



№ 19 (555) 2023 р.
Передплатний індекс 35272



ISSN 2412-4451

Здоров'я України

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



Академік НАМН України
Юрій Караченцев



Новітні стандарти
ведення цукрового діабету



Читайте в рубриці **Ендокринологія**
на сторінці **12**

Кандидат медичних наук
Юлія Мазур



«Плавник акули» на ЕКГ
як предиктор
летального наслідку

Читайте на сторінці **30**

Доктор медичних наук, професор
Павло Бездітко



Первинна
закритокутова глаукома



Читайте в рубриці **Офтальмологія**
на сторінці **22**

L-ТИРОКСИН

Левотироксину натрію

50/75/100/125/150 мкг

БЕРЛІН-ХЕМІ

БЕЗ
лактози¹⁻⁴

Стабільність дози⁵ проти гіпотиреозу¹⁻⁴

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

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

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

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

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

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

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Тиреоїдні гормони. Код АТХ Н03А А01.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Нелікований гіпертиреоз будь-якого походження. Нелікована недостатність кори надниркових залоз. Нелікована гіпофізарна недостатність (це призводить до недостатності кори надниркових залоз, що потребує лікування). Гострий інфаркт міокарда. Гострий міокардит. Гострий панкреатит. Під час вагітності одночасне застосування левотироксину і будь-якого тиреостатичного засобу протипоказане.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Показання.
L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ:
доброякісний зоб з еутиреїдним станом функції щитовидної залози; профілактика рецидиву зоба після резекції зоба з еутиреїдним станом функції щитовидної залози; замісна терапія при гіпотиреозі різної етіології; допоміжний засіб для тиреостатичної терапії гіпертиреозу після досягнення еутиреїдного функціонального стану; супресивна та замісна терапія раку щитовидної залози, головним чином після тиреоїдектомії. Для L-ТИРОКСИН 100/150 БЕРЛІН-ХЕМІ: як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії.

Обов'язково уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарських засобів L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.Л. № UA/8133/01/01 та № UA/8133/01/02 від 12.10.2020 № 2313, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.Л. № UA/8133/01/03, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.Л. № UA/8133/01/04, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.Л. № UA/8133/01/05 від 12.10.2020 № 2313, а саме з повним переліком протипоказань, побічних реакцій та особливостей застосування.

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

1. Інструкції для медичного застосування препаратів L-ТИРОКСИН 50/100 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 № 2313.
2. L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 № 2313.
3. L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 № 2313.
4. L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 № 2313.
5. Patel H, Stalcup A, Dansereau R, Sakr A. The effect of excipients on the stability of levothyroxine sodium pentahydrate tablets. Int J Pharm. 2003 Oct 2;264(1-2):35-43. doi: 10.1016/s0378-5173(03)00387-9. PMID:12972334.

UA_THY_02-2022_V1_PRESS. Матеріал затверджено 04.02.2022.

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

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

Сіофор®

МЕТФОРМІНУ ГІДРОХЛОРИД

МЕТФОРМІН – ПЕРЕВАЖНИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПОЧАТКОВОЇ ТЕРАПІЇ ЦД 2 ТИПУ^{1,2}

Зменшує продукцію глюкози печінкою³

Сповільнює всмоктування глюкози
в кишечнику³

Покращує утилізацію глюкози
тканинами³

Понижує рівень загального
холестерину, ХС ЛПНЩ
та тригліцеридів³

Покращує активність
усіх відомих
транспортів глюкози³



Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить метформіну гідрохлориду 500 мг або 850 мг або 1000 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм. Антидіабетичні препарати. Гіпоглікемізуючі препарати за винятком інсулінів. Бігуаніди. Метформін. Код АТХ А10В А02.

Механізм дії. Дія метформіну зумовлена трьома механізмами:

- 1) зменшення продукції глюкози у печінці за рахунок пригнічення глюконеогенезу та глікогенолізу;
- 2) підвищення чутливості м'язів до інсуліну, покращання захоплення глюкози периферичними тканинами та її утилізації;
- 3) уповільнення всмоктування глюкози в кишечнику.

Метформін стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену за рахунок впливу на глікогенсинтетазу. Метформін покращує функціональну активність усіх відомих на даний час видів транспортів глюкози (GLUT). Метформін належить до групи бігуанідів, що володіють антигіперглікемічною активністю та сприяють зниженню рівня глюкози у крові як натще, так і після вживання їжі. Препарат не стимулює продукції інсуліну, тому не спричиняє гіпоглікемію. Метформін чинить сприятливу дію на обмін жирів, а саме – його застосування у терапевтичних дозах знижує рівень загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності та тригліцеридів.

Показання для Сіофору® 500 та 850: Лікування цукрового діабету II типу у дорослих та дітей віком старше 10 років, особливо при наявності надлишкової маси тіла, при неефективності дієтотерапії та фізичного навантаження.

Для дітей віком старше 10 років Сіофор® 500 можна застосовувати у якості монотерапії або у комбінації з інсуліном.

Показання для Сіофору® 1000. Цукровий діабет II типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у пацієнтів з надлишковою масою тіла; - як монотерапія або комбінована терапія сумісно з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами, або сумісно з інсуліном для лікування дорослих.

- як монотерапія або комбінована терапія з інсуліном для лікування дітей віком від 10 років та підлітків.

Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом II типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії.

Спосіб застосування та дози: Дорослі з нормальною функцією нирок (ШКФ ≥ 90 мл/хв). Монотерапія та комбінація з іншими пероральними протидіабетичними засобами: Початкова доза становить 1 таблетку вкриту плівковою оболонкою 500мг або 850 мг метформіну гідрохлориду 2-3 рази на добу, яку слід приймати під час або після їди. Через 10-15 діб дозу слід відкоригувати залежно від показників рівня цукру крові. Поступове підвищення дози позитивно впливає на переносимість препарату травним трактом. Пацієнтам, які застосовують високі дози метформіну гідрохлориду (2 або 3 г на добу) можливо замінити застосування 2 таблеток, вкритих плівковою оболонкою по 500мг метформіну гідрохлориду на 1 таблетку, вкриту плівковою оболонкою Сіофору® 1000. Максимальна рекомендована доза метформіну гідрохлориду становить 3г, розподілена на 3 прийоми. Комбінація з інсуліном: Для досягнення кращого контролю рівня глюкози у крові метформін та інсулін можна застосовувати у вигляді комбінованої терапії. Зазвичай початкова доза становить 500мг або 850 мг метформіну гідрохлориду 2-3 рази на добу, у той час як дозу інсуліну слід підбирати відповідно до результатів вимірювання рівня глюкози у крові. Діти: Монотерапія або комбінована терапія сумісно з інсуліном. Препарат Сіофор® можна застосовувати дітям віком від 10 років. Звичайна початкова добова доза становить 500мг або 850мг метформіну гідрохлориду 1 раз на добу під час або після їди. Через 10-15 діб дозу слід відкоригувати на основі даних про вміст глюкози в крові. Поступове підвищення дози покращує переносимість препарату з боку травного тракту. Максимальна рекомендована доза метформіну гідрохлориду становить 2г на добу, розподілена на 2-3 прийоми.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини. Будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (лактацидоз, діабетичний кетоацидоз), діабетична прекома. Ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв). Гострі стани, здатні негативно вплинути на функцію нирок, наприклад, дегідратація, тяжке інфекційне захворювання, шок. Гострі або хронічні захворювання, здатні спричинити гіпоксію тканин, наприклад, декомпенсована серцева недостатність, дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок. Печінкова недостатність, гостра алкогольна інтоксикація, алкоголізм.

Побічні реакції. Порушення з боку травного тракту. Дуже часто: нудота, блювання, діарея, біль у животі, втрата апетиту. Ці явища найчастіше виникають на початку лікування та у більшості випадків минають самовільно. З метою їх профілактики дозу метформіну слід розподіляти на 2-3 прийоми і застосовувати під час або після їди. Повільне збільшення дози покращує переносимість препарату з боку травного тракту.

Виробник. Сіофор® 1000 - Берлін-Хемі АГ/Менаріні-Фон Хейден ГмбХ. Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Глінкер Бер 125, 12489 Берлін, Німеччина/Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

Виробник. Сіофор® 500 та Сіофор® 850 - Берлін-Хемі АГ. Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Глінкер Бер 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування (повний перелік побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування) препаратів СІОФОР® 500 та СІОФОР® 850, затверджених наказом МОЗ України №2280 від 07.10.2020, зі змінами, затвердженими наказом МОЗ України №673 від 22.04.2022, СІОФОР® 1000, затверджених наказом МОЗ України №2779 від 02.12.2020. Р.П. №UA/3734/01/03, Р.П. №UA/3734/01/02, Р.П. №UA/3734/01/01.

1. Адаптовано з: Metformin: clinical use in type 2 diabetes, Elizabeth Sanchez-Rangel & Silvio E. Inzucchi, Diabetologia (2017) 60:1586–1593.

2. Адаптовано з: American Diabetes Association, Standards of Medical Care in Diabetes 2020, Diabetes Care 2020, 43 (Suppl. 1), S98-S110.

3. Інструкція для медичного застосування препаратів СІОФОР® 500, СІОФОР® 850, СІОФОР® 1000.

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



Чи варто розглядати терапію метформіном для зниження маси тіла в пацієнтів з ожирінням, але без діабету?

Так! Доказова база доводить здатність метформіну знижувати масу тіла в дорослих з ожирінням без цукрового діабету (ЦД) 2 типу. Спричинене метформіном зниження маси тіла є помірним, але клінічно значущим. Крім того, воно досягається за допомогою недорогого препарату з доведеною довготерміновою безпекою, незначною кількістю тяжких побічних ефектів і добре задокументованими сприятливими ефектами, не пов'язаними із впливом на глікемію. Станом на зараз метформін – єдиний фармакологічний препарат для зниження маси тіла, який демонструє довгострокову ефективність. Отже, за відсутності протипоказань слід розглянути метформін як стартову терапію ожиріння off-label (без відповідних показань в інструкції для медичного використання препарату) та як додаток до препаратів для лікування ожиріння, схвалених Управлінням з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA), насамперед за наявності певних нижчезазначених супутніх станів.

Доказова база

Основним джерелом доказів зниження маси тіла при застосуванні метформіну в осіб без ЦД 2 типу є дослідження Diabetes Prevention Program (DPP, Програма профілактики ЦД) та його довгострокове продовження – Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPPOS, Дослідження наслідків програми профілактики ЦД).

У дослідженні DPP порівнювали вплив інтенсивної модифікації способу життя (МСЖ), метформіну в дозі 1700 мг/добу та плацебо в 3234 учасників із предіабетом. Первинною кінцевою точкою була профілактика або відтермінування розвитку ЦД 2 типу, а однією із вторинних – зниження маси тіла. Середній індекс маси тіла (ІМТ) учасників дослідження становив 34±6,7 кг/м².

Протягом первинного спостереження тривалістю 2,8 року в групі метформіну спостерігалася середнє зниження маси тіла на 2,1 кг, а в групі плацебо – лише 0,1 кг.

Підтримка досягнутого зниження маси тіла

На відміну від зниження маси тіла, досягнутого за умови інтенсивної МСЖ (5,6 кг), зниження маси тіла, досягнуте за допомогою метформіну, утримувалося протягом усього періоду спостереження за учасниками в дослідженнях DPP і DPPOS. Через 10 років в осіб групи метформіну середнє зниження маси тіла становило 2,5 кг; натомість група МСЖ прогресивно набирала масу, що зумовило погіршення отриманого раніше результату. Наприкінці тривалого спостереження сумарне зниження маси тіла в групі МСЖ складало 2,0 кг.

Близько 30% учасників, рандомізованих до групи метформіну, вдалося знизити масу тіла на >5% уже протягом 1-го року лікування. Подальший аналіз виявив, що через 15 років від старту дослідження їхнє середнє відносне зниження маси тіла складало 6,2%, а в групі МСЖ – лише 3,7%.

Станом на зараз наймасштабнішу оцінку зниження маси тіла на тлі метформіну в пацієнтів без ЦД проведено в попередній фазі дослідження Biguanides and Prevention of the Risks in Obesity (бігуаніди і профілактика ризиків при ожирінні). Учасників цього випробування рандомізували до групи метформіну в дозі 1700 мг/добу чи плацебо. Через 12 міс лікування метформін чинив достовірно кращий вплив на масу тіла (середнє її зниження становило 2 кг, 95% довірчий інтервал (ДІ) від -3,0 до -1,1), ніж плацебо (середнє зниження маси тіла складало 0,8 кг, 95% ДІ від -1,6 до 0,1; p<0,06).

Вищі ступені інсулінорезистентності

Нещодавнє дослідження оцінювало ефективність метформіну в зниженні маси тіла в 154 пацієнтів з ожирінням без ЦД порівняно із 45 особами групи контролю. Середнє зниження маси тіла в групі метформіну складало 5,8 кг; натомість учасники групи контролю набрали в середньому по 0,8 кг. І абсолютно, і відносно зниження маси тіла були вищими за умови вищого ступеня інсулінорезистентності (за індексами Мацуї та НОМА).

Метааналіз 21 дослідження (n=1004) виявив, що в пацієнтів з ожирінням застосування метформіну забезпечувало зниження ІМТ на 1,3 кг/м², причому найвираженішим цей ефект був у підгрупі осіб з ІМТ >35 кг/м² та за умов застосування доз >1500 мг/добу протягом щонайменше 6 міс.

Докази щодо часового проміжку до моменту зниження маси тіла є гетерогенними. Загалом схуднення розпочинається через 4 тиж лікування метформіном і відбувається переважно в перші 6-12 міс постійної терапії.

Окремі популяції пацієнтів

Предіабет

У дослідженні DPP частка розвитку ЦД була на 58% нижчою (95% ДІ 48-66%) у групі МСЖ

і на 31% нижчою (95% ДІ 17-43%) у групі метформіну порівняно із групою плацебо. Однак метформін виявився ефективнішим у профілактиці / відтермінуванні ЦД у підгрупі осіб із високим ІМТ (≥35 кг/м²), молодшого віку (<60 років) і вищими початковими показниками рівня глюкози натще та глікованого гемоглобіну, а також у жінок із гестаційним діабетом. Сприятливий ефект метформіну зберігався протягом 15 років спостереження. В цих популяціях хворих роль метформіну не обмежується зниженням маси тіла, тому його доцільно застосовувати як із метою зменшення маси тіла, так і для профілактики / відтермінування розвитку ЦД 2 типу.

Пацієнти, які отримують антипсихотики

Більшість антипсихотичних препаратів (АПП) провокують збільшення маси тіла. Повідомлено, що в 75% пацієнтів, які отримують АПП, спостерігається збільшення маси тіла на >7%. Найбільший потенціал індукції набору маси тіла мають атипіві АПП, зокрема клозапін та оланзапін, дещо менший – рисперидон і кветіапін. При застосуванні цих препаратів метформін забезпечує зниження маси тіла чи щонайменше протидіє їй набиранию.

Здатність метформіну запобігати збільшенню маси тіла чи спричиняти його регрес добре вивчена. Так, метааналіз 12 досліджень (n=743) виявив, що на тлі метформіну середнє зниження маси тіла в осіб, котрі приймали АПП, складало 3,27 кг. Метформін також забезпечував достовірне зниження ІМТ (на 1,13 кг/м²) порівняно із плацебо.

Крім АПП, збільшення маси тіла може бути спричинене антиконвульсантами, антидепресантами та системними глюкокортикоїдами, але докази переваг застосування метформіну в цих групах пацієнтів наразі відсутні.

Синдром полікістозних яєчників

У жінок із синдромом полікістозних яєчників терапія метформіном покращує овуляцію, регулярність менструацій, фертильність та частку живонародження. Метааналіз, присвячений порівнянню впливу орлістату та метформіну в таких пацієнток, виявив, що обидва препарати чинили схожий сприятливий вплив на ІМТ: зниження становило 3,4-4,55 кг/м² на тлі метформіну та 4,48-5,7 кг/м² на тлі орлістату.

Потенційні механізми дії

Докази свідчать, що механізми впливу метформіну на масу тіла є значно ширшими, ніж підвищення чутливості до інсуліну.

Додатковими сприятливими механізмами вважаються:

- пригнічення апетиту за рахунок посиленої секреції глюкагоноподібного пептиду-1 та пептиду YY, а також підвищення чутливості гіпоталамуса до лептину;
- зміна кишкового мікробіому;
- посилення експресії та секреції фактора росту та диференціації-15, який зменшує живання їжі, масу тіла, вміст інсуліну натще та нетолерантність до глюкози.

Безпека та побічні ефекти

За належного застосування метформіну тяжкі побічні ефекти є рідкістю. Найчастіше зустрічаються гастроінтестинальні побічні явища, але можна зменшити їхню імовірність, якщо приймати препарат після їди.

Основним протипоказанням до застосування метформіну є тяжкі порушення функції нирок, тобто зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) до показника <30 мл/хв/1,73 м². У пацієнтів із ШКФ від 30 до 60 мл/хв/1,73 м² рекомендовано зменшити дозу, однак специфічні адаптації доз не вивчалися в жодному клінічному дослідженні.

► **Якщо метформін є доцільною стратегією для пацієнта без ЦД, варто застосовувати такі підходи:**

- ШКФ <45 мл/хв/1,73 м²: утримайтеся від призначення метформіну;
- ШКФ 45-60 мл/хв/1,73 м²: призначайте метформін у максимальній загальній добовій дозі 1500 мг (або 1700 мг, якщо призначаєте форму з негайним вивільненням);
- ШКФ 30-45 мл/хв/1,73 м², уже приймає метформін: скоригуйте дозу щонайбільше до 1000 мг.

Тривале застосування метформіну асоціюється зі зниженням сироваткового вмісту вітаміну B₁₂ без клінічних проявів. Приблизно в 7% пацієнтів метформін перешкоджає усмоктуванню цього вітаміну, хоча це рідко асоціюється з анемією і є зворотним (за умови відміни метформіну та/або застосування добавок вітаміну B₁₂).

Вартість

Метформін є дуже доступним препаратом. Дослідження фармакоекономічної доцільності метформіну як засобу для зниження маси тіла на сьогодні відсутні, однак фармакоекономічний аналіз застосування метформіну як стратегії профілактики діабету, проведений у дослідженні DPP, виявив, що порівняно із плацебо метформін достовірно покращує

наслідки, водночас незначно збільшуючи витрати чи навіть зменшуючи їх (за рахунок покращення наслідків, отже, і зниження сумарних витрат на лікування).

Висновки

Добре відомо, що навіть незначне (на 3-5%), але стійке зниження маси тіла асоціюється з покращенням метаболізму глюкози, артеріального тиску та ліпідного профілю, а також є потужним предиктором профілактики ЦД. Наявні докази підтримують доцільність застосування метформіну як стартового та допоміжного методу для зниження маси тіла, особливо за наявності предіабету, тяжкого ожиріння (ІМТ ≥35 кг/м²), застосування АПП або синдрому полікістозних яєчників. Лікування має бути довготривалим, особливо в пацієнтів із хорошою відповіддю на терапію. Цільова доза – ≥1500 мг/добу (чи відповідно до функції нирок); доцільно застосовувати препарати пролонгованого вивільнення з повільним титруванням дози.

ДОВІДКА «ЗУ»

Метформін схвалено Управлінням з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) як пероральний цукрознижувальний засіб ще в 1995 р.; відтоді він став одним із найчастіше призначуваних фармакологічних препаратів у лікуванні ЦД 2 типу. Подальші клінічні дослідження виявили низку плейотропних ефектів метформіну, які обумовлюють доцільність його застосування off-label за метаболічного синдрому, ожиріння, синдрому полікістозних яєчників, новоутворень, неврологічних та кардіоваскулярних хвороб. Описано навіть здатність метформіну протидіяти старінню, тобто зменшувати тривалість періоду підвищеної морбідності наприкінці життя (El-Abbey A.A., 2018). Його багатопрофільна дія обумовлює доцільність застосування в пацієнтів кардіометаболічного профілю, які отримують низку переваг за умов застосування цього одного економічно доступного препарату (рис.). Крім зниження глікемії та покращення чутливості до інсуліну, метформін знижує масу тіла й артеріальний тиск, покращує ліпідний профіль, запобігає ендотеліальній дисфункції та діабетичній тромбофілії, знижує окисний стрес, протидіє мікроальбумінурії (Drzewoski J. et al., 2021).

