveira A.I., Pinho C., Sarmento B., Dias A. Neuroprotective Activity of Hypericum perforatum and Its Major Components. Front. Plant Sci. 2016; 7: 1004. doi: 10.3389/fpls.2016.01004.
15. Zhang et al. Botanicals as modulators of depression and mechanisms involved. Chin Med 2019; 14: 24. https://doi.org/10.1186/s13020-019-0246-9.
16. Roeh A., Kirchner S.K., Malchow B., Maurus I., Schmitt A., Falkai P., Hasan A. Depression in Somatic Disorders: Is There a Beneficial Effect of Exercise? Front. Psychiatry 2019; 10: 141. doi: 10.3389/fpsyt.2019.00141.
17. Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med. 2006; 3: e442. doi: 10.1371/journal.pmed.0030442
18. DGPPN, KBV. Clinical practice guideline for unipolar depression [S3-Leitlinie/Nationale Versorgungs Leitlinie Unipolare Depression – Langfassung, 2 Auflage. Version 5], 2015.
19. National Collaborating Centre for Mental Health. Depression: the treatment and management of depression in adults (updated edition. Leicester and London UK: The British Psychological Society & The Royal College of Psychiatrists, 2010.
20. Bauer M., Pfennig A., Severus E. et al. World Federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. World J Biol Psychiatry 2013; 14: 334-85.
21. Linde K., Berner M.M., Kriston L. et al. St John's wort for major depression. Cochrane Database Syst Rev 2008; 19.
22. Седаристон® капсулы (инструкция для медицинского использования препарата): https://compendium.com.ua/info/211074/sedariston-sup-sup-kapsuly.

Подготовила ***Лада Матвеева***

From Schwabe Pharmaceuticals for patients care

Гінкго білоба при когнітивних розладах: механізми дії та доказова база

Когнітивні розлади – важлива медична, соціальна й економічна проблема сучасного суспільства (Hugo J., Ganguli M., 2014; Hill N.L. et al., 2015; Prince M. et al., 2015). Першою стадією деменції деякі науковці вважають помірні когнітивні порушення – ПКП (Petersen R.C., 2000), що включають погіршення пам'яті, уваги, просторової орієнтації, мови тощо (Janoutová J. et al., 2015; Hadjichrysanthou C. et al., 2018).

Когнітивні порушення також часто супроводжуються нейропсихіатричними симптомами, в тому числі депресією (20%), апатією (15%), дратівливістю (15%), порушеннями сну (14%) та тривожністю (10%) (Lyketsos C.G. et al., 2002).

У частини осіб із ПКП розвивається деменція, в іншої частини ПКП персистують протягом багатьох років, натомість у деяких пацієнтів когнітивні функції повертаються до норми (Ebly E.M. et al., 1995; Wolf H. et al., 1998; Morris J.C. et al., 2001; Larrieu S. et al., 2002). Подальший перебіг ПКП (погіршення до деменції, стійка персистенція, нормалізація когнітивних функцій) залежить від використаних діагностичних критеріїв, а також від віку пацієнта (Grass-Kapanke B. et al., 2011).

Останніми роками зросла зацікавленість науковців і практичних лікарів у природних засобах лікування деменції та ПКП (Wasik A., Antkiewicz-Michaluk L., 2017). Один із найбільш вивчених медикаментів природного походження – екстракт листя гінкго дволопатевого (Ginkgo biloba, EGB 761®), зокрема стандартизований EGB 761® (Guang Y., 2008). Спектр хімічних складників EGB 761® надзвичайно широкий і включає терпенові трилактони, флавонові глікозиди, ізофлавоноїди, біфлавони, проантоціанідини, алкілфеноли, карбоксильні кислоти, 4-О-метилпіридоксин і поліпреноли (van Beek T.A., Montoro P., 2009; Li L. et al., 2012; Cao J. et al., 2017). У доклінічних дослідженнях було встановлено, що EGB 761® покращує функцію мітохондрій та енергетичний обмін у нейронах (Abdel-Kader R. et al., 2007), сприяє нейропластичності (Müller W.E. et al., 2012) та нейрогенезу в гіпокампі (Tchantchou D.S. et al., 2007), посилює мікроперфузію шляхом зменшення в'язкості крові (Erdinçler F. et al., 1996). Своєю чергою, клінічні дослідження показали, що в пацієнтів із деменцією EGB 761® здатен покращувати когнітивні функції, зменшувати вираженість нейропсихіатричних симптомів, полегшувати виконання рутинних справ (Weinmann S. et al., 2011; Bachinskaya N. et al., 2011; Herrschaft H. et al., 2012). У метааналізі 21 дослідження за участю 2608 пацієнтів із деменцією чи ПКП було виявлено, що додавання EGB 761® до стандартного плану фармакотерапії протягом 24 тиж лікування супроводжувалося більш значним покращенням за шкалою Mini-Mental State Examination (MMSE) порівняно з рутинним лікуванням (Suliman N.A. et al., 2016). Повідомлено також про опосередковане EGB 761® поліпшення пам'яті та здатності до навчання як у здорових осіб, так і в пацієнтів із ПКП (Kaschel R. et al., 2009; Grass-Kapanke B. et al., 2011; Kaschel R., 2011). Популяційне дослідження з терміном спостереження 20 років встановило, що EGB 761® запобігає погіршенню когнітивних здатностей у осіб старечого віку без деменції. Групу порівняння становили пацієнти, що не приймали EGB 761® (Amieva H. et al., 2013).

Стандартизований EGB 761® забезпечує усунення чи зменшення вираженості когнітивних розладів при хворобі Альцгеймера, судинній деменції та деменції змішаного типу (Kasper S., Schubert H., 2009; Weinmann S. et al., 2010; Wang B.S. et al., 2010; Napryeyenko et al., 2007; Ihl et al., 2011; Herrschaft et al., 2012). Рекомендації Світової федерації товариств біологічної психіатрії з біологічного лікування хвороби Альцгеймера й інших деменцій стверджують, що потужність доказової бази EGB 761® відповідає показникам інгібіторів ацетилхоліну й антагоністів N-метил-D-аспартату (Ihl R. et al., 2011). У невеликому рандомізованому контрольованому дослідженні EGB 761® покращував когнітивні функції пацієнтів за MMSE аналогічно донепезилу в дозі 5 мг/добу (Mazza M. et al., 2006). Цей результат нещодавно було підтверджено іншими авторами, котрі наголосили на зіставній ефективності донепезилу та EGB 761® на тлі кращого профілю безпеки останнього (Rapp M. et al., 2018).

Поряд із покращенням мислення EGB 761® сприятливо впливає на низку нейропсихологічних симптомів, передусім знижує тривожність (Scripnikov A. et al., 2007; Bachinskaya N. et al., 2011; Nacu A. et al., 2011). Дослідження за участю пацієнтів із генералізованим тривожним розладом виявило значущий дозозалежний анксіолітичний ефект EGB 761® порівняно з плацебо за оцінками як пацієнтів, так і закріплених лікарів (Woelk H. et al., 2007). Крім того, відзначається антидепресивна дія EGB 761® (Gavrilova S.I. et al., 2014).

У дослідженні S.I. Gavrilova та співавт. (2014) узяли участь 160 амбулаторних пацієнтів віком ≥55 років із ПКП відповідно до міжнародних критеріїв (Winblad B. et al., 2004). Учасників було рандомізовано в групи 240 мг EGB 761® і плацебо щоранку протягом 24 тиж. Загалом в обох групах спостерігалося певне покращення за поведінковими й когнітивними показниками, однак у групі EGB 761® цей результат був достовірно вираженішим. Зокрема, спостерігалися переваги за даними нейропсихіатричного опитувальника (Neuropsychiatric Inventory, NPI), шкалою тривожності STAI-X1 (State-Trait Anxiety Inventory), результатами когнітивних тестів Trail Making Test A та B, а також за загальною оцінкою осіб, які доглядають за пацієнтами. Кількість побічних ефектів у групі EGB 761® дорівнювала 51, у групі плацебо – 46 (різниця недостовірна). Найчастішими побічними реакціями виступали головний біль, підвищення артеріального тиску, інфекції дихальної системи. Автори зробили висновок, що 24-тижневе лікування EGB 761® у дозі 240 мг забезпечувало достовірне покращення когнітивних здібностей і зменшення нейропсихологічних симптомів порівняно з плацебо.

