#ПідтримуюЛікарів

Здоров'я нації — добробут держави

Здоров'я України XXI сторіччя

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

ISSN 2412-4451

№ 15 (484) серпень 2020 р.
Передплатний індекс 35272

Health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ

Доктор медицины ***Джастин Тривакс***

Кардиомиопатия Фидиппида: обзор литературы и описание клинического случая

Читайте в рубриці ***Кардіологія*** *на сторінці* **10**

Доктор медичних наук, професор ***Ігор Березняков***

Перший представник молекули цефдінір в Україні

Читайте на сторінці **52**

Доктор медицинских наук, профессор ***Ирина Князькова***

Андрогенодефицит и кардиоваскулярный риск

Читайте в рубриці ***Ендокринологія*** *на сторінці* **28**

СКОРО В АПТЕЦІ

ІННОВАЦІЙНА ТЕХНОЛОГІЯ[1]

Антиангінальна ефективність 24 години[2]

ОДИН РАЗ НА ДЕНЬ[3]

ПРЕДУКТАЛ® ОД 80 мг

Триметазидину дигідрохлорид

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ПРЕДУКТАЛ® ОД 40 мг (PREDUCTAL® OD 40 mg), ПРЕДУКТАЛ® ОД 80 мг (PREDUCTAL® OD 80 mg)

Склад. Предуктал® ОД 40 мг: 1 капсула пролонгованої дії тверда містить 40 мг триметазидину дигідрохлориду; Предуктал® ОД 80 мг: 1 капсула пролонгованої дії тверда містить 80 мг триметазидину дигідрохлориду. **Фармакологічні властивості.** Фармакодинамічні ефекти у пацієнтів з ішемічною хворобою серця триметазидин діє як метаболічний агент, зберігаючи внутрішньоклітинні рівні високоенергійних фосфатів у міокарді. Анти-ішемічні ефекти досягаються без супутніх гемодинамічних ефектів. **Показання.** Дорослим триметазидин показаний для симптоматичного лікування стабільної стенокардії за умови недостатньої ефективності або непереносимості антиангінальних препаратів першої лінії. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Хвороба Паркінсона, симптоми паркінсонізму, тремор, синдром «неспокійних ніг» та інші рухові розлади, що мають відношення до вищезазначеного. Порушення функції нирок тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Не виявлено. **Особливості застосування.** Цей лікарський засіб не призначений для купірування нападів стенокардії. Його не слід призначати як первинну терапію на догоспітальному етапі або у перші дні госпіталізації при нестабільній стенокардії або інфаркті міокарда. У разі виникнення нападу нестабільної стенокардії на тлі поточної терапії необхідно переглянути перебіг хвороби пацієнта та відкоригувати лікування (медикаментозну терапію та можливість реваскуляризації). Триметазидин може спричиняти або погіршувати симптоми паркінсонізму (тремор, акінезія, гіпертонус м'язів), які слід регулярно досліджувати, особливо у пацієнтів літнього віку. У сумнівних випадках пацієнтів потрібно направляти до невропатолога для відповідних обстежень. Можливі падіння, пов'язані з нестійкістю ходи або артеріальною гіпотензією, особливо у пацієнтів, які отримують антигіпертензивне лікування. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** *Вагітність.* Для запобігання будь-якому ризику не рекомендовано застосовувати триметазидин у період вагітності. *Годування груддю.* Триметазидин не слід застосовувати у період годування груддю. *Фертильність.* Дослідження репродуктивної токсичності показали відсутність впливу на фертильність самок та самців щурів. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.** В постмаркетинговий період було зафіксовано випадки запаморочення і сонливості, які можуть вплинути на здатність керувати автомобілем і працювати з іншими механізмами. **Спосіб застосування та дози.** Для перорального застосування. Рекомендована доза становить 1 капсулу триметазидину 80 мг 1 раз на добу вранці під час сніданку. Після 3 місяців лікування необхідно оцінити результати лікування та у разі відсутності відповіді на лікування триметазидин необхідно відмінити. *Порушення функції нирок.* Пацієнтам з порушенням функції нирок помірного ступеня (кліренс креатиніну – 30-60 мл/хв) слід зменшити дозу вдвічі. Рекомендована доза становить 1 капсулу триметазидину 40 мг або 1 таблетку триметазидину 35 мг вранці під час сніданку. *Пацієнти літнього віку.* У пацієнтів літнього віку можливе підвищення концентрації триметазидину в крові через вікове зниження функції нирок. Пацієнтам з порушенням функції нирок помірного ступеня (кліренс креатиніну – 30-60 мл/хв) слід зменшити дозу вдвічі. Рекомендована доза становить 1 капсулу триметазидину 40 мг або 1 таблетку триметазидину 35 мг вранці під час сніданку. **Передозування.** Кількість даних щодо передозування триметазидином обмежена. Лікування має бути симптоматичним. **Побічні реакції.** *Часто*: запаморочення, головний біль, біль в абдомінальній ділянці, діарея, диспепсія, нудота та блювання, висипання, свербіж, кропив'янка, астенія. *Рідко*: пальпітація, екстрасистолія, тахікардія, артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, яка може бути асоційована з нездужанням, запамороченням або падінням, особливо у пацієнтів, які застосовують антигіпертензивні засоби, почервоніння обличчя. *Частота невідома*: симптоми паркінсонізму (тремор, акінезія, гіпертонус м'язів), нестійкість ходи, синдром «неспокійних ніг» та інші рухові розлади, що мають відношення до вищезазначеного, які зазвичай минають після припинення лікування, розлади сну (безсоння, сонливість), вертиго, запор, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, ангіоедема, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, тромбоцитопенічна пурпура, гепатит. **Упаковка.** По 10 капсул у блістері з фольги з поліаміду-алюмінію-ПВХ та фольги алюмінієвої; по 3 або 9 блістерів у коробці з картону. **Дата останнього перегляду.** 30.08.2019.

1. Під інноваційною технологією мається на увазі спосіб виробництва композицій, яка є виняходом підтвердженим патентом. **2.** Висновок зроблений на основі результатів дослідження Glezer M. Anti-Anginal Effectiveness and Tolerability of Trimetazidine Modified Release 80 Mg Once Daily in Stable Angina Patients in Real-World Practice // Adv Ther https://doi.org/10.1007/s12325-018-0756-3. **3.** Показання, протипоказання, спосіб застосування, дози, особливі групи пацієнтів та іншу інформацію дивіться в повній інструкції для медичного застосування препарату Предуктал® ОД 80 мг (Р/п МОЗ України № UA/17645/01/02, наказ МОЗ України від 30.08.2019 р. № 1925.

SERVIER

Імпортер: Товариство з обмеженою відповідальністю «Серв'є Україна», 04070, м. Київ, вул. Набережно-Хрещатицька, 41
Тел.: (044) 490-34-41, факс (044) 490-34-40

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

За додатковою інформацією відвідайте сайт www.servier.ua
Copyright © 2020 ТОВ «Серв'є Україна». Всі права захищені

* Загальний наклад із 15.08.2014.

33 000 примірників*

ОБЕРІТЬ ТІАРУ

ДАРНИЦЯ

Tiapa Дуо

Подвійна фіксована комбінація з доведеною біоеквівалентністю для старту терапії пацієнтів з АГ*[1,2]

Tiapa Дуо у дозуванні[5]:

- 160 мг валсартану/12,5 мг гідрохлортіазиду
- 80 мг валсартану/12,5 мг гідрохлортіазиду
- 160 мг валсартану/25 мг гідрохлортіазиду

Tiapa Тріо®

Потрійна фіксована комбінація для пацієнтів з АГ у разі неефективності подвійної антигіпертензивної терапії[3,4]

Tiapa Тріо® у дозуванні[5]:

- 5 мг амлодипіну/12,5 гідрохлортіазиду/ 160 мг валсартану
- 10 мг амлодипіну/12,5 мг гідрохлортіазиду/ 160 мг валсартану

Tiapa Тріо® Р.П. № UA/15069/01/01, UA/15070/01/01

Склад: 1 таблетка по 5 мг/12,5 мг/160 мг містить:

діючі речовини: амлодипіну бесилату в перерахуванні на амлодипін 5 мг, гідрохлортіазиду 12,5 мг, валсартану 160 мг; 1 таблетка по 10 мг/12,5 мг/160 мг містить: діючі речовини: амлодипіну бесилату в перерахуванні на амлодипін 10 мг, гідрохлортіазиду 12,5 мг, валсартану 160 мг. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Антагоністи ангіотензину II, інші комбінації. Код АТХ C09D X01. Показання. Лікування ессенціальної гіпертензії у дорослих пацієнтів з артеріальним тиском, адекватно контрольованим комбінацією амлодипіну, валсартану і гідрохлортіазиду, які застосовують у вигляді трьох окремих препаратів або у вигляді двох препаратів, один з яких є комбінованим. Протипоказання. Гіперчутливість до діючих речовин, інших сульфонамідів, похідних дигідропіридину або до будь-якої допоміжної речовини, протипоказано вагітним та жінкам, які планують завагітніти, порушення функції печінки, тяжкі порушення функції нирок та інші. Спосіб застосування та дози. Спосіб застосування. Препарат Tiapa Тріо® можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи водою, в один і той же час доби, бажано вранці. Дозування Рекомендована доза препарату Tiapa Тріо® – 1 таблетка на добу, бажано вранці. Побічні реакції. Побічні реакції представлені стосовно комбінації амлодипін/валсартан/гідрохлортіазид і окремо стосовно амлодипіну, валсартану і гідрохлортіазиду. З боку серця: пальпітація, тахікардія, аритмія (включаючи брадикардію, шлуночкову тахікардію, фібриляцію передсердь), інфаркт міокарда, з боку судинної системи: припливи крові, артеріальна гіпертонія, артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, постуральне запаморочення, запаморочення, спричинене фізичним навантаженням, флебіт, тромбофлебіт, васкуліт та інші. Термін придатності. 2 роки. Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці. Упаковка. По 7 таблеток у контурній чарунковій упаковці, по 2, по 4 або по 5 контурних чарункових упаковок у пачці. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

Tiapa Дуо Р.П. № UA/16280/01/01, № UA/16280/01/02, № UA/16280/01/03

Склад: діючі речовини: 1 таблетка містить: валсартану 80 мг, гідрохлортіазиду 12,5 мг або валсартану 160 мг, гідрохлортіазиду 12,5 мг, або валсартану 160 мг, гідрохлортіазиду 25 мг; Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Антагоністи ангіотензину II та діуретики. Валсартан та діуретики. Код АТХ C09D A03. Показання. Есенціальна артеріальна гіпертензія у пацієнтів, тиск крові яких відповідно не регулюється монотерапією. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів Тіари Дуо або до інших похідних сульфонамідів, тяжкі порушення функції печінки, тяжкі порушення функції нирок та інші. Спосіб застосування та дози. Рекомендована доза Тіари Дуо – 1 таблетка 80 мг/12,5 мг на добу. Побічні реакції. Частота небажаних реакцій валсартану/гідрохлортіазиду. З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: часто: кашель, нежить, фарингіт, інфекції верхніх дихальних шляхів, З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: часто: біль у спині, артралгія та інші. Термін придатності. 2 роки. Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. Упаковка. По 7 таблеток у контурній чарунковій упаковці, по 2 або 4 контурні чарункові упаковки в пачці. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

1. Біоеквівалентність генеричного лікарського засобу фіксованої комбінації амлодипіну, гідрохлоротіазиду і валсартану (Tiapa Тріо®) референтному лікарському засобу Exforge HCT®: результати рандомізованого перехресного клінічного дослідження у здорових добровольців Ж.М. Кравчук, Б.І. Артиш, В. Кубеш, Н.М. Сотниченко, А.М. Дорошенко УКР. МЕД. ЧАСОПИС, 4 (132), Т. 1 – VI/VII 2019 2. Біоеквівалентність генеричного лікарського засобу Tiapa Дуо (фіксована комбінація валсартану та гідрохлоротіазиду) референтному лікарському засобу Ко-Діован®: результати рандомізованого перехресного клінічного дослідження у здорових добровольців Ж.М. Кравчук, Б.І. Артиш, В.Є. Сабко, Н.М. Сотниченко, А.М. Дорошенко УКР. МЕД. ЧАСОПИС, 5 (133), Т. 1 – IX/X 2019. 3. Артеріальна гіпертензія. Стандарти надання медичної допомоги лікарями первинної ланки (за матеріалами Настанови Європейського товариства з артеріальної гіпертензії/Європейського товариства кардіологів (ESC/ESH) 2018 р. з лікування артеріальної гіпертензії* УКР. МЕД. ЧАСОПИС, 5 (127), Т. 1 – IX/X 2018. 4. Фіксовані комбінації, як невід'ємна складова сучасного лікування АГ: у фокусі – валсартан/гідрохлоротіазид і валсартан/гідрохлоротіазид/амлодипін. Здоров'я України №20(465) жовтень 2019. 5. Інструкції для медичного застосування лікарських засобів Tiapa Тріо® та Tiapa Дуо.
* АГ – артеріальна гіпертензія

ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ У СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ

Проста оптимізація терапії для складних пацієнтів

За матеріалами клінічної школи «Артеріальна гіпертензія – коморбідність та супутні стани» (8-9 липня)

Під час пандемії COVID-19 системи охорони здоров'я фокусуються на профілактиці та лікуванні коронавірусної інфекції, проте фактори серцево-судинного ризику (ССР) мають значно більші масштаби поширеності в популяції та наслідки. Серед них найбільше значення має артеріальна гіпертензія (АГ). Нещодавно в китайському проспективному дослідженні було показано, що серед госпіталізованих із COVID-19 пацієнтів, які приймали блокатори ренін-ангіотензинової системи (РАС) для контролю артеріального тиску (АТ), смертність була на 58% меншою, ніж у тих, хто не приймав інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) або сартани (Zhang P. et al., 2020).

Це ще один вагомий аргумент, щоби наполягати на продовженні лікування сучасними засобами з доведеною ефективністю. Як максимально розкрити потенціал антигіпертензивної терапії в умовах коморбідності та поліпрагмазії? Цьому питанню були присвячені доповіді фахівців провідних клінічних центрів України.

Завідувачка кафедри кардіології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор Марина Миколаївна Долженко підготувала огляд сучасних рекомендацій експертних товариств із первинної профілактики інсульту в пацієнтів з АГ.

– Серед численних факторів ризику інсульту в популяції АГ має найбільшу питому вагу, підвищуючи відносний ризик на 35%. Наприклад, куріння та гіперхолестеринемія збільшують ризик на 25%, а серед осіб із фібриляцією передсердь інсульт розвивається лише в 1% випадків (Straus et al., 2002). Транзиторні ішемічні атаки (ТІА) й інсульт є найчастішими наслідками неконтрольованої гіпертензії. Ранні субклінічні зміни можуть визначатися на МРТ; включають ураження білої речовини, «німі» мікроінфаркти, мікрокрововиливи, атрофію мозку (проте МРТ рідко призначається в рутинній практиці пацієнтам з АГ).

Профілактиці мозкових судинних подій присвячено низку настанов і рекомендацій, які були складені різними професійними товариствами. Спеціальні рекомендації з первинної профілактики інсульту видала Американська асоціація серця спільно з Американською асоціацією інсульту (AHA/ASA, 2014). Експерти AHA/ASA звертають увагу як на добре вивчені фактори ризику (як-от дисліпідемія, гіподинамія), так і на рідкісні, зокрема генетичні. Проте досягнення й утримання цільового рівня АТ зазначається як основна умова профілактики мозкових катастроф. У калькуляторі для розрахунку ризику інсульту рівень АТ посідає перше місце. Оскільки ішемічний інсульт має переважно атеросклеротичне походження, наступним за значенням фактором ризику є підвищений рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ). Цільовий рівень цього показника залежить від величини загального ССР, який визначається за наявності атеросклеротичних серцево-судинних захворювань або цукрового діабету автоматично як високий або дуже високий, а в групах низького та помірного ризику розраховується за шкалою SCORE. Для пацієнтів дуже високого ризику нещодавно змінився цільовий рівень ХС ЛПНЩ; тепер він становить <1,4 ммоль/л згідно з європейськими рекомендаціями з лікування дисліпідемій (2019). Такого рівня можна досягти й утримувати його лише шляхом постійної високодозової терапії статинами, а за недостатньої їх ефективності – додаванням езетимібу й інгібіторів PCSK9.

Деякі настанови присвячені специфічним причинам інсультів. У 2019 році Європейське товариство первинної допомоги при серцево-судинних захворюваннях опублікувало погоджену настанову щодо профілактики кардіоемболічного інсульту в пацієнтів із фібриляцією передсердь у системі первинної медичної допомоги. Найважливішим фактором ризику залишається неконтрольована гіпертензія. Значна частка інсультів може бути попереджена шляхом оптимізації антигіпертензивної терапії та досягнення контролю АТ.

У червні цього року Міжнародне товариство гіпертензії видало Глобальну практичну настанову з лікування АГ. Її особливістю став поділ на базовий та оптимальний пакети діагностики й лікування (з огляду на наявні в кожній країні ресурси системи охорони здоров'я). Базовий цільовий рівень АТ <140/90 мм рт. ст. рекомендований для всіх пацієнтів. Оптимальний рівень АТ ≤130/80 мм рт. ст. (але не нижче 120/70) рекомендований для більшості пацієнтів віком <60 років за умови, що терапія добре переноситься.

Основою антигіпертензивної терапії залишаються ІАПФ або блокатори рецепторів ангіотензину (БРА, сартани), антагоністи кальцію та діуретики. Будь-який із перелічених класів препаратів здатний знижувати АТ, тому в базовому пакеті допомоги зазначається можливість застосування тих антигіпертензивних засобів, які доступні пацієнту. Оптимальним варіантом є призначення фіксованих комбінацій – спочатку двокомпонентної, а при недостатньому контролі рівня АТ – трикомпонентної, до складу котрої входять блокатор РАС, діуретик й антагоніст кальцію.

Сьогодні ми маємо можливість досягати поставлених цілей у контролі АГ, призначаючи доступні вітчизняні фіксовані комбінації **Тіара Дуо** (валсартан/гідрохлортіазид) і **Тіара Тріо**® (амлодипін/гідрохлортіазид/валсартан). Ці препарати виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» мають доведену біоеквівалентність оригінальним лікарським засобам, отож лікар може бути впевнений у результатах лікування.

Команда фахівців ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ) представила клінічний випадок, який демонструє можливості міждисциплінарного підходу при курації пацієнта з АГ і коморбідними станами.

Олена Олександрівна Матова, кардіолог, кандидат медичних наук:

– Пацієнт П. (47 років) звернувся зі скаргами на періодичні кризові підвищення рівня АТ до 180/120 мм рт. ст. на тлі щоденних показників у межах 140-150/100 мм рт. ст.; кризи пов'язує переважно зі стресами. З анамнезу відомо, що вперше підвищений АТ зафіксовано у віці 39 років. У березні 2020 року встановлено діагноз: «гіпертонічна хвороба II стадії, 2 ступеня, ризик високий, серцева недостатність I». На момент огляду хворий отримував бісопролол 2,5 мг/добу, фіксовану комбінацію валсартан/амлодипін 160/10 мг/добу, моксонідин 0,2 мг/добу, каптоприл при підвищеннях АТ, статини (епізодично). Супутня патологія – подагричний артрит, для лікування котрого пацієнт приймає алопуринол дозою 200 мг/добу.

Через підозру на резистентну гіпертензію хворому зроблено лабораторні аналізи (альдостерон/ренін, калій крові, метанефрини в сечі, тиреотропний гормон, кортизол) та інструментальні дослідження (КТ нирок, ниркових судин і надниркових залоз із контрастуванням) із метою виключити вторинний характер АГ.

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC, 2018), наступним кроком у лікуванні неускладненої АГ при неефективності стандартних двокомпонентних комбінацій є додавання третього антигіпертензивного засобу, при цьому один із препаратів має бути діуретиком. Оскільки діуретик був відсутнім у попередній схемі лікування пацієнта П., комбінацію валсартан/амлодипін було замінено на фіксовану трикомпонентну комбінацію **Тіара Тріо**® – амлодипін 10 мг / гідрохлортіазид 12,5 мг / валсартан 160 мг для прийому 1 р/добу. Її застосування в цьому випадку абсолютно виправдане необхідністю спростити режим терапії, скоротити кількість таблеток для щоденного прийому задля збереження прихильності пацієнта, адже цілковито доведеним є факт зворотної залежності прихильності від кількості таблеток, які доводиться приймати щодня, а погана прихильність визнана головним чинником недостатнього контролю рівня АТ. Комбінацію **Тіара Тріо**® ми успішно застосовували для лікування пацієнтів з імовірною резистентною АГ після невдалої попередньої терапії; за нашими оцінками, в 50% випадків вдалося нормалізувати як офісний, так і амбулаторний АТ.

Зважаючи на роль стресового чинника в підвищенні АТ у цього пацієнта, ми призначили йому консультацію невролога для вирішення питання щодо того, чи достатньо в цьому випадку лише адекватної антигіпертензивної терапії для досягнення цільового рівня АТ.

Іванна Леонідівна Ревенько, невролог, кандидат медичних наук:

– У неврологічному статусі пацієнта звертали на себе увагу скарги на роздратованість, постійну тривогу, зниження концентрації уваги, порушення сну. За опитувальником PHQ-9 (дев'ять запитань для скринінгу на депресію) пацієнт набрав 6 балів, що відповідає легкій (субклінічній) депресії. Крім того, хворий набрав 15 балів за опитувальником для оцінки тривоги GAD-7, що дає право на встановлення синдромального діагнозу тривоги. У зв'язку з коморбідним тривожно-депресивним розладом пацієнту П. були призначені консультація психіатра; есциталопрам (антидепресант, селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну) дозою 10 мг/добу на 90 днів (із наступною її корекцією); Прегабалін-Дарниця дозою 75 мг 2 р/добу на 30 днів (із наступною її корекцією). Рекомендовано модифікацію способу життя, регулярні аеробні фізичні навантаження.

Одним із додаткових факторів ССР, який було виявлено в пацієнта, є підвищений рівень сечової кислоти (СК) у крові – 536 мкмоль/л, незважаючи на прийом алопуринолу впродовж останнього року. Враховуючи ще й клінічний діагноз подагри (хворий мав понад 3 загострення на рік упродовж останніх 3 років), до міждисциплінарної команди долучили ревматолога, зокрема для вирішення питання, чи можна продовжувати потрійну антигіпертензивну терапію з гідрохлортіазидом і за яких умов.

Олена Олексіївна Гарміш, ревматолог, кандидат медичних наук:

– Гіперурикемія асоціюється з підвищеною серцево-судинною смертністю (як було переконливо доведено у великих популяційних дослідженнях). Відомо, що діуретики збільшують реабсорбцію СК у проксимальних канальцях нефронів і зменшують об'єм циркулюючої крові, тому можуть сприяти підвищенню рівня СК у крові. Під час прийому препаратів, які спричиняють гіперурикемію, слід проводити адекватну гідратацію та рутинне моніторування рівня СК, однак інші компоненти фіксованої комбінації – інгібітори РАС, навпаки, зумовлюють зниження рівня СК, тому зміна антигіпертензивної терапії в цьому випадку не показана. Натомість доцільно здійснити корекцію терапії подагри.

Згідно з новими рекомендаціями Американської колегії ревматологів із лікування подагри (2020), заміна одного інгібітора ксантиноксидази (іКО) на інший (замість додавання урикозуричного агента) умовно рекомендована пацієнтам за наявності:

- стійко високої концентрації СК (>357 мкмоль/л), незважаючи на максимальну переносиму дозу іКО (алопуринол 800 мг/добу);
- частих загострень подагри (понад 2 загострення на рік) або персистентних підшкірних тофусів.

Подагра повністю виліковна за однієї умови – досягнення й утримання цільового рівня СК, який має становити <420 мкмоль/л (за сучасними рекомендаціями). Лікування подагри без мети не має сенсу, тому пацієнту замінено алопуринол на фебуксостат (Ефстат) дозою 40 мг/добу з підвищенням до 80 мг/добу. У результаті через 3 міс рівень СК знизився до 345 мкмоль/л.

Антигіпертензивна терапія також виявилася ефективною: при контрольному огляді через 3 міс на тлі прийому препарату **Тіара Тріо**® офісний АТ пацієнта П. становив 132/78 мм рт. ст., середньодобовий АТ, за даними амбулаторного моніторування, – 124/76 мм рт. ст.

Представлений клінічний випадок є яскравим прикладом індивідуального підходу та раціональної поліфармакотерапії, котра робить можливим досягнення численних цілей лікування в пацієнта з коморбідностями.

Продовження на стор. 4.

Проста оптимізація терапії для складних пацієнтів

За матеріалами клінічної школи «Артеріальна гіпертензія – коморбідність та супутні стани» (8-9 липня)

Продовження. Початок на стор. 3.

Завідувачка діагностичного відділення ДУ «Науково-практичний центр ендоваскулярної нейрорентгенохірургії НАМН України» (м. Київ), кандидат медичних наук Наталія Миколаївна Носенко розглянула клінічні ситуації, коли пацієнт з АГ потребує консультації судинного хірурга.

– При ультразвуковому дослідженні (УЗД) судин шиї в пацієнтів з АГ найчастішими знахідками є атеросклеротичний стеноз або деформації сонних артерій. За рідкісними винятками деформації не вважаються показанням до оперативного лікування. Атеросклеротичні ураження потребують більше уваги. Згідно з європейськими рекомендаціями з діагностики та лікування захворювань периферичних артерій (ESC, 2017), реваскуляризація сонних артерій не рекомендується при стенозі <50% просвіту судини, але може розглядатися в пацієнтів з асимптомним стенозом 60-99% разом із клінічними характеристиками, що можуть бути пов'язані з ризиком іпсилатерального інсульту. Консультації судинного хірурга для вирішення питання про реваскуляризацію також потребують симптомні пацієнти зі стенозом 50-99%.

При інтерпретації результатів УЗД слід ураховувати, що правильною методикою визначення величини стенозу є NASCET (стеноз за діаметром артерії). Натомість методика ECST може значно завищувати оцінку стенозу. Одного результату УЗД недостатньо, щоб готувати пацієнта до операції. Ураження внутрішньої сонної артерії (ВСА) має бути підтверджене принаймні двома неінвазивними методами (УЗД, МР- або КТ-ангіографія) чи інвазивною ангіографією.

> **Клінічний випадок 1.** На консультації – пацієнт із 10-річним анамнезом АГ після ішемічного інсульту. Рік тому переніс ТІА. За даними УЗД стеноз ВСА 90% за діаметром методом NASCET. З огляду на анамнез і критичний стеноз такий хворий є кандидатом на реваскуляризацію. Методами вибору є каротидна ендартеректомія (КЕА) чи стентування сонної артерії. За рекомендаціями ESC (2017), у цьому випадку (симптомний пацієнт зі стенозом 70-99%) рекомендовані КЕА й оптимальна медикаментозна терапія (клас рекомендації I, рівень доказів A). Стентування ВСА може розглядатися при високому ризику операції КЕА (клас рекомендації IIa, рівень доказів B).

Симптомним хворим зі стенозом <50%, а також асимптомним пацієнтам зі стенозом <60% оперативне лікування не показане, але вони мають отримувати оптимальну медикаментозну терапію.

На практиці вибір тактики лікування буває набагато складнішим у разі двобічного ураження сонної артерії чи за наявності певних анатомічних особливостей бляшки.

> **Клінічний випадок 2.** В асимптомного пацієнта випадковою знахідкою на УЗД виявився стеноз сонної артерії 50-60%. Згідно з рекомендаціями такий хворий нібито не потребує консультації судинного хірурга, проте нашу увагу привернув флотуючий елемент бляшки досить великого розміру, що створює загрозу відриву з наступною емболізацією великої мозкової артерії та розвитком тяжкого ішемічного інсульту. Звичайно, такому пацієнту потрібне ургентне втручання.

Навіть за відсутності критичного стенозу хворий з атеросклерозом потребує медикаментозної терапії, котра включає такі компоненти (за рекомендаціями ESC, 2017):

- антигіпертензивні препарати для контролю АТ;
- ліпідознижувальні засоби для контролю ХС ЛПНЩ;
- антитромбоцитарні засоби;
- контроль глікемії в пацієнтів із цукровим діабетом.

Деякі з цих рекомендацій уже змінилися після опублікування нових настанов із лікування атеросклеротичних захворювань. Так, згідно з рекомендаціями ESC (2017), виокремлювали три градації антитромбоцитарної терапії: ацетилсаліцилова кислота (АСК) або клопідогрель асимптомним пацієнтам, комбінація АСК + клопідогрель після стентування сонної артерії (1 міс) із наступним переходом на монотерапію АСК або клопідогрелем; АСК або клопідогрель для прийому протягом року після каротидної хірургії.

У рекомендаціях ESC (2019) із лікування хронічної ішемічної хвороби серця (ІХС) запропоновано проводити вибір антитромбоцитарної терапії залежно від ішемічного ризику. Атеросклероз сонних артерій часто поєднується з хворобою коронарних артерій. Отже, можуть бути призначені АСК, клопідогрель або їх комбінація з оральним антикоагулянтом (наприклад, якщо пацієнт переніс інфаркт міокарда (ІМ) упродовж останнього року).

Ще один можливий варіант УЗ-картини в пацієнта з АГ – бляшка з ушкодженням покришки та затіканням крові, котра також становить небезпеку дестабілізації й серцево-судинної події. Терапія статинами є вирішальною для стабілізації бляшки та профілактики судинних катастроф. За даними метааналізу 13 наймасштабніших контрольованих досліджень гіполіпідемічної терапії (>90 тис. пацієнтів), статини зменшують ризик інсультів на 21%. Звичайно, ефект статинів поширюється й на інші судинні басейни. Наразі вже є позитивна відповідь на запитання, чи варто застосовувати статини щодо пацієнтів віком >70 років. У липні цього року опубліковані результати 5-річного дослідження терапії статинами з метою первинної профілактики у 18 тис. пацієнтів, з яких 5629 мали вік ≥70 років. У всіх вікових групах підтвердився позитивний вплив терапії на частоту великих серцево-судинних подій, зокрема ІМ, інсультів і фатальних подій.

Цілі лікування статинами найкраще прописані в оновлених рекомендаціях ESC із лікування дисліпідемій (2019). При вторинній профілактиці в пацієнтів дуже високого ризику варто прагнути до зниження ХС ЛПНЩ принаймні на 50% від вихідного рівня чи до рівня <1,4 ммоль/л. Такою самою є ціль при первинній профілактиці у хворих дуже високого ризику без сімейної гіперхолестеринемії. Для пацієнтів з атеросклеротичним серцево-судинним захворюванням, які перенесли другу судинну подію протягом 2 років (необов'язково того самого типу, що й уперше), може розглядатися прийом максимальної переносимої дози з метою зниження ХС ЛПНЩ до рівня <1,0 ммоль/л.

До високоефективних режимів, які здатні знижувати ХС ЛПНЩ на ≥50%, відносять розувастатин дозою 20 мг й аторвастатин дозою 80 мг/добу. Вартість ліків для пацієнта набуває вирішального значення, коли термін призначення вимірюється роками, тому дуже важливо, що в Україні є розувастатин власного виробництва – **Превентор**, який має доведену біоеквівалентність оригінальному розувастатину, а також дає змогу охопити більше хворих необхідною терапією завдяки доступній ціні.

Завідувачка кафедри пропедевтики внутрішньої медицини ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», доктор медичних наук, професор Тетяна Володимирівна Колесник прокоментувала вибір блокаторів РАС для лікування АГ.

– Сучасна стратегія контролю АТ передбачає пріоритетне застосування фіксованих комбінацій – двокомпонентної для первинного лікування більшості пацієнтів і трикомпонентної в разі необхідності посилення терапії для досягнення цілей. Базовим компонентом фіксованих комбінацій є ІАПФ або БРА, що поєднується з антагоністом кальцію та/або з тіазидним/тіазидоподібним діуретиком. Часто перед лікарем постає вибір: з яким блокатором РАС краще обрати комбінацію?

Ангіотензин II відіграє провідну роль в ушкодженні органів-мішеней і є рушійним чинником розвитку абсолютно всіх ускладнень і серцево-судинних подій, які можуть трапитися в пацієнта з гіпертензією – від гіпертрофії судин і міокарда до серцевої та ниркової недостатності. Сьогодні ми маємо змогу переривати каскад синтезу ангіотензину II на різних рівнях – прямими інгібіторами реніну, ІАПФ або сартанами. ІАПФ і БРА мають багато спільних ефектів, окрім зниження АТ. Це покращення функції ендотелію, локальні внутрішньосудинні протизапальні ефекти, підвищення чутливості периферичних тканин до інсуліну, пригнічення синтезу прозапальних цитокінів, апоптозу кардіоміоцитів. Водночас кожен із класів має свої особливості.

ІАПФ, окрім блокади утворення ангіотензину II з ангіотензину I, перешкоджають розпаду брадикініну на неактивні пептиди. Брадикінін, який при цьому зберігається в тканинах, має властивості вазодилататора, інгібує адгезію моноцитів, підвищує синтез оксиду азоту, сприяє фібринолізису за рахунок активації тканинного плазміногену, протидіє ремоделюванню серця та судин.

Вплив ІАПФ на ендотеліальну функцію та гемостаз трансформується в довгострокове покращення прогнозу пацієнтів з АГ і коморбідними станами (як це було доведено в низці епохальних досліджень, як-от HOPE, EUROPA, PROGRESS тощо). У результаті ІАПФ були позиціоновані в настановах з контролю гіпертензії як препарати першого вибору при поєднанні АГ з ІХС, дисфункцією лівого шлуночка чи симптомною серцевою недостатністю, фібриляцією передсердь, цукровим діабетом і діабетичною нефропатією.

При виборі препарату з класу ІАПФ для конкретного пацієнта ми враховуємо такі параметри, як кратність прийому, біодоступність, тривалість гіпотензивного ефекту, шляхи виведення. Для базисного лікування хворих на АГ перевага є в ІАПФ тривалої дії, що забезпечують контроль АТ при прийомі 1 р/добу та мають переконливу доказову базу органопротекторних ефектів. До них належить периндоприл, який ефективно знижує АТ при всіх ступенях АГ і зберігає гіпотензивну дію до 24 год при однократному прийомі. Периндоприл забезпечує краще співвідношення брадикінін / ангіотензин II в тканинах, чим вигідно відрізняється від інших представників класу, в т. ч. раміприлу (Ceconi C. et al., 2006; Kathryn M. et al., 2013). Після прийому периндоприлу впродовж 12 міс спостерігалося суттєве підвищення коронарного резерву (+67%) більшою мірою, ніж це можна пояснити регресом гіпертрофії лівого шлуночка (-11%) (Strauer et al., 2000). У великих дослідженнях доведено вплив периндоприлу на важливі серцево-судинні кінцеві точки: зменшення частоти повторних інсультів на 24% в дослідженні PROGRESS, комбінованої кінцевої точки «кардіоваскулярна смерть / ІМ / зупинка серця» на 20% у пацієнтів зі стабільною ІХС у дослідженні EUROPA, профілактика смертельних випадків і розвитку серцевої недостатності після перенесеного ІМ у дослідженні PREAMI, запобігання макро- та мікросудинним ускладненням цукрового діабету в дослідженні ADVANCE. Досягати цих важливих цілей лікування в Україні допомагає периндоприл вітчизняного виробника – **Піріндопрес®**. Другим компонентом у комбінаціях із блокаторами РАС лікарі дедалі частіше обирають антагоніст кальцію, а саме амлодипін. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» пропонує цей варіант терапії у вигляді фіксованої комбінації периндоприлу з амлодипіном – **Піріндопрес® А**, що має доведену біоеквівалентність оригінальному препарату та власну доказову базу. В українському дослідженні EPHES показано високу антигіпертензивну ефективність препарату **Піріндопрес® А** в пацієнтів з ІХС (Радченко Г.Д., Сіренко Ю.М. та ін., 2018).

До клінічних особливостей БРА, котрі зумовили стрімке зростання популярності їх призначень пацієнтам з АГ, слід віднести високу антигіпертензивну ефективність у разі прийому 1 р/добу та відмінну переносимість, яка мало відрізняється від плацебо та сприяє прихильності пацієнтів до лікування. Крім того, сартани (як й ІАПФ) мають численні органопротекторні ефекти, покращують обмін вуглеводів і ліпідів. Перевага сартанів над іншими класами антигіпертензивних засобів щодо середнього зниження АТ нещодавно була доведена в метааналізі 19 досліджень, у яких методом контролю слугувало добове амбулаторне моніторування (Messerli F. et al., 2018). У цьому самому метааналізі встановлено, що дозозалежний гіпотензивний ефект БРА виражений більшою мірою, ніж в ІАПФ. Окрім того, сартанам властивий максимальний розмір ефекту регресу гіпертрофії лівого шлуночка (Klingbeil et al., 2003). Серед найзастосовуваніших у клінічній практиці представників класу БРА хотілося би відзначити валсартан.

Із великих популяційних досліджень відомо, що близько 40% пацієнтів з АГ потребують двокомпонентної антигіпертензивної терапії, а близько 30% реагують лише на трикомпонентні схеми. Ще вищої ефективності в контролі АТ можна досягнути з трикомпонентною комбінацією амлодипін/гідрохлортіазид/валсартан. Доведено, що застосування цієї схеми має переваги за середньою величиною зниження, темпами нормалізації АТ і часткою пацієнтів, які досягають цільового рівня, порівняно з двокомпонентними комбінаціями на основі валсартану (Dusing R. et al., 2017).

В українському відкритому порівняльному дослідженні доведено терапевтичну еквівалентність препаратів **Тіара Тріо®** (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця») та Ко-Ексфорж (Novartis Pharma Stein AG, Швейцарія) в лікуванні пацієнтів із гіпертонічною хворобою II стадії, 2-3 ступеня. Цільовий рівень АТ був досягнутий у 81,4% хворих групи **Тіара Тріо®**. Ефективність підтверджена домашніми вимірюваннями АТ, методом амбулаторного добового моніторування, а також за показниками центрального аортального тиску та швидкістю поширення пульсової хвилі. Звертаю увагу, що це надзвичайно високий показник ефективності для пацієнтів з АГ 2-3 ступеня.

Отже, пацієнти з АГ і коморбідними станами можуть отримати користь від терапії як ІАПФ, так і сартанами. Вибір слід робити з урахуванням супутніх станів, досвіду попередньої терапії й індивідуальних потреб. Завдяки вітчизняному виробнику (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця») для українських пацієнтів стала доступною ефективна терапія раціональними фіксованими комбінаціями зі світовим рівнем доказової бази.

Підготував ***Ігор Петренко***

ЗМІСТ

КАРДІОЛОГІЯ

Проста оптимізація терапії для складних пацієнтів

М.М. Долженко, О.О. Гарміш, Н.М. Носенко та ін. **3-4**

За матеріалами клінічної школи «Артеріальна гіпертензія – коморбідність та супутні стани», 8-9 липня

Артеріальна гіпертензія: новини з останніх клінічних шкіл і конференцій у форматі онлайн

Л.А. Міщенко **7**

Кардиомиопатия Фидиппида: обзор литературы и описание клинического случая

Дж.Э. Тривакс, П.А. Мак-Каллоу **10-11**

Раміприл: потужна антигіпертензивна дія та доведене покращення прогнозу **17**

Ривароксабан для профілактики інсульту в пацієнтів із фібриляцією передсердь: цінність доказів із реальної практики

A.J. Camm, C.I. Coleman, T.B. Larsen **18-19**

Артеріальна гіпертензія та когнітивна функція: профілактика когнітивних порушень

І.Л. Ревенько, Л.А. Міщенко **22-23**

Кардіологія • Дайджест **25**

Порівняльна ефективність торасеміду та фуросеміду в симптоматичній терапії в пацієнтів із СН: попередні результати рандомізованого дослідження TORNADO

P. Balsam, E. Bakuła, G. Niewiński та ін. **26-27**

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Оперативно про головне **9, 36**

Новини МОЗ **13**

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Лімфатичні набряки в осіб похилого віку: етіологія, діагностика та консервативне лікування **8**

Приховані та наявні прояви залізодефіцитної анемії в щоденній практиці лікаря

С.В. Бондарчук **58**

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

ПЕРЕДПЛАТА НА 2020 РІК!

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, П/р UA743510050000026000628915800
у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

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

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

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

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

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

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

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

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

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

НАШІ РЕКВІЗИТИ:
ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2.
Тел./факс відділу передплати +380 (44) 364-40-28 (29);
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419785, П/р UA253510050000026007628853200
у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

НАША АДРЕСА:
«Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2
Відділ передплати:
тел.: + 380 (44) 364-40-28,
e-mail: podpiska@health-ua.com
www.health-ua.com

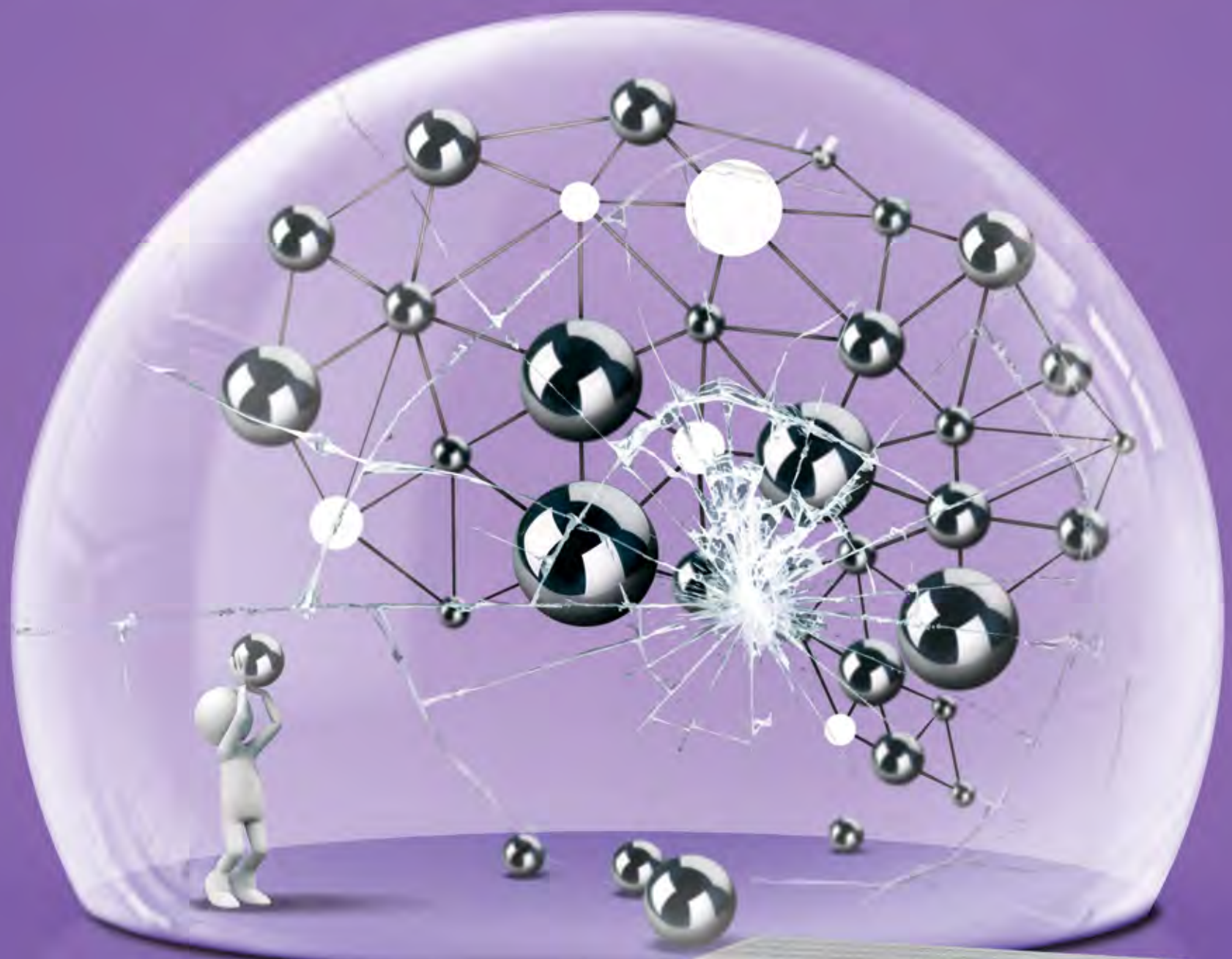
www.health-ua.com

Архів номерів «Медичної газети «Здоров'я України» з 2003 року

Choline alfoscerate

ЦЕНТРОЛІН

Захист та відновлення нервових клітин



- **Подвійний механізм дії:**
  – покращує холінергічну передачу
  – збільшує пластичність нейрональних мембран
- **Відновлює порушений церебральний метаболізм**
- **Відновлює когнітивні функції та поведінкові реакції**

Коротка інформація про лікарський засіб **Центролін. Склад.** 1 ампула містить холіну альфосцерату 1000 мг. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що діють на нервову систему. Парасимпатоміметики. Холіну альфосцерат. Код АТХ N07A X02. **Показання.** Гострий період тяжкої черепно-мозкової травми. Дегенеративно-інволюційні мозкові психоорганічні синдроми або вторинні наслідки цереброваскулярної недостатності у людей літнього віку. **Протипоказання.** Гіперчутливість до компонентів препарату. Психотичний синдром, тяжке психомоторне збудження. **Спосіб застосування та дози.** При гострих станах вводять внутрішньом'язово або внутрішньовенно (повільно) по 1 г на добу протягом періоду від 15 до 20 днів. **Побічні реакції.** Реакції у місці введення, тривога, ажитація, безсоння, нудота зниження артеріального тиску. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування. РП № UA/16059/01/01 від 12.06.2017. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для лікарів та медичних установ. Виробник: ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17. Тел: (044) 205-41-23, 497-71-40 www.bcpp.com.ua**

БХФЗ bcpp

Артеріальна гіпертензія: новини з останніх клінічних шкіл і конференцій у форматі онлайн

Уже півроку світова медична спільнота зустрічається для обміну думками й досвідом здебільшого у віртуальному просторі. Українські лікарі активно підтримують цей тренд, адже фахова інформація, котру надають експерти в рамках таких заходів, є ефективним інструментом професійного розвитку.

23-24 червня відбулася науково-практична конференція «Діагностика та лікування серцево-судинних захворювань». Під час роботи заходу **старший науковий співробітник експертного консультативно-діагностичного та лікувального центру злоякісної та резистентної артеріальної гіпертензії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук Лариса Анатоліївна Міщенко** охарактеризувала лікування артеріальної гіпертензії (АГ) у різних клінічних ситуаціях.

Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів і Європейського товариства гіпертензії (2018), резистентна АГ (РАГ) – це АГ, за котрої на тлі застосування оптимальних доз антигіпертензивних препаратів, які включають інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) або блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) в комбінації з блокатором кальцієвих каналів (БКК) і тіазидним/тіазидоподібним діуретиком, систолічний та/або діастолічний артеріальний тиск (АТ) перевищує цільові рівні (140/90 мм рт. ст.), неадекватний контроль АТ підтверджено результатами добового чи домашнього моніторування, а також виключено псевдорезистентну та вторинну АГ.

Найчастішою причиною псевдорезистентності є низька прихильність пацієнтів до лікування. Метааналіз E. Berra та співавт. (2016) виявив, що низька прихильність спостерігалася в 13-46% випадків, повна неприхильність – у 2-35%. Що стосується вторинних АГ, то найчастішими причинами є первинний альдостеронізм, атеросклеротичне ураження судин, синдром обструктивного апное сну, хронічна хвороба нирок. Дещо рідше трапляються феохромоцитома, фібромускулярна дисплазія ниркових артерій, коарктація аорти, синдром Кушинга, гіперпаратиреоїдизм. Для діагностики первинного гіперальдостеронізму застосовується альдостерон-ренінове співвідношення та визначення вмісту калію; атеросклеротичної реноваскулярної хвороби – доплерографія артерій нирок, комп'ютерна чи магнітно-резонансна томографія; синдрому обструктивного апное сну – опитувальник Epsworth й амбулаторна полісомнографія; ренопаренхіматозних захворювань нирок – визначення рівня креатиніну, швидкості клубочкової фільтрації й альбумін-креатинінового співвідношення, ультразвукове дослідження нирок.

Доповідачка зауважила, що виявлення первинного гіперальдостеронізму є досить складним, оскільки необхідно правильно підготувати пацієнта до визначення альдостерон-ренінового співвідношення. Передусім слід скорегувати гіпокаліємію та за 4 тиж до забору крові відмінити препарати, що можуть впливати на рівні альдостерону та реніну (спіронолактон, еплеренон, діуретики, β-блокатори, центральні α_2-агоністи, ІАПФ, БРА, дигідропіридинові БКК, нестероїдні протизапальні препарати, пероральні контрацептиви). Оскільки в більшості пацієнтів повна відміна антигіпертензивного лікування неможлива, можна перевести цих хворих на пролонгований верапаміл (Вератард, ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ») та/або α-адреноблокатори.

Якщо вторинну АГ було виключено, слід обрати оптимальне лікування, тобто додати до комбінації ІАПФ/БРА + БКК + діуретик четвертий препарат. Відповідно до вже згаданих рекомендацій таким препаратом є спіронолактон, який у дослідженні PATHWAY показав себе ефективнішим за бісопролол і доксазозин. Авторське дослідження Л.А. Міщенко та співавт. (2018) виявило, що еплеренон не поступається в ефективності спіронолактону в пацієнтів із РАГ. Еплеренон дав змогу досягти цільового офісного АТ у 65,2% хворих, спіронолактон – у 68,2%. Для порівняння: щодо небівололу цей показник дорівнював 53,9%, а щодо моксонідину – 56,2%. У цьому дослідженні було застосовано препарат Еплетор (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»), біоеквівалентний оригінальному препарату.

Найчастіше ускладнення нелікованої РАГ – це інсульт. У всіх пацієнтів, які перенесли інсульт або транзиторну ішемічну атаку, цільовий систолічний АТ має становити 120-130 мм рт. ст. Масштабний метааналіз A.H. Katsanos і співавт. (2017) продемонстрував, що за умови систолічного АТ <130 мм рт. ст. ризик наступного інсульту та серцево-судинної смерті був достовірно меншим, аніж у разі м'якшого контролю АТ. Рекомендована стратегія антигіпертензивної терапії для запобігання інсульту включає блокатори ренін-ангіотензинової системи в поєднанні з БКК або тіазидоподібними діуретиками. Монотерапія наразі застосовується рідко, проте може бути призначена при низькому ризику інсульту й АГ 1 ступеня чи пацієнтам віком ≥80 років й астенічної статури.

Цікаво, що протягом перших 1-3 міс після інсульту у хворих часто спостерігається нижчий рівень АТ, ніж був до цереброваскулярної події. У цих випадках особливо небезпечними є гіпоперфузія мозку та різкі коливання АТ, тому іноді доцільно розпочати післяінсультну антигіпертензивну терапію з одного препарату (однієї діючої речовини).

Крім контролю АТ, при профілактиці інсультів слід відстежувати ліпідний профіль і рівень глікемії. Цьогорічне дослідження P. Amarenco та співавт. виявило, що досягнення й утримання цільового показника холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) <1,8 ммоль/л у пацієнтів з інсультом зумовлює зниження сумарного ризику серцево-судинних захворювань на 22% порівняно з хворими, в яких цей показник становить 2,3-2,8 ммоль/л. Поза сумнівом, цільовий рівень ХС ЛПНЩ залежить від вихідного ризику пацієнта: для хворих низького ризику цей показник має становити <3,0 ммоль/л, помірного – <2,6 ммоль/л, високого – <1,8 ммоль/л, дуже високого – <1,4 ммоль/л.

Доповідачка представила клінічний випадок: пацієнтці М. віком 58 років після ішемічного атеротромботичного інсульту не було призначено статини, оскільки її рівень ХС ЛПНЩ із показником 3,1 ммоль/л було визнано нормальним як невропатологом, так і сімейним лікарем. Однак за допомогою статинотерапії цей показник удалося знизити до 1,6 ммоль/л, що є адекватнішим для післяінсультного хворого та забезпечує нижчий ризик серцево-судинних подій у майбутньому.

Питання когнітивної функції в пацієнтів з АГ є особливо важливим. Станом на сьогодні існують чіткі рекомендації з лікування деменції, проте помірні порушення когнітивної функції часто залишаються поза увагою лікарів і міжнародних фахових товариств. Однією з можливостей корекції таких порушень є застосування холіну альфосцерату (Центролін, ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»). В авторському дослідженні за участю пацієнтів з АГ і помірною когнітивною дисфункцією включення Центроліну до комплексного лікування (антигіпертензивна терапія, статинотерапія, антитромбоцитарні препарати) зумовлювало достовірне покращення бальної оцінки за Монреальською когнітивною шкалою. Автори зафіксували покращення пам'яті та виконавчих функцій, що обґрунтовує доцільність застосування Центроліну в терапії АГ з початковими когнітивними розладами.

Під час клінічної школи «АГ – коморбідність та супутні стани», що відбулася 8-9 липня, **Лариса Анатоліївна Міщенко** у співавторстві з **лікарем-неврологом ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України», кандидатом медичних наук Іванною Леонідівною Ревенько** представила слухачам доповідь, присвячену зв'язку АГ і стану когнітивної функції.

За даними ВООЗ, сьогодні у світі близько 50 млн людей мають деменцію. Очікується, що до 2030 р. загальна кількість таких пацієнтів зросте до 66 млн, а до 2050 р. – до 115 млн. Згідно з визначенням, деменція – це синдром, зумовлений органічним захворюванням головного мозку, що характеризується порушенням когнітивних сфер (пам'яті, мови, орієнтації, абстрактного мислення, праксису). Порушення можуть бути вираженими настільки, що зумовлюють дезадаптацію в повсякденному житті та професійній діяльності. Найпоширенішими типами деменції є деменція внаслідок хвороби Альцгеймера (60% випадків), судинна деменція, деменція з тільцями Леві, лобово-скронева деменція.

Критеріями діагнозу судинної деменції є:

1) наявність деменції;

2) наявність зв'язку між деменцією та цереброваскулярним захворюванням (розвиток деменції протягом 3 міс після інсульту, раптове погіршення когнітивних функцій із подальшою їх флуктуацією).

Клінічними проявами судинної деменції виступають порушення ходи, нестійкість, часті падіння; порушення сечовипускання (імперативні позиви); розсіяні неврологічні симптоми; емоційні розлади.

Слід виокремити синдром помірних когнітивних порушень, критеріями якого є наявність розладів мислення за скаргами пацієнта чи його родичів, зниження когнітивних функцій порівняно з вихідним рівнем, об'єктивне погіршення пам'яті й інших когнітивних функцій за даними нейропсихологічного тестування, відсутність порушень при звичних видах активності та виникнення їх при складніших видах, відсутність деменції. Серед типових скарг пацієнтів із помірними когнітивними порушеннями спостерігаються зниження концентрації уваги, розсіяність, зниження пам'яті на поточні події, неможливість запам'ятати нові імена чи переказати нещодавно прочитаний текст, труднощі підбирання слів під час розмови, порушення орієнтування в малознайомій місцевості.

Для оцінки когнітивної функції застосовується шкала короткого дослідження психічного статусу (Mini-Mental State Examination, MMSE), що включає 6 субтестів, спрямованих на оцінку різних когнітивних доменів (орієнтація, запам'ятовування, увага та рахунок, пам'ять, мова, конструктивний праксис). Максимальна сума балів за MMSE дорівнює 30, при помірних когнітивних порушеннях оцінка зазвичай становить 25-28 балів, а при деменції – <24 балів.

Перебіг помірних когнітивних порушень дещо відрізняється від деменції. Так, у цьому випадку можливе і прогресування, і стабілізація стану зі спонтанним регресом когнітивного дефіциту, що дуже рідко трапляється при істинній деменції. Для помірних когнітивних порушень характерне збереження критики, тобто пацієнта непокоїть погіршення власного мислення. Натомість за умови деменції критика хворого знижена, а на погіршення мислення переважно звертають увагу його родичі та близькі.

Додаткові обстеження при когнітивних порушеннях (залежно від показань) включають загальний і біохімічний аналіз крові, визначення тиреотропного гормону та гормонів щитоподібної залози, діагностику нейроінфекцій (ВІЛ-інфекція, сифіліс, бореліоз, герпес), нейровізуалізаційні дослідження. Показаннями до проведення комп'ютерної чи магнітно-резонансної томографії головного мозку є ранній початок когнітивних порушень, їх швидке прогресування, паралельний розвиток когнітивних і неврологічних розладів.

Основними чинниками ризику розвитку деменції є АГ, інсульт в анамнезі, цукровий діабет, гіперхолестеринемія в осіб середнього віку. Вагомим предиктором розвитку деменції в майбутньому є підвищений систолічний АТ: жорсткий контроль цього показника забезпечує менший ризик деменції. Що стосується дисліпідемії, то цей стан може спричиняти як розвиток судинної деменції через атеросклероз судин, так і виникнення хвороби Альцгеймера шляхом зниження кліренсу β-амілоїду в мозку.

Крім зазначених факторів ризику та шляхів впливу, існують й інші можливості запобігти погіршенню когнітивних функцій у хворих на АГ. Так, оскільки стабільна робота холінергічної системи є підґрунтям нормального рівня свідомості та пам'яті, емоційної поведінки, спонтанної рухової активності та вольових актів, доцільним є включення до комплексного лікування таких пацієнтів холіну альфосцерату (Центролін, ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»). Механізми дії холіну альфосцерату включають збільшення рівня холіну для синтезу ацетилхоліну, запобігання руйнуванню мембран нейронів, відновлення функціональної активності нейронів і синаптичної трансмісії.

При холінергічній недостатності спостерігається явище т. зв. автоканібалізму клітинних мембран, оскільки в такому випадку вільний холін утворюється з фосфатидилхоліну власних мембран. Цей несприятливий феномен обґрунтовує доцільність призначення екзогенного холіну. Вже через 2 тиж лікування Центроліном у пацієнтів з АГ спостерігається достовірне покращення когнітивної функції. Слід зауважити, що для виробництва Центроліну використовується субстанція європейського походження (Euticals SpA, Італія).

На етапі початкових когнітивних порушень специфічна терапія не призначається, тому покращення роботи холінергічної системи слід досягати іншими методами. Холіну альфосцерат (Центролін), потрапляючи до організму, розпадається на холін (попередник головного медіатора нейротрансмісії ацетилхоліну) та гліцерофосфат (важливий компонент мембран нейронів). Застосування Центроліну сприяє покращенню стану таких когнітивних доменів, як зорове сприйняття, вербальна функція, орієнтація тощо.

Отже, тактика запобігання розвитку когнітивних порушень при АГ включає здоровий спосіб життя, контроль АТ, статинотерапію та застосування додаткових лікувально-профілактичних можливостей. Помірні когнітивні порушення потребують вчасної діагностики та призначення препаратів патогенетичної дії, що дадуть змогу протидіяти розвитку деменції.

Підготувала ***Лариса Стрільчук***

Лімфатичні набряки в осіб похилого віку: етіологія, діагностика та консервативне лікування

Британське дослідження показало, що поширеність хронічного набряку в загальній популяції становить близько 1,33 випадку на 1 тис. осіб, утім, у віковій групі понад 65 років цей показник є значно вищим: 5,4/1000. При цьому більшу схильність до набряків зафіксовано в жінок (2,15/1000 проти 0,47/1000 для чоловіків).

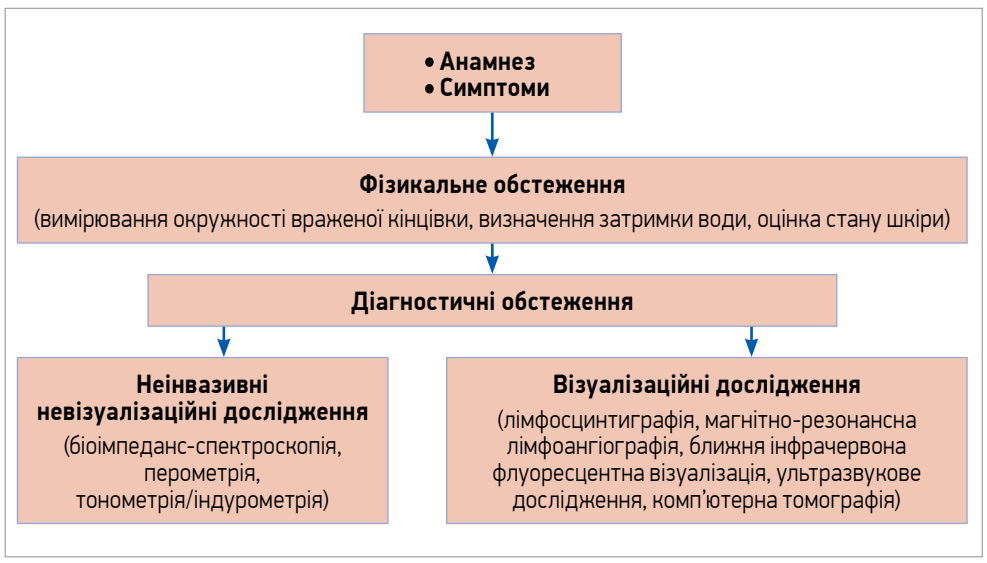
Набряк є не лише косметичною проблемою, адже він супроводжується низкою надзвичайно тяжких клінічних наслідків. Разом із тим, як зауважили C.J. Moffatt і співавт., відповідне лікування отримували лише 64% осіб із набряками. У 29% проаналізованих хворих протягом останнього року мали місце гострі інфекційні процеси уражених ділянок, >80% пацієнтів були змушені взяти лікарняний із приводу набряку. Якість життя пацієнтів із хронічними набряками була нижчою за норму, близько половини хворих відзначали асоційований із набряком біль або значний дискомфорт (Moffatt C.J. et al., 2003). Інше дослідження виявило ще більшу частоту набряків серед осіб похилого та старечого віку: в загальній популяції вона дорівнювала 3,93/1000, натомість серед пацієнтів віком ≥85 років – 28,75/1000 (Moffatt C.J. et al., 2017).

Незважаючи на значну розповсюдженість набряків серед людей похилого віку – основного контингенту пацієнтів сімейного лікаря та терапевта, – цій проблемі приділяється недостатньо уваги. Часто і хворі, і медичні працівники ігнорують набряк аж до появи таких ускладнень, як незворотні зміни уражених тканин, хронічні рани, інфекційні процеси підшкірної жирової клітковини чи втрата функції кінцівки (Moffatt C.J. et al., 2019).

Щодо виникнення набряків окреслено надзвичайно широкий спектр причин. У деяких клінічних ситуаціях, передусім при веденні літніх пацієнтів із множинними коморбідними станами, етіологія хронічного набряку може бути комплексною. Наприклад, в одного хворого поєднується тривала іммобілізація чи малорухливий спосіб життя, серцева недостатність, хронічна венозна гіпертензія та прийом ліків, які спричиняють появу набряків. У зв'язку з цим поняття хронічного набряку є так званим парасольковим терміном, який включає лімфатичний набряк (ЛН), венозний набряк, хронічний набряк при іммобілізації, набряк при ракових пухлинах і метастазах, ожирінні, рідкісних судинних мальформаціях тощо (Moffatt C.J. et al., 2019).

Слід зауважити, що протягом останніх років дещо змінилася парадигма фізіології утворення та дренування рідини в тканинах організму. На сьогодні науковці підтримують концепцію, що в усіх видах хронічного набряку беруть участь розлади функціонування лімфатичної системи (Levick J.R., Michel C.C., 2010).

Загалом ЛН являє собою накопичення в тканинах багатої на білок рідини. Лімфатичні судини мають накопичувати надлишкову рідину та транспортувати її в загальний кровоток, але за умови порушення функцій цих судин дренування погіршується (Kayıran O. et al., 2017). Набряк є наслідком дисбалансу капілярної фільтрації та лімфатичного дренування. Так, якщо дренування погіршене, а фільтрація нормальна, розвивається набряк. Якщо фільтрація посилена, лімфатична система працює потужніше, виводячи більшу кількість рідини. У таких умовах набряк виникає лише тоді, коли фільтрація перевищує максимальну дренувальну здатність лімфатичної системи (Moffatt C.J. et al., 2019).



Таблиця. **Стадії ЛН за класифікацією Міжнародного товариства лімфології (Kayıran O. et al., 2017)**

Стадія	Опис	Характеристики
0	Латентна	Дисфункція лімфатичних судин; відсутність видимого набряку
1	Спонтанно зворотний, гостра фаза	Набряк, у ділянці котрого при натисканні утворюється ямка; зворотний при піднімані кінцівки. Зазвичай зранку кінцівка чи інша вражена ділянка має нормальний або майже нормальний об'єм
2	Спонтанно незворотний, хронічна фаза	Набряк губчастої консистенції, в ділянці котрого при натисканні не утворюється ямка. На цій стадії розвивається фіброз – ущільнення та затвердіння враженої ділянки
3	Елефантіаз; незворотний, кінцева стадія	Незворотний набряк, зазвичай дуже значний. Тканини є твердими (фіброзованими) та погано відповідають на консервативне лікування. Зазвичай необхідне хірургічне втручання

Для ЛН може бути первинним і вторинним. Первинний ЛН є наслідком аномалій розвитку лімфатичних судин та/або вузлів (аплазія, атрезія, гіпоплазія, гіперплазія, лімфангіома, комбіновані диспластичні синдроми), а вторинний – результатом розладів функціонування лімфатичних судин унаслідок таких патологічних станів, як травми, запальні процеси, пухлини, хірургічні втручання чи інфекції (Apich G., 2018; Kayıran O. et al., 2017). Незалежно від етіології, ЛН характеризується хронічним припуханням, локалізованим болем, атрофічними змінами шкіри та приєднанням вторинного інфікування (Basta M.N. et al., 2014).