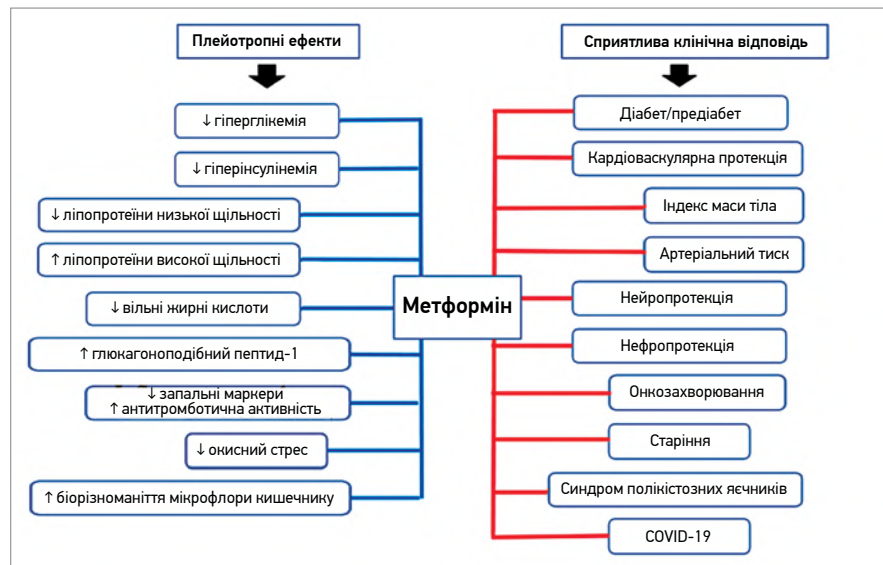


Рис. Клінічні переваги плейотропних ефектів метформіну

Препарат Сіофор, який виробляє добре відома німецька фармацевтична фірма «Берлін-Хемі АГ», являє собою випробуваний декількома поколіннями лікарів метформін. Широка дозова лінійка Сіофору (500, 850 та 1000 мг) надає можливість підібрати оптимальне лікування залежно від індивідуальних характеристик, потреб і цілей кожного пацієнта. За даними О.М. Ковальової та співавт. (2012), лікування Сіофором протягом 3 міс спричиняє покращення вуглеводного, ліпідного, цитокінового профілів у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ЦД 2 типу. Серед зафіксованих сприятливих змін – зниження вмісту інсуліну, глікемії натще, глікованого гемоглобіну й індексу інсулінорезистентності, а також зниження маси тіла, рівня прозапального інтерлейкіну-6 у сироватці крові. Тривалий досвід використання Сіофору в Україні підтверджує переваги цього препарату, його ефективність, безпеку та фармакоекономічну доцільність застосування.

Список літератури знаходиться в редакції.

P. Rodriguez, K.M. Pantalone. 1-minute consult. Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2023; 90 (9): 545-548.

Підготувала **Лариса Стрільчук**



Спадковий ангіонабряк: прихована загроза

Спадковий ангіонабряк (САН) унаслідок дефіциту чи дисфункції С1-інгібітора (типи I та II відповідно) – рідкісна автосомно-домінантна генетична хвороба, яка характеризується повторними епізодами брадикінін-опосередкованих набряків підшкірних або підслизових тканин (Zanichelli A. et al., 2018).

САН уражає 1 людину на 50-150 тис. населення в усьому світі; однаково часто зустрічається в чоловіків і жінок. Виокремлюють 3 типи САН (рис. 1).

Напади САН у середньому тривають ≈ 3 днів, а їхня тяжкість і частота є дуже варіабельними.

➔ **Найчастіше набряк виникає у таких ділянках:**

- обличчя;
- губи;
- кисті рук;
- стопи;
- геніталії;
- а також у шлунку, кишечнику та сечовому міхурі, що спричиняє інтенсивний біль у животі, нудоту, блювання;
- у верхніх дихальних шляхах, у т. ч. у горлі, гортані та на язичі (рис. 2).

В останньому випадку може утруднюватися дихання, що робить САН невідкладним станом. Перед появою ангіонабряку часто виникає крайова еритема (erythema marginatum), яку нерідко плутають із кропив'янкою, хоча перша не супроводжується свербіжем.

Пацієнти із САН часто звертаються до відділення невідкладної терапії. Так, у $>90\%$ осіб з епізодами шкірного ангіонабряку також виникають рецидивувальні набряки слизової оболонки травного тракту, які провокують сильний абдомінальний біль, крім того, можуть імітувати напад апендициту (Cicardi M. et al., 2014; Nzeako U.C., Longhurst H.J., 2012). Ангіонабряк слизової оболонки та стінок кишечника спричиняє потовщення стінок останнього та зменшення його просвіту, формуючи клінічну картину кишкової непрохідності, яка супроводжується блюванням і проносом. Екстравазація рідини до серозних оболонок зумовлює рецидивувальний асцит, який минає спонтанно (Valerieva A. et al., 2018). Хоча шкірний набряк при САН є безболісним, набряки органів травного тракту спричиняють такий сильний біль і виражені супутні симптоми, що імітують гострий живіт, стають причиною непотрібних лапаротомій (Aabom A. et al., 2017; Agostoni A. et al., 2014). Саме тому САН має входити до рутинного плану диференційної діагностики рецидивувального неясного абдомінального болю (Gabos G. et al., 2017).

Ураження гортані та верхніх дихальних шляхів є менш поширеним (1-3%), але за відсутності правильного діагнозу та належного лікування $\frac{1}{4}$ пацієнтів із САН помирає від асфіксії (Bork K. et al., 2006, 2012; Zanichelli A. et al., 2015). Особливо уважним слід бути під час лікування дітей: у цій віковій групі асфіксія може розвинути швидше через менший діаметр дихальних шляхів (Bork K. et al., 2006; Farkas H. et al., 2010). Клінічно набряк гортані за САН не відрізняється від такого запальної чи алергічної етіології, однак він є рефрактерним до лікування кортикостероїдами, антигістамінними препаратами й адреналіном (de Albuquerque Campos R. et al., 2021).

Іншими локалізаціями САН можуть бути сечовий міхур, нирки, м'язи, суглоби, перикард, плевра та центральна нервова система, хоча і рідше (Bork K. et al., 2006; Farkas H. et al., 2010).

Хоча дефіцит С1-інгібітора наявний з народження, симптоми хвороби зазвичай виникають у віці 5-11 років (de Albuquerque Campos R. et al., 2021). У бразильській когорті 95 педіатричних пацієнтів із САН I та II типів у 53% учасників симптоми виникли у віці 1-5 років, а в 13,7% – упродовж 1-го року життя (Araújo-Simões J. et al., 2019). Загалом $\approx 50\%$ пацієнтів переносять свій перший набряк у ≈ 10 років, згодом симптоми посилюються в період статевого дозрівання і тривають протягом усього життя (Christiansen S.C. et al., 2016). Цікаво, що рання поява симптомів корелює з тяжчим перебігом хвороби (de Albuquerque Campos R. et al., 2021).

Для діагностики САН використовується аналіз крові, за проведення якого визначається рівень інгібіторів С4-та С1-естерази. Однак правильний діагноз зазвичай встановлюють не одразу: за даними M.L. Lunn і співавт. (2010), середня тривалість періоду часу з моменту появи симптомів до встановлення діагнозу становить 8,3 року (рис. 3), а 65% осіб із САН спочатку встановлюється неправильний діагноз. Аналогічний результат отримали A. Zanichelli та співавт. (2013), установивши, що медіана до встановлення діагнозу САН у країнах Європи сягає 8,5 року. Інші автори свідчать про песимістичніший варіант розвитку подій і повідомляють про затримку діагнозу на 11-20 років (Farkas H. et al., 2010; Araújo-Simões J. et al., 2019).

Зазвичай помилковими діагнозами є алергічна реакція, контактний дерматит, кропив'янка, апендицит, синдром подразненого кишечника.

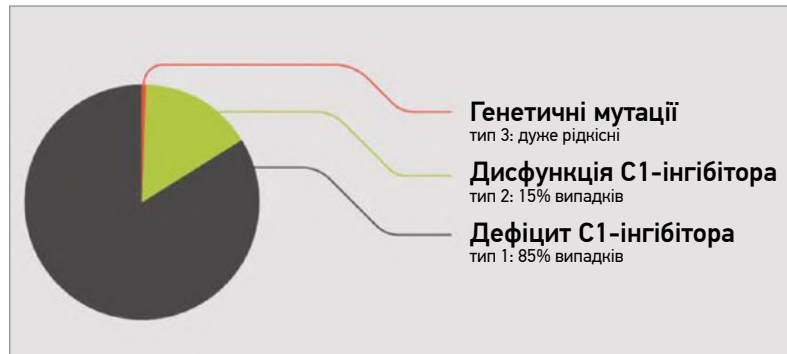


Рис. 1. Типи САН

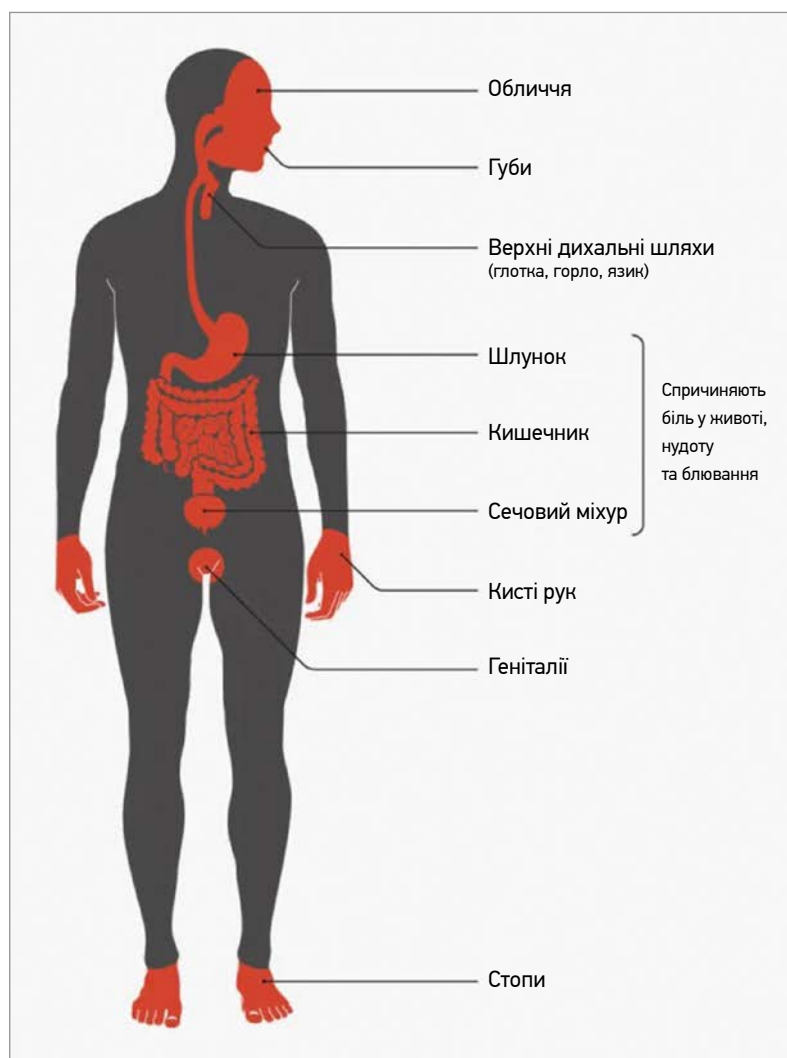


Рис. 2. Типова локалізація набряку в разі появи САН

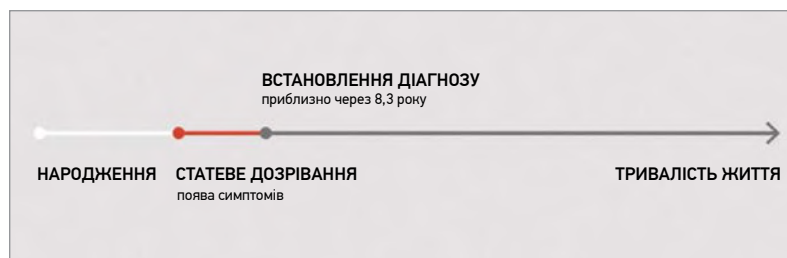


Рис. 3. Часова пряма діагностики САН (Medical News Today, 2021)

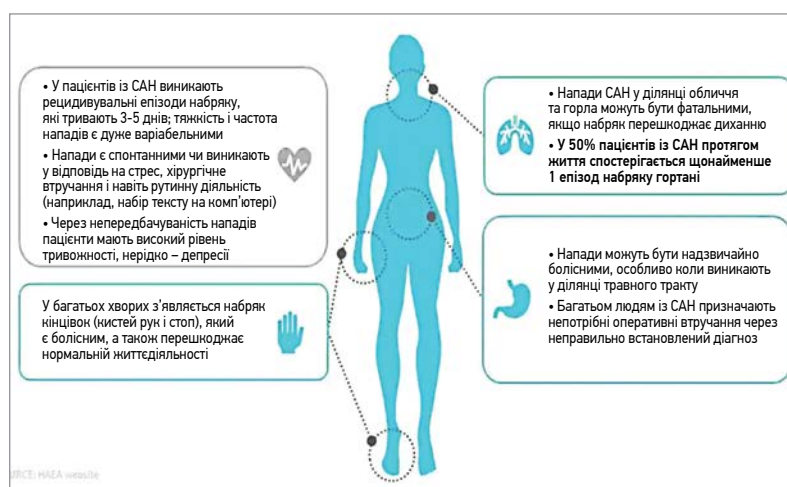


Рис. 4. Узагальнювальна інформація щодо САН

➔ Більшість нападів САН передбачити неможливо, але основними тригерами є:

- стрес або тривожність;
- травми;
- хірургічні чи стоматологічні втручання;
- значна фізична активність;
- гормональні зміни (наприклад, під час вагітності, менопаузи, в дівчат-підлітків – менструації чи овуляції);
- хвороби (застуда, грип);
- прийом певних медикаментів (інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, естрогеновмісних оральних контрацептивів);
- непереносимість деякої їжі (горіхів, молочних продуктів) (de Albuquerque Campos R. et al., 2021).

Опитування Р. Busse та співавт. (2022) виявило, що у 67% нападів САН змушують пацієнта змінити свої плани на день, а в 58% – відмовитися від участі у важливих подіях. Непередбачуваність нападів спричиняла тривожність та чинила несприятливий вплив на психічне здоров'я в 39% учасників опитування. Респонденти повідомили, що переносять у середньому 33 напади набряку на рік, тому несприятливий вплив САН на повсякденне життя складно переоцінити.

Оскільки ознаки та симптоми САН є неспецифічними, цю хворобу часто не діагностують або діагностують пізно. Несвоечасна діагностика асоціюється з відтермінуванням необхідного лікування, підвищенням захворюваності та смертності пацієнтів (насамперед через асфіксію), зростанням кількості зайвих медичних, у т. ч. хірургічних процедур. З огляду на молодий вік пацієнтів на момент появи симптомів відтермінування встановлення діагнозу порушує навчання або ранні етапи кар'єри, а також значно погіршує якість життя загалом і його соціальну компоненту зокрема (Caballero T., Prior N., 2013; Longhurst H., Bugum A., 2016). Для покращення цієї несприятливої ситуації необхідні активний скринінг членів сім'ї пацієнтів із САН щодо дефіциту С1-інгібітора, доступ до ефективного та добре переносимого лікування, навчання пацієнтів, а також їхніх сімей стосовно САН (Zanichelli A. et al., 2013).

Останніми десятиріччями обізнаність щодо проблеми САН покращилася, але невідомо, чи це забезпечило більш раннє встановлення діагнозу. За даними багатоцентрового проспективного обсерваційного дослідження Icatibant Outcome Survey (IOS), у якому взяли участь 250 пацієнтів із САН, медіана віку на момент появи симптомів становила 9,0 року, а медіана віку на момент встановлення діагнозу – 16,7 року. Медіана тривалості затримки в установленні діагнозу складала 2,6 року. Пацієнтам із сімейним анамнезом САН діагноз встановлювали швидше, ніж особам, у яких це був перший випадок у родині (через 2,0 проти 5,6 року).

Автори зауважили, що таке відтермінування встановлення правильного діагнозу є неприпустимим, обумовлює потребу в підвищенні обізнаності щодо проблеми САН як у науково-медичній спільноті, так і серед пацієнтів. Оскільки САН може бути складно відрізнити від поширеніших видів ангіонабряку, за підозри цієї хвороби слід проводити лабораторне обстеження стосовно рівня і функції С1-інгібітора, щоб підтвердити його дефіцит, а також допомогти лікарю якнайшвидше розпочати належну терапію (Zanichelli A. et al., 2013, 2018).

Висновки

- 1 САН – рідкісна хвороба, якій притаманні непередбачувані напади набряків шкіри та внутрішніх органів (рис. 4).
- 2 Набряки органів травного тракту можуть бути дуже болісними та імітувати гострий живіт, а верхніх дихальних шляхів – спричинити асфіксію.
- 3 Недостатня обізнаність щодо проблеми САН зумовлює розтягнутий на десятки років шлях до встановлення діагнозу, що подовжує страждання пацієнтів, які не отримують ефективного лікування.

Підготувала Лариса Стрільчук

Додаткову інформацію про САН можна знайти на сайті careforyou.com.ua компанії «Такеда» (доступ за QR-кодом)



Пацієнтів із САН та їхніх родичів об'єднує ГО «Українська асоціація пацієнтів на спадковий ангіоневротичний набряк» (<https://ua.haei.org>).

У разі підозри на САН проконсультуйте пацієнта в імунолога або алерголога.

За підтримки ТОВ «Такеда Україна»
VV-MEDMAT-94237

ФАРМКОМПАНІЯ

Раджив Гупта, генеральний директор групи фармацевтичних компаній «Кусум», отримав відзнаку Президента України «За оборону України»



З перших днів повномасштабного вторгнення наша компанія не стоїть осторонь та всебічно допомагає наблизити нашу перемогу. «Кусум» допомагає військовим, надаючи транспорт і закупаючи необхідне устаткування. Водночас ми

не забуваємо підтримувати громадські неприбуткові організації, ЛПУ та громадян, які потребують допомоги. Від початку 2022 року загальна сума допомоги військовим і громадським організаціям, цивільним особам та в розвиток соціальної інфраструктури країни тощо вже перевищила 170 млн гривень.

Відзнака Президента України «За оборону України» – державна нагорода, що встановлена для нагородження військовослужбовців, співробітників правоохоронних органів, членів добровольчих формувань територіальних громад, працівників центральної та місцевої влади, підприємств, установ та організацій, волонтерів, які брали участь у заходах із забезпечення оборони України, захисту безпеки населення й активно сприяли виконанню таких заходів.



ДАЙДЖЕСТ

НОВИНИ СВІТОВОЇ МЕДИЦИНИ

Посилення бета-клітин для лікування діабету 2 типу

Дослідники з Weill Cornell Medicine (Нью-Йорк, США) відкрили новий спосіб стимуляції росту здорових бета-клітин підшлункової залози, що виробляють інсулін, у доклінічній моделі діабету. Отримані результати є перспективними для майбутніх терапевтичних засобів, які покращать життя людей із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу. Дослідження продемонструвало, що активація шляху сприяння поділу клітин не тільки збільшила популяцію клітин, що виробляють інсулін, а й покращила їхню функцію.

За ЦД 2 типу, який часто пов'язаний із ожирінням, тканини організму стають стійкими до інсуліну. Водночас бета-клітини підшлункової залози, що виробляють інсулін, виходять із ладу: їхня кількість зменшується, і вони втрачають здатність функціонувати. Дослідники відтворили ці стани на мишачій моделі діабету, у якій відсутній IRS2-білок, що дозволяє інсуліну передавати свій сигнал клітинам для поглинання цукру в крові. У цих мишей виявилася резистентність до інсуліну, що є основною ознакою ЦД 2 типу людини. Крім того, білок IRS2 також є критичним для функціонування бета-клітин і їхньої кількості.

Дослідники помітили, що в мишей із дефіцитом IRS бета-клітинам не вдалося підвищити вироблення цикліну D2. Цей білок у партнерстві з білком CDK4 стимулює поділ клітин. Попередні дослідження показали, що миші без CDK4 також більш схильні до діабету. Коли активну форму CDK4 ввели діабетичним гризунам, першим, що помітили, була нормалізація рівня цукру в крові тварин. Також клітини почали активно ділитися. Це підтверджує концепцію, що масу бета-клітин можна збільшити без шкоди для їхньої функції. Хоча CDK4 сам по собі не є життєспроможною терапевтичною мішенню, оскільки його здатність стимулювати проліферацію може збільшити ризик раку, науковці впевнені, що дослідження молекулярних шляхів, які керують поділом і функцією бета-клітин, із часом може привести до клінічного прориву.