Отже, наявність ПКП асоціюється зі швидшим подальшим погіршенням когнітивних функцій і вищим ризиком розвитку деменції. EGB 761® є ефективним безпечним засобом рослинного походження з відмінною переносимістю, застосування якого здатне покращувати концентрацію уваги, пам'ять та інші когнітивні функції як у здорових осіб, так і в пацієнтів із різними ступенями ПКП і деменції.

Препарат Тебокан (Schwabe, Німеччина) містить 120 мг стандартизованого EGB 761® в одній таблетці. Серед механізмів дії Тебокану: поліпшення реологічних характеристик крові; запобігання склеюванню еритроцитів; активації вироблення оксиду азоту з розвитком вазодилатації; капіляропротекторна, антитромботична, антиоксидантна, антигіпоксична та протизапальна дії. Рекомендовано застосовувати Тебокан 120 мг по 1 таблетці 2 р/добу впродовж щонайменше 3 міс.

Підготувала ***Лариса Стрільчук***

ДАЙДЖЕСТ

НЕВРОЛОГІЯ

Римегепант, пероральный антагонист рецепторов кальцитонин-ген-связанного пептида (КГСП), в терапии мигрени

Рецепторы КГСП участвуют в патогенезе мигрени. Римегепант представляет собой пероральный низкомолекулярный антагонист рецепторов КГСП, который может быть эффективным при лечении острой мигрени.

Методы. В рамках многоцентрового двойного слепого исследования фазы III взрослым с мигренью в анамнезе длительностью не менее 1 года, испытывающим от 2 до 8 приступов мигрени в месяц средней или сильной интенсивности, был случайным образом предписан прием римегепанта перорально в дозе 75 мг или плацебо соответственно для лечения одного приступа мигрени. Основными результатами были исчезновение боли и симптома, причинявшего наибольший дискомфорт (помимо боли), выявленного пациентом, оба симптома были оценены через 2 ч после введения дозы римегепанта или плацебо.

Результаты. В общей сложности 1186 пациентов были случайным образом распределены в группы приема римегепанта (594 пациента) или плацебо (592 пациента); из них 537 пациентов в группе римегепанта и 535 пациентов в группе плацебо могли быть оценены с точки зрения эффективности лечения. Общий средний возраст оцениваемых пациентов составлял 40,6 года, и 88,7% пациентов – женщины. В модифицированном анализе на всех рандомизированных пациентах согласно назначенному лечению доля пациентов, у которых боль прошла через 2 ч после приема дозы, составляла 19,6% в группе римегепанта и 12,0% в группе плацебо (абсолютная разница 7,6 процентных пункта; 95% доверительный интервал – ДИ 3,3-11,9; P<0,001). Доля пациентов, которые освободились от симптома, причинявшего наибольший дискомфорт, через 2 ч после введения дозы составляла 37,6% в группе римегепанта и 25,2% в группе плацебо (абсолютная разница 12,4 процентных пункта; 95% ДИ 6,9-17,9; P<0,001). Наиболее распространенными побочными эффектами были тошнота и инфекции мочевыводящих путей.

Выводы. Лечение приступа мигрени при помощи перорального антагониста рецепторов КГСП более эффективно избавляет пациентов от боли и симптома, причинявшего наибольший дискомфорт, чем плацебо.

Lipton R.B. et al. Rimegepant, an Oral Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonist, for Migraine. N Engl J Med. 2019.

Легкие галлюцинации при болезни Паркинсона: слабый симптом с серьезными клиническими последствиями

Психоз является одним из наиболее тяжелых осложнений болезни Паркинсона (БП). Хотя исследования психоза при БП были ранее сосредоточены на изучении хорошо структурированных зрительных галлюцинаций, в настоящее время, в соответствии с новыми диагностическими критериями, легкие галлюцинации выделяются как наиболее распространенные психотические нарушения при БП.

Целью этого обзора является всестороннее описание клинических и исследовательских данных о легких галлюцинациях при БП и обеспечение дальнейшего понимания их потенциальных последствий для лечения и прогноза БП.

Методы. В ноябре 2018 г. был проведен поиск на основе данных базы PubMed для выявления статей о легких психотических расстройствах при БП.

Результаты. Легкие галлюцинации часто предшествуют возникновению хорошо структурированных зрительных галлюцинаций и связаны с другими немоторными проявлениями, такими как расстройство сна и депрессия. Характер функциональных изменений головного мозга, связанных с легкими галлюцинациями, затрагивает области, отвечающие за обработку зрительной информации и концентрацию внимания, которые имеют много общего с изменениями, описанными у пациентов с хорошо структурированными зрительными галлюцинациями. Дисфункция кортикальных связей у пациентов с легкими галлюцинациями может быть ранним показателем более тяжелой формы заболевания.

Выводы. Хотя данный симптом называется «слабым», легкие галлюцинации могут иметь серьезные клинические и прогностические последствия. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы установить, связаны ли легкие галлюцинации с более высоким риском развития тяжелых психотических осложнений, ухудшением когнитивных функций или более быстрым прогрессированием заболевания. Понимание нейробиологических основ легких галлюцинаций может послужить основой для будущих исследований, чтобы выявить прогрессирующую дисфункцию нервных связей, ведущую к более тяжелым формам психоза при БП.

Lenka A. et al. Minor hallucinations in Parkinson disease: A subtle symptom with major clinical implications. Neurology. 2019.

Ультразвуковое исследование периферических нервов помогает выявить хронические невропатии, поддающиеся лечению, без электродиагностических признаков демиелинизации

В данном исследовании представлена серия из шести случаев в отношении шести пациентов, не получавших лечения, с клиническими фенотипами, характерными для хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (CIDP) и мультифокальной моторной нейропатии (MMN), поддающихся лечению, без электродиагностических признаков демиелинизации, но с аномальными данными периферических ультразвуковых исследований.

Методы. Все 6 пациентов прошли полный набор дополнительных исследований, включая расширенные исследования нервной проводимости (NCS). Также было выполнено стандартизированное ультразвуковое исследование срединных нервов и плечевого сплетения с целью оценки диагностической ценности сонографии.

Результаты. NCS не выявило нарушений проводимости или других признаков демиелинизации ни у одного из 6 пациентов. Сонографические признаки увеличения диаметра нерва присутствовали у всех пациентов и были наиболее заметны в проксимальных сегментах срединного нерва и плечевого сплетения. Лечение внутривенным иммуноглобулином привело к объективному клиническому улучшению.

Выводы. Данное исследование показывает, что УЗИ периферических нервов представляет собой полезный дополнительный диагностический инструмент для выявления воспалительных невропатий, поддающихся лечению.

Goedee H.S. et al. Nerve ultrasound can identify treatment-responsive chronic neuropathies without electrodiagnostic features of demyelination. Muscle Nerve. 2019.

Подготовила ***Дарья Мазепина***

ДАЙДЖЕСТ

НЕВРОЛОГІЯ

Повышение уровней цитокинов и хемокинов в спинномозговой жидкости при эпилептическом синдроме, связанном с фебрильной инфекцией, и фебрильном эпилептическом статусе

Целью данного исследования было изучить субарахноидальное воспаление с использованием цитокинов и хемокинов спинномозговой жидкости (СМЖ) в подгруппе пациентов с эпилепсией у детей с частыми ежедневными припадками.