Діагностика ЛН передбачає ретельний збір анамнезу, фізикальне обстеження (вимірювання окружності кінцівки, оцінку затримки рідини та стану шкіри) й інструментальні дослідження різного рівня складності (рис.; Kayıran O. et al., 2017). За умови асиметричного набряку диференційний діагноз необхідно проводити з венозним тромбозом, посттромботичним синдромом, травмами, запальним набряком при поліартриті, розривом кісти Бейкера, в разі симетричного – з набряками серцевого, ниркового та печінкового походження. Варто зазначити, що в пацієнтів похилого віку часто має місце змішаний набряк: симетричний унаслідок системного захворювання в поєднанні з асиметричним, зумовленим ЛН (Apich G., 2018).

Залежно від стадії (табл.), ЛН може потребувати консервативного чи хірургічного лікування. Завданнями консервативного лікування є зменшення розміру набряку, нормалізація його консистенції (зменшення затвердіння), покращення насосної функції м'язів і суглобів. Важливо навчити пацієнтів технік самодопомоги (лімфодренажний самомасаж, правильне вдягання компресійних панчіх, вправи для запобігання застою рідини) (Apich G., 2018).

Що стосується медикаментів, то слід пам'ятати, що застосування діуретиків при ЛН недоречне, оскільки сечогінні засоби зменшують уміст рідини в інтерстиційному просторі, не зменшуючи вмісту білка. Своєю чергою, білок спричиняє посилення фіброзу й індурацію набряку (Apich G., 2018).

Із метою покращення тонусу судин традиційно застосовуються препарати біофлавоноїдів, яким властива антиоксидантна, антиангіогенна та протизапальна дії. Флавоноїди також здатні зменшувати затримку рідини та зміцнювати стінку капілярів, що обґрунтовує доцільність їх застосування при набряках різноманітного генезу (Majumdar S., Srirangam R., 2010). Додатковою перевагою біофлавоноїдів є їхня висока безпека, що особливо важливо для осіб похилого віку, часто змушених приймати велику кількість фармацевтичних препаратів.

Препарат Веносміл® («Фаес Фарма», Іспанія) містить 200 мг біофлавоноїду гідросміну в одній капсулі. Добова доза становить 600 мг (1 капсула тричі на день); курс лікування має тривати 2-3 міс. Гідросмін являє собою стандартну суміш 5- і 3'-моно-О-(β-гідроксиетил)-діосміну та 5,3'-ді-О-(β-гідроксиетил)-діосміну. Хоча точний механізм дії гідросміну остаточно не з'ясований, виділяють кілька рівнів дії цього засобу, зокрема зменшення проникності та ламкості капілярів, покращення гемореологічних властивостей (збільшення здатності еритроцитів до деформації та зменшення в'язкості крові), стимуляція скорочення непосмугованої мускулатури венозної стінки, поліпшення циркуляції лімфи (дилатація лімфатичних проток, збільшення швидкості лімфотоку). Веносміл® зменшує клінічні симптоми периферичної венозної недостатності (біль, відчуття важкості, набряки). Препарат довів ефективність у зменшенні лімфодеми (Jiménez Cossío J.A., 1991). Зменшення білкових і лімфатичних набряків при застосуванні Веносмілу пов'язують із посиленням не лише лімфатичного току, а й макрофагального протеолізу (Quintana A., Raczka E., 2010).

Висновки

1. **Хронічні набряки різноманітного генезу (лімфатичні, венозні, внаслідок дисфункції серцево-судинної системи чи онкологічних захворювань) є важливою проблемою медицини загалом і геріатрії зокрема.**
2. **У патогенезі будь-яких набряків має місце компонент лімфатичних розладів.**
3. **На початкових стадіях хронічних набряків застосовується консервативне лікування (лімфодренажний масаж, компресійна терапія, венотоніки).**
4. **Добре вивченими й ефективними препаратами для стимуляції роботи венозно-лімфатичної системи є медикаменти на основі біофлавоноїдів.**
5. **Препарат Веносміл® дає змогу зменшити проникність капілярів, в'язкість крові, поліпшити циркуляцію лімфи, сприяючи усуненню клінічних симптомів набряку.**

Підготувала ***Лариса Стрільчук***

ЗМІСТ

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Андрогенодефицит и кардиоваскулярный риск
И.И. Князькова **28-29**

Надмірна маса тіла в пацієнтів із цукровим діабетом: ризики чи можливості?
Б.М. Маньковський **30**
За матеріалами міжнародної онлайн-конференції «Сучасні підходи до лікування цукрового діабету 2 типу», 14 липня

Школа ендокринології для лікарів загальної практики
В.Л. Орленко, А.М. Соколова, Ю.Б. Бельчіна та ін. **32-33**

Эффект бабочки, или Как с помощью йода и селена предотвратить стихийное бедствие **35**

Как помочь пациенту бросить курить: методические рекомендации **37**

Патологія щитоподібної залози: погляд кардіолога й ендокринолога
Т.Ю. Юзвенко, Л.А. Міщенко **39**

Диагностика и мониторинг сахарного диабета с позиций лабораторной аналитики **40**

Скрининг депрессии, тревоги и когнитивных нарушений у больных сахарным диабетом **41**

Ендокринологія • Дайджест **42**

Новий аналіз дослідження ReFLeCT: переведення на інсулін деглюдек знижує ризик гіпоглікемій незалежно від застосованого визначення гіпоглікемії та характеристик пацієнтів
Г.В. де Вальк, М. Фехер, Т.К. Гансен та ін. **43**

Проблема гіпоглікемії: як допомогти пацієнту?
Б.М. Маньковського, А.М. Урбанович, Я.М. Лутай та ін. **45-47**
За матеріалами наради експертів, 24 липня, м. Київ

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Корекція моторики як наріжний камінь лікування функціональних розладів гастродуоденальної зони
В.В. Чернявський, Л.Л. Павловський **49-50**

Безглютенове та безмолочне харчування
О.В. Солдатова **51**
За матеріалами онлайн-школи практичної майстерності лікаря (з міжнародною участю) «Проблемні питання дитячої гастроентерології, нефрології та кардіології»

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

Перший представник молекули цефдінір в Україні
І.Г. Березняков **52-55**

АЛЕРГОЛОГІЯ

Сучасні питання алергології
Л.І. Романюк, В.В. Чоп'як, І.В. Гогунська та ін. **56-57**
За матеріалами онлайн-конференції Dnipro Allergo Summit, 24-25 червня

ОПЕРАТИВНО ПРО ГОЛОВНЕ

НОВИНИ FDA

FDA затвердило перший пероральний препарат для лікування спінальної м'язової атрофії

7 серпня Управління з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (US Food and Drug Administration – FDA) схвалило препарат Еврисді/ Evrysdi (рисдиплам) для лікування спінальної м'язової атрофії (СМА) в пацієнтів віком від 2 місяців.

СМА – рідкісне й часто летальне генетичне захворювання, що вражає рухові нейрони спинного мозку та зумовлює наростання м'язової слабкості. Еврисді – другий схвалений у світі препарат для терапії СМА та перший – із пероральним способом застосування.

Препарат Еврисді містить (як активну речовину) сплайсинговий РНК-модифікатор фактора виживання мотонейронів. Ефективність та безпечність препарату для лікування пацієнтів оцінювалися під час двох окремих клінічних випробувань залежно від типу СМА. Відкрите дослідження застосування препарату для лікування форми СМА з ранньою маніфестацією включало 21 пацієнта (середній вік – 6,7 місяця на початок дослідження). Ефективність оцінювалася за такими показниками: здатність сидіти без підтримки протягом мінімум 5 с, а також здатність перебувати без постійної штучної вентиляції легень. Після 12 місяців лікування 41% пацієнтів були здатні самостійно сидіти понад 5 с, що істотно відрізняється від показників при природному прогресуванні захворювання. Через понад 23 місяці лікування 81% пацієнтів були живі та не потребували постійної вентиляції легень.

Випробування ефективності застосування препарату для лікування СМА з пізньою маніфестацією проводилося як рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження, до якого було залучено 180 пацієнтів віком від 2 до 25 років. Первинною кінцевою точкою дослідження був показник моторної функції за шкалою MFM-32 (Motor Function Measurement-32) через рік після початку випробування. У добровольців, які отримували препарат Еврисді, спостерігалося збільшення показників моторної функції в середньому на 1,36 бала за шкалою MFM-32, а в добровольців, котрі отримували плацебо, – погіршення на 0,19 бала.

Загальними побічними ефектами препарату були жар, діарея, висипання, виразки в роті, суглобовий біль, інфекції сечовивідних шляхів; додаткові побічні ефекти в групі пацієнтів, які страждають на СМА з ранньою маніфестацією, – інфекції верхніх дихальних шляхів, пневмонія, закреп, блювання.

Еврисді був схвалений для продукції фармацевтичної компанії Genentech Inc. і отримав статус орфанного препарату.

Офіційний сайт FDA: www.fda.gov

Підготувала ***Ольга Татаренко***

Дж.Э. Тривакс, П.А. Мак-Каллоу, США

Кардиомиопатия Фидиппида: обзор литературы и описание клинического случая

Дж.Э. Тривакс

В 490 г. до н. э. персы под предводительством царя Дария I напали на греков, армия которых по своей численности значительно уступала силам противника. Перед началом битвы в Спарту с просьбой о помощи был отправлен 40-летний афинский гонец Фидиппид, которому пришлось пробежать по гористой местности около 75 миль. Хотя спартанцы и согласились помочь греческой армии, сделать это незамедлительно по религиозным мотивам не смогли. Фидиппид был вынужден возвратиться в Марафон, преодолев, таким образом, 150 миль менее чем за 2 дня. Однако, пока Фидиппид бежал в Марафон, греки разбили армию персов, поэтому из Марафона гонец сразу же направился в Афины, расположенные в 26,2 мили, чтобы поведать всем грекам о победе. Прибежав в Афины, Фидиппид поднял руки и воскликнул: «Мы победили!», после чего рухнул замертво. Гибель Фидиппида считается первым документально подтвержденным случаем внезапной сердечной смерти у бегуна на длинные дистанции. С тех пор было описано множество сердечных осложнений у спортсменов, связанных с их профессиональной деятельностью (Thompson P., Venero H., 2009).

Внезапная смерть вследствие чрезмерной физической нагрузки

Единое мнение об этиологии внезапной смерти, наступающей после чрезмерной физической нагрузки, отсутствует (Douglas P. et al., 1987; Westrol M. et al., 2010; Giada F. et al., 2010). Внимание, как правило, привлекают гипертрофическая кардиомиопатия, аномалии венечных артерий, ранняя ишемическая болезнь сердца и острая ишемия миокарда. В то же время, согласно новым данным, значительная по своей интенсивности и повторяющаяся физическая нагрузка сама по себе может вызвать особую форму кардиомиопатии (Mohlenkamp S. et al., 2008). Установлено, что у атлетов происходит расширение камер сердца, гипертрофируется стенка левого желудочка, а также увеличивается частота предсердных и желудочковых аритмий (Heidbuchel H. et al., 2003; Karjalainen J. et al., 1998). В исследовании J. Trivax и соавт. (2010), которые использовали данные аутопсии и магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с гадолинием, морфологическим субстратом, было показано, что повышенный риск внезапной сердечной смерти при отсутствии ее явных причин у бегунов на длинные дистанции обусловлен очаговым фиброзом миокарда. В настоящей публикации состояние, вызванное повышенным сердечным выбросом, который приводит у предрасположенных лиц к преходящей дилатации камер сердца и возникновению очагов миокардиального фиброза, обозначено термином «кардиомиопатия Фидиппида». Ниже приведено собственное наблюдение случая внезапной сердечной смерти, наступившей вследствие этой патологии у спортсмена-любителя.

Тренировки и бег на длинные дистанции

В 1975 г. в США марафонский забег совершили 25 тыс. человек. В последующие десятилетия бег на длинные дистанции завоевывал все большую популярность (в 2010 г. марафонцев насчитывалось уже 468 тыс.), однако это сопровождалось увеличением частоты внезапной смерти – ее риск во время марафонского забега составляет 0,8 случая на 100 тыс. человек (Redelmeier D., Greenwald J., 2007). Несмотря на то что степень риска при этом не изменилась, абсолютный показатель смертности с увеличением количества участников повысился (USA Marathoning, 2008). Термин «кардиомиопатия Фидиппида» предложен для тех случаев, когда развитие сердечной патологии (миокардиального фиброза, предсердных и желудочковых аритмий), а также наступление внезапной смерти связано с интенсивными тренировками и состязаниями, в частности с марафонским бегом.

Патогенез кардиомиопатии Фидиппида

Часть марафонцев тренируются годами, однако у многих спортсменов длительность таких тренировок составляет от 18 до 20 нед – срок, рекомендуемый в интернет-ресурсах и популярной литературе. Режим тренировок разных атлетов существенно отличается по количеству тренировочных дней, дистанции пробега за неделю, а также по длительности восстановительного периода. Как следствие, бегуны на марафонские дистанции к моменту забега имеют различное состояние здоровья. Впрочем, каковы бы ни были тренировочный режим и здоровье спортсмена, его сердце всегда подвергается высокой пред- и постнагрузке, в результате чего левый желудочек дилатируется, его стенка утолщается, а масса увеличивается.

Бег на длинную дистанцию обусловливает множество изменений в организме человека, приводящих к повреждению сердца. К таким изменениям, в частности, относят повышенное высвобождение катехоламинов, вызывающее коронарную вазоконстрикцию; тахикардию, снижающую время диастолического наполнения и увеличивающую потребность миокарда в кислороде; нарушения обмена свободных жирных кислот; лактацидотические сдвиги; расстройства метаболизма в целом (La Gerche A. et al., 2008). На этом фоне у предрасположенных лиц требования, предъявляемые к работе сердца во время марафонского забега, оказываются чрезмерными. Возрастает пред- и постнагрузка на правый желудочек, который дилатируется и растягивается (Krip B. et al., 1997). У менее тренированных лиц изменения могут оказаться более выраженными (Neilan T. et al., 2006). Дилатация и гипокинез правых отделов сердца, наступающие после продолжительной и интенсивной нагрузки, были продемонстрированы при проведении МРТ (Trivax J. et al., 2010; Breuckmann F. et al., 2009). Диастолическая дисфункция часто наблюдается как у молодых атлетов, так и у спортсменов старшего возраста (Knebel F. et al., 2009). Показано высвобождение ряда сердечных биомаркеров, например миоглобина, сердечного тропонина I, креатинкиназы, сердечной фракции креатинкиназы и натрийуретического пептида типа B (Fortescue E. et al., 2007). Кроме того, снижается объем циркулирующей крови и уменьшается клубочковая фильтрация, что влечет за собой повышение концентрации в сыворотке крови азота мочевины, креатинина и цистатина C (McCullough P. et al., 2011). В течение восстановительного периода после марафонского забега геометрия сердца возвращается к исходной.

Таким образом, у многих спортсменов на фоне тренировок и марафонских забегов наблюдаются циклические изменения, которые заключаются в повреждении и последующем восстановлении структуры и функции сердца.

Стойкие морфологические изменения сердца как следствие повторной дилатации камер, геометрия которых спустя некоторое время возвращается к исходной, возможны лишь в случае индивидуальной предрасположенности спортсмена (Mousavi N. et al., 2009). Преходящее повышение уровня сердечного тропонина и натрийуретического пептида типа B отмечается примерно у трети бегунов на длинные дистанции, причем эти нарушения не зависят от состояния здоровья, скорости бега и тренированности атлета (Trivax J. et al., 2010). Пока не установлено, развивается ли у этих лиц очаговый фиброз в миокарде, который не сопровождается какими-либо клиническими проявлениями и, очевидно, формируется в течение многих лет. При возникновении желудочковых аритмий и/или наступлении внезапной сердечной смерти можно диагностировать кардиомиопатию Фидиппида – заболевание с летальным исходом. Следовательно, лицам, которые занимаются видами спорта, сопряженными с чрезмерными физическими нагрузками, в частности марафонским бегом, требуются регулярные медицинские осмотры. Цель их проведения должна заключаться в оценке риска развития кардиомиопатии Фидиппида, а также во взвешенном подходе к выбору методов исследования, позволяющих верифицировать указанный диагноз.

Исследования на животных моделях

В исследованиях на крысах было показано, что продолжительные и интенсивные физические нагрузки приводят к повышенной экспрессии трансформирующего фактора роста-β_1 в правом и левом предсердиях, а также в правом желудочке. Это, в свою очередь, стимулирует выработку коллагена сердечными миофибробластами, в результате чего формируются очаги фиброза (Benito B. et al., 2011). Кроме того, у животных, подвергавшихся чрезмерным физическим нагрузкам, отмечались нарушения регуляции экстрацеллюлярного матрикса с увеличением экспрессии фибронектина-1, коллагена, металлопротеиназы-2 и тканевого ингибитора металлопротеиназы-1, что обусловливало повышение жесткости миокарда (рис. 1) (Kwak H. et al., 2011).

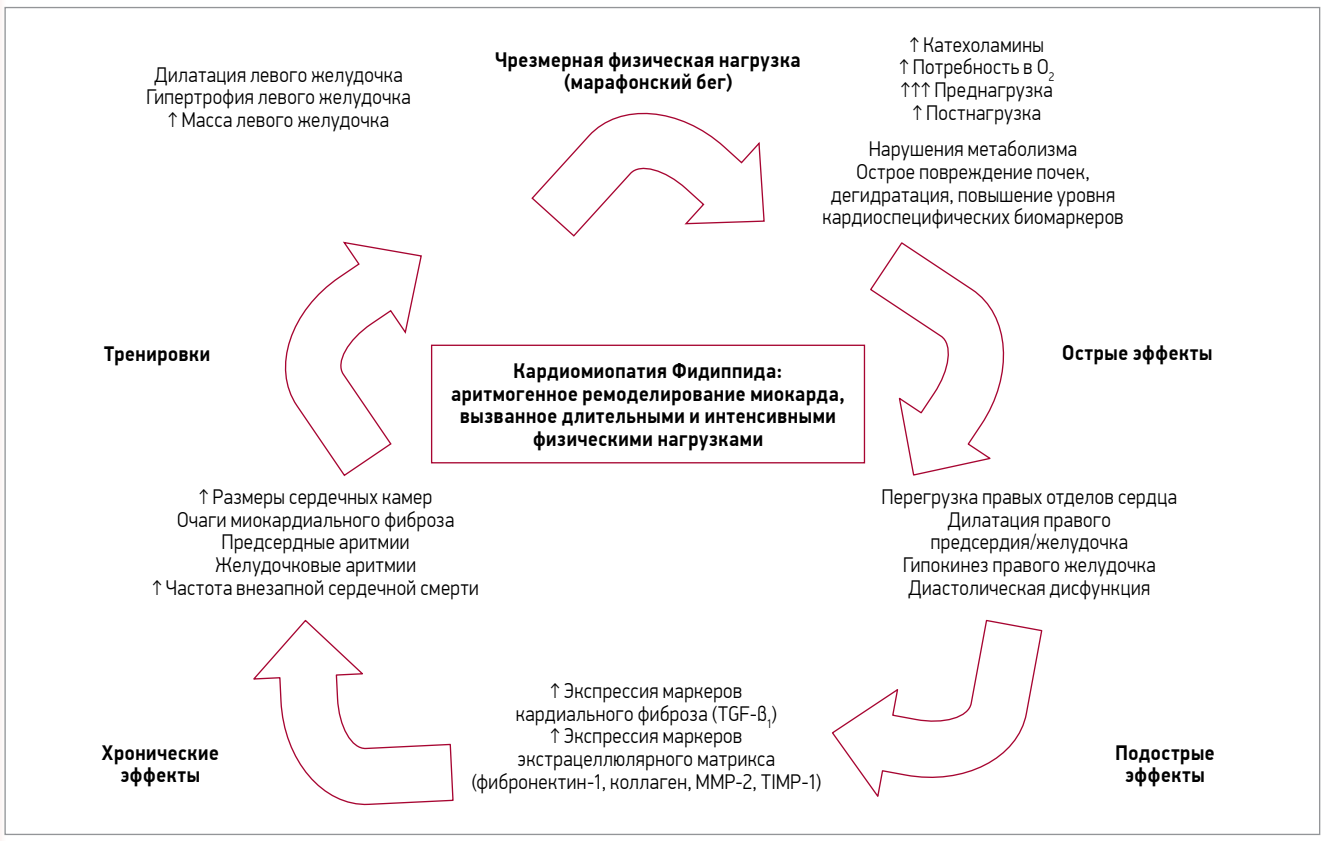


Рис. 1. Авторская схема патогенеза кардиомиопатии Фидиппида

Примечания: TGF-β_1 – трансформирующий фактор роста-β_1; MMP-2 – матриксная металлопротеиназа-2; TIMP-1 – тканевый ингибитор металлопротеиназы-1.

Стратификация риска у бегунов на длинные дистанции

Исследования, в которых оценивались бы методы скрининга кардиомиопатии Фидиппида, до настоящего времени не проводились. Можно предположить, что для определения риска развития этой патологии либо распознавания ее субклинических проявлений следует использовать сердечные биомаркеры и современные визуализирующие методы. Лиц, которые занимаются бегом на длинные дистанции либо любыми другими видами спорта, ассоциирующимися с повышением сердечного выброса на протяжении достаточно продолжительного времени (нескольких часов), целесообразно обследовать для того, чтобы исключить распространенные сердечно-сосудистые заболевания, предрасполагающие к ишемии миокарда либо аритмиям, индуцируемым физической нагрузкой (McCullough P., 2010). Известно, что длительные и интенсивные нагрузки сами по себе могут вызывать кардиомиопатию, хотя допускается и определенное влияние ишемии, роль которой, однако, окончательно не выяснена (Rowe W., 1991). Очаги фиброза легко выявляют с помощью МРТ с поздним гадолиниевым усилением, причем установлено, что такая находка служит предиктором развития тяжелых аритмий сердца (Drezner J., 2008). Кроме того, данный метод ввиду его существенных преимуществ перед эхокардиографией позволяет диагностировать гипертрофическую кардиомиопатию, аномалии коронарных артерий, патологию аорты при синдроме Марфана (Prakken N. et al., 2009). Нельзя также исключить то, что повышение уровня сердечных биомаркеров на фоне длительной нагрузки может служить предиктором развития кардиомиофиброза в будущем. Особенно интересным маркером представляется продукт синтеза сердечных макрофагов галектин-3, прогностическая значимость которого при сердечной недостаточности была установлена недавно (de Boer R. et al., 2010). Показано, что галектин-3 стимулирует секрецию фибробластами субстрата кардиомиофиброза – проколлагена I. Его молекулы, «сшиваясь» между собой, образуют зрелый коллаген.

Клинический случай

Мужчина в возрасте 50 лет, ранее здоровый, участник многочисленных полумарафонских забегов. Аэробные нагрузки выполнял дважды в день, 6 дней в неделю. Почувствовал себя плохо, управляя автомобилем, примерно через 12 ч после завершения разминки. На электрокардиограмме (ЭКГ), снятой бригадой скорой медицинской помощи, была зарегистрирована фибрилляция желудочков (рис. 2), в связи с чем успешно провели сердечно-легочную реанимацию и электрическую кардиоверсию. Пациент был интубирован и переведен на искусственную вентиляцию легких.

В лечебном учреждении осуществлялась терапевтическая гипотермия. Уровни электролитов и креатинкиназы в крови были в пределах нормы. Концентрация тропонина I (0,06 нг/мл) находилась в «серой зоне». На ЭКГ – синусовый ритм и диффузные неспецифические изменения сегмента ST (рис. 3). Удлинение интервала QT не зафиксировано. Данные выполненной в М-режиме эхокардиографии свидетельствовали о сохранной функции левого и правого желудочков, отсутствии патологического расширения сердечных камер и обструкции выносящего тракта левого желудочка, нормальной подвижности митрального клапана. Согласно результатам катетеризации сердца патологические изменения в коронарных артериях не обнаружены (рис. 4). В ходе вентрикулографии левого желудочка выявлены его гипертрофия (увеличение папиллярных мышц) и гиперкинез (рис. 5). При проведении МРТ сердца были установлены незначительная гипертрофия левого желудочка (масса миокарда – 166,2 г) и сохранная функция сердца. Применение гадолиния позволило визуализировать в основании передней части межжелудочковой перегородки очаги внутримиокардиального фиброза (рис. 6), который был расценен как возможный субстрат желудочковой аритмии и остановки сердца.

Рис. 2. ЭКГ, снятая бригадой скорой медицинской помощи

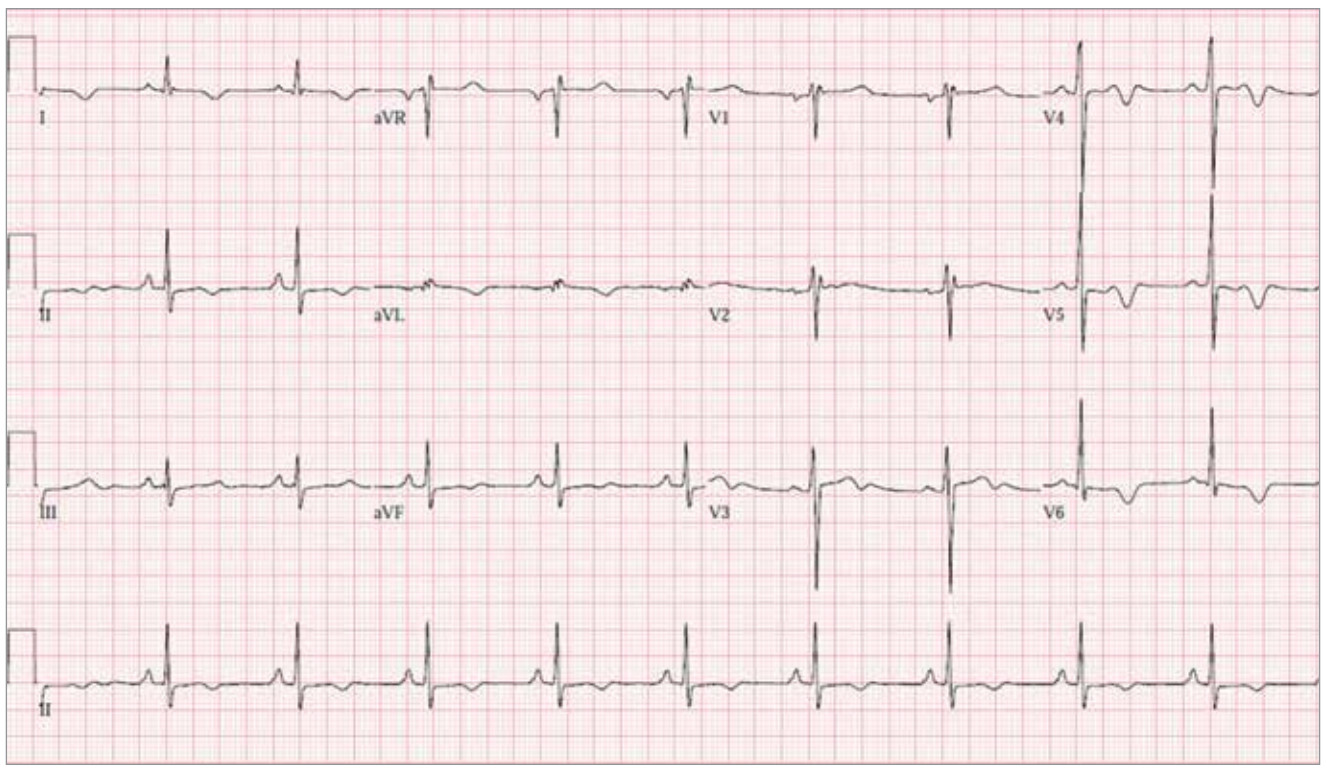


Рис. 3. ЭКГ, снятая после проведения успешной сердечно-легочной реанимации

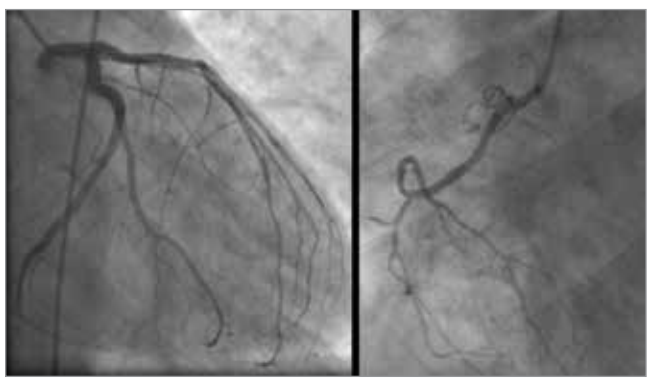


Рис. 4. Коронарная ангиограмма

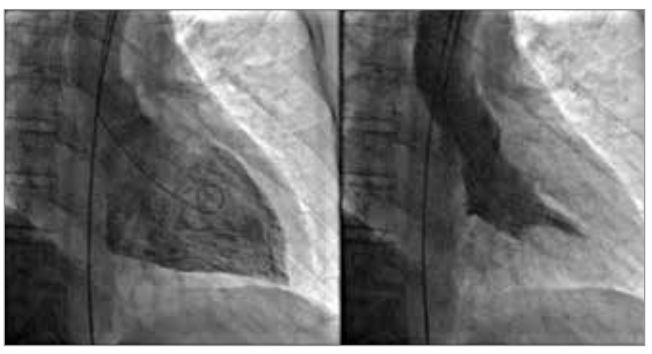


Рис. 5. Вентрикулограмма: гиперкинез левого желудочка, фракция выброса – 75%

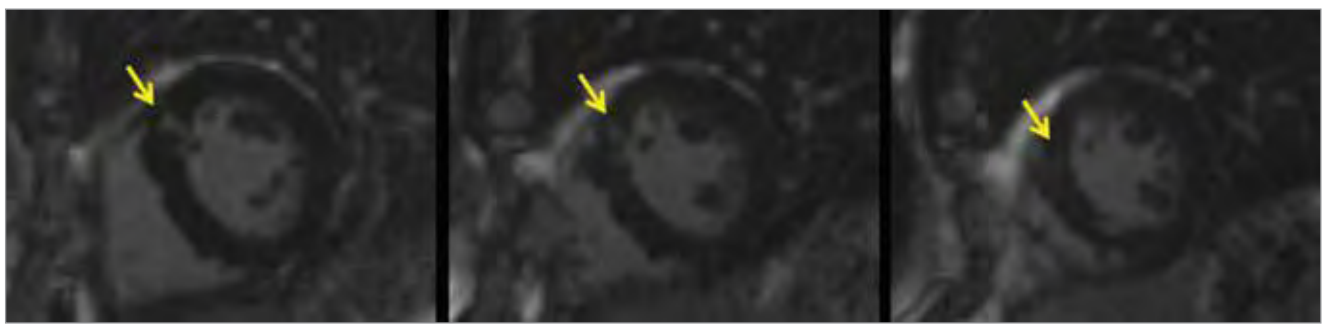


Рис. 6. МРТ сердца с поздним гадолиниевым усилением: небольшой очаг фиброза в зоне межжелудочковой перегородки

У больного наступил полный регресс неврологической симптоматики, и еще до выписки из стационара ему был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор.

Представленное наблюдение является первым современным описанием случая внезапной сердечной смерти, наступившей спустя некоторое время после интенсивной физической нагрузки. Данное исследование поднимает вопрос о необходимости учитывать индивидуальную предрасположенность к развитию кардиомиофиброза и фатальных аритмий у лиц, подвергающихся чрезмерным физическим нагрузкам, в частности спортсменов.

Для определения механизмов формирования и клинических особенностей кардиомиопатии Фидиппида необходимы дальнейшие исследования. Следует также отметить, что физические нагрузки, требующиеся для поддержания здорового образа жизни, не должны быть длительными и чрезмерно интенсивными.

Литература

1. Thompson P.D., Venero H.C. A history of medical reports on the Boston Marathon: 112 years and still running. Med. Sci. Sports Exerc. 2009; 41: 1341-1348.
2. Douglas P.S., O'Toole M.L., Hiller W.D. et al. Cardiac fatigue after prolonged exercise. Circulation. 1987; 76: 1206-1213.
3. Westrol M.S., Kapitanyan R., Marques-Baptista A. et al. Causes of sudden cardiac arrest in young athletes. Postgrad. Med. 2010; 122: 144-157.
4. Giada F., Biffi A., Cannom D.S. et al. Sports and arrhythmias: a report of the International Workshop Venice Arrhythmias 2009. Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. 2010; 17: 607-612.
5. Möhlenkamp S., Lehmann N., Breuckmann F. et al.; Marathon Study Investigators; Heinz Nixdorf Recall Study Investigators. Running: the risk of coronary events: prevalence and prognostic relevance of coronary atherosclerosis in marathon runners. Eur. Heart J. 2008; 29: 1903-1910.
6. Heidbuchel H., Hoogsteen J., Fagard R. et al. High prevalence of right ventricular involvement in endurance athletes with ventricular arrhythmias: role of an electrophysiologic study in risk stratification. Eur. Heart J. 2003; 24: 1473-1480.
7. Karjalainen J., Kujala U.M., Kapiro J. et al. Lone atrial fibrillation in vigorously exercising middle aged men: case-control study. BMJ. 1998; 316: 1784-1785.
8. Trivax J.E., Franklin B.A., Goldstein J.A. et al. Acute cardiac effects of marathon running. J. Appl. Physiol. 2010; 108: 1148-1153.
9. Redelmeier D.A., Greenwald J.A. Competing risks of mortality with marathons: retrospective analysis. BMJ. 2007; 335: 1275-1277.
10. USA Marathoning: 2007. Overview. http://www.marathonguide.com/features/Articles/2007RecapOverview.cfm. Accessed December 12, 2008.
11. La Gerche A., Connelly K.A., Mooney D.J. Biochemical and functional abnormalities of left and right ventricular function after ultra-endurance exercise. Heart. 2008; 94: 860-866.
12. Krip B., Gledhill N., Jamnik V. et al. Effect of alterations in blood volume on cardiac function during maximal exercise. Med. Sci. Sports Exerc. 1997; 29: 1469-1476.
13. Neilan T.G., Januzzi J.L., Lee-Lewandrowski E. et al. Myocardial injury and ventricular dysfunction related to training levels among nonelite participants in the Boston marathon. Circulation. 2006; 114: 2325-2333.
14. Breuckmann F., Möhlenkamp S., Nassenstein K. et al. Myocardial late gadolinium enhancement: prevalence, pattern, and prognostic relevance in marathon runners. Radiology. 2009; 251: 50-57.
15. Knebel F., Schimke I., Schroeckh S. et al. Myocardial function in older male amateur marathon runners: assessment by tissue Doppler echocardiography, speckle tracking, and cardiac biomarkers. J. Am. Soc. Echocardiogr. 2009; 22: 803-809.
16. Fortescue E.B., Shin A.Y., Greenes D.S. et al. Cardiac troponin increases among runners in the Boston Marathon. Ann. Emerg. Med. 2007; 49: 137-143.
17. McCullough P.A., Chinnaiyan K.M., Gallagher M.J. et al. Changes in renal markers and acute kidney injury after marathon running. Nephrology (Carlton). 2011; 16: 194-199.
18. Mousavi N., Czarneck A., Kumar K. et al. Relation of biomarkers and cardiac magnetic resonance imaging after marathon running. Am. J. Cardiol. 2009; 103: 1467-1472.
19. Benito B., Gay-Jordi G., Serrano-Mollar A. et al. Cardiac arrhythmogenic remodeling in a rat model of long-term intensive exercise training. Circulation. 2011; 123: 13-22.
20. Kwak H.B., Kim J.H., Joshi K. et al. Exercise training reduces fibrosis and matrix metalloproteinase dysregulation in the aging rat heart. FASEB J. 2011; 25: 1106-1117.
21. McCullough P.A. Integration of the clinical laboratory in cardiovascular medicine. Rev. Cardiovasc. Med. 2010; 11 (suppl. 2): S1-S2.
22. Rowe W.J. A world record marathon runner with silent ischemia without coronary atherosclerosis. Chest. 1991; 99: 1306-1308.
23. Drezner J.A. Contemporary approaches to the identification of athletes at risk for sudden cardiac death. Curr. Opin. Cardiol. 2008; 23: 494-501.
24. Prakken N.H., Velthuis B.K., Cramer M.J. et al. Advances in cardiac imaging: the role of magnetic resonance imaging and computed tomography in identifying athletes at risk. Br. J. Sports Med. 2009; 43: 677-684.
25. de Boer R.A., Yu L., van Veldhuisen D.J. Galectin-3 in cardiac remodeling and heart failure. Curr. Heart Fail. Rep. 2010; 7: 1-8.

Статья печатается в сокращении.

Trivax J.E., McCullough P.A. Phidippides cardiomyopathy: a review and case illustration. doi: 10.1002/clc.20994.

Перевел с англ. ***Глеб Данин***

ВІДТЕПЕР#
ESC РЕКОМЕНДУЄ
ПРИ хІХС[1]

НА 736 БІЛЬШЕ
ЩАСЛИВИХ МОМЕНТІВ РАЗОМ
ІЗ РОДИНОЮ

ЗАВДЯКИ НАДІЙНОМУ ЗАХИСТУ*
ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ ІЗ хІХС

Ксарелто® 2,5 мг із АСК:
- **більш ефективний захист* від серйозних серцево-судинних подій у порівнянні з АСК зі сприятливим профілем безпеки[2,3]**
- **користь від терапії постійно зростає при тривалому прийомі, в той час як ризик кровотеч залишається сталим[4]**

23%
зниження загальної смертності
Зниження відносного ризику смерті від будь-яких причин[b,3]

АСК
100 мг 1 р/д[a,2]

Ксарелто®
2,5 мг 2 р/д

Подвійна дія. Подвійна перевага[b]

КСАРЕЛТО® Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 2,5 мг.
1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 2,5 мг ривароксабану.
Будь ласка, зверніть увагу! Повна інформація викладена в Інструкції з медичного застосування препарату, також її можна отримати в ТОВ «БАЙЄР».
Показання: Препарат Ксарелто® призначати у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) або у комбінації з АСК та клопідогрелем або тиклопідином для профілактики атеротромботичних явищ у дорослих пацієнтів після перенесеного гострого коронарного синдрому (ГКС) з підвищеним рівнем серцевих біомаркерів. Препарат Ксарелто® призначати у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) для профілактики атеротромботичних явищ у дорослих пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) або симптомним захворюванням периферичних артерій (ЗПА) з високим ризиком ішемічних явищ. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до ривароксабану або до допоміжних речовин препарату. Клінічно значуща активна кровотеча. Ушкодження або стани, що супроводжуються значним ризиком розвитку кровотеч. Вони можуть включати наявні на даний момент або нещодавно виявлені виразки шлунково-кишкового тракту, злоякісні новоутворення з високим ризиком кровотеч, нещодавно перенесену травму головного або спинного мозку, нещодавно перенесене оперативне втручання на головному, спинному мозку чи очах, нещодавній внутрішньочерепний крововилив, виявлене чи підозруване варикозне розширення вен стравоходу, артеріовенозні мальформації, аневризми судин або значні внутрішньоспінальні чи внутрішньоцеребральні судинні аномалії. Одночасне застосування з будь-якими іншими антикоагулянтами, наприклад з нефракціонованим гепарином, низькомолекулярними гепаринами (еноксапарин, дальтепарин), похідними гепарину (фондапаринукс), пероральними антикоагулянтами (варфарин, дабігатрану етексилат, апіксабан), окрім специфічних обставин переходу на антикоагулянтну терапію або випадків, коли нефракціонований гепарин призначають у дозах, необхідних для забезпечення функціонування катетера центральних вен чи артерій. Супутня терапія ГКС з використанням антиагрегантних засобів у пацієнтів з інсультом або транзиторною ішемічною атакою (ТІА) в анамнезі. Супутня терапія ІХС/ЗПА з використанням АСК у пацієнтів із геморагічним або лакунарним інсультом в анамнезі або з будь-яким інсультом, перенесеним протягом останнього місяця. Захворювання печінки, що асоціюються з коагулопатією та клінічно значущим ризиком розвитку кровотеч, у тому числі цироз печінки класу В та С за класифікацією Чайлда–П'ю. Період вагітності або годування груддю. **Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому:** Безпеку ривароксабану вивчали в 12 дослідженнях III фази з участю 34 859 пацієнтів, які отримували терапію ривароксабаном. Найчастіше у пацієнтів, які отримували ривароксабан, повідомляли про такі відзначені побічні реакції, як кровотечі. Найчастішими (≥4 %) були повідомлення про носові кровотечі (5,8 %) та кровотечі шлунково-кишкового тракту (4,1 %). Загалом, у близько 65 % пацієнтів, які отримали принаймні одну дозу ривароксабану, відзначалися побічні реакції. Майже у 21 % пацієнтів спостерігалися побічні реакції, які, на думку дослідників, були пов'язані з терапією препаратом. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування препарату. **Особливості застосування/Застереження:** У пацієнтів з ГКС вивчалися ефективність та безпека застосування препарату Ксарелто® 2,5 мг разом з антитромбоцитарним засобом АСК або АСК з клопідогрелем/тиклопідином. Лікування в комбінації з іншими антиагрегантними препаратами, наприклад празугрелем або тикагрелором, не досліджували і тому не рекомендується застосовувати таку терапію. У пацієнтів з високим ризиком ішемічних явищ з ІХС/ЗПА ефективність та безпека препарату Ксарелто® 2,5 мг досліджувалися тільки при застосуванні у комбінації з АСК. Упродовж періоду лікування рекомендується клінічний нагляд, що відповідає практиці застосування антикоагулянтів. Детальна інформація про особливості застосування міститься в інструкції для медичного застосування препарату. **Дозування.** Рекомендована доза 2,5 мг 2 рази на день. Гострий коронарний синдром. Пацієнти, які приймають препарат Ксарелто® 2,5 мг 2 рази на добу також повинні приймати АСК у добовій дозі 75–100 мг чи АСК у добовій дозі 75–100 мг разом із клопідогрелем у добовій дозі 75 мг або зі стандартною добовою дозою тиклопідину. Необхідно регулярно проводити оцінку лікування у кожного окремого пацієнта, враховуючи співвідношення ризиків розвитку ішемічних порушень та кровотеч. Зважаючи на обмежений досвід застосування препарату протягом періоду до 24 місяців, рішення про тривалість лікування понад 12 місяців приймається в індивідуальному порядку. Застосування препарату Ксарелто® слід розпочинати одразу після стабілізації стану, пов'язаного з ГКС (включаючи реваскуляризаційні процедури). Лікування препаратом Ксарелто® слід розпочинати не раніше ніж через 24 години після госпіталізації, тоді як терапію парентеральними антикоагулянтами зазвичай припиняють. Ішемічна хвороба серця / захворювання периферичних артерій. Пацієнти, які приймають препарат Ксарелто® 2,5 мг 2 рази на добу, також повинні приймати АСК у добовій дозі 75–100 мг. Тривалість лікування слід визначати для кожного окремого пацієнта на основі регулярної оцінки стану та брати до уваги співвідношення ризиків розвитку ішемічних порушень та кровотеч. У пацієнтів із гострим тромботичним явищем або судинною процедурою та необхідністю проведення подвійної антиагрегантної терапії продовження застосування препарату Ксарелто® 2,5 мг 2 рази на добу слід оцінювати з урахуванням характеру явища чи процедури та режиму антиагрегантної терапії. Ефективність та безпека застосування препарату Ксарелто® 2,5 мг 2 рази на добу у комбінації з АСК та клопідогрелем/тиклопідином вивчалися тільки у пацієнтів з нещодавно перенесеним ГКС. Подвійна антиагрегантна терапія не вивчалася у комбінації з препаратом Ксарелто® 2,5 мг 2 рази на добу у пацієнтів з ІХС/ЗПА. У разі пропуску прийому таблетки пацієнту слід прийняти наступну дозу препарату Ксарелто® відповідно до звичайного графіку прийому. Не слід приймати подвійну дозу з метою компенсації пропущеної дози. **Спосіб застосування.** Для перорального застосування. Препарат Ксарелто® можна приймати незалежно від вживання їжі. Для пацієнтів, яким складно ковтати цілі таблетки, таблетку препарату Ксарелто® можна подрібнити та змішати з водою або яблучним пюре безпосередньо перед пероральним застосуванням. Таблетки препарату Ксарелто® в подрібненому вигляді також можна вводити за допомогою шлункового зонда (після перевірки правильності його розташування у шлунку). Подрібнені таблетки слід вводити з невеликою кількістю води через шлунковий зонд, після чого зонд промивати водою. **Категорія відпуску:** За рецептом. **Заявник:** Байєр АГ, Кайзер-Вільгельм-Алее 1, 51373 Леверкузен, Німеччина. **Дата останнього перегляду інструкції** – 21.03.2019.

хІХС — хронічна ішемічна хвороба серця; **ESC** — Європейське товариство кардіологів; **АСК** — ацетилсаліцилова кислота; **1 р/д** — один раз на добу; **2 р/д** — двічі на добу.
Станом на лютий 2020.
* Мається на увазі ефективність Ксарелто® у комбінації з АСК у зниженні ризику серйозних серцево-судинних подій у пацієнтів з хІХС та ЗПА, що переважає ефективність АСК за результатами дослідження COMPASS.
[a] У дослідженні COMPASS пацієнти приймали АСК у дозуванні 100 мг 1 р/д. Згідно з інструкцією для медичного застосування, пацієнти, що приймають препарат Ксарелто® 2,5 мг 2 р/д, також повинні приймати АСК в дозі 75-100 мг[5].
[b] Мається на увазі ефективність ривароксабану в дозі 2,5 мг 2 р/д в комбінації з АСК в дозі 100 мг 1 р/д щодо зниження відносного ризику смерті від будь-яких причин на 23% (p=0,0012) та зниження відносного ризику сукупності подій первинної кінцевої точки (інфаркт, інсульт та серцево-судинної смерті) на 26% (p<0,0001) в порівнянні із монотерапією АСК за результатами дослідження COMPASS у популяції пацієнтів з ІХС високого ризику

1. Knuuti J, et al. Eur Heart J. 2020;41(3):407-477. 2. Eikelboom JW, et al. N Engl J Med. 2017;377:1319–1330.
3. Connolly SJ, et al. Lancet. 2018;391:205–218. 4. Eikelboom JW, et al. J Am Coll Cardiol. 2019;74:1519–1528.
5. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Ксарелто®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 2,5 мг, затверджено наказом МОЗ України №629 від 21.03.2019.

Інформація про лікарський засіб. Для медичних та фармацевтичних працівників.

ТОВ **«БАЙЄР»**
04071, м. Київ, вул. Верхній Вал, 4-Б.
Тел.: (044) 220-33-00; факс: 220-33-01
www.bayer.ua

Ксарелто® РИВАРОКСАБАН

PP-XAR-UA-0221-1_ 18 Mar 2020

«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 та 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 «РЕКЛАМНЕ АГЕНТСТВО «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

«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» й індексується Google Scholar

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Тетяна Черкасова**

Контактні телефони

Редакція ..... **+380 (44) 521-86-86**

Відділ маркетингу ..... **+380 (44) 521-86-93**

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

Адреса для листів

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

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

Газету віддруковано в ТОВ «Глянец»,
м. Київ, вул. Олександра Довженка, 3.

Підписано до друку 21.08.2020.

Замовлення № 655159. 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 та не рецензуються.

Тираж із 15.08.2014 та 10 000 електронних адрес (дата держреєстрації з 02.01.2012).

НОВИНИ МОЗ

Світлана Шаталова: «Світовий банк високо оцінив ефективність МОЗ у надскладних умовах у стислі терміни»

Світовий банк високо оцінив ефективність Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України в надскладних умовах у стислі терміни та розглядає можливість надання додаткового фінансування для пріоритетних проєктів. Про це повідомила на щоденному брифінгу заступник міністра охорони здоров'я України Світлана Шаталова.

«17 серпня розпочала свою роботу місія Світового банку, що має на меті оцінити стан реалізації спільного проєкту «Поліпшення охорони здоров'я на службі в людей». За 4 місяці активних дій загальна вибірка коштів із рахунку позики становить 143,0 млн доларів США, тобто 74% від загального обсягу. Враховуючи, що за попередні 5 років цей показник дорівнював лише 60%, можна говорити про суттєве досягнення», – зазначила Світлана Шаталова.

У квітні поточного року було проведено реструктуризацію проєкту «Поліпшення охорони здоров'я на службі в людей», який реалізується за підтримки Світового банку, та направлено понад 10 млн доларів США на боротьбу з пандемією коронавірусної хвороби (COVID-19) в Україні.

Максим Степанов: «До середини вересня кількість ПЛР-тестувань на коронавірусну хворобу становитиме 30 тис. на добу»

До середини вересня загальна кількість ПЛР-тестувань на COVID-19 має становити 30 тис. на добу – таке завдання під час селекторної наради поставив міністр охорони здоров'я Максим Степанов перед керівниками структурних підрозділів охорони здоров'я облдержадміністрацій, обласних лабораторних центрів і регіональних штабів із ліквідації наслідків надзвичайної ситуації, пов'язаної з поширенням коронавірусної хвороби. «Сьогодні лабораторні потужності дають нам змогу це зробити», – наголосив очільник МОЗ України Максим Степанов.

За його словами, станом на 19 серпня лабораторіями всіх форм власності виконано 1 356 698 тестувань методом ПЛР і 860 388 ІФА-тестувань. Наразі лідерами з проведення лабораторних досліджень є місто Київ, Львівська й Одеська області. Найменшу кількість досліджень зареєстровано в Луганській (11 035), Миколаївській (17 494) і Полтавській (21 924) областях.

Під час наради М. Степанов також наголосив, що в кожному регіоні слід терміново усунути недоліки в роботі гарячих ліній. Працівники цих структур повинні оперативно відповідати на запитання громадян і надавати чіткі поради щодо подальших дій у разі виникнення симптомів коронавірусної хвороби.

Ярослав Кучер: «Ми налагодили обмін даними між ДП «Дія» та ЦГЗ, що спростить визначення кола контактних із хворим на COVID-19 осіб»

МОЗ спільно з Міністерством цифрової трансформації, Національною поліцією та Державною прикордонною службою України продовжують вдосконалювати сервіс «Дій удома», про що повідомив заступник міністра охорони здоров'я України з питань цифрового розвитку, цифрових трансформацій і цифровізації Ярослав Кучер.

«Міністерство охорони здоров'я надало свої пропозиції щодо посилення контролю за особами, котрі підлягають обов'язковій самоізоляції, та кола осіб, які перебували в контакті з ними. Наразі також вирішується питання перекладу застосунку «Дій удома» англійською для іноземних громадян, які приїжджають в Україну з країн червоної зони. Крім цього, налагоджено функціонал застосунку, що дає змогу надсилати повідомлення на номери іноземних операторів мобільного зв'язку, чого не було раніше», – сказав Ярослав Кучер.

Мобільний застосунок «Дій удома» призначений, серед іншого, для контролю за дотриманням обов'язкової самоізоляції на час карантину.

Максим Степанов: «На початку 2021 року в Інституті раку побудують лабораторію молекулярно-генетичної діагностики й експериментальної онкології»

МОЗ розпочало роботу над проєктом лабораторії молекулярно-генетичної діагностики й експериментальної онкології в Національному інституті раку. Будівництво лабораторії завершиться на початку 2021 року й дасть змогу покращити процес лікування пацієнтів з онкологічною патологією. Вартість проєкту становить 106 млн грн, 61% з яких піде на закупівлю медичного обладнання.

«Українці повинні мати доступ до найсучасніших медичних технологій. Введення в експлуатацію цієї лабораторії дасть змогу значно покращити процес лікування онкогематологічних хворих. Це насамперед стосується пересадки кісткового мозку», – вважає М. Степанов.

За статистикою МОЗ, у стаціонарі Національного інституту раку щороку проходять лікування близько 26 тис. пацієнтів, 160 тис. лікуються амбулаторно. У закладі виконуються приблизно 12 тис. операцій на рік.

Черкаський кардіодиспансер має необхідні ресурси для проведення трансплантацій

На початку осені МОЗ планує залучити Черкаський кардіологічний диспансер до пілотного проєкту в галузі трансплантації. «Ми ознайомилися з потужностями закладу та поговорили з командою. Ми впевнені, що Черкаський кардіодиспансер готовий ефективно працювати в напрямі розвитку трансплантації серця», – підкреслив заступник міністра охорони здоров'я України з питань європейської інтеграції Ігор Іващенко під час робочої поїздки в регіон.

Своєю чергою, в Черкаському онкологічному диспансері планують розпочати трансплантацію нирок. У серпні медзаклад включили до відповідного переліку. Наразі тут активно виконують трансплантацію кісткового мозку – успішно проведено вже 21 операцію.

Реалізація пілотного проєкту з трансплантації фінансується з державного бюджету. Кошти спрямовуються виключно за надану послугу за фіксованою сумою. Вартість операції з трансплантації кісткового мозку становить близько 700 тис. грн. Одна трансплантація нирки коштує близько 400 тис. грн.

За матеріалами пресслужби МОЗ України.
https://moz.gov.ua

Контроль артеріального тиску та запобігання небезпечних ускладнень*

Хартил®
РАМІПРИЛ

Хартил® АМ
РАМІПРИЛ+АМЛОДИПІН

Хартил®. Показання: артеріальна гіпертензія; профілактика серцево-судинних захворювань; лікування захворювання нирок (діабетична та недіабетична нефропатія); лікування серцевої недостатності; вторинна профілактика після перенесеного гострого інфаркту міокарда: зменшення летальності під час гострої стадії інфаркту міокарда у пацієнтів з клінічними ознаками серцевої недостатності за умови початку лікування більш ніж через 48 годин після виникнення гострого інфаркту міокарда. **Побічні реакції.** Кашель, гіпотензія**. **Категорія відпуску.** За рецептом лікаря. Р.П. № UA/3196/01/03, № UA/3196/01/04.

Хартил® АМ. Показання: лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів, артеріальний тиск яких контролюється препаратами, що призначаються одночасно у тій же дозі, що і в комбінації, але у вигляді окремих таблеток. **Спосіб застосування та дози.** Хартил® АМ приймати один раз на добу в один і той же час, незалежно від прийому їжі. Рекомендована початкова добова доза — 1 капсула 5 мг/5 мг. Максимальна добова доза — 10 мг раміприлу та 10 мг амлодипіну. **Побічні реакції.** Раміприл. Кашель, головний біль, запаморочення, індивідуальна непереносимість та ін. Амлодипін. Сонливість, артеріальна гіпотензія, серцебиття, головний біль, індивідуальна непереносимість та ін**. **Категорія відпуску.** За рецептом лікаря. Р.П. № UA/13634/01/02, UA/13635/01/01, UA/13636/01/01, UA/13634/01/03. **Виробник:** ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина.

Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики.

*Інструкція для медичного застосування.
**Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

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

EGIS

Раміприл: потужна антигіпертензивна дія та доведене покращення прогнозу

У наш час, коли переваги нормалізації артеріального тиску (АТ) чітко доведено, а на фармацевтичному ринку наявна велика кількість антигіпертензивних препаратів (АГП), перед лікарем постає проблема вибору оптимального засобу. Серед схвалених провідними фаховими товариствами п'яти класів АГП особливу увагу привертають інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) як медикаменти, котрим притаманна низка додаткових сприятливих кардіоваскулярних впливів.

Доведено, що поряд зі зниженням АТ препарати класу ІАПФ мають й інші корисні в терапевтичному сенсі властивості, а саме метаболічні (покращення обміну глюкози, нейтральність щодо обміну ліпідів), кардіопротекторні (зниження перед- і постнавантаження, зменшення маси міокарда лівого шлуночка та покращення його ремоделювання, зниження симпатичної стимуляції, мінімізація реперфузійного пошкодження) й вазопротекторні (пряма антиатерогенна дія, посилений ендогенний фібриноліз, запобігання агрегації тромбоцитів, антипроліферативна й антиміграторна дія на лейоміоцити, зменшення утворення колагенового матриксу, покращення ендотеліальної функції, протизапальний та антиоксидантний ефекти, поліпшення тонусу артерій, запобігання розриву атеросклеротичних бляшок) (Lonn E. et al., 2003).

ІАПФ не лише ефективно знижують рівень АТ, а й зменшують захворюваність і смертність у пацієнтів із серцевою недостатністю (СН) і післяінфарктних хворих. Утім, переваги щодо покращення прогнозу не є однаковими для представників цієї групи лікарських засобів.

Найбільший інтерес становлять препарати з підвищеною спорідненістю до тканинного АПФ, які теоретично можуть мати переваги щодо захисту органів-мішеней: серця, нирок, судин, головного мозку (так званої органопротекції). Одним із таких препаратів є раміприл. Так, у метааналізі W.P. Sun і співавт. (2016), який включав 29 досліджень, з'ясувалося, що застосування лізиноприлу порівняно з плацебо та раміприлом асоціювалося з вищою частотою смерті від усіх причин. Моноваріантний порівняльний аналіз застосування різних ІАПФ у пацієнтів із хронічною СН, проведений H. Frohlich і співавт. (2017), виявив, що в пацієнтів, яким було призначено еналаприл і лізиноприл, спостерігалися вищі показники смертності порівняно з відповідним показником в учасників, які приймали раміприл (рис. 1).

Наріжним каменем доказової бази раміприлу є дослідження HOPE. Результати HOPE мали величезний вплив на клінічні рекомендації та практику в усьому світі.

Дослідження HOPE було проведено в 19 країнах і тривало 5 років. Характеристика пацієнтів, які були включенні в дослідження: вік учасників був ≥55 років, вони страждали від серцево-судинних захворювань (ішемічна хвороба серця, інсульт, захворювання периферичних артерій) або мали цукровий діабет (ЦД), але не мали СН. Протягом 4,5 років хворі отримували раміприл у дозі 10 мг/добу чи плацебо.

За результатами цього випробування, раміприл зменшував частоту кардіоваскулярної смерті (ВР 0,74; p<0,001), інфаркту міокарда (ВР 0,80; p<0,001), смерті від усіх причин (ВР 0,84; p=0,005) і пов'язаних із діабетом ускладнень (6,4 проти 7,6%; ВР 0,84; p=0,03) порівняно з плацебо (Yusuf S. et al., 2000) (рис. 2).

Дослідження HOPE також мало на меті з'ясувати вплив раміприлу на частоту інсультів і транзиторних ішемічних атак. Зменшення частоти інсультів у групі раміприлу зафіксовано вже протягом першого року лікування, надалі ця тенденція зберігалася. На додачу в групі раміприлу рідше спостерігалися множинні інсульти, ніж у групі плацебо, а функціональні розлади після інсульту були менш вираженими. Зниження ймовірності інсульту відзначалося в різних підгрупах дослідження, в тому числі в учасників з анамнезом цереброваскулярних і коронарних захворювань, хвороб периферичних артерій або ЦД, а також не залежало від супутнього лікування (антитромбоцитарні та ліпідознижувальні засоби). На думку авторів дослідження, пацієнтам із високим ризиком розвитку інсульту варто призначати раміприл незалежно від вихідного рівня АТ (Bosch J. et al., 2002).

У зв'язку з чіткими перевагами раміприлу дослідження було припинено достроково. Цікаво, що після стандартизації за змінами систолічного (САТ) і діастолічного АТ (ДАТ) раміприл продовжував демонструвати кардіоваскулярні переваги. Це свідчить про те, що зазначений препарат не лише чинить антигіпертензивну дію, а й має вазо- та нефропротекторний ефекти (HOPE investigators, 2000).

Значною проблемою в лікуванні кардіологічних хворих є наявність супутніх метаболічних розладів, передусім ЦД. Однак сучасні препарати дають змогу зменшити ймовірність розвитку цього захворювання. У дослідженні ADaPT (n=2011) пацієнтів було розподілено на групи лікування артеріальної гіпертензії (АГ) на основі раміприлу (монотерапія чи поєднання з блокаторами кальцієвих каналів – БКК) і діуретиків (без застосування інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи – РААС). Через 3 роки спостереження в групі раміприлу мали місце достовірно менша частота розвитку ЦД (24,4 проти 29,5%; p<0,05) і достовірне зменшення кардіоваскулярної смертності порівняно з відповідними показниками в групі діуретиків (p=0,033). Схожі

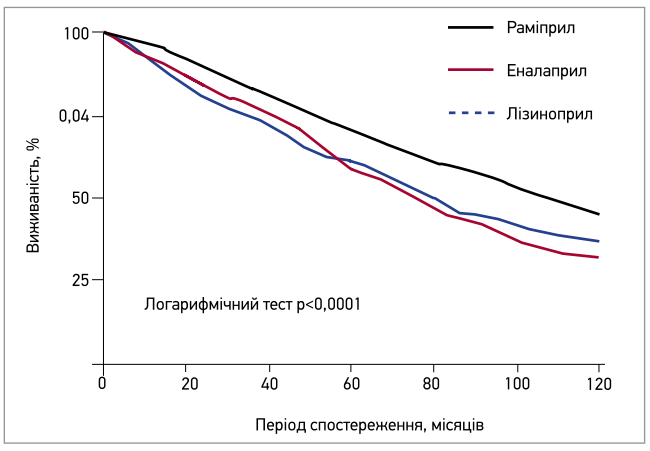


Рис. 1. Криві 10-річної виживаності за Капланом-Майєром для амбулаторних пацієнтів із хронічною СН зі зниженою фракцією викиду, котрі отримували еналаприл, лізиноприл і раміприл

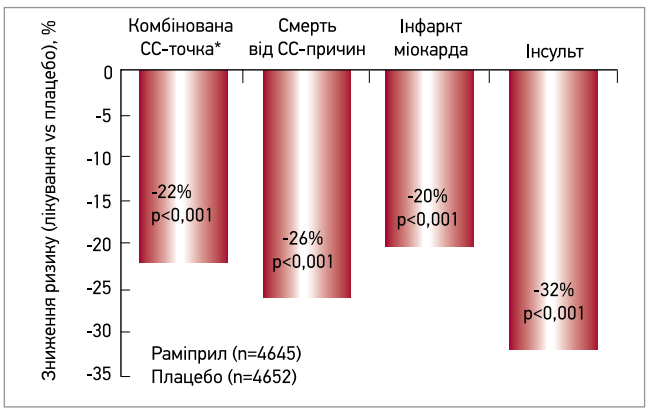


Рис. 2. Дослідження HOPE: ефекти раміприлу щодо зниження сумарного ризику серцево-судинних захворювань

Примітки: *СС – серцево-судинний;*
**смерть від СС-причин + інфаркт міокарда + інсульт.*

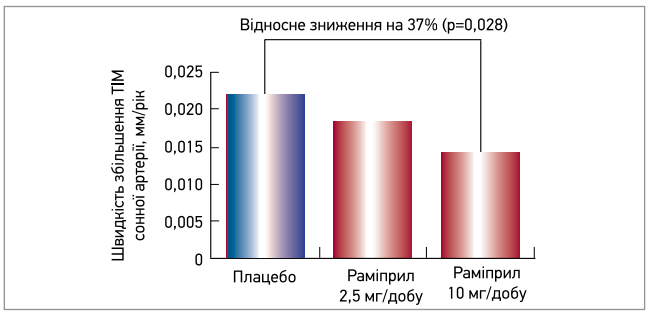


Рис. 3. Вплив мінімальної та максимальної доз раміприлу на ТІМ

Примітки: **p<0,001 порівняно з плацебо. Дані наведено у вигляді M±SD.*

результати було отримано в низці інших досліджень (AASK, HOPE, DREAM). У хворих, які отримували діуретики, відзначалася більша частота побічних ефектів, у тому числі тяжких (15,4 проти 12,4%; p<0,05). Автори зробили висновок, що варто віддавати перевагу раміприлу над діуретиками, оскільки це дає змогу відтермінувати розвиток ЦД (Zidek W. et al., 2012).

Слід також зазначити, що раміприл продемонстрував виражену нефропротекцію за рівнем альбумінурії. Хоча на початку дослідження рівень альбумінурії був у 1,5 раза вищим у групі раміприлу (33,8±131,4 проти 19,4±38,2 мг/дл; p<0,01), через 4 роки спостереження альбумінурія в групі раміприлу на 30% знизилася (до 23,6±67,0 мг/дл), натомість у групі діуретиків на 128% зросла (до 44,3±255,4 мг/дл) (Zidek W. et al., 2012).

З огляду на особливості раміприлу через його високу афінність до тканинної РААС звертає на себе увагу антиатеросклеротична дія раміприлу як одне з пояснень його профілактичного ефекту. У рамках HOPE було проведено проспективне подвійне сліпе дослідження SECURE, в якому порівнювали вплив раміприлу та плацебо на товщину інтима-медії (ТІМ) сонних артерій за допомогою ультразвукового дослідження. У випробування було включено 732 пацієнти, котрі отримували раміприл у мінімальній (2,5 мг/добу) та максимальній (10 мг/добу) дозі чи плацебо. Середня тривалість спостереження – 4,5 роки. Швидкість збільшення максимальної ТІМ сонних артерій становила 0,0217 мм/рік у групі плацебо, 0,0180 мм/рік – у групі раміприлу при мінімальній дозі прийому 2,5 мг і 0,0137 мм/рік – у групі раміприлу за умови прийому в дозі 10 мг/добу (p=0,033). Отже, тривала терапія раміприлом у терапевтичній добовій дозі 10 мг сприяла уповільненню швидкості прогресування атеросклерозу (рис. 3).

Рекомендації з лікування АГ Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіологів (2018) указують, що терапією першого вибору в більшості гіпертензивних хворих є фіксована комбінація блокатора РААС і БКК або діуретика. Проте докази метааналізів контрольованих досліджень свідчать, що не слід урівнювати різні класи блокаторів РААС, оскільки ІАПФ мають перевагу над блокаторами рецепторів ангіотензину II (БРА) в запобіганні інфаркту міокарда та зниженні загальної смертності (Taddei S., 2019).

Дослідження ASCOT й ACCOMPLISH однозначно продемонстрували перевагу комбінації ІАПФ/БКК над сполученням β-блокатор/діуретик, натомість для комбінацій БРА/БКК такі докази відсутні.