Джерело: <https://www.jci.org/articles/view/166490>

За матеріалами спеціалізованого медичного порталу [Health-ua.com](https://health-ua.com)
<https://health-ua.com>

ЗМІСТ



Загрози недостатнього лікування гіпотиреозу: що потрібно знати клініцисту
У. Фельдт-Расмуссен, Г. Ефраїмідіс, С. Бліддаль та ін. 10-11

Новітні стандарти ведення цукрового діабету (за матеріалами рекомендацій ESC, 2023)
Ю.І. Караченцев, П.П. Кравчун 12-13, 16

Пероральна α-ліпоєва кислота в лікуванні діабетичної нейропатії: систематичний огляд і метааналіз 14-15

ФАХОВА ПОРАДА

Чи варто розглядати терапію метформіном для зниження маси тіла в пацієнтів з ожирінням, але без діабету?
П. Родрігез, К.М. Панталоне, М.Л. Грібелер та ін. 3

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

Сучасний погляд на симптоматичну терапію гострих респіраторних вірусних інфекцій
Ю.В. Гавриленко, Г.В. Зайченко, Г.В. Бекетова 40-41

ОРФАННІ ХВОРОБИ

Спадковий ангіонабряк: прихована загроза 4

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Новини світової медицини 5
Новини МОЗ 7

20 діабетичних організацій закликали владу створити Національний план лікування діабету: повний перелік вимог 8

ФАРМКОМПАНІЯ

Раджив Гупта, генеральний директор групи фармацевтичних компаній «Кусум», отримав відзнаку Президента України «За оборону України» 5

КАРДІОЛОГІЯ

Антитромботична терапія за гострого коронарного синдрому: нові рекомендації Європейського товариства кардіологів 29

«Плавник акули» на ЕКГ як предиктор летального наслідку
Ю.В. Мазур 30-31

Оцінка впливу лівообертального аргініну гідрохлориду на органи-мішені в пацієнтів з артеріальною гіпертензією в поєднанні зі стандартною терапією: фокус на диджиталізацію ЕКГ
В.К. Ташук, О.В. Маліневська-Білійчук 33-34

ВІСНИК

online

щомісячний дайджест
для лікарів



Щомісяця ми збираємо найкращі (за читацьким рейтингом) матеріали з усіх наших друкованих видань — газет і журналів. Тепер ви можете швидко та легко знімати інформаційні «вершки».

Як? - Просто підпишіться на щомісячну розсилку «Вісник online» та читайте без обмежень!



Health-ua.com
Спеціалізований
медичний
портал



Видавничий дім
«Здоров'я України»



Health-ua.com

Дія:

- Імуномодуюча
- Протизапальна
- Дезінтоксикаційна
- Дренажна

Показання:

- Хронічні захворювання, що часто загострюються
- Інфекції, що потребують стимуляції неспецифічного імунітету

Інформація про лікарський засіб призначена для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Повна інформація про лікарський засіб та повний перелік можливих побічних реакцій вказані в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

ГАЛІУМ-ХЕЕЛЬ, краплі оральні, РЛ, МОЗ України № UA/3283/01/01 від 23.04.2020 р. Склад: діючі речовини: 100 г препарату містить: Acidum nitricum D6 – 5 г, Apis mellifica D12 – 5 г, Argentum metallicum D8 – 5 г, Aurum metallicum D10 – 5 г, Betula alba D2 – 5 г, Calcium fluoratum D6 – 5 г, Caltha palustris D3 – 5 г, Clematis recta D4 – 5 г, Echinacea D5 – 5 г, Galium aparine D3 – 4 г, Gallium mollugo D3 – 4 г, Hedera helix D4 – 5 г, Juniperus communis D4 – 5 г, Ononis spinosa D4 – 5 г, Phosphorus D8 – 5 г, Pyrogenium Niosode D6 – 5 г, Saponaria officinalis D4 – 5 г, Sedum acre D3 – 5 г, Sempervivum testiculatum D4 – 5 г, Thuja occidentalis D3 – 5 г, Urtica urens D3 – 2 г; допоміжні речовини: етанол 96 %, вода очищена. Побічні реакції: В осіб із підвищеною індивідуальною чутливістю до компонентів препарату можливі розвиток алергічних реакцій.

Виробник: «Біологіше Хайльміттель Хеель ГмбХ» / Biologische Heilmittel Heel GmbH (Баден-Баден, Німеччина).

Макет затверджено Законом Тов. «УКРАЇНСКА АКАДЕМІЯ БІОЛОГІЧНОЇ МЕДИЦИНИ» 20.10.2023 р.

НОВИНИ МОЗ



МОЗ залучає міжнародних експертів для створення незалежного органу з реєстрації та контролю ринку ліків

Міністерство охорони здоров'я (МОЗ) України працює над формуванням Консультативної ради, яка допомогатиме створити Українське медичне агентство – новий незалежний державний орган, котрий відповідатиме за реєстрацію ліків, медвиробів, косметики та дієтичних добавок, а також здійснюватиме контроль за цим ринком.

«До Консультативної ради будуть запрошені висококваліфіковані спеціалісти як з України, так і з інших держав і міжнародних організацій. Їхній досвід і знання допоможуть забезпечити прозорий процес формування ефективного та незалежного органу, який вдосконалисть процедуру реєстрації та контролю ліків і медичних виробів», – зазначила заступниця міністра охорони здоров'я України з питань євроінтеграції Марина Слободніченко.

За її словами, Українське медичне агентство об'єднає всі регуляторні процеси в єдиному центрі, автоматизує та цифровізує їх і зробить процедури реєстрації та контролю прозорішими. Для виробників це спростить отримання всіх необхідних дозволів, що сприятиме подальшому зростанню українського фармацевтичного ринку та залученню нових інвестицій у фармацевтичний сектор. Для споживачів це гарантуватиме якісні, ефективні та безпечні продукти, що відповідатимуть європейським вимогам.

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

ЗМІСТ



Перехресно зв'язана гіалуронова кислота –
(р)еволуція в менеджменті хвороби сухого ока20-21

Первинна закритокутова глаукома
П.А. Бездітко22-23

Псевдоексfolіативна та пігментна глаукома: епідеміологія,
механізми розвитку, сучасні підходи
до діагностики і лікування 24-26

НЕВРОЛОГІЯ

Можливості лікування пацієнтів із гострим ішемічним інсультом
поза протоколом. Застосування додаткових лікарських засобів для
пацієнтів із ГІІ: правові аспекти та підґрунтя, засноване на законах
С.П. Московко, Д.В. Лебединець, П.В. Лебединець та ін.....37-38

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Лімфатична система, лімфодренаж і соматичні захворювання
крізь призму застосування біорегуляційних засобів
Т.Л. Можина 42-43

Геморой та його ускладнення:
репаративний підхід до розв'язання проблеми 46-47

Вплив дефіциту заліза на організм,
його профілактика та лікування
І.М. Юришак52-53

АЛЕРГОЛОГІЯ

Актуальні питання та практичні
аспекти сучасної алергології
С.В. Зайков, Є.М. Дитятковська, Л.І. Романюк та ін.44-45

ЖІНОЧЕ ЗДОРОВ'Я

Гінекологічні й акушерські патології як наслідок психоневрогенних
розладів і впливу негативних факторів довкілля
Н.Ф. Захаренко, М.П. Захараш, О.О. Литвак..... 48-49

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Перспективи замісної ферментної терапії:
курс на комбіновані препарати бактеріального,
рослинного та фунгального походження
Н.Б. Губергірц..... 54-55

Корекція нутритивного статусу за патології підшлункової залози
О.В. Швець..... 58

«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

Г.М. Бутенко, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, керівник лабораторії патофізіології та імунології ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»

Б.М. Венцківський, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України

Ю.В. Вороненко, д.м.н., професор, академік НАМН України

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

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

Д.Д. Іванов, д.м.н., професор

В.М. Коваленко, д.м.н., професор, академік НАМН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»

В.В. Корпачев, д.м.н., професор

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

Ю.М. Мостовой, д.м.н., професор

В.І. Паньків, д.м.н., професор, завідувач відділу профілактики, лікування цукрового діабету та його ускладнень 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 спеціалізованого відділення інтенсивної терапії та реанімації кардіологічного профілю ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»

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

М.Д. Тронько, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віцепрезидент 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, завідувачка кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії НУОЗ України ім. П.Л. Шупика

В.І. Цимбалюк, д.м.н., професор, академік НАМН України, академік НАН України, президент НАМН України

В.П. Черних, д.ф.н., професор, академік НАН України

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**

Головний редактор
Випусковий редактор
Менеджер із реклами

В'ячеслав Килимчук
Галина Теркун
Зоя Маймескул

Літературне редагування / коректура:

Анастасія Божко
Ірина Колесник
Юлія Фітснова
Олена Дудко
Наталія Дехтяр-Дігузова

Дизайн/верстка:

Редакція **zu@health-ua.com**

Відділ реклами та маркетингу **zoya@health-ua.com**

..... **artemenko@health-ua.com**

Відділ передплати..... **podpiska@health-ua.com**

Адреса для листування

04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.

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

Газету віддруковано в ТОВ «Глянец»,

м. Київ, вул. Олександра Довженка, 3.

Підписано до друку: листопад 2023 р.

Замовлення № 1096240 Тираж **28 000** 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 10.05.2022 та 10 000 електронних адрес (дата держреєстрації з 02.01.2012).

ПРЕСРЕЛІЗ

20 діабетичних організацій закликали владу створити Національний план лікування діабету: повний перелік вимог

Громадські організації пацієнтів із діабетом закликали Кабінет Міністрів України розробити й затвердити Національний план дій із профілактики та лікування цукрового діабету до 2030 року, створити єдину програму навчання пацієнтів із діабетом, а також відновити сучасну систему збору статистики щодо захворюваності на діабет, забезпечити належну роботу реєстру пацієнтів із цукровим діабетом 1 та 2 типу.

Резолюцію з відповідними пропозиціями ухвалили представники понад 20 діабетичних організацій України за підсумками **Форуму діабетичних ГО «Консолідація діабетичного руху в Україні»**, що відбувся в Києві напередодні Всесвітнього дня боротьби з діабетом, який відзначається у всьому світі 14 листопада.

Пацієнтські організації також пропонують МОЗ спростити систему встановлення інвалідності для пацієнтів із діабетом, а у співпраці з Міносвіти розробити міжгалузеву програму профілактики діабету серед учнів загальноосвітніх навчальних закладів.

«Ми також закликаємо Національну службу здоров'я удосконалити програму «Доступні ліки»: розширити перелік препаратів для лікування цукрового діабету 2 типу, забезпечити відшкодування вартості тест-смужок для цієї групи пацієнтів, створити механізм зміни дози для препаратів інсуліну хворим, що проживають у сільській місцевості, тощо», – додала **президент Міжнародної діабетичної асоціації України Людмила Петренко**.

Людмила Петренко розповіла, що учасники форуму також підписали меморандум про об'єднання громадських діабетичних організацій для захисту прав людей із цукровим діабетом і вдосконалення системи діабетичної допомоги в Україні.

Міністр охорони здоров'я Віктор Ляшко заявив: «Офіційно в Україні налічується понад 1 млн 200 тис. людей із діабетом, а насправді ця кількість може перевищувати 3 млн осіб».

Одним із першочергових кроків у МОЗ називають профілактику діабету, зокрема, завдяки мережі Центрів контролю і профілактики хвороб (ЦКПХ).

«Друге ключове питання – доступність лікування та профілактики. В Україні величезна кількість недіагностованих випадків діабету – виявлено лише 34-35% від усього діабету, який є в Україні. Також важливою є якість лікування. Ми вже рухаємося в напрямку сучасних стандартів і протоколів лікування, частина з них будуть затверджені до кінця року», – повідомив **очільник МОЗ Віктор Ляшко**.

Голова **Національної служби здоров'я України Наталія Гусак** додала, що цьогогоріч до десятки найпоширеніших діагнозів, які потребували хірургічного втручання, вперше увійшла т. зв. діабетична стопа – це ускладнення тяжкого перебігу цукрового діабету.

Також у НСЗУ анонсували плани запровадити в електронну систему охорони здоров'я плани профілактичних оглядів. За словами Наталії Гусак, відповідно до даних е-системи, менше 1% людей, котрі належать до групи ризику діабету, отримували хоча б якісь профілактичні огляди з боку сімейних лікарів.

Владислав Мороз, віцепрезидент і генеральний директор компанії «Ново Нордиск Україна», що стала партнером форуму, назвав цукровий діабет пандемією XXI ст.

За його словами, кількість людей із цим діагнозом зростає тривожними темпами. В Україні рівень поширеності діабету та ускладнень, спричинених ним, є значно вищим, аніж в інших європейських країнах. Багато людей, котрі живуть із цукровим діабетом, не знають про своє захворювання, а якщо і знають, часто не лікуються, не досягають бажаного терапевтичного ефекту або ж не мають доступу до сучасного й ефективного лікування. **Лише 6% усіх людей від загальної популяції осіб із діабетом не мають ускладнень**.

Крім того, цукровий діабет 2 типу – серйозний фактор ризику серцево-судинних захворювань, які є основними причинами смертності й одним із провідних факторів інвалідності в Україні.

«Отже, подолати цукровий діабет можна лише спільними зусиллями всіх зацікавлених сторін: суспільства, лікарів, пацієнтів, держави та виробників. Наше завдання – розв'язати проблему комплексно наданням однакового доступу до інноваційних лікарських засобів різним групам пацієнтів, проведенням освітніх заходів серед населення щодо профілактики й раннього виявлення діабету, наданням усіх можливостей для якісної медичної діагностики і сучасного лікування, навчанням пацієнтів тому, як контролювати своє захворювання та досягати цілей терапії», – наголосив **Владислав Мороз**.

Про форум

Форум керівників діабетичних громадських організацій України «Консолідація діабетичного руху в Україні» відбувся 11 листопада 2023 року в Києві. Це унікальна подія, що в широкому складі проводиться вперше в Україні – участь у форумі взяли понад 20 громадських діабетичних організацій.

Організатори – Київський благодійний фонд «Діабетик», ГО «Міжнародна діабетична асоціація України», ГО «Українська діабетична федерація». Партнери заходу: «Ново Нордиск Україна», «Санофі Україна», «AstraZeneca Україна», «Берінгер», «Рош» і «Фармак».

Загрози недостатнього лікування гіпотиреозу: що потрібно знати клініцисту

Гіпотиреоз є одним із найпоширеніших ендокринних розладів у всьому світі. Показник в окремих країнах залежить від вікового та статевого розподілу населення, генетики, чинників навколишнього середовища, як-от уживання йоду й селену, а також від застосовуваних діагностичних критеріїв [1]. У разі явного гіпотиреозу діагностика не є складною, проте існує й низка «сірих зон», зокрема ведення легких і субклінічних випадків чи особливості референтних діапазонів гормонів у різних вікових групах пацієнтів.

Перший випадок успішного лікування мікседеми, тяжкої форми гіпотиреозу, був описаний у 1891 р., коли англійський лікар Джордж Редмейн Мюррей діагностував це захворювання в 46-річної жінки. Він призначив екстракт щитоподібної залози (ЩЗ) вівці підшкірно, і протягом кількох тижнів стан пацієнтки значно покращився [2]. Клінічний ефект вражав: жінка прожила ще 28 років на замісній терапії та померла від серцевої недостатності в 1919 р. [3]. Невдовзі було підтверджено ефективність екстракту ЩЗ у пероральному вигляді [4]; ця терапія широко застосовувалася впродовж багатьох років, аж поки в 1978 р. провідні британські ендокринологи не застерегли від такого лікування через пов'язані ризики [5]. Попри це екстракт ЩЗ іще довго залишався на ринку й нещодавно отримав друге дихання як «натуральна замісна терапія» [1].

Тироксин (Т4) хімічно ідентифікували тільки в 1927 р. [6]. Приблизно 25 років по тому ендокринолог канадсько-ізраїльського походження Джек Гросс і британська біохімік Розалінд Пітт-Ріверс, а також французькі вчені виявили другий тиреоїдний гормон – трийодтиронін (Т3) [8, 9]. У 1950 р. Гарт і Маклаган [10] описали застосування L-тироксину, який був комерційно доступний починаючи з 1930-х рр., але спочатку не набув широкого визнання (ймовірно, через його початкову високу вартість), незважаючи на його очевидні переваги. Протягом наступних багатьох десятиліть L-тироксин був і сьогодні є основою лікування гіпотиреозу, незважаючи на спроби деяких пацієнтських організацій пропагувати комбіновану терапію з Т3 [1] чи навіть повернутися до екстрактів ЩЗ, що не рекомендовано сучасними настановами.

Мета цього огляду – обговорити вищезазначені моменти, а також надати докази довготривалої ефективності L-тироксину та ризиків недостатньо лікованого гіпотиреозу в різних вікових і клінічних групах пацієнтів.

Причини гіпотиреозу

Глобально провідними причинами спонтанного гіпотиреозу досі є недостатність чи дефіцит йоду за особливих станів, як-от вагітність. Велике популяційне дослідження в Данії [11] засвідчило, що найчастішим підтипом (присутнім у 84,4% пацієнтів) був спонтанний (імовірно, аутоімунний) гіпотиреоз, за яким слідували післяпологовий (4,7%) і аміодарон-індукований гіпотиреоз (4,0%). Менш поширеними причинами були підгострий тиреоїдит (1,8%), променева терапія чи хірургічне втручання на ЩЗ (1,8%), уроджений гіпотиреоз (1,6%) і літій-асоційована недостатність ЩЗ (1,6%). Нині почастишали ятрогенні причини через використання різної імунотерапії [11]. До рідкісних причин належать центральний (вторинний) і первинний уроджений гіпотиреоз, резистентність до тиреоїдних гормонів, передозування антитиреоїдними препаратами або вплив інших препаратів, уживання їжі з підвищеним вмістом зобогенів (наприклад, веганської), терапевтичне чи зовнішнє опромінення [1].

Фізіологія функції ЩЗ та діагностика гіпотиреозу

Діагноз явного гіпотиреозу іноді можна встановити виключно на підставі фенотипових характеристик захворювання, але здебільшого потрібна біохімічна оцінка функції ЩЗ, особливо в разі стертої симптоматики. У деяких ситуаціях також може бути потрібно визначити допоміжні біомаркери [12]. Секреція гормонів ЩЗ регулюється за допомогою негативного зворотного зв'язку тиреотропним гормоном (ТТГ) гіпофіза, який, своєю чергою, стимулюється тиреотропін-рилізінг-гормоном (ТРГ) гіпоталамуса (рис.). Отже, досягнення нормального еутиреоїдного стану є тонким балансом між гіпоталамо-гіпофізарною й тиреоїдною функціями, які регулюються логарифмічним (ТТГ) і лінійним (Т4 та Т3)

шляхом. Діагноз первинного гіпотиреозу ґрунтується на біохімічній демонстрації низького рівня циркулювального Т4 на тлі підвищеного рівня ТТГ у сироватці крові, що в типових і явних випадках зазвичай не спричиняє труднощів.

Запорукою встановлення точного діагнозу є використання надійних біохімічних методів і оптимальних граничних значень гормонів, які відмежовують норму від патології. Через зазначений логарифмічно-лінійний зв'язок найчутливішим показником для оцінки зміни функції ЩЗ є сироватковий рівень ТТГ, який у разі первинної гіпофункції підвищується понад верхню межу норми. Тривалий час референтним діапазоном вважали 0,4-4,0 мМО/л, але це припущення виявилось надто спрощеним, бо існують величезні коливання через вплив навколишнього середовища (наприклад, уживання йоду), віку, генетики тощо. Сироватковий ТТГ є вищим у регіонах із явним або прихованим йододефіцитом [13], є дуже високим у новонароджених [14], змінюється протягом вагітності відповідно до гестаційного віку [15], підвищується в дорослих із віком [16] і є вищим у деяких субетносах, наприклад у євреїв ашкеназі [17]. Циркулювальні гормони ЩЗ демонструють схожі відмінності референтних діапазонів, але це питання є менш вивченим [16]. Отже, використання «універсальних» меж норми може призвести, з одного боку, до початку непотрібного лікування в осіб старшого віку та в деяких популяціях із генетичними особливостями, а з іншого – до затримки терапії в пацієнтів молодого й середнього віку. Дотепер немає ані доказів на користь загального використання вікових референтних діапазонів, ані розуміння впливу коливань тиреоїдної функції в молодших осіб.

Наслідки недостатнього лікування в дітей і підлітків

Тяжкий уроджений гіпотиреоз призводить до кретинізму із затримкою росту, дуже низьким IQ, порушенням неврологічним розвитком і психічними розладами. У країнах Заходу такі випадки були повністю викорінені завдяки впровадженню програм неонатального скринінгу ТТГ (високі концентрації ТТГ у перші 3 дні після народження дають змогу використовувати для аналізу сухі мазки крові). Утім, незважаючи на наявність цієї простої технології починаючи з 1970-х рр., сьогодні близько 70% населення світу не має до неї доступу, тому випадки кретинізму продовжують реєструвати [18]. Діагноз уродженого гіпотиреозу зазвичай неможливо встановити на підставі суто клінічних ознак: симптоми починають проявлятися, тільки коли дитині виповниться кілька місяців, а часто й набагато пізніше. Як підсумок, затримка лікування залишає цих дітей із перманентним ушкодженням нервової системи. З метою підвищення ймовірності виявлення навіть легких випадків уродженого гіпотиреозу в нещодавніх настановах знизили граничний рівень ТТГ, котрий є підставою для подальшого обстеження, а також додали в скринінг визначення вільного Т4, щоб не пропускати випадки вродженого центрального гіпотиреозу [19, 20]. Слід зазначити, що для коректної інтерпретації рівнів гормонів у новонароджених важливими є локальні референтні інтервали [20].