Методы. В рамках исследования было измерено 32 цитокина/хемокина с помощью мультиплексного иммуноанализа СМЖ, полученной от детей с эпилептическим синдромом, связанным с фебрильной инфекцией (FIRES) / нарушениями, связанными с FIRES (FRD; n=6), фебрильным эпилептическим статусом (FSE; n=8), афебрильным эпилептическим статусом (ASE; n=8) и хронической эпилепсией с частыми ежедневными припадками (n=21). Результаты сравнивались с таковыми при неврологических нарушениях невоспалительного генеза (NIND; n=20) и при энцефалите (n=43). Также было проведено продольное исследование цитокинов/хемокинов СМЖ в трех случаях FIRES/FRD.

Результаты. Средний возраст для начала судорог составил 2,4 года (диапазон = 0,08-12,5). Среднее время оценки СМЖ с момента начала судорог было более длительным при хронической эпилепсии (540 дней), тогда как при FIRES, FSE и ASE СМЖ оценивалась в течение 1-2 дней после начала судорог (P<0,001). Повышение уровней цитокинов/хемокинов было значительнее при FIRES, сопровождаемом FSE, по сравнению с контрольной группой, включающей хроническую эпилепсию и NIND. Связанные с Th1 цитокины/хемокины (TNF-α, CXCL9, CXCL10, CXCL11), IL-6, CCL2, CCL19 и CXCL1 (P<0,05) были повышены при FIRES, в отличие от хронического энцефалита, при котором наблюдалось повышение большего количества цитокинов/хемокинов. Уровни цитокинов/хемокинов (CXCL9, CXCL10, CXCL11 и CCL19) были выше при FSE по сравнению с ASE, несмотря на сходную среднюю продолжительность и время проведения оценки СМЖ в отношении судорог. При хронической эпилепсии обычно не отмечалось значительного повышения уровней цитокинов/хемокинов, несмотря на частые ежедневные припадки. Средние концентрации цитокинов/хемокинов быстро снижались при последовательном анализе во время заболевания во всех трех случаях FIRES/FRD.

Выводы. Выявлены существенные отличия в составе цитокинов/хемокинов СМЖ при FIRES/FRD и энцефалите. Значительное повышение уровней цитокинов и хемокинов СМЖ при FIRES/FRD и в меньшей степени при FSE указывает на то, что повышение цитокинов/хемокинов в значительной степени связано с этиологией основного процесса, а не является чисто реактивным. Однако неясно, влияет ли иммунная активация на ход заболевания.

Kothur K. et al. Etiology is the key determinant of neuroinflammation in epilepsy: Elevation of cerebrospinal fluid cytokines and chemokines in febrile infection-related epilepsy syndrome and febrile status epilepticus. Epilepsia. 2019.

Интенсивность физической нагрузки в рамках реабилитации при хронической неспецифической боли в пояснице

Лечебная физкультура (ЛФ) эффективна при хронической неспецифической боли в пояснице (ХНСБП). Однако масштабы терапевтического эффекта остаются незначительными. При других хронических заболеваниях тренировка с более высокой интенсивностью привела к более значительным улучшениям как общего состояния, так и течения конкретного заболевания, по сравнению с более низкой интенсивностью ЛФ. Возможно, тренировки высокой интенсивности также более эффективны при ХНСБП.

Целью данного исследования было сравнить влияние высокоинтенсивной программы ЛФ с аналогичной программой умеренной интенсивности на инвалидность, боль, функцию, работоспособность и силу мышц живота/спины у пациентов с ХНСБП.

Методы. В рамках рандомизированного контролируемого исследования пациенты с ХНСБП проходили 12-недельную программу ЛФ (24 сеанса, 1,5 ч/сеанс, 2 раза в неделю) при высокой (HIT) или умеренной (MIT) интенсивности. До и после начала тренировок проводилась оценка испытуемых по следующим критериям: модифицированный индекс Освестри (MODI), интенсивность боли (числовая шкала оценки боли – NPRS), оценка выпадения функции (персонифицированная функциональная шкала – PSFS), кардиопульмональный тест с нагрузкой для оценки физической работоспособности (VO_2max, время велоэргометрии) и изометрический тест на определение максимальной мышечной силы для оценки силы мышц живота/спины (максимальный мышечный момент).

Результаты. В исследовании принимали участие 38 лиц (HIT: n=19, MIT: n=19); средний возраст: 44,1 года; CO 9,8; 12 мужчин). Показатели не отличались между группами на момент начала исследования. Между группами были выявлены различия (p<0,01) в пользу HIT в отношении MODI, VO_2max и времени велоэргометрии. Внутри группы улучшения (p<0,01) были отмечены в обеих группах по показателям MODI (HIT: -64%, MIT: -33%), NPRS (HIT: -56%, MIT: -39%), PSFS (HIT: +37%, MIT: +39%), VO_2max (HIT: +14%, MIT: +4%), времени велоэргометрии (HIT: +18%, MIT: +13%) и силы мышц спины (HIT: +10%, MIT: +14%).

Выводы. ЛФ высокой интенсивности показала себя возможным, хорошо переносимым и эффективным методом лечения ХНСБП. Кроме того, при высокой интенсивности тренировок отмечается более заметный эффект в отношении инвалидности и физической работоспособности, чем от аналогичной ЛФ, выполняемой при умеренной интенсивности.

Verbrugghe J. et al. Exercise Intensity Matters in Chronic Nonspecific Low Back Pain Rehabilitation. Med Sci Sports Exerc. 2019.

Подготовила ***Дарья Мазепина***

M. Parikh, T.G. Maddaford, J. Austria и соавт., Канада

Употребление в пищу льняного семени как стратегия улучшения здоровья человека

Употребление льняного семени (ЛС) в пищу имеет впечатляющую и постоянно увеличивающуюся доказательную базу, подтверждающую целесообразность его использования для поддержания здоровья. Несмотря на то что еще в конце XX века было мало известно о влиянии ЛС на состояние здоровья, в настоящее время ситуация коренным образом изменилась. Количество исследований, анализирующих преимущества употребления ЛС, стремительно возросло.

Сейчас мы знаем, что ЛС может излечить или предупредить возникновение различных заболеваний; доказано благотворное влияние ЛС на состояние здоровья, выделены биоактивные вещества ЛС, обеспечивающие оздоравливающий эффект, установлены формы выпуска, способные обеспечить поступление биологически активных веществ в тело человека.

Цель данного обзора заключается в кратком анализе результатов наиболее интересных исследований, поддерживающих употребление ЛС в качестве продукта, имеющего большое значение для здравоохранения и медицины.

ЛС и употребление его в пищу

Основными биоактивными компонентами ЛС являются альфа-линоленовая кислота (АЛК), лигнин и пищевые волокна. В настоящее время ЛС доступно для употребления в четырех формах: цельное льняное зерно, льняная мука, льняное масло, частично обезжиренная мука. Недавно на рынке появилась новая форма – льняное молочко. В отличие от миндального молока, льняное молочко представляет собой измельченное ЛС, смешанное с фильтрованной водой и другими минорными соединениями. Льняное молочко богато АЛК и является превосходной альтернативой молочным продуктам, т. к. не содержит ни холестерина (ХС), ни лактозы. Льняное молочко подходит людям, имеющим аллергию на сою, орехи и глютен, и оказывает более значимое благотворное влияние на здоровье человека по сравнению с миндальным молоком.

Однако сколь бы ни была полезна пища для здоровья общества, если продукт имеет неприятный вкус, текстуру, внешний вид, цвет и аромат, то большинство людей не будут употреблять его. ЛС имеет характеристики, которые могут негативно повлиять на его вкус и аромат; данный факт вызывает определенное беспокойство.