Комбінація ІАПФ і БКК протягом багатьох років успішно застосовується в антигіпертензивній терапії. БКК проявляють легкий діуретичний ефект, підвищуючи активність симпатичної нервової системи та РААС. ІАПФ зменшують ці ефекти, а також запобігають набряку гомілки – побічному явищу дигідропіридинових БКК. Обидва класи препаратів є метаболічно нейтральними й не зумовлюють побічних реакцій із боку центральної нервової системи.

Раміприл та амлодипін виступають своєрідними референсними молекулами у своїх класах, оскільки їхню антигіпертензивну ефективність, сприятливий вплив на прогноз і хорошу переносимість було доведено в низці досліджень. Отже, сполучення цих молекул в одному препараті, поза сумнівом, є вдалим вибором для лікування АГ (Taddei S., 2019).

В угорському проспективному дослідженні IV фази RAMONA оцінювали ефективність і безпеку фіксованої комбінації раміприлу й амлодипіну виробництва компанії «Егіс» у різних дозах у раніше лікованих пацієнтів із легкою чи середньої тяжкості АГ (n=6423), які не досягли цільового рівня АТ на тлі попередньої антигіпертензивної терапії. На тлі лікування фіксованою комбінацією раміприлу й амлодипіну вже через 4 тиж було відзначене достовірне (p<0,0001) зниження АТ (САТ – зі 158,04 до 138,77 мм рт. ст. і ДАТ – із 90,46 до 82,12 мм рт. ст.). За період подальшого спостереження АТ продовжував зменшуватися, і наприкінці дослідження (4 міс терапії) середні САТ і ДАТ становили 130,40 та 78,59 мм рт. ст. відповідно. Загалом за час спостереження САТ знизився в середньому на 28 мм рт. ст., ДАТ – на 12 мм рт. ст. Лікування хворих супроводжувалося низкою позитивних ефектів на метаболічні параметри. Стосовно ліпідного обміну відзначене достовірне (p<0,0001) зниження рівня загального холестерину з 5,30 до 5,10 ммоль/л і достовірне (p<0,01) підвищення рівня ліпопротеїнів високої щільності з 1,32 до 1,46 ммоль/л, щодо ліпопротеїнів низької щільності виявлено подібну тенденцію (початково – 3,13 ммоль/л, через 4 міс – 2,98 ммоль/л). Також привернуло увагу достовірне (p<0,0001) зниження рівня сечової кислоти (з 360,20 до 349,70 мкмоль/л на початку та наприкінці лікування відповідно).

Результати дослідження свідчать, що фіксована комбінація раміприлу/амлодипіну може мати значні довгострокові переваги стосовно майбутніх кардіоваскулярних подій. Слід наголосити, що зафіксований показник досягнення цільового АТ можна ще покращити шляхом призначення максимальних доз раміприлу й амлодипіну в складі фіксованої комбінації (10/10 мг), оскільки цю дозу на візиті отримували лише 37,5% пацієнтів.

Ще однією ефективною та добре вивченою фіксованою комбінацією є поєднання раміприлу та гідрохлортіазиду (ГХТЗ). У дослідженні P.A. Modesti та співавт. (2001) через 4 тиж лікування раміприлом/ГХТЗ середньодобовий систолічний АТ знизився зі 144±9 до 123±5 мм рт. ст., а середньодобовий діастолічний АТ – із 90±7 до 78±6 мм рт. ст. Слід зауважити, що за співвідношенням пік/корито комбінація раміприл/ГХТЗ забезпечувала стабільніший антигіпертензивний ефект і менші добові коливання АТ, ніж поєднання каптоприлу з ГХТЗ.

На фармацевтичному ринку України раміприл, серед іншого, представлений лінійкою препаратів угорської компанії «Егіс», а саме: Хартил® (раміприл у дозах 5 і 10 мг); Хартил® АМ (раміприл/амлодипін у дозах 5/5, 5/10, 10/5 і 10/10 мг) і Хартил®-Н (раміприл/ГХТЗ у дозах 2,5/12,5 та 5/25 мг). Спектр показань для застосування раміприлу включає лікування АГ, захворювань нирок (клубочкова нефропатія діабетичного та недіабетичного генезу), СН, а також профілактику серцево-судинних захворювань, у тому числі вторинну профілактику після перенесеного гострого інфаркту міокарда. Наявність широкого спектра комбінацій і доз препаратів лінійки Хартил® дає можливість обрати оптимальне лікування для кожного пацієнта з АГ – від осіб низького ризику з незначним підвищенням АТ до хворих із високим ступенем АГ, супутніми метаболічними розладами та високим кардіоваскулярним ризиком.

Підготувала ***Лариса Стрільчук***

A.J. Camm, C.I. Coleman, T.B. Larsen

Ривароксабан для профілактики інсульту в пацієнтів із фібриляцією передсердь: цінність доказів із реальної практики

Дослідження, що проводяться в умовах реальної практики, є цінним джерелом інформації про довгострокову безпеку й ефективність ліків при їх повсякденному застосуванні, зокрема в тих категорій пацієнтів, які могли не потрапити до рандомізованих контрольованих досліджень (РКД). Цей огляд присвячено дослідженням реальної практики застосування ривароксабану для профілактики інсульту в пацієнтів із фібриляцією передсердь (ФП). Обговорюються клінічна значущість і обмеження таких даних.

ВСТУП

РКД визнані золотим стандартом у вивченні ефективності та безпеки ліків, однак часто їм не вистачає зовнішньої валідності, тому результати не можна поширювати на загальну популяцію. До того ж РКД потребують значних затрат і не завжди мають достатню тривалість і розміри вибірки, щоби точно оцінити наслідки терапії, особливо в довгостроковій перспективі. Дослідження реальної практики можуть мати вищий потенціал узагальнення даних. Вони дешевші та відображають досвід застосування препарату в повсякденних умовах надання допомоги, тому вигідно доповнюють дані, отримані в РКД [1, 2]. У реальному житті можна вивчати наслідки фармакотерапії різними методами: аналізуючи бази даних виписаних рецептів та іншу електронну медичну документацію (ЕМД), за допомогою неінтервенційних досліджень (НІД) і реєстрів [3]. Бази даних та ЕМД можуть надати інформацію про групи пацієнтів, які не включалися до РКД, наприклад із низькими чи високими оцінками ризику ішемічного інсульту за шкалою CHA_2DS_2-VASc, похилого віку, з особливими поєднаннями супутніх захворювань. Окрім того, розміри популяцій, які охоплюються реєстрами та базами даних, значно перевищують розміри вибірки РКД, що надає додаткові можливості для статистичного аналізу.

Неінтервенційні дослідження

За визначенням Європейського Союзу, НІД – це дослідження, в яких лікарські засоби призначаються згідно із зареєстрованими в країні показаннями [8]. Включення пацієнта в групу для застосування того чи іншого методу лікування, а також перелік методів обстеження визначаються не протоколом дослідження, а сучасною клінічною практикою. Дослідники лише спостерігають і фіксують результати лікування.

НІД IV фази, такі як XANTUS (Ксарелто в профілактиці інсульту та системної емболії поза межами центральної нервової системи в пацієнтів із неклапанною ФП) [4], XAMOS (Ксарелто в профілактиці післяопераційного венозного тромбоемболізму після планових великих ортопедичних втручань) [10] і XALIA (Ксарелто для довготривалої та початкової антикоагуляції при венозному тромбоемболізмі) [11], надали фундаментальні докази щодо безпеки ривароксабану в загальній популяції та в реальній практиці.

Порівняння реальних даних із результатами РКД: XANTUS і ROCKET AF

Відмінності в характеристиках пацієнтів ускладнюють порівняння результатів між дослідженнями з різним дизайном. Пацієнти в дослідженнях ROCKET AF і XANTUS мали різні початкові оцінки ризику інсульту: середня оцінка за шкалою $CHADS_2$ у популяції XANTUS становила 2,0 порівняно з 3,5 у групі ривароксабану в дослідженні ROCKET AF [12, 13]. Частоту досліджуваних подій у XANTUS і ROCKET AF порівняли в статистичному аналізі методом попарного скорегованого непрямого порівняння (Matched Adjusted Indirect Comparison, MAIC). Пацієнтів з оцінками за $CHADS_2$ «0» або «1» виключили з популяції XANTUS, щоби привести її у відповідність до популяції ROCKET AF. У результаті частота великих кровотеч становила 3,1% на рік за даними XANTUS і 3,6% на рік у ROCKET AF. Частота інсультів і системної емболії поза межами центральної нервової системи становила 1,54 та 1,7% на рік відповідно. За частотою інфарктів міокарда та судинною смертністю (визначена як смерть від серцево-судинних причин або внутрішньочерепної/позачерепної кровотечі) групи також не відрізнялися, тоді як смертність від усіх причин була вищою в популяції XANTUS порівняно з ROCKET AF (3,22 проти 1,87% на рік відповідно; відношення в аналізі MAIC: 1,72; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,31-2,27). Вища смертність від усіх причин у XANTUS, імовірно, зумовлена включенням пацієнтів, які мали серйозні супутні стани, зокрема рак (таких пацієнтів здебільшого виключали з РКД), а також рутинним обсягом медичної допомоги, що надавалася в популяції XANTUS, порівняно з інтенсивнішим лікуванням у рамках РКД.

Аналіз чутливості з поправками на різні вихідні характеристики підтвердив результати первинного аналізу. Зіставлення ефектів лікування в належним чином зрівняних популяціях кожного з досліджень підтримує валідність результатів ROCKET AF у популяції високого ризику та підтверджує ретельність збору даних в умовах реальної практики в дослідженні XANTUS.

Об'єднаний аналіз дослідної програми XANTUS: глобальний профіль безпеки ривароксабану при ФП

В об'єднаний аналіз XANTUS включали невідібраних пацієнтів із ФП, які вперше розпочали терапію ривароксабаном для профілактики інсульту згідно з офіційним показанням. Програма складалася з трьох проспективних обсерваційних досліджень: XANTUS [4]; XANTUS EL (Ксарелто для профілактики інсульту в пацієнтів із ФП у Латинській Америці та регіоні EMEA) [14] та XANAP (Ксарелто для профілактики інсульту в пацієнтів із ФП в Азії) [15].

Загалом 16 187 пацієнтів пройшли скринінг між червнем 2012-го та груднем 2014 року; з них 11 121 включили до аналізу. Пацієнти із 42 країн були представлені в таких пропорціях: Західна Європа / Канада / Ізраїль (47,5%), Східна Європа (23,2%), Східна Азія (20,1%), Середній Схід / Африка (6,2%), Латинська Америка (3,0%) [16].

Сумарно 8540 пацієнтів (76,8%) отримували ривароксабан і перебували під спостереженням щонайменше 12 міс. У 2566 пацієнтів (23,1%) терапія завершилася достроково, з них 724 (6,5%) припинили прийом ривароксабану через побічні ефекти. Більш ніж 96% пацієнтів об'єднаної популяції XANTUS завершили дослідження живими, уникнувши великих кровотеч, інсультів, емболії в інших судинних басейнах. Було зафіксовано 190 великих кровотеч, пов'язаних із лікуванням, які трапилися в 172 пацієнтів (1,7 події на 100 пацієнто-років; 95% ДІ 1,5-2,0). Показники частоти виникнення фатальних кровотеч, кровотеч із критичних органів і внутрішньочерепних крововиливів (ВЧК) становили 0,2 на 100 пацієнто-років (95% ДІ 0,1-0,3), 0,6 на 100 пацієнто-років (95% ДІ 0,5-0,8) та 0,4 на 100 пацієнто-років (95% ДІ 0,3-0,6) відповідно. Великі шлунково-кишкові кровотечі виникли в 71 пацієнта, з частотою 0,7 на 100 пацієнто-років (95% ДІ 0,6-0,9). Симптомні тромбоемболічні події траплялися з частотою 1,8 на 100 пацієнто-років (95% ДІ 1,6-2,1), частота ішемічних і геморагічних інсультів була подібно низькою. Смертність від усіх причин становила 187 (1,7%) пацієнтів (1,9 на 100 пацієнто-років; 95% ДІ 1,6-2,2). Загалом 77,4% пацієнтів залишалися на терапії ривароксабаном протягом повного року спостереження.

У підсумку об'єднаний аналіз XANTUS показав, що результати лікування ривароксабаном були схожими в різних регіонах і популяціях світу, а також подібними до результатів РКД III фази ROCKET AF [13, 16].

Бази даних

Бази даних виписаних рецептів ведуться різними організаціями, котрі оплачують лікування (страховими компаніями, державними фондами тощо), для обліку відшкодувань закладам охорони здоров'я [17]. Дані з таких джерел можуть бути зібрані за тривалий період або отримані зрізом на певний момент (крос-секційно), але вони завжди ретроспективні. (Отже, частота подій, які реєструється в таких дослідженнях, залежить від врахованих і неврахованих в аналізі характеристик пацієнтів і визначень діагнозів, а виявлення причинно-наслідкових зв'язків із призначеною терапією неможливе. – ***Прим. ред.***) Національні бази даних містять різну демографічну та клінічну інформацію про пацієнтів за країнами та регіонами. Безумовною їх перевагою є великі когорти пацієнтів для аналізу. Деякі з них, наприклад Датська національна база, охоплюють за тривалістю спостереження все життя громадянина країни. Такі бази даних можуть бути цінним джерелом інформації про захворювання й ускладнення, що потребують багатьох років спостереження, зокрема повторні венозні тромбоемболії. Серед недоліків слід зазначити можливі помилки й розбіжності в кодуванні діагнозів, унаслідок чого не завжди можливо пов'язати призначення ліків із конкретним медичним станом пацієнта.

Велике обсерваційне дослідження за участі більш як 60 тис. пацієнтів із неклапанною ФП у Данії довело, що апіксабан, дабігатран і ривароксабан можуть бути ефективною альтернативою варфарину в реальній практиці [34]. Усі нові оральні антикоагулянти (НОАК) ефективно запобігали ішемічним інсультам, хоча були відзначені певні відмінності. Терапія ривароксабаном асоціювалася з нижчим ризиком ішемічного інсульту чи системної емболії (комбінована кінцева точка), ніж терапія варфарином, тоді як для дабігатрану й апіксабану не було досягнуто статистично значущої різниці.

Ефективність і безпека знижених доз НОАК порівняно з варфарином

Призначення знижених доз НОАК має бути рутинною практикою в разі ниркової недостатності чи використання супутніх медикаментів. У дослідженні за участі близько 15 тис. пацієнтів із ФП з великої адміністративної бази даних США показано, що в реальній практиці лікарі часто призначають знижені дози НОАК безпідставно, наприклад ривароксабан у дозі 15 мг, за відсутності зниження функції нирок, і навпаки: не знижують дозу, коли в цьому є потреба [35]. Ба більше, показано, що редукція дози апіксабану в пацієнтів без тяжкого ураження нирок призводить до зниження ефективності профілактики інсульту без будь-якого виграшу в безпеці [35].

Отже, передозування чи безпідставне застосування зниженої дози може скомпрометувати препарат. У національному обсерваційному дослідженні в Данії вивчали безпеку й ефективність апіксабану в дозі 2,5 мг двічі на день, дабігатрану 110 мг двічі на день і ривароксабану в дозі 15 мг 1 раз на день порівняно з варфарином у пацієнтів із неклапанною ФП, які вперше починали терапію НОАК [36].

Із 55 644 пацієнтів середнього віку 73,9 року 69,9% приймали варфарин, 7,9% – апіксабан, 15,9% – дабігатран і 6,3% – ривароксабан. Найбільша поширеність хвороби нирок була в групах апіксабану й ривароксабану (9,5 та 9,1% відповідно), порівняно з 3,9 та 8,3% у групах дабігатрану й варфарину. Пацієнти, котрі приймали апіксабан, мали більше супутніх захворювань і вищу середню оцінку за CHA_2DS_2-VASc (4,3 проти 3,8; 3,6 та 3,0 у групах дабігатрану, ривароксабану та варфарину відповідно). Загалом у 1779 пацієнтів трапились ішемічний інсульт або системна емболія впродовж першого року спостереження. Зважені показники частоти подій кінцевої точки для груп апіксабану, дабігатрану, ривароксабану та варфарину становили 4,8; 3,3; 3,5 та 3,7% відповідно. При порівнянні ефективності НОАК із варфарином відношення ризиків (ВР) зворотної ймовірності настання подій становили 1,19 для апіксабану, 0,89 – для дабігатрану та 0,89 – для ривароксабану. ВР будь-яких кровотеч під час терапії НОАК порівняно з варфарином становили 0,96 для апіксабану, 0,80 – для дабігатрану й 1,06 – для ривароксабану [36].

У когорті пацієнтів, яка була стратифікована за показаннями до зниження дози (вік – 80 років та/або хвороба нирок; n=21 949), спостерігали гірші результати, ніж в основному аналізі. Апіксабан у дозі 2,5 мг двічі на день асоціювався з вищою частотою розвитку ішемічних інсультів / системної емболії порівняно з варфарином, тоді як ривароксабан у дозі 15 мг 1 раз на день і дабігатран у дозі 110 мг двічі на день виявили тенденцію до зменшення

частоти виникнення тромбоемболічних подій, хоча жодне з порівнянь не набуло статистичної значущості.

Хоча ці дані надають вагомі докази на користь застосування знижених доз НОАК у клінічній практиці, невраховані фактори впливу та вибірковість призначень могли обмежити цінність дослідження, також могли мати місце помилки в класифікації та кодуванні діагнозів. Автори рекомендували проводити подальші дослідження ефективності та безпеки знижених доз НОАК з огляду на прихильність лікарів до інструкцій, особливо при лікуванні пацієнтів із нирковою дисфункцією [36].

Ефективність і безпека НОАК порівняно з варфарином у пацієнтів із ФП та інсультом в анамнезі: дослідження REAFFIRM

Пацієнти з неклапанною ФП, які вже перенесли ішемічний інсульт або транзиторну ішемічну атаку (ТІА), мають підвищений ризик повторного інсульту та кровотечі. У дослідженні REAFFIRM у таких пацієнтів вивчали ефективність і безпеку НОАК порівняно з варфарином. Інформаційним ресурсом слугувала база даних про виписані в США рецепти – U.S. Truven MarketScan; в аналіз включили дані з січня 2012-го по червень 2015 року [37]. Було сформовано три когорти для попарного порівняння кожного НОАК із варфарином: апіксабан проти варфарину (n=2514), дабігатран проти варфарину (n=1962), ривароксабан проти варфарину (n=5208). За результатами регресійного аналізу Кокса, ані апіксабан, ані дабігатран не впливали на комбіновану первинну кінцеву точку, що включала ішемічний інсульт або ВЧК, а також не мали значущого впливу на ризик великих кровотеч, порівняно з варфарином. Ривароксабан зменшував частоту ішемічних інсультів і ВЧК (ВР 0,45; 95% ДІ 0,29-0,72), не збільшуючи частоту виникнення великих кровотеч (ВР 1,07; 95% ДІ 0,71-1,61). Ці результати мають переконати клініцистів призначати НОАК пацієнтам із ФП та інсультом або ТІА в анамнезі. Проте автори радять утриматися від будь-яких порівнянь між собою різних НОАК через відмінності популяцій у кожній із когорт дослідження [37].

Постмаркетингове дослідження безпеки ривароксабану в США

Протокол дослідження U.S. DoD MHS Post-Marketing Safety Surveillance (PMSS) був розроблений компанією Janssen у співпраці з Управлінням із контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) для вивчення профілю безпеки ривароксабану в чисельній когорті пацієнтів із неклапанною ФП [19].

Початкові дані про 27 467 пацієнтів дали змогу встановити реальну частоту великих кровотеч на терапії ривароксабаном, вона дорівнювала 2,86 на 100 пацієнто-років (496 великих кровотеч виникли в 478 пацієнтів) [19]. Серед пацієнтів із великими кровотечами 63,2% приймали ривароксабан у дозі 20 мг, 32,2% – у зниженій дозі 15 мг, іще 4,6% – у дозі 10 мг. Пацієнти, в яких виникли геморагічні ускладнення, при порівнянні з пацієнтами, котрі уникнули кровотеч, були старшими (середній вік – 78,4 проти 75,7 року) та мали вищу поширеність супутніх захворювань, зокрема коронарної хвороби серця (64,2 проти 36,7%), серцевої недостатності (48,5 проти 23,7%) і гіпертензії (95,6 проти 75,8%). Здебільшого кровотечі виникали зі шлунково-кишкового тракту (88,5%), на другому місці за частотою виникнення були ВЧК (7,5%). Фатальні кровотечі траплялися рідко: 0,08 на 100 пацієнто-років (95% ДІ 0,05-0,14) [19].

Наступні дані про 44 793 пацієнтів із популяції PMSS показали сильний прямий зв'язок між оцінками за CHA_2DS_2-VASc (від 0 до 5 і вище) та ризиком великих кровотеч у пацієнтів, які приймали ривароксабан [38]. Тобто що вищим був ризик ішемічного інсульту, то вищим був і ризик кровотеч. Із найвищою частотою великих кровотеч (5,69 на 100 пацієнто-років) асоціювався такий компонент шкали CHA_2DS_2-VASc, як судинні захворювання. Найвища частота виникнення ВЧК спостерігалася серед пацієнтів, які мали інсульт, ТІА чи венозні тромбоемболії в анамнезі.

Серед недоліків дослідження варто зазначити збір лише інформації про видачу ліків; отже, встановлений зв'язок між ривароксабаном і кровотечею був радше часовим, аніж причинно-наслідковим. Також траплялися неточності в рапортуванні про великі кровотечі через обмеження бази даних. Іще одним недоліком була відсутність даних про Міжнародне нормалізоване відношення (МНВ), що унеможливлювало точний розрахунок ризику кровотеч за шкалою HAS-BLED [38].

Цукровий діабет (ЦД) є вагомим фактором ризику інсульту та підвищує ймовірність розвитку ФП. Додатковий аналіз даних про 44 793 пацієнтів показав, що хворі на ЦД мають більше супутніх захворювань і вищу ймовірність великої кровотечі порівняно з хворими без діабету [39]. ЦД мали 12 039 пацієнтів (26,9%), серед них було більше чоловіків, вони були молодші, більше обтяжені коморбідними станами та з вищими оцінками за CHA_2DS_2-VASc. Частота великих кровотеч у групі ЦД порівняно з пацієнтами без діабету становила 3,68 проти 2,51 на 100 пацієнто-років відповідно (для порівняння: в дослідженні ROCKET AF частота великих кровотеч становила 3,79 на 100 пацієнто-років у групі ЦД проти 3,47 на 100 пацієнто-років у групі без діабету). Частота виникнення ВЧК у групі ЦД порівняно з пацієнтами без діабету становила 0,19 проти 0,25 на 100 пацієнто-років відповідно. Фатальні наслідки траплялися рідко в обох когортах (0,09 на 100 пацієнто-років).

Обмеження цього дослідження вже обговорювалися вище. Варто зауважити, що визначення ЦД базувалося на діагностичних кодах, а не на лабораторних критеріях. Це означає, що в аналіз не включалися важливі клінічні показники, такі як рівень глікованого гемоглобіну, та не встановлено їхній зв'язок із великими кровотечами. Подібним чином, роль контролю глікемії та його потенційний вплив на частоту виникнення великих кровотеч залишається недослідженим у цій популяції пацієнтів [39].

ПІДСУМКИ

Дослідження різних типів роблять свій внесок інформації в доказову базу для розуміння справжньої клінічної цінності тієї чи іншої терапії. Одне дослідження не замінює інше, й не існує універсального підходу для пошуку відповідей на всі запитання. Численні дослідження реальної практики, що проводяться в різних країнах і системах медичної допомоги, надали та продовжують надавати важливі дані про ефективність і безпеку застосування НОАК у пацієнтів із ФП. Наразі очевидно, що НОАК мають переваги над традиційним стандартом антикоагулянтної терапії. Дослідження реальної практики послідовно демонструють, що ривароксабан є ефективною опцією з прийнятним профілем безпеки для профілактики інсультів у великій популяції пацієнтів із ФП у всьому світі.

Стаття друкується в скороченні.
Список літератури знаходиться в редакції.

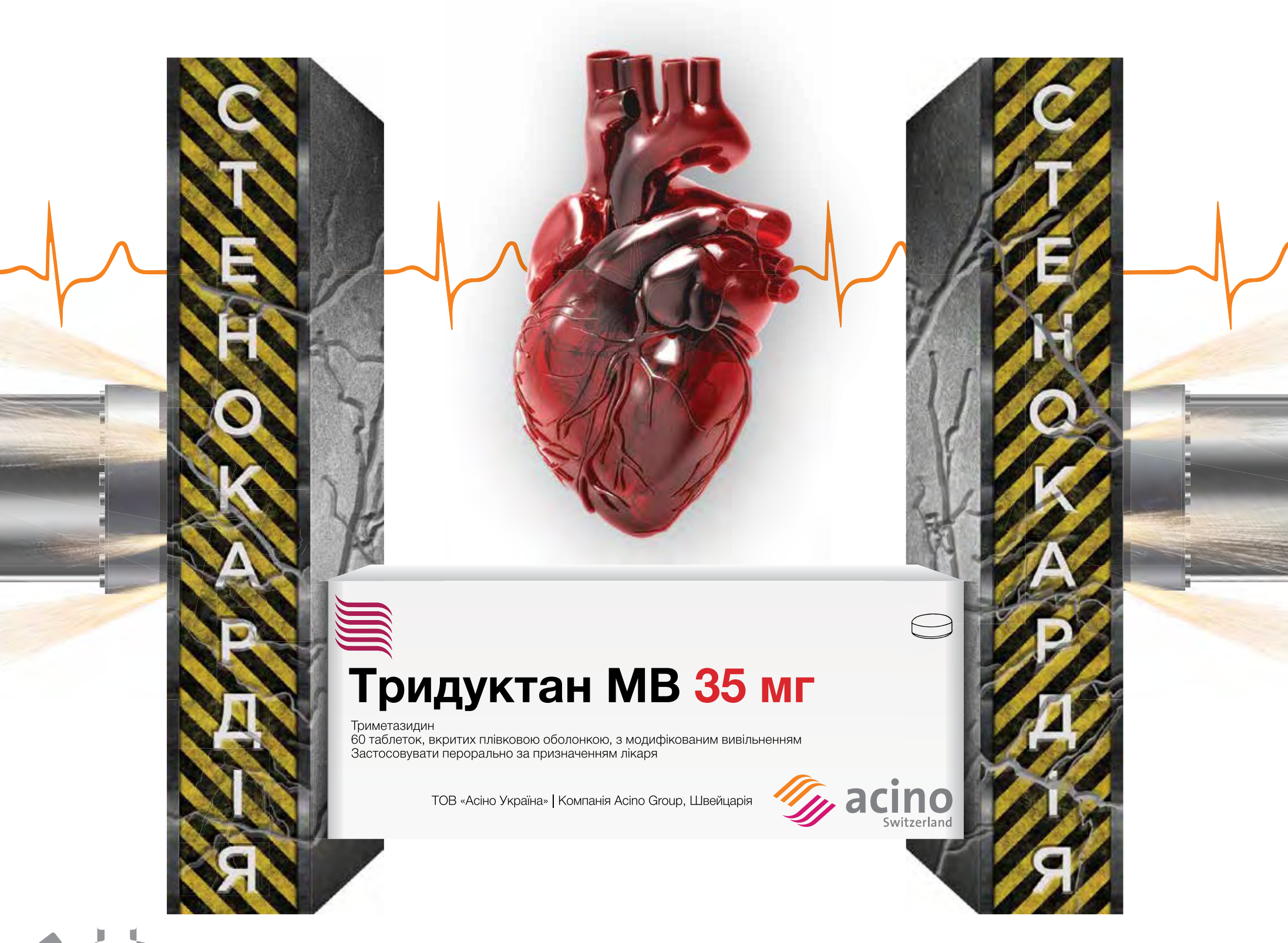
Camm A.J., Coleman C.I., Larsen T.B. Understanding the value of real-world evidence: focus on stroke prevention in atrial fibrillation with rivaroxaban. Thromb. Haemost. 2018 May; 118 (S01): S45-S60. doi: 10.1055/s-0038-1635084. Epub 2018 Mar 22.

Переклав з англ. ***Андрій Петренко***

Триметазидин Модифікованого Вивільнення • 35 мг

Тридуктан МВ

ДОВЕДЕНА ЕФЕКТИВНІСТЬ У ПАЦІЄНТІВ З ІХС



- Зниження кількості нападів стенокардії в 2 рази
- Зниження частоти прийому нітратів на 77%
- На Тридуктані залишаються 8 з 10 пацієнтів

Сидорова Н.Н. Результаты многоцентрового наблюдательного неинтервенционного исследования приверженности лечению пролонгированными формами триметазидина пациентов со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса. УМЧ 4 (132), Т. 1 – VI/VII 2019.

ТРИДУКТАН МВ. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з модифікованим вивільненням по 35 мг № 60 (20х3) у блістерах у пачці. Склад: 1 таблетка містить триметазидину дигідрохлориду 35 мг. Фармакотерапевтична група. Кардіологічні препарати. Триметазидин. Код АТС С01Е В15. Фармакологічна дія. Триметазидин попереджає зменшення внутрішньоклітинного рівня АТФ, забезпечуючи тим самим належне функціонування іонних насосів і трансмембранного натрієво-калієвого потоку при збереженні клітинного гомеостазу. Триметазидин гальмує β-окислення жирних кислот, блокуючи довголанцюгову 3-кетоацил-КоА-тіолазу (3-КАТ), що підвищує окислення глюкози. Посилення процесу окислення глюкози оптимізує енергетичні процеси в клітинах і підтримує метаболізм енергії в умовах ішемії. Показання. Для симптоматичного лікування дорослих пацієнтів зі стабільною стенокардією за умови недостатньої ефективності або непереносимості антиангінальних лікарських засобів першої лінії. Побічні ефекти. Головний біль, запаморочення, абдомінальний біль, діарея, диспепсія, нудота і блювота, висип, астенія. Умови відпуску. За рецептом. Р.П. МОЗ України № UA/5030/01/01. Виробник: ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, г. Київ, бульвар І. Лепсе, 8. ТОВ «Асіно Україна» входить до групи компаній ACINO (Швейцарія). Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. UA-TRID-IMI-072020-032

ТОВ «Асіно Україна» | бульвар Вацлава Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | Телефон: +38 044 281 2333
www.acino.ua

acino

Артеріальна гіпертензія та когнітивна функція: профілактика когнітивних порушень

8-9 липня в уже традиційному для періоду коронавірусної пандемії онлайн-форматі відбулася клінічна школа «Артеріальна гіпертензія – коморбідність та супутні стани».

У ході конференції **старший науковий співробітник експертного консультативно-діагностичного й лікувального центру злоякісної та резистентної артеріальної гіпертензії, доктор медичних наук Лариса Анатоліївна Міщенко** та **лікар-невролог, кандидат медичних наук Іванна Леонідівна Ревенько (ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ)** охарактеризували зв'язок артеріальної гіпертензії (АГ) та когнітивної функції. У назві виступу зазначалося: «…більше запитань, аніж відповідей», однак доповідачки досить широко висвітлили більшість найактуальніших проблем.

Сумісний виступ почала **І.Л. Ревенько**, котра нагадала слухачам визначення й основні поняття деменції та когнітивних порушень. Деменція – це синдром, зумовлений органічним захворюванням головного мозку, що характеризується порушенням різних когнітивних сфер (пам'яті, мови, орієнтування, абстрактного мислення, праксису). Поширеність деменції стабільно зростає: станом натепер кількість пацієнтів становить 5,27 на кожну тисячу жителів планети. У 2010 р. налічувалося 36 млн хворих на деменцію, до 2030 р., згідно з прогнозами, їх кількість становитиме 66 млн, а до 2050 р. – близько 115 млн. Основні типи синдрому включають судинну, лобно-скроневу деменцію, деменцію внаслідок хвороби Альцгеймера та з тільцями Леві.

Клінічними проявами судинної деменції є порушення ходи, нестійкість, часті падіння; порушення сечовипускання (імперативні позиви); розсіяні неврологічні симптоми; емоційні розлади. Критеріями діагнозу є наявність деменції та зв'язок між її розвитком і цереброваскулярним захворюванням (виникнення деменції протягом 3 міс після інсульту, раптове погіршення когнітивних функцій із подальшою їх флуктуацією). Слід зауважити, що на первинній ланці медичної допомоги діагноз деменції встановлювати не можна, оскільки він має не лише медико-соціальне, а й юридичне значення. У разі підозри на деменцію треба встановити діагноз «глибокі когнітивні порушення», вказуючи кількість балів за Монреальським когнітивним тестом (МоСА), та скерувати пацієнта на консультацію до вузького спеціаліста.

Окремо виділяють синдром помірних когнітивних порушень (ПКП), критеріями якого виступають розлади мислення за скаргами пацієнта чи його родичів; зниження когнітивних функцій порівняно з вихідним рівнем; об'єктивне погіршення пам'яті й інших когнітивних функцій за даними нейропсихологічного тестування; відсутність порушень під час звичних видів активності та виникнення їх під час складніших на тлі відсутності деменції. Пацієнти з ПКП зазвичай скаржаться на розсіяність, зниження концентрації уваги, пам'яті на поточні події, неможливість запам'ятати нові імена чи переказати щойно прочитаний текст, труднощі підбору слів під час розмови, порушення орієнтування в малознайомій місцевості.

Для оцінки когнітивної функції застосовується шкала короткого дослідження розумового стану (Mini-Mental State Examination, MMSE), що містить 6 субтестів для оцінки різних когнітивних доменів, а саме: орієнтації, запам'ятовування, уваги та рахунку, пам'яті, мови, конструктивного праксису (рис. 1). Максимальна сума балів за MMSE становить 30, при ПКП сумарна оцінка зазвичай дорівнює 25-28 балів, при деменції – <24.

Перебіг ПКП відрізняється від деменції, оскільки може мати місце стабілізація стану зі спонтанним регресом когнітивного дефіциту, що вкрай рідко трапляється при істинній деменції. ПКП властиво збереження критики, тобто пацієнта турбує погіршення власного мислення, натомість у разі деменції критика хворого знижена, на погіршення мислення переважно звертають увагу родичі та близькі особи.

Додаткові обстеження при когнітивних порушеннях залежно від показань включають загальний і біохімічний аналізи крові, визначення рівнів тиреотропного гормону та гормонів щитоподібної залози, діагностику нейроінфекцій (ВІЛ-інфекція, сифіліс, бореліоз, герпес), нейровізуалізаційні дослідження. Показаннями до проведення комп'ютерної чи магнітно-резонансної томографії головного мозку є ранній початок

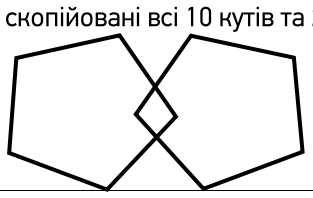
Макси - мальна оцінка в нормі, бали (1)	Оцінка у хворого, бали (2)	Когнітивна характеристика (3)
10		Орієнтація
1		Який зараз рік
1		--//---//-------- пора року
1		--//---//-------- число
1		--//---//-------- місяць
1		--//---//-------- день тижня
1		Де ми знаходимося: держава
1		область
1		місто
1		лікарня
1		поверх (палата)
3		Здатність до обліку
		Назвати три предмети, не пов'язані між собою за змістом (озеро, стіл, копійка). 1 секунда на кожен. Попросити хворого назвати всі три предмети, присуджуючи 1 бал за кожну вірну відповідь. Повторити проби, доки пацієнт не назве всі предмети. Порахувати кількість спроб.
5		Увага та рахування
		Серія з «сімок». Попросити пацієнта віднімати по 7, починаючи з 100. 1 бал за кожну правильну відповідь. Слід зупинити хворого після п'яти правильних відповідей (93, 86, 79, 72, 65). Якщо пацієнт не може, або не хоче виконати завдання, попросити вимовити слово «хрест» у зворотному порядку. Число балів відповідає кількості букв, названих у правильному порядку.
3		Пам'ять
		Попросити пригадати найменування трьох предметів, названих раніше. 1 бал за кожну правильну відповідь.
9		Мова
2		Найменування. Показати олівець та годинник. Попросити пацієнта назвати їх.
1		Повтор. Попросити пацієнта повторити скоромовку «Ніяких якщо та/або але» (або ін.). Допускається тільки одна спроба.
3		Попросити виконати трьохетапну команду:
		«Візьміть лист паперу, складіть його навпіл та покладіть на підлогу». 1 бал за кожну вірно виконану дію.
1		Читання. Прочитайте та виконайте наступне «закрийте очі».
1		Письмо. Попросити пацієнта самостійно написати просте речення.
1		Копіювання. Попросити скопіювати намальовані п'ятикутники, що перетинаються. Повинні бути скопійовані всі 10 кутів та 2 повинні перетинатися. 
Загалом 30		

Рис. 1. Шкала короткого дослідження розумового стану

когнітивних порушень, їх швидке прогресування, паралельний розвиток когнітивних і неврологічних розладів.

Доповідь продовжила **Л.А. Міщенко**. Лекторка розпочала виступ із того, що нагадала: лікарі загальної практики повинні думати не про виявлення деменції, а насамперед про те, як запобігти розвитку когнітивних порушень у їхніх пацієнтів. Як відомо, основними факторами ризику деменції виступають АГ, інсульт в анамнезі, цукровий діабет, гіперхолестеринемія в осіб середнього віку. Метааналіз даних 4,3 млн дорослих показав, що вагомим предиктором розвитку деменції в майбутньому є рівень систолічного та діастолічного артеріального тиску (АТ) у середньому віці (до 50 років) (Emdin C. et al., 2016). Цей результат обґрунтовує доцільність ранньої профілактики деменції.

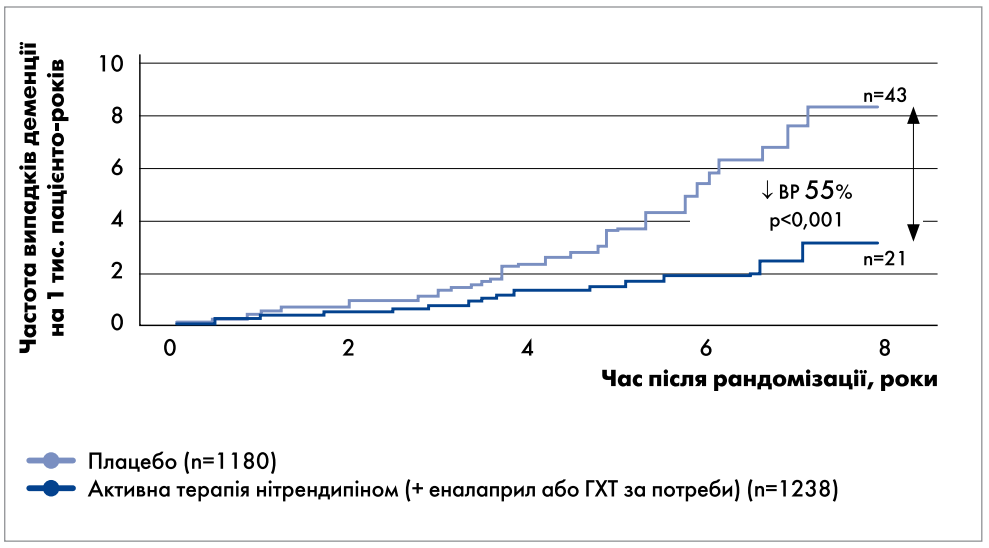


Рис. 2. Результати дослідження Syst-Eur: зниження частоти розвитку деменції при терапії нітрендипіном (Forette F. et al., 2020)

Примітки: *ВР – відносний ризик; ГХТ – гідрохлортіазид.*

Запеклі наукові дискусії викликало питання зниження АТ в осіб похилого віку та його вплив на когнітивну функцію. Відповідь дало дослідження SPRINT MIND, яке включало 9361 пацієнта віком понад 50 років. Результати SPRINT MIND показали, що жорсткий контроль систолічного АТ (підтримка показника <120 мм рт. ст.) не підвищує ризик деменції порівняно з утриманням систолічного АТ у межах 120-140 мм рт. ст.

Який препарат обрати для профілактики когнітивних порушень у пацієнта з АГ? Метааналіз 9 досліджень (n=29 029) визначив приблизно однакове невелике зниження ризику розвитку деменції на тлі прийому різних медикаментів (van Middelaar T. et al., 2018). Зі включених досліджень різко виділялося лише Syst-Eur, в якому було зафіксовано чітке зменшення ймовірності деменції за умови застосування блокатора кальцієвих каналів нітрендипіну. Прийом нітрендипіну дав змогу на 55% знизити ймовірність деменції в пацієнтів віком понад 60 років із систолічною АГ порівняно з плацебо (рис. 2). На вітчизняному фармацевтичному ринку єдиним препаратом нітрендипіну у вигляді монопрепарату є Нітресан (PRO.MED.CS Praha a.s., Чехія).

У дослідженні PROGRESS, у котрому взяли участь 6105 пацієнтів, які перенесли інсульт або транзиторну ішемічну атаку, було продемонстровано, що застосування індапаміду в поєднанні з периндоприлом сприяло зниженню ризику розвитку когнітивної дисфункції на 19%.

Як відомо, інсульт є одним із факторів ризику розвитку когнітивних порушень, а отже, його профілактика може запобігти виникненню когнітивних розладів. У дослідженні PATS, у котрому взяли участь 5665 пацієнтів, які перенесли інсульт або транзиторну ішемічну атаку, було продемонстровано, що зниження систолічного та діастолічного АТ на 5 і 2 мм рт. ст. відповідно при застосуванні 2,5 мг індапаміду сприяло зниженню ризику повторного інсульту на 29% порівняно з плацебо. Серед наявних в Україні індапамідів варто звернути увагу на препарат Індап (PRO.MED.CS Praha a.s., Чехія). Важливо зазначити, що Індап випускається у формі капсул. Така лікарська форма є оптимальною для пацієнтів похилого віку, котрі перенесли інсульт, адже вони можуть мати порушення функції ковтання.

Окрім контролю АТ за допомогою оптимальних препаратів потрібно також знижувати вміст холестерину ліпопротеїнів низької щільності, оскільки дисліпідемія спричиняє розвиток обох головних типів деменції – судинної та зумовленої хворобою Альцгеймера. Патогенетичний механізм впливу в цих випадках є різним: при судинній деменції наріжним каменем патогенезу виступає атеросклероз судин головного мозку, а при хворобі Альцгеймера – зниження кліренсу β-амілоїду в мозку на тлі дисліпідемії. Проте слід зауважити, що безпосередніх прокогнітивних функцій статини не мають: у дослідженнях HPS, PROSPER і LEAD застосування відповідно симвастатину, правастатину й аторвастатину не запобігало розвитку деменції та не сприяло лікуванню хвороби Альцгеймера. Основна функція статинів щодо запобігання розвитку когнітивних порушень – це профілактика інсультів і пов'язаних із ними негативних наслідків.

Загалом профілактика розвитку деменції та когнітивних порушень при АГ має включати дотримання здорового способу життя, суворий контроль рівня АТ, статинотерапію та застосування додаткових лікувально-профілактичних заходів. Неабияку роль відіграє вчасна діагностика ПКП, що дає можливість корегувати їх на початковому етапі.

Підготувала ***Лариса Стрільчук***

Представництво «ПРО.МЕД.ЦС. Прага а.с.» в Україні. Поштова адреса: вул. Межигірська буд. 7/16, м. Київ, 04071, Україна тел.: +38044 364 57 59 факс.: +38044 364 57 39 office@promedcs.ua / www.promedcs.ua
Інформація про лікарські засоби для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повна інформація про лікарські засоби міститься в інструкції для медичного застосування.

АРТЕРІАЛЬНИЙ ТИСК ПІД КОНТРОЛЕМ!

Телпрес/Телпрес Плюс

телмісартан 40 мг, 80 мг

- **Надійний контроль АТ протягом доби[1]**
- **Сприятливий вплив на вуглеводний та ліпідний обміни[2]**
- **Ефективна нефропротекція[3]**

Моксонідин Ксантіс

моксонідин 0,4мг, 0,2 мг

- **Додаткове зниження АТ при недостатньому контролі[5]**
- **Нормалізація порушень симпатичної нервової системи[4]**
- **Органопротективна дія[6]**

1. За даними A. M. Sharma et al. (SMOOTH, 2007). 2. Targeting effective blood pressure control with angiotensin receptor blockers.// Int J Clin Pract 2006; 60,3:315-320. 3. J. Mann et al. Effect ofTelmisartan on Renal Outcomes.//Ann Intern Med. 2009; 151:1-10. 4. Abellan J. et al. Kidney International, 2005; 67 (Suppl. 93): S20–S24. 5. Адаптовано з Chugh A.R. ChronoPhysiology and Therapy 2011:1 17-31,2009; 53(3): 466-472. 6. Krespi P.G., Makris T.K., Hatzizacharias A.N. et al. Moxonidine effect on microalbuminuria, thrombomodulin, and plasminogen activator inhibitor-1 levels in patients with essential hypertension // Cardiovasc. Drugs Ther.– 1998. – Vol. 12 (5). – P. 463-467. *Targeting effective blood pressure control with angiotensin receptor blockers.// Int J Clin Pract 2006;60,3:315–320.

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу ТЕЛПРЕС/ТЕЛПРЕС ПЛЮС

Склад: діюча речовина: telmisartan; 1 таблетка містить телмісартану 40 мг, або 80 мг. Чи з ГХТ 12,5 або 25 мг. **Показання.** Гіпертензія. Лікування есенціальної гіпертензії у дорослих. Профілактика серцево-судинних захворювань у пацієнтів з: вираженими проявами атеротромботичного серцево-судинного захворювання (ішемічна хвороба серця, інсульт або ураження периферичних артерій в анамнезі); цукровим діабетом II типу із діагностованим ураженням органів-мішеней. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючих речовин або будь-якої допоміжної речовини препарату; обструктивні захворювання жовчних протоків; тяжкі порушення функцій печінки. **Спосіб застосування та дози.** Лікування есенціальної гіпертензії. Звичайна ефективна доза становить 40 мг на добу. У разі якщо бажаний артеріальний тиск не досягається, дозу телмісартану можна підвищити до 80 мг 1 раз на добу. **Побічні реакції.** Загальна частота проявів побічних реакцій у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в ході досліджень при прийомі телмісартану зазвичай була порівняна з такою при прийомі плацебо (41,4 % порівняно з 43,9 %). Пацієнти літнього віку. Немає потреби в корекції дози для пацієнтів літнього віку. **Спосіб застосування.** Телпрес приймають 1 раз на добу, за рецептом. **Виробник.** ЛАБОРАТОРІОС ЛІКОНСА, С.А. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Авда. Міралкамно, 7, Пол. Інд. Міралкампо, Азукека де Енарес, Гвадалахара, 19200, Іспанія. Телпрес **Р.П.** № UA/16893/01/02; № UA/15893/01/03/ Наказ МОЗ України №373 від 06.04.2017. Телпрес Плюс. **Р.П.** № UA15949/01/01,03. Наказ МОЗ України № 478 від 28.04.017.

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу МОКСОНІДИН

Склад: діюча речовина: моксонідин;1 таблетка містить моксонідину 0,2 мг або 0,3 мг, або 0,4 мг. **Показання.** Артеріальна гіпертензія. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента препарату. Синдром слабкості синусового вузла. Брадикардія (у спокої — нижче 50 уд./хв). АВ-блокада II та III ступеня. **Спосіб застосування та дози.** Стандартна початкова доза моксонідину становить 0,2 мг на добу. Максимальні дози: разова — 0,4 мг; добова — 0,6 мг (застосовується за 2 прийоми). **Виробник.** Санека Фармасьютікалз АТ. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Нітрянська 100, 920 27 Глоговець, Словацька Республіка. **Р.П.** № UA17580/01/01, 03. Наказ МОЗ України від 16.08.19.

ТОВ «КСАНТІС ФАРМА»
01054, м. Київ, вул. Дмитрівська, буд. 18/24.
Тел.: +38 (044) 277-62-07

xantis pharma

Особливості МРТ серця та магістральних судин у пацієнтів, які нещодавно одужали від COVID-19

Коронавірусна хвороба (COVID-19) продовжує спричиняти значну захворюваність і смертність у всьому світі. Повідомлення про випадки госпіталізованих пацієнтів свідчать про те, що COVID-19 суттєво впливає на серцево-судинну систему, проте загальний вплив досі залишається невивченим.

Метою дослідження було оцінити наявність ураження міокарда серед пацієнтів, які нещодавно одужали від COVID-19.

Методи. У реєстрі Університетського госпіталю Франкфурта (Німеччина) між квітнем і червнем 2020 року було ідентифіковано 100 пацієнтів, які нещодавно одужали від COVID-19. Окрім того, отримано дані щодо демографічних характеристик, оцінки кардіальних маркерів й особливостей МРТ серця та судин учасників. Порівняльну оцінку проводили у відповідних до віку та статі контрольних групах здорових пацієнтів (n=50) і хворих, які мали відповідні фактори ризику (n=57).

Результати. Зі 100 учасників 53 (53%) – чоловіки; їх середній вік становив 49 років (інтерквартильний розмах – 45-53 роки). Середній період між установленням діагнозу COVID-19 і проведенням МРТ серця – 71 (64-92) день. Зі 100 пацієнтів, які нещодавно одужали від COVID-19, 67 (67%) перебували на амбулаторному лікуванні, а 33% потребували госпіталізації. На момент проведення МРТ у 71 (71%) пацієнта рівень високочутливого тропоніну Т становив 3 пг/мл і ≥13,9 пг/мл – у 5 (5%) хворих. Порівняно з контрольною групою здорових пацієнтів і групою учасників із відповідними факторами ризику пацієнти, котрі нещодавно одужали від COVID-19, мали нижчу фракцію викиду лівого шлуночка, вищі об'єми лівого шлуночка та більшу масу міокарда лівого шлуночка, а також підвищення інтенсивності сигналів у нативних T_1- і T_2-зважених зображеннях. Усього в 78 хворих було виявлено патологічні зміни на МРТ, включаючи підвищення сигналу від міокарда в нативних T_1- (n=73) та T_2-зважених (n=60) зображеннях, відтерміноване контрастування міокарда гадолінієм (n=32) і перикардіальне контрастування (n=22). Крім того, відзначалася невелика (проте значуща) різниця між показниками нативного T_1-картування серед амбулаторних і госпіталізованих пацієнтів (ІКР, 1122 (1113-1132) мс проти 1143 (1131-1156) мс; p=0,02). Натомість різниці між показниками T_2-картування та рівнями високочутливого тропоніну чи NT-proBNP виявлено не було. До того ж не спостерігалося значної кореляції між часом від установлення діагнозу COVID-19 і моментом проведення МРТ (нативний T_1: r=0,07; p=0,47; нативний T_2: r=0,14; p=0,15; високочутливий тропонін Т: r=-0,07; p=0,50). Рівень високочутливого тропоніну Т корелював із результатами нативного T_1 (r=0,35; p<0,001) і T_2-картування (r=0,22; p=0,03). Було здійснено ендоміокардіальну біопсію серед пацієнтів із тяжкими порушеннями, в результаті чого виявлено активне лімфоцитарне запалення.

Висновки. За даними стандартизованої МРТ пацієнтів, які нещодавно одужали від COVID-19, було виявлено залучення серця (n=78) та запалення міокарда, що триває (n=60), незалежно від попередніх захворювань, тяжкості та характеру перебігу хвороби загалом, а також проміжку часу від моменту встановлення діагнозу до проведення МРТ. Зазначені дані свідчать про необхідність ретельнішого вивчення теми довгострокових серцево-судинних наслідків COVID-19.

Puntmann V.O. et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol. Jul 2020.

Ортостатична гіпотензія та деменція: чи є зв'язок?

Метою цього дослідження було вивчити, чи пов'язана ортостатична артеріальна гіпотензія та варіабельність постуральних змін артеріального тиску (АТ) між візитами з розвитком деменції.

Методи. Авторами дослідження було проаналізовано дані 2131 особи похилого віку, котрі брали участь у когортному дослідженні Health, Aging, Body Composition. Повторні вимірювання АТ із додатковим проведенням ортостатичної проби здійснювали протягом 5 років. Ортостатичну гіпотензію характеризували як зниження систолічного АТ на ≥15 мм рт. ст. або діастолічного АТ на ≥7 мм рт. ст. після вставання з положення сидячи частотою ≥1/3 візитів. Окрім того, окремо досліджували систолічну та діастолічну ортостатичну гіпотензію. Варіабельність постуральних змін через деякий час оцінювали шляхом розрахунку стандартного відхилення (СВ) і коефіцієнта варіацій. Визначення випадку деменції проводили протягом 12 років за фактом застосування препаратів від деменції, наявності відхилень за шкалою Modified Mini-Mental State (зниження на ≥1,5 СВ) або на основі записів у медичній документації.

Результати. До випробування було залучено 2131 особу; середній вік – 73 роки, 53% – жінки, 39% – чорношкірі. 309 (14,5%) учасників мали ортостатичну гіпотензію, 192 (9,0%) – систолічну ортостатичну гіпотензію та 132 (6,2%) – діастолічну ортостатичну гіпотензію. Так, у 462 учасників (21,7%) було встановлено діагноз деменції. Після корегування за демографічним фактором, рівнями АТ у положенні сидячи, застосуванням антигіпертензивної терапії, наявністю цереброваскулярних захворювань, діабету, депресивних симптомів, куріння, вживання алкоголю та величиною індексу маси тіла, а також наявністю 1 або 2 алелів APOE ε4 виявилося, що систолічна ортостатична гіпотензія була пов'язана з вищим ризиком розвитку деменції (відносний ризик (ВР) 1,37; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,01-1,88) на відміну від діастолічної ортостатичної гіпотензії й ортостатичної гіпотензії загалом. Окрім того, з підвищеним ризиком деменції була пов'язана наявність варіабельності постуральних змін систолічного АТ (найвищий тертиль варіабельності: скорегований ВР 1,35; 95% ДІ 1,06-1,71).

Висновки. Систолічна артеріальна гіпотензія та варіабельність постуральних змін АТ були пов'язані з вищим ризиком розвитку деменції. Відповідно до цього виникає питання щодо потенційно превентивних втручань із метою контролю ортостатичного АТ і його коливань.

Rouch L. Systolic blood pressure postural changes variability is associated with greater dementia risk. Neurology. Jul 2020.

Ефективність застосування прасугрелю в дозі, адаптованій відповідно до віку / маси тіла, чи тикагрелору в стандартній дозі в пацієнтів із гострим коронарним синдромом

Наразі невідомо, наскільки ефективною та безпечною є терапія прасугрелем у знижених дозах порівняно з тикагрелором у стандартних дозах серед пацієнтів старшого віку чи з низькою масою тіла та гострим коронарним синдромом (ГКС).

Метою цього дослідження було порівняти ефективність прасугрелю в дозі, адаптованій відповідно до віку чи маси тіла, з тикагрелором у стандартних дозах у пацієнтів із ГКС.

Методи. Було здійснено аналіз даних мультицентрового рандомізованого дослідження ISAR-REACT 5, яке проводилося на базі 23 центрів Німеччини й Італії. У ньому взяли участь 3997 пацієнтів із ГКС, щодо котрого планувалося проведення інвазивного втручання. Учасників було розподілено на дві групи: в першій групі щодо хворих застосовували тикагрелор у стандартній дозі, в другій – прасугрель у зниженій дозі серед пацієнтів похилого віку та хворих із низькою масою тіла, а також у стандартній дозі в пацієнтів без зазначених факторів. Кінцева точка оцінки ефективності являла собою загальну складову смерті від інфаркту міокарда чи інсульту, кінцева точка оцінки безпеки – виникнення кровотечі через 12 міс після призначеної терапії.

Результати. Кінцеву точку оцінки ефективності було виявлено у 12,7% пацієнтів із низькою масою тіла чи похилого віку, котрі застосовували прасугрель, і 14,6% хворих, які приймали тикагрелор (ВР 0,82; 95% ДІ 0,60-1,14); серед пацієнтів із нормальною масою тіла й учасників непохилого віку – у 4,8% у групі, де застосовували прасугрель, і 7,3% у групі, де приймали тикагрелор (ВР 0,65; 0,48-0,88). Серед людей похилого віку чи хворих із низькою масою тіла кровотеча за типом 3-5 згідно з класифікацією BARC (Bleeding Academic Research Consortium) розвинулася у 8,1% у групі учасників, у яких застосовували прасугрель, і в 10,6% у групі, де приймали тикагрелор (ВР 0,72; 0,46-1,12); із-поміж пацієнтів із нормальною масою тіла та непохилого віку – в 3,7 та 3,8% відповідно (ВР 0,98; 0,65-1,47).

Висновки. В учасників похилого віку чи пацієнтів із низькою масою тіла з ГКС застосування прасугрелю, порівняно з тикагрелором у стандартних дозах, було пов'язано зі збереженням антиішемічної активності й одночасним зниженням ризику розвитку кровотеч.

Menichelli M. et al. Age- and weight-adapted dose of prasugrel versus standard dose of ticagrelor in patients with acute coronary syndromes. Annals of Internal Medicine. Jul 2020.

Взаємозв'язок між застосуванням статинів і рівнем загальної й кардіоваскулярної смертності

Метою цього дослідження було оцінити вплив статинотерапії на рівень смертності та її роль у первинній профілактиці серцево-судинних захворювань (ССЗ) атеросклеротичного генезу в осіб віком понад 75 років.

Методи. Це ретроспективне когортне дослідження проводилося серед пацієнтів віком понад 75 років, які відвідували клініку в період із 2002 по 2012 рік і попередньо не мали атеросклеротичних ССЗ. Подальше спостереження тривало по грудень 2016 року. Первинними кінцевими точками були смертність від усіх причин і серцево-судинна смертність; вторинними – розвиток серцево-судинних подій (інфаркт міокарда, ішемічний інсульт і проведення реваскуляризації – черезшкірного коронарного втручання чи шунтування).

Результати. До дослідження було залучено 326 981 учасника; середній вік – 81,1 (4,1) року, 97% – чоловіки, 91% – європеоїди. Протягом періоду спостереження, що в середньому становив 6,8 року (СВ – 3,9 року), розпочали застосовувати статини всього 57 178 (17,5%) осіб, померли – 206 902 особи, з них від ССЗ – 53 296. Водночас у групі учасників, які застосовували статини, кількість смертей становила 78,7 на 1000 пацієнто-років, а в групі хворих, які не приймали статини, – 98,2 на 1000 пацієнто-років. Смертей унаслідок ССЗ було 22,6 та 25,7 на 1000 пацієнто-років відповідно. Крім того, спостерігалося зниження частоти серцево-судинних подій у групі учасників, які приймали статини. Після застосування вагового коефіцієнта часткового збігу показників ВР для смерті від усіх причин становив 0,75 (95% ДІ 0,74-0,76); 0,80 (95% ДІ 0,78-0,81) – для серцево-судинної смерті та 0,92 (95% ДІ 0,91-0,94) – для загальної сукупності серцево-судинних подій.

Висновки. Застосування статинів серед осіб віком понад 75 років без атеросклеротичних ССЗ на початку дослідження було суттєво пов'язано зі зниженням рівня загальної та серцево-судинної смертності. Проте необхідним є проведення подальших рандомізованих контрольованих досліджень задля визначення ролі статинотерапії в первинній профілактиці ССЗ.

Orkaby A.R. et al. Association of statin use with all-cause and cardiovascular mortality in US veterans 75 years and older. JAMA. Jul 2020.

Підготувала ***Лілія Нестеровська***

P. Balsam, E. Bakuła, G. Niewiński та співавт.

Порівняльна ефективність торасеміду та фуросеміду в симптоматичній терапії в пацієнтів із СН: попередні результати рандомізованого дослідження TORNADO

Серцева недостатність (СН) є однією з найпроблемніших серцево-судинних патологій; її поширеність серед дорослого населення економічно розвинених країн становить приблизно 2%, а серед осіб віком понад 70 років цей показник зростає до 10%. Незважаючи на певні успіхи в лікуванні, СН продовжує залишатися захворюванням зі вкрай несприятливим прогнозом. Показник 5-річної смертності після встановлення діагнозу СН досягає 50%. Ці невтішні статистичні дані спонукають дослідників до пошуку оптимальних терапевтичних рішень, джерелом яких є дані клінічних випробувань. У цій статті ми розглянемо наявну доказову базу порівняльної ефективності сечогінних препаратів у лікуванні СН.

Затримка в організмі рідини, перевантаження об'ємом і формування набрякового синдрому є найтиповішими проявами СН. У більшості випадків саме вони виступають основною причиною пов'язаних із СН летальних випадків, тому дегідратаційна терапія є найважливішим компонентом успішного лікування хворих на СН. Наріжним каменем у лікуванні пацієнтів із СН, які мають ознаки перевантаження рідиною та застою крові, є петльові діуретики. Препарати цього класу здатні швидко купірувати симптоми в пацієнтів із гострою декомпенсованою СН, однак їх тривале використання спричиняє зростання ризику електролітних порушень, активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та симпатичної нервової системи. А це, своєю чергою, може прискорити прогресування СН.

Найвідомішими представниками петльових діуретиків є торасемід і фуросемід. Ці препарати мають ідентичний механізм сечогінної дії, але є певні відмінності у фармакокінетиці та додаткових ефектах.

Торасемід після перорального прийому добре абсорбується зі шлунково-кишкового тракту (навіть у разі гіпергідратації, спричиненої захворюваннями серця, нирок і печінки). Порівняно з фуросемідом торасемід має кращу біодоступність, вищий ступінь зв'язування з білками та довший період напіврозпаду. У результаті торасемід діє швидше, триваліше та рідше зумовлює ургентні позиви до сечовипускання, ніж фуросемід. Торасемід має антиальдостеронову активність, здатний інгібувати фіброз і ремоделювання міокарда.

Результати попередніх клінічних досліджень свідчать, що торасемід ефективніше знижує частоту госпіталізацій хворих на СН та їх тривалість, покращує толерантність до фізичних вправ, якість життя, функцію лівого шлуночка, тонус симпатичних нервів серця, застій крові в легенях, фіброз міокарда, периферичні набряки, артеріальний тиск (порівняно з фуросемідом).

Зазначені сприятливі ефекти дають змогу припустити, що в лікуванні пацієнтів із СН доцільніше застосовувати саме торасемід. Для перевірки цієї гіпотези було сплановано мультицентрове рандомізоване дослідження TORNADO (TORasemide oN hemodynAmic and Neurohormonal Stress, and carDiac remOdeling in Heart Failure).

Дизайн дослідження

Основною метою цього дослідження було порівняння фуросеміду з торасемідом за впливом на симптоми СН, включаючи клас СН за функціональною класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів (New York Heart Association – NYHA), затримку рідини та толерантність до фізичних вправ у пацієнтів із СН.

До дослідження залучали пацієнтів із діагностованою СН II-IV функціональних класів за NYHA (незалежно від фракції викиду лівого шлуночка), котрі отримували належне лікування СН.

Діагноз СН установлювали відповідно до чинних рекомендацій Європейського товариства кардіологів. Пацієнтів із СН, які отримували стабільну дозу фуросеміду, рандомізували на лікування торасемідом або на незмінене лікування фуросемідом. Після рандомізації фуросемід продовжували призначати в попередній фіксованій дозі чи замінювали еквіпотенційною дозою торасеміду (у співвідношенні 4:1, згідно з попередніми дослідженнями та рекомендаціями виробника).

Кінцеві точки

Під час основної госпіталізації та наступного контрольного візиту (через 3 міс після залучення до випробування) виконували ехокардіографічне дослідження та тест із 6-хвилинною ходьбою. Для визначення затримки рідини вимірювали імпеданс основи грудної клітки за допомогою приладу ZOE Fluid Status Monitor. Робота цього пристрою ґрунтується на такому принципі: що меншим є опір проходження струму, вимірюваний в омах (Ом), то більша кількість рідини перебуває в грудній порожнині.

Первинна кінцева точка була комбінованою та включала покращення функціонального класу СН за NYHA, збільшення дистанції щонайменше на 50 м під час виконання тесту з 6-хвилинною ходьбою, зниження об'єму рідини в грудній клітці (опір – щонайменше 0,5 Ом) через 3 міс після залучення до випробування.

До поточного аналізу дослідження TORNADO було залучено 40 пацієнтів. Під час госпіталізації 60% із них (n=24) рандомізували на подальше лікування фуросемідом і 40% (n=16) – торасемідом. Середній вік учасників дослідження становив 66 років; 77,5% із них – чоловіки. Найпоширенішою причиною СН була ішемічна хвороба серця (50% випадків). Пацієнти груп торасеміду та фуросеміду були зіставними за віком, статтю, хронічними захворюваннями, класом СН за NYHA, фракцією викиду лівого шлуночка, частотою серцевих скорочень, систолічним тиском, лабораторними показниками (концентрація в сироватці крові гемоглобіну, креатиніну, натрію, калію, натрійуретичного пептиду – NT-proBNP), застосовуваною фармакотерапією (інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, блокатори рецепторів ангіотензину, β-блокатори, блокатори мінералокортикоїдних рецепторів) і серцевими імплантованими пристроями (кардіостимулятор, серцева ресинхронізаційна терапія, кардіовертер-дефібрилятор).

Щодо пацієнтів було завершено спостереження тривалістю 3 міс. Під час цього спостереження 7 пацієнтів були госпіталізовані внаслідок погіршення перебігу СН (3 хворі в групі торасеміду та 4 хворі в групі фуросеміду). Первинної кінцевої точки досягли 94% (n=15) пацієнтів із групи торасеміду та 58% (n=14) пацієнтів із групи фуросеміду (p=0,03). Через 3 міс лікування однакова частка пацієнтів (25%) у групах торасеміду та фуросеміду досягла покращення функціонального класу СН за NYHA.

У групі торасеміду спостерігалися значно кращі показники в тесті з 6-хвилинною ходьбою та зниження об'єму рідини в грудній клітці (рис. 1, 2).