Причини гіпотиреозу, що розвивається в пізнішому дитячому та підлітковому віці, включають дефіцит йоду, легкі вроджені дефекти синтезу тиреоїдних гормонів, спадкові захворювання ЩЗ (резистентність до тиреоїдних гормонів), аутоімунну патологію ЩЗ, а також потенційні ендокринні дизраптори навколишнього середовища. Пізній початок гіпотиреозу здебільшого супроводжується легшими симптомами, але теж призводить до затримки росту, проблем із поведінкою та проявів синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю – порушень, які можуть бути зворотними за умови раннього й адекватного лікування L-тироксином. Найвизначніші наслідки нелікованого чи недостатньо лікованого гіпотиреозу в дітей пов'язані із затримкою загального та нейропсихологічного розвитку з поганою здатністю навчатися в школі, а пізніше – нездатністю отримати належну професійну освіту, через що такі пацієнти вкрай часто залишаються недієздатними в дорослому віці. Отже, це захворювання, котрому можна запобігти, має значні соціально-економічні наслідки для людей і суспільства.

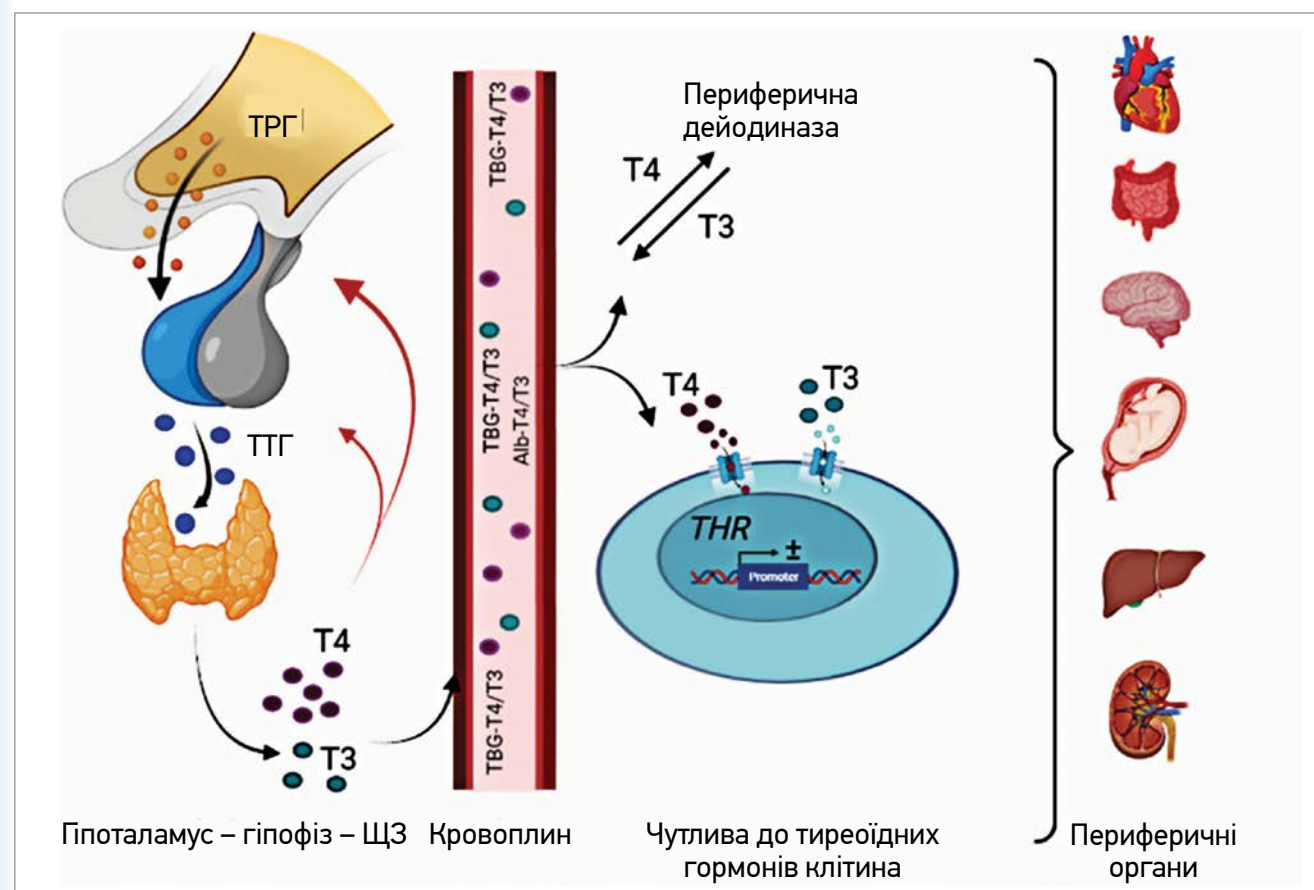


Рис. Схематичне зображення фізіології гормонів ЩЗ

Продуктування та секреція гормонів ЩЗ регулюються механізмом негативного зворотного зв'язку: у відповідь на низькі концентрації Т3 і Т4 гіпоталамус виробляє ТРГ, який стимулює передню частку гіпофіза до продукування й секретування ТТГ, котрий посилює продукування Т3 і Т4 у ЩЗ. Переважна частина гормонів ЩЗ циркулює у зв'язаній із білками формі, аж поки не досягає цільових органів.

Недостатнє лікування дорослих після пубертату

Після досягнення остаточного зросту та статевого дозрівання в дорослих молодого й середнього віку теж часто відзначаються гіподіагностика та недостатнє лікування гіпотиреозу, переважно через вельми неспецифічну симптоматику й малу кількість типових ознак [1]. Оскільки гормони ЩЗ відповідають за клітинний метаболізм у всіх органах ссавців, не дивно, що симптоми можуть виникати з боку всіх систем органів навіть за незначного зниження їхніх рівнів. Ризики недостатнього лікування діагностованого гіпотиреозу – порушена психічна функція, синдром дефіциту уваги з гіперактивністю й інші поведінкові розлади, зниження серцевого викиду та, відповідно, обмеження фізичної працездатності в поєднанні з м'язовою слабкістю та зниженням функції легенів. Рефлекторна надмірна стимуляція катехоламінами призводить до артеріальної гіпертензії, яка разом зі схильністю до ожиріння згодом є причиною кардіоваскулярних ускладнень. Пацієнти часто мають випадання волосся, сухість шкіри та запори, а через уповільнений метаболізм спостерігається низьке вироблення багатьох біологічних речовин, зокрема глюкокортикоїдів наднирковими залозами та гемоглобіну. Водночас відзначається сповільнена деградація інших субстанцій, що спричиняє, наприклад, підвищення рівня печінкових ферментів і зниження швидкості клубочкової фільтрації. Через повільний метаболізм, а отже, і ризик кумуляції або безпосередньо отруєння може виникати потреба знижувати дозу багатьох ліків. Усі ці проблеми призводять до погіршення якості життя та поганої загальної працездатності [1].

Важливим чинником ризику недостатнього лікування є неоптимальна терапія L-тироксिनном унаслідок супутніх шлунково-кишкових захворювань. Усмоктування L-тироксину залежить від шлункового рН, який змінюється в пацієнтів з інфекцією *Helicobacter pylori*, хронічним атрофічним гастритом, гастропарезом або при одночасному лікуванні препаратами, котрі перешкоджають виробленню кислоти в шлунку; загалом ці перелічені чинники присутні у 20-50% людей протягом їхнього життя [21, 22]. Одними з найпоширеніших інших автоімунних захворювань, що перетинаються з автоімунними розладами ЩЗ, є хронічний автоімунний гастрит (що призводить до перніціозної анемії) та целиакія [23, 24]. Ризик множинного автоімунітету також важливо враховувати в пацієнтів із постійними скаргами на низьку якість життя попри досягнутий еутиреоз [25, 26].

Іншими чинниками неоптимального лікування L-тироксिनном є втрата білка в разі протеїнурії, яка має автоматично слугувати підставою для підвищення дози препарату через зростання втрат із сечею, а також деякі лікарські засоби та харчові продукти, здатні перешкоджати всмоктуванню L-тироксину.

Недостатнє лікування жінок репродуктивного віку

Із лікуванням гіпотиреозу в жінок репродуктивного віку пов'язано кілька моментів. По-перше, в пацієток, які використовують оральні контрацептиви з естрогеном, підвищується загальна концентрація циркулювальних зв'язувальних білків, як-от тироксин-зв'язувальний глобулін, а отже, підвищується й рівень загального Т4. Це спотворює результати визначення вільного Т4, оскільки більшість доступних імуноферментних методів не здатні належним чином видавати результати з поправкою на екстремуми у верхній частині корегувальних кривих. Відповідно, в молодих жінок, які приймають оральні контрацептиви, рівень вільного Т4 не можна використовувати як єдиний тест для інтерпретації ефекту лікування. По-друге, така сама проблема виникає під час вагітності, коли високі концентрації естрогенів призводять до подібних ризиків неправильної інтерпретації результатів досліджень функції ЩЗ. Водночас у період вагітності оптимальне дозування L-тироксину є надзвичайно важливим не тільки для жінки, а й для забезпечення належного розвитку плода та зниження ризику ускладнень вагітності, як-от втрата вагітності й передчасні пологи [27, 28]. Фізіологічно вироблення материнських гормонів ЩЗ адаптується до цієї ситуації завдяки зв'язуванню гормона вагітності хоріонічного гонадотропіну людини з рецепторами ТТГ, що збільшує продукування тиреоїдних гормонів [29]. У жінок, які отримують замісну терапію L-тироксिनном, потрібно корегувати дозу препарату, щоб імітувати зазначену фізіологічну відповідь і в такий спосіб забезпечити надходження достатньої кількості L-тироксину з кровотоку матері до плода [12, 30].

По-третє, у жінок із гіпотиреозом часто спостерігають нерегулярні менструальні цикли та безпліддя (показово, що в багатьох випадках гіпотиреоз діагностують під час скринінгу на дисфункцію ЩЗ, рекомендованого для всіх жінок, яких скеровують на лікування безпліддя) [30, 31]. Особливо складним завданням є лікування гіпотиреозу в жінок, які проходять контрольовану стимуляцію яєчників, у яких різке підвищення концентрації естрогенів збільшує синтез тироксин-зв'язувального глобуліну печінкою, а отже, й потреби в тиреоїдних гормонах [32]. Нещодавній метааналіз Busnelli та співавт. показав, що в жінок, які отримують лікування гіпотиреозу, концентрації ТТГ підвищуються на ~1,5 мМО/л за контрольованої стимуляції яєчників і в 50% пацієток залишаються підвищеними довше 3 міс [32]. Щоб це компенсувати, таким жінкам потрібна вища доза L-тироксину, ніж вони отримували до вагітності чи до запліднення, щоб уникнути недостатнього лікування під час критичної фази імплантації та ранньої вагітності. Великі спостережні дослідження продемонстрували, що користь від замісної терапії L-тироксिनном перед лікуванням безпліддя та вагітністю можуть отримувати навіть жінки із субклінічним гіпотиреозом [33, 34]. Утім, незначні відхилення у функції ЩЗ можуть не потребувати лікування з огляду на ризики надмірної терапії, яка здатна призвести до ятрогенної преєклампсії та передчасних пологів [34], а також зважаючи на відсутність доказів користі щодо IQ дітей у рандомізованих контрольованих дослідженнях [35, 36].

По-четверте, жінки з автоімунним гіпотиреозом мають ризик недостатнього лікування L-тироксिनном у післяпологовому періоді, коли в них може розвинутися післяпологовий тиреоїдит із початковим деструктивним тиреоїдитом, вивільненням тиреоїдних гормонів і гіпертиреозом, за яким завжди слідує гіпотиреоїдна фаза до відновлення функції ЩЗ (якщо вона залишилася). Гіпотиреоїдна фаза найчастіше потребує підвищеної дози L-тироксину, яка з часом може стати постійною протягом усього життя, але в деяких випадках може бути й тимчасовою [37]. Найпомітнішими наслідками для цих жінок є обмежена здатність доглядати за дитиною через утому й післяпологову депресію. Отже, всім жінкам із неочікуваними симптомами після пологів слід перевіряти функцію ЩЗ, щоби своєчасно діагностувати гіпотиреоз і за потреби призначити необхідне лікування.

Недостатнє лікування осіб старшого віку та пацієнтів із хворобами серця

Референтні діапазони ТТГ у людей похилого віку потрібно оцінювати з урахуванням вікового зсуву розподілу ТТГ у сироватці (в бік вищих концентрацій зі збільшенням віку). Дослідження в різних країнах показали, що концентрація ТТГ прогресивно зростала з віком, і 97,5-й перцентиль контрольної популяції осіб віком понад 70 років є значно вищим, аніж у молодших людей [38-41]. Цей зсув не можна пояснити лише вищою поширеністю тиреоїдного автоімунітету в старшому віці [42, 43]. Натомість його причинами можуть бути вікові зміни т. зв. настановної точки (set point) ТТГ, зниження біологічної активності ТТГ та/або зниження чутливості ЩЗ до ТТГ, оскільки, за даними досліджень, вікове збільшення ТТГ не супроводжується зниженнями вільного Т4 [42].

Численні ліки, які люди старшого віку зазвичай приймають через підвищену коморбідність, можуть впливати на тести функції ЩЗ не тільки шляхом перешкоджання синтезу, транспорту та метаболізму ТТГ і тиреоїдних гормонів, а й через їхній вплив на результати лабораторних досліджень. Нещодавнє велике когортне дослідження показало, що приблизно третина літніх пацієнтів із гіпотиреозом, котрі перебували на терапії L-тироксिनном, отримували принаймні один супутній препарат, який впливає на гормони ЩЗ [49]. До того ж відомо, що поширені хронічні хвороби, як-от захворювання серця, нирок чи печінки, цукровий діабет, депресія, а також низьке споживання калорій, які частіше трапляються в людей старшого віку, можуть призвести до змін функції ЩЗ як складової синдрому еутиреоїдної хвороби. Отже, під час лікування L-тироксिनном у пацієнтів старшого віку завжди потрібно брати до уваги супутні препарати та коморбідність [42].

У багатьох дослідженнях було доведено, що недостатньо лікований явний або субклінічний гіпотиреоз у літніх пацієнтів пов'язаний із підвищеним ризиком ранньої смерті [51-54]. Ризик смерті від кардіоваскулярних захворювань прогресивно зростає з підвищенням рівня ТТГ порівняно з еутиреоїдними особами [55].

Під час оцінки адекватності замісної терапії тиреоїдними гормонами завжди варто зважати, з одного боку, на виразний негативний вплив гіпотиреозу на роботу серця, особливо в пацієнтів із наявною серцевою

недостатністю, а з іншого – на значну користь від терапії L-тироксिनном для функції серця [42, 56, 57]. Нещодавнє дослідження за участю понад 150 тис. пацієнтів з уперше діагностованим гіпотиреозом, 97% з яких отримували терапію L-тироксिनном протягом періоду спостереження, показало, що зв'язок між найвищою концентрацією ТТГ і підвищеним ризиком серцевої недостатності присутній як у пацієнтів молодшого віку, так і в осіб віком понад 65 років, тоді як зв'язок із підвищеним ризиком ішемічної хвороби серця залишався значущим лише в пацієнтів віком до 65 років [53]. Ці дані разом зі згаданим зв'язком між кардіоваскулярною смертністю та вищими рівнями ТТГ [55] указують на необхідність інтенсивної терапії L-тироксिनном пацієнтів із гіпотиреозом.

Недостатнє лікування інших категорій пацієнтів

За гіпоталамо-гіпофізарного гіпотиреозу або центральної/вторинної мікседеми гіпофункція ЩЗ зумовлена недостатнім виробленням гіпофізом біологічно активного ТТГ. Біологічно неактивні молекули ТТГ не визначаються за допомогою імуноферментного аналізу, тому останній у таких випадках є непридатним для діагностики гіпотиреозу й контролю замісної терапії [58]. За поточними рекомендаціями, єдиним корисним методом є визначення загального та вільного Т4 [59]. У разі множинного дефіциту гормонів гіпофіза ситуація ускладнюється в жінок фертильного віку, які отримують замісну терапію естрогенами (або оральними контрацептивами). Це той самий сценарій щодо діагностики, що й згаданий вище для вагітності, тільки гірший, оскільки ТТГ узагалі не можна використовувати [60]. Отже, ці жінки мають високий ризик недостатньої замісної терапії з відповідними наслідками для метаболічного профілю [61].

Пацієнти у відділеннях інтенсивної терапії також є проблемними, оскільки вони часто не здатні приймати таблетки перорально. У цих випадках виникає потреба в уведенні L-тироксину внутрішньовенно або, за наявності шлункового зонда, в застосуванні перорального рідкого препарату [62]. Під час біохімічного моніторингу функції ЩЗ важливо усвідомлювати, що всі пацієнти у відділенні інтенсивної терапії мають нетиреоїдні захворювання [63]. Це означає знижену периферичну конверсію Т4 у Т3 та підвищення рівня неактивного Т3, який не визначають рутинно. Оптимальною стратегією є продовження замісної терапії в раніше отримуваний дозі незалежно від потенційно помилкових вимірювань функції ЩЗ з метою уникнути недостатнього лікування [64]. Після одужання від нетиреоїдного захворювання дозу L-тироксину за потреби можна скорегувати.

Проблеми з дозуванням L-тироксину можуть виникати й після тиреоїдектомії, що передусім залежить від основного захворювання ЩЗ (рак, автоімунна патологія чи нетоксичний зоб). Деяким пацієнтам досить легко адаптуватися до оптимальної дози L-тироксину, іншим може бути складніше: наприклад, після хірургічного втручання з приводу раку ЩЗ, коли пацієнтам часто можуть знадобитися неадекватно високі дози L-тироксину, щоб підтримувати низький рівень ТТГ. З огляду на тривалий період напівжиття Т4 досягнення підтримувальної дози L-тироксину може зайняти певний час, і протягом цього періоду замісна терапія може бути недостатньою. Натомість встановлено, що якість життя більше залежить від ступеня гіпотиреозу, ніж від обсягу хірургічного втручання на ЩЗ (тотальна vs часткова тиреоїдектомія) [65], тому має сенс регулювати дозу невеликими кроками та пояснювати пацієнту, чому процес не можна прискорити.

Висновки

Гіпотиреоз є дуже поширеним у всьому світі в усіх вікових групах захворюванням, ризикам та ускладненням якого можна запобігти. Проте діагноз часто встановлюють надто пізно, що призводить до руйнівних наслідків для пацієнта й суспільства. Оскільки гіпотиреоз є неінфекційним захворюванням, він залишається поза увагою урядів і його ведення насамперед залежить від медичних працівників. Забезпечуючи своєчасну діагностику та належне лікування гіпотиреозу, клініцисти мають змогу полегшити тягар особистих і соціально-економічних проблем, пов'язаних із цим розладом.

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття друкується в скороченні.

Feldt-Rasmussen U., Effraimidis G., Bliddal S., Klose M. Consequences of undertreatment of hypothyroidism. *Endocrine*. 2023 Aug 9. doi: 10.1007/s12020-023-03460-1.

Переклав з англ. Олексій Терещенко



П.П. Кравчун



Ю.І. Караченцев

Ю.І. Караченцев, академік НАМН України, д.м.н., професор, П.П. Кравчун, д.м.н., професор, кафедра ендокринології та дитячої ендокринології Харківського національного медичного університету

Новітні стандарти ведення цукрового діабету (за матеріалами рекомендацій ESC, 2023)



КЛЮЧОВІ ФАКТИ ПРО ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ (ЦД) [1, 2]

- ✓ Кількість хворих на ЦД зросла зі 108 млн у 1980 році до 529 млн у 2021 році; поширеність цього захворювання спостерігається здебільшого в країнах із низьким і середнім рівнем доходу.
- ✓ ЦД – основна причина сліпоти, ниркової недостатності, серцевих нападів, інсульту та ампутації нижніх кінцівок.
- ✓ Здорове харчування, регулярна фізична активність, підтримка нормальної маси тіла та відмова від вживання тютюну є способами запобігти чи відтермінувати появу ЦД 2 типу.
- ✓ ЦД можливо лікувати; його наслідків можна уникнути або відтермінувати їх за допомогою дієти, фізичної активності, ліків, регулярного обстеження та лікування ускладнень.

Минулоріч (у травні) вперше в світовій історії країни – члени Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) підтримали створення глобальних цільових показників щодо ЦД у рамках рекомендацій стосовно посилення та моніторингу відповіді на цю хворобу згідно з національними програмами боротьби з неінфекційними захворюваннями.

Встановлено 5 нових цілей, що формують певний стандарт, згідно з яким до 2030 року:

- 1 80% (щонайменше з усіх людей, котрі живуть із ЦД) мають клінічний діагноз;
- 2 80% людей з діагнованим ЦД мають концентрацію $HbA_{1c} < 8,0\%$ ($63,9$ ммоль/моль);
- 3 у 80% осіб із діагнованим ЦД артеріальний тиск (АТ) становить $< 140/90$ мм рт. ст.;
- 4 60% (щонайменше) хворих на ЦД віком ≥ 40 років отримують терапію статинами;
- 5 100% людей із ЦД 1 типу мають постійний доступ до інсуліну, глюкометрів і тест-смужок.