Двумя наиболее важными свойствами являются высокое содержание омега-3 жирных кислот (ЖК) в ЛС, способных вызвать прогорклость в результате окисления, и предрасположенность к появлению горечи. Высокое содержание АЛК делает ЛС очень восприимчивым к окислению. Окисление и последующая прогорклость могут привести к появлению неприятного вкуса и затхлого запаха, который будет являться причиной отказа от употребления ЛС в пищу. Содержание антиоксидантов в ЛС, обеспечиваемое преимущественно высокой концентрацией секоизоларицирезинол дигликозида (СДГ), имеет большое значение для подавления любого окислительного процесса.

ЛС описывают как обладающее «приятным ореховым запахом и ароматом», оно идеально подходит для введения в различные продукты питания. Согласно данным ряда исследований, ЛС успешно использовали в закусках, маффинах, баранках, хлебе, сдобных булочках, печенье к чаю, рулетиках с корицей и пасте. Содержание ЛС, безусловно, может изменить вкусовые характеристики пищи. ЛС вводят в продукты, предназначенные для питания человека, в концентрации 5-28% от общего состава (по массе) до выпекания. Количество ЛС, ежедневно потребляемого в течение длительного времени, может составлять 40-50 г. Успешно завершены клинические исследования, в рамках которых пациенты ежедневно в течение года принимали ЛС; процент пациентов, выбывших из исследований, составил около 20% как в группе плацебо, так и в основной группе, получавшей ЛС. Представленные данные подтверждают, что само по себе содержание ЛС не является причиной низкого комплайенса; следует обеспечить большее разнообразие ленсодержащих продуктов в повседневном рационе участников исследования, если необходимо сохранить созданную выборку пациентов в исследовании с длительным периодом наблюдения.

Обработка семян, температура и продолжительность хранения, а также форма выпуска ЛС (измельченное vs цельное зерно / масло) могут повлиять на стабильность продукта. Помол, измельчение, дробление ЛС способны разрушить твердую защитную оболочку семени и спровоцировать окисление АЛК, СДГ. Однако эти процессы необходимы для получения указанных биоактивных ингредиентов. Биодоступность АЛК возрастает, если она извлекается из масла или измельченного ЛС. Введение измельченного ЛС в выпечку, как правило, защищает АЛК и СДГ от разрушения. Хранение при невысокой температуре и сокращение сроков хранения, особенно льняного масла, могут способствовать лучшему сохранению АЛК и СДГ.

Относительно недавно выражена озабоченность по поводу наличия в ЛС компонентов, способных оказывать нежелательное воздействие на биодоступность и питательность основных нутриентов. К таким компонентам относятся ингибиторы протеаз, фитиновые кислоты, линатин и цианогенные гликозиды. Однако в исследованиях, проведенных с участием людей, не зафиксированы какие-либо неблагоприятные эффекты вышеперечисленных компонентов. Концентрация указанных веществ, поступающих вместе с ЛС, может быть ниже уровня, необходимого для развития вероятных побочных действий. Тем не менее стоит учитывать данную вероятность. С целью уменьшения содержания таких веществ в ЛС можно использовать методы биоразведения и/или обработки пищи.

Употребление ЛС и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ)

С точки зрения оздоровительного воздействия ЛС на организм человека наиболее интенсивно изучалось влияние ЛС на состояние сердечно-сосудистой системы (рис. 1).

В экспериментальных моделях заболеваний сердца диетическое ЛС уменьшало прогрессирование атеросклероза, индуцированного высоким содержанием ХС/трансжиров в пище, вероятно, благодаря противовоспалительному действию, свойственному АЛК. В зависимости от вида лабораторных животных, ЛС способствует (мыши, крысы) падению уровню циркулирующего ХС или не влияет (кролики) на его концентрацию. ЛС также способно уменьшать концентрацию циркулирующих трансжиров. При наличии как стабильных, так и нестабильных атеросклеротических бляшек введение в рацион ЛС способствует регрессу атеросклероза.

Реперфузионные изменения ишемизированного миокарда в изолированном сердце могут спровоцировать возникновение аритмии. Кролики, получавшие ЛС до наступления ишемического реперфузионного повреждения, оказались защищенными от фибрилляции желудочков. Если крыс содержать на диете, богатой ЛС, до и после индукции инфаркта миокарда, то у лабораторных животных развивается небольшая зона некроза, возникают менее значимые аритмии и дилатация левого желудочка. Механизм снова, вероятно, обусловлен наличием АЛК в ЛС. Доказана способность АЛК изменять аритмогенные ионные токи в сердце. Однако метаболизм СДГ с последующей трансформацией в энтеролиганды и поступлением в кровоток также может иметь кардиопротективную роль.

У людей, имеющих симптомы ССЗ, употребление в пищу ЛС может сопровождаться мощным защитным действием. Наиболее значимый эффект – снижение систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) у пациентов с патологией периферических артерий. В одном исследовании зафиксировано значимое снижение как плечевого, так и центрального венозного давления при приеме ЛС. В другом двойном слепом плацебо-контролированном рандомизированном исследовании пациенты с патологией периферических артерий ежедневно принимали 30 г измельченного ЛС на протяжении 6 мес, что сопровождалось статистически достоверным уменьшением САД и ДАД.

Однако не все пациенты ответили снижением САД на прием ЛС. В группе плацебо у некоторых пациентов (n=15) отмечено уменьшение САД в течение 6 мес, у других (n=12) – повышение этого показателя; в 2 случаях не зафиксировано значимого изменения САД. Среднее снижение САД в группе ЛС оказалось статистически значимым (10 мм рт. ст.). Гипотензивный эффект развивался уже спустя 1 мес от начала приема ЛС и сохранялся на протяжении 1 года.

Снижение артериального давления (АД) оказалось достаточным для того, чтобы прогнозировать уменьшение распространенности инфаркта миокарда и инсульта на 50%. Гипотензивное действие ассоциировалось со значимым изменением метаболизма липидов, в том числе с блокадой синтеза оксилипинов с минимальными вазодилатационными и выраженными провоспалительными свойствами. Это свойство также объясняется высоким содержанием АЛК в ЛС.

В других экспериментальных исследованиях показано, что гидролизат белка ЛС и льняного масла снижает АД у спонтанно гипертензивных крыс при острых и хронических заболеваниях. Кроме того, лигниновый концентрат ЛС уменьшал АД у крыс с почечной гипертензией, индуцированной введением деоксикортикостерон ацетата, а также у крыс, находившихся на диете с высоким содержанием жиров и сахара.

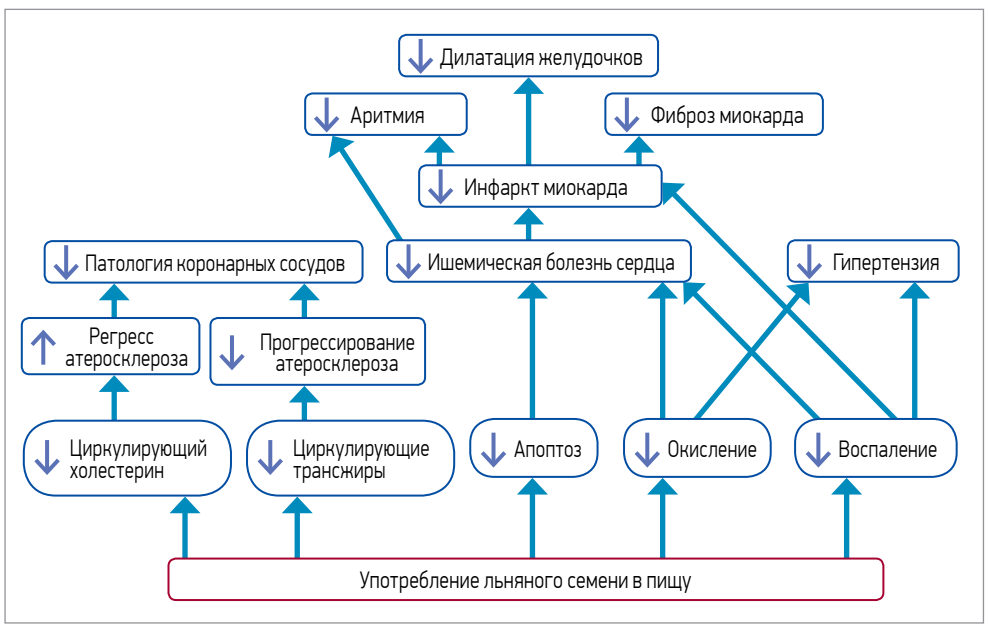


Рис. 1. Влияние льняного семени на различные ССЗ

Употребление ЛС и сахарный диабет (СД)