Обговорення

Попередні результати дослідження TORNADO показали, що пацієнти, рандомізовані на прийом торасеміду, мають вищу ймовірність досягнення первинної комбінованої кінцевої точки порівняно з хворими, рандомізованими на лікування фуросемідом. Можливим поясненням таких розбіжностей є вираженіший сечогінний ефект торасеміду. Посилена втрата зайвої рідини зумовлює значнішу втрату ваги, що, своєю чергою, може полегшити ходу.

У сучасних настановах щодо лікування СН рекомендоване використання петльових діуретиків як препаратів першої лінії терапії для покращення симптомів у пацієнтів як зі збереженою, так і зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка. Наразі немає чіткої відповіді на запитання щодо того, який із петльових діуретиків є кращим. Прихильність лікарів до призначення фуросеміду можна пояснити більш раннім його впровадженням у клінічну практику (в 1960-х роках) порівняно з торасемідом, який почали широко застосовувати лише на початку XXI ст.

Утім, деякі дослідники припускають, що торасемід має певні переваги над фуросемідом за клінічними й економічними показниками. Насамперед це стосується зниження частоти госпіталізацій і скорочення термінів стаціонарного лікування.

Фуросемід є петльовим діуретиком, який активує ренін-ангіотензин-альдостеронову систему та симпатичну нервову систему, а це може прискорювати прогресування СН. На відміну від фуросеміду торасемід здатен гальмувати активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи через блокаду альдостеронових рецепторів.

Аналіз дослідження TORNADO продемонстрував: пацієнти, рандомізовані на прийом

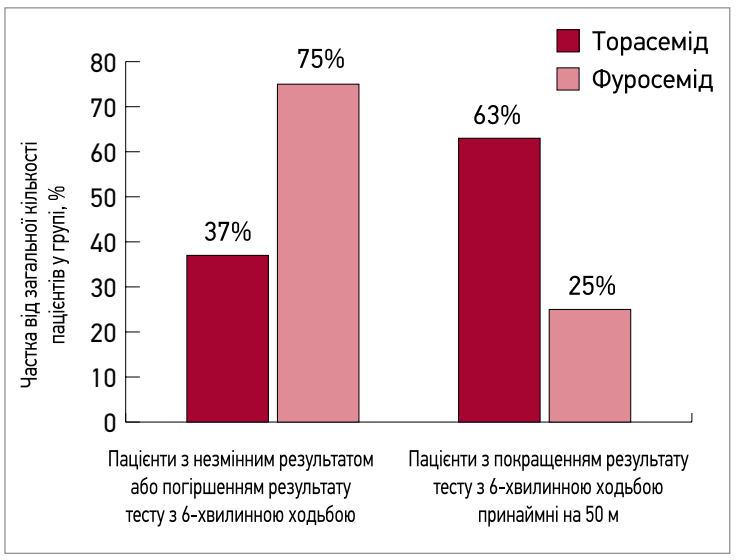


Рис. 1. Частка пацієнтів із покращенням (≥50 м) і без покращення пройденої відстані в тесті з 6-хвилинною ходьбою від початкового рівня та наприкінці 3-місячного спостереження серед хворих, які отримували лікування торасемідом, порівняно з пацієнтами, котрі отримували фуросемід (p=0,09)

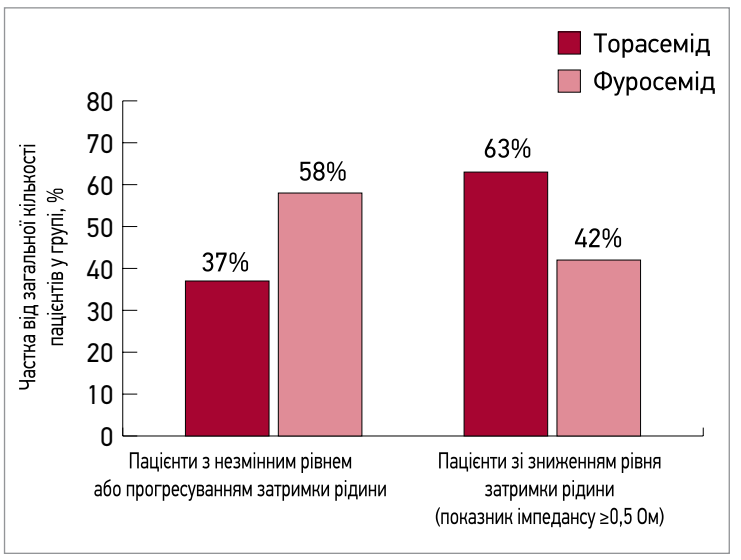


Рис. 2. Частка пацієнтів зі зниженням (показник імпедансу ≥0,5 Ом) або без зниження затримки рідини від початкового рівня наприкінці 3-місячного спостереження після лікування торасемідом порівняно з терапією фуросемідом (p=0,51)

торасеміду, зазвичай отримували більше переваг у симптоматичному лікуванні СН порівняно з фуросемідом. Отримані дані свідчать про важливість інших аспектів порівняння цих двох петльових діуретиків. Наразі відсутні дослідження щодо прямого впливу торасеміду та фуросеміду на затримку рідини в пацієнтів із СН. Дослідження TORNADO вказує на можливість значнішого зниження об'єму надлишкової рідини в разі призначення торасеміду, про що свідчить покращення функціонального класу СН за NYHA та збільшення дистанції при виконанні тесту з 6-хвилинною ходьбою.

Водночас існують й інші дані, що вказують на переваги торасеміду. Останній аналіз реєстрів СН Європейського товариства кардіологів виявив: використання торасеміду пов'язане зі значнішим зниженням функціонального класу СН за класифікацією NYHA порівняно з терапією фуросемідом (p=0,04). Окрім того, подальше застосування торасеміду асоціювалося з порівняно меншим ризиком погіршення ≥1 функціонального класу СН (12,9 проти 20,0%; p=0,03).

Вивченню ефектів торасеміду, фуросеміду й інших діуретиків у пацієнтів із СН було присвячене дослідження TORIC (TORasemide In Congestive heart failure). При лікуванні торасемідом у 45,8% хворих покращився функціональний клас СН за NYHA, тоді як у групі пацієнтів, які приймали фуросемід та інші діуретики, функціональний клас СН покращився в 37,2% хворих (p=0,00017). Отримані дані збігаються з результатами метааналізу K. Kido та співавт., який показав, що застосування торасеміду пов'язане зі статистично значущим покращенням функціонального класу NYHA в пацієнтів із СН порівняно з фуросемідом (p=0,0004).

Масштабне міжнародне дослідження ASCEND-HF демонструє, що клініцисти зазвичай віддають перевагу торасеміду у веденні хворих із тяжчими формами СН, зокрема в разі рефрактерного до лікування перевантаження об'ємом.

Переважне використання торасеміду за цих обставин може бути пов'язане з меншим впливом на його біодоступність, тривалішою дією та збереженням абсорбції препарату в умовах набряку кишечнику. Заміна фуросеміду на торасемід покращує якість повсякденного життя пацієнтів із СН за рахунок зменшення кількості сечовипускань через 3, 6, 12 год після прийому препарату та гострих позивів до сечовипускання.

Інші дослідження також продемонстрували зменшення активності симпатичної нервової системи, зменшення об'єму лівого шлуночка та рівня мозкового NT-proBNP при лікуванні торасемідом порівняно з фуросемідом (Kasama S. et al., 2006; Yamato M. et al., 2003). Додаткові переваги переходу з фуросеміду на торасемід – нижча втрата калію із сечею та зменшення ризику аритмій.

Di Nicolantonio та співавт. провели метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень, у яких узяли участь пацієнти із систолічною СН (n=471). У хворих, які приймали торасемід, було продемонстровано зниження смертності від усіх причин на 14% (порівняно з фуросемідом).

Нижчі показники смертності в пацієнтів із СН на тлі прийому торасеміду (порівняно з фуросемідом) також відзначені в дослідженні TORIC (n=17; 2,2% vs n=27; 4,5%; p<0,05).

Висновки

Сучасні рекомендації з ведення пацієнтів із СН не віддають переваги конкретному петльовому діуретику, проте дані доказової медицини свідчать про деякі переваги торасеміду. Зокрема, попередні результати дослідження TORNADO вказують на те, що лікування торасемідом збільшує ймовірність покращення функціонального класу СН за NYHA, підвищує фізичні можливості пацієнтів (подовження відстані в тесті з 6-хвилинною ходьбою) й ефективніше знижує об'єм надлишкової рідини порівняно з фуросемідом. Остаточні висновки щодо впливу терапії торасемідом на комбіновану кінцеву точку можна буде зробити наприкінці 2020 року (після оприлюднення кінцевих результатів дослідження TORNADO). Впровадження даних доказової медицини в клінічну практику зможе покращити результати лікування СН і зменшити видатки системи охорони здоров'я на таких пацієнтів.

Стаття друкується в скороченні.

Balsam P., Ozierański K., Marchel M. et al. Comparative effectiveness of torasemide versus furosemide in symptomatic therapy in heart failure patients: preliminary results from the randomized TORNADO trial. Cardiology Journal. 2019; 26 (6): 661-668. DOI: 10.5603/cj.a2019.0114.

Переклав з англ. ***В'ячеслав Килимчук***

ДОВІДКА «ЗУ»

На вітчизняному ринку торасемід представлений препаратом **Торарен** фармацевтичної компанії **«Київський вітамінний завод»**. Це якісний і, що важливо, доступний препарат, адже це має неабияке значення в умовах складних економічних реалій сьогодення.

Прийом **Торарену** забезпечує швидкий сечогінний ефект, який досягає максимуму через 2-3 год і залишається постійним майже впродовж 12 год. Збільшення діурезу спостерігається навіть у тих випадках, коли інші сечогінні засоби вже не чинять потрібної дії, тому препарат ефективно усуває набряки. Як і в разі призначення будь-яких діуретиків, необхідно ретельно контролювати клінічні симптоми порушення електролітного балансу й гіповолемії. Для запобігання гіпокаліємії та метаболічному ацидозу **Торарен** слід призначати з антагоністами альдостерону чи препаратами, що зумовлюють затримку калію в організмі.

И.И. Князькова, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и внутренней медицины Харьковского национального медицинского университета

Андрогенодефицит и кардиоваскулярный риск

И.И. Князькова

Известно, что заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у мужчин в 2-5 раз выше, чем у женщин, у которых до наступления менопаузы реализуется кардио- и вазопротекторные эффекты эстрогенов. Поиск причин высокой смертности мужчин привлек внимание исследователей к проблеме раннего возрастного андрогенодефицита как одного из малоизученных факторов риска (ФР) развития хронических заболеваний и преждевременной смерти.

Биология андрогенов

Основным андрогеном у мужчин является тестостерон, большая часть которого синтезируется в клетках Лейдига и незначительное количество – в коре надпочечников. Предшественники тестостерона андростендион и дегидроэпиандростерон обладают слабой андрогенной активностью.

Основным стимулятором секреции тестостерона является лютеинизирующий гормон, синтезируемый гонадотропными клетками гипофиза. В свою очередь, секрецию лютеинизирующего гормона вызывает гонадолиберин, образующийся в гипоталамусе, а тормозит тестостерон, который напрямую действует на гонадотропные клетки. Секреция лютеинизирующего гормона происходит импульсно, интервал между пиками секреции составляет около 2 ч, а амплитуда пиков выше в утренние часы. Такой характер секреции лютеинизирующего гормона, по-видимому, определяется импульсной секрецией гонадолиберина в гипоталамусе. Секреция тестостерона также происходит импульсно и в основном в дневное время суток. Его концентрация максимальна в 8:00 и минимальна в 20:00. С возрастом утренняя концентрация тестостерона снижается.

Тестостерон оказывает различное действие на многие ткани. Одна из причин такого разнообразия – превращение тестостерона в два других стероидных гормона: дигидротестостерон и эстрадиол. Необратимое восстановление тестостерона в дигидротестостерон катализируется 5α-редуктазой. Превращаясь в дигидротестостерон в тканях, содержащих 5α-редуктазу, тестостерон может оказывать на них дополнительное воздействие. Ароматаза, содержащаяся во многих тканях, особенно в печени и жировой клетчатке, необратимо превращает тестостерон в эстрадиол. Тестостерон инактивируется в печени с образованием андростерона и этиохоланолона. Дигидротестостерон превращается в андростерон, андростендион и андростандиол.

Большая часть тестостерона в сыворотке имеет сродство к глобулину, связывающему половые стероиды (ГСПС; 60%) и альбумину (около 38%), причем сродство тестостерона к ГСПС в 1000 раз сильнее, чем к альбумину. Только 2% тестостерона циркулируют в крови в свободной фракции, не связанной с транспортными белками. Свободный тестостерон способен диффундировать в клетки и оказывать немедленное биологическое действие. Свободный тестостерон и фракцию, связанную с альбумином, называют биологически доступным тестостероном. Поскольку тестостерон обладает высоким сродством к ГСПС, изменения в уровне циркулирующего ГСПС влияют на биодоступность тестостерона в целом. ГСПС синтезируется преимущественно в печени; на его продукцию воздействуют целый ряд факторов и биологически активных веществ.

Установлено, что рецепторы андрогенов присутствуют во многих органах и тканях. Эффекты тестостерона зависят от того, на какие рецепторы он действует, а также от ткани и возраста человека. Тестостерон оказывает как андрогенное действие, связанное с андрогенными рецепторами напрямую или после превращения в дигидротестостерон, так и эстрогенное путем превращения в эстрадиол и активации эстрогеновых рецепторов.

Тестостерон и дигидротестостерон стимулируют одни и те же андрогенные рецепторы, которые относятся к группе внутриклеточных рецепторов, включающей также рецепторы стероидных гормонов, тиреоидных гормонов, кальцитриола, ретиноидов и ряд рецепторов с неизвестными лигандами. Тестостерон и дигидротестостерон взаимодействуют с рецепторным доменом рецептора, что позволяет гормон-рецепторному комплексу посредством ДНК связывающего домена связываться с определенными генами. Гормон-рецепторный комплекс действует как фактор транскрипции, усиливая экспрессию этих генов. Разнообразие эффектов андрогенов в различных тканях объясняется более высоким сродством дигидротестостерона к андрогенным рецепторам в сравнении с тестостероном. Описан и другой механизм, связанный с факторами транскрипции, специфичными для различных тканей.

Половые гормоны стероидного строения андрогены играют важную роль в жизнедеятельности организма. В разные периоды жизни мужчины тестостерон оказывает различные биологические эффекты: в период эмбриогенеза вызывает половую дифференциацию эмбриона по мужскому типу, в период полового созревания оказывает эффект вирилизации, а у взрослого мужчины поддерживает репродуктивную функцию. Так, андрогены участвуют в формировании костей, повышении силы и прочности мышц скелета, увеличении гортани, усиливают активность потовых и сальных желез, волосяных фолликулов. Установлено стимулирующее воздействие этих гормонов на эритропоэз, сексуальное поведение и влияние на гипоталамо-гипофизарную систему, однако до настоящего времени остаются нерешенными вопросы относительно воздействия андрогенов на сердечно-сосудистую систему.

Возрастные гормональные изменения у мужчин

С возрастом репродуктивная система мужчины претерпевает определенные изменения, с которыми связывают не только снижение качества жизни, но и ее продолжительность. Биологическое действие тестостерона определяется не только его абсолютным значением в крови, но и уровнем чувствительности тканей и органов-мишеней и их ответной реакцией. Несмотря на проводимые аналогии с менопаузой, изменения гормонального статуса у мужчин существенно отличаются от гормональных сдвигов, происходящих у женщин, и определяются как биохимический синдром, возникающий в зрелом возрасте и характеризующийся недостаточностью андрогенов в сыворотке крови, которая сопровождается или не сопровождается снижением чувствительности организма к андрогенам. Так, с возрастом у мужчин наблюдается уменьшение уровня тестостерона, при этом наиболее высокая его концентрация отмечается в 25-30 лет, затем этот показатель начинает снижаться на 1-3% в год. Сроки развития и выраженность симптомов андрогенодефицита зависят от индивидуальных особенностей секреции и метаболизма тестостерона, а также от строения андрогеновых рецепторов.

В Массачусетском исследовании по изучению вопросов старения мужчин (Massachusetts Male Aging Study), включавшем 1156 мужчин в возрасте 40-70 лет, установлено снижение уровня общего тестостерона на 0,8%, а свободного тестостерона и связанного с альбумином – на 2% в год. При этом уровень ГСПС повышается на 1,6% в год. В исследовании О.А. Борисова показано, что развитие манифестного возрастного андрогенного дефицита наступает в возрастных группах 46-50 лет у лиц с тревожно-депрессивным синдромом, 51-55 лет – у лиц с хроническим обструктивным заболеванием легких, артериальной гипертензией (АГ) и хронической сердечной недостаточностью, 56-60 лет – у лиц с дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатией. В другом исследовании отмечено, что в возрасте 80 лет средний уровень общего тестостерона составляет около 60% от его среднего значения в возрасте 20 лет, а свободного – лишь 20%. Такая разница в уровнях фракций объясняется увеличением содержания ГСПС у пожилых людей, что приводит к относительному повышению уровня связанной формы тестостерона. Однако, несмотря на снижение уровня общего тестостерона с возрастом у мужчин, у большинства из них он не достигает показателей истинного гипогонадизма (менее 12 нмоль/л).

Андрогены и кардиоваскулярный риск

Смертность

Продемонстрировано, что дефицит андрогенов ассоциируется со многими заболеваниями (ишемической болезнью сердца (ИБС), АГ, остеопорозом, сахарным диабетом (СД) и др.), ухудшая их течение и прогноз. В недавно завершившихся эпидемиологических исследованиях показано, что более низкий уровень тестостерона у мужчин ассоциируется с более высокой смертностью, главным образом вследствие ССЗ. Так, в 5-летнем ретроспективном исследовании, включавшем 858 мужчин в возрасте старше 40 лет, отмечено, что риск смертности от всех причин возрастает с 20% (95% доверительный интервал (ДИ) 16,2-24,1) у мужчин с нормальным уровнем тестостерона до 35% (95% ДИ 28,5-41,4) у мужчин со сниженным его значением. В исследовании K. Khaw и соавт. изучено соотношение между уровнем тестостерона и смертностью от всех причин у 11 606 мужчин в возрасте 40-79 лет. Длительность наблюдения составила 6-10 лет. Продемонстрировано, что концентрация эндогенного тестостерона находится в обратной зависимости как от сердечно-сосудистой смертности, так и от других причин, а низкий уровень тестостерона может быть предиктором высокого риска ССЗ. В британском исследовании с участием 930 мужчин с ИБС, верифицированной с помощью коронарографии, наблюдение в течение 7 лет показало, что каждый пятый мужчина (20,9%) имеет низкий уровень тестостерона (<2,6 нмоль/л). Общая и сосудистая смертность среди мужчин с дефицитом тестостерона более чем в 2 раза превышала таковую у пациентов с нормальным уровнем тестостерона (отношение рисков 2,2; p<0,0001 для общей смертности; отношение рисков 2,2; p=0,007 для смертности от сосудистых причин). Из результатов исследования авторы сделали заключение, что дефицит тестостерона негативно влияет на выживаемость.

Ожирение

Проблема ожирения в сочетании с различными метаболическими нарушениями находится в центре внимания современной медицинской науки и здравоохранения, поскольку приводит к развитию целого ряда тяжелых заболеваний, снижающих качество жизни и повышающих уровень смертности среди трудоспособного населения. Так, риск заболеть СД 2 типа увеличивается в 2 раза при ожирении 1 степени, в 5 раз – при ожирении 2 степени и более чем в 10 раз – при ожирении 3-4 степени. Кроме того, известно, что более 80% пациентов с СД 2 типа имеют ожирение различной степени. Избыточная масса тела и ожирение также являются ФР развития ИБС. При этом у мужчин с ожирением практически всегда определяются нарушения секреции, инактивации и связывания с белками плазмы половых гормонов.

По данным K. Bal и соавт., у мужчин с окружностью талии более 102 см эректильная дисфункция (ЭД) встречается в 79% случаев, в то время как при окружности талии менее 102 см – не чаще 62% (p<0,001). Это подтверждают R. Chen и соавт., выявившие обратную корреляцию между концентрацией тестостерона, окружностью талии и уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Помимо этого, в единичных исследованиях показано снижение секреции тестостерона у пациентов с гиперинсулинемией, часто встречающейся при ожирении.

Жировая ткань не просто представляет собой одну из разновидностей соединительной ткани, но и является источником целого ряда факторов, обладающих эндокринным, паракринным и аутокринным действием, что позволяет в полной мере считать ее еще одним эндокринным органом. Установлено, что ожирение – это провоспалительное состояние, приводящее к повышению высвобождения и образования провоспалительных цитокинов и адипокинов, свободных жирных кислот и эстрогена из жировой ткани. Висцеральный жир – это активная секреторная ткань, которая продуцирует воспалительные факторы, включая интерлейкин-6 (ИЛ-6) и ИЛ-1β, ингибитор тканевого активатора плазминогена-1, фактор некроза опухоли, ангиотензиноген, фактор роста эндотелия, сывороточный амилоид А. Жировая ткань является вторым после печени источником секреции ангиотензиногена, его экспрессия повышена висцеральными адипоцитами. Усиленная продукция ангиотензиногена и далее ангиотензина II имеет большое значение в механизмах АГ у пациентов с абдоминальным типом ожирения. Кроме того, ароматаза – фермент, конвертирующий тестостерон в эстрадиол, – в основном находится в жировой ткани. Таким образом, адипоцитокины, выделяемые висцеральным жиром, модулируют гипоталамо-гипофизарно-тестикулярную ось и ингибируют продукцию тестостерона. Модуляция секреции гонадотропин-высвобождающего гормона кисспептином, производимым жировой тканью, обусловливает значительное снижение уровня циркулирующего тестостерона. Ряд авторов отмечают взаимосвязь между состоянием иммунной системы и компонентами метаболического синдрома – СД, АГ, ожирением.

Таким образом, ожирение может приводить к гипогонадизму, а гипогонадизм может ассоциироваться с ожирением. В обоих случаях увеличение висцерального жира является одним из основных ФР развития атеросклероза посредством прямого влияния на сосудистую стенку или увеличения количества других ФР, в частности инсулинорезистентности, дислипидемии и АГ.

Инсулинорезистентность, метаболический синдром и СД 2 типа

В ряде эпидемиологических исследований отмечено существование взаимосвязи между дефицитом андрогенов у мужчин и СД 2 типа и метаболическим синдромом. Даже после поправки на возраст у пациентов с СД 2 типа выявлены более низкие уровни тестостерона в сравнении с контрольной группой здоровых лиц. Роль тестостерона в возникновении метаболического синдрома продемонстрирована в ряде исследований. Установлено, что низкий уровень тестостерона является предиктором последующего развития СД 2 типа и метаболического синдрома. В Массачусетском исследовании по изучению вопросов старения мужчин анализ уровня тестостерона и риска возникновения СД 2 типа у мужчин с 10-летним интервалом показал, что низкие уровни тестостерона и ГСПС являются предикторами развития инсулинорезистентности и, следовательно, СД 2 типа. Риск возникновения СД 2 типа составлял 1,58 при снижении уровня свободного тестостерона на одно стандартное отклонение (4 нг/дл) и 1,89 – при снижении ГСПС на одно стандартное отклонение (16 нмоль/л). Кроме того, заместительная терапия препаратами тестостерона у пациентов СД 2 типа способствовала улучшению гликемического контроля и уменьшению потребности в инсулине у инсулинозависимых пациентов. Влияние тестостерона на инсулинорезистентность является дозозависимым. Следует подчеркнуть, что низкий уровень тестостерона оказывает существенное влияние на биологические свойства адипоцитов и ожирение при метаболическом синдроме, включая инсулинорезистентность, дислипидемию и АГ.

Дислипидемия

Доказано, что высокая концентрация липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) существенно снижает риск развития атеросклероза и ССЗ, тогда как повышенный уровень ЛПНП и липопротеина (а) в крови ассоциируется с высоким риском ССЗ. Между тем данных о воздействии андрогенов на атерогенез немного, и они весьма противоречивы. Имеются сообщения о том, что мужские гормоны обладают антиатерогенным эффектом, в то же время, согласно большинству публикаций, андрогены оказывают проатерогенное действие у мужчин. Продемонстрировано, что низкий уровень тестостерона ассоциируется с атеросклерозом крупных сосудов. Экспериментально установлено, что сниженный уровень дигидротестостерона может обусловливать развитие атерогенеза. В опытах использовалась модель индуцированного атеросклероза у кроликов, получавших рацион с высоким содержанием жиров. Было обнаружено, что физиологические концентрации дигидротестостерона оказывают антиатерогенный эффект.

В большинстве эпидемиологических исследований показана отрицательная корреляционная связь между уровнем тестостерона и содержанием в сыворотке общего холестерина, холестерина ЛПНП и положительная – между уровнем тестостерона и концентрацией холестерина ЛПВП в сыворотке крови. Так, в исследовании W. Barud и соавт. выявлены существенная (p<0,01) положительная корреляция между уровнем тестостерона и холестерина ЛПВП и достоверная отрицательная взаимосвязь между концентрацией эстрадиола и общего холестерина. Это позволило предположить, что низкий уровень тестостерона может играть роль в патогенезе атеросклероза. Кроме того, в ряде исследований с применением заместительной терапии препаратами тестостерона наблюдалось положительное влияние терапии на ряд показателей липидного спектра, в частности снижение содержания общего холестерина и холестерина ЛПНП, однако концентрация холестерина ЛПВП в крови существенно не изменялась.

Таким образом, существует замкнутый круг, основными компонентами которого являются гипогонадизм, ожирение и неблагоприятный метаболический профиль, включающий дислипидемию, инсулинорезистентность и СД 2 типа, и в котором метаболический синдром подавляет биосинтез, и наоборот – снижение концентрации тестостерона способствует развитию метаболического синдрома.

Атеросклероз

Установлена взаимосвязь между низким уровнем тестостерона, выраженностью атеросклероза и прогрессированием сердечно-сосудистой патологии. Отмечено, что снижение продукции андрогенов у пожилых мужчин происходит параллельно с ростом частоты ИБС. По данным эпидемиологических исследований, у мужчин моложе 50 лет, имеющих клинику ИБС, содержание андрогенов ниже, чем у здоровых лиц, сопоставимых по возрасту. Так, при дефиците андрогенов достоверно чаще отмечается стенокардия I-IV функционального класса, а потребность в нитратах у пациентов, страдающих ИБС и гипогонадизмом, значительно выше. В то же время в ряде исследований показано, что концентрация андрогенов у пациентов с ИБС не отличалась от соответствующих показателей у здоровых мужчин. Кроме того, пациенты, которым проводилась гормональная терапия или андрогенная депривация по поводу рака предстательной железы, имеют более высокий риск развития ИБС и сердечной недостаточности.

Продемонстрирована взаимосвязь изменений толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) – наиболее точного маркера атеросклероза – с увеличением риска развития ССЗ. Была установлена связь между увеличением ТИМ и впервые выявленным инсультом или инфарктом у пациентов старше 65 лет, не имеющих в анамнезе ССЗ. Таким образом, показано, что ТИМ является надежным предиктором атеросклероза и его проявлений, таких как инфаркт и инсульт.

В норвежском исследовании Tromso Study была выявлена связь прогрессирования ТИМ с возрастом и полом. В исследовании, проводившемся с 1994 по 1995 год, приняли участие 6408 пациентов в возрасте от 25 до 84 лет. Было установлено, что ТИМ прогрессирует с возрастом, у мужчин этот процесс происходит быстрее, чем у женщин. В одной и той же возрастной группе ТИМ у мужчин на 70 мкм превышала соответствующий показатель у женщин. В ряде других клинических исследований, направленных на изучение изменений ТИМ и клинической значимости этого показателя, были также продемонстрированы половые различия в значениях ТИМ. Так, у мужчин в любом возрасте ТИМ была достоверно выше, чем у женщин.

Согласно данным рандомизированных исследований, существует обратная связь между уровнями сывороточного тестостерона и ТИМ. Так, в проспективном исследовании M. Muller и соавт., включавшем 195 одиноких мужчин (средний возраст – 77 лет), у которых дважды, с интервалом в 4 года, измеряли ТИМ сонных артерий, на фоне увеличения данного показателя отмечался сниженный уровень общего, свободного тестостерона и эстрадиола. Было установлено, что концентрация свободного тестостерона находится в обратном соотношении с увеличением ТИМ сонной артерии. Указанные соотношения не зависели от антропометрических показателей, уровня артериального давления (АД), холестерина, курения и наличия СД. Таким образом, было показано, что низкий уровень свободного тестостерона является независимым фактором риска развития атеросклероза.

ЭД – другой общий симптом снижения уровня тестостерона у мужчин. Продемонстрировано, что ЭД является ранним маркером генерализованного атеросклероза и предиктором сердечно-сосудистых событий. В то же время ЭД не может быть применена в качестве суррогатной конечной точки атеросклероза в исследованиях, поскольку ассоциируется с низким уровнем тестостерона. Тем не менее важно отметить, что с точки зрения патофизиологии ЭД у мужчин с гипогонадизмом может быть следствием прямого воздействия низкого уровня тестостерона, ассоциирующегося также с развитием атеросклероза.

Артериальная гипертензия

АГ играет важную роль в динамике показателей сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Одной из особенностей АГ у мужчин среднего возраста является то, что она протекает на фоне возрастающего дефицита половых гормонов, что придает АГ богатую вегетативную окраску, соматическую нестабильность, обусловливает ее прогрессирование. Установлено, что АГ является ФР развития ЭД. Продемонстрировано, что при АГ происходит снижение уровня тестостерона. В исследовании Fogari с участием 356 некурящих мужчин в возрасте от 60 до 80 лет, не получавших антигипертензивную терапию, показано снижение тестостерона с увеличением возраста. При этом уровень тестостерона у пациентов с АГ снижался на 15%, а на фоне изолированной систолической гипертензии – на 21%. Выявлена существенная отрицательная корреляция между уровнями тестостерона и систолического АД у нормотензивных мужчин (r=0,35; p<0,001), с изолированной систолической гипертензией (r=0,67; p<0,001) и АГ (r=0,19; p<0,05), тогда как отрицательная корреляция с уровнем диастолического АД отмечена только у мужчин с нормальными значениями АД (r=0,19; p<0,05). В ряде других исследований продемонстрирована статистически значимая отрицательная корреляционная связь между значениями АД и общего тестостерона, а также свободного тестостерона и ГСПС. Причины взаимосвязи повышенного АД и снижения уровня тестостерона не вполне понятны. Предполагается, что снижение концентрации андрогенов у мужчин ассоциируется с повышением жесткости артериальной стенки. В исследовании G. Corona и соавт. с участием 1093 мужчин (средний возраст – 52,1±13 лет) с ЭД без АГ в анамнезе установлена взаимосвязь между повышением пульсового давления и содержанием свободного тестостерона в крови. Кроме того, показано, что у пациентов с АГ дефицит андрогенов ассоциируется с повышенной жесткостью и артериальной стенки, и аорты в сравнении со здоровыми лицами, сопоставимыми по возрасту (Dockery F. et al., 2000).

Высокая заболеваемость кардиоваскулярной патологией и ассоциированная с ней смертность у мужчин диктуют необходимость поиска специфических, гендерных подходов к разработке способов профилактики и лечения наиболее распространенных и социально значимых заболеваний (ИБС, АГ). Имеются убедительные доказательства того, что возрастной гипогонадизм приводит к увеличению частоты ССЗ и смертности вследствие существенной роли дефицита тестостерона в нарушении метаболизма в целом. Лучшее понимание гендерных различий ССЗ позволит вносить соответствующие коррективы в терапевтические стратегии ведения пациентов.

Список литературы находится в редакции.

Надмірна маса тіла в пацієнтів із цукровим діабетом: ризики чи можливості?

14 липня відбулася міжнародна онлайн-конференція «Сучасні підходи до лікування цукрового діабету 2 типу». У межах заходу велику увагу було приділено аспектам надлишкової маси тіла й ожиріння як із погляду загальної проблеми популяційного здоров'я, так і з позицій підходу до профілактики цукрового діабету (ЦД) 2 типу та його лікування. Учасники конференції мали можливість поставити запитання й отримати вичерпні відповіді на них від провідних діабетологів зі світовим іменем. На запитання, пов'язані з проблемою ожиріння, відповів заслужений діяч науки і техніки України, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор Борис Микитович Маньковський.

Б.М. Маньковський

Якою є поширеність ожиріння в Україні та які несприятливі наслідки для здоров'я з ним пов'язані?

Згідно з епідеміологічними даними Всесвітньої організації охорони здоров'я станом на 2016 рік, поширеність надлишкової маси тіла в нашій країні становила 57,3%, ожиріння – 21,7%, малорухливого способу життя – 14,4%. Добре відомо, що надлишкова маса тіла й ожиріння є провідними факторами ризику ЦД 2 типу, серцево-судинної патології, онкологічних захворювань тощо. Крім того, ожиріння часто ускладнює перебіг інших захворювань, зокрема й коронавірусної хвороби (COVID-19).

Достеменно відомо, що в осіб із надлишковою масою тіла й ожирінням перебіг COVID-19 є значно тяжчим, частіше потребує інтубації та частіше спричиняє летальні наслідки, ніж в осіб, які мають нормальну вагу. Цьому є декілька пояснень. По-перше, в людей з ожирінням суттєво обмежується екскурсія діафрагми, що погіршує вентиляцію легень і посилює прояви дихальної недостатності. По-друге, жирова тканина містить значно більшу кількість рецепторів до ангіотензинперетворювального ферменту, через які відбувається інвазія вірусу до організму людини. Отже, що більше жирової тканини, то більше можливостей має вірус для проникнення в клітини організму, а також більше віріонів може потрапити до організму одночасно. Це збільшує вірусне навантаження, тому обтяжує перебіг інфекції.

Поряд із цим адипоцити жирової тканини здатні продукувати цілу низку біологічно активних речовин, включаючи й прозапальні медіатори – цитокіни. Коли в пацієнта спостерігається тяжкий перебіг COVID-19, паралельно відбувається викид великої кількості цитокінів – т. зв. цитокіновий шторм. Ризик розвитку такого стану та тяжкість його перебігу зростають в осіб з ожирінням, оскільки саме жирова тканина є місцем синтезу цитокінів.

На початковому етапі пандемії COVID-19 у групі ризику несприятливих наслідків переважно були особи похилого віку. Проте в США досить високий рівень показників смертності був і серед осіб віком 40-50 років. Дослідники припускають, що зростання летальності серед порівняно молодих осіб пов'язане саме з надзвичайно високою поширеністю ожиріння в цій країні, тобто в багатьох випадках перебіг COVID-19 у молодих осіб з ожирінням часто був тяжчим, аніж у пацієнтів похилого віку без ожиріння. Отже, ожиріння спричинило зсув тягаря критичного перебігу COVID-19 у бік молодших осіб.

Як ожиріння пов'язане з ЦД 2 типу та яким чином воно впливає на його перебіг?

Ожиріння та надлишкова маса тіла є факторами, що спричиняють розвиток ЦД 2 типу. Проте це модифіковані фактори ризику, котрі можна корегувати за допомогою зміни способу життя та призначення відповідної терапії. Нормалізація маси тіла не лише знижує ризик розвитку ЦД 2 типу, вона є необхідною умовою успішного лікування цього захворювання. Сьогодні основний принцип терапії ЦД 2 типу – зниження сумарного ризику розвитку ускладнень. Відповідно до чинного наказу МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 «Про затвердження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при ЦД 2 типу», цієї мети можна досягти завдяки:

1) нормалізації глікемії без гіпоглікемій (цільовий рівень HbA_{1c} ≤7% для більшості пацієнтів);
2) зниженню маси тіла (індекс маси тіла ≤25 кг/м^2);
3) нормалізації артеріального тиску (<140/80 мм рт. ст.);
4) нормалізації ліпідного профілю крові (загальний холестерин <4,5 ммоль/л; ліпопротеїни низької щільності <2,5 ммоль/л; ліпопротеїни високої щільності >10 ммоль/л).

> Отже, нормалізація маси тіла є другим за своєю значущістю фактором у лікуванні осіб із ЦД 2 типу.

На які ланки патогенезу ЦД 2 типу дають змогу впливати сучасні цукрознижувальні препарати?

Добре відомо, що патогенез розвитку ЦД 2 типу має два ключові дефекти – порушення синтезу інсуліну β-клітинами острівців Лангерганса підшлункової залози та зниження чутливості тканин до інсуліну (інсулінорезистентність). Поєднання цих станів і зумовлює зростання рівня глікемії та розвиток захворювання.

> Вважається, що у 80-85% випадків безпосередньою причиною виникнення ЦД 2 типу є ожиріння та надлишкова маса тіла.

Зазвичай діабет починає розвиватися ще задовго до підвищення рівня глікемії, проте наростання інсулінорезистентності тривалий час компенсується гіперінсулінемією. Далі настає момент, коли посиленої секреції інсуліну стає недостатньо для компенсації інсулінорезистентності, та й сама підшлункова залоза вже не в змозі підтримувати синтез інсуліну на постійно високому рівні.

Звісно, певну роль у розвитку захворювання відіграють порушення обміну інкретинів, нейромедіаторів, підвищення реабсорбції глюкози нирками, посилення метаболізму жирів і зростання вмісту вільних жирних кислот у крові.

Сьогодні велике значення в патогенезі ЦД 2 типу має зниження інкретинового ефекту. Його роль полягає у виділенні значно більшої кількості інсуліну у відповідь на пероральне вживання глюкози порівняно з її внутрішньовенним уведенням. За це явище відповідає низка гормонів травного тракту – інкретини. Вони секретуються L-клітинами шлунково-кишкового тракту під час уживання їжі та посилюють глюкозостимульоване вивільнення інсуліну. Значення інкретинового ефекту полягає в підготовці β-клітин острівців Лангерганса підшлункової залози до прогнозованого зростання глікемії у відповідь на вживання їжі. Якщо зростання глікемії не відбудеться (наприклад, у разі вживання низьковуглеводної їжі), посилення викиду інсуліну в кров також не станеться, тобто вплив інкретинів на стимуляцію синтезу інсуліну є глюкозозалежним.

> Основну роль у розвитку інкретинового ефекту має глюкагоноподібний пептид-1 (ГПП-1); він пригнічує синтез контрінсулярного гормону глюкагону, підсилює синтез інсуліну, сповільнює моторику шлунково-кишкового тракту, активує центр насичення головного мозку.

Зазначених ефектів ГПП-1 можна досягти за рахунок застосування синтетичних агоністів рецепторів ГПП-1 або синтетичних аналогів ендогенного ГПП-1. У клінічній практиці тривалий час застосовують ліраглутид – аналог ендогенного ГПП-1 із гомологічністю молекулярної структури 97%.

Ліраглутид чинить таку саму біологічну дію, як і нативний ГПП-1. Насамперед це стосується стимуляції синтезу інсуліну; дуже важливо, що ця стимуляція є глюкозозалежною, тобто підсилення синтезу інсуліну відбувається відповідно до підвищення рівня глюкози крові. Наприклад, якщо рівень глікемії нормальний або знижений, підсилення синтезу інсуліну у відповідь на прийом ліраглутиду не відбувається. Така особливість дії ліраглутиду мінімізує ризик розвитку гіпоглікемії, а рівень безпеки вигідно відрізняє його від препаратів групи сульфонілсечовини. Механізм дії останніх забезпечується стимуляцією синтезу інсуліну незалежно від рівня глюкози крові, що цілком прогнозовано супроводжується зростанням ризику гіпоглікемії на тлі їх прийому.

Ліраглутид пригнічує синтез глюкагону – одного з гормонів – антагоністів інсуліну, що синтезується α-клітинами Лангерганса підшлункової залози. Глюкагон зв'язується зі специфічними глюкагоновими рецепторами клітин печінки, що спричиняє стимуляцію глюконеогенезу (за рахунок катаболізму депонованого в печінці глікогену) та підвищення глікемії.

Активація ліраглутидом центру насичення головного мозку дає змогу отримати відчуття насичення при споживанні меншої кількості їжі. Цим ефектом пояснюють зниження маси тіла на тлі прийому цього препарату. Контроль ваги при ЦД 2 типу є другим за важливістю параметром після контролю HbA_{1c}.

> Навіть незначне (на 5-10%) зниження ваги сприяє нормалізації артеріального тиску, зменшенню толерантності до глюкози, нормалізації ліпідного профілю крові, покращенню функції лівого шлуночка, усуває симптоми обструктивного апное під час сну.

Отже, дуже важливо, щоб цукрознижувальні препарати, котрі застосовуються в лікуванні ЦД 2 типу, не підвищували масу тіла, а сприяли її зниженню. Саме аналоги ГПП-1 відповідають таким вимогам.

Які переваги має ліраглутид порівняно з іншими цукрознижувальними препаратами?

У дослідженні LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) ліраглутид продемонстрував здатність знижувати ризик серцево-судинної смерті, причому в пацієнтів, які мали серцево-судинні захворювання на момент залучення до дослідження, позитивний ефект ліраглутиду був вираженішим порівняно з особами, котрі не мали ураження серцево-судинної системи. На сьогодні лише два цукрознижувальні препарати мають доведену здатність зменшувати ризик серцево-судинної смерті – ліраглутид та емпагліфлозин (група інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу).

Якщо підсумувати ключові зміни, внесені експертами Європейського кардіологічного товариства (ESC) та Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD) в алгоритм лікування пацієнтів із ЦД 2 типу, то можна констатувати закріплення однієї з ключових позицій за препаратами групи аналогів ГПП-1. Аналоги ГПП-1 характеризуються найвищим рівнем доказовості в плані зниження ризику великих кардіоваскулярних подій (MACE) у пацієнтів із ЦД 2 типу та діагностованим серцево-судинним захворюванням атеросклеротичного генезу (перенесений інфаркт міокарда, ішемічний інсульт, нестабільна стенокардія зі змінами на електрокардіограмі, ішемія міокарда, підтверджена даними візуалізаційного дослідження чи стрес-тесту, перенесена реваскуляризація коронарних, сонних або периферичних артерій), для котрих MACE становлять найбільшу загрозу. Для зниження ризику MACE призначення аналогів ГПП-1 може також бути розглянуте в пацієнтів із ЦД 2 типу без діагностованого серцево-судинного захворювання за наявності індикаторів високого ризику, а саме в пацієнтів віком ≥55 років з істотним (>50%) стенозом коронарних, сонних артерій чи артерій нижніх кінцівок, гіпертрофією лівого шлуночка, значенням розрахункової швидкості клубочкової фільтрації <60 мл/хв/1,73 м^2 або альбумінурією. Аналоги ГПП-1 насамперед доцільно рекомендувати пацієнтам із ЦД 2 типу з вираженими клінічними проявами атеросклеротичного ураження судин, а також хворим із надлишковою масою тіла й ожирінням.

Якщо можна застосовувати ліраглутид із метою лікування ожиріння в пацієнтів із ЦД 2 типу, то яка схема його призначення?

Дозування препарату в такому випадку має становити 1,8 мг/добу. Дозу ліраглутиду поступово підвищують, починаючи з 0,6; 1,2; 1,8 мг. Така схема призначення дає змогу мінімізувати ризик небажаних явищ із боку шлунково-кишкового тракту.

Підготував ***В'ячеслав Килимчук***

VICTOZA®

ВІКТОЗА® ліраглутид

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

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

Для пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу 2019 ADA***/EASD консенсус рекомендує арГПП-1 з доведеним серцево-судинними 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.** А/Т 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. Buse, John B., et al. "2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)." Diabetologia (2019): 1-8.

* У хворих на цукровий діабет 2 типу.**Ново 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

Українська Асоціація клінічних ендокринологів

Школа ендокринології для лікарів загальної практики

EndoSchool

26 травня в м. Києві традиційно відбулася онлайн-конференція «Школа ендокринології для лікарів загальної практики – сімейної медицини», котра входить до щорічного циклу регіональних заходів. Науковими організаторами проєкту стали Українська асоціація клінічних ендокринологів, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України (м. Київ) і кафедра ендокринології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ). Технічним організатором виступила компанія «ЛАВ КОНСАЛТ». Глядачі мали змогу ознайомитися з актуальними напрямами в ендокринології, клінічними випадками найпоширеніших ендокринологічних захворювань, узяти участь в інтерактивному спілкуванні, вивчати сучасні підходи в лікуванні ендокринних патологій із погляду суміжних дисциплін.

Однією з ключових була лекція, присвячена ожирінню в практиці сімейного лікаря, котру представила **завідувачка кафедри науково-практичного відділу надання амбулаторної та поліклінічної допомоги хворим з ендокринною патологією ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», кандидат медичних наук Валерія Леонідівна Орленко.**

Ожиріння – це хронічне багатофакторне захворювання, гетерогенне за етіологією та клінічними проявами, що прогресує з часом і характеризується надмірним відкладенням жирової тканини в організмі. Окрема нозологія – морбідне ожиріння, за якого індекс маси тіла (ІМТ) становить >40 кг/м^2 або >35 кг/м^2 (за наявності серйозних ускладнень, пов'язаних із надмірною масою тіла).

На сьогодні ожиріння посідає вагоме місце серед різних ендокринологічних патологій у світі. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), на 2016 рік 13% населення планети страждають на ожиріння, 1,9 млрд дорослих людей мають надлишкову вагу (з них 39% віком ≥18 років). В Україні хворіють близько 21% людей і 50-58% мають підвищену масу тіла.

Жирова тканина виділяє близько 140 гормональних і біологічно активних речовин – цитокіни, фактор некрозу пухлини тощо, котрі спричиняють розвиток низькоградієнтної запальної відповіді в організмі. Усе це підвищує ризик розвитку цукрового діабету (ЦД) 2 типу, метаболічного синдрому, артеріальної гіпертензії (АГ), ішемічної хвороби серця.

У клініці ожиріння класифікується за ІМТ і ризиком смерті, анатомічним фенотипом та етіологією. Найчастіше в практиці використовують класифікацію ВООЗ за ІМТ, у котрій розрізняють три ступені: підвищена вага – ІМТ 25-29,9 кг/м^2, 1 ступінь – ІМТ 30-34,9 кг/м^2, 2 ступінь – ІМТ 35-39,9 кг/м^2, 3 ступінь – понад 40 кг/м^2. Кожному ступеню відповідає ризик смерті від підвищеного до дуже високого відповідно. Недоцільно визначати ІМТ для діагностики ожиріння в дітей із незакінченим періодом росту, осіб віком понад 65 років, спортсменів, осіб із дуже розвиненою мускулатурою та вагітних. Окрім цього, виокремлюють первинне (аліментарно-конституційне, екзогенно-конституційне, з порушенням харчової поведінки, конституційно-спадкове) та вторинне (зі встановленими генетичними дефектами, церебральне, ендокринне, на тлі психічних захворювань, ятрогенне) ожиріння. Основними його передумовами є генетичні, демографічні (стать, вік, етнічна приналежність), соціально-економічні (освіта, професія, сімейний стан), психологічні та поведінкові (харчування, фізична активність, алкоголь, куріння, стреси) чинники. Реалізація спадкової схильності здійснюється двома принциповими шляхами. Існують гени, що класифікуються як первинні фактори виникнення ожиріння, зокрема гени дефіциту лептину. Водночас визначено велику кількість зовнішніх факторів, відповідальних за вплив на ризик набирання зайвої ваги, інтенсивність обміну речовин, термічну відповідь на їжу тощо (Loos R.J., 2012). Згідно з дослідженнями пар близнюків установлено високий ризик (60-90%) успадкування ожиріння. Доведено, що в 60-70% хворих на ожиріння родичі мають надлишкову масу тіла. Існує такий термін, як «накопичувальний генотип»; це генетична схильність до накопичення жирової тканини. З народження в організмі виявляють збільшену кількість жирових клітин, які мають великий проліферативний потенціал (генетичний синдром Prader-Willi). Це спричиняє низький рівень основного обміну, зниження гормону лептину, клінічно – підвищений апетит.

Розвиток ожиріння є складним біологічно-ендокринним процесом із центральною регуляцією. Цікавим є те, що зміни в мікробіоті кишечнику також можуть спричинити ожиріння. Споживання великої кількості шкідливої їжі зумовлює вивільнення з бактеріальних клітин ліпополісахаридів, які спричиняють метаболічну ендотоксемію, активацію імунних клітин TLRs, MyC88, TRL4, NF-rS, збільшення синтезу інсуліну, лептину, зниження адипокіну, в результаті чого виникає хронічне запалення. Згодом може з'явитися дисфункція кишкового бар'єра, мікробіота стимулює центри насичення в головному мозку та підвищується апетит.

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства ендокринології (2020), не всіх пацієнтів з ожирінням рекомендовано направляти на консультацію до ендокринолога, а лише тих, у кого виявлені певні відхилення під час фізикального обстеження. Насамперед це ІМТ >30 кг/м^2 і окружність талії як додатковий діагностичний тест ризику вісцерального ожиріння (в нормі в жінок до 80 см, у чоловіків до 90 см). Необхідно ретельно зібрати анамнез, уточнити тривалість захворювання, особливості харчування та способу життя, прийом ліків для лікування ожиріння, коливання артеріального тиску (АТ), кардіологічний анамнез, наявність синдрому обструктивного апное сну (СОАС), жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ), панкреатиту, перенесеного вірусного гепатиту, регулярність менструального циклу в жінок і наявність еректильної дисфункції в чоловіків, прийом гормональних препаратів, уважно оглянути шкірні покриви на наявність ділянок гіперпігментації, визначити тип оволосіння. Це допоможе з'ясувати ризик ожиріння та його наслідки. Рутинно потрібно обстежити в пацієнта ліпідний спектр крові, глюкозу крові натще, провести оральний глюкозо-толерантний тест, визначити глікований гемоглобін (HbA_{1c}), біохімічні показники функції нирок і печінки (сечовина, сечова кислота, креатинін, аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, білірубін). Усім пацієнтам з ожирінням рекомендовано тестування тиреоїдної функції на наявність явного чи прихованого гіпотиреозу. Гормони щитоподібної залози на сьогодні не застосовують у терапії ожиріння, оскільки є високий ризик розвитку ятрогенного тиреотоксикозу.

Специфічну діагностику на гіперкортицизм потрібно проводити пацієнтам з ожирінням і специфічними симптомами (стрії на шкірі живота, стегон), атрофією шкіри, остеопорозом, спонтанними екхімозами тощо. Початковим обстеженням є малий супресивний тест із 1 мг дексаметазону. Якщо нічний тест позитивний, рекомендується провести біохімічне дослідження з визначенням 24-годинного кортизолу в сечі чи кортизолу в слині. При доведеному гіперкортицизмі необхідно визначити рівень адренокортикотропного гормону та застосовувати подальші візуалізаційні методи.

У пацієнтів з ожирінням і клінічними ознаками гіпогонадизму рекомендовано визначення загального та вільного тестостерону, глобуліну, що зв'язує статеві гормони; фолікулостимулювального й лютеїнізувального гормонів; андростендіону, естрадіолу, 17-гідропрогестерону та пролактину. Дослідження слід проводити в ранній фолікулярній фазі менструального циклу (1-5-й день). У рутинній практиці сімейного лікаря для пацієнтів з ожирінням не потрібно проводити скринінг лептину та греліну, інсуліноподібного фактора росту-1, соматотропного гормону, вітаміну D_3. Важливими при цьому є методи інструментальної діагностики – УЗД органів черевної порожнини для діагностики ЖКХ, нічна пульсоксиметрія, полісомнографія при СОАС.

Основною метою в лікуванні ожиріння є зниження маси тіла на 5-10% за 3-6 міс терапії й утримання результату протягом року. Зміна способу життя за допомогою корекції харчування та розширення обсягу фізичних навантажень є основою лікування й рекомендується як перший, обов'язковий і постійний етап. Для цього використовується гіпокалорійна дієта (дефіцит 500-700 ккал від фізіологічної потреби з урахуванням маси тіла, віку та статі). Із фармакологічних засобів в Україні застосовують інгібітор ліпази Орлістат для пацієнтів з ІМТ ≥30 кг/м^2 без супутніх факторів ризику чи з ІМТ ≥27 кг/м^2 із супутніми факторами. Дуже актуальними нині є баріатричні операції (особливо для пацієнтів із ЦД). Широко застосовують лапароскопічну поздовжню резекцію шлунка. Її патогенетичним обґрунтуванням є видалення дна шлунка, де виробляється гормон грелін, який спричиняє посилення шлункового кровотоку, чим стимулює апетит. Після виконання резекції його рівень значно знижується та зумовлює значну втрату ваги. Також знижується продукція антиінкретинів, посилюється виділення глюкагоноподібного поліпептиду-1, що зумовлює нормалізацію секреції інсуліну та відновлення толерантності до глюкози.

Викладачка школи, лікар-ендокринолог, дієтолог Анастасія Максимівна Соколова розповіла докладніше про лікування порушень вуглеводного обміну, зокрема ЦД та ожиріння в контексті правильного харчування.

Лікарі загальної практики й ендокринологи повинні надавати пацієнтам практичні інструменти щодо корегування харчування для досягнення індивідуальних потреб з огляду на культурні особливості, особисті уподобання та цільову масу тіла. У клінічних дослідженнях доведено, що зниження маси тіла на 7-10% від початкової за 6 міс зменшує ризик розвитку ЦД 2 типу в пацієнтів із предіабетом. У людей із ЦД та ожирінням для досягнення результатів у контролі глікемії, ліпідів й АТ необхідно 5% зниження ваги.

Раціон пацієнтів із ЦД має складатися індивідуально та містити певний відсотковий склад білків, жирів і вуглеводів: 45, 36-40, 16-18% відповідно. У складі вуглеводної їжі мають переважати складні вуглеводи (полісахариди). Рекомендована дієтична норма вуглеводів для дорослих без діабету (≥19 років) становить 130 г/добу та визначається частковою потребою в глюкозі. До складу вуглеводів мають входити харчові волокна, вітаміни, мінерали, мала кількість цукрів, жирів, солі. Згідно з Dietary Guidelines (2015-2020), рекомендовано споживати мінімум 14 г клітковини на 1000 ккал, з яких принаймні половину становлять цільнозернові крупи. Інші джерела включають овочі, авокадо, фрукти, ягоди, бобові.

Що стосується кількості білків у раціоні, то для загальної популяції вона має становити 1-1,5 г/кг/добу чи 15-20% добового калоражу. Для пацієнтів із хронічними хворобами нирок ця цифра дорівнює 0,8 г/кг/добу. Білок не підвищує рівня глюкози в плазмі, але стимулює вивільнення інсуліну, тому вуглеводів із високим умістом білка слід уникати при спробах лікування чи запобігання гіпоглікемії.

Кількість жиру в раціоні має становити 20-35% добового калоражу. За новими даними (2019-2020), не існує загальноприйнятого співвідношення жиру в добовому раціоні. Вживання в їжу продуктів, збагачених довгими ланцюгами ω-3 жирних кислот (ненасичених), як-от жирна риба, горіхи та насіння, рекомендується для профілактики чи лікування серцево-судинних захворювань, але дані не підтверджують корисної ролі рутинного вживання дієтичних добавок ω-3.

На сьогодні відомо, що рутинне вживання вітамінів і мікроелементів не впливає на рівень глікемії у хворих на діабет або предіабет. Натомість потрібно обмежувати споживання солі до <2,3 г/добу. Вітамін B_{12} призначається людям із діабетом, які приймають метформін у разі дефіцитних станів.

Викладачка зазначила, що застосування цукрозамінників може спричинити зниження загального споживання калорій і вуглеводів, але лише за умови, якщо замінити калорійні (цукрові) підсолоджувачі та не компенсувати калорії за рахунок уживання простих вуглеводів з інших харчових джерел. Слід зменшити вживання солодких напоїв і збільшити споживання води.

Існують певні схеми харчування та різні види дієт, які слід застосовувати щодо людей із порушеним вуглеводним обміном. Однією з таких дієт є середземноморська; в її основі присутні поліненасичені жири: жирні сорти риби та морепродукти, оливкова олія, цільнозернові крупи, горіхи, насіння, овочі та фрукти; водночас є обмеження до вживання 4 яєць на тиждень й алкоголю.

Модель вегетаріанства чи веганства ґрунтується на відмові людини від уживання продуктів тваринного походження. Вегани зазвичай уживають у їжу лише овочі, фрукти та цільнозернові крупи, бобові. Для вегетаріанців дозволені кисломолочні продукти та яйця. Ці схеми активно використовуються для зниження рівня глікованого гемоглобіну, втрати маси тіла та помірного зниження ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ).

Дієта з низьким або дуже низьким умістом жиру також застосовується для зниження ризику діабету, маси тіла й АТ. Жири замінюють вуглеводами, де кількість останніх становить 70-77% від добового раціону, білка – 13-20%, жирів – 10%. Натомість дієта з низьким або дуже низьким умістом вуглеводів є базисною для складання меню пацієнтам із діабетом і прediабетом. Кількість вуглеводів має становити 26-45%. Дозволено вживати нежирні сорти м'яса, яйця, молочні продукти, овочі білого та зеленого кольору. Дуже відома дієта DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) для зниження серцево-судинного ризику; її основою є вищезгадана середземноморська дієта, але з обмеженням солі.

Крім цього, існує такий термін, як «інтермітувальний голод»; це періоди чергування голоду (дозволяється пити тільки воду) з періодами вживання їжі. Схеми: 8/16; Eat-Stop-Eat; 5:2. Результатом цієї моделі є зниження рівнів АТ, ЛПНЩ, підвищення чутливості до інсуліну та зниження маси тіла. Така схема не впливає на глікемічний контроль; до того ж не доведено безпеку для гестаційного діабету. Вона доцільніша для людей із прediабетом, аніж із підтвердженим ЦД.

За рекомендаціями Американської діабетичної асоціації (2020), для пацієнтів із діабетом 1 та 2 типів рекомендовано звернутися до лікаря дієтолога-ендокринолога для складання індивідуальної схеми харчування. Потрібно використовувати різні харчові схеми та дотримуватися таких принципів: уживати овочі, що не містять крохмалю; мінімізувати додавання цукру; віддавати перевагу цільнозерновим крупам.

Кандидат медичних наук Юлія Богуславівна Бельчіна (**ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»**) представила доповідь, яка стосувалася діагностики та терапії прегестаційного ЦД (ПГЦД) і гестаційного ЦД (ГЦД).

Розвиток порушення толерантності до глюкози під час вагітності відбувається внаслідок певних змін обміну речовин в організмі жінки. За рахунок підвищення фетоплацентарних гормонів виникає фізіологічна інсулінорезистентність, глюкоза з крові матері безперешкодно потрапляє до кровоносної системи плода протягом усієї вагітності, при цьому інсулін від матері до плода через плаценту не потрапляє, знижується нормальний рівень глікемії натще, посилюється ліполіз.

Ступінь компенсації вуглеводного обміну завжди оцінюється за рівнем HbA_{1c}: чим вище концентрація HbA_{1c}, тим вище ризик розвитку внутрішньоутробної патології в плода (за рівня HbA_{1c} >10% ризик становить 36% випадків, а за HbA_{1c} <8% – усього 4%).

До чинників ризику розвитку ГЦД належать вік жінки (>25-35 років), ожиріння (>80/90 кг або >120/115% від ідеальної маси тіла до вагітності, особливо у віці <25 років), ЦД або ГЦД у сімейному анамнезі, підвищення рівня глюкози протягом доби чи зранку натще під час вагітності, глюкозурія два та більше рази впродовж вагітності, макросомія плода під час вагітності чи в анамнезі, народження дітей із масою тіла 4-4,5 кг, мертвонародження в анамнезі, народження дітей зі вродженими вадами розвитку.

Оцінка факторів крові за клініко-анамнестичними даними здійснюється так:

- високий ризик розвитку ГЦД у жінок, які мають понад 2 фактори ризику. У таких випадках пероральний глюкозотолерантний тест (ПГТТ) із 75 г глюкози виконують у разі виявлення вагітності та на 24-28-му тижні;
- помірний або середній ризик у жінок, які мають 1-2 фактори ризику. ПГТТ із 75 г глюкози виконують на 24-28-му тижні гестації;
- низький ризик (немає факторів ризику). ПГТТ із 75 г глюкози виконують на 24-28-му тижні гестації.

Діагноз ГЦД встановлюється на підставі скринінг-тесту з навантаженням 75 г глюкози – ПГТТ на 24-28-му тижні (Наказ МОЗ України від 29.12.2014 № 1021). Діагностичними критеріями ГЦД у разі проведення ПГТТ із 75 г глюкози є глікемія натще (мінімум 8 год голоду, максимум – 14) – >5,1 ммоль/л, постпрандіальна глікемія через 1 год – >10 ммоль/л і через 2 год – >8,5 ммоль/л. Після забору першої проби плазми венозної крові натще рівень глюкози вимірюють одразу, адже при отриманні результатів, які вказують на ГЦД, подальше навантаження глюкозою не проводять; тест має бути завершеним.

Лікування ГЦД полягає в модифікації способу життя, правильному харчуванні та контролі збільшення ваги. Раціон слід розділити на 5 або 6 прийомів їжі малими порціями, де фрукти й овочі необхідно вживати кілька разів на день. Після їди потрібно контролювати цукор за допомогою глюкометра. Будь-які фізичні вправи, прогулянки на свіжому повітрі допомагають в утилізації та зниженні цукру в крові. Розрахунок калорійності слід проводити згідно з ІМТ: низький – 36-40 ккал/кг/добу; норма – 30 ккал/кг/добу; надлишковий – 24 ккал/кг/добу; ожиріння – 12-15 ккал/кг/добу, при цьому жінки, котрі страждають на ожиріння під час вагітності, не повинні набрати більш як 7-8 кг за період гестації. Фізична активність має бути індивідуалізована – обов'язкове щоденне 30-хвилинне навантаження. Доза інсуліну корегується залежно від інтенсивності таких навантажень.

Американська діабетична асоціація (2020) для досягнення оптимального рівня глюкози рекомендує постійний самостійний контроль рівня глюкози в крові як при ГЦД, так і при ПГЦД. Глікемічні мішені: натще – <95 мг/дл (5,3 ммоль/л), 1 год після їди – <140 мг/дл (7,8 ммоль/л) або 2-годинна постпрандіальна глюкоза <120 мг/дл (6,7 ммоль/л). Цільові показники HbA_{1c} під час вагітності становлять <6%, які рутинно не використовуються для оцінки компенсації вуглеводного обміну.

У деяких випадках для досягнення глікемічних цілей до лікування необхідно додати інсулін. Метформін і глібенкламід не слід використовувати як препарати першої лінії, адже вони проникають крізь плаценту. Метформін, який застосовується для лікування синдрому полікістозних яєчників і стимуляції овуляції, має бути скасований до кінця першого триместру (ADA, 2020). Для ведення пацієнтів із ПГЦД 1 та 2 типів також віддається перевага інсуліну. При вагітності, ускладненій ЦД 1 типу, можна використовувати кілька щоденних ін'єкцій або технологію інсулінової помпи. До кінця першого триместру таким жінкам слід призначити низьку дозу аспірину (60-150 мг/добу), якщо є високий ризик пізнього гестозу. У вагітних із діабетом і гіпертонією чи значною протеїнурією АТ постійно підтримують на рівні >135/85 мм рт. ст. із метою оптимізації довгострокового здоров'я матері. Цілі АТ мають становити не менш як 120/80 мм рт. ст., оскільки нижчі можуть погіршити ріст плода. Резистентність до інсуліну різко знижується відразу після пологів, тому потреби в інсуліні слід оцінювати та корегувати, оскільки вони часто майже наполовину менші, ніж перед вагітністю. Щодо жінки в історії з нещодавнім ГЦД на 4-му та 12-му тижні після пологів застосовують ПГТТ із 75 г і відповідні клінічні діагностичні критерії вагітності. Післяпологовий догляд пацієнток із ГЦД в анамнезі включає інтенсивний спосіб життя, прийом метформіну для уникнення розвитку діабету, довічний скринінг на наявність ЦД 2 типу чи прediабету щонайменше кожні 3 роки, попереднє виявлення діабету для лікування гіперглікемії та запобігання вродженим вадам розвитку. ПГТТ із 75 г глюкози проводиться через 4-12 тиж, 6-12 міс, при нормальному ПГТТ у попередніх дослідженнях – 1 раз на 3 роки, при виявленні порушення толерантності до глюкози – 1 раз на рік.

Проблемі лікування кардіоваскулярних ускладнень у хворих на ЦД присвятила лекцію **лікар-кардіолог, завідувачка консультативно-діагностичного відділення ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», кандидат медичних наук Марія Сергіївна Черська.**

Розвиток АГ і серцево-судинних ускладнень у коморбідних пацієнтів відбувається переважно за рахунок підвищення активності симпатичної нервової системи. Пусковими факторами ризику є хронічний стрес, куріння, особливості харчування, ЦД, ожиріння тощо. ЦД є одним із найважливіших чинників, які спричиняють розвиток симпатикотонії. Активація симпатичної нервової системи зумовлює різноманітні органічні ускладнення з боку серця, судин, нирок, дисліпідемію, інсулінорезистентність, активацію тромбоцитів. Клінічно серцеві зміни проявляються підвищенням АТ, частоти серцевих скорочень, ударного об'єму серця, гіпертрофією міокарда, симптомами серцевої недостатності. Існують докази, що АГ практично завжди характеризується адренергічним перевантаженням. Симпатична активація безпосередньо впливає на варіабельність 24-годинного добового АТ (особливо вдень). Вища симпатична активність спричиняє менше зниження АТ уночі (non-dipper). Сімейним лікарям дуже важливо визначити для таких пацієнтів добовий профіль АТ. За його результатами виокремлюють такі 4 типи: dipping, non-dipping, extreme dipping, revered dipping. Найнесприятливішим є тип non-dipping, при якому середнє зниження АТ у нічний час становить <10% від середнього АТ у денний час. У non-dipping пацієнтів з АГ майже втричі вищий ризик розвитку серцево-судинних подій.