Мета цього стандарту полягає у тому, щоб зменшити ризик ЦД і рухатися до того, щоб усі пацієнти з діагнованою хворобою мали доступ до справедливого, комплексного, доступного та якісного лікування й догляду. Рекомендації та цілі – основна частина роботи, яку вимагають держави-члени в резолюції минулорічної Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я (A74/A/CONF.5), адже надто багато осіб із ЦД або ніколи не були діагновані, або не мають доступу до ліків і технологій, що могли б покращити їхній стан [3].

Нещодавно (24-28 серпня) в м. Амстердам відбувся Європейський конгрес кардіологів (ESC), під час роботи якого представлено найновіші рекомендації щодо діагностики ЦД та його ведення в поєднанні з серцево-судинними захворюваннями (ССЗ).

Розгляньмо ці рекомендації під призою цілей ВООЗ щодо ЦД.

Розпочнімо з **діагностики ЦД**, який можна підозрювати за наявності специфічних симптомів, включаючи поліурію, полідипсію, втомлюваність, розмитість зору,

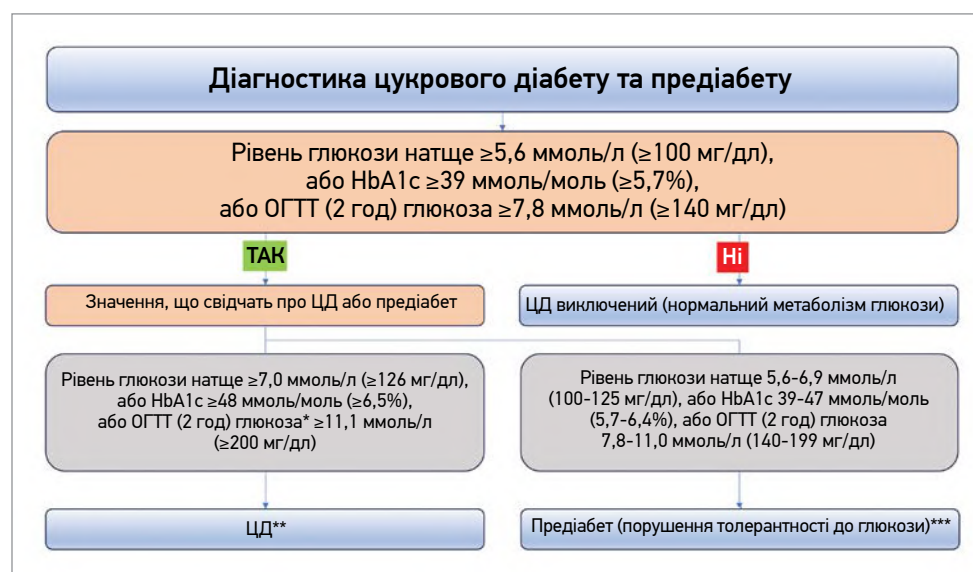


Рис. 1. Діагностика ЦД і предіабету

Примітки: ПТГ – порушення толерантності до глюкози; ОГТТ – пероральний тест на толерантність до глюкози; * виключає стресову гіперглікемію (часто проявляється підвищенням рівня глюкози та нормальним HbA_{1c}); ** за наявності симптомів достатньо одноразового дослідження; за їхньої відсутності для встановлення діагнозу необхідні 2 аномальні тести; *** для діагностики предіабету використовуються критерії Американської діабетичної асоціації.

втрату маси тіла, погане загоєння ран і рецидивувальні інфекції. Водночас цей стан може бути безсимптомним, тому він не діагностується в $>40\%$ дорослих у всьому світі (від 24 до 75% у різних регіонах) [3, 4]. Аномальний метаболізм глюкози розподіляють на 2 клінічні категорії: діабет і предіабет, відмінності яких розглянемо далі. Для діагностики ЦД використовуються декілька біохімічних тестів, у т. ч. глюкоза натще, глюкоза через 2 год (під час тесту на толерантність до глюкози), випадкова глюкоза та глікований гемоглобін (HbA_{1c}) [4, 5]. Рівень глюкози натще $\geq 7,0$ ммоль/л (≥ 126 мг/дл) є діагностичним критерієм ЦД, хоча зазвичай рекомендують проводити 2 тести для діагностики за відсутності симптомів гіперглікемії. У пацієнтів із типовими симптомами достатньо зробити 1 тест. Слід зазначити, що голодування визначається як відсутність споживання калорій протягом щонайменше 8 год. Хоча міжнародні рекомендації погоджуються щодо граничного значення для діагностики ЦД, вони відрізняються стосовно критеріїв діагностики предіабету. ВООЗ визначає предіабет як рівень глюкози натще $6,1-6,9$ ммоль/л ($110-125$ мг/дл) із рівнями $< 6,1$ ммоль/л (< 110 мг/дл), які вважаються нормальними

[5, 6]. Однак Американська діабетологічна асоціація (ADA) має суворіші критерії, тобто з рівнями глюкози $5,6-6,9$ ммоль/л ($100-125$ мг/дл), що входять до діапазону предіабету; лише ті обстежувані, в котрих глюкоза складає $< 5,6$ ммоль/л (< 100 мг/дл), класифікуються як особи, що мають нормальний метаболізм глюкози [7, 8]. **Двогодинний оральний тест на толерантність до глюкози та довільне визначення глюкози:** після перорального навантаження глюкозою, еквівалентного 75 г глюкози, рівень глюкози крові через 2 год, що становить $\geq 11,1$ ммоль/л (≥ 200 мг/дл), є діагностичним показником ЦД. 2-годинний рівень глюкози $7,8-11,0$ ммоль/л ($140-199$ мг/дл) свідчить про порушення толерантності до глюкози, тому в хворого діагностують предіабет. Однак пероральний тест на толерантність до глюкози (ОГТТ) не проводиться регулярно, оскільки потребує багато часу та є незручним, тому зазвичай призначається для незрозумілих випадків. Слід зазначити, що ОГТТ слід проводити в стані спокою, оскільки фізичні навантаження під час тесту можуть зробити результати недійсними. Випадковий рівень глюкози $\geq 11,1$ ммоль/л (≥ 200 мг/дл) також є діагностичним показником ЦД за наявності

симптомів. Але за відсутності симптомів для діагностики ЦД необхідні два випадкові рівні глюкози $\geq 11,1$ ммоль/л (≥ 200 мг/дл). 1-годинний ОГТТ $\geq 8,6$ ммоль/л (≥ 155 мг/дл) вважається кращим предиктором ЦД, ніж 2-годинний ОГТТ $\geq 11,1$ ммоль/л (≥ 200 мг/дл); він пов'язаний із судинними ускладненнями та смертністю [9]. Проте необхідна додаткова перевірка перед тим, як цей новий захід буде широко прийнятий.

Після завершення високоякісних епідеміологічних досліджень було припущено, що HbA_{1c} можна використовувати для діагностики ЦД; це згодом було схвалено міжнародними рекомендаціями [10]. Слід зазначити, що епідеміологічні дослідження керувалися даними дорослого населення, хоча HbA_{1c} також використовується в дітей як діагностичний тест [11]. Переваги HbA_{1c} : легкість вимірювання, обмежена індивідуальна варіабельність і зручність тестування в будь-який час без необхідності голодування або ОГТТ. Однак рівень HbA_{1c} не є повністю інформативним: у певних групах досліджуваних зв'язок між HbA_{1c} і рівнями глюкози може змінюватися з будь-якої причини [12, 13]. Крім того, у випадках меншої тривалості ЦД, наприклад за раннього ЦД 1 типу чи гострого ураження підшлункової залози, HbA_{1c} може зумовити хибнонегативні результати. Ще одне практичне обмеження – відсутність тестів у деяких країнах через фінансові обмеження. Рекомендації інформують, що $HbA_{1c} \geq 4,8$ ммоль/моль ($\geq 6,5\%$) – діагностичний показник ЦД, тоді як діагноз предіабету використовує два різні граничні значення. Критерії ВООЗ визначають предіабет як $HbA_{1c} 4,2-4,7$ ммоль/моль ($6,0-6,4\%$), тоді як ADA рекомендує ширший діапазон – $3,9-4,7$ ммоль/моль ($5,7-6,4\%$) [6, 7]. Варто зауважити, що комбінація HbA_{1c} і глюкози натще в діапазоні ЦД є діагностичним показником цієї хвороби; другий тест не потрібен, навіть якщо в людини немає симптомів. Однак, якщо вони не узгоджуються, число в діапазоні ЦД слід повторити чи (бажано) зробити ОГТТ, який залишається золотим стандартом для діагностики ЦД у незрозумілих випадках (рис. 1). Слід зазначити, що дані 73 досліджень за участю 294 998 осіб без установленого ЦД свідчать про те, що рівень HbA_{1c} є таким самим або навіть кращим за рівень

глюкози в крові, випадкові рівні чи рівень глюкози після навантаження для прогнозування СС-ризiku [14].

Зниження HbA_{1c} зменшує мікросудинні ускладнення, особливо при досягненні рівнів, наближених до норми ($HbA_{1c} < 7\%$, < 53 ммоль/моль), але вплив на макросудинне захворювання є складнішим [15-18]. Дослідження, які вже стали класикою, DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) у разі ЦД 1 типу та UKPDS (проспективне дослідження діабету Сполученого Королівства) за нещодавно діагностованого ЦД 2 типу показали, що зниження HbA_{1c} зменшує довгострокові макросудинні події без значного ефекту в середньостроковій перспективі (6,5-10,0 року) [19-21]. Інші випробування, як-от ADVANCE, ACCORD, VADT (включно з когортами ЦД 2 типу з вищим ризиком), так само не показали ефекту впливу інтенсивного контролю глікемії на короткостроковий / середньостроковий макросудинний ризик ($> 3,5$ -5,6 року). Метааналіз досліджень UKPDS, ADVANCE, ACCORD, VADT (включно із 27 049 учасниками) продемонстрував, що зниження рівня HbA_{1c} зменшує MACE, спричинене зниженням інфаркту міокарда (серцева недостатність, ризик інсульту не впливали), а також мікросудинні ускладнення (ниркові, сітківки, але не нейропатію) [22, 23]. Цікаво, що дослідження ACCORD, у якому 35% учасників мали попередні СС-події, показало підвищену смертність (HR 1,22; 95% ДІ 1,01-1,46; $p=0,04$) у групі інтенсивної глікемії (HbA_{1c} 6,5%, 48 ммоль/моль) порівняно із групою контролю [15]. Крім того, обсерваційні дослідження довели U-подібний зв'язок між HbA_{1c} і клінічним результатом, а це свідчить про те, що нижчий HbA_{1c} не завжди є кращим [24, 25].

Гіпоглікемія пов'язана з підвищеним ризиком судинних подій, що пояснює нещодавній консенсус, який підтримує гіпоглікемічний вплив $< 1\%$ (тобто < 15 хв/день) в осіб із високим СС-ризиком [26, 27]. Причинно-наслідковий зв'язок між гіпоглікемією та несприятливими наслідками не завжди є чітким, оскільки низький рівень глюкози може бути маркером поганого самопочуття [28, 29]. Окрім гіпоглікемії, глікемічна варіабельність стає потенційним судинним фактором ризику, але наявні на сьогодні спостереження обмежені; необхідні додаткові дослідження в цій галузі. Вважається, що постпрандіальна глюкоза може самостійно прогнозувати судинні захворювання, навіть в осіб без ЦД в анамнезі [30]. Однак маніпулювання рівнями прандіальної глюкози не вплинуло на клінічний результат, тому це питання залишається невирішеним [31, 32].

Гіперглікемія після гострого коронарного синдрому (ГКС) пов'язана з гіршим клінічним результатом [33]. Дослідження DIGAMI 1 (інфузія інсуліну та глюкози на тлі ЦД при гострому інфаркті міокарда) продемонструвало зниження смертності за інтенсивного контролю рівня глюкози після ГКС, але DIGAMI 2, яке мало недостатню потужність, не підтвердило ці результати [34, 35]. Несподівано DIGAMI 2 показало чисельне збільшення смертності в групі втручання, особливо в пацієнтів, які отримували інсулін, що свідчить про несприятливу роль гіпоглікемії у цій популяції [36]. Саме тому необхідні широкомасштабні випробування глікемії з безперервним моніторингом рівня глюкози для оцінки її рівня, щоб визначити, чи покращує оптимізація глікемії у пацієнтів із ССЗ і ЦД клінічні результати. Отже, контроль рівня глюкози в осіб із ЦД із високим СС-ризиком

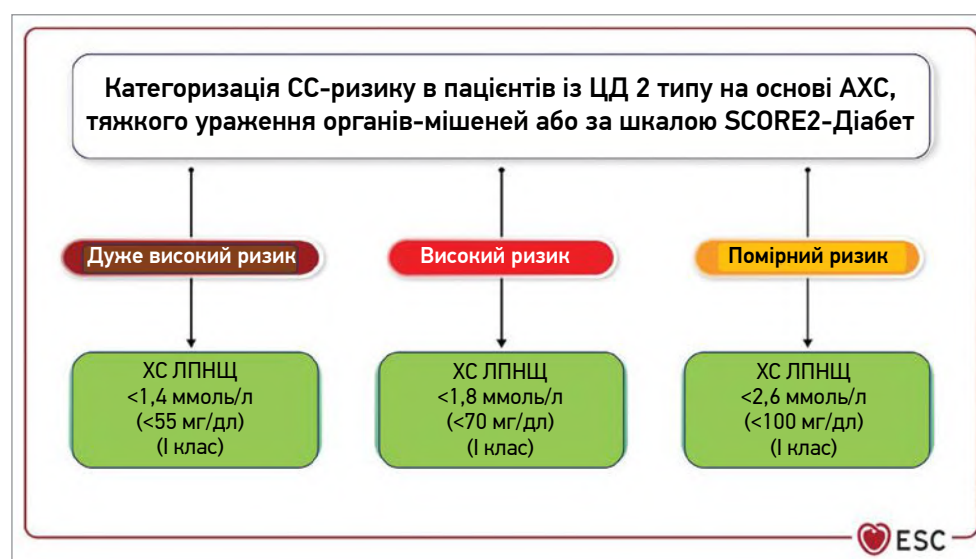


Рис. 2. Спрощений посібник із цільового рівня глікемії у пацієнтів із ЦД 2 типу та ССЗ

Примітки: * коригуйте ціль за наявності симптомів гіперглікемії (поліурія та полідипсія);

** гіпоглікемія зазвичай спричиняє занепокоєння лише в тих, хто приймає препарати сульфонілсечовини та/або інсулін;

*** інгібітори НЗКТГ-2 (емпагліфлозин, канагліфлозин, дапагліфлозин, сотагліфлозин) чи агоністи рецепторів ГПП-1 (ліраглутид, семаглутид підшкірно, дулаглутид, ефпегленатид).

є складною сферою; сучасні дані свідчать про необхідність вирішення багатьох глікемічних заходів, включаючи персоналізацію цільових показників HbA_{1c} , мінімізацію впливу гіпоглікемії та обмеження варіабельності глюкози (рис. 2).

Артеріальний тиск і ЦД. В останніх опитуваннях ESC/EURO Observational Research Program (EORP) EUROASPIRE артеріальна гіпертензія (АГ) в анамнезі була наявна у 80% чоловіків і 87% жінок зі встановленим ЦД, а також у 74% чоловіків і 81% жінок з уперше діагностованим ЦД з ішемічною хворобою серця (ІХС) в анамнезі [37].

Регулярне вимірювання АТ у стандартизованих умовах є обов'язковим для всіх пацієнтів із ЦД. АГ слід підтверджувати на обох руках за допомогою декількох вимірювань, включаючи вимірювання в окремі дні [38, 39]. Рандомізовані контрольовані дослідження (РКД) показали користь (зменшення ризику інсульту, коронарних подій і захворювань нирок) зниження систолічного (САТ) до < 140 мм рт. ст. і діастолічного (ДАТ) до < 90 мм рт. ст. у пацієнтів із ЦД. Проте оптимальний цільовий показник АТ у хворих на ЦД досі залишається предметом дискусій. У післявипробувальному 10-річному дослідженні UKPDS не було виявлено переваг попереднього періоду жорсткого контролю АТ щодо макросудинних подій, смерті та мікросудинних ускладнень, тоді як початкові відмінності АТ між групами більше не зберігалися [21]. В метааналізі РКД за участю пацієнтів із ЦД або предіабетом зниження САТ до ≤ 135 мм рт. ст. (порівняно з менш інтенсивним контролем) зменшило загальний рівень смертності від усіх причин на 10% (OR 0,90; 95% ДІ 0,83-0,98), тоді як інтенсивніший контроль АТ (≤ 130 мм рт. ст.) був пов'язаний із більшим зниженням частоти інсульту, але не зменшував інших подій [40, 41]. Антигіпертензивне лікування значно знизило смертність в осіб із ЦД 2 типу, ІХС, а також серцеву недостатність та інсульт із досягнутим середнім САТ 138 мм рт. ст., тоді як лише ризик виникнення інсульту був значно зниженим за середнього САТ 122 мм рт. ст. порівняно з вищими значеннями АТ [42]. Отже, зниження САТ до < 130 мм рт. ст. може піти на користь пацієнтам з особливо високим ризиком цереброваскулярних подій, наприклад хворим з інсультом в анамнезі [40, 42]. Однак САТ > 140 або < 120 мм рт. ст. має високий СС-ризик. У настановах ESC/ESH щодо лікування АГ (2018) рекомендовано, щоб у всіх пацієнтів із ЦД офісний АТ був націлений

на значення САТ ≤ 130 мм рт. ст., якщо воно переноситься, але не < 120 мм рт. ст.; ДАТ слід знизити до < 80 мм рт. ст., але не < 70 мм рт. ст. [40]. У літніх пацієнтів (віком ≥ 65 років) цільовий діапазон САТ має бути 130-140 мм рт. ст. із ЦД; також підкреслюється потенційна потреба в більш індивідуальних цільових рівнях [39, 43, 44]. У настанові ESC (2021) рекомендований цільовий діапазон лікування офісного САТ коливається в межах 120-130 мм рт. ст. У пацієнтів віком ≥ 70 років рекомендовано значення САТ < 140 мм рт. ст. Цільове значення ДАТ < 80 мм рт. ст. рекомендується для всіх пацієнтів, які отримують лікування.

Наслідки зміни способу життя та зниження маси тіла, зокрема дієти, збагачені овочами, фруктами, молочними продуктами з низьким умістом жиру, як-от середземноморська, а також дієтичні підходи щодо припинення режиму харчування, провокувальної АГ (зокрема, зниження натрію до < 100 ммоль/день і збільшення споживання калію) здатні поліпшити контроль АТ [45-47]. Довгострокове втручання із фізичними вправами повільно, але значно знижує САТ (на -7 мм рт. ст.) і ДАТ (на -5 мм рт. ст.). В ідеалі вправи, спрямовані на зниження АТ в осіб із нормальним АТ або гіпертензією, мають містити поєднання переважно аеробних вправ, доповнених динамічними вправами з опором [48]. Суттєве покращення факторів ризику ССЗ (гіпертензія, дисліпідемія, ЦД), пов'язаних із помітною втратою маси тіла, спостерігалось після бариатричної хірургії [49]. У дослідженні Look AHEAD ті пацієнти, що втратили від 5 до $< 10\%$ маси тіла, мали більші шанси досягти зниження САТ/ДАТ на 5 мм рт. ст. порівняно з тими, хто втратив $> 10\%$ або $< 5\%$ [50]. Частота СС-ускладнень, імовірно, залежить від етнічної чи расової приналежності [40, 51, 52].

Якщо офісний САТ становить ≥ 140 мм рт. ст. та/або ДАТ ≥ 90 мм рт. ст., необхідна медикаментозна терапія в поєднанні з немедикаментозним лікуванням. Рекомендується розпочинати з комбінованої терапії [38]. Можна використовувати всі доступні препарати для зниження АТ, але докази переконливо підтверджують перевагу застосування інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи – РААС (ІАПФ, БРА), особливо в пацієнтів з ознаками термінальної стадії ушкодження органів (альбумінурія, гіпертрофія лівого шлуночка) [53-56]. Проте в нещодавньому метааналізі інгібітори

РААС не переважали інших класів антигіпертензивних препаратів щодо зниження загальної або СС-смертності та ниркових ускладнень [57]. Для контролю АТ часто потрібна терапія декількома лікарськими засобами з інгібітором РААС і блокатором кальцієвих каналів (БКК) або діуретиком, тоді як комбінація ІАПФ із БРА не рекомендована [58]. Застосування β -блокаторів може бути розглянуто на будь-якому етапі лікування, якщо є конкретні показання, наприклад серцева недостатність, стенокардія, перенесений інфаркт міокарда, фібриляція передсердь, вагітні жінки чи ті, котрі її планують [40]. Слід розглянути комбінацію ≥ 2 препаратів у фіксованих дозах в 1 таблетці для покращення прихильності та досягнення більш раннього контролю АТ [38, 59]. В очевидних випадках резистентної (включаючи МРА-резистентну) гіпертензії у пацієнтів із серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду (ЦД 61%; ретроспективний аналіз PARAGON HF) комбінація сакубітрин / валсартан допомогла краще контролювати АТ порівняно з валсартаном як монотерапією [60].