ЛС оказывает значимое влияние на такое заболевание, как диабет, распространенность которого неуклонно возрастает во всем мире. Введение ЛС в пищевой рацион приводит к снижению уровня гликемии у больных СД 2 типа, пациентов с предиабетом. Жевательная резинка, содержащая ЛС и лигнин, уменьшает концентрацию глюкозы у больных СД 2 типа. В доклинических исследованиях зафиксировано антигликемическое действие такого лигнина ЛС, как СДГ, у животных с СД 1 типа. Может ли СДГ или введение ЛС улучшить контроль над гликемией у людей, больных СД 1 типа, еще окончательно не ясно; данная проблема может стать темой дальнейших исследований.

Употребление ЛС и рак

ЛС широко используется в экспериментальных исследованиях для лечения различных видов рака. Наиболее изученным типом рака (с точки зрения применения ЛС) является рак молочных желез (РМЖ). Как в экспериментальных исследованиях, проведенных на лабораторных животных, так и в исследованиях, прошедших с участием людей, прием ЛС оказывал значимое протективное действие в отношении РМЖ. Авторы систематического обзора 10 исследований, проведенных в человеческой популяции, констатировали, что употребление ЛС уменьшает рост опухоли у женщин с РМЖ. Также представлены доказательства в пользу ЛС-ассоциированного защитного действия против первичного РМЖ, снижения риска летального исхода у женщин, больных РМЖ. Благотворный эффект наблюдали при употреблении 25 г измельченного ЛС.

РМЖ не единственный вид злокачественных новообразований, чувствительных к воздействию ЛС или его компонентов. Рак предстательной железы, легких, толстого кишечника, яичников, эндометрия, гепатоцеллюлярная карцинома, рак шейки матки ингибируются ЛС.

Механизмы, ответственные за появление благотворного противоопухолевого действия ЛС, изучались в культуре клеток, экспериментах на животных, исследованиях с участием людей. Высокое содержание СДГ

и АЛК играет значимую роль в развитии антинеопластического эффекта. Лигнины, подобные СДГ, уменьшают смертность при РМЖ на 33-70%, снижают общую смертность на 40-53%. Доза СДГ 50 мг/сут может уменьшать размер опухолей. Однако пока не ясно, как именно СДГ проявляет свои противоопухолевые свойства. Действие СДГ ограничивается желудочно-кишечным трактом (ЖКТ), он не попадает в кровоток. СДГ метаболизируется в ЖКТ на такие энтеролигнины, как энтеролактон и энтеродиол. Эти компоненты обладают эстрогенными и антиоксидантными свойствами. Энтеролактон и энтеродиол могут связываться с рецепторами эстрогенов и изменять скорость роста клеток. Вероятно, именно метаболиты СДГ ответственны за появление противоопухолевого действия. Противовоспалительные свойства АЛК также имеют большое значение. ЛС, богатое АЛК, усиливает противоопухолевое действие лекарственных средств, использующихся в схемах цитостатической терапии. Льняное масло, принимаемое вместе с трастузумабом (использующимся для лечения РМЖ, сопровождающегося гиперэкспрессией рецепторов эпидермального фактора роста 2 типа), усиливало противоопухолевое действие трастузумаба и достоверно уменьшало его концентрацию, необходимую для подавления роста опухоли у атимичных мышей. Подобные результаты наблюдались при использовании ЛС и тамоксифена, а также других противоопухолевых средств.

Употребление ЛС и головной мозг

Хорошо известна роль омега-3 ЖК, полученных из морских источников, в развитии головного мозга (ГМ). Ранее работы, проводившиеся в этом направлении, фокусировались преимущественно на определении таких омега-3 ЖК, как докозагексаеновая (ДГК) и эйкозапентаеновая кислота (ЭЗК). Принимая во внимание, что ДГК играет важную роль в пре- и постнатальном развитии ГМ, ЭЗК, вероятно, модулирует поведение и настроение. Уменьшение содержания ДГК в ГМ ассоциировано с низкой производительностью труда и невысокой способностью к обучению.

Эти данные позволяют предположить, что другая омега-3 ЖК – АЛК, которой богато ЛС, может играть подобную роль и иметь аналогичное функциональное значение для ГМ. Самки крыс, получавшие во время беременности ЛС, родили крысят, ГМ которых содержал достоверно большее количество АЛК и ДГК. Новорожденные крысята, получавшие измельченное ЛС или льняное масло сразу после рождения, имели большую массу ГМ по сравнению с контролем, что подтверждает значимость измельченного ЛС в развитии ГМ на раннем этапе постнатального развития. Однако если насыщение пищевого рациона ЛС может улучшить развитие ГМ и пространственную память, то, согласно результатам исследований, возможно и замедление роста из-за дисбаланса между содержанием омега-3 и омега-6 ЖК.

Прием ЛС благотворно влияет на некоторые аспекты функционирования ГМ при неврологических заболеваниях.

Употребление ЛС и гормональный статус женщины

Прием ЛС может оказывать протективное действие в отношении менопаузальных симптомов. Влияние ЛС или его биоактивных ингредиентов на качество жизни, частоту и тяжесть приливов у постменопаузальных женщин изучалось в различных исследованиях.

Эстрогеноподобные свойства некоторых метаболитов ЛС нивелируют симптомы менопаузы. В одном исследовании, в котором приняли участие постменопаузальные женщины, на фоне приема ЛС уменьшались клинические проявления менопаузы, улучшалось качество жизни.

В широкомасштабном исследовании (n=199) с необычно длительным периодом наблюдения (1 год) установлено, что прием высоких доз ЛС (40 г/сут) способствует достоверному снижению выраженности симптомов менопаузы, однако значимые межгрупповые различия с контрольной группой, получавшей в качестве плацебо проростки пшеницы, не зафиксированы.

В другом исследовании получены подобные доказательства благотворного влияния льна на менопаузальные симптомы при ежедневном употреблении 90 г/сут измельченного ЛС. Рандомизированные контролированные исследования и систематические обзоры не подтвердили способность ЛС достоверно влиять на качество жизни или уменьшать количество приливов во время менопаузы. Сформулирован вывод о необходимости проведения рандомизированных плацебо-контролированных исследований для окончательного изучения влияния ЛС на симптомы менопаузы.