Алгоритм дій сімейного лікаря для визначення серцево-судинного ризику в пацієнтів із ЦД має включати моніторування добового (амбулаторного) АТ, проведення ехокардіографії (ЕхоКГ) кожні 6 міс і дуплексного сканування судин голови та шиї. Домашнє моніторування АТ слід проводити зранку – до прийому ліків або їжі протягом 3-7 днів; два вимірювання з інтервалом 1 хв після 5 хв відпочинку. При розрахунку АТ слід виключати дані 1-го дня. Результати ЕхоКГ дають картину геометрії лівого шлуночка (ЛШ) (6 типів), наявності діастолічної чи систолічної дисфункції (4 типи). Концентричний тип гіпертрофії ЛШ вважається найменш сприятливим з огляду на прогноз кардіоваскулярних подій для пацієнтів з АГ.

За міжнародними рекомендаціями (2018), лікування неускладненої АГ відбувається покроково. Стартовою комбінацією є поєднання інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) і антагоніста кальцію (АК) чи ІАПФ і сартанів із діуретиками (чи петльовими діуретиками). Для лікування резистентної АГ додається спіронолактон (25-50 мг 1 р/добу) або інший діуретик, α- чи β-блокатор. Головною метою є впровадження стратегії однієї таблетки, що значно спрощує терапевтичні алгоритми. Перевагу в лікуванні більшості хворих потрібно віддавати комбінаціям сартанів (ІАПФ або блокаторів рецепторів ангіотензину) з АК та/або тіазидним діуретиком. Часто в практиці лікарів трапляється резистентна АГ, коли пацієнт приймає ≥5 класів різних антигіпертензивних препаратів без результату. Для вирішення цієї проблеми до терапії необхідно включати засоби, що впливають на зниження симпатикотонії як основного механізму розвитку АГ. Одним із таких препаратів є Моксонідин; він стимулює імідазолові рецептори в стовбурових структурах мозку, при цьому зменшує активність симпатичної нервової системи й ефективно знижує АТ у комбінованій терапії. Доведено, що це єдиний антигіпертензивний препарат, який ефективно знижує рівень інсуліну та катехоламінів.

Дуплексне сканування судин голови та шиї дає змогу виявити в більшості пацієнтів з АГ структурні зміни стінок загальних сонних артерій у вигляді підвищеної ехогенності комплексу інтима-медіа, потовщення її стінок, наявність у просвіті атеросклеротичних бляшок. Ризик серйозних серцевих ускладнень атеросклерозу залежить не стільки від розміру самої бляшки, скільки від її типу. Тип бляшки залежить від активності запального процесу як у самій бляшці, так і в судинному руслі. Розрізняють гіперехогенні (фіброзні сполучнотканинні елементи, солі кальцію), що є відносно безпечними в плані прогнозу для пацієнта, гіпоехогенні (молоді сполучнотканинні елементи, ліпіди, клітини крові) – найнебезпечніші щодо ризику розвитку атеротромботичного інсульту, а також гетерогенні бляшки.

Отже, як можна змінити біологічний вік судинної стінки пацієнта? Найважливіше – відмова від шкідливих звичок, правильне та збалансоване харчування, достатня рухова активність (3,5-7 год помірного фізичного кардіонавантаження чи 30-60 хв більшість днів) (ESC Congress, Paris 2019). Контроль ліпідограми дає змогу визначити цільові рівні зниження холестерину (ХС) ЛПНЩ за категоріями ризику: для дуже високого ризику (10-річний ризик смерті >10%) – ХС ЛПНЩ <1,4 ммоль/л, високого ризику (ризик 5-10%) – <1,8 ммоль/л, помірного ризику (ризик 1-5%) – <2,6 ммоль/л і низького ризику (<1%) – <3 ммоль/л (ESC/EAS Guidelines, 2019). У метааналізі 66 досліджень виявили, що атерогенна дисліпідемія спричиняє розвиток макро- та мікросудинних ускладнень у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями та ЦД 2 типу чи метаболічним синдромом, а терапія статинами не усуває повністю ризик, зумовлений підвищенням тригліцеридів (ТГ) і ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ). Для цього рекомендовано додавати до терапії поліненасичені ω-3 жирні кислоти (по 2 г 2 р/день) або фенофібрат. У дослідженнях FIELD показано, що комбінація фібрат і статини на 31% ефективніше знижує ризик серцево-судинних подій у пацієнтів з атерогенною дисліпідемією та ЦД (порівняно з монотерапією статинами). Рандомізовані подвійні сліпі контрольовані дослідження виявили, що за потреби зміни рівня холестерину ЛПВЩ і ТГ подвійна терапія фенофібратом і статином відповідає подвоєній дозі статину.

Онлайн-захід у рамках загальнонаціонального проєкту EndoSchool засвідчив високу затребуваність цього формату серед медичних фахівців. Дійсно, в умовах накладених пандемією COVID-19 обмежень вебконференції залишаються чи не єдиним майданчиком для професійного розвитку та спілкування.
Про подальші онлайн-конференції можна дізнатися з інформаційних ресурсів Школи ендокринології, зокрема на ФБ-сторінці: www.facebook.com/EndoSchool.

Підготувала ***Христина Воськало***

Тіокт Q10®

NEW

Максимальне дозування тіоктової кислоти 800 мг[1]

Коензиму Q10
25 **мг**

Ацетил-L-карнітину
500 **мг**

Тіоктової кислоти
800 **мг**

M.A.T.R.I.S.® — запатентована форма контрольованого вивільнення тіоктової кислоти[2]

Єдина комбінація 3-х синергічних компонентів[1,3,5] для пацієнтів з діабетичною полінейропатією

Зручна форма випуску саше[4]

1. Згідно даних ресурсу pharmxplorer.com.ua, 10.2019.
2. United States Patent; Pasotti et al.; Patent No.: US 9,333,170,B2; Date of Patent: May 10,2016.
3. Танашян М. М., Антонова К. В., Раскуражев А. А. Диабетическая полинейропатия: патогенез, клиника, подходы к персонифицированной коррекции // Медицинский совет. — 2017. — № 17. — С. 72–80.
4. Листок-вкладиш.
5. Pagano G, Aiello Talamanca A, Castello G, et al. Current experience in testing mitochondrial nutrients in disorders featuring oxidative stress and mitochondrial dysfunction: rational design of chemoprevention trials. Int J Mol Sci. 2014;15(11):20169–20208.

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на конференціях та симпозіумах.
Тіокт Q10 ®. Дієтична добавка. Склад: 1 пакет-саше (добова доза) містить: альфа-ліпоєвої кислоти — 800 мг (mg), ацетил-L-карнітину — 500 мг (mg), коензиму Q10 — 25 мг (mg), допоміжні речовини: наповнювач: мальтодекстрин; загущувач: ксантанова камедь; підсолоджувачі: ксиліт, стевіол глікозиди, сахаралоза; ароматизатор: натуральні ароматичні речовини, мальтодекстрин, гуміарабік; антизлежувач: кремнію діоксид; емульгатор: ефіри сахарози та жирних кислот. Без глютену. Без глюкози. Не містить лактози. З підсолоджувачами. Не є лікарським засобом. Спосіб споживання та рекомендована добова доза: дорослим по 1 саше на добу натще. Вміст одного саше розчинити у склянці води, ретельно перемішати до утворення однорідної суспензії. Тривалість споживання визначається лікарем індивідуально.
Альфа-ліпоєва кислота приймає участь в окислювальному декарбоксилюванні піровиноградної, α-кетоглутарової та інших α-кетокислот, приймає участь в утворенні ацетилкоферменту А. Ліпоєва кислота широко розповсюджена в природі, але в основному в зв'язаній формі. L-карнітин – амінокислота, є необхідним для перенесення жирних кислот в мітохондрії, де відбуваються вивільнення із них енергії. Карнітин є необхідним для нормальним для нормальної функції м'язів і підтримки оптимального фізіологічного стану. За нестачі карнітину невикористані жирні кислоти накопичуються в цитоплазмі і виникає дефіцит енергії, який найбільш є відчутним для м'яза серця та скелетної мускулатури. В організмі не синтезується. Коензиму Q10 (убіхінон) вітаміноподібна сполука, виявлена в більшості рослинних і тваринних клітин. Тіокт Q10® може бути рекомендований в якості дієтичної добавки до раціону харчування, як додаткове джерело альфа-ліпоєвої кислоти, L-карнітин та коензиму Q10. Компоненти, що входять до складу Тіокт Q10®, сприяють підтримці нормального енергетичного метаболізму, обміну глюкози і ліпідів (займають важливе місце в утилізації вуглеводів і здійсненні нормального енергетичного обміну, що покращує «енергетичний статус» клітин); мають цитопротективні властивості; підтримують нормальну дезинтоксикаційну функцію печінки.
Не використовувати розчин із зіпсованої упаковки. Не вживайте після строку придатності, зазначеного на упаковці. Перед застосуванням обов'язкова консультація лікаря. Не є лікарським засобом.
Найменування виробника: ERBOZETA S.P.A., Strada delle Seriole 41/43, loc. Galavotto – 47894 Chiesanuova (SMR), Республіка Сан Марино на замовлення ТОВ «Асіно Україна», компанія Acino Group, бул. І. Лепсе, 8, м. Київ, 03124, Україна.
Найменування та місцезнаходження імпортера (прийняття претензій від споживачів):
ТОВ «Асіно Україна», компанія Acino Group, бул. І. Лепсе, 8, м. Київ, 03124, Україна, тел.: +38 (044) 281-23-33.
Інформація з листку-вкладишу дієтичної добавки Тіокт Q10®.
UA-TIOK-IMI-022020-004

ТОВ «Асіно Україна» | компанія Acino Group | бул. І. Лепсе, 8, м. Київ | 03124, Україна |
тел.: +38 (044) 281-23-33 | www.acino.ua

acino

Эффект бабочки, или Как с помощью йода и селена предотвратить стихийное бедствие

Говорят, что даже такая мелочь, как взмах крыла бабочки, может стать причиной тайфуна на другом конце света.
Теория хаоса

Щитовидную железу (ЩЖ), «королеву» эндокринной системы, часто сравнивают с бабочкой, ведь правая и левая доли железы, соединенные узким перешейком, удивительно напоминают распахнутые крылья красивого насекомого. «Трепетание крыльев» этого уникального органа может действительно спровоцировать бурю и шторм в организме: изменение синтеза йодосодержащих гормонов (трийодтиронина – Т3, тетрайодтиронина – Т4), определяющих активность различных метаболических процессов (белкового, углеводного, жирового обмена) и функционирование нервной системы, пагубно сказывается на состоянии организма в целом, предрасполагая к развитию разнообразной патологии.

Функциональная активность ЩЖ находится под неусыпным контролем гипофиза, который посредством тиреотропного гормона (ТТГ) регулирует синтез тиреоидных гормонов. Способность тиреоцитов образовывать биологически активные вещества определяют не только центральные воздействия, но и множество различных факторов: стресс, инфекцию, дисфункцию печени, почек и др. (рис.).

Однако наибольшее влияние на функцию ЩЖ оказывают два микроэлемента – йод и селен. Как недостаток, так и избыток этих двух эссенциальных элементов может спровоцировать развитие различных патологических состояний и заболеваний, в том числе субклинического и клинически значимого гипотиреоза, аутоиммунного тиреоидита (Duntas L. et al., 2015; Guastamacchia E. et al., 2015). На сегодня уже доказано, что снижение функциональной активности ЩЖ не только ведет к атеросклеротическому поражению сосудов, росту кардиоваскулярной летальности (Andrade et al., 2018), но и предрасполагает к развитию гестационного сахарного диабета (Jia M. et al., 2019), возникновению, прогрессированию неалкогольной жировой болезни печени (Guo Z. et al., 2018), ухудшает прогноз у больных сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка (Yang G. et al., 2019).

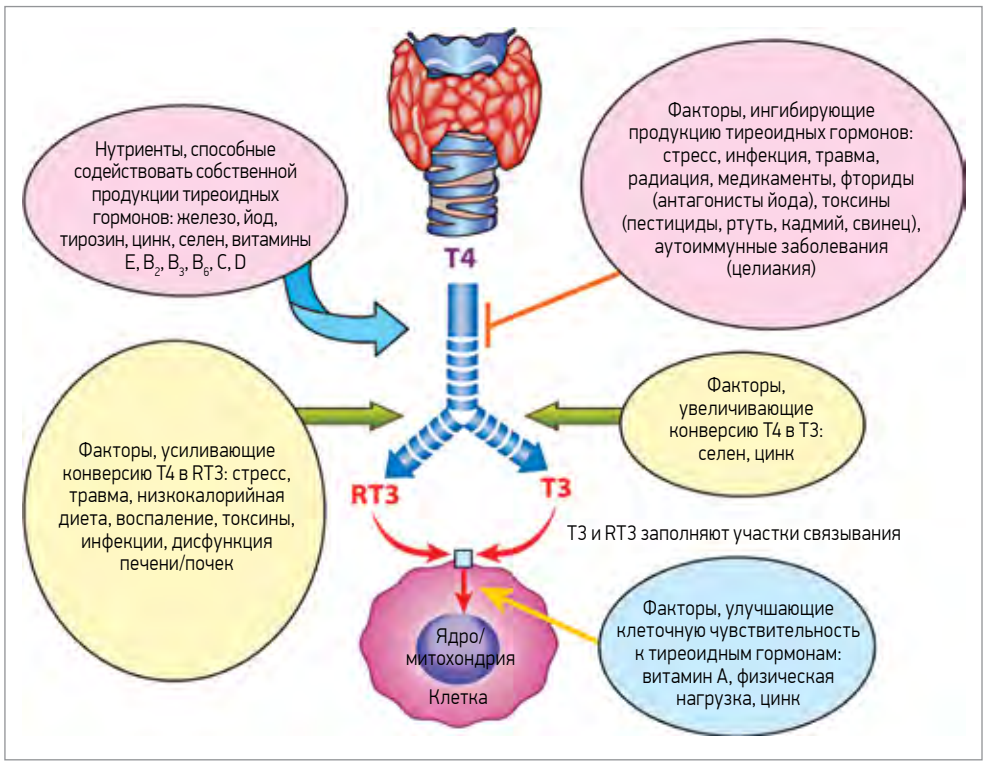


Рис. Факторы, влияющие на функцию ЩЖ (McGregor, 2015)

Примечание: RT3 – реверсивный Т3.

Знание – это абсолютная сила нашего времени (М. Горький)

Об уникальной физиологической значимости йода известно уже очень давно. Факт его обязательного участия в процессах синтеза гормонов ЩЖ, для которых йод является необходимым субстратом, не вызывает сомнений. Это подтверждено результатами многочисленных экспериментальных и клинических исследований, где было доказано, что дефицит йода вызывает широкий спектр расстройств, включая зоб, гипотиреоз, снижение фертильности, замедление физического и умственного развития.

Роль селена – основного молекулярного синергиста йода – в функционировании тиреоцитов определена относительно недавно. Селен, поступая в ткань ЩЖ, связывается с белками, образуя так называемые селенопротеины, которые выполняют разнообразные функции: активируют превращение Т4 в Т3, катализируют процесс восстановления тироксина, обеспечивают антиоксидантную защиту клеток, противовоспалительное иммуномодулирующее действие, регулируют процессы клеточной пролиферации и апоптоза. Дефицит этого микронутриента может обусловить нарушение всех многочисленных процессов, что в конечном итоге приводит к лимфоидной инфильтрации, появлению узловых и коллоидных образований, в ряде случаев – к некрозу и фиброзу ЩЖ.

Тесная взаимосвязь между метаболическими процессами, протекающими в тиреоцитах и обеспечивающимися йодом и селеном, формирует прямую зависимость между их уровнем и функцией: недостаток селена ассоциируется со снижением активности синтеза ферментов, принимающих участие в активации и регуляции баланса тиреоидных гормонов, причем увеличение концентрации йода не может компенсировать этот дефект (Панькив В.И., 2014). Поэтому восстановление и поддержание работы ЩЖ возможно при условии одновременного восполнения физиологического уровня двух эссенциальных элементов: йода и селена (Duntas L. et al., 2015; Guastamacchia E. et al., 2015).

Недостаточно только получить знания, надо найти им приложение (И. Гете)

Сведения о физиологической эксклюзивности йода и селена, их участии в процессах обеспечения и поддержания нормального функционирования всех систем организма, в особенности ЩЖ, широко используются в клинической практике. Во многих странах мира с высоким уровнем доходов существуют строгие нормы суточного потребления указанных микроэлементов. Эти нормы значительно варьируют в зависимости от географического региона. В обновленном руководстве Всемирной организации здравоохранения «Йододефицит» (2017) указывается, что суточная потребность взрослых в йоде составляет 150 мкг, беременных – 250 мкг. Согласно положениям Европейского агентства по безопасности продуктов питания (EFSA, 2014), дети и взрослые, беременные, пожилые люди без опасений за свое здоровье могут принимать значительно большие дозы йода и селена (табл.).

Таблица. **Суточные дозы потребления селена и йода, рекомендованные Германским нутрициологическим обществом (2017), и их максимальные суточные дозы (EFSA, 2014)**

Возрастная группа	Суточная доза, мкг	
	Селен	Йод
Дети (1-10 лет)	15-30	100-140
Подростки	45-70	180-200
Взрослые	60-70	200
Пожилые	60-70	180
Беременные	60	230
Кормящие	75	260
Максимальная суточная доза, мкг	**300**	**600**

Каждая из вышеупомянутых организаций предусматривает дополнительный лечебно-профилактический прием йода и селена при условии проживания в ареалах природного дефицита этих микроэлементов, а некоторые специалисты считают подобную меру обязательной при появлении признаков субклинического гипотиреоза или аутоиммунной тиреоидопатии (Guastamacchia E. et al., 2015; Andrade G. et al., 2018).

«Я не настолько богат, чтобы оплачивать стихийные бедствия!» (Из к/ф «Берегись автомобиля!»)

Последствия «стихийных бедствий» в организме, вызванных дефицитом йода и селена, разрушительны для здоровья: гипотиреоз, кретинизм, бесплодие, сердечная недостаточность, ожирение… А ведь предотвратить катастрофу достаточно просто, нужно лишь вовремя восстановить уровень этих двух микроэлементов, и тогда отпадет необходимость изыскивать огромные средства для борьбы с различными тяжелыми патологиями. Оптимальным способом предупредить и нивелировать последствия «вызванного взмахом крыла бабочки тайфуна» является прием препаратов йода и селена.

Это положение основывается на результатах многочисленных клинических исследований, проведенных в том числе в Украине. Н. Тронько (2006), И. Тымкив (2007), О. Гончарова (2012) подтверждают перспективность комбинированного приема йода и селена как для лечения, так и для профилактики вызванных йододефицитом заболеваний. Ведущие тиреоидологи подчеркивают, что сочетанный прием этих микроэлементов позволяет усилить антиоксидантную защиту ЩЖ, улучшить процессы конверсии Т4 в Т3. Коррекция же дополнительного отягощающего фактора – нехватки селена – способствует скорейшему восполнению йододефицита и нормализации функциональной активности ЩЖ, уменьшению клинических проявлений диффузного зоба (Тимків І.С., 2007), аутоиммунных тиреопатий (Тронько М.Д., 2006).

> **Как предотвратить «трепетание крыльев бабочки», пережить буйство стихии и справиться с последствиями разрушительного тайфуна? Как показали результаты исследований, восполнение дефицита йода и селена с помощью приема дополнительных источников этих микроэлементов является эффективной и безопасной терапевтической опцией для профилактики и коррекции некоторых заболеваний ЩЖ (диффузного нетоксического зоба, узлового и многоузлового зоба, хронического аутоиммунного тиреоидита), спровоцированных недостатком йода/селена.**

Список литературы находится в редакции.

Подготовила ***Лада Матвеева***

АНОНС ПОДІЙ

Всесвітній день боротьби з вірусним гепатитом

Всесвітній день боротьби з гепатитом відзначається щороку 28 липня з метою підвищення рівня освіченості щодо вірусного гепатиту – запального захворювання печінки. Існує п'ять основних типових вірусних гепатитів – A, B, C, D та E. Гепатити B та C у спільноті є одними з основних причин смерті, адже щороку від цих захворювань помирають 1,4 млн осіб. Під час пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19) від вірусного гепатиту щодня продовжують помирати тисячі людей. Заходи проводяться під гаслом «Майбутнє без гепатиту». 28 липня Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) опублікувала нові рекомендації щодо профілактики передачі вірусу від матері до дитини. Інфікуванню новонароджених вірусним гепатитом B можна запобігти за допомогою безпечної й ефективної вакцини.

Всесвітній день безпеки пацієнтів

17 вересня – Всесвітній день безпеки пацієнтів, який був затверджений 72-ю сесією Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я в травні 2019 року, котра ухвалила рішення WHA72.6 «Глобальні дії щодо безпеки пацієнтів» і встановила, що цей день відзначатиметься щороку. Пандемія COVID-19 наразі є однією з найсерйозніших проблем, з якою довелося зіткнутися всьому світу. Система здорового лікування може функціонувати лише за наявності медичних працівників, а також для надання медичної допомоги лікарям, які потребують успішного лікування, кваліфікованого та зацікавленого медичного персоналу. ВООЗ святкує цей день під гаслом «На підтримку безпеки медичних працівників!». Пандемія COVID-19 завдала величезних проблем, з якими наразі борються медичні працівники в усьому світі. Робота в напружених умовах підвищує ризик для медичних працівників, включаючи інфікування та розповсюдження інфекції в медичних навчальних закладах, обмеження доступу до засобів індивідуального захисту й інших механізмів профілактики й інфекційного контролю.

Інформаційний бюлетень: бронхіальна астма

Астма – це хронічне захворювання, котрому притаманні періодичні напади задухи та свистячого дихання, тяжкість і частота яких варіюють у різних людей. В осіб, які страждають на астму, симптоми можуть проявлятися кілька разів на день або на тиждень; у деяких людей напади трапляються під час фізичної активності чи вночі. Під час нападу астми епітеліальне вистилання бронхіол набрякає, а це спричиняє звуження дихальних шляхів і скорочення повітряного потоку, що надходить до легень і виходить із них. Часті напади астми зазвичай зумовлюють безсоння, денну втому, зниження рівня активності та втрату працездатності. Коефіцієнт смертності при астмі відносно низький порівняно з іншими хронічними хворобами.

За оцінками, на астму страждають понад 339 млн осіб у світі. Астма є найпоширенішим хронічним захворюванням у дітей. Більшість випадків смерті відбувається серед людей похилого віку. Астма є проблемою громадської охорони здоров'я не тільки для країн із високим рівнем доходу; на неї хворіють у всіх країнах (незалежно від рівня розвитку). Більшість випадків смерті, пов'язаних з астмою, спостерігаються в країнах із низьким і середньо-низьким рівнями доходу. Недостатній рівень діагностики та лікування створює значний тягар для окремих осіб і сімей, а також часто обмежує діяльність людей протягом усього їхнього життя.

Найзначнішими факторами ризику астми є генетична схильність у поєднанні зі вдихуваними речовинами та частинками, що перебувають у навколишньому середовищі й можуть провокувати алергічні реакції чи негативно впливати на повітряні шляхи. До таких речовин і частинок належать алергени всередині приміщень (наприклад, кліщі домашнього пилу в постільній білизні, килимах і м'яких меблях, забруднення повітря та лупа тварин), алергени поза приміщеннями (квітковий пилок і цвіль), тютюновий дим, хімічні подразнювальні речовини на робочих місцях, забруднення повітря. Інші провокувальні фактори включають холодне повітря, крайнє емоційне збудження (як-от гнів або страх) і фізичні вправи. Астму можуть спровокувати й деякі лікувальні засоби, як-от аспірин, та інші нестероїдні протизапальні ліки, а також β-блокатори (що використовуються для лікування гіпертензії, хвороб серця та мігрені). Урбанізацію також пов'язують зі швидким зростанням поширеності астми, проте точний характер такого зв'язку незрозумілий.

Попри те що астму можна вилікувати, належне ведення пацієнтів дає їм змогу контролювати хворобу та мати якісне життя. ВООЗ визнає, що астма є однією з найважливіших проблем громадської охорони здоров'я. Організація має роль координатора міжнародних зусиль у боротьбі проти цієї хвороби. Метою її стратегії є підтримка держав-членів у їхніх зусиллях, спрямованих на скорочення кількості випадків інвалідності та передчасної смерті, пов'язаних з астмою.

Глобальний альянс із боротьби з хронічними респіраторними хворобами (ГАХРХ) робить свій унесок у роботу ВООЗ щодо профілактики хронічних респіраторних хвороб і боротьби з ними. Це добровільний альянс національних і міжнародних організацій та установ із багатьох країн. ГАХРХ приділяє основну увагу потребам країн із низьким і середнім рівнями доходу та вразливих популяцій. Альянс сприяє ініціативам, спрямованим на задоволення місцевих потреб.

Офіційний сайт ВООЗ: www.who.int

НОВИНИ ВООЗ

Клінічне дослідження препаратів для лікування COVID-19 Solidarity

Solidarity (англ. – «солідарність») – міжнародне клінічне дослідження, ініційоване ВООЗ та її партнерами з метою пошуку ефективного лікарського засобу для лікування COVID-19. У рамках дослідження виконується порівняння чотирьох варіантів лікування зі стандартною схемою терапії для оцінки їх відносної ефективності щодо COVID-19. Організатори дослідження сподіваються, що охоплення пацієнтів, госпіталізованих одразу в декількох країнах, дасть змогу в стислі терміни встановити ступінь здатності досліджуваних препаратів уповільнити розвиток захворювання чи поліпшити показники виживаності хворих. У міру надходження нових даних дослідження може бути розширено зі включенням у нього нових лікарських засобів.

4 липня 2020 р. ВООЗ прийняла рекомендацію Міжнародного керівного комітету клінічного дослідження Solidarity про припинення випробувань гідроксихлорохіну та лопінавіру/ритонавіру; ця рекомендація ґрунтується на попередніх результатах клінічних випробувань гідроксихлорохіну та лопінавіру/ритонавіру порівняно зі стандартами клінічної практики в межах дослідження Solidarity, а також на огляді даних за результатами всіх досліджень, представлених 1-2 липня на саміті ВООЗ із наукових досліджень та інновацій щодо COVID-19. Ці попередні результати випробування показують, що вплив гідроксихлорохіну та лопінавіру/ритонавіру на показники смертності госпіталізованих пацієнтів із COVID-19, порівняно зі стандартами клінічної практики, незначний або геть відсутній. Рішення про припинення випробувань цих препаратів у рамках дослідження Solidarity набуває чинності негайно. Попередні результати щодо кожного з цих препаратів не дають переконливих доказів збільшення показників смертності. Проте деякі результати клінічних лабораторних досліджень, проведених у рамках додаткового дослідження Discovery за програмою Solidarity, вказують на проблеми, пов'язані з безпекою (вони будуть представлені в рецензованій публікації).

Це рішення стосується тільки проведення випробувань у рамках дослідження Solidarity серед госпіталізованих пацієнтів і не зачіпає можливої оцінки, проведеної в межах інших досліджень гідроксихлорохіну та лопінавіру/ритонавіру серед негоспіталізованих пацієнтів або як до- чи постконтактна профілактика COVID-19. Наразі попередні результати дослідження Solidarity готуються для рецензованої публікації.

Станом на 1 липня 2020 р. до дослідження було залучено близько 5500 пацієнтів у 21 країні з 39 країн, які мають дозвіл на початок набору. Загалом понад 100 країн зі всіх 6 регіонів ВООЗ приєдналися до дослідження чи висловили зацікавленість стосовно участі в ньому (що більшою буде кількість країн-учасниць, то швидше вдасться отримати результати). ВООЗ сприяє забезпеченню доступу до тисяч курсів лікування, необхідних для проведення дослідження, мобілізуючи внески з боку низки виробників. ВООЗ також запрошує наукові колективи та компанії до співпраці щодо забезпечення доступності та наявності препаратів на випадок, якщо вони будуть визнані ефективними за підсумками дослідження.

НОВИНИ FDA

FDA затвердило препарат для лікування м'язової дистрофії Дюшена

12 серпня Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (US Food and Drug Administration – FDA) в прискореному режимі схвалило до застосування препарат Вілтепсо/Viltepso (вілтоларсен) у формі ін'єкцій для лікування м'язової дистрофії Дюшена (МДД) у пацієнтів із підтвердженою мутацією гена дистрофіну, що підлягає корегуванню за рахунок скорочення екзону 53. Це другий зареєстрований препарат для терапії пацієнтів, які страждають на МДД із таким типом мутації, що становлять близько 8% від усіх хворих, які страждають на МДД.

Міодистрофія Дюшена є рідкісним генетичним захворюванням, яке характеризується прогресивною деградацією м'язової тканини. У світі МДД діагностується приблизно в кожного з 3600 хлопчиків; рідко хвороба вражає дівчаток.

Препарат Вілтепсо оцінювався під час двох клінічних випробувань за участю загалом 32 пацієнтів, усі з яких були хлопчиками з генетично підтвердженою МДД. Збільшення вироблення дистрофіну було встановлено в одному з випробувань (16 МДД-пацієнтів, з яких 8 осіб отримували препарат Вілтепсо в рекомендованій дозі). У середньому рівень дистрофіну збільшився від 0,6% на вихідному рівні до 5,9% через 25 тиж випробування.

Фахівці FDA дійшли висновку, що дані заявника продемонстрували збільшення вироблення дистрофіну, що з достатнім ступенем достовірності може прогнозувати клінічну користь у МДД-пацієнтів із підтвердженою мутацією гена дистрофіну, а це підходить для корегування за рахунок скорочення екзону 53. Сама по собі клінічна користь препарату не була встановлена. Найчастіші побічні ефекти в пацієнтів спостерігалися при використанні препарату дозою 80 мг/кг: інфекції верхніх дихальних шляхів, реакції в місці ін'єкції, кашель, лихоманка.

Схвалення препарату Вілтепсо отримала фармацевтична компанія NS Pharma Inc.

Офіційний сайт FDA: www.fda.gov

Підготувала ***Ольга Татаренко***

Как помочь пациенту бросить курить: методические рекомендации

Как известно, курение является модифицируемым фактором риска развития сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний, злокачественных новообразований и нарушений репродуктивного здоровья. Главную роль в борьбе с курением играет врач общей практики, который обязан информировать пациента о последствиях воздействия табачного дыма на организм и оказывать помощь в прекращении курения.

В настоящее время взаимоотношения врача и курящего пациента регламентируются приказом Министерства здравоохранения Украины от 03.08.2012 № 801 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при припиненні вживання тютюнових виробів» и утвержденными методическими рекомендациями. Данные нормативные акты основаны на принципах лечения табачной зависимости и прекращения употребления табака, которые были утверждены на IV конференции сторон Рамочной конвенции Всемирной организации здравоохранения по борьбе с потреблением табака.

Согласно этим принципам тактика поведения врача должна состоять из пяти шагов (5 А).

1. Ask – спросить

Врачу необходимо систематически опрашивать пациентов относительно статуса курения и регистрировать результат в специальной медицинской документации. Пациенты подразделяются на несколько групп: никогда не куривших, куривших в прошлом, курящих ежедневно, курящих эпизодически. Курящим в настоящее время и лицам в возрасте моложе 25 лет вопрос о статусе курения необходимо задавать 1 раз в год. Особенно внимательно следует опрашивать пациентов, которые бросили курить, так как у этих людей велика вероятность рецидива, преимущественно в течение первого года после отказа от данной привычки. Необходимо обращать внимание пациентов на то, что курение кальяна, сигар и трубки также оказывает отрицательное влияние на организм.

В медицинской документации помимо статуса курения необходимо указывать стаж курения, количество выкуриваемых сигарет в течение суток, наличие в прошлом попыток отказа от курения, причины возврата к потреблению табачных изделий, степень никотиновой зависимости и готовность пациента к отказу от курения.

2. Assess – установить диагноз

Для постановки диагноза необходимо определить характер табачной зависимости у пациента (психологическая или физиологическая). Оценку степени никотиновой зависимости проводят с помощью теста Фагерстрема.

Показатель 0-2 балла свидетельствует об очень слабой никотиновой зависимости, 3-4 – слабой зависимости, 5 – средней, 6-7 баллов – высокой зависимости, 8-10 – очень высокой. Результаты этого теста необходимо учитывать при отказе пациента от курения, так как у человека с высокой и очень высокой зависимостью могут возникнуть синдром отмены и потребность в фармакотерапии. В большинстве случаев синдром отмены проявляется сильным желанием закурить, тревогой, депрессией, уменьшением концентрации внимания, ухудшением настроения, раздражительностью, повышенной возбудимостью, сонливостью, головной болью, головокружением, тремором, потливостью, болью в мышцах, усилением кашля, затруднением отхождения мокроты, чувством голода. Подобные симптомы могут сохраняться до 3 мес.

Таблица. **Тест Фагерстрема**

Вопрос	Ответ	Баллы
Через какое время после пробуждения вы выкуриваете первую сигарету?	Через 5 мин	3
	Через 6-30 мин	2
	Через 30-60 мин	1
	Более чем через 60 мин	0
Сложно ли вам воздержаться от курения в местах, где оно запрещено?	Да	1
	Нет	0
От какой сигареты вам легче отказаться?	От утренней	0
	От остальных	1
Сколько сигарет вы выкуриваете?	Меньше 10	0
	11-20	1
	21-30	2
	Более 30	3
Вы чаще курите утром или в течение дня?	Утром	1
	На протяжении дня	0
Курите ли вы в период болезни, когда необходимо придерживаться постельного режима?	Да	1
	Нет	0

3. Advise – советовать

Врач, в особенности врач общей практики, должен найти подход к больному и в строгой, но доброжелательной форме посоветовать ему отказаться от курения. Особенно это важно для пациентов с уже диагностированной патологией (хроническим обструктивным заболеванием легких, сердечно-сосудистыми заболеваниями), так как отказ от курения в данном случае имеет прогностическое значение.

4. Assist – содействовать

Если пациент высказал желание отказаться от курения, необходимо во всем ему содействовать. Совместно следует составить план действий, назначить дату прекращения курения, обсудить вероятность возникновения синдрома отмены, объяснить, как избежать срыва (не злоупотреблять алкоголем, не переедать). Независимо от назначения фармакотерапии пациент должен увеличить потребление минеральной воды, соков, щелочных отваров, заменить сахар медом, увеличить потребление продуктов, богатых витаминами А, B_1, B_{12}, С, Е, РР, осуществлять прогулки на свежем воздухе, проводить дыхательную гимнастику, при усилении кашля – принимать отхаркивающие средства. Немаловажной в этой ситуации является поддержка родных и друзей, которые могут создать благоприятные условия для отказа от курения.

5. Arrange follow up – организовать наблюдение

Поскольку отказ от курения – процесс достаточно длительный, врач должен постоянно контактировать с пациентом для профилактики возврата к курению, опасность которого особенно велика в течение первых 6 мес. Встречи с пациентом, который бросает курить, должны проходить не реже 1 раза в 2 нед в течение 1-го и 1 раза в 3 нед – 2-го и 3-го месяцев. В последующие 3 мес частота визитов зависит от желания пациента и мнения врача об их необходимости. При встрече с пациентом необходимо постоянно интересоваться его самочувствием, возникшими трудностями в процессе отказа от курения. Если пациент снова начал курить, необходимо выяснить причину возобновления этой вредной привычки, обсудить возможность предотвращения неудачи в дальнейшем и возобновить попытки отказа от курения.

Подготовила ***Анастасия Лазаренко***

Еутирокс®

Левотироксин натрію

Оптимальний **підбір** дози до індивідуальних потреб

- Єдиний в Україні левотироксин у 6 дозуваннях[1]
- Оригінальний левотироксин європейської якості[2]
- Індивідуальний підхід до лікування гіпотиреозу[3]
- Сприятливий профіль безпеки[4]

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Еутирокс®

Діюча речовина: левотироксин натрію; 1 таблетка містить левотироксину натрію 25 мкг, або 50 мкг, або 75 мкг, або 100 мкг, або 125 мкг, або 150 мкг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Препарати гормонів для системного застосування (за винятком статевих гормонів та інсуліну). Препарати для лікування захворювань щитоподібної залози. Тиреоїдні препарати. Левотироксин натрію. **Фармакологічні властивості.** Синтетичний левотироксин, який міститься у препараті Еутирокс®, виявляє ефекти, ідентичні тим, які має гормон, що секретується щитоподібною залозою. Немає різниці між функціями ендогенного гормону і екзогенного левотироксину. **Показання. Еутирокс® 25-200 мкг.** Лікування доброякісних захворювань щитоподібної залози. Профілактика рецидив ів після оперативного лікування еутиреоїдного зоба. Як замісна терапія при гіпотиреозі. Супресивна терапія раку щитовидної залози. **Еутирокс® 25-100 мкг.** Як допоміжний препарат під час проведення антитиреоїдної терапії при гіпертиреозі. **Еутирокс® 100/150/200 мкг.** Як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до будь-якого компонента препарату; недостатність надниркових залоз, гіпофізарна недостатність, тиреотоксикоз, які не лікувалися; гострий інфаркт міокарда, гострий міокардит, гострий панкардит; комбінована терапія левотироксином та антитиреоїдними засобами у період вагітності не призначається. **Побічні реакції.** Серцеві аритмії (миготлива аритмія, екстрасистолія), тахікардія, стенокардія, відчуття серцебиття, приливи, головний біль, безсоння, відчуття тривоги, псевдотумор мозку, тремор, блювання, діарея, зменшення маси тіла, підвищена пітливість, м'язова слабкість та судоми, підвищення температури тіла, розлади менструального циклу (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску.** За рецептом. Р. п. МОЗ України: №UA/8388/01/01, №UA/8388/0l/02, №UA/8388/01/03, №UA/8388/01/04, №UA/8388/01/05, №UA/8388/01/06. **Виробник.** Мерк КГаА, Німеччина/Merck KGaA, Germany. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Асіно Україна» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Державний реєстр лікарських засобів України http:/ /www.drlz.com.ua/. 2. Р. п. МОЗ України: №UA/8388/01/0l, №UA/8388/01/02, №UA/8388/01/03, №UA/8388/01/04, №UA/8388/0l/05, №UA/8388/0l/06. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Еутирокс. Р. п. МОЗ Україїни: №UA/8388/01/01, №UA/8388/01/02, №UA/8388/01/03, №UA/8388/01/04, №UA/8388/01/05, №UA/8388/01/06. 4. ATA (2014): Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism (Jonklaas J. et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement. Thyroid. 2014;24 (12):1670-1751.

UA-EUTH-IMI-052020-012
RUS-CIS/EUT/0520/0007

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

Патологія щитоподібної залози: погляд кардіолога й ендокринолога

Т.Ю. Юзвенко

Л.А. Міщенко

8-9 липня відбулася клінічна школа «Артеріальна гіпертензія – коморбідність та супутні стани», під час якої традиційно були розглянуті важливі питання взаємозв'язку порушень функції щитоподібної залози (ЩЗ) із кардіальною патологією. Учасники заходу мали можливість поставити запитання й отримати на них вичерпні відповіді від провідних вітчизняних спеціалістів.

Погляд ендокринолога представила **заступник директора з наукових питань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (м. Київ), доктор медичних наук Тетяна Юріївна Юзвенко**. Думку кардіолога озвучила **керівник відділу гіпертонічної хвороби ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук Лариса Анатоліївна Міщенко**.

Тетяно Юріївно, як часто лікарям доводиться мати справу з випадками субклінічного гіпотиреозу та як це впливає на серцево-судинну систему?

– Із проблемою субклінічного гіпотиреозу насамперед доводиться стикатися лікарям загальної практики та кардіологам. Це не дивно, оскільки патологія ЩЗ досить часто проявляється скаргами з боку серцево-судинної системи. Підвищений рівень тиреотропного гормону (ТТГ) виявляють у близько 10% загальної популяції, що свідчить про прихований перебіг гіпотиреозу. Частіше діагностують у жінок, а з віком понад 40 років цей показник істотно зростає.

Вплив субклінічного гіпотиреозу на серцево-судинну систему є досить вагомим. Некомпенсований гіпотиреоз часто зумовлює розвиток дисліпідемії, ендотеліальної дисфункції, діастолічної дисфункції міокарда. На сьогодні було проведено чимало досліджень, які демонструють зв'язок між підвищенням ризику серцево-судинної патології в пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом. Насамперед субклінічний гіпотиреоз асоціюється зі зростанням ризику ішемічної хвороби серця.

Багато профільних асоціацій, які займаються вивченням дисліпідемії та гіпотиреозу, зазначають, що близько 13% пацієнтів з уперше виявленою гіперліпідемією вже мають гіпотиреоз. З іншого боку, компенсація гіпотиреозу сприяє нормалізації ліпідного профілю та знижує ризик розвитку серцево-судинних захворювань. Саме тому в пацієнтів із патологією серцево-судинної системи необхідно обов'язково визначати тиреоїдний статус, а в разі виявлення порушень функції ЩЗ – адекватно їх корегувати.

Про наявність субклінічного гіпотиреозу свідчить концентрація ТТГ від 4 до 10 мОд/л, маніфестного гіпотиреозу – понад 10 мОд/л.

Якою має бути тактика ведення пацієнтів із наявним гіпотиреозом?

– Лікування маніфестного гіпотиреозу розпочинають із замісної терапії препаратом левотироксину (наприклад, Еутирокс®). Середня розрахункова добова доза препарату Еутирокс® для дорослих при маніфестному гіпотиреозі становить 1,6-1,8 мкг/кг. Стартову дозу препарату й інтервал досягнення повної замісної дози визначають індивідуально з урахуванням віку та можливої супутньої патології. У пацієнтів молодого та середнього віку з масою тіла, наприклад, 50 кг добова доза левотироксину приблизно становить 80-90 мкг/добу. Перше контрольне визначення ТТГ проводять через 4-8 тиж після призначення левотироксину, після цього корегують дозу препарату до досягнення компенсації гіпотиреозу.

Слід зважати, що L-тироксин має досить вузький терапевтичний діапазон дії, тому точний вибір дози є необхідною умовою компенсації захворювання. За недостатньої компенсації симптоми гіпотиреозу зберігатимуться й надалі, що може призводити до ризику виникнення дисліпідемії й атеросклерозу. Передозування L-тироксином спричиняє розвиток фібриляції передсердь і зростання смертності від серцево-судинних захворювань, особливо в пацієнтів похилого віку з наявною супутньою патологією.

Після досягнення компенсації необхідно проводити періодичний контроль рівня ТТГ 1 раз на 6-12 міс. Критерієм адекватності замісної терапії є рівень ТТГ 0,4-4 мОд/л.

Терапія гіпотиреозу в пацієнтів похилого віку має певні особливості. Такі хворі чутливіші до впливу тиреоїдних гормонів, тому ознаки передозування L-тироксином проявляються швидше. Насамперед це порушення в роботі серцево-судинної системи. Треба зважати на ці особливості й починати лікування з менших доз левотироксину. Крім того, особи похилого віку можуть тривалий час (постійно чи курсами) приймати інші препарати щодо супутніх хронічних захворювань, тому потрібно обов'язково враховувати можливість взаємодії препаратів. У пацієнтів похилого віку (понад 70 років) допустимі вищі цільові показники ТТГ – від 1 до 5 мОд/л.

У разі вперше виявленого субклінічного гіпотиреозу рекомендується через 3-6 міс провести повторне визначення рівня ТТГ. Якщо значення цього показника повторно підвищено, необхідно розпочинати замісну терапію, застосовуючи індивідуальний підхід до пацієнта. Якщо спостерігаються симптоми гіпотиреозу, лікування слід розпочинати відразу. Середня розрахункова добова доза L-тироксину в разі субклінічного гіпотиреозу становить 1 мкг/кг.

Ларисо Анатоліївно, що таке синдром нетиреоїдної хвороби та яке він має значення?

– Синдром нетиреоїдної хвороби – це стан, який виникає в пацієнтів із тяжким ураженням міокарда та характеризується швидким зниженням рівня трийодтироніну (Т3). Рівень ТТГ при цьому зазвичай залишається в межах норми. Цей стан відображає ушкодження кардіоміоцитів і порушення енергетичних процесів, які відбуваються в них. Це випадки гострого коронарного синдрому, гострої серцевої недостатності, перенесені кардіохірургічні втручання. Наявність синдрому нетиреоїдної хвороби є прогностично несприятливим фактором. Так, в одному з досліджень було показано, що пацієнти з інфарктом міокарда та синдромом низького Т3 мають значно гірший прогноз виживаності.

Отримані дані спонукали до вивчення можливостей замісної терапії Т3 у пацієнтів із синдромом низького Т3 на тлі гострих ушкоджень міокарда.

У пілотному дослідженні THIRST вивчали ефективність замісної терапії Т3 у пацієнтів з інфарктом міокарда та граничним/зниженим рівнем Т3. Застосування низьких доз Т3 було безпечним і сприяло зменшенню регіонарної дисфункції стінок лівого шлуночка. Автори зробили висновок, що така терапія може бути перспективною, проте для оцінки потенційних кардіопротекторних ефектів потрібно провести масштабніші дослідження.

Тетяно Юріївно, розкажіть, будь ласка, про тактику ведення пацієнтів з аміодарон-індукованими порушеннями функції ЩЗ.

– Аміодарон є ефективним антиаритмічним препаратом, який широко використовують для лікування загрозливих для життя шлуночкових аритмій і фібриляції передсердь, резистентних до інших лікувальних засобів. Однак тривалий прийом цього препарату нерідко спричиняє розвиток гіпо- чи гіпертиреозу. Для своєчасного виявлення можливого негативного впливу аміодарону на ЩЗ хворим необхідно регулярно проводити моніторинг гормонів ЩЗ і ТТГ.

Аміодарон-індукований гіпотиреоз розвивається приблизно в 10% пацієнтів, які приймають аміодарон, і супроводжується типовими симптомами гіпотиреозу, як-от: збільшення маси тіла, непереносимість холоду, апатія, сонливість. Ще кілька років тому розвиток гіпотиреозу був показанням для припинення терапії аміодароном, але сьогодні його відміна не є обов'язковою. Проте потрібно вирішувати разом із кардіологом, чи є можливість відміни аміодарону. Якщо раніше не було жодних захворювань ЩЗ, то після припинення прийому аміодарону функція ЩЗ поступово нормалізується протягом 1-3 міс. За потреби аміодарон можна продовжити застосовувати в комбінації із замісною терапією левотироксином, дозу котрого корегують залежно від показників ТТГ.

Складнішу клінічну ситуацію становить аміодарон-індукований тиреотоксикоз (АІТ), вірогідність розвитку котрого також дорівнює близько 10%. Однією з найбільш ранніх ознак маніфестації цього ускладнення є поява рефрактерності до антиаритмічної терапії, що проявляється у вигляді рецидиву пароксизмальних порушень ритму серця. Проте ці порушення часто інтерпретують не як ускладнення лікування аміодароном, а як загострення вже наявної серцево-судинної патології.

Для правильного обрання лікувальної тактики в разі АІТ насамперед необхідно правильно визначити його тип. АІТ 1 типу переважно виникає в осіб, які мають раніше діагностовану патологію ЩЗ. Механізм його розвитку зумовлений надмірним неконтрольованим синтезом тиреоїдних гормонів тканиною ЩЗ, що функціонує автономно (наприклад, супутній вузловий зоб або прихована хвороба Грейвса) у відповідь на навантаження йодом. АІТ 2 типу – це деструктивний тиреоїдит із вивільненням надлишку тиреоїдних гормонів, що може виникати в інтактній ЩЗ. В основі його патогенезу – цитотоксична та тиротоксична дія аміодарону на фолікулярні клітини ЩЗ. АІТ 2 типу більш поширений у регіонах із нормальним забезпеченням йодом; зазвичай є поширенішою формою АІТ. Тиреотоксикоз змішаного (невизначеного) типу поєднує риси АІТ 1 та 2 типів, які перекривають одна одну.

Згідно з рекомендаціями Європейської тиреоїдної асоціації, пацієнтів з АІТ слід розглядати як осіб із ризиком для невідкладного лікування внаслідок підвищення рівня випадків смерті й ускладнень, особливо в літніх людей та/або при зниженій фракції викиду лівого шлуночка. Невідкладну тотальну тиреоїдектомію рекомендують виконувати в пацієнтів з АІТ і погіршенням функції серця чи тяжким основним захворюванням серця, а також у пацієнтів із тиреотоксикозом, що не піддається лікуванню. Це рішення має приймати мультидисциплінарна команда спеціалістів – ендокринолог, кардіолог, анестезіолог, тиреоїдний хірург.

У разі небезпечних для життя аритмій і в критично хворих із несприятливим прогнозом терапію аміодароном слід продовжити. Прийом препарату також може бути продовжено в пацієнтів з АІТ 2 типу й аритміями, що не загрожують життю. Рішення щодо продовження чи припинення терапії аміодароном має враховувати стратифікацію серцевого ризику та прийматися спільно кардіологом та ендокринологом.

Для медикаментозного лікування пацієнтів з АІТ 1 типу слід застосовувати антитиреоїдні препарати (тіонаміди). Оскільки завантажена йодом ЩЗ може бути стійка до дії цих лікарських засобів, корисним може бути 4-6-тижневий курс перхлорату калію в дозі 500-1000 мг/добу. Препарат блокує поглинання йоду ЩЗ і знижує уміст йоду в її тканинах.

У лікуванні АІТ 2 типу застосовують пероральні глюкокортикоїди, що здатні забезпечити швидкий терапевтичний ефект. У разі змішаного АІТ терапію рекомендовано розпочинати з комбінації тіонамідів із глюкокортикоїдами.

Ларисо Анатоліївно, чи існує зв'язок гіпо- чи гіпертиреозу з артеріальною гіпертензією та які механізми лежать в його основі?

– Зазвичай лікарі асоціюють артеріальну гіпертензію (АГ) із гіпертиреозом; утім, АГ на тлі гіпотиреозу також не є рідкістю. Підвищення артеріального тиску при гіпотиреозі пов'язують із затримкою рідини та збільшенням периферичного судинного опору. Здебільшого АГ при гіпотиреозі має ознаки діастолічної АГ.

За гіпертиреозу частіше спостерігається гіперкінетичний тип кровообігу за рахунок зростання серцевого викиду та збільшення частоти серцевих скорочень. У такому випадку розвивається систолічна АГ.

Для лікування АГ у пацієнтів із гіпертиреозом препаратом вибору тривалий час залишався β-блокатор короткої дії пропранолол дозою 20-40 мг 4 р/добу. У рекомендаціях Європейської тиреоїдної асоціації (2018) таким пацієнтам дозволено призначати β-блокатор тривалої дії – бісопролол, представлений на українському фармацевтичному ринку оригінальним препаратом Конкор. Призначення β-блокаторів дає змогу ефективно контролювати адренергічні симптоми (тремор, серцебиття), особливо на ранніх стадіях, до отримання ефекту від антитиреоїдних препаратів. У рекомендаціях Американської тиреоїдної асоціації зазначено, що β-блокатори доцільно призначати всім пацієнтам із симптоматичним гіпотиреозом. Особливо це стосується осіб похилого віку, пацієнтів із частотою серцевих скорочень >90 уд./хв і супутніми серцево-судинними захворюваннями.

В Україні зареєстрований оригінальний левотироксин Еутирокс® німецької компанії «Мерк» (Acino Group, Швейцарія). Еутирокс® – лідер серед препаратів левотироксину в багатьох країнах Європи, Азії, Африки. Саме Еутирокс® має найширший діапазон доз – від 25 до 150 мкг, що дає змогу максимально точно підібрати необхідну дозу левотироксину.

Підготував ***В'ячеслав Килимчук***

UA-EUTH-PUB-082020-016

Диагностика и мониторинг сахарного диабета с позиций лабораторной аналитики

Сахарный диабет (СД) – системное заболевание обмена веществ, которое приняло пандемический характер распространения, что побудило Организацию Объединенных Наций в декабре 2006 г. принять резолюцию, призывающую «создавать национальные программы по предупреждению, лечению и профилактике СД и его осложнений и включать их в состав государственных программ по здравоохранению». За последние 30 лет по темпам прироста заболеваемости СД опередил такие инфекционные заболевания, как туберкулез и ВИЧ. Численность больных СД в мире за эти годы выросла более чем в 2 раза и достигла к 2011 г. 366 млн человек. В последних рекомендациях ведущих диабетологических сообществ (IDF, ADA, ISPAD и др.) с учетом результатов завершенных международных исследований существенная роль отводится качеству и правильному использованию лабораторных методов в диагностике и мониторинге СД.

Согласно критериям ВОЗ, к основным методам выявления и контроля терапии СД относятся определение концентрации глюкозы в плазме крови (натощак, в ходе проведения перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) или в случайной пробе), а также оценка уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). Не только правильное выполнение указанных исследований, но и грамотная интерпретация результатов являются важными условиями своевременной постановки диагноза СД, адекватной оценки статуса пациента в процессе лечения и коррекции терапии.

Глюкоза в плазме крови натощак

Измерение концентрации глюкозы в плазме крови – базовый анализ, позволяющий выявить гипергликемию. Большое разнообразие предлагаемых методов для определения глюкозы и способов их реализации может вносить некоторую путаницу в интерпретацию результата. Глюкозу можно определять в цельной венозной или капиллярной крови, плазме либо сыворотке, полученной из венозной или капиллярной крови. Проблема заключается в том, что в различных образцах биоматериала концентрация глюкозы будет неодинаковой. Как известно, глюкоза быстро проникает через мембрану эритроцитов путем пассивного транспорта, поэтому распределяется в водной фазе эритроцитов и плазмы крови равномерно, достигая равновесия по молярной концентрации (количество глюкозы в 1 кг воды). Концентрация воды в плазме составляет примерно 0,93 кг/л, остальные 0,07 кг/л представлены в основном липопротеинами и крупномолекулярными белками (очевидно, что состояния выраженной гипо- либо гиперпротеинемии и гиперлипидемии будут изменять это соотношение). Концентрация воды в эритроцитах составляет около 0,71 кг/л. Исходя из этих значений, концентрация воды в цельной крови при гематокрите 0,43 будет равна 0,43×0,71+(1-0,43)×0,93=0,84 кг/л, т. е. на 11% ниже, чем в плазме. Аналогичное соотношение концентраций характерно для глюкозы. Очевидно, что гематокрит влияет на соотношение глюкозы в плазме и цельной крови. Его снижение сопровождается увеличением глюкозы в цельной крови (относительно плазменной) и наоборот. Нередки ситуации, когда врач-клиницист не знает, содержит ли лабораторный отчет данные о глюкозе в цельной крови или плазме. Это побудило рабочую группу Международной федерации по клинической химии (IFCC) вне зависимости от измерительного прибора, метода или вида образца рекомендовать приводить результаты измерения в виде концентрации глюкозы в плазме крови (ммоль/л). Регламентирующий документ рекомендует для пересчета коэффициент 1,11, но это не устраняет преаналитическую ошибку, а также влияние гематокрита. Кроме того, следует учитывать, что цельная венозная кровь содержит меньше глюкозы, чем капиллярная кровь, вследствие повышенной утилизации глюкозы в тканях. Это различие незначительно при взятии крови натощак (разница около 0,1 ммоль/л), но заметно увеличивается после приема пищи (разница около 15%) и при проведении глюкозотолерантного теста (разница 20-25%). В связи с вышеперечисленными причинами в диагностических целях стандартным подходом должно быть определение глюкозы в плазме венозной крови. Важным условием получения достоверных результатов при этом является неукоснительное соблюдение требований к преаналитическому этапу. В пробе крови, собранной в пробирку без стабилизатора, глюкоза быстро потребляется эритроцитами в процессе гликолиза. Поэтому, если нет возможности в течение 30-45 мин отделить плазму от эритроцитов, необходимо использовать пробирки с ингибиторами гликолиза (например, фторидом натрия).

Достаточно популярным в последнее время стало использование глюкометров. Однако электрохимические и фотометрические глюкометры обладают значительно более высоким коэффициентом вариаций по сравнению с методами аналитической химии. Требования к точности глюкометров, установленные Международным стандартом ISO 15197:2003, не позволяют использовать их в целях диагностики. На основании таких измерений можно лишь заподозрить наличие СД, но окончательный диагноз необходимо ставить на основании лабораторных методов исследования глюкозы. Любопытные результаты получили авторы исследования соответствия аналитической точности 27 глюкометров от 18 производителей заявленным характеристикам (System Accuracy Evaluation of 27 Blood Glucose Monitoring Systems According to DIN EN ISO 15197; Freckmann G. et al., 2010). Как известно, все глюкометры, сертифицированные в соответствии со стандартом ISO 15197:2003, имеют маркировку CE (Conformite Europeenne). Авторы сравнивали результаты измерения, полученные с использованием этих глюкометров, с результатами двух референсных методов – гексокиназного и глюкозоксидазного. Для исследования были подобраны образцы крови с различными концентрациями, соответствующими гипо-, нормо- и гипергликемии. Более 40% анализируемых приборов не подтвердили регламентируемую стандартом точность измерения.

Пероральный глюкозотолерантный тест

ПГТТ проводится в случае сомнительных значений гликемии для уточнения диагноза. Правила осуществления ПГТТ хорошо известны. Тест следует проводить утром на фоне не менее чем 3-дневного неограниченного питания (более 150 г углеводов в сутки) и обычной физической активности. Исследованию должно предшествовать ночное голодание в течение 8-14 ч (можно пить воду). Последний вечерний прием пищи должен содержать 30-50 г углеводов. После забора крови натощак пациент должен не более чем за 5 мин выпить 75 г безводной глюкозы или 82,5 г моногидрата глюкозы, растворенных в 250-300 мл воды. Для детей нагрузка составляет 1,75 г безводной глюкозы на 1 кг массы тела, но не более 75 г. В процессе проведения теста не разрешается курение. Через 2 ч осуществляется повторный забор крови. Основной причиной получения недостоверных результатов является исследование капиллярной крови (особенно с использованием глюкометра). Еще одна причина связана с тем, что в аптеках часто встречается именно моногидрат глюкозы, по ошибке при проведении ПГТТ его дают в количестве 75 г. На показатели ПГТТ влияют также такие интеркуррентные заболевания, как почечная недостаточность, эндокринные нарушения недиабетической этиологии, цирроз печени, стресс, инфаркт миокарда, тяжелый сепсис. У лиц в возрасте более 50 лет показатели гликемии увеличиваются на 0,55 ммоль/л каждые последующие 10 лет. Прием многих лекарственных препаратов (калийвыводящих диуретиков, кортикостероидов, фенитоина, пероральных контрацептивов, психотропных средств, адренокортикотропного гормона, адреналина, анаприлина, аналгетиков и др.) также может искажать результаты теста.

Гликированный гемоглобин

По сравнению с проведением ПГТТ определение уровня HbA_{1c} обладает рядом преимуществ: а) не требуется его осуществление натощак, поэтому скрининг можно проводить в любое время; б) лучшая стабильность аналита в процессе хранения и транспортировки по сравнению в глюкозой; в) меньшая вариабельность значений в разные дни, т. к. не зависит от алиментарных или эмоциональных факторов, приема лекарственных препаратов, стрессов. Недостатками этого исследования являются: а) более высокая стоимость анализа; б) меньшая доступность определения в некоторых регионах; в) генетически опосредованная неполная корреляция между уровнем HbA_{1c} и средним уровнем глюкозы у некоторых индивидуумов; г) ложные значения HbA_{1c} у больных анемиями и гемоглобинопатиями.

HbA_{1c} – продукт спонтанного неферментативного присоединения углеводных производных к α- и β-цепям глобина. Фракций гемоглобина несколько, они отличаются местом присоединения и видом углеводного остатка. HbA_{1c} – гемоглобин, в котором молекула глюкозы конденсируется с аминогруппой валина в N-терминальном конце β-цепи глобина, доля HbA_{1c} составляет 70-80% от всех форм гликогемоглобинов. В связи с тем что гликирование необратимо и сохраняется на протяжении всего периода существования молекулы, HbA_{1c} отражает гипергликемию, имевшую место на протяжении жизни эритроцита (до 120 суток). Эритроциты, циркулирующие в крови, имеют разный возраст, поэтому для усредненной характеристики уровня глюкозы ориентируются на полупериод их жизни – 60 суток. Таким образом, уровень HbA_{1c} определяет, какой была концентрация глюкозы в предшествующие 4-8 нед, и является показателем компенсации углеводного обмена на протяжении этого периода. Нормализация уровня HbA_{1c} в крови происходит на 4-6-й неделе после достижения эугликемии. До 2010 г. ADA не рекомендовала использовать этот тест для диагностики СД в связи с отсутствием стандартизованного метода, и тест применялся лишь для контроля лечения таких больных. В 2011 г. ВОЗ одобрила возможность использования HbA_{1c} для диагностики данного заболевания. В качестве диагностического критерия СД был выбран уровень HbA_{1c} ^{3}6,5%. Исследование должно выполняться с использованием метода определения HbA_{1c}, сертифицированного в соответствии с National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) или IFCC и стандартизованного в соответствии с референсными значениями, принятыми в Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Большинство производителей оборудования и тест-наборов для выявления HbA_{1c} имеют сегодня сертификат NGSP, а в качестве референсных значений используют данные, рекомендованные DCCT. Вместе с тем ряд производителей ориентируются только на требования IFCC. Значения NGSP отличаются от значений IFCC. В то же время между ними существует тесная корреляционная связь, что позволило вывести формулу пересчета: NGSP=(0,915×IFCC)+2,15.

Невзирая на высокую диагностическую ценность HbA_{1c}, существует ряд ситуаций, не связанных с СД, при которых уровень HbA_{1c} может быть повышен. Это гипергликемии, обусловленные другими эндокринными патологиями (акромегалией, феохромоцитомой, гипертиреозом, болезнью Кушинга), железодефицит (прирост HbA_{1c} происходит за счет увеличения скорости гликирования), состояние после спленэктомии (увеличен срок жизни эритроцитов), уремия, алкоголизм, носительство аномальных гемоглобинов HbF, HbE, HbD, HbJ Capetown, Hb Raleigh. Напротив, даже при явных клинических признаках СД уровень HbA_{1c} может быть нормальным или даже сниженным. Ложно заниженные результаты встречаются при состояниях, связанных, как правило, с уменьшением продолжительности жизни эритроцитов или их массивной потерей. Это некоторые гемолитические анемии: врожденные (микросфероцитоз, эллиптоцитоз) или приобретенные (лекарственно индуцированные), мегалобластная анемия, острая или хроническая кровопотеря, гемотрансфузии, ряд гемоглобинопатий (HbS, HbC, HbJ, HbG, Hb Ramadan).

Таким образом, существующие в настоящее время технические и методические возможности лабораторной медицины позволяют взять ориентир на раннюю (доклиническую) диагностику СД. Используя стандартизованные методики, на которых базируются международные диагностические критерии при скрининге и оценке статуса пациента с СД, отечественное здравоохранение сможет обеспечить своевременную и качественную помощь таким больным и предотвратить развитие грозных осложнений данного заболевания.

Подготовила ***Александра Яковец***

Скрининг депрессии, тревоги и когнитивных нарушений у больных сахарным диабетом

Хотя применение специальных диагностических шкал и тестов для выявления психических расстройств не является частью рутинной практики эндокринологов и врачей общей практики, занимающихся ведением пациентов с сахарным диабетом (СД), в ряде ситуаций, когда что-то в поведении больного вызывает настороженность, использование простых инструментов может оказаться весьма полезным. Доказано, что и депрессия, и тревога, и когнитивные нарушения могут оказывать выраженное негативное влияние на контроль диабета. Поэтому своевременное выявление этих нарушений, направление при необходимости к специалистам (психологу, неврологу), коррекция (фармакотерапия, обучение, психосоциальная поддержка) или по крайней мере учет выявленных расстройств при назначении лечения основного заболевания помогают повысить качество оказания помощи пациентам с СД. Предлагаем читателям два наиболее простых инструмента для скрининга депрессии тревоги и деменции, которые успешно применяются в общесоматической практике.

Тест Mini-Cog для скрининга деменции

Для выявления грубых когнитивных нарушений (деменции) в общесоматической практике оптимальным скрининговым инструментом является тест Mini-Cog, предложенный S. Borson и соавт. (2000) и включающий простые задания на проверку памяти и тест рисования часов.

Главное преимущество методики Mini-Cog заключается в ее высокой информативности при одновременной простоте и быстроте, что очень важно для непрофильных специалистов. Чувствительность теста составляет 99%, специфичность – 93%. Выполнение теста пациентом занимает около 3 мин, а интерпретация результатов крайне проста – они оцениваются качественным образом, иными словами: присутствуют у пациента нарушения или нет. Методика не предусматривает балльной оценки, как и градации когнитивных нарушений по степени выраженности, что не входит в задачу эндокринологов и врачей общей практики.

Методика Mini-Cog может использоваться для диагностики как сосудистых, так и первичных дегенеративных когнитивных нарушений, так как включает пробы на память и «лобные» функции (тест рисования часов). Тест достаточно легко может использоваться у лиц с нарушениями речи, языковым барьером.

Основным недостатком указанной методики является ее низкая чувствительность в отношении легких и умеренных когнитивных нарушений. Для их диагностики следует использовать более сложные инструменты, например шкалу Mini-Mental State Examination (MMSE) или Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (MoCA).

Задания теста Mini-Cog

1. Повторить за врачом и запомнить три не связанных между собой слова (например: стул, квадрат, яблоко).
2. Нарисовать циферблат со стрелками и поставить время (например, без пятнадцати час).
3. Назвать три слова, которые запоминались в начале теста.

Интерпретация результатов

1. Если пациент вспомнил все три слова, то грубых когнитивных нарушений нет, если не вспомнил ни одного, то есть.
2. Если пациент вспомнил одно-два слова, то на следующем этапе анализируется рисунок часов.
3. Если рисунок правильный, грубых когнитивных нарушений нет, если неправильный, то есть.

Дальнейшие действия

При любых ошибках в ходе прохождения теста рекомендуется направить пациента к профильному специалисту или провести детальное тестирование с помощью более сложных шкал – MMSE, MoCA и др.

Шкала HADS для скрининга тревоги и депрессии

Госпитальная шкала тревоги и депрессии – HADS (Zigmond A.S., Snaith R.P., 1983) предназначена для выявления и оценки тяжести депрессии и тревоги в условиях общемедицинской практики. Преимущества шкалы заключаются в простоте применения и обработки (заполнение опросника не требует длительного времени и не вызывает затруднений у пациента).