Дослідження тестування агоністів рецепторів ГПП-1 (арГПП-1) показали зниження АТ за допомогою цих препаратів (частково через втрату маси тіла). Стійке зниження АТ спостерігалось за терапії семаглутидом (САТ знижувався залежно від дози: від -1,3 до -2,6 мм рт. ст.) із незначним підвищенням частоти серцевих скорочень (від +2 до 2,5 уд./хв). Схожі ефекти фіксувалися в інших дослідженнях арГПП-1 та були отримані з метааналізу [61, 62]. Інгібітори НЗКТГ-2 (інЗКТГ-2) значніше впливали на зниження АТ, ніж арГПП-1, без зміни частоти серцевих скорочень [63-65]. Нещодавній метааналіз, включаючи 7 РКД, продемонстрував, що інЗКТГ-2 були пов'язані з середнім зниженням АТ на 3,6/1,7 мм рт. ст. (САТ/ДАТ) протягом 24 год амбулаторного спостереження АТ, що можна порівняти з ефективністю низьких доз гідрохлортиазиду [64-66].

Загалом діагностика та лікування АГ є зіставними між статями, за винятком жінок фертильного віку чи вагітних, коли деякі препарати, як-от блокатори РААС, можуть чинити несприятливий вплив на плід, особливо на ранніх термінах вагітності [67]. Слід також розглянути можливий вплив оральних контрацептивів на АТ [38]. Існують деякі докази після проведення РКД стосовно того, що цільові показники АТ під час вагітності мають коливатися від 110 до 135 мм рт. ст. для САТ і 80-85 мм рт. ст. для ДАТ [68]. Це також підтверджується згідно з нещодавнім дослідженням SHARP (хронічна гіпертензія та вагітність) щодо легкої хронічної гіпертензії під час вагітності, де 16% вагітних мали ЦД [69]. Стратегія, орієнтована на АТ $< 140/90$ мм рт. ст., пов'язувалася із кращими результатами вагітності без збільшення кількості немовлят із маленькою масою тіла для гестаційного віку. Жінки зазвичай демонструють більшу різницю в АТ, вищі частки гіпертензії (порівняно із чоловіками) під час діагностики ЦД 2 типу, а також гірший контроль АТ після цього [37, 70]. Крім того, опосередковане АГ ураження органів було доведено з дуже високим ризиком серцевої недостатності в жінок, особливо за наявності ЦД [71].

Продовження на стор. 16.

Пероральна α -ліпоєва кислота в лікуванні діабетичної нейропатії: систематичний огляд і метааналіз

Відомо, що α -ліпоєва кислота (АЛК; тіоктова кислота) покращує симптоми діабетичної сенсомоторної периферичної нейропатії (ДСПН) зменшенням окислювального стресу та поліпшенням мікроциркуляції. Цей метааналіз має на меті оцінити ефекти перорального прийому АЛК порівняно із плацебо в пацієнтів із ДСПН, а також визначити оптимальні дози АЛК для такого лікування.

За оцінками експертів, ДСПН зустрічається в 29% хворих із цукровим діабетом (ЦД) 1 типу та в 35% пацієнтів із ЦД 2 типу (Malik et al., 2020), а також у $\approx 30\%$ людей з діабетом загалом у світі (Ziegler et al., 2014).

ДСПН уражає руки та ноги за типом рукавичок і панчіх; проявляється такими симптомами, як оніміння, парестезія, нейропатичний біль і навіть серйозна втрата чутливості. На пізніх стадіях можуть спостерігатися судоми, слабкість м'язів і сенсорна атаксія, що зумовлюють не лише дискомфорт, а й інвалідність.

Гіперглікемія, мітохондріальна дисфункція, запалення, окислювальний стрес, ішемія – важливі фактори патогенезу ДСПН. АЛК, яка є природним антиоксидантом, що синтезується в мітохондріях, здатна впливати на деякі із зазначених чинників. Дослідження показали, що АЛК покращує опосередковану оксидом азоту ендотелій-залежну вазодилатацію в пацієнтів із діабетом, а також мікроциркуляцію в хворих із діабетичною полінейропатією (Vallianou et al., 2009). В одній з експериментальних робіт на тваринній моделі АЛК виявилася ефективним засобом при помірній ішемії та реперфузійному ушкодженні, особливо у випадку ураження дистальних сенсорних нервів (Mitsui et al., 1999). Дослідники ретельно вивчили нейропротекторні ефекти АЛК, які досягаються шляхом зменшення окислювального стресу та посилення мікроциркуляції (Khan et al., 2022).

Клінічна ефективність внутрішньовенного введення АЛК була добре вивчена не лише в рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД), а й у відповідних метааналізах (Ziegler et al., 2004; Han et al., 2012; Xu et al., 2013). Утім, донедавна відповідних метааналізів з оцінки ефективності пероральної АЛК не проводилося, що й спонукало авторів виконати цю роботу.

Матеріали та методи

Це дослідження виконано відповідно до Кокранівського довідника та рекомендацій PRISMA (реєстраційний номер: INPLASY202340109).

У базах даних PubMed, Embase, Cochrane було проведено пошук РКД, які оцінювали ефективність застосування АЛК у пацієнтів

із ДСПН. Пошук літератури проведено 14 липня 2022 р., а згодом оновлено результати 12 вересня 2022 р. Включали лише випробування за участю людей, опубліковані англійською мовою. Крім того, автори вручну перевірили списки літератури, щоб визначити потенційно придатні дослідження, які могли бути пропущені під час початкового пошуку.

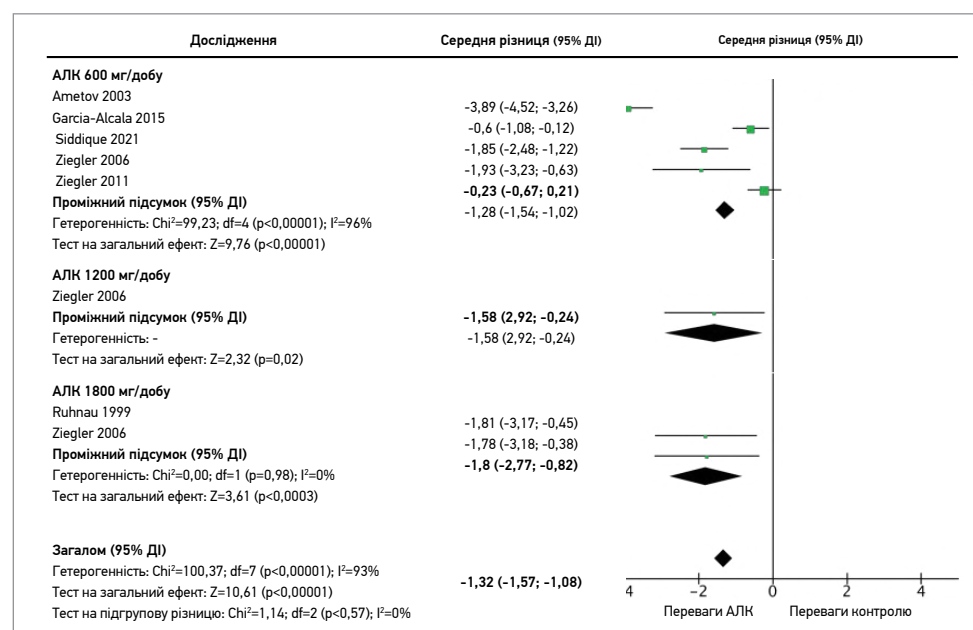


Рис. 1. Метааналіз 6 РКД показав сприятливий вплив лікування АЛК на TSS і тенденцію до залежності ефекту від дози

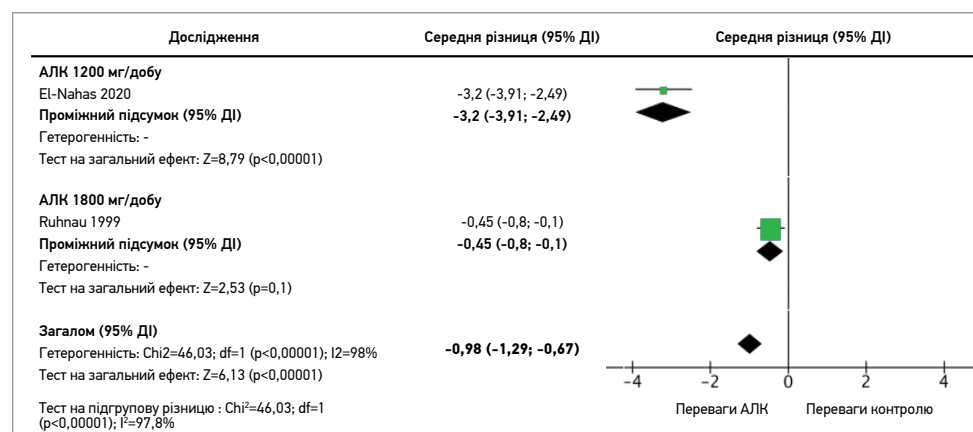


Рис. 2. Метааналіз 2 РКД показав сприятливий вплив лікування АЛК на NDS

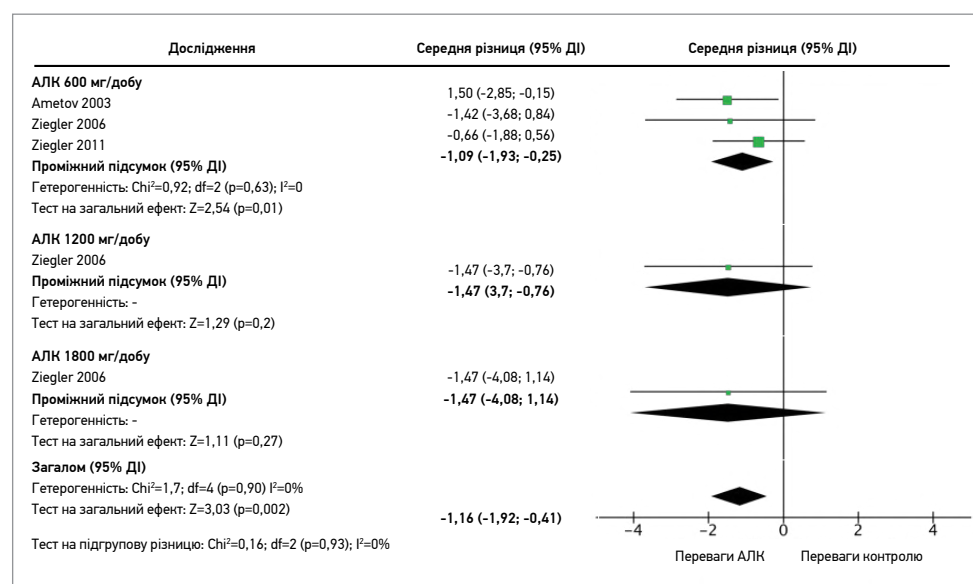


Рис. 3. Метааналіз 3 РКД показав сприятливий вплив лікування АЛК на NIS

Випробування, включені до цього метааналізу, мали відповідати таким критеріям:

- дизайн РКД;
- включали дорослих пацієнтів із первинним діагнозом ДСПН;
- включали хворих, які отримували пероральну АЛК;
- оцінювали результати терапії за такими шкалами/показниками: TSS (загальна оцінка симптомів), NIS (оцінка неврологічного дефіциту), NIS-LL (оцінка неврологічного дефіциту нижніх кінцівок), NDS (оцінка ступеня інвалідності внаслідок неврологічної патології), VAS (візуально-аналогова шкала), VPT (порог сприйняття вібрації), NCS (дослідження нервової провідності), загальна оцінка задоволеності лікуванням.

Випробування виключалися з аналізу, якщо вони:

- ✓ не відповідали жодному з вищезазначених критеріїв;
- ✓ передбачали внутрішньовенне введення АЛК;
- ✓ включали пацієнтів, які приймали одночасно інші добавки;
- ✓ були представлені лише у формі абстрактів, рецензій, листів або звітів про випадки;
- ✓ не мали дизайну РКД.

Первинною кінцевою точкою був показник TSS, вторинними – NDS, NIS, NIS-LL, VPT, NCS і загальна оцінка задоволеності лікуванням.

Також проведено підгруповий аналіз ефективності різних доз пероральної АЛК (600, 1200 і 1800 мг/добу).

Результати

Після початкового пошуку в базах даних виявлено 512 досліджень, але зрештою всім критеріям включення відповідали лише 10 РКД (опублікованих між 1999 і 2021 роками). Випробування загалом були високої якості, а також демонстрували низький ризик упередженості.

Обрані РКД мали розмір вибірки від 20 до 454 осіб (загалом 1242 пацієнти), проводилися в різних регіонах світу (Європа, Північна Америка, Азія та Африка). Дозування АЛК різнилося: 600 мг/добу в 6 РКД, 1200 мг/добу в 4 РКД, 1800 мг/добу в 3 РКД. Вік учасників становив від 46,88 до 61,3 року, а тривалість ЦД коливалася від 10,13 до 14,55 року.

Декілька досліджень не надали даних щодо показників глікозильованого гемоглобіну, тоді як в інших повідомлялося про рівні в діапазоні від 7,4 до 8,85%. Відсоток учасників, котрі отримували лікування інсуліном, коливався зазвичай між 43 і 57%, але складав 96% в 1 дослідженні.

У 6 РКД повідомлялося про вплив лікування АЛК на TSS. Найкоротша тривалість досліджень становила 3 тиж, а найдовша – 104 тиж. Метааналіз довів, що прийом АЛК спричинив достовірно кращі результати TSS порівняно з контролем (MD -1,69 бала; 95% довірчий інтервал (ДІ) від -1,57 до -1,08). Спостерігалася тенденція до дозозалежного характеру впливу АЛК на TSS (рис. 1).

У 2 РКД повідомлялося про вплив лікування на показник NDS. Тривалість терапії становила 3 та 24 тиж. Метааналіз продемонстрував, що прийом АЛК достовірно покращив NDS порівняно з контролем (MD -0,98 бала; 95% ДІ від -1,29 до -0,67) (рис. 2).

У 3 РКД повідомили про результати NIS на тлі прийому АЛК. Найменша тривалість досліджень становила 5 тиж, а найдовша – 104 тиж. Метааналіз показав, що прийом АЛК достовірно покращив NIS порівняно із плацебо (MD -1,16; 95% ДІ від -1,92 до -0,41) (рис. 3).

У 4 РКД повідомили про вплив АЛК на задоволеність лікуванням. Найменша тривалість досліджень становила 5 тиж, а найбільша – 104 тиж. Відносні шанси більшої задоволеності лікуванням для АЛК у дозах 600, 1200 і 1800 мг/добу порівняно із плацебо склали 2,15 (95% ДІ 1,58-2,92), 3,2 (95% ДІ 1,33-7,71) та 6,56 (95% ДІ 2,60-16,54) відповідно. Відносний шанс більшої задоволеності лікуванням для АЛК загалом порівняно із плацебо склав 2,48 (95% ДІ 1,88-3,27). Спостерігалася тенденція до дозозалежності впливу АЛК на задоволеність лікуванням. Зміни оцінки за шкалами VAS, VPT, NIS-LL, NCS не досягли статистичної значимості.

Обговорення

Відомо, що окислювальний стрес відіграє значну роль

у патогенезі нейропатій, зокрема ДСПН. Саме тому АЛК, яка є сполукою з антиоксидантним потенціалом, широко вивчалася для лікування нейропатичного болю.

У 2012 році Mijnhout і співавт. провели метааналіз 4 досліджень (653 пацієнти), у яких вивчали ефективність внутрішньовенного введення АЛК у разі ДСПН. Аналіз виявив, що внутрішньовенне застосування АЛК у дозі 600 мг/день протягом 3 тиж зумовило значне зниження показника TSS.

Також важливо зазначити, що АЛК за перорального прийому має системну біодоступність $\approx 30\%$ через нетривалий період напіввиведення з крові, високу преси-стемну елімінацію та ефект першого проходження печінкою. Цей факт, імовірно, пояснює більш ранні неоднозначні результати перорального застосування АЛК. Але з появою нових фармакологічних технологій біодоступність пероральної АЛК могла бути покращена, отже, автори цієї роботи вирішили провести метааналіз щодо вивчення ефективності пероральної АЛК при ДСПН із включенням більш свіжих досліджень. Він показав, що пероральне застосування АЛК значно покращило показники TSS, NIS, NDS і загальну оцінку задоволеності лікуванням.

Оптимальна доза пероральної форми АЛК ще не встановлена. Спостерігається тенденція щодо дозозалежності впливу на TSS і загальну задоволеність лікуванням.

Згідно з результатами цього метааналізу та механізмами дії АЛК, можна дійти висновку, що АЛК чинить сприятливий вплив на TSS, NDS, NIS, задоволеність лікуванням, але не на VPT і NCS. TSS, NDS, NIS оцінюють насамперед сенсорні симптоми, опосередковані ураженням дрібних волокон. Саме ці позитивні симптоми і є джерелом найбільшого дискомфорту для більшості пацієнтів, що відображається в суттєво вищій задоволеності лікуванням АЛК порівняно з контролем. Натомість VPT оцінює ушкодження великих волокон, а показники NCS по-гано корелюють із клінічними симптомами.

Лікування АЛК значно зменшує симптоми ДСПН, зокрема сенсорні, і спостерігається дозозалежність позитивного ефекту щодо загальних симптомів і задоволеності пацієнтів лікуванням. Необхідне проведення додаткових масштабних досліджень для оцінки ефективності АЛК у пацієнтів із ДСПН.

ЕКСПЕРТНА ДУМКА



Професор кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктор медичних наук Вікторія Олександрівна Сергієнко

– АЛК є природною сполукою, яка синтезується в мітохондріях і бере участь у знешкодженні вільних радикалів. Крім того, вона впливає на активність великої кількості ензимів й іонних каналів, що також пояснює низку її корисних ефектів. Зокрема, відомо, що АЛК здатна гальмувати апоптоз, зменшувати прояви оксидативного стресу, виступає як хелатор металів, забезпечує протівірусну дію, чинить кардіо- та нейропротекторний вплив.

Ендокринологи добре знають, що АЛК призначають для лікування діабетичної полінейропатії (ДПН). Водночас завдяки здатності проникати через гематоенцефалічний бар'єр АЛК може покращувати функціонування центральної нервової системи.

Цікаво, що АЛК не лише зменшує прояви ДПН, а й покращує контроль діабету. Так, за даними метааналізу 24 рандомізованих контрольованих досліджень тривале застосування АЛК забезпечувало зниження рівня глікованого гемоглобіну в середньому на 1,22%, що є досить суттєвим. Крім того, лікування АЛК супроводжувалося

достовірним зниженням рівня тригліцеридів і загального холестерину (Akbari M. et al., 2018). Прийом АЛК також сприяв зниженню індексу маси тіла.

У пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу АЛК покращує інсулін-стимульоване засвоєння глюкози, а також дозволяє знизити добову дозу інсуліну за рахунок підвищення чутливості тканин до інсуліну.

Утім, терапевтичний потенціал АЛК є значно ширшим. Наразі проведено чимало досліджень, які підтверджують її сприятливий вплив на перебіг багатьох захворювань і патологічних станів. Йдеться, серед іншого, про хронічні дифузні захворювання печінки (гепатити різної етіології, гепатози, цироз і фібрози), онкологічну (особливо у вигляді супроводу курсів хіміо- та радіотерапії) та неврологічну патологію, ішемічні захворювання головного мозку (транзиторні ішемічні атаки, ішемічний інсульт), розсіяний склероз, деменцію, когнітивні порушення, синдром хронічної втоми, токсикологію (отруєння ртуттю, миш'яком, свинцем, грибами), захворювання нирок, периферичні захворювання судин.

У разі недостатнього ендогенного синтезу АЛК виникає потреба в її підвищеному надходженні з їжею або у вигляді препаратів АЛК. До продуктів із підвищеним умістом АЛК відносять брюсельську капусту, помідори, моркву, картоплю, буряк, червоне м'ясо. Добре відомим препаратом АЛК є Тіогама®, що випускається в таблетованій формі та у вигляді розчинів для інфузій.

За матеріалами: Ruey-Yu Hsieh et al. Effects of Oral Alpha-Lipoic Acid Treatment on Diabetic Polyneuropathy: A Meta-Analysis and Systematic Review. Nutrients. 2023 Aug; 15 (16): 3634.