Рекомендуется соблюдать осторожность при употреблении ЛС во время беременности и лактации. СДГ и льняное масло, скармливаемые беременным крысам, оказывали противоположное действие на общую

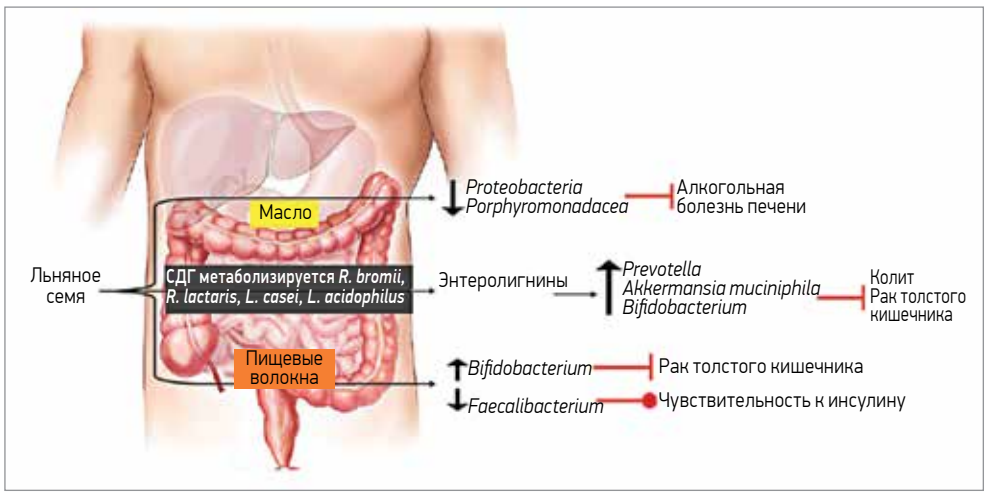


Рис. 2. Влияние льняного семени на состояние ЖКТ

жировую массу тела. Прием СДГ приводил к увеличению массы жировой ткани, в отличие от льняного масла, уменьшавшего ее. Более того, льняное масло уменьшало содержание триглицеридов в сыворотке, а также уровень ХС у самок крыс во время лактации. Новорожденные крысята, матери которых во время беременности получали льняное масло, имели более низкую массу жировой ткани и сывороточную концентрацию триглицеридов. Учитывая такие изменения биохимических параметров у матерей и их детей, следует осторожно применять ЛС или его компоненты во время беременности. Однако, поскольку ни в одном другом исследовании не отмечали подобных изменений, только рандомизированные плацебо-контролированные исследования с участием беременных женщин смогут представить неопровержимые доказательства безопасности ЛС.

Постменопаузальным женщинам свойствен высокий риск остеопороза. В коротком 6-недельном исследовании, проведенном Arjmandi и соавт., отмечено незначительное снижение маркера резорбции костной ткани (кислой фосфатазы, устойчивой к действию тартрата) у постменопаузальных женщин, получавших ЛС. Тем не менее не сообщалось о каком-либо влиянии при использовании анаболических препаратов.

С другой стороны, во многих исследованиях не подтверждена способность ЛС изменять минеральную плотность костной ткани, минеральный состав кости, влиять на процессы ремоделирования кости у постменопаузальных женщин. В эксперименте введение в рацион ЛС приводило к появлению дополнительного положительного эффекта при сочетанной терапии эстрогенами. Льняное масло, богатое АЛК, оказывает благотворное влияние на здоровье костной ткани, особенно при таких патологических состояниях, как ожирение и болезни почек. Улучшение состояния остеопоротических костей может быть опосредовано наличием АЛК, а не лигнином с эстрогенной активностью, содержащимся в ЛС.

Употребление ЛС и здоровье кожи

Авторы 12-недельного рандомизированного двойного слепого исследования, проведенного с участием здоровых добровольцев женского пола, обладавших чувствительной кожей, сообщили об улучшении свойств кожи при употреблении льняного масла. Зафиксировано достоверное уменьшение таких показателей, как чувствительность кожи, трансдермальная потеря воды, покраснение и шелушение кожи, отмечено увеличение гидратации и гладкости кожи. В качестве основного биоактивного компонента, ответственного за появление всех перечисленных эффектов и предупреждение старения кожи, названа АЛК.

Употребление ЛС и здоровье ЖКТ

Все больше внимания уделяется изучению влияния микробиома на здоровье человека и животных. К сожалению, наше понимание механизмов воздействия ЛС на кишечный микробиом в норме и патологии несколько ограниченно.

Известно, что лигнины, содержащиеся в очень высоких концентрациях в ЛС, должны подвергнуться воздействию кишечной микробиоты и пройти ряд метаболических превращений, чтобы попасть в системный кровоток. По сравнению с другими продуктами, содержащими СДГ, получение эндолигнинов (энтеродиола, энтеролактона) наиболее эффективно из измельченного ЛС и обезжиренной льняной муки. Этот кишечный метаболизм осуществляется путем биотрансформации специфических интестинальных бактерий, включая *Ruminococcus bromii* и *Ruminococcus lactaris*.

Другие ученые считают, что для переваривания цельного ЛС необходимы *Lactobacillus casei* и *Lactobacillus acidophilus* с целью увеличения биодоступности энтеродиола. В ранних исследованиях показана способность ЛС изменять бактериальную флору в кишечнике животных. Например, введение ЛС в рацион мышей приводило к изменению разнообразия и распространенности *Enterobacteriaceae* в фекалиях и толстом кишечнике. Power и соавт. показали, что прием ЛС способствует изменению микробного микроокружения в толстом кишечнике с 20-кратным увеличением количества штаммов *Prevotella* и 30-кратным снижением численности штаммов *Akkermansia muciniphila*. Другие исследователи показали, что сочетанный прием богатых жирами ЛС и рыбьего жира ассоциирован с возрастанием интестинальной популяции *Bifidobacterium*.

Изменение количества и качественного состава бактерий в микробиоме может способствовать прогрессированию заболеваний (рис. 2). Употребление льняного масла в пищу сопровождается, при определенных условиях, уменьшением численности *Proteobacteria* и *Porphyromonadaceae* в кишечном микробиоме, что имеет особое значение при алкогольной болезни печени. Обезжиренная льняная мука (которая представляет собой частично обезжиренное ЛС) снижает вероятность появления аберрантных крипт в толстом кишечнике мышей из-за увеличения экспрессии *Bifidobacterium*. Ежедневное употребление льняной слизи приводит к изменению количества 33 различных метагеномных штаммов кишечной микробиоты, включая 8 разнообразных штаммов *Faecalibacterium*. Все это изменяет чувствительность женщин к инсулину.

Приведенные результаты противоречат данным, полученным Lagkouvardos и соавт., которые не подтвердили способность ЛС достоверно влиять ни на состав кишечного микробиома, ни на количество доминирующих бактерий. Другие ученые также сомневаются в возможности ЛС изменять течение болезней посредством кишечного микробиома. Например, рацион с 5-процентным содержанием ЛС не защищал от развития интестинальных опухолей. Пожелание соблюдать осторожность при использовании ЛС высказали Maatanen и соавт., утверждающие, что сокращение количества жиров в рационе способно защитить от развития колита, тогда как высокие концентрации полиненасыщенных ЖК, достигаемые посредством приема ЛС, уменьшают этот благотворный эффект.

Возможность использования ЛС вместо слабительных препаратов или с целью уменьшения количества последних в различных группах риска (пожилые пациенты, больные, находящиеся в домах для престарелых), уменьшения нежелательных явлений, ассоциированных с приемом антиконстипационных средств, заслуживает тщательного изучения.

Результаты двух недавно опубликованных рандомизированных исследований представляют большой интерес с точки зрения введения ЛС в рацион с целью лечения запоров.

В соответствии с данными первого исследования, ЛС добавляли в печенье, которое рекомендовали употреблять пациентам с запором и сопутствующим СД 2 типа. Авторы этой работы установили, что ЛС уменьшает симптомы запоров, снижает массу тела, уровень гликемии натощак, уровень триглицеридов и ХС липопротеинов высокой плотности.

В другом исследовании приняли участие аналогичные пациенты; вновь зафиксировано улучшение всех вышеперечисленных параметров на фоне приема ЛС и, что наиболее важно, отмечено превосходство ЛС над псиллиумом (оболочками семян подорожника блошного) в нивелировании клинических проявлений запора. Употребление ЛС уменьшало симптомы синдрома раздраженного кишечника; однако необходимо проведение дальнейших исследований. Льняное масло снижало выраженность экспериментальной диареи.