Для более детальной оценки состояния и отслеживания его дальнейшей динамики рекомендуется пользоваться более чувствительными клиническими инструментами: шкалой Гамильтона для оценки депрессии (HDRS), шкалой Гамильтона для оценки тревоги (HARS), шкалой Монтгомери-Асберга для оценки депрессии (MADRS), опросником депрессии Бека (BDI).

При составлении шкалы HADS авторы исключали симптомы тревоги и депрессии, которые могут быть интерпретированы как проявление соматического заболевания (например, головокружения, головные боли и пр.). Пункты подшкалы депрессии отобраны из списка наиболее часто встречающихся жалоб и симптомов и отражают преимущественно ангедонический компонент депрессивного расстройства. Пункты подшкалы тревоги составлены на основе соответствующей секции стандартизованного клинического интервью Present State Examination и личном клиническом опыте авторов и отражают преимущественно психологические проявления тревоги.

Процедура проведения опроса

Бланк шкалы выдается пациенту для самостоятельного заполнения и сопровождается инструкцией следующего содержания:

– Этот опросник разработан для того, чтобы помочь вашему доктору понять, как вы себя чувствуете. Не обращайте внимания на цифры и буквы, помещенные в левой части опросника. Прочитайте внимательно каждое утверждение и в пустой графе слева отметьте крестиком ответ, который в наибольшей степени соответствует тому, как вы себя чувствовали на прошлой неделе. Не раздумывайте слишком долго над каждым утверждением. Ваша первая реакция всегда будет более верной.

Опросник

1. Я напряжен. Мне не по себе
- все время 3
- время от времени, иногда 1
- часто 2
- совсем не испытываю 0

2. То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает такое же чувство
- определенно это так 0
- лишь в очень малой степени это так 2
- наверное, это так 1
- это совсем не так 3

3. Мне страшно. Кажется, будто что-нибудь ужасное может вот-вот случиться
- определенно это так, и страх очень сильный 3
- иногда, но это меня не беспокоит 1
- да, это так, но страх не очень сильный 2
- совсем не испытываю 0

4. Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное
- определенно это так 0
- лишь в очень малой степени это так 2
- наверное, это так 1
- совсем не способен 3

5. Беспокойные мысли крутятся у меня в голове
- постоянно 3
- время от времени 1
- большую часть времени 2
- только иногда 0

6. Я чувствую себя бодрым
- совсем не чувствую 3
- иногда 1
- очень редко 2
- практически все время 0

7. Я легко могу сесть и расслабиться
- определенно это так 0
- лишь изредка это так 2
- наверное, это так 1
- совсем не могу 3

8. Мне кажется, что я стал все делать очень медленно
- практически все время 3
- иногда 1
- часто 2
- совсем нет 0

9. Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь
- совсем не испытываю 0
- часто 2
- иногда 1
- очень часто 3

10. Я не слежу за своей внешностью
- определенно это так 3
- я не уделяю этому столько времени, сколько нужно 2
- может быть, я стал меньше уделять этому внимания 1
- я слежу за собой так же, как и раньше 0

11. Я испытываю неусидчивость, мне постоянно нужно двигаться
- определенно это так 3
- лишь в очень малой степени это так 1
- наверное, это так 2
- совсем не испытываю 0

12. Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения
- точно так, как и обычно 0
- значительно меньше, чем раньше 2
- да, но не в той степени, как раньше 1
- совсем не считаю 3

13. У меня бывает внезапное чувство паники
- действительно, очень часто 3
- не так уж часто 1
- довольно часто 2
- совсем не бывает 0

14. Я могу получить удовольствие от хорошей книги, фильма, радио- или телепрограммы
- часто 0
- редко 2
- иногда 1
- очень редко 3

Обработка и интерпретация результатов

Шкала составлена из 14 утверждений, которые формируют две подшкалы:

✓ тревога (нечетные пункты 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13);

• депрессия (четные пункты 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14).

При интерпретации результатов учитывается суммарный показатель по каждой подшкале, при этом выделяются три области его значений:

✓ 0-7 – норма (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии);

✓ 8-10 – субклинически выраженная тревога/депрессия;

✓ 11 и выше – клинически выраженная тревога/депрессия.

Подготовила ***Наталья Мищенко***

Дефіцит вітаміну D погіршує передачу сигналів mTORC2/Akt шляхом пригнічення SIRT1, що спричиняє посилення печінкового глюконеогенезу

Відомо, що зниження рівня активної форми вітаміну D – кальцитріолу ($1,25(OH)_2D_3$) – в сироватці крові зумовлює виникнення багатьох метаболічних захворювань, включаючи цукровий діабет (ЦД). Хоча під час більшості проспективних епідеміологічних досліджень було підтверджено причетність дефіциту вітаміну D до розвитку порушень метаболізму глюкози, конкретний механізм такого впливу й досі залишається незрозумілим. Авторами цього дослідження було виявлено новий механізм розвитку дефіцит-$1,25(OH)_2D_3$-індукованої гіперглікемії.

Під час випробування вчені створили лінію мишей $1\alpha(OH)ase^{null}$ і виявили, що гіперпродукція печінкової глюкози та печінкова інсулінорезистентність супроводжувалися зниженням експресії білка сиртуїну-1 (SIRT1, silent information regulator, регулятор замовчування інформації). Надалі з використанням методики імунопреципітації хроматину (Chromatin Immunoprecipitation, ChIP) та аналізу люцерифаз було підтверджено здатність ядерного рецептора $l,25(OH)_2D_3$ ($1,25(OH)_2D_3$ activating vitamin D receptor, VDR) безпосередньо взаємодіяти з одним з елементів відповіді вітаміну D у промоторах SIRT1, а отже, покращувати транскрипцію останнього й ініціювати каскад фосфорилювання протеїнкінази B (Akt) на S473 та білка FoxO1 на S256. Це спричиняло зниження транскрипції глюконеогенних генів глюкозо-6-фосфатази (G6pase) та фосфоенолпіруват карбоксикінази (PCK1) і зменшення активності продукції печінкової глюкози.

Отже, вченими було ідентифіковано сигнальний шлях регуляції глюконеогенезу, що включає такі компоненти, як VDR, SIRT1, білок Rictor (входить до складу mTORC2 – mTOR комплекс-2), Akt і FoxO1. Окрім того, встановлено роль SIRT1 і FoxO1 як ключових модуляторів посиленого глюконеогенезу, спричиненого недостатністю вітаміну D. Тобто це дослідження демонструє новий механізм розвитку дефіцит-$1,25(OH)_2D_3$-індукованої гіперглікемії, що опосередкований пригніченням SIRT1.

Qi Yuan et al. Vitamin D deficiency impairs mTORC2/Akt signaling through downregulating SIRT1 and results in increased hepatic gluconeogenesis. ADA. Jun 2020.

Ефективність харчових добавок вітаміну D для запобігання розвитку цукрового діабету 2 типу

Питання щодо доцільності застосування харчових добавок вітаміну D задля зниження ризику ЦД 2 типу залишається суперечливим, адже донині більшість рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) на цю тему характеризувалися невеликою вибіркою учасників або вивчали застосування низьких доз вітаміну D. Із метою оцінки ефективності використання добавок вітаміну D для профілактики ЦД 2 типу автори дослідження здійснили метааналіз.

Було проведено пошук у базах даних PubMed, MEDLINE, EMBASE та Cochrane Library до 15 вересня 2019 року. До випробування включали РКД, які повідомляли про вплив терапії харчовими добавками вітаміну D протягом принаймні 1 року застосування на ризик виникнення ЦД 2 типу. Дані було вилучено двома рецензентами та наведено як відношення ризиків (ВР) із 95% довірчим інтервалом (ДІ). Первинним результатом метааналізу стала захворюваність на ЦД 2 типу.

До аналізу було включено дев'ять РКД, в яких були задіяні 43 559 пацієнтів із середнім віком 63,5 (стандартне відхилення – 6,7) року. Автори дослідження виявили, що ВР виникнення ЦД 2 типу в учасників, які приймали харчові добавки вітаміну D, порівняно з плацебо становив 0,96 (95% ДІ 0,90-1,03; p=0,30). Окрім того, у випробуваннях, які оцінювали ефективність застосування помірних і високих доз вітаміну D (≥1000 МО/добу) серед пацієнтів із прediабетом, показник ВР для групи, що приймала вітамін D, становив 0,88 (95% ДІ 0,79-0,99) порівняно з групою, щодо якої застосовували плацебо. Натомість дослідження, котрі оцінювали застосування нижчих доз вітаміну D та котрі проводилися у вибірці пацієнтів загальної популяції, не продемонстрували зниження такого ризику (ВР 1,02; 95% ДІ 0,94-1,10; p=0,04 – взаємодія за дозою).

Отже, серед пацієнтів із прediабетом застосування харчових добавок вітаміну D у помірних і високих дозах (≥1000 МО/добу) значно знижувало ризик захворюваності на ЦД 2 типу.

Barbaraw M. et al. Effect of vitamin D supplementation on the incidence of diabetes mellitus. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. Aug 2020.

Застосування дулаглутиду зменшує частоту епізодів переїдання в пацієнтів із ЦД 2 типу, котрі страждають на розлади харчової поведінки

Компульсивне переїдання (КП) є найпоширенішим розладом харчової поведінки на теренах США та Європи, що пов'язаний із розвитком ожиріння та ЦД 2 типу. Крім того, наявність і ступінь тяжкості КП асоційовані з гіршим метаболічним контролем і вищими показниками індексу маси тіла (ІМТ) у пацієнтів із ЦД 2 типу. Як відомо, рецептори глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1) розташовані в ділянках центральної нервової системи, задіяних у механізмах регуляції апетиту. Натомість застосування агоністів рецепторів GLP-1 дає змогу регулювати апетит й активність ділянок мозку. Автори дослідження оцінили ефективність дулаглутиду в лікуванні розладів харчової поведінки (КП) в амбулаторних пацієнтів із ЦД 2 типу.

Методи. До випробування були залучені учасники, котрі відповідали таким критеріям: вік ≤65 років, HbA_{1c} на тлі терапії метформіном – 7,5-9%, нормальна функція нирок і встановлений діагноз КП. За випадковим порядком пацієнтів було розподілено на 2 групи, одна з яких протягом 12 тиж приймала дулаглутид дозою 1,5 мг/тиж, інша – гліклазид дозою 60 мг/добу. Було оцінено показники шкали харчового переїдання (Binge Eating Scale, BES), масу тіла, ІМТ, відсотковий уміст жиру в організмі, рівень HbA_{1c} на початку дослідження та зміни цих показників після призначеного лікування. Лінійний багатовимірний регресійний аналіз було використано для перевірки зв'язку між ΔBES на початку дослідження та ΔHbA_{1c} і варіацією антропометричних параметрів після лікування.

Результати. Порівняно з гліклазидом терапія дулаглутидом мала вираженіший вплив на зниження частоти епізодів КП (p<0,0001), маси тіла (p<0,0001), ІМТ (p<0,0001), відсоткового вмісту жиру в організмі (p<0,0001) та рівня HbA_{1c} (p=0,009). Крім того, було виявлено зв'язок між зниженням величини показників за шкалою BES і зменшенням маси тіла (p<0,0001) та рівнем HbA_{1c} (p=0,033).

Висновки. Застосування дулаглутиду виявилося ефективним щодо зменшення частоти епізодів КП у хворих на ЦД 2 типу.

Da Porto A. et al. Dulaglutide reduces binge episodes in type 2 diabetic patients with binge eating disorder: a pilot study. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. Jul-Aug 2020.

Емпагліфлозин зменшує потребу в уведенні інсуліну в пацієнтів із ЦД 2 типу та серцево-судинною патологією: дані дослідження EMPA-REG OUTCOME

Застосування інсуліну у хворих на ЦД 2 типу асоціюється з великою частотою епізодів гіпоглікемії та збільшенням маси тіла, потребує проведення навчання, є дороговартісним і зазвичай має низьку прихильність серед пацієнтів. Саме тому зменшення потреби в інсулінотерапії є привабливою перспективою як для пацієнтів, так і для лікарів.

Автори дослідження провели ретроспективний аналіз випробування EMPA-REG OUTCOME, до якого було залучено 7020 пацієнтів. Учасників було розподілено на 2 групи: перша група отримувала емпагліфлозин дозою 10,25 мг, друга – плацебо. Медіана спостереження становила 3,1 року. Після перших 12 тиж терапії допускалися зміни фонової цукрознижувальної терапії. Надалі порівнювалися лікувальні ефекти терапії емпагліфлозином і плацебо за потребою в призначенні інсулінотерапії серед пацієнтів, які на початку дослідження не отримували інсулін, і за потребою збільшення початкової дози інсуліну (на ≥20%) серед пацієнтів, які раніше вже його отримували. Так, серед 3633 (52%) хворих, які раніше не використовували інсулін, додаткове застосування емпагліфлозину в комплексному лікуванні ЦД 2 типу зменшувало потребу в інсулінотерапії на 54% порівняно з плацебо (11,1 проти 22,3%; ВР 0,46; 0,39-0,54) зі врахуванням ключових коваріат.

У 3387 (48%) пацієнтів, які вже отримували інсулін на початку дослідження, терапія емпагліфлозином (порівняно з плацебо) знижувала потребу в збільшенні добової дози інсуліну (на ≥20%) на 57% (19,1 проти 36,8%; ВР 0,43; 0,37-0,49). Зниження частоти ін'єкцій інсуліну було найпомітнішим серед осіб із тривалістю ЦД 2 типу <5 років (ВР 0,31; 0,21-0,45) порівняно з тими, в яких захворювання тривало >5-10 років (0,42; 0,31-0,59) або >10 років (0,56; 0,44-0,71; p=0,03). Виявлено, що застосування емпагліфлозину серед пацієнтів із ЦД 2 типу та супутніми серцево-судинними захворюваннями помітно та на тривалий час відтерміновувало початок інсулінотерапії (тим паче в осіб із нещодавно встановленим ЦД 2 типу), а також зменшувало потребу в застосуванні великих доз інсуліну в тих, хто раніше вже отримував препарат.

Vaduganathan M. et al. Empagliflozin delays need for insulin initiation in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: findings from EMPA-REG OUTCOME. AHA. Jun 2020.

Підготувала ***Лілія Нестеровська***

Г.В. де Вальк, Нідерланди; **М. Фехер**, Велика Британія; **Т.К. Гансен**, Данія, та ін.

Новий аналіз дослідження ReFLeCT: переведення на інсулін деглюдек знижує ризик гіпоглікемій незалежно від застосованого визначення гіпоглікемії та характеристик пацієнтів

Гіпоглікемія – частий і потенційно серйозний побічний ефект інсулінотерапії при цукровому діабеті (ЦД) 1 та 2 типів. У рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД) було продемонстровано зниження ризику гіпоглікемії при застосуванні інсуліну деглюдек – базального інсулінового аналога нового покоління – порівняно з інсуліном гларгін 100 Од/мл у пацієнтів із ЦД 1 та 2 типів. ReFLeCT – проспективне спостережне дослідження, в якому збиралися дані стосовно глікемії й інших клінічних параметрів у пацієнтів, які отримували інсулін деглюдек в умовах реальної клінічної практики. Раніше в цьому дослідженні було встановлено, що в дорослих із ЦД 1 та 2 типів переведення на деглюдек з інших базальних інсулінів супроводжується значно нижчою частотою гіпоглікемії.

У 2016 році Міжнародна дослідницька група з гіпоглікемії (IHSG) розробила нові визначення гіпоглікемії, котрі були схвалені Американською діабетологічною асоціацією (ADA) та Європейською асоціацією з вивчення діабету (EASD). У 2016 році IHSG, а у 2019-му – ADA оновили визначення гіпоглікемії з метою стандартизації, щоби краще порівнювати результати різних досліджень. Ці оновлені визначення було розроблено вже після того, як почали збирати дані в дослідженні ReFLeCT (2015 рік).

Основними клінічними факторами ризику гіпоглікемії є старший вік, фізичні навантаження, ниркова недостатність, зумовлені гіпоглікемією порушення автономної нервової системи, а також інтенсифікація цукрознижувальної терапії та ступінь глікемічного контролю. У багатьох РКД виключають з участі пацієнтів із цими факторами ризику, рекурентною чи нещодавньою тяжкою гіперглікемією та рівнями HbA1c <7,0; >9,5 або >10%. Отже, ці популяції хворих є недостатньо вивченими, попри досить високий ризик гіпоглікемії в певних категорій пацієнтів (приміром, із рівнями HbA1c <6,5 або >9,0%). У дослідженні ReFLeCT застосовували дуже мало критеріїв включення та виключення, що дає можливість оцінити переваги інсуліну деглюдек у пацієнтів, яких зазвичай не включають до РКД через вихідний рівень HbA1c або високий ризик гіпоглікемії (на підставі тривалого анамнезу діабету чи нещодавньої гіпоглікемії).

Метою нового аналізу дослідження ReFLeCT було вивчити зміни кількості гіпоглікемічних подій при використанні оновлених критеріїв гіпоглікемії та ще раз оцінити первинну кінцеву точку в пацієнтів із різними вихідними характеристиками.

Матеріал і методи

Дослідження ReFLeCT складалося з 4-тижневого вступного періоду, коли пацієнти перебували на поточному базальному інсуліні, та 12-місячного періоду після переведення на інсулін деглюдек 100 або 200 Од/мл. У дослідженні взяли участь пацієнти віком ≥18 років із ЦД 1 чи 2 типу, котрих лікар вирішив перевести на інсулін деглюдек. Рішення щодо переведення на деглюдек приймалося в умовах реальної клінічної практики. Дослідження проводилося в 7 країнах: Данії, Італії, Нідерландах, Іспанії, Швеції, Швейцарії та Великій Британії.

Дані щодо гіпоглікемічних подій (час і дата, симптоми, чи була потреба в сторонній допомозі, значення глюкози в крові) реєструвалися самостійно пацієнтом у спеціальному щоденнику. Первинною кінцевою точкою була зміна загальної кількості гіпоглікемічних подій протягом 12-місячного періоду застосування інсуліну деглюдек порівняно зі вступним періодом.

Для аналізу використали оновлені визначення гіпоглікемії ADA:

- рівень 1 – глюкоза в крові від ≥3,0 до <3,9 ммоль/л (від ≥54 до <70 мг/дл);
- рівень 2 – глюкоза в крові <3,0 ммоль/л (<54 мг/дл);
- рівень 3 (тяжка) – подія з тяжким когнітивним порушенням, яка потребує сторонньої допомоги.

Результати й обговорення

Первинна точка дослідження ReFLeCT продемонструвала, що переведення на деглюдек з інших базальних інсулінів супроводжується значним зниженням частоти гіпоглікемій у дорослих із ЦД 1 типу (відносний ризик (ВР) 0,80) і ЦД 2 типу (ВР 0,46). Також після переведення на деглюдек у пацієнтів із ЦД 1 та 2 типів значно знизився середній рівень HbA1c. Слід зазначити, що найчастіше застосовуваним базальним інсуліном до переведення на деглюдек був інсулін гларгін (63,8 та 59,1% у пацієнтів із ЦД 1 та 2 типів відповідно).

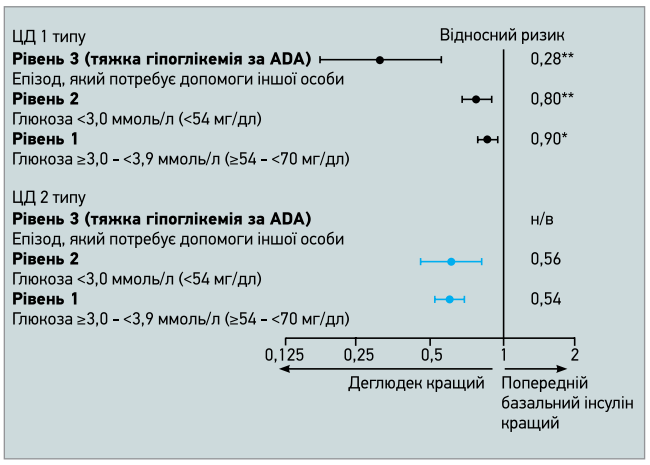


Рис. 1. Частота гіпоглікемії відповідно до оновлених визначень у пацієнтів із ЦД 1 та 2 типів

Примітки: **p<0,05; **p<0,001;*
н/в – не визначали через низьку кількість подій.

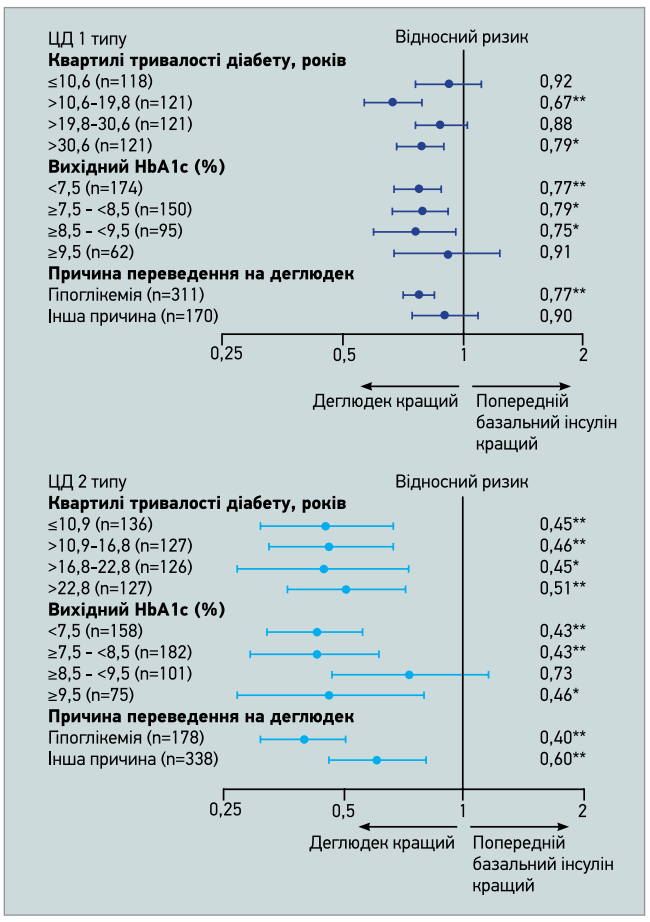


Рис. 2. Загальна частота гіпоглікемії в пацієнтів із ЦД 1 та 2 типів

Примітки: **p<0,05; **p<0,001.*

Згідно з оновленим визначенням гіпоглікемії ADA, протягом 12-місячного застосування інсуліну деглюдек у пацієнтів із ЦД 1 типу знизилася частота гіпоглікемії рівня 1 (ВР 0,90), рівня 2 (ВР 0,80) та рівня 3 (ВР 0,28); так само в пацієнтів із ЦД 2 типу спостерігали зниження частоти гіпоглікемії рівня 1 (ВР 0,56) і рівня 2 (ВР 0,56) (рис. 1). Кількість епізодів гіпоглікемії рівня 3 в пацієнтів із ЦД 2 типу була надто малою, тому ВР не розраховували.

Щодо аналізу залежно від характеристик пацієнтів, то після переведення на інсулін деглюдек у хворих на ЦД 1 типу частота гіпоглікемії знизилася на 8-60%, причому в більшості підгруп хворих ця різниця була статистично значущою (рис. 2). У пацієнтів із ЦД 2 типу частота гіпоглікемії знизилася ще більше (на 27-60%) зі статистичною значущістю в усіх підгрупах незалежно від вихідного рівня HbA1c, причини переведення на деглюдек і тривалості діабету (крім пацієнтів із вихідним HbA1c у діапазоні від ≥8,5 до <9,5%).

Отже, новий аналіз дослідження ReFLeCT показав, що переведення на інсулін деглюдек з інших базальних інсулінів в умовах реальної клінічної практики супроводжується значно нижчою частотою гіпоглікемії в пацієнтів із ЦД 1 та 2 типів незалежно від застосованого визначення гіпоглікемії, вихідного глікемічного контролю, тривалості діабету та причин зміни базального інсуліну. Ці результати узгоджуються з даними первинного аналізу ReFLeCT щодо зниження частоти гіпоглікемії після переведення на інсулін деглюдек.

Раніше в рандомізованих подвійних сліпих дослідженнях SWITCH-1 (пацієнти з ЦД 1 типу та HbA1c ≤10%) та SWITCH-2 (хворі на ЦД 2 типу з HbA1c ≤9,5%) спостерігалася значно нижча частота симптомної гіпоглікемії (глюкоза в крові <3,1 ммоль/л, або тяжка гіпоглікемія) після переведення на деглюдек з інсуліну гларгін. Утім, оскільки в РКД часто виключають пацієнтів із певними характеристиками, представлений аналіз дослідження ReFLeCT є репрезентативним стосовно ширшої популяції хворих і свідчить, що пацієнти з високим ризиком гіпоглікемії також отримують користь від деглюдеку незалежно від тривалості діабету, низьких або високих вихідних рівнів HbA1c чи побоювань гіпоглікемії, котрі мотивують до переведення на базальний інсулін нового покоління. Зниження частоти гіпоглікемії після переведення на деглюдек має велику клінічну значущість і вказує на доцільність застосування інсуліну деглюдек у широкій популяції хворих на діабет.

Ключові моменти

Гіпоглікемія – поширена та небезпечна проблема в пацієнтів із діабетом, які отримують інсулін. Гіпоглікемія може заважати досягненню глікемічних цілей, асоціюється з підвищеною захворюваністю та віддаленими ускладненнями.

У проспективному дослідженні ReFLeCT пацієнти з ЦД 1 та 2 типів, яких перевели на інсулін деглюдек з інших базальних інсулінів, значно рідше відзначали гіпоглікемію протягом 12 міс.

Завданням нового аналізу дослідження ReFLeCT було встановити, чи зберігається цей ефект при використанні оновлених визначень гіпоглікемії ADA та в пацієнтів із різними вихідними характеристиками.

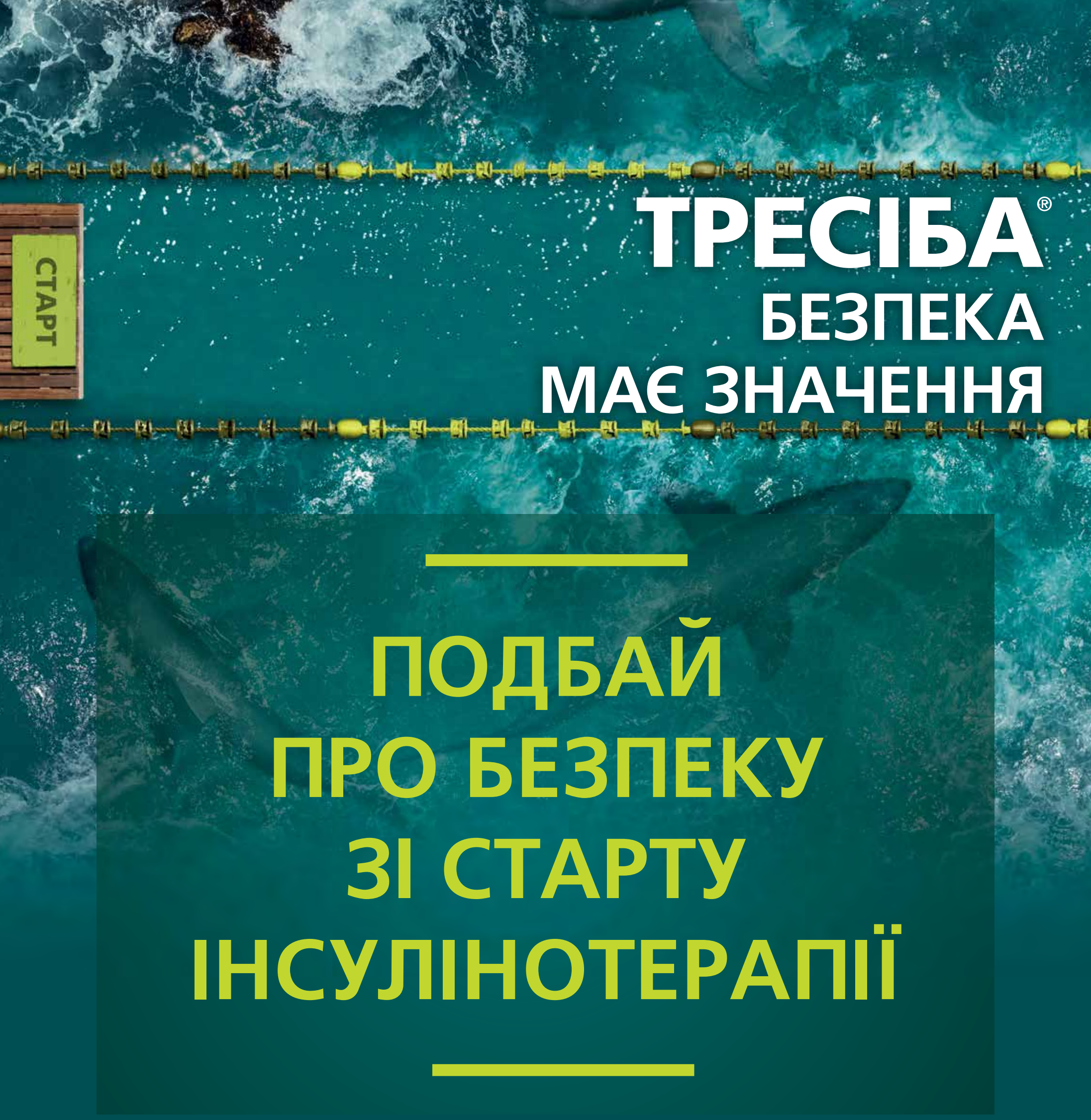
Продемонстровано, що при лікуванні інсуліном деглюдек гіпоглікемія розвивається значно рідше незалежно від застосованого визначення гіпоглікемії, тривалості діабету, вихідного рівня HbA1c і причини переведення на деглюдек.

Результати свідчать, що переведення на деглюдек з інших базальних інсулінів може забезпечити нижчу частоту гіпоглікемії в широкій популяції пацієнтів у реальній клінічній практиці.

Стаття друкується в скороченні.
Список літератури знаходиться в редакції.

De Valk H.W., Feher M., Hansen T.K. et al. Switching to degludec is associated with reduced hypoglycaemia, irrespective of definition used or patient characteristics: secondary analysis of the ReFLeCT prospective, observational study. Diabetes Ther. 2020 Jul 14. Online ahead of print.

Переклав з англ. ***Олексій Терещенко***



ТРЕСІБА®
БЕЗПЕКА МАЄ ЗНАЧЕННЯ

ПОДБАЙ ПРО БЕЗПЕКУ ЗІ СТАРТУ ІНСУЛІНОТЕРАПІЇ

*** згідно рекомендацій ADA 2019[1]**

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ТРЕСІБА® ФЛЕКСТАЧ® (TRESIBA® FLEXTOUCH®):***

Реєстраційне посвідчення № UA/14264/01/01, Наказ МОЗ України №577 від 27.02.2020
Склад: *діюча речовина:* інсулін деглюдек; 1 мл розчину містить 100 ОД інсуліну деглюдек, вироблений за технологією рДНК в *Saccharomyces cerevisiae* (еквівалентно 3,66 мг інсуліну деглюдек). 1 попередньо наповнена шприц-ручка містить 3 мл розчину, що еквівалентно 300 ОД інсуліну деглюдек; *допоміжні речовини:* гліцерин, метакрезол, фенол, цинку ацетат, дигідрат, кислота хлористоводнева (для корекції pH), натрію гідроксид (для корекції pH), вода для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травний тракт і метаболізм. Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті. Інсуліни та аналоги для ін'єкцій тривалої дії. **Код АТХ** A10A E06. ***Показання.*** Лікування цукрового діабету у дорослих, підлітків та дітей віком від 1 року. ***Протипоказання.*** Підвищена чутливість до інсуліну деглюдек або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. ***Спосіб застосування та дози.*** *Дозування* Тресіба® ФлексТач® **–** препарат базального інсуліну ультратривалої дії для підшкірного введення один раз на добу протягом дня, бажано в один і той же час. Пацієнтам з цукровим діабетом 2-го типу препарат можна вводити окремо або в будь-якій комбінації з пероральними цукрознижувальними засобами, агоністами рецепторів ГПП-1 та в комбінації з болюсним інсуліном. Пацієнтам з цукровим діабетом 1-го типу препарат застосовують у комбінації з інсуліном короткої дії для покриття потреби в інсуліні під час прийомів їжі. Дозування препарату Тресіба® ФлексТач® визначається відповідно до індивідуальних потреб пацієнта. Рекомендується оптимізувати контроль над глікемією шляхом корекції дози базального інсуліну залежно від рівня глюкози в плазмі натще. Шприц-ручка препарату Тресіба® ФлексТач® 100 ОД/мл дає змогу вводити дозу від 1 до 80 одиниць на ін'єкцію з кроком в 1 одиницю. *Гнучкість у виборі часу введення препарату* У тих випадках, коли введення в один і той самий час доби неможливе, можливе введення в інший час, але інтервал мінімум 8 годин між ін'єкціями повинен бути завжди витриманий. Пацієнтам, що забули своєчасно ввести дозу інсуліну, рекомендується ввести її одразу, як вони про це згадали, а потім повернутися до звичайного режиму введення **–** один раз на добу. ***Побічні реакції.*** Найчастішим побічним ефектом, про який повідомлялося під час лікування, є гіпоглікемія. Побічні реакції класифіковано за частотою та класами систем органів згідно з MedDRA. За частотою виникнення ці реакції було розподілено на ті, що виникають дуже часто (≥1/10), часто (≥1/100 до <1/10), нечасто (>1/1000 до <1/100), рідко (>1/10000 до <1/1000), дуже рідко (<1/10000), з невідомою частотою (не можна визначити на основі наявних даних). *З боку імунної системи:* рідко **–** реакції гіперчутливості, кропив'янка. *З боку харчування та обміну речовин:* дуже часто **–** гіпоглікемія. *З боку шкіри і підшкірної клітковини:* нечасто **–** ліподистрофія. *Генералізовані порушення і порушення в місцях ін'єкцій:* часто **–** реакції в місці введення; нечасто **–** периферичний набряк. **Термін придатності.** 2,5 року. **Умови зберігання.** Зберігати у холодильнику при температурі 2–8 °C (не надто близько від морозильної камери). Не заморожувати. Для захисту від дії сонячного світла зберігайте шприц-ручку з надітим ковпачком. Шприц-ручку після першого використання зберігати при температурі не вище 30 °C. Можливе зберігання у холодильнику при температурі температурі 2–8 °C. Використати протягом 8 тижнів. Після кожної ін'єкції шприц-ручку слід знову закривати ковпачком з метою захисту від світла. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Дата останнього перегляду: 27.02.2020**

Посилання:
1. Diabetes Care Volume 42, Supplement 1, January 2019

* Ново Нордіск®
** Тресіба® - інсулін деглюдек (технологія рДНК) для підшкірного введення
*** Інформацію подано скорочено. Будь-ласка, ознайомтеся з повною інструкцією, перш ніж застосовувати або призначати препарат.
Представлена інформація призначена виключно для розміщення у спеціалізованих виданнях призначених для спеціалістів охорони здоров'я, а також для поширення на конференціях, симпозіумах, семінарах з медичної тематики.

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

UKR.TR.21.08.2020

novo nordisk®

TRESIBA® **
insulin degludec [rDNA origin] injection

Проблема гіпоглікемії: як допомогти пацієнту?

24 липня в м. Києві відбулася експертна нарада, присвячена гіпоглікемії – клінічній проблемі, що завжди є надзвичайно актуальною у веденні хворих на цукровий діабет (ЦД). Провідні вітчизняні експерти в галузі ендокринології, кардіології та неврології зібралися разом для того, щоби привернути увагу широкої медичної спільноти до необхідності активного виявлення гіпоглікемічних епізодів, а також визначити найефективніші шляхи завчасного запобігання їм.

Робота наради розпочалася з програмного виступу авторитетного вітчизняного фахівця в галузі діабетології, **члена-кореспондента НАМН України, заслуженого діяча науки і техніки України, завідувача кафедри діабетології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктора медичних наук, професора Бориса Микитовича Маньковського.**

– Гіпоглікемія – найпоширеніше та найсерйозніше ускладнення інсулінотерапії. Частота виникнення гіпоглікемії зростає зі збільшенням тривалості лікування інсуліном (UK Hypoglycaemia Study Group, 2007). Проте слід пам'ятати, що гіпоглікемія також може виникати при лікуванні ЦД 2 типу пероральними цукрознижувальними препаратами (ПЦП) – насамперед це стосується похідних сульфонілсечовини. Залежно від ступеня зниження концентрації глюкози крові (ГК) виокремлюють попереджувальний рівень глікемії (ГК ≤3,9 ммоль/л), клінічно значущу гіпоглікемію (ГК <3 ммоль/л) і тяжку гіпоглікемію, для котрої специфічний рівень ГК не визначений, але через наявність якої пацієнт потребує сторонньої допомоги.

Гіпоглікемія є основним бар'єром для досягнення адекватного контролю ЦД. Установлено, що після перенесеної гіпоглікемії більшість людей зменшують дозу інсуліну (часто без урахування конкретної причини цього гіпоглікемічного епізоду) (Leiter et al., 2005), а більшість лікарів лікували би хворих інтенсивніше, якби не ризик розвитку гіпоглікемії (Peyrot et al., 2012). З іншого боку, серед пацієнтів із ЦД 2 типу існує проблема недостатньої обізнаності щодо гіпоглікемії. Порівняння частоти ретроспективних (згадування) та проспективних (після навчання) повідомлень про епізоди гіпоглікемії з боку пацієнтів із ЦД 2 типу свідчить про те, що досить часто вони не фіксують на цьому увагу (Khunti et al., 2016). За даними опитування Ostensen і співавт. (2014), 65% пацієнтів із ЦД 1 типу та 59% пацієнтів із ЦД 2 типу рідко повідомляють лікаря про гіпоглікемію чи взагалі ніколи не роблять цього. Ситуація погіршується ще й через те, що далеко не всі лікарі під час звичайного візиту «прицільно» запитують пацієнтів із ЦД про перенесені гіпоглікемічні епізоди.

Наразі в розпорядженні лікарів з'явився метод безперервного моніторингу глікемії (continuous glucose monitoring, CGM), який дає змогу виявити епізоди гіпоглікемії, котрі в більшості випадків взагалі не розпізнаються пацієнтами. Застосування цього методу вкрай актуальне як для пацієнтів із ЦД 1 типу, в яких на тлі інсулінотерапії гіпоглікемія цілком закономірно виникає частіше, так і для хворих на ЦД 2 типу – з огляду на значно більшу його розповсюдженість у загальній популяції та, відповідно, більшу абсолютну кількість пацієнтів, які переносять гіпоглікемічні епізоди. Так, за даними проспективного дослідження, майже 47% пацієнтів із ЦД 2 типу не розпізнавали фактично наявну гіпоглікемію, що була об'єктивно підтверджена за допомогою CGM (Chico et al., 2003). В іншому проспективному дослідженні загалом 83% епізодів гіпоглікемії, що було виявлено за допомогою CGM, суб'єктивно не відчувалися пацієнтами із ЦД 2 типу (Weber et al., 2007). Загалом, за даними дослідження HAT (Khunti et al., 2016), при застосуванні CGM гіпоглікемія реєструється практично в кожного другого хворого на ЦД 2 типу (47%), тяжка гіпоглікемія – у кожного десятого (9%). Отже, цей високочутливий метод моніторування рівня ГК відкриває величезні можливості своєчасного виявлення гіпоглікемії та відповідної корекції лікування, при цьому його застосування не пов'язане з істотними обмеженнями способу життя пацієнтів.

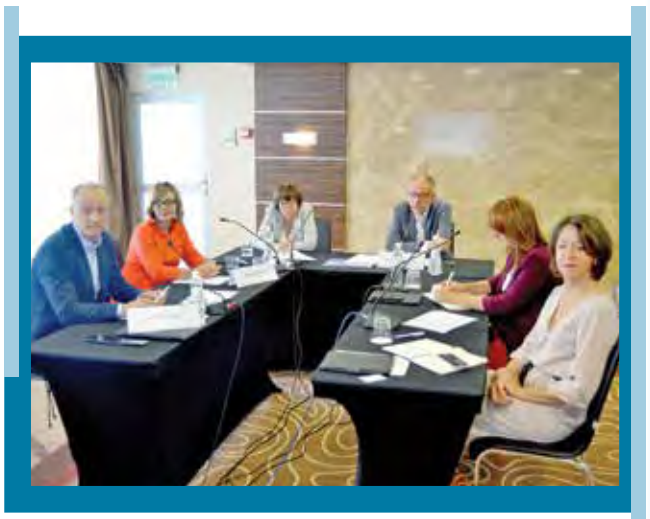
Патофізіологічними наслідками вираженої гіпоглікемії є різноманітні ураження центральної нервової системи, запалення, активація автономної нервової системи, ендотеліальна дисфункція, порушення системи згортання крові та гемодинаміки тощо. На сьогодні встановлено, що негативні наслідки гіпоглікемії тривають довше, ніж вважалося ще донедавна: так, ознаки ендотеліальної дисфункції тривають протягом 48 год, а порушення системи згортання крові – до 7 днів (Desouza et al., 2010; Frier et al., 2011). Як було продемонстровано в ході дослідження ADVANCE (Zoungas et al., 2010), перенесена тяжка гіпоглікемія асоційована з такими подальшими небажаними наслідками, як макро- та мікросудинні ускладнення, а також із підвищенням серцево-судинної та загальної смертності, тобто вона є не лише невідкладним станом, а й маркером подальших серйозних загроз для здоров'я. Останні дані, представлені в рамках цьогорічного віртуального конгресу Американської діабетологічної асоціації (ADA), свідчать про те, що в людей із ЦД 2 типу часті епізоди гіпоглікемії асоційовані з аритміями, порушеннями мозкового кровообігу, гострим інфарктом міокарда (ІМ) і збільшенням загальної частоти серцево-судинних і цереброваскулярних подій (Alaber et al., 2020).

Отже, гіпоглікемія – це не тільки гострий стан, який потребує екстреної допомоги, а й віддалена проблема, оскільки вона доведено негативно впливає на такі жорсткі кінцеві точки, як смертність і серцево-судинна захворюваність. Саме тому лікарі мають робити все можливе, щоб максимально зменшити ймовірність виникнення гіпоглікемічних епізодів у хворих на ЦД, при цьому не погіршуючи контролю захворювання. Сучасні можливості лікування ЦД (зокрема, поява інноваційних класів цукрознижувальних препаратів) дають змогу не йти на компроміс у цьому питанні, адже завдяки їх розумному використанню цілком реально і досягти компенсації ЦД, і мінімізувати потенційний ризик виникнення гіпоглікемії.

До подальшої дискусії експертів долучилася **завідувачка кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктор медичних наук, професор Аліна Мечиславівна Урбанович.** Вона звернула увагу на необхідність у циклах безперервного навчання фахівців (насамперед сімейних лікарів) адекватно висвітлювати в лекційному та практичному матеріалі симптоми, наслідки та шляхи запобігання гіпоглікемії.

ЯК ПРИВЕРНУТИ УВАГУ ЛІКАРІВ І ПАЦІЄНТІВ ДО ПРОБЛЕМИ ГІПОГЛІКЕМІЇ?

Під час дискусії на цю тему експерти підкреслили, що насамперед до групи ризику розвитку гіпоглікемії слід відносити пацієнтів із ЦД 1 типу, котрі отримують лікування інсуліном НПХ. Також до групи ризику належать і пацієнти з ЦД 2 типу, котрі приймають препарати сульфонілсечовини. Якщо ж пацієнти отримують терапію метформіном або сучасними цукрознижувальними препаратами з класу інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (НЗКТГ-2) або агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (АР ГПП-1), вони матимуть значно нижчий ризик розвитку гіпоглікемій. Також експерти наголосили на необхідності підвищення обізнаності про проблему гіпоглікемії серед сімейних лікарів, кардіологів, неврологів, а також самих пацієнтів. До пацієнтів цю інформацію слід доносити простим і зрозумілим для них способом.



Про актуальність проблеми гіпоглікемії з погляду кардіолога розповів **старший науковий співробітник відділення реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), кандидат медичних наук Ярослав Михайлович Лутай.**

– Розповсюдженість гіпоглікемії в реальній клінічній практиці в жодному разі не варто недооцінювати. За даними нещодавнього масштабного дослідження за участю 29 485 пацієнтів із ЦД 2 типу (середній вік – 70,8 року, середня тривалість захворювання – 8,2 року), котрі лікувалися препаратами сульфонілсечовини, виражена гіпоглікемія протягом останнього року відзначалася у 826 (2,8%) хворих (Schloot N.C. et al., 2016). При цьому верифікована кількість подій, пов'язаних із тяжкою гіпоглікемією, становила 3,9 на 100 пацієнто-років (кома – 1,9; госпіталізація – 1,6), а їх розвиток асоціювався з недостатньою освіченістю пацієнтів, похилим віком, зниженням швидкості клубочкової фільтрації та низьким індексом маси тіла.

Гіпоглікемія є причиною розвитку тяжких серцево-судинних подій і підвищення загальної смертності – це було переконливо підтверджено результатами цілої низки клінічних досліджень (ACCORD, ADVANCE, EXAMINE, ORIGIN, LEADER, DEVOTE, TECOS, VADT). Так, за даними дослідження ACCORD (Bonds et al., 2010), тяжка гіпоглікемія асоціювалася з підвищенням смертності. Дослідження ADVANCE (Zoungas et al., 2010) продемонструвало, що асоціація між тяжкою гіпоглікемією та підвищенням смертності зберігається протягом 1,5 року після перенесеного епізоду. Дослідження VADT (Duckworth et al., 2009) виявило, що перенесена тяжка гіпоглікемія є головним незалежним предиктором смерті протягом 90 днів після перенесеного епізоду. Результати дослідження EXAMINE засвідчили, що ризик серцево-судинних подій істотно підвищується після перенесеної гіпоглікемії (Heller et al., 2017). Отже, можна сказати, що епізоди гіпоглікемії виявляють серед пацієнтів із ЦД 2 типу категорію осіб, найуразливіших у плані розвитку серцево-судинних ускладнень.

Що стосується госпіталізованих пацієнтів із гострими серцево-судинними ускладненнями, зокрема з гострим ІМ, то в них простежується практично та сама залежність між рівнем ГК і летальністю (n=16 871): зниження рівня ГК <5 ммоль/л різко підвищує ризик смерті (Kosiborod et al., 2008). У відомому дослідженні NICE-SUGAR (2009, 2012) було продемонстровано, що такий зв'язок між гіпоглікемією та смертністю від усіх причин має місце не тільки в пацієнтів із гострим ІМ, а й у всіх пацієнтів реанімаційного профілю (хворі з хірургічною патологією, сепсисом, травмами тощо). Було встановлено, що інтенсивний контроль глікемії з досягненням цільових значень ГК 4,5-6 ммоль/л супроводжувався достовірним збільшенням летальності в пацієнтів загальнореанімаційного профілю порівняно з контрольною групою, в якій рівень ГК підтримувався на рівні ≤10 ммоль/л, при цьому переважна більшість (93,3%) епізодів тяжкої гіпоглікемії (≤2,2 ммоль/л) відзначалася саме в групі інтенсивного контролю ЦД. Летальність у хворих із вираженою гіпоглікемією була значно вищою, ніж у пацієнтів без гіпоглікемії (35,4 порівняно з 23,5%).

Продовження на стор. 46.

Проблема гіпоглікемії: як допомогти пацієнту?

Продовження. Початок на стор. 45.

До числа основних ефектів, які чинить гіпоглікемія на серцево-судинну систему, належать активація процесів запалення та тромбоутворення, ендотеліальна дисфункція, а також гіперсимпатикотонія, що індукує порушення серцевого ритму та гемодинаміки. Усі ці ефекти спричиняють подальше прогресування серцево-судинних захворювань. Із погляду кардіологів також на пильну увагу заслуговує те, що в пацієнтів із ЦД 1 типу гіпоглікемія асоціюється з подовженням інтервалу QT (Frier et al., 2011; Gruden et al., 2012; Marques et al., 1997), що загрожує розвитком шлуночкових аритмій і, відповідно, раптової серцевої смерті. Саме проаритмогенний ефект гіпоглікемії, що реалізується шляхом подовження інтервалу QT, наразі розглядається як головна причина раптової нез'ясовної смерті вночі в пацієнтів із ЦД 1 типу віком <50 років без явної кардіальної патології та з повторними нічними гіпоглікеміями в анамнезі (т. зв. синдром «смерті в ліжку»). Слід зазначити, що частота розвитку нічних гіпоглікемій висока: ≈10% пацієнтів із ЦД 1 та 2 типів повідомляють про перенесені нічні гіпоглікемії протягом останнього місяця, а >50% пацієнтів із ЦД 1 та 2 типів (61,6 та 54,2% відповідно) протягом останнього місяця переносять понад одну нічну гіпоглікемію (Brod et al., 2013), тому вкрай важливо, щоб кардіологи були обізнані про клінічні ознаки перенесеної нічної гіпоглікемії й активно розпитували про них пацієнтів. До таких ознак насамперед належать підвищена пітливість (простирадла/піжама вологі від поту), головний біль при просинанні та кошмарні сновидіння. Аритмічні ускладнення, що виникають на тлі гіпоглікемії, є досить частою клінічною ситуацією в стаціонарних пацієнтів кардіологічного профілю, тому їх виявлення, безумовно, є підставою для ретельного моніторингу глікемії та відповідної корекції цукрознижувальної терапії.

Багатогранні неврологічні аспекти проблеми гіпоглікемії висвітлила **завідувачка кафедри неврології № 2 Харківського національного медичного університету, доктор медичних наук Олена Леонідівна Товажнянська.**

– Останніми роками церебральні ускладнення ЦД дуже активно вивчаються. Наразі встановлено, що ключовим мультифакторіальним синдромом, який формується в пацієнтів із ЦД, є когнітивна дисфункція. Вона розвивається повільно, проте, досягаючи критичного рівня (деменція), стає вкрай серйозною проблемою для пацієнта та його родини, кардинально вирішити котру, на жаль, уже неможливо. Набагато легше допомогти пацієнту з легкими проявами когнітивної дисфункції, але для цього їх слід вчасно діагностувати та правильно трактувати. Серед багатьох факторів, які спричиняють когнітивний дефіцит у пацієнтів із ЦД, істотне значення мають саме рецидивні гіпоглікемічні епізоди – вони є його незалежним предиктором (Mark W.J. et al., 2011; Sommerfield A.J. et al., 2003).

Асоціація гіпоглікемії з негативним впливом на функціонування головного мозку на сьогодні переконливо доведена. Зокрема, гіпоглікемія чинить негативний вплив на настрій та емоції, а також призводить до зниження рівня мотивації (Frier et al., 2011; Inkster et al., 2012), погіршує пам'ять і здатність до навчання (Inkster et al., 2012; Hershey et al., 2005; Northam et al., 2001; Åsvold et al., 2010). Тяжка гіпоглікемія збільшує ризик деменції в пацієнтів із ЦД похилого віку (Whitmer et al., 2009; Mattishent & Loke, 2016). До того ж пацієнти, котрі перенесли гіпоглікемію, частіше страждають на депресію (Williams et al., 2011).

На жаль, гіпоглікемія також здатна «запускати» нейродегенеративні процеси в головному мозку. Зокрема, в експериментальних дослідженнях показано, що вона спричиняє накопичення амілоїду й індукує гіперфосфорилювання тау-білка, котрі є маркерами нейродегенерації (Lee C.W. et al., 2013). Ще одним фактором, який пов'язує гіпоглікемію з розвитком когнітивної дисфункції, є судинні порушення: важливу роль при цьому відіграють зміни реології крові, а також розвиток макро- та мікроангіопатій. Нещодавно було встановлено, що через 24 год і через 7 діб після гіпоглікемії достовірно збільшується рівень маркерів активації тромбоцитів порівняно з вихідним. Також значно збільшуються рівні маркерів коагуляції (фібриноген, D-димер, інгібітор активатора плазміногена-1, фактор Віллебранда, фактор VIII), причому цей ефект найвираженіший через 24 год після гіпоглікемії (Aberer F. et al., 2020). Встановлено, що гіпоглікемія збільшує ризик макро- та мікросудинних подій, зокрема мозкового інсульту (Smith L. et al., 2018).

Рання діагностика когнітивної дисфункції, а також запобігання гіпоглікемії в пацієнтів із ЦД має вкрай важливе значення. На сьогодні чітко продемонстровано, що наявність гіпоглікемії в пацієнтів із ЦД значно підвищує ризик розвитку в них і когнітивної дисфункції, і деменції, при цьому він збільшується пропорційно до частоти рецидивних гіпоглікемічних епізодів (Whitmer R.A. et al., 2009; Mehta H.B. et al., 2017; Mattishent K., Loke Y., 2016). Під час тривалих спостережень за пацієнтами з ЦД було виявлено: крім гіпоглікемії, незалежними предикторами розвитку деменції також були похилий вік, жіноча стать і застосування інсуліну (Lin C.-H. et al., 2013). Результати нещодавно оприлюдненого популяційного ретроспективного когортного дослідження за участю 5966 пацієнтів, які перенесли щонайменше один епізод гіпоглікемії, підтвердили, що вона дійсно збільшує (на 25,4%) ризик розвитку деменції різних типів (у т. ч. хвороби Альцгеймера та судинної деменції) в пацієнтів обох статей, причому незалежно від наявності в них макро- та мікросудинних ускладнень (Kim Y.-G. et al., 2020).

Отже, гіпоглікемія є незалежним прогностичним фактором розвитку когнітивної дисфункції при ЦД, яка, безумовно, потребує виявлення та попередження. Моніторинг рівня ГК, необхідність дотримуватися складних схем терапії, а також дієти та графіка фізичних навантажень потребує від хворих на ЦД ретельного планування й інколи прийняття складних рішень. За наявності когнітивних порушень ці складні завдання виконуються хворими менш ефективно, а комплаєнс погіршується. Когнітивні порушення підвищують схильність до тяжких гіпо- та гіперглікемічних епізодів, які, своєю чергою, прискорюють подальше прогресування когнітивної дисфункції. Саме тому особи з ЦД та наявними когнітивними порушеннями потребують надання простих, зрозумілих алгоритмів лікування з акцентом на запобігання гіпоглікемічним станам, ретельне виконання котрих сприятиме збільшенню тривалості життя та покращенню його якості.

ГІПОГЛІКЕМІЯ – ЦЕ НЕ ТІЛЬКИ НИЗЬКИЙ РІВЕНЬ ЦУКРУ КРОВІ. ЩО МАЮТЬ ЗНАТИ ПРО ГІПОГЛІКЕМІЮ ЛІКАРІ СУМІЖНИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ ТА ЯК ДОНЕСТИ ДО НИХ ЦЮ ІНФОРМАЦІЮ?

Слід чітко розуміти, що гіпоглікемія асоційована з цілою низкою серцево-судинних і неврологічних порушень, а не тільки з добре відомими класичними клінічними проявами. При цьому, наголошуючи на негативних наслідках гіпоглікемії, важливо також інформувати лікарів суміжних спеціальностей і про цільові значення глікемії та глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}), аби не допустити іншої крайності – втрати контролю над ЦД та його декомпенсації. Обговорюючи алгоритм амбулаторного ведення пацієнта з ЦД лікарем-кардіологом, експерти акцентували увагу на важливості розуміння гіпоглікемії як маркера високого ризику серцево-судинних ускладнень і насамперед серцево-судинної смерті. При неврологічному консультуванні пацієнта з ЦД передусім увагу слід звертати на стан його психоемоційної сфери та наявність когнітивних порушень, оскільки вони спричиняють неправильне розуміння та неналежне виконання рекомендації лікаря з контролю ЦД.

Під час цієї дискусії експерти окремо наголосили на важливості виваженого підходу до корекції глікемії в пацієнтів із ЦД в умовах реанімаційних відділень – її слід проводити на основі індивідуальної оцінки співвідношення користі та ризику, не намагаючись неодмінно досягти компенсації в гострий період захворювання, адже це може погіршити клінічний стан і прогноз. Була висловлена одностайна думка щодо необхідності розроблення протоколів ведення реанімаційних пацієнтів із ЦД та гострим ІМ чи інсультом, які містили би чіткі рекомендації стосовно корекції глікемії в цих клінічних ситуаціях.

Про фактори ризику гіпоглікемії та можливість запобігання її розвитку докладно розповіла **завідувачка відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук Любов Костянтинівна Соколова.**

– До факторів ризику гіпоглікемії в пацієнтів із ЦД належать молодший дитячий вік (при ЦД 1 типу), перший триместр вагітності, похилий вік, значна тривалість захворювання, наявність ускладнень (ниркова, печінкова, серцева недостатність тощо), висока варіативність глікемії, інтенсивний контроль глікемії (за допомогою застосування ПЦП із класу сульфонілсечовини й інсуліну), тяжка гіпоглікемія в анамнезі, порушення розпізнавання гіпоглікемії, дотримання суворих релігійних постів, уживання алкоголю, інтенсивні фізичні навантаження тощо.

Відомо, що ризик виникнення гіпоглікемії зростає зі збільшенням тривалості захворювання на ЦД. Незалежним предиктором розвитку гіпоглікемії є висока варіативність рівня ГК (Kovatchev et al., 2006). При високій варіативності глікемії достовірно зростає ризик виникнення тяжких гіпоглікемічних епізодів (Kilpatrick et al., 2007), причому як при традиційному, так і при інтенсивному лікуванні ЦД.

Апостеріорний (post hoc) аналіз результатів досліджень SWITCH 1 & 2 (Bailey et al., 2017) підтвердив: щоденна варіативність глікемії натще була важливим предиктором ризику загальної та нічної гіпоглікемії при ЦД 1 та 2 типів і тяжкої гіпоглікемії при ЦД 1 типу.

Крім того, встановлено, що висока варіативність глікемії натще збільшує ризик не лише гіпоглікемії, але й серйозних серцево-судинних подій, а також показники загальної смертності. Попередньо специфікований вторинний аналіз результатів дослідження DEVOTE (Zinman B. et al., 2018) продемонстрував: щоденна варіативність глікемії натще була достовірно пов'язана з тяжкою гіпоглікемією (відношення ризиків (ВР) 4,11; 95% довірчий інтервал (ДІ) 3,15-5,35), тяжкими серцево-судинними подіями (MACE) (ВР 1,36; 95% ДІ 1,12-1,65) та смертністю від усіх причин (ВР 1,58; 95% ДІ 1,23-2,03). При збільшенні щоденної варіативності глікемії натще вдвічі ризик тяжкої гіпоглікемії, MACE та смертності від усіх причин збільшувався у 2,7; 1,2 та 1,4 раза відповідно.

Об'єктивно оцінювати варіативність глікемії в цілодобовому режимі дала змогу поява методу CGM. Завдяки його використанню стало очевидно, що аналіз лише показника HbA_{1c} не надає повної інформації про контроль ЦД. У пацієнтів з однаковими середніми значеннями глікемії й однаковим показником HbA_{1c} профілі глікемії протягом доби можуть бути цілком різними, тому орієнтуватися лише на ці показники не можна. Оперативно реагувати на зміни рівня ГК та вчасно корегувати лікування дає можливість аналіз показника TIR (time-in-range) – цим терміном позначають виражений у відсотках час, протягом якого рівень ГК у пацієнта перебуває в різних діапазонах (гіпоглікемія, нормоглікемія, гіперглікемія). Встановлено кореляцію між HbA_{1c} та % TIR – на кожні 10% зміни TIR HbA_{1c} змінюється на 0,8% (Vlgersky et al., 2019).

Сучасні стратегії щодо запобігання розвитку гіпоглікемії включають:

- навчання пацієнта, його родичів і лікарів розпізнаванню й лікуванню гіпоглікемії;
- дотримання розробленого плану харчування, підрахунок хлібних одиниць, відмову від алкоголю;
- фізичну активність і перевірку рівня ГК до та після фізичного навантаження;
- вживання перекусів перед фізичним навантаженням при низькому рівні ГК або якщо він знижується;

- заміну фізичної активності, що попередньо спричиняла гіпоглікемію;
- індивідуалізацію цільового рівня HbA_{1c};
- вибір препарату з низьким ризиком гіпоглікемії;
- моніторинг глікемії та дотримання лікування;
- технологічні інновації (зокрема, CGM).

Профілактика гіпоглікемії потребує регулярної оцінки лікування та своєчасної його корекції. У загальних рекомендаціях щодо запобігання гіпоглікемії (The International Hypoglycaemia Study Group, 2015) зазначено, що пацієнти, котрі отримують препарати сульфонілсечовини або інсулін і мають високий ризик розвитку гіпоглікемічних станів, обов'язково мають пройти навчання з їх попередження та лікування. Починати лікування гіпоглікемії слід при рівні ГК ≤3,9 ммоль/л для запобігання її подальшому прогресуванню. Пацієнтів необхідно регулярно опитувати про рівень глікемії, при котрому в них виникають симптоми: якщо це відбувається при значеннях ГК <3,0 ммоль/л, такі пацієнти належать до групи ризику. Коли гіпоглікемія є проблемою, лікар має оцінити наявні фактори її ризику та виключити застосування препаратів сульфонілсечовини, а в разі, коли пацієнт потребує інсулінотерапії, лікар має віддавати перевагу аналогам інсуліну чи використанню помпової інсулінотерапії з CGM. Слід намагатися досягати найнижчого рівня HbA_{1c}, який не зумовлює розвитку тяжкої гіпоглікемії та дає змогу зберегти чутливість до неї з допустимою кількістю епізодів легкої гіпоглікемії, враховуючи переваги адекватного контролю глікемії.

НА ЯКІ ФАКТОРИ РИЗИКУ МИ МОЖЕМО ВПЛИНУТИ ТА ЯК ЦЕ ЗРОБИТИ?

Під час цієї дискусії експерти підкреслили важливість активного впровадження в реальну клінічну практику CGM та аналізу показника TIR у пацієнтів із високим ризиком гіпоглікемії, а також навчання їх розпізнаванню симптомів гіпоглікемії, що має здійснюватися в рамках роботи шкіл самоконтролю ЦД. Окрім того, варто ширше застосовувати сучасні цукрознижувальні препарати, котрі мають сприятливий профіль безпеки щодо ризику гіпоглікемії: аналоги інсуліну, АР ГПП-1 та інгібітори НЗКТГ-2.

Підготувала ***Інга Боброва***

РЕЗОЛЮЦІЯ НАРАДИ ЕКСПЕРТІВ «ПРОБЛЕМА ГІПОГЛІКЕМІЇ. ЯК ДОПОМОГТИ ПАЦІЄНТУ?»

1. Експерти визнали, що гіпоглікемія є поширеною проблемою, з котрою стикаються лікарі різних спеціальностей, які надають допомогу у веденні пацієнтів із цукровим діабетом. До групи найбільшого ризику розвитку гіпоглікемії належать такі пацієнти:

- які застосовують препарати сульфонілсечовини й інсулін (особливо інсулін НПХ);
- які довго хворіють на цукровий діабет і мають погіршене розпізнання гіпоглікемії;
- діти молодшого віку та вагітні в першому триместрі вагітності;
- пацієнти похилого віку з ускладненнями діабету чи супутніми захворюваннями (ниркова, печінкова й серцева недостатність, деменція);
- з високою варіативністю глікемії протягом доби.

2. Ширше інформування лікарів інших спеціальностей (сімейні лікарі, кардіологи, неврологи, лікарі інтенсивної терапії тощо) щодо цільових рівнів глікемії, сучасних методів її контролю та важливості запобігання гіпоглікемії. У циклах безперервного навчання лікарів (насамперед сімейних) адекватно висвітлювати в лекційному та практичному матеріалі симптоми, наслідки та шляхи запобігання гіпоглікемії.

3. Лікар під час амбулаторного прийому може запідозрити перенесену гіпоглікемію в пацієнтів із низьким рівнем глікованого гемоглобіну, котрі скаржаться на часті перепади настрою, слабкість, кошмари вночі. З метою виявлення гіпоглікемії ширше застосовувати новітні технології (безперервний моніторинг глюкози). У первинну медичну документацію необхідно вносити дані про діагноз гіпоглікемії (код 16.2 за МКХ-10).

4. Із метою покращення надання допомоги пацієнтам із цукровим діабетом під час гострих станів (інфаркт, інсульт, оперативне втручання) створити мультидисциплінарну групу з розроблення Протоколу контролю глікемії в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу під час гострих станів для відділень інтенсивної терапії.

5. Активізувати структуроване навчання пацієнтів самоконтролю цукрового діабету шляхом створення циклу лекцій на Інтернет-ресурсі Української діабетологічної асоціації.

6. Покращити інформування пацієнтів про ризики гіпоглікемії із залученням мас-медіа.

7. Для зменшення ризику гіпоглікемії необхідно:

- застосовувати в лікуванні цукрового діабету новітні цукрознижувальні препарати, що асоціюються з нижчим ризиком розвитку гіпоглікемії: АР ГПП-1, інгібітори НЗКТГ-2, аналоги інсуліну швидкої дії (аспарт, глюлізин, лізпро) та тривалої дії (деглюдек, детемір, гларгін);
- сприяти ширшому залученню новітніх технологій (безперервний моніторинг глюкози) для діагностики безсимптомних гіпоглікемій;
- аналізуючи дані безперервного моніторингу глюкози, приділяти більше уваги часу, проведеному пацієнтом у зоні гіпоглікемії (<3,9 та 3,0 ммоль/л).