Підготувала **Наталія Александрук**



МАЛЕНЬКИЙ КРОК ДЛЯ ВАС, ВЕЛИКИЙ — ДЛЯ ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ

Тіогама®. Піклується про нерви, пошкоджені діабетом¹

Оптимальна доза альфа-ліпоєвої кислоти, що забезпечує патогенетичне лікування сенсорних порушень при діабетичній полінейропатії¹

Скорочена інформація про лікарський засіб ТІОГАМА®. Реєстраційне посвідчення № UA/1523/02/01. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси. Кислота ліпоєва. Код ATX A16A X01. **Діюча речовина:** α -ліпоєва кислота; склад: 1 таблетка містить α -ліпоєвої кислоти 600 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакологічні властивості.** Після перорального прийому α -ліпоєва кислота швидко і майже повністю абсорбується з травного тракту. Виводиться нирками, переважно у вигляді метаболітів. Утворення метаболітів відбувається внаслідок окиснення бета-кетоглового та кон'югування. Період напіввиведення Тіогама® з сироватки крові становить 10-20 хв. **Показання.** Профілактика і лікування діабетичної полінейропатії. **Спосіб застосування та дози.** Препарат призначають дорослим. Таблетки приймають перорально, ковтаючи цілими та запиваючи достатньою кількістю води. Дозова доза — 1 таблетка Тіогама® (що відповідає 600 мг α -ліпоєвої кислоти), яку потрібно приймати як разову дозу приблизно за 30 хв до першого прийому їжі. Тривалість лікування 1-4 місяці. У випадках тяжких проявів захворювання лікування бажано розпочинати з гіпернатріального розчину Тіогама® Турбо для інфузій. Надати слід продовжити прийом Тіогама® у таблетках у дозі 600 мг на добу. Окремі пацієнти можуть переключитися на комбінований препарат. Діти. Ефективність та безпека застосування препарату дітям не встановлені, тому його не слід призначати цієї вікової категорії пацієнтам. **Протипоказання.** Падіння чутливості до α -ліпоєвої кислоти або до інших компонентів препарату. Не має клінічного досвіду застосування лікарського засобу дітям та підліткам. **Побічні реакції.** З боку нервової системи: дуже рідко: зміна або порушення смакових відчуттів. З боку травного тракту: дуже рідко: нудота, блювання, біль у животі та гастроінтестинальний біль, діарея. Метаболічні порушення: оскопляють поліпшувати утворює глюкозу, зникає рівень цукру в крові. Більш поширено про випадки гіперліпоміємії, а саме: заповнення, підвищення холестерину, тригліцеридів, токсичний біль та порушення зору. З боку імунної системи: дуже рідко: алергічні реакції, у тому числі шкірні висипання, кропив'янка (уртикарні висипання), свербіж, утруднене дихання. Частота невідомі: аутоімунний інсультний синдром. **Категорія відпуску.** За рецептом. Інформація про лікарський засіб. Інформація для використання у професійній діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Лікарський засіб має побічні ефекти та протипоказання. **Скорочена інформація про лікарський засіб ТІОГАМА® Турбо.** Реєстраційне посвідчення № UA/1555/01/01. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси. Код ATX A16A X01. **Діюча речовина:** α -ліпоєва кислота; 50 мл розчину містить 1,2% метаболізму α -ліпоєвої кислоти 1167,7 мг (що відповідає 900 мг α -ліпоєвої кислоти). **Лікарська форма.** Розчин для інфузій. **Фармакологічні властивості.** α -ліпоєва кислота зазнає значних змін при перетворенні в інші метаболіти. Спостерігається значне міжіндивідуальне коливання у системній доступності α -ліпоєвої кислоти. Виводиться нирками переважно у вигляді метаболітів. Утворення метаболітів відбувається у результаті окиснення бета-кетоглового та кон'югації. Період напіввиведення Тіогама® Турбо із сироватки крові становить 10-20 хвилин. **Показання.** Порушення чутливості при діабетичній полінейропатії. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводять безпосередньо з флакона (тобто без розчинника) у вигляді внутрішньовенної крапельної інфузії дорослим у дозі 600 мг на добу (вміст 1 флакона) протягом щонайменше 30 хв. У зв'язі з тим, що α -ліпоєва кислота чутлива до дії світла, флакон слід зберігати у картонній упаковці до безпосереднього їх застосування. На початку курсу лікування препарат Тіогама® Турбо вводять внутрішньовенно. Курс лікування — 2-4 тижні. Для подальшої терапії використовувати пероральні форми препаратів ліпоєвої кислоти у дозі 300-600 мг на добу. **Протипоказання.** Падіння чутливості до α -ліпоєвої кислоти або до інших компонентів препарату. **Категорія відпуску.** За рецептом. Інформація про лікарський засіб. Інформація для використання у професійній діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Лікарський засіб має побічні ефекти та протипоказання. 1. M. Reljancic et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): A two-year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). Free Rad. Res. 31:171-179.1999. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I, Low PA, Munzel U, Yakhno N, Raz I, Novosadova M, Maus J, Samplinski R. Oral Treatment With α -Lipoic Acid Improves Symptomatic Diabetic Polyneuropathy: The SYDNEY 2 trial. Diabetes Care. 2006 Nov; 29(11):2365-2370. Представництво компанії «Ворваг Фарма ГмбХ & Ко.КГ», Німеччина, 04112, Кайл, вул. Дегтерівська, 62. E-mail: info@woerwagpharma.ua, www.woerwagpharma.ua

Ю.І. Караченцев, академік НАМН України, д.м.н., професор, П.П. Кравчук, д.м.н., професор, кафедра ендокринології та дитячої ендокринології Харківського національного медичного університету

Новітні стандарти ведення цукрового діабету (за матеріалами рекомендацій ESC, 2023)

Продовження. Початок на стор. 12.

Зазвичай ЦД супроводжується кластером ліпідних і аполіпропротеїнових аномалій. Основними компонентами є помірно підвищені рівні тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїнів, збагачених ТГ, холестерину (ХС), нормальний або помірно підвищений рівень ХС ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), низький рівень ХС ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ). Інші особливості включають структуру та функцію ліпопротеїнів, наприклад маленькі щільні частинки ЛПНЩ і ЛПВЩ. Аналогічні аномалії також спостерігаються в пацієнтів із ЦД 1 типу, в яких тривалий вплив дисліпідемії може зумовити атеросклероз ще в підлітковому віці. За ЦД 1 типу високі значення ХС ЛПНЩ спостерігаються в пацієнтів із неконтрольованою глікемією, тоді як високі рівні ХС ЛПВЩ можуть бути прозапальними, отже, атерогенними, а не захисними [72]. В разі добре контрольованого ЦД 1 типу рівень ХС ЛПВЩ зазвичай є нормальним або навіть трохи підвищеним (як і сироватковий рівень ТГ) [73].

Епідеміологічні дослідження показали, що високі рівні ХС ЛПНЩ, ХС неЛПВЩ і низькі рівні ХС ЛПВЩ пов'язані з підвищеним ризиком СС-подій і смертності в пацієнтів із ЦД і без нього [74]. І навпаки, РКД із гіполіпідемічними препаратами в хворих із ризиком СС-подій (включаючи пацієнтів із ЦД 2 типу) продемонстрували логарифмічно-лінійне пропорційне зниження СС-подій і смертності на кожен 1 ммоль зниження ХС ЛПНЩ [75]. ХС ЛПНЩ – основна мішень гіполіпідемічної терапії. У пацієнтів із ЦД і комбінованою дисліпідемією також слід розглядати вторинну мету ХС неЛПВЩ, хоча дані інтервенційних досліджень є обмеженими. Цілі лікування відрізняються для пацієнтів із ЦД залежно від їхнього СС-ризiku [38]. Через брак доказів на сьогодні не можна надати чітких рекомендацій для пацієнтів із ЦД 2 типу з низьким СС-ризиком (рис. 3).

Статини залишаються терапією першої лінії для зниження рівня ХС ЛПНЩ у пацієнтів із ЦД і дисліпідемією через їхню ефективність у запобіганні СС-подіям, зниженні СС-смертності (без доказів статевих відмінностей) [76, 77]. Високоінтенсивні статини (розувастатин і аторвастатин) показані пацієнтам із ЦД із високим або дуже високим СС-ризиком, оскільки вони знижують рівень ХС ЛПНЩ на 40-63%, а також значно зменшують частоту серйозних церебральних і коронарних ускладнень [78]. Такий сприятливий ефект переважає потенційний діабетогенний ефект цих препаратів, оцінений як підвищення ризику розвитку ЦД на 9%, особливо в літніх хворих і пацієнтів, які вже мають ризик розвитку ЦД [79, 80]. Схожі переваги спостерігалися як при ЦД 1 типу, так і при ЦД 2 типу [81-83]. Статини є безпечними, зазвичай добре переносяться. Суб'єктивні побічні явища (втома, міалгії, симптоми нервової системи) спостерігаються частіше, ніж об'єктивні через ефект ноцебо, причому в жінок такі явища з'являються частіше, ніж у чоловіків [84]. У більшості випадків міопатії або рабдоміолізу

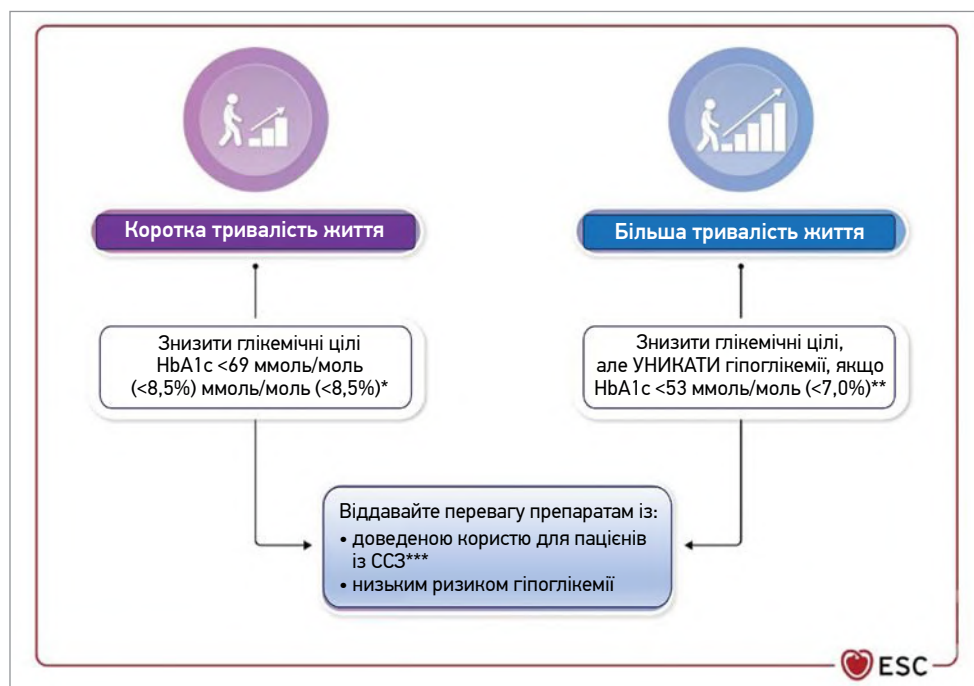


Рис. 3. Рекомендовані показники ХС ЛПНЩ за категоріями СС-ризiku в пацієнтів із ЦД 2 типу

існують лікарські засоби, які взаємодіють з дозою статину, вищою за стандартну, або комбінацією з гемфіброзілом. Докази свідчать про те, що 70-90% пацієнтів, котрі повідомляють про непереносимість статину, можуть приймати статин після повторного прийому [85].

Зниження рівня ХС ЛПНЩ можна додатково посилити додаванням езетимібу до статину, який зменшує усмоктування ХС із клубової кишки [86]. Дослідження IMPROVE-IT показало суттєве зменшення MACE, нефатального інфаркту міокарда, нестабільної стенокардії, що потребує повторної госпіталізації, коронарної ревазуляризації через ≥ 30 днів після рандомізації чи нефатального інсульту (HR 0,94; 95% ДІ 0,89-0,99) у хворих після ГКС, котрі отримували симvastatin + езетиміб, з більшою перевагою в підгрупі осіб із ЦД (HR 0,85; 95% ДІ 0,78-0,94; $p < 0,001$). Отже, комбінація езетимібу зі статином рекомендована пацієнтам із ЦД і нещодавно перенесеним ГКС, особливо коли потрібен цільовий показник ЛПНЩ $< 1,4$ ммоль/л (55 мг/дл), який не досягається лише статином. Молоді люди із ЦД 1 типу мають підвищене всмоктування ХС, як показано в нещодавньому дослідженні, а це свідчить про більшу ефективність езетимібу в цій популяції, котру ще належить оцінити за допомогою спеціальних РКД [87].

Інгібітори пропротеїнконвертази субтилізину / кексину типу 9 (PCSK9) еволюмаб і алірокумаб – моноклональні антитіла, які суттєво знижують рівень ХС ЛПНЩ у плазмі, націлюючись на білок, що бере участь у регуляції рецептора ЛПНЩ на гепатоцитах [88]. За призначення із високоінтенсивною терапією статинами (з езетимібом або без нього) інгібітори PCSK9 значно знижували MACE в підгрупах пацієнтів із ЦД з атеросклерозом, які брали участь у дослідженні FOURIER (подальше дослідження СС-наслідків із пригніченням PCSK9 у суб'єктів із підвищеним ризиком) та ODYSSEY OUTCOMES (оцінка СС-наслідків після ГКС під час лікування алірокумабом) [89, 90]. Зокрема, еволюмаб продемонстрував зниження АТ на 17%, комбінованої первинної кінцевої точки СС-смерті,

інфаркту міокарда, інсульту, госпіталізації щодо нестабільної стенокардії або коронарної ревазуляризації у пацієнтів із ЦД, залучених до випробування FOURIER (HR 0,83; 95% ДІ 0,75-0,93; $p = 0,0008$) [89]. Порівняно із плацебо еволюмаб також значно знизив інші атерогенні ліпіди (ТГ, ХС неЛПВЩ, частинки, що містять аполіпропротеїн В) у пацієнтів із ЦД і змішаною дисліпідемією, зареєстрованих у BANTING (оцінка ефективності еволюмабу в дорослих діабетиків із гіперхолестеринемією / змішаною дисліпідемією) та BERNON (безпеку й ефективність еволюмабу в комбінації зі статином у терапії дорослих із ЦД і гіперліпідемією або змішаною дисліпідемією) [91, 92]. Алірокумаб суттєво знизив частоту смерті від СС3, інфаркту міокарда, інсульту чи госпіталізації щодо нестабільної стенокардії у підгрупі хворих із ГКС із ЦД 2 типу ($n = 5444$) у дослідженні ODYSSEY OUTCOMES [93]; водночас як доповнення до максимально переносимої дози статину він виявився ефективнішим за езетиміб, фенофібрат, неліпідознижувальну терапію, а також щодо зниження рівня ХС неЛПВЩ, інших атерогенних ліпідів у хворих із ЦД, які брали участь у дослідженні ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA [94]. Під час проведення метааналізу Khan і співавт. не виявлено суттєвого зв'язку між інгібіторами PCSK9 і розвитком ЦД (HR 1,00; 95% ДІ 0,93-1,07; $p = 0,96$; $I^2 = 0\%$), підтверджуючи при цьому помірний ризик розвитку ЦД лише в разі застосування статинів (HR 1,10; 95% ДІ 1,05-1,15; $p < 0,001$; $I^2 = 0\%$) [95].

Потенційне використання фібратів для зниження рівня ТГ є досить обмеженим через ризик міопатії за одночасного їхнього застосування зі статинами та незначну користь, продемонстровану в РКД, окрім аналізу підгруп, що включає пацієнтів із дуже високим рівнем ТГ [96, 97]. Пемафібрат – новий селективний препарат, альфа-модулятор рецептора, що активується проліфератором пероксисом, із кращим балансом користі та ризику порівняно зі звичайними фібратами [98]. Дослідження III фази, що визначало ефективність пемафібрату для запобігання MACE в пацієнтів із ЦД, було припинено достроково через відсутність ефекту

[99]. Якщо рівень ТГ залишається підвищеним навіть за терапії на основі статинів, іко-сапент етиловий, стабільний ефір ейкозапентаєнної кислоти може бути кращим (порівняно з іншими омега-3 жирними кислотами) в дозі 2 г 2 р/добу через його сприятливий вплив на СС-результати, про які повідомлялося в дослідженні REDUCE-IT, де користь виявилася сталою в хворих із ЦД (58%) і без нього ($p = 0,29$) [100]. Така користь залишалася суттєвою, навіть враховуючи незначне підвищення ХС ЛПНЩ і високочугливого С-реактивного білка внаслідок впливу мінеральної олії у групі плацебо [101, 102].

Інклісан пригнічує синтез PCSK9 у печінці з тривалим ефектом [103]. Пацієнти з високим рівнем ХС ЛПНЩ і атеросклеротичною хворобою серця (АХС) або щонайменше одним еквівалентом ризику АХС, котрі отримували статини, були включені до III фази 2 досліджень (ORION-10, ORION-11), а також отримали подальше 50% зниження ХС ЛПНЩ за допомогою інклісану [104]. Ця користь була постійною для пацієнтів із ЦД в обох випробуваннях, а кінцеві точки СС-наслідків наразі перевіряються в дослідженні III фази, до якого залучали пацієнтів з АХС (випробування ORION-4) [105].

Бемпедоева кислота знижує синтез ХС інгібуванням аденосинтрифосфату цитратліази з дуже обмеженими побічними ефектами, пов'язаними з опорно-руховим апаратом [106]. У дослідженні CLEAR додавання бемпедоевої кислоти до статинів суттєво знижувало рівень ХС ЛПНЩ ($-16,5\%$) у хворих із СС3 або сімейною гіперхолестеринемією, зі стабільними результатами в підгрупі пацієнтів із ЦД ($-19,1\%$) [93]. Бемпедоева кислота не індукувала нових випадків ЦД або його загострення, як показано в подальшому метааналізі [107]. Пацієнти з високим СС-ризиком, які не мали змоги або не бажали приймати статини, були включені до дослідження CLEAR Outcomes і рандомізовані для бемпедоевої кислоти чи плацебо. Серед 6992 хворих, котрі належали до активної групи дослідження, 45% мали ЦД 2 типу. Бемпедоева кислота була пов'язана зі значно нижчою частотою 4-компонентної комбінованої первинної кінцевої точки СС-смерті, нефатального інфаркту міокарда, нефатального інсульту чи коронарної ревазуляризації, а також вищою частотою деяких побічних ефектів (подагра, жовчнокам'яна хвороба) на 40,6 міс спостереження. Слід зазначити, що дані оприлюднено лише перед завершенням розробки цих рекомендацій, тому їх не можна було включити [108].

Зaproвадження вищезазначених рекомендацій до повсякденної практики кожного клініциста, котрий має справу із хворими на ЦД, дозволить компенсувати перебіг цієї хвороби в низки пацієнтів, знизити кількість ускладнень з боку різних органів і систем, дозволить значно зменшити витрати держави та кожного окремого домогосподарства на лікувальні-профілактичні заходи, пов'язані з ЦД.

Список літератури знаходиться в редакції.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості під час підготовки цього матеріалу.

Перехресно зв'язана гіалуронова кислота – (р)еволюція в менеджменті хвороби сухого ока

Хвороба сухого ока (ХСО) – це багатофакторне запальне захворювання поверхні ока (ПО). Відповідно до результатів загальносвітових епідеміологічних досліджень поширеність ХСО варіює в діапазоні 5-50% (Stapleton F. et al., 2017). Імовірність розвитку ХСО зростає з віком і є найбільшою в осіб віком понад 50 років (Vehof J. et al., 2021).

У патогенезі ХСО провідну роль відіграють дисфункція слізних залоз, автоімунні хвороби, системне запалення й інші чинники (табл.). За відсутності належного лікування можуть виникати виразки рогівки, які загрожують втратою зору (Mohamed H.B. et al., 2022).

ХСО обмежує працездатність, погіршує якість життя та підвищує витрати на охорону здоров'я (Hynneklev L. et al., 2022), що зумовлює потребу в її своєчасному виявленні та належному лікуванні.

Першою лінією терапії ХСО та складовою частиною всіх етапів її лікування виступають штучні слюзи (ШС), або слюзозамінники, які сприяють відновленню та стабілізації слізної плівки (СП) і захисту ПО (Jones L. et al., 2017). За хімічною структурою виділяють такі класи ШС, як сольові розчини; гліцерини, моно- й дисахариди; полісахариди; синтетичні полімери; желатини; біологічні рідини; ліпіди (Murube J. et al., 1998). У наш час призначаються лише деякі з цих класів.

Найчастіше застосовуваними ШС в Європі й Азії є очні краплі з гіалуроновою кислотою – ГК (Vogel R. et al., 2010). ГК – це високомолекулярний природний нетоксичний дисахаридний полімер, який реалізує в організмі низку функцій, включаючи підтримку зволоження суглобів і сухожилків, міжклітинну взаємодію (Debbasch C. et al., 2002; Silvani L. et al., 2020; Lin W. et al., 2019; Bayer I.S., 2020). ГК міститься в різних тканинах ока, включаючи водянисту вологу, трабекулярну сітку та склоподібне тіло. Високий ступінь біосумісності ГК та її унікальна здатність затримувати велику кількість молекул води зумовлюють доцільність її різнопланового використання в офтальмології (у складі ШС, очних крапель, гідрогелів, інтравітральних ін'єкцій тощо). Важливо також те, що ГК підлягає біодеградації, тому не шкодить довкіллю (Chang W.H. et al., 2021).