Механизм действия ЛС в стимулировании опорожнения кишечника при запорах объясняется высоким содержанием в нем пищевых волокон. Не удивительно, что даже частично обезжиренная льняная мука оказывает слабительное действие, как в норме, так и при запорах. Доказано, что льняное масло действует на мускариновые рецепторы кишечника и блокирует K^+-каналы, обусловливая изменение моторики кишечника.

Выводы

Добавление в диету измельченного ЛС сопровождается многочисленными полезными эффектами. Наиболее изученными патологиями, о которых имеется большое количество данных, подтверждающих благотворное влияние ЛС, являются ССЗ и рак; другие нозологии (заболевания ЖКТ, СД) также восприимчивы к протективному воздействию ЛС. Целесообразность применения ЛС при иных патологиях требует проведения дальнейших исследований, чтобы сформулировать окончательный вывод по этой проблеме, но предварительные данные обнадеживают. Небольшое количество сообщений / отсутствие доказательств токсичности ЛС является аргументом в поддержку ежедневного употребления этого продукта.

Статья печатается в сокращении.

Nutrients. 2019; doi: 10.3390/nu11051171.

Перевела с англ. ***Лада Матвеева***

О.В. Швец, к.м.н., Украинская гастроэнтерологическая ассоциация

Как обеспечить эрадикацию хеликобактерной инфекции?

О.В. Швец

Открытие Б. Маршаллом и Р. Уорреном инфекции *Helicobacter pylori* (Hp) в 1982 г. стало огромным прорывом в лечении целого ряда ассоциированных с бактериями гастродуоденальных заболеваний. Впервые появилась возможность, воздействуя на причину, полностью вылечить пациента. В то же время, как и в случае с другими бактериальными патогенами, со временем достаточно остро встала проблема антибиотикорезистентности.

Отмечая заметное снижение частоты таких «классических» Hp-ассоциированных заболеваний, как пептические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, специалисты столкнулись с трудностями эрадикации бактерий, сопровождающими практически каждый клинический случай. Эксперты – авторы последнего Маастрихтского консенсуса называют резистентность бактерий к макролидам, нитроимидазолам и фторхинолонам одной из главных причин неудач антихеликобактерной терапии наряду с неоптимальным комплаенсом, высокой кислотностью желудочного сока, высокой степенью бактериальной колонизации и особенностью штаммов Hp [1].

Польза от эрадикации хеликобактерной инфекции

Наряду с прекращением рецидивирования Hp-ассоциированных пептических язв излечение от инфекции приводит к регрессии или исчезновению патологических изменений слизистой оболочки (СО) желудка:

- прекращение прогрессирования повреждения СО, уменьшение риска появления неопластических изменений;
- устранение воспалительных изменений;
- стабилизация или улучшение функционального состояния СО желудка;
- восстановление нормальной регуляции желудочной секреции;
- предупреждение осложнений, обусловленных приемом нестероидных противовоспалительных средств и появлением Hp-ассоциированных пептических язв.

Рак желудка (РЖ) – наиболее опасное заболевание, одной из причин которого является инфицированность Hp. В исследовании, проведенном в Японии со средней продолжительностью наблюдения 7,8 года, было установлено развитие аденокарциномы желудка у 2,9% пациентов с пептическими язвами, диспепсией и полипами желудка, ассоциированными с Hp. В то же время у неинфицированных пациентов с аналогичной патологией не отмечалось случаев РЖ [2].

Метаанализ рандомизированных клинических исследований подтверждает, что эрадикация Hp обусловливает снижение вероятности заболеваемости РЖ [3]. По-видимому, эрадикация Hp в настоящее время является наиболее эффективным способом профилактики РЖ. Результаты метаанализа свидетельствуют о наибольшей амплитуде снижения риска в результате эрадикации инфекции в случаях высокого исходного риска.

Новые данные свидетельствуют против концепции «точки невозврата». В предыдущих исследованиях [4, 5] предполагалось, что эрадикация не снижает вероятности рака при наличии у пациентов атрофического гастрита и кишечной метаплазии, обусловленных Hp-индуцированным воспалением. В метаанализе Ли и соавт. (2016) продемонстрировано, что практически все пациенты с РЖ имеют атрофический гастрит и эрадикация Hp-инфекции после эндоскопической резекции раннего РЖ снижает риск метахронного рака (возникающего не ранее чем через 6 мес после обнаружения первичной опухоли) на 54%.

После начала реализации национальной программы тестирования и лечения от Hp-инфекции в Японии в 2013 г. количество пролеченных пациентов удвоилось и достигло 1,5 млн в год. В результате произошло снижение смертности от РЖ с 50 тыс. до 45 тыс. в год [6].

Таблица. **Добавление висмута увеличивает эффективность «классической» тройной терапии (Европейский реестр Hp, 2017)**

Длительность терапии	ИАК, эффективность эрадикации	ИКАВ, эффективность эрадикации
7 дней	72,3%	Нет данных
10 дней	75,1%	77,3%
14 дней	79,1%	93%

Украина вместе с другими странами Восточной Европы относится к регионам с высокой распространенностью инфекции Hp и одновременно к странам, где наблюдается высокая заболеваемость аденокарциномой желудка. РЖ занимает третье место в структуре онкологической патологии среди мужчин (7,9% от общего количества опухолей) и седьмое место у женщин (4,8%) [7].

Ряд заболеваний вне пищеварительной системы гипотетически и определенно ассоциированы с Hp-инфекцией. Получены эмпирические данные в отношении связи с ишемической болезнью сердца, с которой инфицирование Hp, вероятно, имеет общие предопределяющие факторы, включая бедность и субоптимальное питание. Идиопатические железодефицитная анемия [8] и иммунная тромбоцитопения [9] имеют достоверную позитивную клиническую динамику в виде увеличения количества гемоглобина и тромбоцитов, соответственно, после успешной эрадикации Hp. Патогенетические механизмы ассоциации с этими нозологическими формами остаются неясными.

Современные принципы антихеликобактерной терапии

Учитывая растущую резистентность Hp-инфекции к применяемым для эрадикации антибактериальным препаратам, а также наличие других причин, влияющих на эффективность терапии, в V Маастрихтском консенсусе сформулированы следующие положения в отношении лечения [1]:

- уровень резистентности *H. pylori* к антибиотикам растет в разных странах и регионах;
- тройная терапия с кларитромицином не должна назначаться, если пациентам не проведены соответствующие тесты на чувствительность к кларитромицину в регионах, где уровень резистентности превышает 15%;
- для каждого пациента употребление в прошлом одного из ключевых антибиотиков, используемых для эрадикации Hp, обусловливает высокий риск резистентности, несмотря на ее низкий уровень в популяции;
- использование высоких доз ингибиторов протонной помпы (ИПП) 2 раза в сутки увеличивает эффективность эрадикации Hp;
- длительность всех эрадикационных схем должна составлять 14 дней для максимальной эффективности лечения, за исключением случаев, когда была подтверждена аналогичная эффективность 10-дневных схем.

В то же время согласно данным Европейского реестра Hp (2018) тройная терапия остается самой используемой на нашем континенте (рис. 1).

Интересно, что в разных регионах Европы наблюдаются существенные отличия в подходах к длительности эрадикационной терапии. Так, если на Юго-Западе континента 7-дневные схемы практически не используются в течение последних 5 лет (Европейский реестр Hp, 2018), то специалисты стран центра и севера Европы стали отказываться от них только недавно.