Асоціація Ендокринологів України

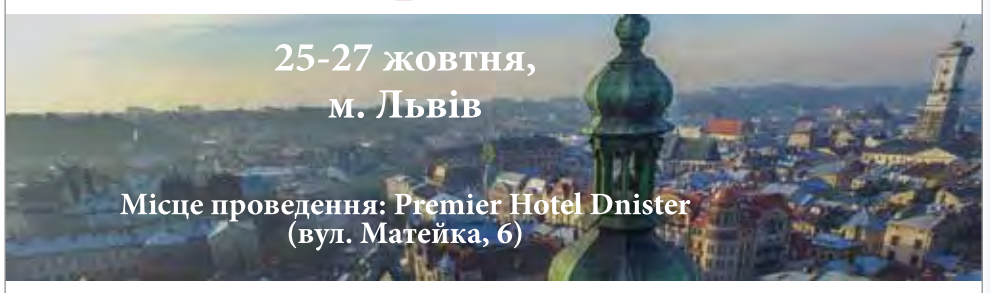
Науково-освітній проект
ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА

9-12 вересня 2020 р., ОНЛАЙН
www.endotime.com.ua

EndoSchool

Всеукраїнська антигіпертензивна асоціація
ГО «Міжнародна асоціація медицини»
За підтримки International Society for Vascular Health

Науково-практична конференція
Медико-соціальні проблеми артеріальної гіпертензії в Україні



- Сертифікати європейського та українського зразка (сумарно до 30 балів)
- Десять іноземних спікерів
- Майстер-класи та міждисциплінарні дискусії
- Школа кардіології для сімейних лікарів та молодих фахівців-кардіологів

Контакти
+380 (98) 076-76-59
+ 38 (097) 760-63-53
+380 (67) 499-83-31

ІТОПРИД КСАНТІС

ПОДВІЙНА ДОПОМОГА ШЛУНКУ

Усуває нудоту на центральному рівні[1]

Безпечно нормалізує моторику ШКТ, усуває явища диспепсії[2]

1. Inoue K., Sanada Y., Fijimura J., Mihara O. Clinical effect of itopride hydrochloride on the digestive symptoms of chronic gastritis with refl ux esophagitis. Clin. Med. 1999; 15: 1803—8. 2. Hidekazu Suzuki The Application of the Rome IV Criteria to Functional Esophagogastroduodenal Disorders in Asia // Neurogastroenterol Motil 2017;23:325-333. **Склад. Діюча речовина:** ітоприду гідрохлорид; 1 таблетка містить 50 мг. **Фармакодинаміка.** Ітоприду гідрохлорид активує пропульсивну моторику шлунково-кишкового тракту завдяки антагонізму з допаміновими D2-рецепторами та інгібуючій активності ацетилхолінестерази. **Показання.** Купірування шлунково-кишкових симптомів функціональної невиразкової диспепсії (хронічного гастриту), а саме: здуття живота; відчуття швидкого насичення; біль та дискомфорт у верхній частині живота; анорексія; печія; нудота; блювання. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до ітоприду гідрохлориду та до інших компонентів препарату. Стани, при яких підвищення скорочувальної активності шлунково-кишкового тракту може бути шкідливим, наприклад при шлунково-кишковій кровотечі, механічній обструкції або перфорації. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Санека Фармасьютікалз АТ. Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності: Нітрянська 100, 920 27 Глоговець, Словацька Республіка.

ТОВ «КСАНТІС ФАРМА»
01054, м. Київ, вул. Дмитрівська, буд. 18/24. Тел.: +38 (044) 277-62-07

xantis pharma

В.В. Чернявський, д.м.н., професор, **Л.Л. Павловський**, кафедра внутрішньої медицини № 1
Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Корекція моторики як наріжний камінь лікування функціональних розладів гастродуоденальної зони

В.В. Чернявський

Функціональні захворювання верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) становлять значну частину повсякденної практики лікаря-гастроентеролога. Основними мішенями терапевтичного впливу при цих станах є шлункова секреція, моторика езофагогастродуоденальної зони та вісцеральна чутливість, причому всі зазначені чинники часто пов'язані, оскільки є безпосередніми наслідками певних змін нервової регуляції функціонування ШКТ. Надзвичайно актуальними для клінічної практики є питання корекції моторно-евакуаторної функції ШКТ за різноманітних станів як функціонального, так і органічного походження. В арсеналі гастроентеролога на сьогодні є група препаратів-прокінетиків, до яких попри об'ємну доказову базу та тривалий досвід застосування досі виникає чимало запитань. Основними показаннями до застосування прокінетиків є порушення моторної функції верхніх відділів ШКТ, до яких насамперед належать функціональна диспепсія (ФД) і гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ).

Як відомо, головною причиною розвитку функціональних шлунково-кишкових порушень є функціональна диссинергія осі «кишечник – мозок», в основі котрої закладена двобічна нейрогуморальна взаємодія між ШКТ і мозком. Іншими словами, органи ШКТ і мозок – це єдиний механізм, який має спільні медіатори та рецептори до них, тому лікування функціональних гастроінтестинальних порушень має бути комплексним і включати вплив як на периферичні (ШКТ), так і на центральні структури (центральна нервова система). Згідно з останніми рекомендаціями Американської асоціації гастроентерологів, лікування пацієнтів із функціональними шлунково-кишковими порушеннями, а саме з ФД є покроковим. До першої лінії терапії (залежно від типу ФД) належить призначення прокінетиків або інгібіторів протонної помпи. У разі їх неефективності як другу лінію лікування призначають антидепресанти. За відсутності ефекту від вищезазначених стратегій лікування розглядається питання щодо індивідуальної психотерапії (консультація психотерапевта) [1].

Прокінетики – це група препаратів, основна дія котрих полягає в стимулюванні пропульсивного механізму верхніх відділів ШКТ і прискоренні евакуації хімусу. Це досягається шляхом їх взаємодії з різними рецепторами холінергічних мотонейронів, які, передаючи імпульс, сприяють скороченню клітин непосмугованої мускулатури. У зв'язку з цим прокінетики за механізмом дії поділяють на такі групи:

1. Блокатори допамінових рецепторів:
   - неселективні (метоклопрамід);
   - селективні 1-го покоління (домперидон);
   - селективні 2-го покоління (ітоприд).
2. Агоністи 5-НТ4-рецепторів (тегасерод, мосаприд).
3. Агоністи 5-НТ3-рецепторів (ондансетрон, тропісетрон, алосетрон, силансетрон).
4. Агоністи холінергічних рецепторів (бетанехол, піридостигмін).

Механізм дії прокінетиків наведено на рисунку.

Незважаючи на великий арсенал препаратів, які існують на фармакологічному ринку, питання щодо їх безпечності й ефективності залишається актуальним. «Класикою» серед прокінетиків уже став метоклопрамід – препарат, який є антагоністом допамінових рецепторів і на сьогодні майже винятково призначається як протинудотний та антиеметичний засіб. Однак, попри свою ефективність, метоклопрамід має низку побічних дій, які обмежують його довготривале використання. До найчастіших його побічних ефектів належать неврологічні порушення, в т. ч. поява екстрапірамідної симптоматики, явищ паркінсонізму: гіперкінезів і м'язової ригідності, можливі також спастична кривошия, опістотонус, м'язовий гіпертонус. Його використання сьогодні обмежується саме через ризик цих та інших небажаних ефектів [2].

Селективний прокінетик 1-го покоління домперидон, на жаль, також не позбавлений небажаних явищ, хоча і вважався певний час безпечнішим за свого попередника. Найбільш значущими для домперидону є побічні явища з боку серцево-судинної системи: набряк, відчуття прискореного серцебиття, порушення частоти та ритму серцевих скорочень, подовження інтервалу QT (частота невідома), серйозні шлункові аритмії, шлуночкові аритмії на кшталт torsade de pointes, раптова серцева смерть. Окрім того, метоклопрамід і домперидон підвищують рівень сироваткового пролактину та спричиняють розвиток гінекомастії й галактореї [3].

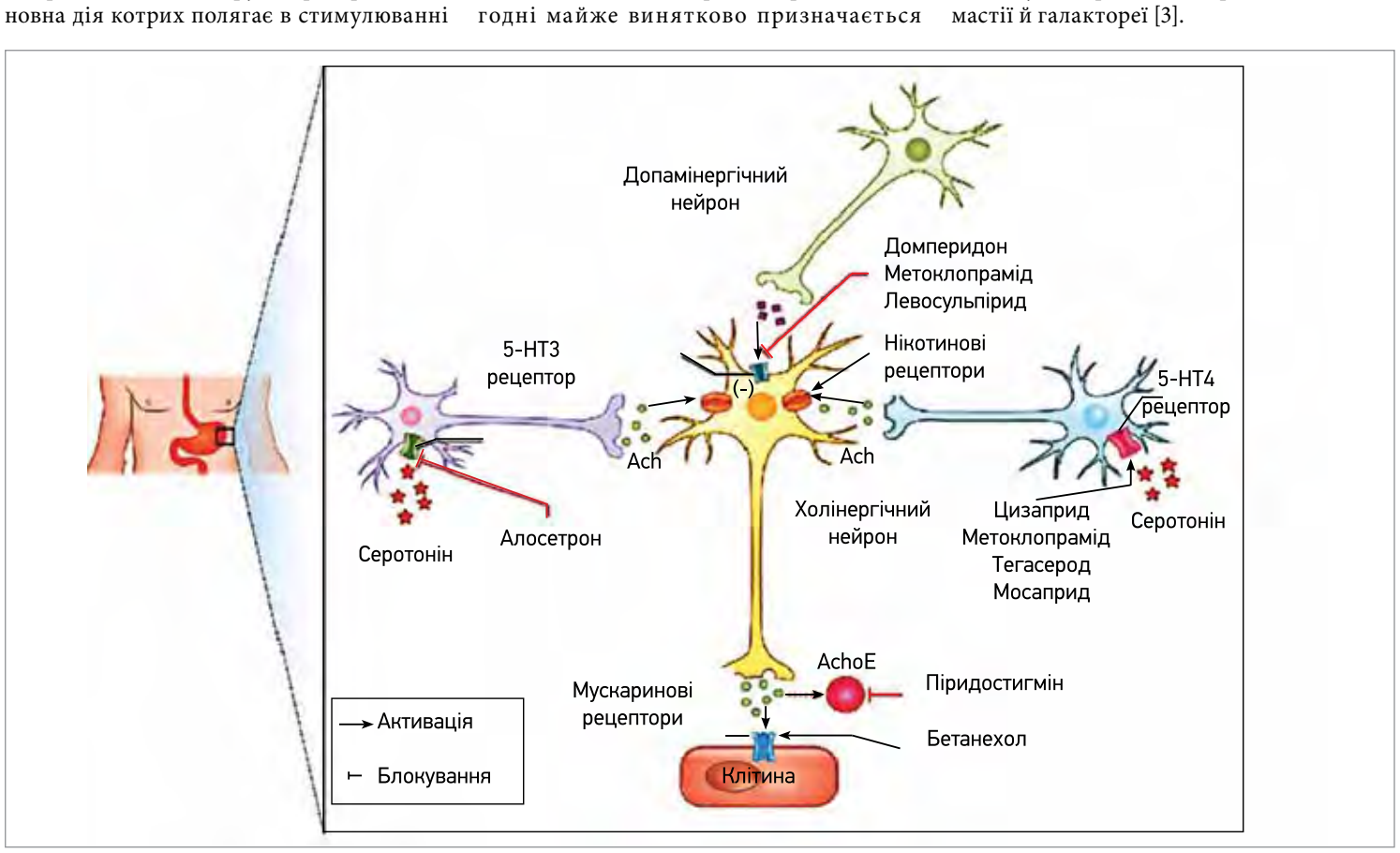


Рис. Механізм дії прокінетиків (Palma J.-A., Kaufmann H., 2018)

Примітки: *ACh – ацетилхолін; AChoE – ацетилхолінестераза.*

У вітчизняній практичній гастроентерології теж уже стало «класикою» призначення атипових антипсихотичних засобів, як-от сульпірид, який має схожий до метоклопраміду антидопаміновий механізм дії на ШКТ, але цей препарат залишається в другій лінії лікування функціональних розладів разом з іншими психотропними засобами. Його наступник – левосульпірид, за даними досліджень, продемонстрував вплив на прискорення спорожнення шлунка та на зменшення вісцеральної гіперчутливості, котра, як відомо, є основним компонентом ФД [4-6, 11]. Окрім того, завдяки антагоністичному впливу на допамінові рецептори в головному мозку левосульпірид довів свою антипсихотичну дію [7]. Попри те, що левосульпірид є антагоністом допамінових рецепторів, побічні ефекти у вигляді екстрапірамідної симптоматики в нього виражені менше, ніж у метоклопраміду [7]. Завдяки цьому левосульпірид може розглядатись як препарат для лікування ФД із переважанням постпрандіального дистрес-синдрому. Проте левосульпіриду (як і його аналогам) властиві побічні дії у вигляді підвищення апетиту, збільшення маси тіла та гіперпролактинемії [7].

До блокаторів допамінових рецепторів також належить ітоприду гідрохлорид. Одним із представників цього препарату в Україні є Ітоприд Ксантіс, вироблений у Словаччині за всіма європейськими стандартами якості. Препарат, окрім селективного впливу на D_2-рецептори допаміну, пригнічує ацетилхолінестеразу, збільшує концентрацію ацетилхоліну в синаптичній щілині та знімає його інгібіторний ефект. Це, своєю чергою, підвищує тонус нижнього стравохідного сфінктера, посилює моторику шлунка, прискорює евакуацію хімусу з нього та покращує гастродуоденальну координацію [8]. Подвійний механізм дії, зокрема наявність антихолінестеразної активності ітоприду, робить його прокінетичний ефект потужнішим, водночас дає змогу певною мірою отримати стимулювальний вплив на моторику кишечнику, а також жовчовивідних шляхів, розширивши можливості нормалізувати тонус і рухову активність ШКТ при функціональних захворюваннях за рахунок комплексного впливу на моторику. Для лікарів – прибічників застосування антипсихотиків при ФД цікавою й корисною є така інформація: при дослідженні ефекту ітоприду та левосульпіриду було з'ясовано, що обидва препарати мають однаковий ефект у покращенні симптоматики ФД, клінічно й біохімічно чудово переносяться пацієнтами та мінімально впливають на серцево-судинну систему [9]. Крім того, при порівнянні з плацебо й іншими прокінетиками, як-от домперидон і мосаприд, ітоприд довів свою ефективність у зменшенні постпрандіального переповнення та раннього насичення в пацієнтів із ФД [10]. До показань для призначення ітоприду належить і ГЕРХ; тут також є дискусійні моменти: монотерапія не є ефективною, а позитивні сторони препарату потрібно використовувати, але коли та як?

Продовження на стор. 50.

В.В. Чернявський, д.м.н., професор, **Л.Л. Павловський**, кафедра внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Корекція моторики як наріжний камінь лікування функціональних розладів гастродуоденальної зони

Продовження. Початок на стор. 49.

Питання недостатньої ефективності монотерапії ГЕРХ прокінетиками було порушено у 2002 р., проте як допоміжні агенти та засоби профілактики ранніх рецидивів вони й досі успішно використовуються [12]. Зокрема, 10-денний курс лікування ітоприду гідрохлоридом можна використовувати після завершення 8-тижневого курсу лікування рефлюкс-езофагіту, враховуючи ймовірність раннього рецидиву ГЕРХ у період рикошетної гіперсекреції після відміни інгібіторів протонної помпи. У цьому випадку застосування препарату з антирефлюксним механізмом дії (але не кислотоінгібувальним) дає змогу зменшити ймовірність раннього рецидиву симптоматики ГЕРХ [13].

У дослідженні E. Scarpellini та співавт. (2011) було підтверджено, що ітоприд знижував частоту спонтанної релаксації нижнього стравохідного сфінктера без суттєвого впливу на перистальтику стравоходу та тиск у нижньому стравохідному сфінктері [14].

До групи агоністів 5-НТ4-рецепторів також належить мосаприд; результати досліджень підтверджують його вплив на покращення симптоматики ГЕРХ. Окрім того, прийом мосаприду не спричиняє подовження інтервалу QT. Однак під час досліджень мосаприд не довів свою перевагу над плацебо в пацієнтів із ФД [15].

Відносно новим і потенційно ефективним вважається акотіамід, який є мускариновим антагоністом та інгібітором холіностерази. Так, подвійні сліпі мультицентрові дослідження продемонстрували позитивний вплив акотіаміду на зменшення симптомів раннього насичення та постпрандіального наповнення в пацієнтів із ФД [16]. Окрім того, комбінація акотіаміду з езомепразолом у дослідженнях сприяла швидкій регресії симптомів ФД, аніж монотерапія езомепразолом [17].

Що стосується другої лінії терапії (тобто призначення антидепресантів, коли ефективність прокінетиків є недостатньою для корекції симптомів ФД), то в цьому випадку використовується фактично емпіричний підбір препарату з переліку рекомендованих, а їхній ефект також складається зі впливу на вісцеральну чутливість і корекцію моторики (крім основних ефектів: антидепресивного та протитривожного) [1, 18]. У цьому разі допоможе призначення антидепресантів, які за механізмом дії поділяють на такі групи [19]:

- трициклічні антидепресанти (амітриптилін, іміпрамін, дезипрамін, нортриптилін);
- інгібітори зворотного захоплення серотоніну –ІЗЗС (циталопрам, есциталопрам, пароксетин, флуоксетин, сертралін);
- інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну – ІЗЗСН (дулоксетин);
- норадренергічні та серотонінергічні антидепресанти – НСА (міртазапін, тразодон);
- група азапіронів (буспірон, тандоспірон);
- атипові антидепресанти (левосульпірид, сульпірид).

Однією з найбільш вивчених груп антидепресантів є трициклічні антидепресанти з класичним представником амітриптиліном, який має найпотужніший аналгетичний ефект порівняно з іншими групами та може бути використаний як препарат вибору при ФД, якщо переважає епігастральний больовий синдром [19]. Окрім того, амітриптилін уповільнює перистальтику та є ефективним у пацієнтів із синдромом подразненого кишечнику (СПК) із діареєю. До його основних побічних дій належать сонливість, закрепи, збільшення маси тіла й аритмії [19].

За умови переважання в пацієнтів із ФД постпрандіального дистрес-синдрому, а також СПК із закрепами препаратами вибору є ІЗЗС. Класичним представником цієї групи вважається циталопрам або есциталопрам, механізм дії яких полягає в прискоренні пропульсивної моторики шлунка та кишечнику. Крім того, препарати доцільно призначати за наявності в пацієнта ознак тривожності, фобій чи обсесивно-компульсивних розладів. Серед основних побічних дій цієї групи виокремлюють збудження, діарею, втрату ваги та сексуальну дисфункцію [19]. Схожі властивості характерні також для препаратів групи азапіронів – часткових пре- та постсинаптичних агоністів рецепторів 5-НТ1. Препарати цієї групи сприяють скороченню м'язів стравоходу, а також збільшують шлункову акомодацію в пацієнтів із ФД. У зв'язку з цим основними показаннями до їх призначення є ФД із переважанням постпрандіального дистрес-синдрому, для котрого характерні такі симптоми, як раннє насичення, переповнення, нудота [19, 20].

Схожу дію при порівнянні з трициклічними антидепресантами мають ІЗЗСН. Представником цієї групи є дулоксетин, який пригнічує шлункову та кишкову моторику й частково зменшує вісцеральну гіперчутливість [19, 21]. Основними показаннями до застосування є лікування хронічного больового синдрому, що превалює в пацієнтів із функціональними порушеннями травної системи. Проте препарати групи ІЗЗСН мають менш виражену дію (порівняно з трициклічними антидепресантами) й потребують подальших досліджень [19].

Дані стосовно впливу препаратів групи НСА на моторику та чутливість ШКТ суперечливі [20]. Так, за даними досліджень, прийом міансерину чи міртазепіну не впливав на швидкість шлункової евакуації та на шлункову акомодацію. Крім того, ці препарати не підтвердили свою ефективність у зниженні вісцеральної гіперчутливості. Проте, враховуючи антагоністичні властивості щодо рецепторів 5-НТ3, виникають «сприятливі» побічні дії, що полягають у зменшенні нудоти, больового синдрому та діареї. Прийом препаратів групи НСА асоціюється з підвищенням апетиту та збільшенням маси тіла [4, 19].

Висновки

Корекція моторно-евакуаторної функції ШКТ у практиці гастроентеролога часто стає (певною мірою) творчим процесом, коли це стосується такої багатогранної проблеми, як функціональні захворювання. На сьогодні ми маємо досить чіткі позиції щодо першої та другої лінії терапії ФД. Зокрема, прокінетики залишаються пріоритетом у разі постпрандіального дистрес-синдрому (так само, як інгібітори протонної помпи – при епігастральному больовому синдромі). З формального погляду це досить зручно, оскільки так ми не виходимо за рамки своєї гастроентерологічної компетенції. Щодо другої лінії лікування функціональних захворювань, то тут ми фактично використовуємо «сприятливі» побічні дії антидепресантів, анксіолітиків, нейролептиків, а це дуже вдале (на нашу думку) визначення впливу психотропних препаратів на ШКТ взагалі. Проте той факт, що існують дані (як було зазначено вище) стосовно зіставної ефективності ітоприду й атипових нейролептиків, певною мірою полегшує нам вибір у призначенні саме цього препарату, оскільки в цьому випадку (хоча, можливо, й тимчасово) ми позбавлені подеколи складної необхідності пояснювати пацієнту призначення психотропного препарату. Здобутий за час спілкування з пацієнтом і під час комунікації протягом курсу першої лінії лікування комплаєнс успішно можна та потрібно використати для переадресації пацієнта до психіатра, якщо ми вбачаємо т. зв. психосоматичний компонент провідним у генезі функціональних порушень ШКТ. Ще один важливий аспект – застосування якісного препарату. В такому випадку перехід до другої лінії лікування стає обґрунтованішим, оскільки в нас не має виникати сумніву в номінальному ефекті препарату. В цьому контексті нами був згаданий Ітоприд Ксантіс як приклад доступного за ціною ефективного препарату європейського виробництва з дотриманням усіх аспектів контролю якості. До речі, у своїй практиці ми завжди маємо враховувати, що придбання пацієнтом за власні кошти різних препаратів протягом тривалого часу – це додатковий момент, який спричиняє фрустрацію, як і велика кількість таблеток, які приймаються одночасно, особливо коли ефект такої терапії недостатньо повний. Саме тому має право на життя такий принцип: намагатися досягти ефекту за допомогою мінімальної кількості ліків протягом найменш тривалого з рекомендованих курсів; вартість лікування також має бути мінімальною.

Звісно, ми не можемо забувати, що до першої лінії терапії належить також нормалізація пацієнтом режиму сну, харчування, фізичної активності та формування «здорового» психологічного сприйняття пацієнтом своїх шлунково-кишкових симптомів шляхом нашого роз'яснення їх походження та зменшення акцентуації пацієнта на них. Зрозуміло, що порушення моторики при таких захворюваннях, як ГЕРХ і ФД, первинно розвивається не від того, що пацієнт не приймає прокінетиків. Курс лікування, зокрема ітопридом, може стати свого роду «милицями» для верхніх відділів ШКТ доти, доки подіє весь комплекс наших терапевтичних заходів. Саме тому прокінетична терапія є, на нашу думку, наріжним каменем фармакологічного впливу на моторику ШКТ при його функціональних захворюваннях.

Література

1. Moayyedi P., Lacy B., Andrews C. et al. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. Am. J. of Gastroenterology. July 2017. Vol. 112. Iss. 7: p. 988-1013. doi: 10.1038/ajg.2017.154.
2. Van Zanten A.R., van der Meer Y.G., Venhuizen W.A. et al. Still a place for metoclopramide as a prokinetic drug in critically ill patients? J. Parenter. Enteral. Nutr. 2015; 39: 63-766. doi: 10.1177/0148607114567711.
3. Quigley M. Prokinetics in the management of functional gastrointestinal disorders. J. Neurogastroenterol. Motil. 2015 Jul; 21 (3): 330-336. doi: 10.5056/jnm15094.
4. Stahl S.M. Essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications. New York: Cambridge University Press, 2008.
5. Lozano R. et al. Effectiveness and safety of levosulpiride in the treatment of dysmotility-like functional dyspepsia. Ther. Clin. Risk Manag. 2007 Mar; 3 (1): 149-155. doi: 10.2147/tcrm.2007.3.1.149.
6. Mansi C., Borro P., Giacomini M. et al. Comparative effects of levosulpiride and cisapride on gastric emptying and symptoms in patients with functional dyspepsia and gastroparesis. Aliment. Pharmacol. Ther. 2000; 14: 561-569. doi: 10.1046/j.1365-2036.2000.00742.x.
7. Drossman A. et.al. Neuromodulators for functional gastrointestinal disorders (Disorders of GutLBrain Interaction): a Rome Foundation Working Team Report. Gastroenterology. 2018; 154: 1140-1171. doi: https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.11.279.
8. Gupta S., Kapoor V., Kapoor B. Itopride: a novel prokinetic agent. Drug Review. Vol. 6. No. 2. April-June, 2004.
9. Ranjan A., Chandra A., Kumar D. The comparative effects of itopride and levosulpiride orally used in patients suffering from non-ulcer dyspepsia. International Journal of Basic & Clinical Pharmacology. August 2019. Vol. 8. Iss. 8: p. 1915. doi: http://dx.doi.org/10.18203/2319-2003.ijbcp20193202.
10. Huang X., Lv B., Zhang S., Fan Yi-Hong et al. Itopride therapy for functional dyspepsia: a meta-analysis. World J. Gastroenterol. 2012 Dec 28; 18 (48): 7371-7377. doi: 10.3748/wjg.v18.i48.7371.
11. Distrutti E., Fiorucci S., Hauer S. et al. Effect of acute and chronic levosulpiride administration on gastric tone and perception in functional dyspepsia. Aliment. Pharmacol. Ther. 2002; 16: 613-622. doi: 10.1046/j.1365-2036.2002.01180.x.
12. Caestecker J. Prokinetics and reflux: a promise unfulfilled. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2002 Jan; 14 (1): 5-7. doi: 10.1097/00042737-200201000-00002.
13. Рецидивы гастроэзофагальной рефлюксной болезни: возможные пути решения проблемы / В.П. Шипулин, В.В. Чернявский, Л.М. Купчик, Л.С. Гвоздецкая, А.С. Ситников. Сучасна гастроентерологія. 2011; 4: 107-112.
14. Scarpellini E. et al. The effects of itopride on oesophageal motility and lower oesophageal sphincter function in man. 2011. Vol. 33. Iss. 1: p. 99-105. doi: https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04487.x.
15. Ruth M., Finizia C., Cange L. et al. The effect of mosapride on esophageal motor function and acid reflux in patients with gastroesophageal reflux disease. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2003; 15: 1115-1121. doi: 10.1097/00042737-200310000-00009.
16. Hallerback B., Bommelaer G., Bredberg E. et al. Dose finding study of mosapride in functional dyspepsia: a placebo-controlled, randomized study. Aliment. Pharmacol. Ther. 2002; 16: 959-967. doi: https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2002.01236.x.
17. Matsueda K., Hongo M., Tack J. et al. Clinical trial: dose-dependent therapeutic efficacy of acotiamide hydrochloride (Z-338) in patients with functional dyspepsia – 100 mg t.i.d. is an optimal dosage. Neurogastroenterol. Motil. 2010; 22: 618-e173. doi: 10.1111/j.1365-2982.2009.01449.x.
18. Yamawaki Hiroshi et al. Management of functional dyspepsia: state of the art and emerging therapies. Ther. Adv. Chronic. Dis. 2018. Vol. 9 (1): 23-32. doi: 10.1177/2040622317725479.
19. Drossman D., Tack J., Ford A. et al. Neuromodulators for functional gastrointestinal disorders (Disorders of Gut-Brain Interaction): a Rome Foundation Working Team Report. Gastroenterology. 2018; 154: 1140-1171. doi: 10.1053/j.gastro.2017.11.279.
20. Di Stefano M., Papathanasopoulos A., Blondeau K. et al. Effect of buspirone, a 5-HT1A receptor agonist, on esophageal motility in healthy volunteers. Dis. Esophagus. 2012; 25: 470-476. doi: 10.1111/j.1442-2050.2011.01275.x.
21. Johnson A., Greenwood-Van Meerveld B. The pharmacology of visceral pain. Adv. Pharmacol. 2016; 75: 273-301. doi: 10.1016/bs.apha.2015.11.002.

Безглютенове та безмолочне харчування

За матеріалами онлайн-школи практичної майстерності лікаря (з міжнародною участю) «Проблемні питання дитячої гастроентерології, нефрології та кардіології»

Глютен (клейковина) – це група білків, що входить до складу зернових злаків (пшениця, жито, ячмінь, овес) і споріднених видів пшениці (полба, хорасан, емер, ейнкорн, тритикале, спельта). Незважаючи на стрімкий розвиток безглютенового та безмолочного меню, є певні труднощі при дотриманні такої дієти. Насамперед це висока вартість продуктів, відсутність маркування на товарах, зміна смакових якостей, несприйняття пацієнтами цих продуктів, їх недостатня обізнаність щодо користі такого раціону.

У ході науково-практичної конференції «Онлайн-школа практичної майстерності лікаря «Проблемні питання дитячої гастроентерології, нефрології та кардіології», що відбулася 16 червня, **доцент кафедри дитячих і підліткових захворювань Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), кандидат медичних наук Оксана Володимирівна Солдатова** висвітлила таку актуальну тему, як безглютенове та безмолочне харчування.

Безглютенове харчування передбачає вживання продуктів, які не містять пшеничне борошно та злаки з глютеном. Клейковина складається з проламінів і глютенінів. До проламінів належить гліадин (40%), який повністю не розщеплюється в шлунково-кишковому тракті, всмоктується в слизову оболонку та спричиняє каскад автоімунних реакцій із проявами симптомів целіакії тощо. Крім глютену, білки пшениці містять молекули глютенінів (40%) та альбумінів (інгібітор трипсину й амілази – 10%). Останній здатен ініціювати запальні реакції в слизовій оболонці кишечнику та зумовлювати розвиток гіперчутливості до глютену без целіакії.

Попри всі проблеми, безглютенова дієта має рекомендуватися передусім пацієнтам із целіакією, харчовою алергією на злаки, гіперчутливістю до глютену без целіакії, а також у разі патологій, генетично споріднених із целіакією, герпетиморфним дерматитом, автоімунним тиреоїдитом, цукровим діабетом 1 типу, аутизмом. На сьогодні доведено вплив глютену на загострення проявів аутизму. Так, гліадин проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр і спричиняє морфіноподібний ефект, який призводить до вираженого загострення симптомів аутизму. Слід пам'ятати, що глютен міститься в хлібобулочних, ковбасних і кондитерських виробах, макаронах, молочних сирках, йогуртах із наповнювачами, згущеному молоці, морозиві, бульйонах у порошках і кубиках, промислових супах, картоплі фрі, рибних і м'ясних консервах, соєвих продуктах, усіх видах випічки, соусах, майонезі та кетчупі, напівфабрикатах. Глютен містять гранульований чай, розчинна кава, солодкі газовані напої, пиво, міцний недистильований алкоголь. Важливо, що карамельні барвники (Е150a-Е150d) та харчові домішки мальтол (Е636), ізомальт (Е953), мальтит і мальтитний сироп (Е965), моно- й дигліцериди жирних кислот (Е160, Е411, Е471, Е637) також у великій кількості містять глютен. Ці домішки можуть бути в зубній пасті, рідинах для полоскання рота та ліках. На сайті Української спілки целіакії подано повний перелік продуктів, які містять глютен і є потенційно небезпечними для пацієнтів із глютенозалежними захворюваннями.

Щоб упевнитись у відсутності глютену в певному продукті, в усьому світі використовується спеціальне маркування gluten-free – перекреслений колосок. Це зареєстрований торговий знак Асоціації європейських спілок целіакії (AOECS) і національних спілок целіакії, котрі є членами товариства. Присутність цього символу на харчових продуктах свідчить про безпечність їх уживання людьми з целіакією й іншими глютенозалежними захворюваннями. Стандартом для таких продуктів є вміст клітковини <20 проміле (20 мг/кг готового продукту). До них належать: природно вирощені безглютенові продукти, спеціальні дієтичні продукти та чисті, без домішок, вівсяні продукти, вміст глютену в яких <20 проміле. Токсична доза глютену для хворих на целіакію становить 50 мг (1-1,5 г пшеничної муки).

Пацієнтам, які страждають на целіакію чи глютенозалежні захворювання, лікарі повинні надавати щоденні рекомендації для якісного життя та профілактики погіршення стану:

- користуватись індивідуальним столовим посудом і кухонним приладдям для приготування їжі;
- для продуктів, які містять глютен, має бути окрема шафа;
- використовувати окремі каструлі, сковорідки, ножі тощо, котрі краще промаркувати, щоби не було розбіжностей;
- для нарізання хліба без глютену використовувати окремі ніж і дошку;
- при одночасному приготуванні страв із продуктів, які містять глютен, і безглютенових обов'язково мити руки;
- забороняється одночасно випікати в духовці десерти з глютеном і без;
- якщо існують навіть мінімальні сумніви щодо безпеки продукту, від нього краще відмовитися;
- у домашніх умовах можливо виявити глютен за допомогою настоянки йоду, декілька крапель якого необхідно нанести на продукт. Хімічна реакція з клейковиною призведе до появи фіолетової чи чорної плями.

Тривала безглютенова дієта має негативний вплив на організм дитини, оскільки потенційно може зумовлювати дефіцит кальцію, калію, фосфору, магнію, цинку, заліза, вітамінів D, A, групи B та ін. Необхідно забезпечувати раціональне харчування для уникнення дефіциту цих нутрієнтів.

Наступне питання, що порушила доповідачка, стосувалося безмолочного харчування дітей. Як відомо, молоко надходить в організм дитини переважно у складі грудного, коров'ячого чи козячого молока. Безмолочна дієта не ототожнюється з безказеїновою, оскільки крім казеїну до білків молока належать α-лактальбумін, β-лактоглобулін, сироватковий альбумін. У складі молока містяться також жири у вигляді насичених і ненасичених жирних кислот і вуглевод лактоза. Казеїн не є видоспецифічним білком і входить до складу жіночого грудного молока, молока тварин (козяче, овече, кобиляче, верблюже), стійкий до нагрівання та кислого середовища шлунка. У разі лабораторно підтвердженої алергії до білка казеїну дитині слід рекомендувати вилучити з раціону свіже та термічно оброблене коров'яче, козяче, овече й верблюже молоко. Якщо виявлена алергія до α-лактальбуміну (нестійкий до термообробки) чи сироваткового альбуміну (нестійкий до нагрівання), можна вживати лише кип'ячене молоко. За наявності алергії до β-лактоглобуліну (стійкий до нагрівання) рекомендовано кисломолочні продукти замість свіжого молока. Існує поняття перехресної алергії до білків молока, при вживанні котрих у будь-якому разі розвиваються симптоми непереносимості. Наприклад, алергічні білки присутні в коров'ячому, козячому й овечому молоці. При виявленні алергії до α-лактальбуміну молока потрібно уникати вживання курячих яєць, у яких цей алерген також присутній. Алергія до сироваткового альбуміну виключає вживання яловичини та телятини.

У всьому світі за підозри на алергію до білків коров'ячого молока в дітей першого року життя для діагностики використовують елімінаційні проби. Алергія на білки коров'ячого молока може бути IgG-залежною й IgG-незалежною. Остання найчастіше проявляється в дітей симптомами ентероколіту, гемоколіту, проктоколіту. Для виявлення такої алергії не завжди потрібне лабораторне підтвердження діагнозу, достатньо провести прості елімінаційні проби. Якщо дитина перебуває на грудному вигодовуванні, елімінаційна дієта призначається матері на період 4-6 тиж. У разі зникнення симптомів алергії наступним етапом є проведення провокаційної проби. При поверненні симптомів діагностують алергію до коров'ячого молока. Якщо дитина перебуває на штучному вигодовуванні, слід призначити суміші на основі повного гідролізу білка на 4-6 тиж. Результати тесту аналогічні попередньому.

Для лікування та профілактики алергії на білки коров'ячого молока слід уникати вживання продуктів, які його містять: молока в усіх формах, вершків, пінки, сметани, сухого та згущеного молока, масла вершкового, твердого, плавленого й кисломолочного сиру, йогуртів, сироватки. Щодо маркування продуктів, то потрібно зважати на надписи «молоко», «лактопротеїн (казеїн)», «молочний продукт», «лактальбумін», «лактоферин». До продуктів, які можуть містити білки коров'ячого молока, належать: печиво, цукерки, шоколад, маргарин, ковбаса, м'ясо промислового виробництва, соуси, підливи, хліб, десерти, солодощі, безалкогольні напої, консервовані напої, продукти смажені на вершковому маслі чи маргарині.

Лактазна недостатність – це непереносимість лактози, що є основним вуглеводом молочних продуктів. Її підтвердження є прямим показанням до призначення дитині безмолочного харчування з певними корективами. Лактазна недостатність проявляється в дітей перших місяців життя у зв'язку з недостатністю ферментативної системи в малюків, вторинно – за наявності кишкових інфекцій, запальних захворювань кишечнику, харчової алергії, целіакії, лямбліозу. Ці фактори призводять до зниження синтезу ферменту лактази, котра розщеплює лактозу на глюкозу й галактозу, ворсинками кишкової стінки, що проявляється симптомами лактазної недостатності (здуття живота, кольки в немовлят, діарея). Існує «дорослий» тип лактазної недостатності. Практично 70% дорослих мають низьку активність ферменту, й це вважається нормою. Невелика кількість молока зазвичай добре переноситься такими пацієнтами (1 склянка, або 12 г лактози).

Діагностика лактазної недостатності в дітей першого року життя здійснюється шляхом елімінаційної проби за аналогією з визначенням алергії до коров'ячого молока. Так, у разі грудного вигодовування мати приймає фермент лактазу з кожним годуванням протягом 2 діб. Позитивний ефект від такої терапії свідчить на користь лактазної недостатності. Для остаточного підтвердження діагнозу додатково проводять провокаційну пробу. Якщо дитина на штучному вигодовуванні, використовують безлактозні суміші протягом 2 діб. Інтерпретація результатів ідентична попередній. На сьогодні найдостовірнішим тестом для діагностики лактазної недостатності залишається дихальний тест.

Пацієнтам, які страждають на лактазну недостатність, для лікування та профілактики виникнення симптомів алергії необхідно рекомендувати:

- споживати безлактозні молочні продукти чи з низьким умістом лактози;
- споживати молочні продукти разом із безмолочними невеликими порціями декілька разів на день;
- віддавати перевагу кисломолочним продуктам (непастеризованим) із живими бактеріями, що активно синтезують лактазу;
- споживати тверді та напівтверді сири;
- віддавати перевагу продуктам із більшим умістом жиру, адже вони мають меншу кількість лактози.

Тривала безлактозна дієта для дітей не рекомендована, оскільки лактоза є основним джерелом енергії (глюкози й галактози), регулює метаболізм кишкових бактерій, бере участь у синтезі вітамінів групи B, стимулює власну ферментативну активність у складі кисломолочних продуктів. Для пацієнтів, які перебувають на безмолочному харчуванні, важливо забезпечити нормальний уміст кальцію в організмі. Норми споживання кальцію для різних вікових груп становлять: 0-6 міс – 400 мг, 6-12 міс – 600 мг, 1-10 років – 800 мг, 11-25 років – 1200 мг. Продуктами, багатими на кальцій, є плавлені сирки, мигдаль, фісташки, фініки, фундук, грецький горіх, гірчиця, часник, сметана, сир, сочевиця, горох, броколі тощо.

Отже, лікарі повинні визначати первинну причину непереносимості лактози, а призначення без- або низьколактозної дієти має бути обґрунтованим і здійснюватися лише за показаннями.

Підготувала ***Христина Воскало***

І.Г. Березняков, д.м.н., професор, завідувач кафедри терапії Харківської медичної академії післядипломної освіти

Перший представник молекули цефдінір в Україні

І.Г. Березняков

Цього року на ринок України виходить новий пероральний цефалоспорин III покоління – цефдінір (3-Дінір корпорації «Артеріум»). Він широко застосовується в США й донедавна залишався маловідомим у Європі. Препарат випускається у двох лікарських формах: капсулах (для лікування дорослих пацієнтів) і суспензії (використовується в педіатричній практиці).

Показаннями до застосування цефдініру є інфекції верхніх (гострий риносинусит (гайморит), гострий тонзилофарингіт, гострий середній отит – ГСО) та нижніх дихальних шляхів (загострення хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), позалікарняна пневмонія), а також неускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин.

Пероральні цефалоспорини III покоління

Загалом їх п'ять: цефдінір, цефподоксим проксетил, цефіксим, цефдиторен півоксил і цефтибутен. Терміни реєстрації останнього в Україні минули, і на ринку він відсутній. Найвідомішими антибіотиками цієї групи є цефподоксим і цефіксим, саме з ними логічно порівняти цефдінір. Окрім того, для загального уявлення будуть наведені деякі дані про цефуроксим аксетил – мабуть, найуспішніший пероральний цефалоспорин попереднього (II) покоління.

Спектр антибактеріальної активності

Цефдінір є активним щодо таких грампозитивних бактерій: *Staphylococcus aureus* (включаючи штами, що продукують β-лактамази), *Streptococcus pneumoniae* (лише пеніциліночутливі штами) та *Streptococcus pyogenes*. За винятком цефалоспоринів V покоління, жодні β-лактамні антибіотики не впливають на метицилінорезистентні штами *S. aureus* (MRSA). Спектр дії цефдініру включає також *H. influenzae* (в т. ч. штами, що продукують β-лактамази) та *M. catarrhalis* (табл. 1) [1].

У мікробіології прийнято вважати, що препарат А є активнішим за препарат Б, якщо різниця у величинах мінімальної пригнічувальної концентрації (МПК) відповідає двом розведенням або перевищує їх (тобто в 4-8-16 і далі разів менше). Отже, цефдінір можна порівняти з цефподоксимом за активністю щодо пневмококів, він також перевершує його за активністю щодо піогенних стрептококів і метициліночутливих золотистих стафілококів (MSSA). Порівняно з цефдініром і цефподоксимом цефіксим виявляє найменшу активність щодо грампозитивних коків.

Цефдінір поступається цефіксиму та цефподоксиму за активністю щодо гемофільних паличок, а щодо мораксел його можна порівняти з цефіксимом; він істотно перевершує цефподоксим.

Мікробіологічна активність цефдініру перевершує таку цефуроксиму аксетилу щодо *S. aureus* (чутливих до метициліну), *S. pyogenes*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* і є зіставною щодо пневмококів (чутливих до пеніциліну).

Принципові відмінності між цефалоспоринами перших трьох поколінь полягають у тому, що кожне нове покоління перевершує попередні за спектром і вираженістю активності щодо грамнегативних бактерій, іноді – ціною зниження активності щодо грампозитивних мікроорганізмів. Як випливає з наведених даних, цефдінір є активнішим за цефуроксим аксетил не лише щодо грамнегативних збудників інфекцій (гемофільних паличок і мораксел), а й щодо багатьох значущих грампозитивних бактерій (золотистих стафілококів (чутливих до метициліну), піогенних стрептококів).

Цефдінір виявляє активність щодо багатьох інших бактерій, але клінічне значення цих властивостей препарату залишається невідомим. Так, у концентраціях ≤1 мкг/мл цефдінір пригнічує ріст ≥90% штамів *Staphylococcus epidermidis* (лише метициліночутливих штамів), *Streptococcus agalactiae*, стрептококів групи Viridans, *Citrobacter diversus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*. Як і всі пероральні цефалоспорини III покоління, цефдінір не є активним щодо ентерококів і синьогнійної палички.

Фармакокінетика

Основні фармакокінетичні показники пероральних цефалоспоринів II-III поколінь наведені в таблиці 2. Пікова концентрація цефдініру в плазмі крові перевищує, а період напіввиведення та біодоступність поступаються аналогічним показникам цефіксиму та цефподоксиму. На відміну від багатьох інших β-лактамів пероральні цефалоспорини є стабільними в кислому середовищі шлунка. Лікарські форми деяких цефалоспоринів із низькою біодоступністю в разі прийому всередину для збільшення абсорбції випускаються у вигляді складних ефірів (цефуроксим аксетил, цефдиторен півоксил, цефподоксим проксетил); ефірні проліки гідролізуються після всмоктування в епітеліальних клітинах кишечнику. Всмоктування складних ефірів зростає при одночасному прийомі їжі, оскільки перебування їжі всередині шлунка гальмує його спорожнення та збільшує час контакту з поверхнею слизової оболонки [1]. Складні ефіри цефалоспоринів асоціюються з гірким смаком і гіршою переносимістю з боку пацієнтів [2].

β-лактами зв'язуються майже винятково з альбуміном. Тільки незв'язана з білками фракція антибіотика може виходити через пори капілярів у позаклітинну рідину чи через клітинні мембрани у внутрішньоклітинну рідину. Цефподоксим зв'язується з білками плазми меншою мірою, ніж цефдінір і цефіксим.

Короткий період напіввиведення цефуроксиму аксетилу зумовлює необхідність дозування 2 р/добу, а ниркова екскреція – необхідність корекції дози у хворих зі зниженою функцією нирок.

Терапевтичні концентрації в цереброспінальній рідині не досягаються за умови прийому всіх пероральних цефалоспоринів.

Таблиця 1. **Активність пероральних цефалоспоринів II-III поколінь in vitro**

Цефалоспорин	*S. pneumoniae* (PSSP)	*S. pyogenes*	*S. aureus* (MSSA)	*H. influenzae*	*M. catarrhalis*
Цефдінір	0,06/0,12	0,015/0,03	0,25/0,5	0,12/0,5	0,06/0,25
Цефіксим	0,25/1	0,06/0,25	16/>32	0,015/0,12	0,03/0,5
Цефподоксим	0,015/0,06	0,06/0,12	2/4	0,015/0,12	1/2
Цефуроксим	0,12/0,25	0,12/0,12	1/2	1/2	0,5/2

Примітки: *PSSP – чутливі до пеніциліну S. pneumoniae; MSSA – чутливі до метициліну S. aureus; через косу риску наведено величини МПК для інгібування росту 50 та 90% штамів (мкг/мл).*

Таблиця 2. **Фармакокінетика пероральних цефалоспоринів II-III поколінь**

	Цефдінір	Цефіксим	Цефподоксим проксетил	Цефуроксим аксетил
Доза в дорослих	300 мг 2 р/добу 600 мг 1 р/добу	200 мг 2 р/добу 400 мг 1 р/добу	200 мг 2 р/добу	250-500 мг 2 р/добу
Пікова концентрація в плазмі (мкг/мл)	2,9	2,8 (200 мг)	2,2	4,6 (250 мг)
Період напіввиведення (год)	1,5-1,7	3-4	2,2-2,7	1,2
Зв'язування з білками плазми (%)	60-73	65-70	18-40	33-50
Шлях виведення	Нирки (18%)	Нирки (50%), печінка (5%)	Нирки (29-33%)	Нирки (66-100%)
Біодоступність	25%	40-50%	50-80%, залежить від часу прийому їжі	52-68%, залежить від часу прийому їжі

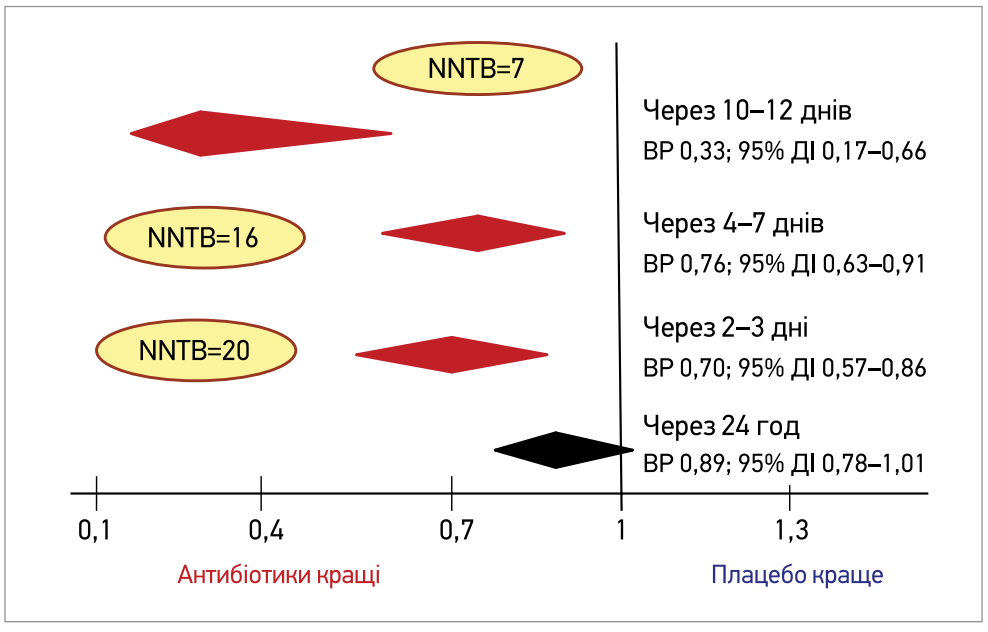


Рис. 1. Вплив антибіотиків і плацебо на біль у хворих на ГСО в різні проміжки часу від початку втручання

Примітки: *NNTB – кількість хворих, яких необхідно пролікувати для отримання одного додаткового цілющого ефекту; ВР – відносний ризик; ДІ – довірчий інтервал.*

Клінічне застосування

У клінічній практиці пероральні цефалоспорини III покоління найчастіше використовуються в таких ситуаціях:

- як антибіотики, альтернативні препаратам вибору;
- у хворих із тяжкими захворюваннями печінки;
- у хворих з анамнестичними вказівками на алергію на пеніцилін;
- для завершення стартової парентеральної антибактеріальної терапії (АБТ).

Розглянемо кожну з цих ситуацій докладніше.

1. Цефдінір як альтернативний препарат для лікування ГСО

ГСО являє собою гостре запалення середнього вуха, спричинене вірусами чи бактеріями (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, що не типуються, *M. catarrhalis*) [3]. Попередня вірусна інфекція верхніх дихальних шляхів зумовлює обструкцію євстахієвої труби, застій рідини та колонізацію середнього вуха патогенами. У маленьких дітей ГСО виникає частіше через те, що в них євстахієві труби, якими бактерії піднімаються з носоглотки до середнього вуха, коротші та розташовані горизонтальніше [4]. Половина всіх випадків ГСО виникає в дітей віком до 5 років [5].

Антибіотики порівняно з плацебо зменшують вушний біль, починаючи з 2-3-го дня від початку втручання (але не в першу добу!) (рис. 1). Крім того, АБТ асоціюється з дворазовим зниженням частоти епізодів контралатерального отиту та майже триразовим зменшенням кількості хворих із перфорацією барабанної перетинки (рис. 2). Проте лікування антибіотиками не впливає на частоту рецидивів ГСО та супроводжується статистично значущим зростанням ризику побічних ефектів (як-от блювання, діарея, висипання на шкірі) (рис. 3) [6].

Цефдінір посідає друге місце за кількістю призначень антибіотиків для лікування ГСО в США [7] насамперед тому, що, на думку лікарів, він рідше асоціюється з виникненням діареї.

У метааналізі 82 рандомізованих клінічних досліджень (РКД), досліджень із перехресним дизайном і когортних досліджень у дітей із ГСО проаналізовано частоту виникнення діареї при використанні чотирьох антибіотиків, які найчастіше призначаються, для лікування цього захворювання (амоксицилін, цефдінір, амоксицилін/клавуланат, азитроміцин) [8] і плацебо. Виникнення діареї під час лікування цефдініром реєструвалося в 13,0% випадків (95% ДІ 11,2-14,7), що було нижче, ніж при використанні високих доз (90/6,4 мг/кг/добу) амоксициліну/клавуланату (18,9%; 95% ДІ 14,7-23,1) та приблизно відповідало виникненню діареї при лікуванні високими дозами (≥80 мг/кг/добу) амоксициліну (13,8%; 95% ДІ 4,7-22,9). Найрідше діарея виникала при використанні азитроміцину в дозі <10 мг/кг/добу, курс лікування – 5 днів (2,2%; 95% ДІ 1,4-3,0), плацебо (6,9%; 95% ДІ 2,8-12,4) і низьких доз (<80 мг/кг/добу) амоксициліну (8,7%; 95% ДІ 6,2-11,6) [8].

Отримані дані підтвердилися при аналізі частоти виникнення діареї за використання коротких (<7 днів) курсів терапії ГСО. Найрідше діарея виникала при застосуванні азитроміцину (курс лікування – 3 дні) – 2,5% (95% ДІ 1,0-4,6), після котрого, за зростанням, були амоксицилін у низькій дозі – 3,0% (95% ДІ 1,5-4,6), цефдінір – 7,7% (95% ДІ 5,8-9,5) й амоксицилін/клавуланат у високій дозі – 29,1% (95% ДІ 23,5-34,6) [6].

До цього слід додати, що в більшості розвинених країн і країн, які розвиваються, амоксицилін розглядається як препарат вибору при лікуванні хворих на ГСО завдяки високій ефективності, безпеці, порівняно вузькому спектру антибактеріальної активності, невисокій вартості та смаковій привабливості лікарських форм для використання в педіатричній практиці [9]. Своєю чергою, за даними метааналізу 10 РКД (усього 2766 дітей віком від 6 міс до 15 років), лікування макролідами (азитроміцин, кларитроміцин) поступається за ефективністю амоксициліну в комбінації з клавуланової кислотою чи без неї, хоча асоціюється з кращою переносимістю (рис. 4) [10].

У кількох РКД вивчали ефективність цефдініру й амоксициліну/клавуланату у хворих на ГСО. Так, у проспективному сліпому дослідженні у хворих із клінічним діагнозом нерефрактерного ГСО (вік – від 6 міс до 6 років) порівняли ефективність 5-денної терапії цефдініром (по 14 мг/кг/добу в 2 прийоми) та 10-денної терапії амоксициліном/клавуланатом у низькій дозі (45/6,4 мг/кг/добу в 3 прийоми). Клінічну ефективність обох режимів лікування оцінювали через 2-4 дні після закінчення АБТ і наприкінці 4-го тижня (на 25-28-й день). 65% залучених до дослідження дітей були щеплені 7-валентною кон'югованою протипневмококовою вакциною.

Після закінчення АБТ клінічна ефективність у групі лікування цефдініром не відрізнялася від такої в групі лікування амоксициліном/клавуланатом. З іншого боку, в підгрупі дітей віком 6-24 міс, щеплених кон'югованою протипневмококовою вакциною, ефективність цефдініру була вищою, ніж препарату порівняння. Крім того, переносимість цефдініру була кращою, ніж невисоких доз амоксициліну/клавуланату: частота небажаних лікарських явищ (НЛЯ) становила відповідно 24 та 38% (рис. 5) [11].

В іншому дослідженні в дітей віком 6-24 міс із ГСО 10-денна терапія амоксициліном/клавуланатом у високій дозі (80 мг/кг/добу за амоксициліном у 2 прийоми) виявилася ефективнішою за 5-денне лікування цефдініром (14 мг/кг/добу в 2 прийоми): частота клінічного лікування на 12-15-й день від початку втручання становила відповідно 86,5 та 71% (p=0,001) [12]. Однак 10-денна терапія ГСО високими дозами амоксициліну/клавуланату перевершує за ефективністю 5-денне лікування цим самим антибіотиком у тій самій високій дозі. Наприклад, у дітей віком 6-23 міс із ГСО частота клінічних невдач при 10- та 5-денному лікуванні амоксициліном/клавуланатом у високій дозі (90/6,4 мг/кг/добу) становила відповідно 16 і 34% (усереднена різниця 17%; 95% ДІ 9-25). При цьому відмінності між групами в частоті НЛЯ, рецидивів ГСО та виникненні антибіотикорезистентності були відсутні [13].

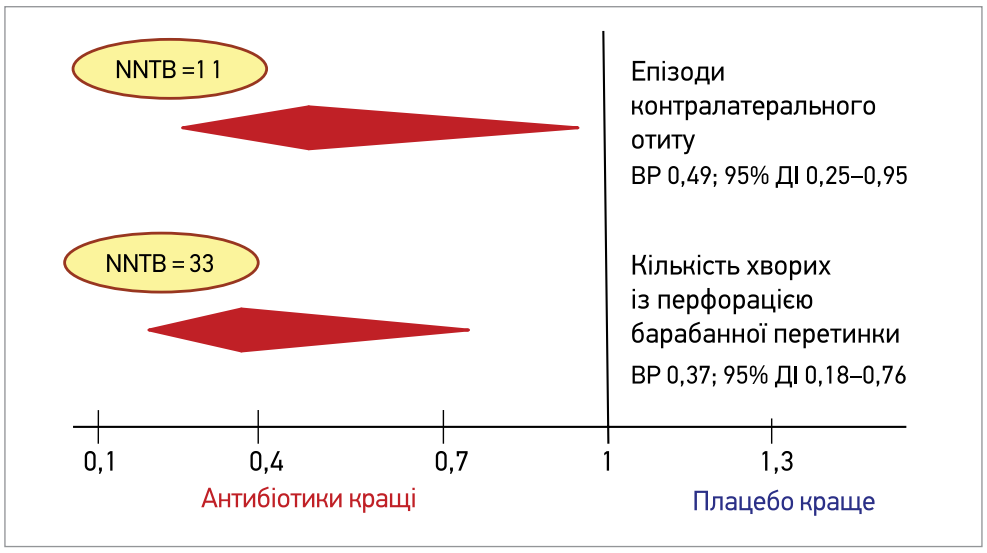


Рис. 2. Клінічна ефективність антибіотиків порівняно з плацебо у хворих на ГСО

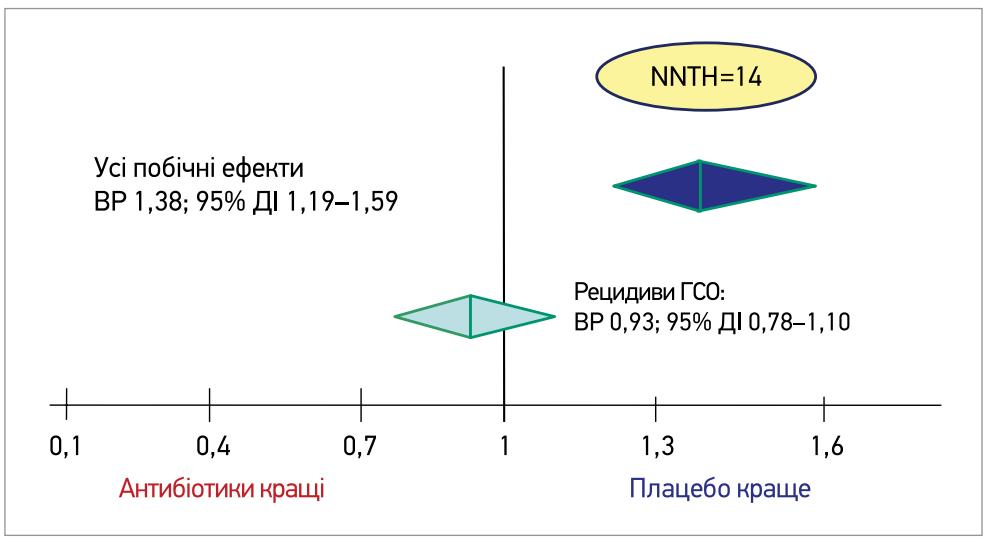


Рис. 3. Переносимість лікування й частота рецидивів при лікуванні ГСО антибіотиками та плацебо

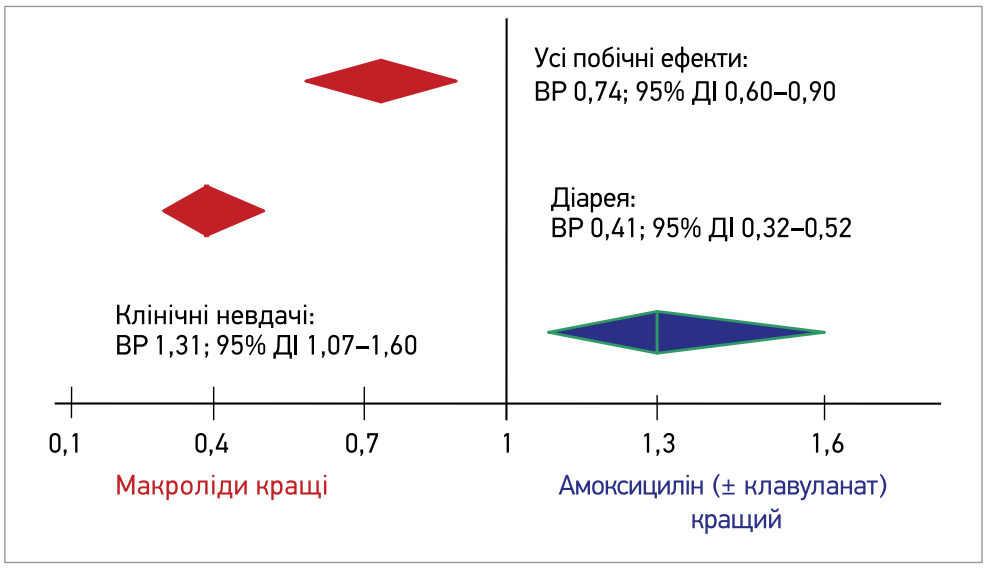


Рис. 4. Ризик клінічних невдач і переносимість лікування ГСО макролідами й амоксициліном (± клавуланова кислота)

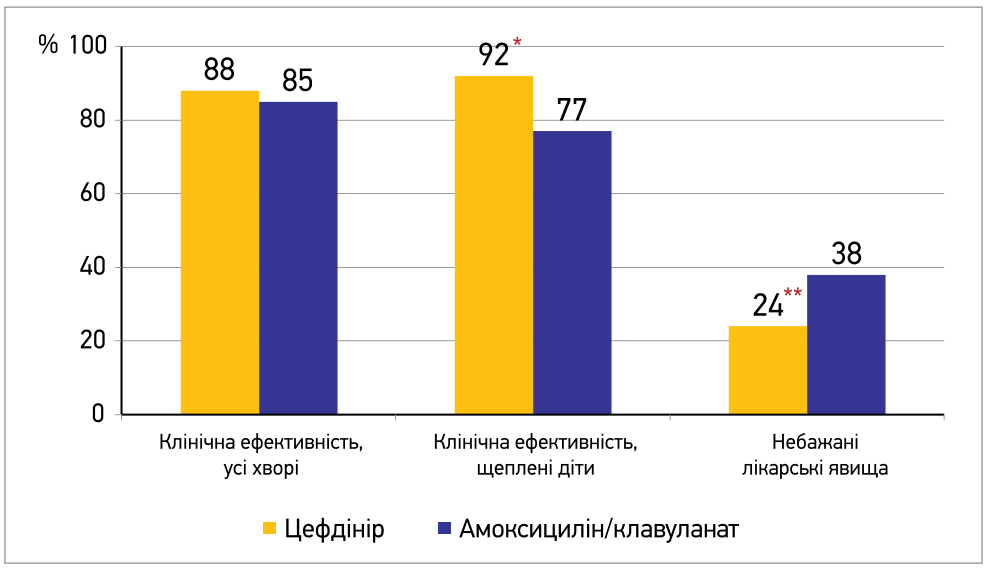


Рис. 5. Ефективність лікування дітей із нерефрактерним ГСО цефдініром і амоксициліном/клавуланатом

Примітки: **p=0,019; **p=0,0018.*

Отже, можна обґрунтовано припустити, що збільшення тривалості АБТ цефдініром до 10 днів зумовить геть інші результати. Крім того, в реальній клінічній практиці, на відміну від РКД, на ефективність АБТ істотно впливає й комплаєнтність пацієнтів, а переносимість цефдініру істотно краща, ніж високих доз амоксициліну/клавуланату. Відмінності в комплаєнтності є важливим фактором, який впливає на вибір того чи іншого антибіотика [14]. Ще одним важливим аргументом на користь використання цефдініру може слугувати можливість його дозування 1 р/добу.

Загалом питання тривалості АБТ у хворих на ГСО залишається дискусійним. Автори Кокранівської співпраці проаналізували результати 49 РКД у дітей віком від 1 міс до 18 років із ГСО, в яких порівнювалася ефективність коротких (<7 днів) і тривалих (≥7 днів) курсів АБТ. Частота клінічних невдач (під якими розуміли відсутність клінічного ефекту, рецидив або реінфекцію протягом 1 міс після початку втручання) в групі короткої АБТ дорівнювала 21%, тоді як у групі тривалої АБТ – 18%, тобто ризик клінічної невдачі при використанні коротких курсів АБТ є вищим за такий у разі тривалого курсу лікування (відношення шансів (ВШ) 1,34; 95% ДІ 1,15-1,55) [15].

У 2013 р. експерти Американської академії педіатрів запропонували обмежити 7 днями тривалість АБТ у дітей віком 3-5 років із нетяжким ГСО та 5 днями – в дітей віком >6 років із нетяжким перебігом захворювання. Навпаки, в дітей із тяжким отитом, а також у дітей віком <2 років, як і раніше, рекомендувався 10-денний курс АБТ [16]. Про більшу ефективність 10-денної АБТ порівняно з 5-денною в дітей віком 6-23 міс із ГСО говорять і канадські фахівці [17]. Нарешті, в нещодавньому оновленні італійських рекомендацій із лікування ГСО сформульовано два положення. У дітей із факторами ризику несприятливої еволюції ГСО (вік <2 років та/або спонтанна оторея) тривалість терапії амоксициліном або амоксициліном/клавуланатом має бути 10 днів (сильна позитивна рекомендація). Тривалість АБТ можна зменшити до 5 днів у дітей без факторів ризику несприятливої еволюції захворювання (вік >2 років, немає отореї, однобічне ураження, немає тяжких скарг або симптомів). Цю рекомендацію охарактеризовано як слабку позитивну [18].