Отсутствие данных национальных исследований по распространенности резистентности Hp к метронидазолу и кларитромицину создает существенные сложности в принятии решения относительно терапии первой линии. В соответствии с рекомендациями европейских и американских консенсусов [1, 10] при назначении лечения с целью эрадикации инфекции необходимо тщательно изучить лекарственный анамнез пациента. Установленный факт приема макролидов и метронидазола исключает возможность их использования в терапии первой линии.

Рис. 1. Частота использования различных схем антихеликобактерной терапии в Европе

Примечания: ИАК – ИПП, амоксициллин, кларитромицин; ИАМ – ИПП, амоксициллин, метронидазол; ИКМ – ИПП, кларитромицин, метронидазол; ИАЛ – ИПП, амоксициллин, левофлоксацин; ИКАМ – ИПП, кларитромицин, амоксициллин, метронидазол; ИКАТ – ИПП, кларитромицин, амоксициллин, тетрациклин; ИКАВ – ИПП, кларитромицин, амоксициллин, висмут; ИТМВ – ИПП, тетрациклин, метронидазол, висмут.

Рис. 2. Комбинированная схема антихеликобактерной терапии с применением комплекса Пилобакт НЕО

Возможности улучшения эффективности антихеликобактерной терапии

Актуальные консенсусы, посвященные ведению пациентов с Hp-ассоциированными заболеваниями, рекомендуют увеличение длительности терапевтических схем до 14 дней, использование больших доз ИПП, а также одновременный прием пробиотиков с доказанной эффективностью [1, 10].

Согласно данным Европейского реестра Hp (2017) достоверное увеличение частоты эрадикации инфекции обеспечивается добавлением к «классической» тройной терапии препаратов висмута. В таблице приведены результаты сравнения эффективности схем с висмутом и «классической» тройной терапии.

Следует отметить, что значительное количество пациентов из Украины включены в Европейский реестр Hp после применения у них комбинированной терапии (ИПП, амоксициллин, кларитромицин и висмута субцитрат) в течение 14 дней.

Достаточно острой остается проблема комплаенса, обусловленная сложностью схем антихеликобактерной терапии и высокой распространенностью побочных эффектов. Применение определенных пробиотиков (сахаромицеты, лактобактерии, бифидобактерии) позволяет существенно снизить частоту антибиотик-ассоциированной диареи.

Обширный собственный опыт проведения эрадикационной терапии демонстрирует позитивную обратную связь от пациентов при применении комплекса антихеликобактерных препаратов Пилобакт НЕО. Безусловно, удобство использования блистеров решает часть проблем, связанных со сложным графиком приема лекарств.

У пациентов, ранее не принимавших макролидные препараты, вероятность успешной эрадикации Hp составляет более 90% при назначении двухнедельной схемы, приведенной на рисунке 2.

Выводы

Для обеспечения высокой эффективности терапии с целью эрадикации Hp-инфекции необходимо решение двух ключевых задач: преодоление антибиотикорезистентности и обеспечение хорошего комплаенса.

Двухнедельные схемы, использование адъювантной пробиотической терапии, применение двойных доз ИПП, а также комбинация «классических» вариантов тройной терапии с одновременным приемом препаратов висмута приводят к эрадикации в более чем 90% случаев.

Использование Пилобакта НЕО – комплекса препаратов для антихеликобактерной терапии – помогает обеспечить удобство приема лекарств и улучшает комплаенс сложных терапевтических схем.

Список литературы находится в редакции.

ПІЛОБАКТ НЕО

- **Повна відповідність терапії I лінії МААСТРИХТ V[1]**
- **Пацієнт не може помилитися з дозуванням[2]**
- **Схему лікування не замінять в аптеці і пацієнт отримає всю необхідну терапію[2]**
- **Простота виписування й економія часу лікаря на прийомі[2]**

Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу ПІЛОБАКТ НЕО (PYLOBACT NEO).

Склад: *діючі речовини:* таблетки амоксициліну – 1 таблетка, вкрита оболонкою, містить амоксициліну тригідрат еквівалентно амоксициліну 1000 мг; таблетки кларитроміцину – 1 таблетка, вкрита оболонкою, містить кларитроміцину 500 мг; капсули омепразолу – 1 капсула містить омепразолу 20 мг; **Фармакотерапевтична група.** Комбінації для ерадикації *Helicobacter pylori*. Код АТХ А02В D05. ***Фармакологічні властивості.*** Пілобакт Нео є комбінованим набором, який містить омепразол, кларитроміцин і амоксицилін. Пілобакт Нео – потрійна схема першої лінії ерадикаційної терапії *Helicobacter pylori (H. pylori)*, розрахована на 7 днів лікування. **Клінічні характеристики. *Показання.*** Ерадикація *Helicobacter pylori* у пацієнтів з виразкою шлунка та дванадцятипалої кишки. ***Спосіб застосування та дози.*** Пілобакт Нео є комбінованим набором, який містить омепразол, кларитроміцин і амоксицилін. Пілобакт Нео – потрійна схема першої лінії ерадикаційної терапії *H. pylori,* розрахована на 7 днів лікування. ***Побічні реакції.*** Препарати, які входять до складу комбінованого набору, добре переносяться, а небажані реакції зазвичай легкого перебігу й оборотні. **Упаковка.** 1 стрип містить: 2 таблетки амоксициліну, 2 таблетки кларитроміцину і 2 капсули омепразолу; 7 стрипів у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Сан Фармасьютикал Індастріз Лімітед/ Sun Pharmaceutical Industries Limited. **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Індастріал Ареа 3, Девас – 455001, Індія/ Industrial Area 3, Dewas, 455001, India.

Не є рекламою. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників,
а також для поширення на семінарах, конференціях і симпозіумах на медичну тематику.
Наказ МОЗ України від 28.07.2016 № 787. Р.П. № UA/0130/01/01.
Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

[1] Malfertheiner P. et al. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut 2016;0:1–25.

[2] Степанов Ю.М. Эффективная эрадикация Helicobacter pylori: от теории к практике// Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя», 2017, №17 (414), с. 45.

SUN PHARMA

ТОВ «Ранбаксі Фармасьютікалс Україна» (група компаній САН ФАРМА).
м. Київ, 02121, Харківське шосе, 175, оф. 14. Тел: +38 044 371 77 21

РОЗУЛІП® ПЛЮС

розувастатин + езетиміб

ПОДВІЙНИЙ

контроль холестерину

- **Додавання езетимібу в 4 рази ефективніше знижує ХС ЛПНЩ, ніж подвоєння дози розувастатину***
- **У 2 рази більше пацієнтів досягають цільового рівня ХС ЛПНЩ у порівнянні з розувастатином***
- **Додавання езетимібу до терапії статином знижує ризик кардіоваскулярних подій****

* Safety and Efficacy of Ezetimibe Added on to Rosuvastatin 5 or 10 mg Versus Up-Titration of Rosuvastatin in Patients With Hypercholesterolemia (the ACTE Study). Am J Cardiol 2011;108:523–530.
** Cannon C.P. et al. IMPROVE-IT Trial.AHA, 2014 .
ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїни низької щільності.

Показання. Як допоміжна терапія до дієти для пацієнтів із первинною гіперхолестеринемією, коли є доцільним застосування комбінованого лікарського засобу: для пацієнтів, які не досягли належного результату при лікуванні тільки статином. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активних речовин або до будь-якої з допоміжних речовин препарату; активне захворювання печінки; міопатія. **Побічні реакції.** Реакції гіперчутливості, головний біль, підвищення рівня печінкових трансаміназ, міалгія, міопатія. **Категорія відпуску.** За рецептом лікаря.
Р.П. №UA/16808/01/01, UA/16807/01/01. **Виробник:** ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.
Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної практики.

Контакти представника виробника в Україні: 04119, м. Київ, вул. Дегтярівська, 27Т. Тел.: +38044 496 05 39, факс: +38044 496 05 38

EGIS