В одному з клінічних досліджень вивчено доцільність використання для лікування ГСО цефдініру в дозах, які перевищують рекомендовані (14 мг/кг/добу). Дітям із ГСО віком від 6 міс до 4 років із факторами ризику персистуючої чи рецидивуючої інфекції призначали цефдінір у дозі 25 мг/кг/добу в 1 прийом упродовж 10 днів. Клінічна ефективність на 12-14-й день установлена у 83% хворих із культурально-позитивним діагнозом (у т. ч. у 76% при ГСО, зумовлених *S. pneumoniae*, й 82% – *H. influenzae*) та в 96% пацієнтів із культурально-негативним діагнозом (p<0,001). Ерадикація пеніцилінчутливих (МПК ≤0,06 мкг/мл) і пеніцилінорезистентних *S. pneumoniae* (МПК ≥2 мкг/мл) становила відповідно 91 і 47% (p<0,001), ерадикація *H. influenzae* – 72%. Отже, за даними авторів, висока клінічна та бактеріологічна ефективність при ГСО, зумовлених пеніцилінчутливими пневмококами, *M. catarrhalis* і *S. pyogenes*, та помірна – при ГСО, зумовлених *H. influenzae*, доповнюється низькою клінічною та бактеріологічною ефективністю при ГСО, зумовлених нечутливими до пеніциліну

Продовження на стор. 54.

І.Г. Березняков, д.м.н., професор, завідувач кафедри терапії
Харківської медичної академії післядипломної освіти

Перший представник молекули цефдінір в Україні

Продовження. Початок на стор. 52.

пневмококами. Відтак, немає підстав рекомендувати використання високих доз цефдініру (25 мг/кг/добу) замість раніше затверджених 14 мг/кг/добу для лікування дітей із ГСО та підвищеним ризиком персистування чи рецидивів [19].

Підіб'ємо стислі підсумки. При лікуванні ГСО в США найчастіше використовується амоксицилін (препарат вибору), а другим за популярністю антибіотиком є цефдінір (альтернативний засіб). На вподобання лікарів не можуть не впливати як доведена ефективність цефдініру в терапії хворих на ГСО, так і його смакова привабливість для дітей, можливість дозування 1 р/добу та хороша переносимість. За частотою виникнення діарей лікування цефдініром можна порівняти з терапією високими дозами амоксициліну; воно є безпечнішим за прийом високих доз амоксициліну/клавуланату. Тривалість лікування цефдініром хворих із тяжким перебігом ГСО та дітей віком до 2 років, імовірно, становить 10 днів. Її можна скоротити до 5 днів у дітей без факторів ризику несприятливої еволюції захворювання (вік >2 років, немає отореї, однобічне ураження, немає тяжких скарг або симптомів).

2. Цефдінір для лікування інфекцій дихальних шляхів у хворих із тяжкими захворюваннями печінки

Досліджень із використання антибіотиків у хворих із тяжкими ураженнями печінки дотепер опубліковано небагато. Доступні літературні дані дають змогу розподілити антимікробні препарати на ті, які можуть без побоювань застосовуватися в стандартних дозуваннях у хворих із захворюваннями/ураженнями печінки, та ті, яких слід уникати чи використовувати в менших дозах у цієї категорії пацієнтів. У таблиці 3 наведено антибіотики, що використовують як препарати вибору чи альтернативні засоби для лікування інфекцій дихальних шляхів, але застосування котрих за тяжких захворювань/уражень печінки обмежується [20]. У міру накопичення наукових даних наведений перелік доповнюватиметься й уточнюватиметься.

Цефдінір та інші пероральні цефалоспорини III покоління виводяться з організму нирками, тому можуть використовуватися без обмежень і змін дозування в пацієнтів із позалікарняними інфекціями дихальних шляхів і супутніми тяжкими захворюваннями/ураженнями печінки. В умовах украй обмеженого вибору (слід уникати застосування «захищених» амінопеніцилінів, макролідів, тетрациклінів, деяких респіраторних фторхінолонів) складно переоцінити альтернативу, котру пропонує цефдінір.

3. Цефдінір у хворих з анамнестичними вказівками на алергію на пеніцилін

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визначає небажані лікарські реакції (НЛР) як «усі передбачувані фармакологічні ефекти медикаменту, крім терапевтичних невдач, навмисного передозування, зловживання препаратом або помилки в його прийомі» [21]. Під НЛЯ експерти ВООЗ розуміють «ушкодження в результаті медичного втручання, пов'язані з медикаментом», які, на відміну від НЛР, включають у своє визначення й помилки у використанні ліків, як-от передозування [22]. Реакції підвищеної чутливості до антибіотиків являють собою імунологічно опосередковані НЛР [23].

У більшості випадків відомості про наявність алергії на той чи інший антибіотик повідомляються пацієнтами та не завжди відображаються в медичних документах [24]. У систематичному огляді 53 обсерваційних досліджень оцінювали частоту самостійних повідомлень пацієнтів про наявність або виникнення в них алергічних реакцій на медикаменти. У середньому ця частота виявилася рівною 8,3% (в окремих дослідженнях варіювала від 0,7 до 38,5%). Понад ⅔ повідомлень (68,2%) стосувалися шкірних проявів, приблизно в кожному десятому повідомленні (10,8%) йшлося про анафілактичні чи системні реакції. Найчастіше причинами алергічних реакцій називали антибіотики, нестероїдні протизапальні засоби й анестетики. Про наявність алергічних реакцій частіше повідомляли жінки (11,4%), ніж чоловіки (7,2%), і дорослі (10,0%) порівняно з дітьми (5,1%). Підтверджувальні тести (включаючи шкірні, провокаційні та тести in vitro) виконувалися тільки в 3 дослідженнях (5,2% від кількості залучених до аналізу) [25].

Неадекватна фіксація підвищеної чутливості до антибіотиків у медичних документах обмежує можливість лікування хворих препаратами вибору, котрі часто мають менший спектр активності, краще переносяться та є дешевшими [24]. Наприклад, поширеність алергії на пеніцилін оцінюється орієнтовно в 10%, тоді як насправді її немає в понад 90-95% пацієнтів [26, 27]. Такі істотні розбіжності пояснюються здебільшого неправильним трактуванням неімунних НЛР як алергічних і стиханням із плином часу алергічних реакцій, опосередкованих імуноглобуліном Е [21, 28]. Підвищена чутливість до пеніциліну зникає в 50% пацієнтів через ≥5 років, а у 80% – через ≥10 років [29].

У хворих з алергічними реакціями на будь-який клас β-лактамів звичайною клінічною практикою є ухилення від використання інших класів β-лактамних антибіотиків, включаючи цефалоспорини [30]. Анамнестичні вказівки на алергічні реакції на пеніцилін у попередні роки розглядались як протипоказання для використання цефалоспоринів через часту перехресну реактивність [31, 32]. Дані останніх років свідчать, що серед хворих з алергічними реакціями на пеніцилін частка осіб з істинною алергією на цефалоспорини коливається в межах 1-4% [33, 34]. Завищені раніше оцінки частоти перехресної реактивності на пеніциліни та цефалоспорини, як вважають, частково пояснюються наявністю слідової кількості бензилпеніциліну в цефалоспоринах, які випускалися до початку 1980-х рр. [35]. Свій внесок зробила й неправильна інтерпретація таких НЛР, як нудота, блювання та діарея, як «алергічних», а також рідкісне виконання шкірних тестів для підтвердження алергії на пеніциліни й цефалоспорини [36].

При аналізі електронної бази даних про 3,9 млн осіб і 1,3 млн курсів лікування цефалоспоринами було встановлено, що поширеність анафілактичних або тяжких шкірних реакцій на пероральні та парентеральні цефалоспорини становить <0,0001% [37]. Інші автори оцінюють поширеність анафілактичних реакцій на цефалоспорини в 0,0001-0,1%, із різною частотою залежно від R1-бічного ланцюга [38, 39].

І пеніциліни, і цефалоспорини у своїй структурі містять β-лактамне кільце (рис. 6). У пеніцилінів β-лактамне кільце з'єднується з 5-членним тіазолідиновим кільцем, у цефалоспоринів – із 6-членним дигідротіазиновим (цефемовим) кільцем. Відмінності у властивостях цих антибіотиків зумовлені відмінностями в R1, а в цефалоспоринів – іще й у R2 бічних ланцюгах.

Ризик виникнення алергічних реакцій визначається здебільшого R1-бічним ланцюгом [40]. Підвищена чутливість до того чи іншого цефалоспорину не означає підвищену чутливість до всього класу цефалоспоринових антибіотиків [41]. За наявності алергії на цефалоспорин будь-якого покоління перехресна реактивність на інший препарат цього самого чи іншого покоління буде відсутня, якщо бічні ланцюги в них відрізняються [33, 42]. Характеристику пероральних цефалоспоринів III покоління за особливостями бічних ланцюгів наведено в таблиці 4 [32, 40].

Твердження, що «хворі з алергією на пеніцилін повинні уникати прийому цефалоспоринів через можливу перехресну реактивність між молекулами» абсолютно не відповідає дійсності. Перехресна реактивність між пеніцилінами та цефалоспоринами виникає рідко, а якщо все-таки виникла, то зумовлена схожістю R1-бічних ланцюгів у «винних» у ній антибіотиків [40, 42].

У хворих з анамнестичними вказівками на тяжкі IgE-опосередковані реакції на пеніцилін або ампіцилін/амоксицилін не слід використовувати цефалоспорини зі схожим бічним ланцюгом: цефалексин, цефадроксил, цефаклор, цефподоксим, цефотаксим, цефтріаксон, цефепім. Цефалоспорини з іншим бічним ланцюгом у таких пацієнтів зумовлюють алергічні реакції з такою самою частотою, як і в осіб без анамнестичних вказівок на алергію (цефазолін, цефуроксим, цефдінір, цефоперазон, цефтазидим, цефіксим) [43].

У 2013 р. Американська академія педіатрів рекомендувала для лікування дітей віком від 1 до 18 років із гострим бактеріальним синуситом й анамнестичними вказівками на алергічні реакції на амоксицилін будь-якого (!) типу використовувати цефдінір, цефуроксим або цефподоксим. У дітей віком до 2 років із помірно тяжким або тяжким синуситом і тяжкими алергічними реакціями на пеніцилін 1 типу (анафілактичними) автори віддавали перевагу комбінації кліндаміцину (чи лінезоліду) з цефіксимом або монотерапії левофлоксацином [44].

Отже, можна зробити висновок, що цефдінір є однією з найбезпечніших цефалоспоринових альтернатив для лікування інфекцій дихальних шляхів, шкіри та м'яких тканин у дітей і дорослих з анамнестичними вказівками на алергію на пеніцилін.

4. Використання цефдініру при проведенні ступінчастої терапії

Згідно з визначенням, ступінчаста терапія являє собою «двоетапне застосування антиінфекційних препаратів із переходом із парентерального на непарентеральний (зазвичай пероральний) шлях уведення в якомога стисліші терміни з огляду на клінічний стан пацієнта» [45].

При тяжких інфекціях, принаймні на першому етапі лікування, антибіотики слід уводити парентерально (зазвичай внутрішньовенно), тоді як при інфекціях легкого ступеня тяжкості основний шлях уведення антибіотиків – непарентеральний (не в силу клінічної переваги, а тому що зручніше для пацієнта й дешевше). При середньотяжких інфекціях (щонайменше деяких локалізацій) ефективність парентерального шляху введення антибіотиків і прийому їх усередину є зіставною [46].

Ступінчаста терапія надає вигоди як для стаціонарів, так і для пацієнтів. Переваги для лікувальних установ полягають у меншій вартості лікарських форм антибіотиків для прийому всередину, усуненні додаткових витрат на введення парентеральних препаратів, ранній виписці хворого зі стаціонару та зниженні ризику нозокоміальної інфекції. Зменшення кількості ін'єкцій є вигідним для пацієнта (що не лише є комфортнішим, але й асоціюється зі зменшенням ризику постін'єкційних ускладнень), а рання виписка зі стаціонару знижує ризик нозокоміальної інфекції та сприятливо впливає на його психічний стан [45].

Клінічні дослідження свідчать про високу ефективність ступінчастої терапії при інфекціях різних локалізацій, яка не поступається парентеральному введенню антибіотиків упродовж усього курсу АБТ.

Оптимальними медикаментами для використання при ступінчастій терапії виступають препарати, що мають

Таблиця 3. **Застосування антимікробних засобів при захворюваннях печінки**

Уникати при тяжких захворюваннях печінки	Застосовувати в менших дозах при тяжких захворюваннях печінки
Азитроміцин	Кліндаміцин
Амоксицилін/клавуланат	Триметоприм/сульфаметоксазол
Доксициклін	Оксацилін
Кларитроміцин	Рокситроміцин
Метронідазол (антабусний синдром)	Тинідазол
Моксифлоксацин (протипоказання)	Цефтріаксон (за супутньої ниркової недостатності)
Цефотаксим	Еритроміцин (особливо еритроміцину естолат)

Таблиця 4. **Пероральні цефалоспорини III покоління з однаковими чи схожими на інші β-лактами R1 і R2* бічними ланцюгами**

Цефалоспорин	Препарати з однаковим або схожим R1-бічним ланцюгом		Препарати з однаковим або схожим R2-бічним ланцюгом	
	з однаковим R1-ланцюгом	зі схожим R1-ланцюгом	з однаковим R2-ланцюгом	зі схожим R2-ланцюгом
Цефдінір			Цефіксим	
Цефдиторен	Цефподоксим Цефтріаксон Цефотаксим Цефепім	Цефтаролін		
Цефіксим			Цефдінір	
Цефподоксим	Цефдиторен Цефтріаксон Цефотаксим Цефепім	Цефтаролін		

Примітка: **у формуванні імунної відповіді перехресна реактивність із R2-бічним ланцюгом відіграє менш значущу роль, аніж перехресна реактивність із R1-бічним ланцюгом.*

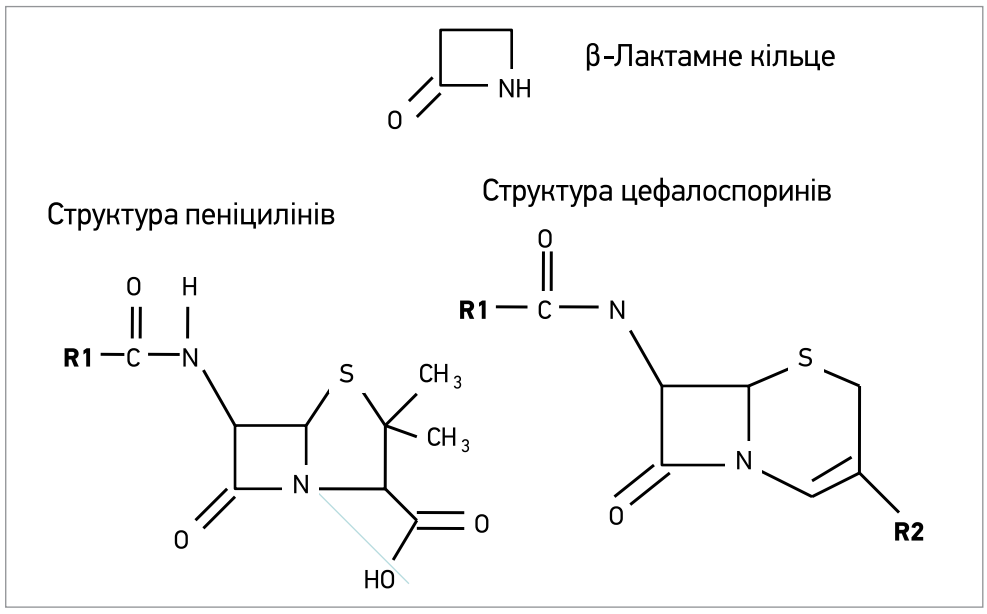


Рис. 6. Структурні відмінності пеніцилінів і цефалоспоринів

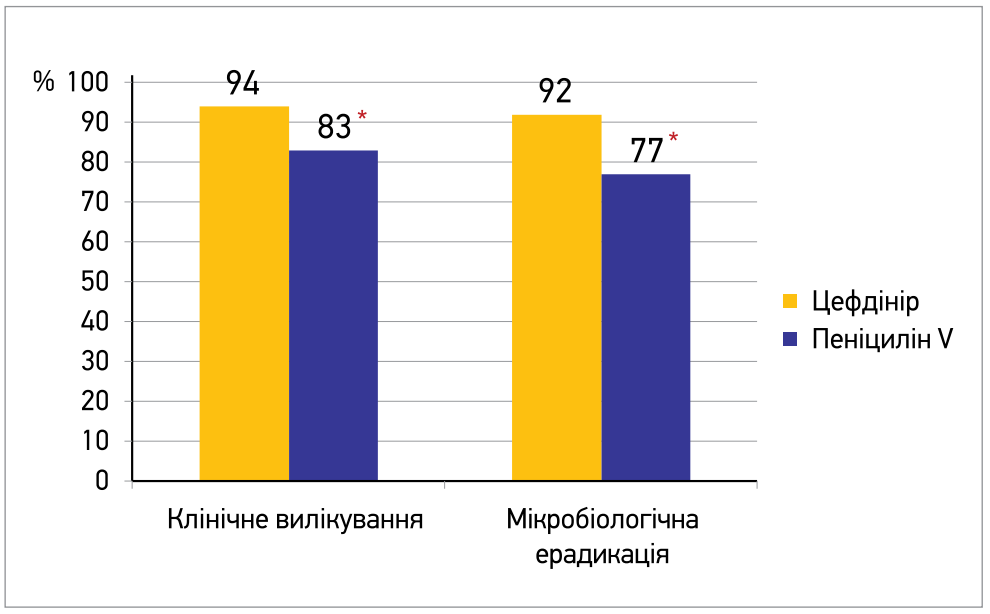


Рис. 7. Клінічна й мікробіологічна ефективність цефдініру та феноксиметилпеніциліну в пацієнтів зі стрептококовим тонзилофарингітом

Примітка: **p=0,0001.*

високу біодоступність (>80%) і хорошу переносимість у разі прийому внутрішньо, ефективність яких підтверджена якісними клінічними дослідженнями, включаючи РКД. Щодо антибіотиків слід уточнити, що препарат для прийому всередину повинен мати спектр дії, зіставний із парентеральним медикаментом, який використовувався раніше, чи виявляти активність щодо виділеного збудника. Сприяють підвищенню комплаєнтності, а тому дуже бажані такі характеристики препарату, як наявність багатьох лікарських форм для прийому всередину (наприклад, таблеток і сиропів) і кратність застосування, що відповідає такій (або менша за неї) при використанні парентеральної форми препарату [46].

Антибіотики з невисокою біодоступністю (тобто часткою від прийнятої всередину разової дози антибіотика, що надійшла до системного кровотоку), наприклад цефдінір, також використовуються для проведення ступінчастої терапії, оскільки значення має абсолютна, а не відносна кількість препарату в системному кровотоку та те, як вона зіставляється з мікробіологічними характеристиками збудника. В експериментальних умовах установлено, що швидкість і вираженість антимікробної активності антибіотиків залежать від складних взаємодій між концентраціями препарату у вогнищі інфекції, бактеріальним навантаженням, фазою бактеріального росту та МПК збудника [47].

Крім того, чутливість патогена до того чи іншого препарату in vitro не є синонімом його ефективності in vivo. Наприклад, клінічний досвід свідчить про субоптимальну ефективність лікування триметопримом/сульфаметоксазолом інфекцій, зумовлених β-гемолітичними стрептококами групи А, незважаючи на високу чутливість цих бактерій до зазначеного препарату [48].

Цефдінір може безперешкодно використовуватися для ступінчастої терапії у хворих з інфекціями дихальних шляхів, а також шкіри та м'яких тканин. Висока ефективність (99% при аналізі «за протоколом») ступінчастої терапії цефтріаксоном (у середньому 3 дні) та цефдініром (у середньому 7 днів) продемонстрована в нещодавньому дослідженні у хворих із гострим пієлонефритом й ускладненими інфекціями сечовивідних шляхів [49]. Цефдінір й інші пероральні цефалоспорини в комбінації з метронідазолом можуть використовуватися для проведення ступінчастої терапії інтраабдомінальних інфекцій у дорослих і дітей віком понад 1 міс, хоча й не є препаратами вибору [50]. А ось застосовувати цефдінір для ступінчастої терапії інфекцій кровотоку, зумовлених ентеробактеріями, ймовірно, не слід [51].

Заключні ремарки

Висока клінічна та/або бактеріологічна ефективність цефдініру підтверджена в численних порівняльних РКД у хворих із гострим бактеріальним риносинуситом, ГСО, гострими стрептококовими тонзилофарингітами, загостреннями ХОЗЛ, позалікарняними пневмоніями, неускладненими інфекціями шкіри та м'яких тканин [52]. Наприклад, при аналізі чотирьох РКД у хворих на гострий тонзилофарингіт, зумовлений β-гемолітичними стрептококами групи А (по два РКД у дітей і дорослих, загалом 2751 пацієнт), у яких порівнювали ефективність 5- або 10-денної терапії цефдініром і 10-денного лікування феноксиметилпеніциліном (пеніциліном V), клінічна та мікробіологічна ефективність цефдініру істотно перевищувала таку в препарату порівняння (рис. 7) [53].

Цефдінір добре переноситься дітьми та дорослими. Побічні ефекти, якщо й виникають, зазвичай нетяжкі та минають самостійно [52]. За даними РКД, частіше за інші НЛЯ зустрічається діарея, котра в дітей реєструється рідше (приблизно у 8% випадків), аніж у дорослих (15%). За нею, за спаданням, у дітей спостерігаються висипання (3%) і блювання (1%), у дорослих – нудота (3%) і головний біль (2%) [54]. Важливо підкреслити смакову привабливість цефдініру, котра, за даними численних досліджень, перевершує таку цефіксиму, азитроміцину, триметоприму/сульфаметоксазолу, кларитроміцину, амоксициліну/клавуланату, цефподоксиму та цефуроксиму [52]. Перевагою цефдініру є й можливість його застосування 1 р/добу.

Як бонус (а не заклик до спільного використання!) можна додати, що цефалоспорини без метилтіотетразолового бічного ланцюга (МТТ) або метилтіодіоксотриазинового кільця (МТДТ), як-от цефдінір, безпечні при використанні з алкоголем [55]. Навпаки, вживання алкоголю при лікуванні цефалоспоринами з МТТ (цефоперазон) або МТДТ (цефтріаксон) підвищує ризик дисульфірамоподібної реакції: почервоніння обличчя, нудоти, головного болю, блювання, болю в грудях, запаморочення, пітливості, спраги, нечіткості зору, слабкості, порушення свідомості, гіпотензії [56].

Висновки

Цефалоспорин III покоління для прийому всередину цефдінір можна порівняти з цефподоксимом за активністю щодо пневмококів, він також перевершує його за активністю щодо піогенних стрептококів і золотистих стафілококів (чутливих до оксациліну). Порівняно з цефдініром і цефподоксимом цефіксим виявляє найменшу активність щодо грампозитивних коків.

Цефдінір поступається цефіксиму та цефподоксиму за активністю щодо гемофільних паличок, а щодо мораксел він зіставний із цефіксимом й істотно перевершує цефподоксим.

Мікробіологічна активність цефдініру перевершує таку цефуроксиму аксетилу щодо золотистих стафілококів (чутливих до метициліну), піогенних стрептококів, гемофільних паличок, мораксел і є зіставною щодо пневмококів (чутливих до пеніциліну).

Показаннями до застосування цефдініру є інфекції верхніх (гострий риносинусит (гайморит), гострий тонзилофарингіт, ГСО) та нижніх дихальних шляхів (загострення ХОЗЛ, позалікарняна пневмонія), а також неускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин. У хворих із тяжкими захворюваннями печінки та в осіб з анамнестичними вказівками на алергію на пеніцилін у разі приєднання зазначених інфекцій цефдінір може розглядатись як препарат вибору. За відсутності «позачергових» показань до застосування цефдініру він використовується як антибіотик, альтернативний препаратам вибору, й застосовується для завершення стартової парентеральної АБТ.

Цефдінір може призначатися в режимі 1 р/добу. Препарат добре переноситься пацієнтами. За смаковою привабливістю він істотно перевершує інші цефалоспорини III покоління для прийому всередину (цефіксим і цефподоксим проксетил), що може мати визначальне значення при виборі антибіотика для ступінчастої терапії в педіатричній практиці.

Список літератури знаходиться в редакції.

Сучасні питання алергології

24-25 червня відбулася онлайн-конференція Dnipro Allergo Summit, присвячена сучасним аспектам діагностики та лікування найпоширеніших алергологічних захворювань. Учасники конференції мали можливість прослухати доповіді провідних українських експертів, які ґрунтуються на положеннях новітніх рекомендацій міжнародних алергологічних товариств. До уваги наших читачів пропонуємо огляд представлених повідомлень.

Віцепрезидент Асоціації алергологів України, заслужений лікар України, доктор медичних наук Лілія Іванівна Романюк ознайомила учасників конференції з новими міжнародними рекомендаціями щодо діагностики та лікування кропив'янки.

– Поширеність кропив'янки становить 15-25% у загальній популяції; її вплив на якість життя не обмежується шкірними проявами. На тлі вираженого свербіння шкіри, що супроводжує це захворювання, часто спостерігаються зниження уваги, порушення сну; суттєво зменшується працездатність. Близько 33% пацієнтів із кропив'янкою скаржаться на депресію, 50% мають тривожні розлади, а 58% хворих – порушення сну.

Тривалий час були відсутні загальноприйняті підходи до діагностики та лікування цього захворювання. Ситуація змінилася, коли 2018 року спільними зусиллями Європейської академії алергії та клінічної імунології, Європейського товариства з алергії та астми, Європейського дерматологічного форуму та Всесвітньої організації з алергії були створені рекомендації щодо визначення, класифікації, діагностики та лікування кропив'янки.

Відповідно до цього документа, кропив'янка характеризується появою спонтанних пухирів, ангіоневротичного набряку чи обох цих симптомів. Пухирі в пацієнтів із кропив'янкою мають три характерні ознаки: центральне набухання мінливого розміру, майже завжди оточене рефлекторною еритемою; відчуття свербіння чи печіння; минущий характер із поверненням шкіри до нормального вигляду в період від 30 хв до 24 год.

Ангіоневротичний набряк у пацієнтів із кропив'янкою характеризується раптовим вираженим набряком нижнього шару дерми та підшкірно-жирової клітковини, що виникає на тлі еритеми чи незміненого кольору шкіри. Набряк інколи болючий, але не свербить; він зникає значно довше, ніж пухирі (до 72 год).

За тривалістю перебігу кропив'янку поділяють на гостру (до 6 тиж) і хронічну (понад 6 тиж); вона може бути спонтанною, тобто не пов'язаною зі впливом конкретного провокувального фактора, й індукованою, тобто зумовленою дією специфічного провокувального фактора.

Для оцінювання активності хронічної спонтанної кропив'янки використовують відповідний індекс – Urticaria Severity Index 7, для розрахунку котрого потрібно полічити кількість пухирів (50 або великі пухирі, що зливаються, – 3 бали) й оцінити вираженість свербіння (легке – 1 бал, середнє – 2 бали, інтенсивне свербіння, що перешкоджає денній активності та сну, – 3 бали). Отже, впродовж дня можливо отримати оцінку симптоматики від 0 до 6 балів. Під час подальшого оцінювання активності хронічної кропив'янки (ХК) використовують суму балів за тиждень (максимум 42 бали).

Метою лікування ХК є повне усунення симптомів. Терапія має включати такі заходи:

- виявлення й усунення основних причин висипань;
- уникнення провокувальних факторів;
- індукція толерантності та/або застосування фармакотерапії для запобігання виділенню та/або впливу медіаторів мастоцитів.

Сучасний алгоритм лікування ХК включає чотири сходинки.

Перша сходинка передбачає стартове призначення антигістамінного препарату (АГП) II покоління. Якщо симптоми зберігаються протягом 2-4 тиж (або, за потреби, раніше), необхідно збільшити дозу препарату, навіть до чотирикратної. Якщо симптоми не зникають упродовж наступних 2-4 тиж або раніше, до АГП II покоління додають омалізумаб. За відсутності адекватного контролю захворювання протягом 6 міс або раніше омалізумаб необхідно замінити на циклоспорин. У разі тяжких загострень ХК рекомендовано застосовувати короткі курси кортикостероїдів.

Міжнародні експерти в лікуванні ХК віддають перевагу АГП II покоління проти АГП I покоління, при цьому не рекомендується застосовувати різні АГП II покоління одночасно.

У дітей використовують таку саму схему лікування та збільшення дози (з корекцією відповідно до віку та маси тіла), що й у дорослих, при цьому слід застосовувати лише препарати з доведеною безпечністю й ефективністю, в тому числі при довготривалому застосуванні. До них належать цетиризин, дезлоратадин, фексофенадин, левоцетиризин, рупатадин, біластин і лоратадин.

Незважаючи на існування досить великої кількості сучасних АГП, більшість пацієнтів незадоволені лікуванням ХК. За даними M. Maurer, 69% хворих продовжують скаржитися на свербіння та фізичний дискомфорт (нічні пробудження, сонливість і зниження життєвого тонусу протягом дня, незадовільний зовнішній вигляд). Зазначені проблеми можливо частково чи навіть повністю вирішити, застосовуючи алгоритм вибору АГП, який запропоновано в міжнародних рекомендаціях із діагностики та лікування кропив'янки (рис.).

Неважко помітити, що абсолютно всі варіанти призначень у лікуванні ХК включають АГП II покоління біластин; цей препарат характеризується швидким початком дії (протягом 1 год після прийому) та тривалою дією (>24 год), не чинить седативного впливу, не зумовлює порушень когнітивних і психомоторних функцій, є незамінним у пацієнтів із супутньою патологією й осіб, які потребують високої концентрації уваги в професійній діяльності та повсякденному житті.

Біластин може покращити ефективність лікування ХК, резистентної до інших АГП. Це було переконливо продемонстровано в дослідженні за участю пацієнтів, у яких лікування такими препаратами, як лоратадин або рупатадин, протягом 2 тиж виявилося неефективним. Перехід на прийом біластину дозою 20 мг/добу протягом 4 тиж дав можливість досягти відмінного ефекту в 72% учасників, доброго ефекту – в 11% пацієнтів (Shigeki Inui, 2019).

Доповідь **завідувачки кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктора медичних наук, професора Валентини Володимирівни Чоп'як** була присвячена діагностиці та лікуванню еозинофільного синдрому (ЕС) в алергологічній практиці.

– Еозинофілія – це збільшення кількості еозинофілів у периферичній крові (>0,5×10^9/л) та/або наявність еозинофільних інфільтратів у тканинах; здебільшого вона є супутнім проявом низки захворювань, але може бути й окремою нозологією.

У разі ушкодження органів використовується термін «гіпереозинофільний синдром». Еозинофілія може мати доброякісний характер – неклональний (реактивний, вроджений, ідіопатичний) або клональний (непластичний).

До неклональних еозинофілій, з якими найчастіше доводиться стикатися лікарю-алергологу, належать:

- алергічні хвороби;
- паразитарні хвороби;
- вроджені імунодефіцити – синдроми Джоба, Омена, Віскотта-Олдріджа тощо;
- гематологічні хвороби – анемія Фанконі, синдром Костмана, гемофагоцитарний синдром;
- системні хвороби сполучної тканини – системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит тощо;
- легеневі синдроми – Леффлера, Чарджа-Стросса, Вегенера тощо;
- серцеві синдроми – хвороба Кімури;
- гастроентерологічні хвороби – еозинофільний езофагіт, хвороба Крона, гастроентерит тощо;
- дерматологічні хвороби – еозинофільний целюліт, гранульома, еозинофільний пустульозний фолікуліт, еозинофільний фасциліт тощо;
- інші – синдром Гудпасчера, саркоїдоз тощо;
- IgG4-захворювання;
- ідіопатичні.

Необхідно також ураховувати, що ЕС інколи розвивається у відповідь на прийом певних лікарських засобів – антибіотиків, сульфаніламідів, аспірину, нестероїдних протизапальних препаратів, солей золота та платини, вітамінів групи В, преднізолону та димедролу.

ЕС може мати загальні прояви (втома, гарячка, пітливість, відсутність апетиту, втрата маси тіла), з боку дихальної системи (задишка, хронічний сухий кашель), шкіри (ангіоневротичний набряк, почервоніння шкіри, кропив'янка, папули та підшкірні вузли, свербіння), травної системи (діарея, біль у животі, виразки слизової, кровотечі, перфорації), нервової системи (зміни поведінки, розлади пам'яті, атаксія, периферична полінейропатія, порушення зору), серцево-судинної системи (порушення ритму та провідності, тромбоемболічні ускладнення,

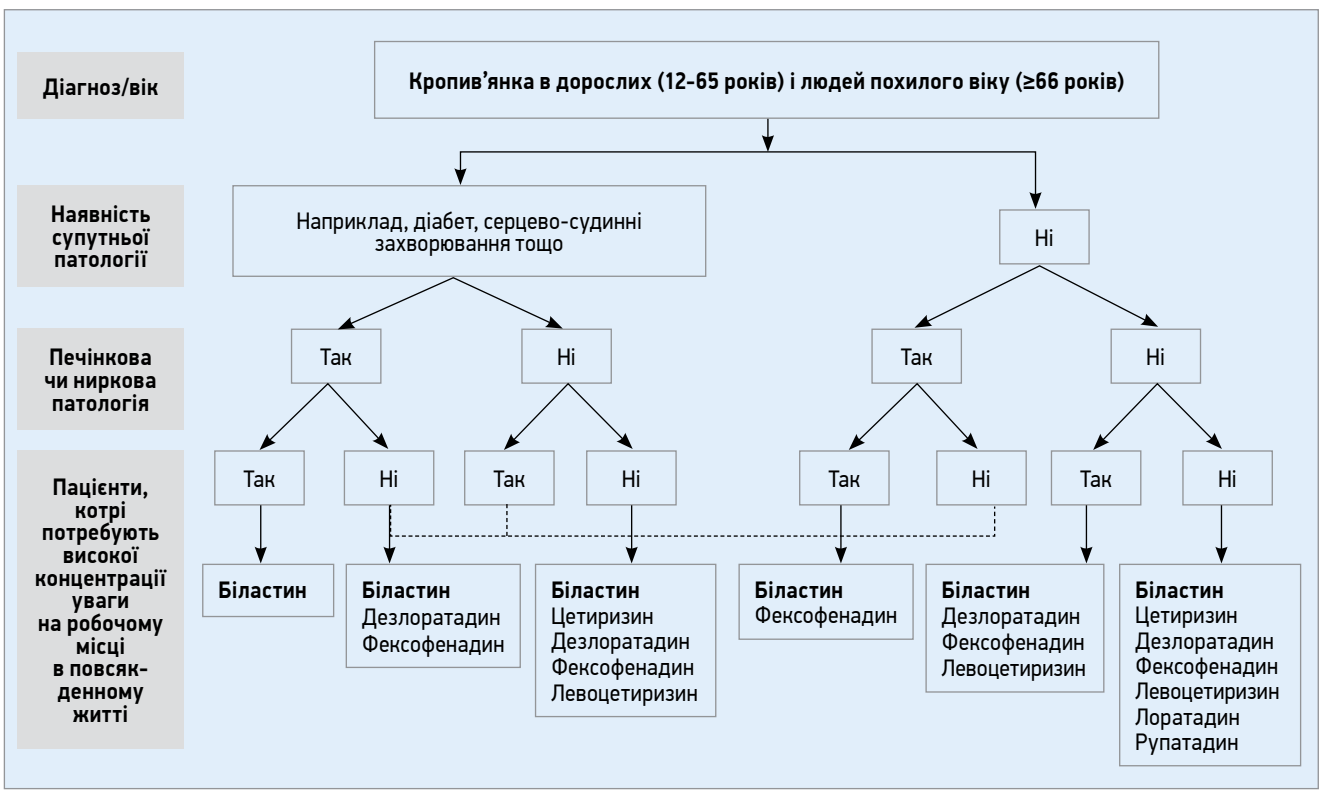


Рис. Алгоритм вибору АГП II покоління з урахуванням профілю пацієнта

серцева недостатність) та інші прояви (збільшення печінки, селезінки, біль у м'язах і суглобах).

Згідно з рекомендаціями Європейської академії алергії та клінічної імунології (EAACI, 2003), діагноз ЕС підтверджується за наявності ≥4 таких критеріїв:

- стійка та тривала абсолютна еозинофілія (>0,5×10^9/л протягом 6 міс);
- молодий вік;
- тривала гарячка;
- зниження маси тіла;
- прояви системних васкулітів;
- фіброзувальний альвеоліт, гепатомегалія, спленомегалія, фіброзувальний ендоміокардит;
- дифузні та вогнищеві ураження центральної нервової системи (ЦНС);
- анемія.

Лікування ЕС має бути спрямоване на пригнічення утворення еозинофілів, продуктів їх активування. З цією метою застосовують глюкокортикоїди, АГП, мієлосупресивні медикаменти, α-інтерферон, алотрансплантацію стовбурових клітин. Звісно, необхідно ефективно лікувати основне захворювання, що зумовило еозинофілію.

АГП при лікуванні ЕС необхідно призначати у великих дозах, тому питанням безпеки та впливу на психомоторні функції варто приділяти належну увагу. Можливість тривалого застосування великих доз біластину була добре вивчена на моделях лікування ХК.

Наразі проведено чимало досліджень, які демонструють ефективність біластину в лікуванні ЕС і його окремих форм. Зокрема, описано випадок успішного лікування біластином ЕС, який виник на тлі прийому сечогінних препаратів у пацієнта із серцевою недостатністю (Sugita K., Yamamoto O., 2018), IgG4-захворювання в дитини з ЕС (Zhou Li et al., 2019) тощо.

На базі Західноукраїнського медичного центру клінічної імунології та алергології починаючи з 2000 року було проліковано 296 пацієнтів з ЕС; у 59,8% випадків причиною його розвитку були алергологічні захворювання, у 36,2% – автоімунні. Протягом останніх 3 років для лікування ЕС ми використовуємо тривале призначення АГП II покоління, зокрема біластину, у великих дозах. За умови легкого ЕС застосовуємо монотерапію АГП II покоління, середнього та тяжкого ЕС – АГП II покоління в поєднанні з глюкокортикоїдами. Переконливий клінічний і лабораторний ефект було отримано в 78,7% випадків. При реактивному ЕС, зумовленому алергічним та автоімунними захворюваннями, тривалість призначення АГП II покоління становила від 6 до 24 міс. Якщо стартова терапія біластином у стандартних дозах не забезпечувала бажаного ефекту протягом місяця, дозу поступово збільшували до 80 мг/добу. Надалі цю дозу можна поступово зменшувати, орієнтуючись на динаміку симптомів протягом 1-1,5 років (до стандартної дози 20 мг/добу).

Заступник директора Центру алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук Інна Володимирівна Гогунська розповіла про ведення хворих з алергічним ринітом (АР) в умовах пандемії COVID-19.

– Удосконалення діагностики АР залишається актуальним питанням. Особливо це стосується тих випадків, коли в лікаря немає можливості виконати прик-тест. Складно встановити діагноз, орієнтуючись лише на симптоми й анамнестичні дані.

В одному з європейських досліджень було показано, що серед 4643 пацієнтів, які отримували АГП із приводу АР, лише 35% дійсно мали це захворювання. Наведені дані підтверджують складність діагностики алергологічних захворювань. Ситуація ускладнюється в разі поєднання АР із ринітом іншої етіології (наприклад, інфекційним ринітом).

Близько 80% хворих на АР сенсибілізовані до кількох алергенів (у середньому до 3). Симптоми полісенсибілізації можуть посилюватися, перевищуючи симптоматичний поріг у пацієнтів. У зв'язку з цим важливо виявити всі сенсибілізувальні агенти. Необхідно враховувати, що зі збільшенням кількості сенсибілізацій ризик розвитку алергічних захворювань істотно зростає.

Адекватне дослідження алергії є передумовою для оптимального виключення контакту з алергеном, медикаментозної терапії та імунотерапії, тому діагностичний алгоритм обов'язково має включати вивчення анамнезу цього захворювання, проведення шкірних прик-тестів, IgE-специфічних і провокаційних тестів.

Пандемія COVID-19 дещо обмежила можливості застосування ін'єкційної алергеноспецифічної імунотерапії (ACIT). Це єдиний метод терапії алергічних захворювань, здатний модифікувати перебіг АР. ACIT може бути продовжена в пацієнтів без клінічних симптомів й ознак COVID-19 або інших інфекцій і без анамнезу SARS-CoV-2 чи контакту з хворим на COVID-19, підтвердженого протягом 14 днів.

Немає необхідності відміняти інтраназальні кортикостероїди (ІКС) у пацієнтів з АР під час пандемії COVID-19 навіть у разі можливого контакту з інфікованими особами. Терапія цими препаратами дає змогу підтримувати високий протизапальний ефект і контролювати симптоми АР.

Згідно з рекомендаціями ARIA, препаратами першої лінії в лікуванні АР є АГП II покоління (пероральні або інтраназальні) й ІКС. Починають терапію з АГП II покоління, спостерігаючи за ефективністю впливу на симптоми. Якщо цього недостатньо та перебіг АР розцінюється лікарем як помірний або тяжкий, до схеми терапії додають ІКС. Ці дві групи препаратів ефективно впливають на всі основні симптоми АР, швидко усуваючи ринорею, чхання, свербіння в носі й очні симптоми. Значною проблемою при застосуванні АГП I покоління є седативні властивості цих препаратів (сонливість, порушення працездатності), пов'язані з пригніченням гістамінових рецепторів у ЦНС. Тому в терапії першої лінії рекомендовано застосовувати АГП без седативного потенціалу. Зв'язування H_1-рецепторів ЦНС (H_1RO) є показником седативного потенціалу АГП, що корелює з даними, отриманими в клінічних дослідженнях. В одному з досліджень було показано H_1RO для 21 представника групи АГП. Залежно від отриманого результату АГП було розподілено на неседативні, менш седативні та седативні. У групі неседативних АГП біластин за рівнем H_1RO був охарактеризований як такий, що не чинить впливу на функцію головного мозку. Автори також зазначили, що в добре контрольованих дослідженнях було показано: навіть у дозі, вдвічі більшій за стандартні, – 20 мг – біластин не призводить до порушення психомоторної функції та не впливає на навички керування автомобілем (Kawauchi H. et al., 2019).

Доцент кафедри фтизіатрії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, кандидат медичних наук Артемій Євгенійович Богомолов розповів про новітні тенденції в діагностиці та лікуванні локального АР (ЛАР).

– ЛАР є фенотиповим різновидом АР, який характеризується певними особливостями перебігу та підходами до лікування. Загалом пацієнти з ЛАР мають ті самі симптоми риніту, що й хворі на класичний АР (ринорея, чхання, свербіння й закладеність носа). При цьому специфічні IgE продукуються місцево, що зумовлює негативні результати застосування з діагностичною метою шкірного тестування методом прик-тесту з екстрактами алергенів і лабораторних методів визначення специфічних IgE в сироватці крові. Цим пояснюється підсилення значущості використання в таких пацієнтів провокаційних назальних тестів, які, втім, у нашій країні застосовуються вкрай рідко. Вважають, що в осіб із ЛАР спостерігається лише місцева продукція алергеноспецифічних антитіл, що підтверджується даними специфічних методів діагностики (назальний провокаційний тест із підозрюваним алергеном, акустична ринометрія та/або назальна пікфлуометрія).

Справжня поширеність ЛАР наразі невідома, адже тривалий час він вважався рідкісним захворюванням, поки C. Rondon і співавт. (2012) не діагностували в групі з 428 пацієнтів із ринітами у 25,7% випадків ЛАР, у 63,1% – АР і в 11,2% – неалергічний риніт. Дещо пізніші дослідження також вказують, що в дорослих понад 25% випадків риніту та 47% випадків неінфекційного/неалергічного риніту можуть бути віднесені до ЛАР.

У розвитку ЛАР доведена етіологічна значущість кліщів *Dermatophagoides pteronyssinus*, пилку лугових трав й оливи (Olea europaea). До можливих причин появи ЛАР у дітей і дорослих можна віднести також грибкові (*Alternaria alternata*), епідермальні алергени (алерген кота), пилок дерев і бур'янів. Здатність інших алергенів індукувати розвиток ЛАР поки що вивчена недостатньо, але встановлено, що полісенсибілізація до алергенів характерніша для пацієнтів з АР, аніж із ЛАР. У цьому випадку ЛАР можна вважати початковою стадією АР, що узгоджується з концепцією атопічного маршу.

У деяких пацієнтів із неалергічним ринітом і негативними результатами специфічного алергологічного обстеження результати шкірних і лабораторних тестів з алергенами з часом стають позитивними. Цілком імовірно, що принаймні в частини пацієнтів із ЛАР згодом розвивається класичний АР із позитивними шкірними пробами на алергени та появою специфічних IgE в сироватці крові.

Симптоми ЛАР розвиваються зазвичай у дорослому віці, можуть мати цілорічний або сезонний характер, тому щодо ЛАР може бути застосована та сама класифікація, що й у разі звичайного АР. Більшість пацієнтів із ЛАР мають середньотяжкі симптоми АР, що супроводжуються у 25-57% хворих симптомами кон'юнктивіту, а в 33-47% поєднуються з бронхіальною астмою.

Діагностика ЛАР пов'язана з певними труднощами, оскільки існує багато видів неалергічних неінфекційних ринітів, під маскою яких він може приховувати свій перебіг. ЛАР слід запідозрити, якщо в пацієнта в анамнезі є вказівки на зв'язок з екзоалергенами, що досить легко можна простежити при сезонній алергії, але важко – при цілорічних симптомах риніту. Персистентні цілорічні симптоми риніту й негативні результати традиційного специфічного алергологічного обстеження є приводами для цілеспрямованого виявлення ЛАР.

В основі діагностики ЛАР лежить проведення назального провокаційного тесту з алергеном і визначення специфічних IgE у змивах із носа. Визначення специфічних IgE в рідині назального лаважу (особливо після природної чи штучної провокації алергеном) є корисним інструментом діагностики локальної сенсибілізації. Цей діагностичний тест in vitro має високу специфічність, але низьку чутливість (22-40%), що зумовлено насамперед ефектом розведення.

Терапія хворого на ЛАР принципово не відрізняється від лікування пацієнта зі звичайним АР. Це елімінаційні заходи, спрямовані на скорочення контакту з причинно-значущими алергенами, фармакотерапія й ACIT. Однак на сьогодні відсутній достатній досвід проведення ACIT при цій формі АР.

Препаратами першої лінії в лікуванні ЛАР є АГП II покоління або ІКС. За умови недостатньої відповіді на монотерапію рекомендується призначити комбіновану фармакотерапію.

Не варто застосовувати АГП I покоління, оскільки (крім седативного ефекту) вони чинять негативний вплив на фази сну. Незважаючи на зростання тривалості сну, пацієнт елементарно не висипається. Приєднання седативного ефекту значно зменшує швидкість реакції на зовнішні фактори. За даними Weder і співавт., на тлі прийому АГП I покоління фіксується більше випадків порушень правил дорожнього руху (виїздів на зустрічну смугу), ніж після вживання алкоголю.

Одним із нових представників АГП II покоління є біластин. Препарат характеризується найбільш селективним інгібуванням H_1-рецепторів гістаміну та найменшим ризиком побічних ефектів порівняно з іншими представниками цього класу (частота побічних ефектів зіставна з плацебо). Крім того, біластин забезпечує найшвидший розвиток максимального ефекту (1-1,3 год) і найтривалішу дію (>24 год) після прийому препарату. На відміну від інших представників АГП II покоління біластин не взаємодіє з іншими лікарськими засобами, що має важливе значення в лікуванні пацієнтів із поєднаною патологією.

Біластин метаболізується без участі цитохрому P450, тому не потребує корекції дози при патології печінки та нирок, а також у пацієнтів похилого віку. В Україні біластин доступний у формі таблеток 20 мг, які можуть застосовуватися в дорослих і дітей віком від 12 років, а також у формі таблеток 10 мг, які диспергуються в ротовій порожнині, що показані до застосування в дітей віком від 6 до 12 років і масою тіла не менш ніж 20 кг.

Ефективність інгібіторів лейкотрієнових рецепторів у лікуванні ЛАР вивчена недостатньо. Найближчим часом слід очікувати нових повідомлень про ефективність використання ACIT у терапії цього захворювання.

Отже, лікування алергічних захворювань може бути досить складним викликом для лікаря. Використання міжнародних рекомендацій і сучасних препаратів дає змогу суттєво покращити як ефективність терапії, так і прихильність до неї. Сподіваємося, що надана інформація буде корисною для лікарів і сприятиме їхньому професійному розвитку.

Підготував ***В'ячеслав Килимчук***

С.В. Бондарчук, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Приховані та наявні прояви залізодефіцитної анемії в щоденній практиці лікаря

С.В. Бондарчук

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), близько 10% мешканців Європейського регіону та 30% світової популяції мають анемію. Сьогодні на залізодефіцитну анемію (ЗДА) страждають 1,62 млрд осіб, що становить 24,8% населення світу. Дефіцит заліза спричиняє низку негативних наслідків, тому вчасна діагностика й адекватна корекція цього порушення набувають важливого значення.

Роль заліза в організмі людини складно переоцінити, адже завдяки йому підтримуються транспорт кисню; тканинне дихання; функція міокарда й інших м'язів; проліферація та диференціювання клітин; клітинний і гуморальний імунітети; біосинтетичні процеси, енергетичний обмін, функція дофамін-, серотонін-, і ГАМК-ергічної систем; регуляція когнітивних функцій, емоціонального тонусу, циркадних ритмів, сну.

Джерелом надходження заліза в організм є харчові продукти, проте достатній його вміст у раціоні не гарантує відсутності анемії. Насамперед це стосується випадків мальабсорбції заліза, посиленого використання заліза організмом – втрата епідермісу та волосся, виділення із сечею та калом, фізичні навантаження, посилене потовиділення, інтенсивне зростання (дитячий і підлітковий вік), вагітність і лактація, пухлини (доброякісні та злоякісні), будь-які крововтрати.

Діагностика дефіциту заліза

Діагностувати явну ЗДА нескладно, маючи показники загального аналізу крові; про її наявність свідчить зниження рівня гемоглобіну нижче нижньої межі норми, гіпохромний кольоровий показник (КП <0,85), зниження середнього об'єму еритроцитів (MCV <85 мкм^3). «Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Залізодефіцитна анемія» (Наказ МОЗ України від 02.11.2015 № 709, перегляд 2018 року) передбачає для встановлення діагнозу ЗДА обов'язкове визначення рівня феритину в сироватці крові. Його норма для дорослих становить 15-30 мкг/л, для дітей – 10-12 мкг/л. Зниження рівня феритину свідчить про виснаження депо заліза в організмі, а також є доказом того, що причиною анемії є саме дефіцит заліза. Визначення рівня феритину дає змогу діагностувати дефіцит заліза ще на етапі преанемії та вчасно розпочати лікування.

Розглянемо докладніше алгоритм діагностики ЗДА. Якщо КП <0,85 і MCV <85 мкм^3, необхідно визначити рівень феритину. Якщо рівень феритину становить <30 мкг/л, встановлюється діагноз ЗДА; якщо він у межах 30-100 мкг/л, це означає, що наявна ЗДА в поєднанні з анемією запального чи злоякісного генезу; якщо показники вищі за 100 мкг/л, спостерігається гіпохромна анемія іншого генезу (дефіцит заліза відсутній).

Етіологія ЗДА

Основними етіологічними чинниками виникнення анемії є хронічні крововтрати, зокрема маткові та шлунково-кишкові кровотечі. Також анемію можуть спричиняти паразитарні захворювання (як-от анкілостомідоз), крововтрати в замкнені порожнини тіла з подальшим порушенням реутилізації заліза (ендометріоз, ізольований легеневий гемосидероз, синдром Гудпасчера тощо), гематурія при хворобах нирок і сечовивідних шляхів (гломерулонефрит, полікістоз, амілоїдоз нирок, туберкульоз, рак сечового міхура та ін.), геморагічні діатези, носові кровотечі (наприклад, хвороба Ослера, геморагічний діатез, артеріальна гіпертензія), ятрогенні крововтрати (гемоексфузії в пацієнтів із поліцитемією, гемодіаліз, донорство).

Поширеною причиною дефіциту заліза є розлади харчової поведінки. Недостатнє харчування й анорексія завжди зумовлюють дефіцит заліза й інших нутрієнтів. На жаль, анорексію (попри її широку розповсюдженість серед молодих жінок і дівчат) досить складно діагностувати. Такі особи неохоче розповідають про свою проблему, тому лікарю слід звертати увагу на поведінку під час збору анамнезу, габітус, наявність сидеропенічних ознак, відсутність менструацій. Також пацієнтці слід запропонувати пройти тест EAT-26 (Eating Attitudes Test), який дає змогу визначити ставлення до їжі.

Клінічне значення дефіциту заліза в патогенезі серцево-судинних захворювань

Дефіцит заліза спричиняє розвиток і прогресування багатьох захворювань. Доведено, що ЗДА зумовлює прогресування хронічної коронарної хвороби серця, серцевої недостатності, судинної енцефалопатії, аритмій. У результаті розвитку анемії збільшується частота когнітивних порушень у чоловіків старшого віку (55,6% в осіб з анемією та 34,4% в осіб без анемії) й жінок похилого віку (47,5% в осіб з анемією та 40,1% в осіб без анемії).

Анемія асоціюється з достовірним збільшенням ризику повторних госпіталізацій із приводу серцевої недостатності та погіршує прогноз виживаності. Не дивно, що в сучасних рекомендаціях із лікування серцевої недостатності окремий розділ присвячено саме ЗДА. Вміст заліза в організмі суттєво впливає на стан міокарда. Залізо входить до складу залізовмісного білка міоглобіну, а синтез енергетичних молекул залежить від функції залізовмісних ферментів мітохондрій і кисню. У результаті порушення трофіки міокарда розвиваються дилатація порожнин серця, мітральна регургітація, ортостатична гіпотензія, тахікардія як компенсаторний механізм гіпоксії, артеріальна гіпертензія, погіршення коронарного забезпечення. Відсутність етіологічного лікування серцевої недостатності спричиняє низьку прихильність до лікування серцево-судинної патології. Саме тому в рекомендаціях з обстеження та лікування пацієнтів із серцевою недостатністю звертається увага на необхідність перевірки рівня не тільки гемоглобіну, а й феритину. Наявність цієї інформації дає можливість ідентифікувати деякі ушкодження міокарда. Так, низький рівень феритину свідчить про дефіцит заліза, високий його рівень із високою достовірністю вказує на запальні ураження міокарда чи гемохроматоз.

Дефіцит заліза й ожиріння

Існує тісний взаємозв'язок між дефіцитом заліза й ожирінням. Ожиріння часто є результатом харчування з недостатнім умістом заліза. Оскільки дефіцит залізовмісних ферментів призводить до зниження інтенсивності ліполізу, такі пацієнти тяжко втрачають вагу. А такі прояви залізодефіциту, як утома, загальна слабкість, запаморочення, серцебиття та задишка, значно обмежують фізичну активність. Тривожно-депресивні розлади, що розвиваються внаслідок сидеропенії, хворі регулярно «заїдають».

Ожиріння зумовлює зменшення засвоєння заліза ентероцитами та вивільнення його з макрофагів. Виникає класичне хибне коло, розірвати котре не так і просто.

На перший погляд, доцільною є рекомендація нормалізувати масу тіла. Проте суворі дієти, медикаментозні засоби для схуднення, баріатрична хірургія знижують засвоєння заліза, тому лікування ожиріння доцільно поєднувати з додатковим застосуванням препаратів заліза.

Дефіцит заліза та цукровий діабет

Поєднання дефіциту заліза та цукрового діабету (ЦД) є потужним фактором ліпопероксидації мембран і суттєво збільшує ризик злоякісних пухлин. Неалкогольна жирова хвороба печінки, що часто супроводжує ЦД, розлади травлення внаслідок діабетичної нейропатії порушують засвоєння та транспорт заліза, тоді як потреба заліза в пацієнтів із ЦД є досить високою. Зокрема, це збільшення потреби на додатковий еритропоез, оскільки частина гемоглобіну, що перетворюється на глікований гемоглобін, не бере участі в транспортуванні кисню.

Слід зазначити, що анемія в аналізі крові в осіб із некомпенсованим діабетом може бути прихованою за рахунок згущення крові. У пацієнтів з анемією глікований гемоглобін не можна використовувати як критерій компенсації ЦД.

Дефіцит заліза та репродуктивна функція

Дефіцит заліза є досить частою причиною безпліддя. Відомо, що ЗДА на 60% знижує ймовірність запліднення, включаючи й екстракорпоральне запліднення. Дефіцит заліза пов'язаний із ризиком раннього переривання вагітності та передчасних пологів, фетоплацентарної недостатності, затримки внутрішньоутробного розвитку плода, кровотечі в пологах, інфекційних ускладнень. Новонароджені діти часто мають низьку масу тіла та відстають у розумовому й фізичному розвитку від однолітків.

Потреба в залізі під час гестації зростає до 800-1200 мг. Ранній гестоз і препарати, що призначають за ускладненого перебігу вагітності (препарати кальцію й магнію, аспірин), порушують засвоєння заліза та поглиблюють проблему.

Дефіцит заліза та здоров'я жінки

У жінок дефіцит заліза трапляється в 6 разів частіше, ніж у чоловіків. Навіть нормальні менструальні втрати протягом багатьох років можуть спричинити розвиток і поглиблення негативного балансу заліза. Ситуація погіршується в разі аномальних маткових кровотеч унаслідок патології статевих органів, порушень гемостазу.

Наслідком анемії є не тільки косметичні дефекти (прояви сидеропенії), а й емоційна нестабільність, тривожні та депресивні розлади, передменструальний синдром.

Жінка, котра планує вагітність, а також жінка після виписки з перинатального центру має перебувати під наглядом сімейного лікаря. Як прегравідарна підготовка за 3 міс до запланованої вагітності необхідне додаткове призначення препаратів заліза. Якщо рівень феритину в межах норми, додаткове щоденне надходження елементарного заліза має становити 60 мг на весь період прегравідарної підготовки, вагітності та лактації. У разі зниження рівня феритину чи анемії дозу необхідно збільшити до 100-200 мг до нормалізації рівня феритину. Надалі призначають щоденну підтримувальну дозу (60 мг). Неліквідований дефіцит заліза в матері зумовлює розвиток ЗДА в новонароджених і дітей.

Анемія та COVID-19

Метааналіз 4 великих досліджень за участю хворих на COVID-19 (n=1210) показав, що анемія тісно корелює з тяжкістю перебігу коронавірусної інфекції. На основі отриманих результатів науковці зробили такі висновки:

– всім хворим на COVID-19 необхідно вимірювати та моніторувати рівень гемоглобіну;
– прогресивне зниження гемоглобіну може свідчити про негативну динаміку хвороби;
– негайно слід провести дослідження, щоби з'ясувати, чи допоможе переливання крові запобігти тяжкому перебігу хвороби та смерті.

Патогенез анемії, що виникає при COVID-19, наразі недостатньо вивчений, однак її корекція вважається необхідною стратегією поліпшення прогнозу. У період пандемії COVID-19 доцільно завчасно проводити скринінг груп ризику щодо ЗДА та здійснювати превентивне лікування дефіциту заліза. Це дасть змогу уникнути виконання гемотрансфузій і можливого розвитку тяжких форм інфекції.

Лікування дефіциту заліза

Лікування ЗДА проводять згідно з Наказом МОЗ України від 02.11.2015 № 709. Корекцію дефіциту заліза рекомендують здійснювати за допомогою препаратів двовалентного заліза для перорального застосування. Лікування має на меті не тільки нормалізувати рівень гемоглобіну, а й накопичити достатній запас заліза в депонованому вигляді (нормалізація рівня феритину). Саме тому тривалість прийому препарату заліза має становити не менш як 3-6 міс. Щодо осіб групи ризику, в яких причину посиленої втрати заліза не усунуто, рекомендується надалі проводити підтримувальну (протирецидивну) терапію протягом 7-10 днів щомісяця.

Не слід побоюватися передозування пероральними препаратами заліза. Ступінь засвоєння заліза пропорційний кількості вільного трансферину, присутнього в капілярах ворсинок кишечнику. При насиченні організму залізом уміст вільного трансферину зменшується, тому засвоєння заліза зі шлунково-кишкового тракту знижується до норми. Пероральний прийом препаратів заліза однаково ефективний із парентеральним, але не спричиняє передозувань, фатальних побічних ефектів і безпечний для плода.

Добре зарекомендувавшим себе препаратом двовалентного заліза для лікування ЗДА є Сорбіфер Дурулес; його таблетка містить 100 мг елементарного двовалентного заліза в поєднанні з 60 мг аскорбінової кислоти, що сприяє покращенню засвоєння заліза. Завдяки сучасній технології уповільненого вивільнення залізо рівномірно всмоктується протягом 6 год, тим самим зменшує подразнення слизової оболонки кишечнику та сприяє підвищенню прихильності до лікування.

Терапія препаратом Сорбіфер Дурулес характеризується хорошою динамікою гематологічних показників, забезпечує середній приріст рівня гемоглобіну до 40 г/л за 4 тиж. Також накопичено багаторічний досвід застосування препарату для профілактики та лікування залізодефіцитних станів, у тому числі у вагітних і жінок, які годують груддю.

Отже, дефіцит заліза залишається актуальною проблемою для всіх вікових груп, істотно впливає на репродукцію та розвиток дитини, виникнення та перебіг патології внутрішніх органів. Ефективно та безпечно лікувати анемію можливо за допомогою сучасного препарату Сорбіфер Дурулес, який відповідає вимогам ВООЗ і міжнародним рекомендаціям.

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 2010–2018 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

EGIS

НІКСАР®

Неседативний антигістамінний препарат для усунення симптомів сезонного та цілорічного алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки*

1* ТАБЛЕТКА НА ДОБУ

БІЛАСТИН ПОКРАЩУЄ ЯКІСТЬ ЖИТТЯ [1-3]

- Біластин — сучасний H_1-антигістамінний препарат 2-го покоління [4]
- Ефективний для симптоматичного лікування алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки [5, *]
- Швидкий початок та тривалий період дії [6]
- Відсутність седативної дії: сонливість і втома на рівні плацебо *,**
- Покращує якість життя, що пов'язана зі станом здоров'я (HRQoL: Health-Related Quality of Life) у пацієнтів як з АР, так і з ХК [2, 3]
- Відсутність метаболізму (CYP450) *,***
- Не існує значимої взаємодії з іншими препаратами, яка впливає на безпеку *
- Один з найнижчих показників зайнятості H_1-рецепторів у мозку у порівнянні з іншими H_1-АГП 2-го покоління [7, 8]
- Коригування дози не потрібне пацієнтам похилого віку та пацієнтам з порушеною функцією нирок **** або печінки *
- Не впливає на здатність керування автотранспортом [9, 10, *, #, ##]
- Не впливає на психомоторні функції [11, *, ##, ###]
- Не впливає на психомоторні функції після одночасного прийому з алкоголем [12, *, ##, +]
- Не зареєстровано клінічно значимого подовження інтервалу QTc або інших серцево-судинних ефектів 13, *, ++

* Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® від 21.08.2019. ** У клінічних дослідженнях. Побічні реакції: сонливість - часто (≥ 1/100 і < 1/10), втомлюваність - іноді (≥ 1/1 000 і < 1/100) *. *** Дослідження in Vitro*. ****** Потрібно уникати одночасного застосування інгібіторів Р-глікопротеїнів у пацієнтів з порушенням функції нирок помірного до важкого ступеня тяжкості *.** # У клінічному дослідженні. Проте пацієнтів слід інформувати про те, що в окремих випадках препарат може викликати сонливість і, таким чином, впливати на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами *. ## Ліцензована доза біластину в Євросоюзі та Україні становить 20 мг один раз на добу *. ### У клінічних дослідженнях *. + У порівнянні плацебо плюс алкоголь *. ++ У клінічних дослідженнях. Подовження інтервалу QT на електрокардіограмі: іноді (≥ 1/1,000 to < 1/100)*. [1.] Jáuregui I et al. J Investig Allergol Clin Immunol. 2011;21 Suppl 3:16-23. [2.] Bachert C et al. Allergy. 2009;64:158-65. [3.] Zuberbier T et al. Allergy. 2010;65:516-28. [4.] Zuberbier T et al. Allergy. 2018;73:1393-1414. [5.] Scaglione F. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2012;16:1999-2005. [6.] Horak F, et al. Inflamm Res. 2010; 59:391-398. [7.] Jauregui I, et al. Expert Opin Drug Saf. 2016;15:89-98. [8.] Farre M, et al. Br J Clin Pharmacol. 2014;78:970-980. [9.] Conen S et al. J Psychopharmacol. 2011;25:1517-23. [10.] Demonte A et al. Eur Rev Pharmacol Sci. 2018;22(3):820-828. [11.] Garcia-Gea C et al. J Clin Psychopharmacol. 2008;28:675-85. [12.] Garcia-Gea C et al. Hum Psychopharmacol. 2014;29:120-32. [13.] Tyl B et al. J Clin Pharmacol. 2012;52:893-903.

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

Склад. 1 таблетка містить біластину 20 мг. **Фармакотерапевтична група.** Антигістамінні засоби для системного застосування. Біластин. Код АТХ R06A X29. **Показання.** Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) та кропив'янки. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини (біластин) або до будь-якої з допоміжних речовин. **Побічні реакції.** У ході клінічних досліджень у пацієнтів, які страждали від алергічного ринокон'юнктивіту або хронічної ідіопатичної кропив'янки, побічні дії на тлі застосування біластину в дозі 20 мг виникали приблизно з тією ж частотою, що й на тлі застосування плацебо (12,7 % та 12,8 %). Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування препарату. **Виробники.** Менаріні-Фон Хейден ГмбХ. А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. **Місцезнаходження.** Лейпцігер штрасе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина. Віа Кампо ді Піле, 67100 Л`Аквіла (АК), Італія.
Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату НІКСАР® від 21.08.2019 № 1860 Р.П. № UA/13866/01/01

UA_NIX-008-2019_V1_Press. Затверджено до друку 11.10.2019.

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ».
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 354-17-17, факс: (044) 354-17-18

BERLIN-CHEMIE MENARINI