Перше офтальмологічне використання ГК відбулося наприкінці 1960-х рр., а застосування її в лікуванні ХСО – в 1982 р. (Chang W.H. et al., 2021).

ГК притаманні три основні властивості, які зумовлюють доцільність її застосування при ХСО:

1. **Здатність зв'язувати/затримувати воду** (до 1000 разів більше, ніж маса самої ГК) – зволожувати в місці використання.
2. **Здатність сприяти проліферації епітеліальних клітин і загоєнню дефектів епітелію** (внаслідок як механічних, так і хімічних ушкоджень), створюючи ефект регенерації (Karpecki P.M., 2018).
3. **Чинити антиоксидантну та проти-запальну дію** (Gomes J.A.P. et al., 2004; Fallacara A. et al., 2017).

Завдяки цим властивостям ГК ефективно усуває симптоми ХСО навіть у постхірургічних пацієнтів, розриваючи хибне коло патогенезу цієї хвороби (Mencucci R. et al., 2015), і демонструє переваги в підвищенні в'язкості та стабільності СП над іншими типами ШС (Posarelli C. et al., 2019). **Метааналіз 19 досліджень підтвердив перевагу очних крапель на основі ГК над ШС, які не містять цієї кислоти** (Yang Y.J. et al., 2021).

Застосування ГК покращує стабільність СП (рис. 1), зменшує випаровування води з ПО та рівень запалення ПО (Yu J. et al., 2021; Bron A.J. et al., 2017). Варто зауважити, що застосування ГК доцільне за обох типів ХСО: вододефіцитному й пов'язаному з випаровуванням (Hynneklev L. et al., 2022).

На фармацевтичному ринку представлено різні засоби на основі ГК, дієвість яких у лікуванні ХСО є різною та залежить від концентрації, молекулярної маси, хімічних модифікацій і допоміжних речовин (Abatangelo G. et al., 2020; van Setten G.B., 2020), тому перед лікарем постає питання вибору оптимального засобу ШС.

При ХСО ключовим призначенням застосування ГК є зволоження ПО. Ефекти зволоження ГК науковці реалізують через покращення гігроскопічності молекули (скільки ГК може приєднати молекул води) та стабільність молекули (як довго молекула ГК утримує воду та існує до саморуйнування).

Препарати ГК постійно еволюціонують і відповідно до вдосконалення їх можна умовно поділити на **чотири типи**: 1) **лінійна ГК з уламків молекули** (такі вироби можуть бути різної концентрації та висококонцентрованими включно, але при розгляді під мікроскопом можна побачити лише коротенькі відрізки низької молекулярної маси); ці засоби на основі лінійної ГК недорогі у виробництві, тому вони широко представлені на фармацевтичному ринку; 2) **лінійна ГК низької та середньої молекулярної маси**; 3) **лінійна ГК високої та надвисокої молекулярної маси** (ГК з довгими ланцюгами), яка довше перебуває на поверхні ока, ніж попередні типи; 4) **перехресно зв'язана ГК** (пзГК), рис. 2; наприклад Окутиарз Гідро+ 0,2%, яка вдвічі важча, оскільки включає два зв'язані між собою високомолекулярні ланцюги. Така пзГК приєднує більше й утримує довше молекули води, а також є більш стійкою до саморуйнування порівно з ГК типів 1, 2, 3. Варто пам'ятати, що показник концентрації

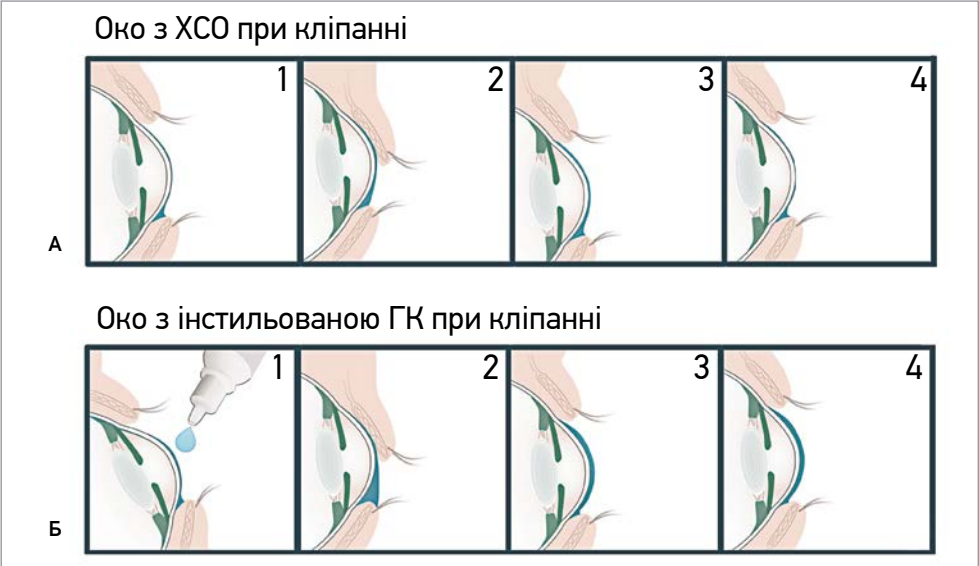


Рис. 1. Підвищення стабільності СП за допомогою ГК
Примітки: А – тонка слізна плівка при ХСО, яка легко розривається; Б – збільшення в'язкості та товщини СП після закрапування ГК.

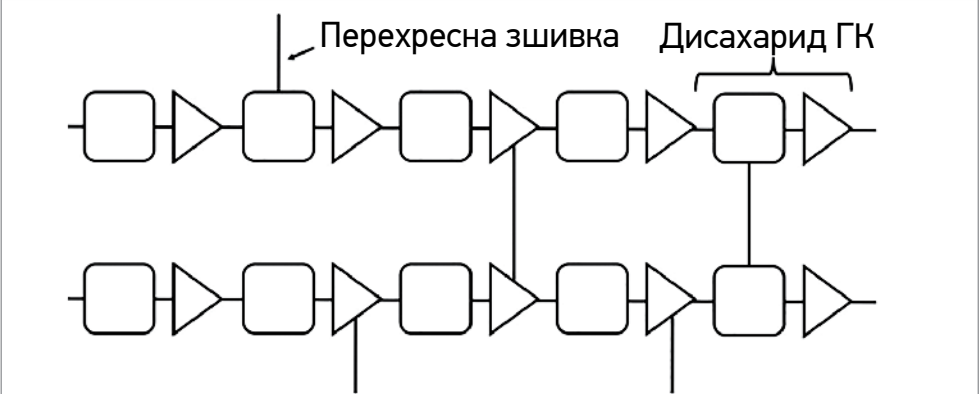


Рис. 2. Схематичне зображення перехресно зв'язаної ГК

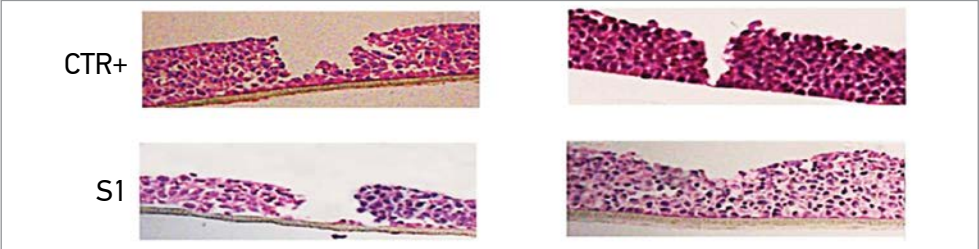


Рис. 3. Відновлення цілісності епітелію рогівки за допомогою ГК
Примітки: зліва – через 48 год, справа – через 72 год; CTR+ – нічим не оброблені ушкоджені клітини; S1 – клітини, оброблені ГК.

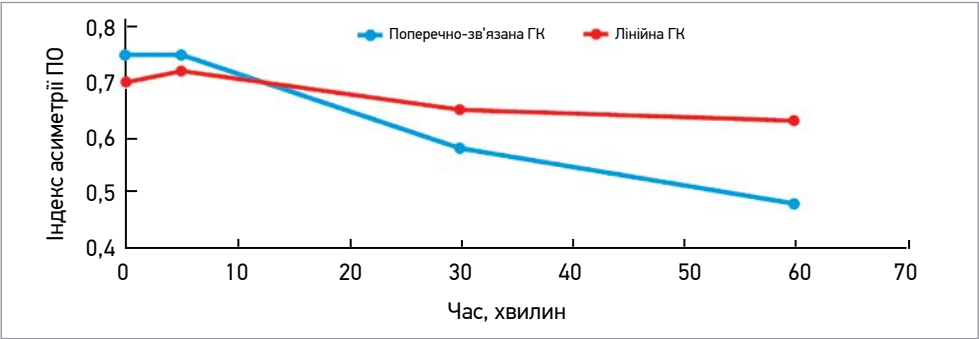


Рис. 4. Індекс асиметрії ПО в пацієнтів, які отримували лінійну ГК та пзГК

ГК не відображає молекулярної маси, тобто препарат може мати високу концентрацію низькомолекулярної ГК (Karpecki P.M., 2018).

F. Guillaumie та співавт. (2010) продемонстрували, що вища молекулярна маса ГК за умови тієї самої концентрації забезпечує триваліше утримання засобу в СП порівняно з низькою молекулярною масою. Загалом високомолекулярна ГК забезпечує краще зчеплення з поверхнею ока та, відповідно, ефективніше зволожує. Інше порівняння препаратів ГК різної молекулярної маси виявило достовірно довший час розриву СП після застосування високомолекулярної ГК порівняно з різними (0,1 та 0,3%) концентраціями низькомолекулярної. Високомолекулярна ГК забезпечувала достовірно кращий захист рогівки, ніж низькомолекулярна (Kojima T. et al., 2020). Високомолекулярна ГК здатна запобігати апоптозу клітин рогівки, викликаному впливом бензалконію хлориду й ультрафіолетового випромінювання та хімічними опіками (Pauloin T. et al., 2008, 2009; Wu C.L. et al., 2013).

Інноваційною технологією в офтальмології є застосування пзГК, яка є стійкою до руйнування та протягом тривалого часу утримується на ПО, не викликаючи водночас відчуття розмитості зору (Wirotko B. et al., 2014). Оскільки 90% ГК зі звичайних очних крапель вимивається протягом години (Mochizuki H. et al., 2008), перед науковцями постало питання винайдення нового препарату модифікованої ГК, покликаною подолати низьку біодоступність топічних офтальмологічних препаратів. Серед різних підходів до модифікації молекули ГК увагу привернула процедура крослінкінгу, в ході якої між двома ланцюгами ГК утворюються зшивки (Griffith G.M. et al., 2018; Lee H.J. et al., 2018).

Таблиця. Чинники, що зумовлюють дисфункцію слізної залози	
Стан	Приклади
Старіння	Вік понад 50 років; жіноча стать
Зменшення вмісту протективних чинників	Зниження вмісту андрогенів
Офтальмологічні хвороби	Кератит, блефарит, алергічні захворювання
Системні захворювання	Ревматоїдний артрит, автоімунний тиреоїдит, синдром Шегрена
Прийом фармакопрепаратів	Антигістамінні засоби, антидепресанти та протитривожні препарати, антихолінергічні засоби, діуретики, пероральні кортикостероїди, гормонозамісна терапія естрогеном
Втрата чутливості рогівкового нерва	Носіння контактних лінз, тривалий цукровий діабет, лазерна хірургія ока
Інше	Тривала робота за комп'ютером, тривале застосування очних крапель, які містять консерванти, куріння, зменшена вологість довкілля та сильний вітер, дефіцит вітаміну А й ω_3 -поліненасичених жирних кислот

Ці зшивки роблять молекулу вдвічі важчою, її деструкція сповільнюється, а накопичення води зростає. Водночас пзГК набуває стійкості до руйнування гіалуронідазою та в інших стресових умовах (Posarelli C. et al., 2019).

В експериментальному дослідженні з'ясувалося, що препарат **пзГК достовірно пришвидшує загоєння рани рогівки порівняно з розчином звичайної ГК** (Williams D.L. et al., 2017). Інше експериментальне дослідження виявило, що нанесення на рогівку пзГК забезпечує достовірно виразнішу реепітелізацію опікового ураження при визначенні на 1-й, 2-й, 4-й і 7-й день після опіку порівняно зі звичайним розчином лінійної ГК. Паралельно в групі пзГК спостерігалася нижча експресія запальних маркерів (матричної металопротеїнази-9 та інтерлейкіну-1β) (Park S.K. et al., 2022). Оцінка реепітелізаційних властивостей 0,02% пзГК, проведена in vitro на клітинах рогівки людини, виявила відсутність цитотоксичності, зменшення прозапального інтерлейкіну-8 і відновлення цілісності епітелію через 72 год після обробки пзГК (рис. 3) (Fallacara A. et al., 2017).

У дослідженні D.H. Wolsey та співавт. (2017) за участю пацієнтів після двобічної фоторефрактивної кератектомії з епітеліальними дефектами розміром >8 мм пзГК виявилася найефективнішим видом лікування, перевершивши бандажні контактні лінзи в поєднанні з іншими ШС: протягом 3 днів дефекти загоїлись у >83% пацієнтів групи пзГК та лише в 53,8% осіб групи бандажних контактних лінз.

У дослідженні С. Cagini та співавт. (2017) порівнювали стабільність СП після інстиляції очних крапель на основі лінійної ГК та пзГК у пацієнтів із ХСО, зумовленою синдромом Шегрена. З'ясувалося, що пзГК ефективніше впливає на стан ока, виразніше покращуючи індекс асиметрії ПО (рис. 4).

Доклінічні та клінічні дослідження демонструють численні переваги пзГК над лінійною, а саме кращі показники в'язкоеластичності й біодоступності, потужніші регенерувальні властивості та вищу стійкість до дефрагментації. Великий розмір молекули пзГК дає їй змогу утримувати більше води й довше перебувати на ПО, надійно та тривало стабілізуючи СП.

Отже, обираючи препарат ГК, слід орієнтуватися на структуру молекули (перевагу потрібно віддавати пзГК), далі – на молекулярну масу включеної до складу препарату ГК (висока молекулярна маса здатна забезпечити краще зволоження) та на концентрацію засобу (оптимальним показником концентрації є 0,15-0,2%, оскільки при перевищенні цих значень виникає суб'єктивне відчуття злипання очей).

Окутиарз Гідро+ («Сантен Ой», Фінляндія) є інноваційним рішенням на фармацевтичному ринку України, новим засобом із пзГК у складі та являє собою її 0,2% розчин. **Окутиарз Гідро+ – це «професійна» пзГК, яка має потужну доказову базу переваг над звичайними лінійними формами цієї кислоти. Окутиарз Гідро+ забезпечує виражене зволоження ПО, сприяє інтенсивній регенерації ПО вже на третю добу та покращує стабільність СП.** Застосування Окутиарз Гідро+ сприяє тривалішому й інтенсивнішому зволоженню порівняно з іншими препаратами ГК, а оптимальна концентрація ГК у цьому препараті не викликає відчуття склеювання очей. Окутиарз Гідро+ не містить консервантів, що покращує його переносимість і, відповідно, прихильність до лікування.

Окутиарз Гідро+ є оптимальним препаратом ГК для осіб із підвищеним зоровим навантаженням (офісні працівники, водії, геймери), в яких зменшення частоти кліпання підсилює випаровування водного шару СП; для пацієнтів, які нещодавно почали носити контактні лінзи, оскільки період адаптації нерідко супроводжується підвищеною потребою в додатковому зволоженні; для хворих у післяопераційному періоді після кераторефракційних і катарактальних втручань, оскільки застосування пзГК покращує епітелізацію ушкоджень рогівки.

Багатодозові очні краплі зазвичай містять консерванти, покликані зберегти стерильність і продовжити термін зберігання засобу. Нерідко ці консерванти є цитотоксичними та прозапальними, як-от найпоширеніший із них – бензалконію хлорид. У зв'язку з цим протягом останніх років виробники намагаються створювати монодозові або безконсервантні очні краплі з метою мінімізації ризику токсичних і алергічних реакцій, особливо для тих пацієнтів, які потребують частих інстиляцій (Chang W.H. et al., 2021). Для лікування всіх типів ХСО рекомендовані саме безконсервантні препарати (Gomes J.A.P. et al., 2017). Окутиарз Гідро+ не містить консервантів, що дає йому додаткові переваги над іншими ШС.

Зважаючи на виражений ефект зволоження через тривале утримання Окутиарз Гідро+ на ПО, застосування саме цього засобу має фармакоекономічну перевагу над іншими типами очних крапель з ГК.

Висновки

- 1. У наш час ХСО є своєрідною хворобою цивілізації, поширеність якої стрімко зростає паралельно до диджиталізації всіх сфер функціонування суспільства.
- 2. Першою лінією менеджменту ХСО виступають ШС, однією з провідних молекул у складі яких є ГК – природний зволожувальний засіб із протизапальними, антиоксидантними та цитопротекторними властивостями.
- 3. Інноваційна технологія крослінкінгу дає змогу зв'язувати між собою ланцюги високомолекулярної ГК, створюючи вдвічі важчі молекули, які більше приєднують молекул води, складніше дефрагментуються й довше утримуються на поверхні ока.
- 4. Доказова база доклінічних і клінічних досліджень однозначно доводить переваги пзГК над іншими типами молекул ГК без перехресних зшивок.
- 5. Новим засобом з пзГК в Україні є Окутиарз Гідро+ 0,2% – ефективне і фармакоекономічно доцільне рішення для менеджменту ХСО.

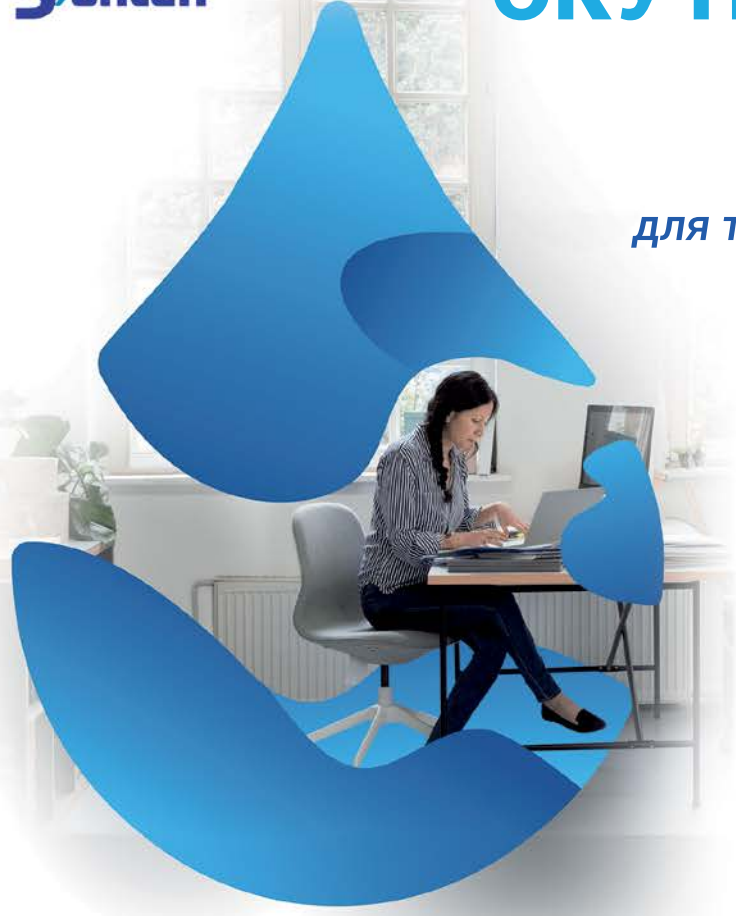
Підготувала Лариса Стрільчук

37



ОКУТИАРЗ® ГІДРО+

Перехресно-зв'язана гіалуронова кислота 0,2% для терапії синдрому "сухого ока"





Забезпечує виражене зволоження поверхні ока^{1,*}



Сприяє інтенсивній регенерації очної поверхні вже на 3 добу^{2,3}



Покращує стабільність слізної плівки^{1,}**



Робота пов'язана з підвищеним зоровим навантаженням



Носять контактні лінзи нещодавно



Після кераторефракційних та катарактальних втручань

Інструкція для використання медичного виробу (скорочена) ОКУТИАРЗ® ГІДРО+ 0,2%. Що таке ОКУТИАРЗ® ГІДРО+? ОКУТИАРЗ® ГІДРО+ — це зволожуючий стерильний офтальмологічний розчин 10 мл (мл) у флаконі, який не містить консервантів. У складі входить перехресно-зв'язаний натрію гіалуронат (0,2%), для якого сприяє на усунення симптомів сухого ока, дискомфорту очей, а також на захист рогівки. Не є лікарським засобом. Виріб медичного призначення. Склад: Перехресно-зв'язаний натрію гіалуронат, динамічно титровані дегідрат, кислота бора, натрію хлорид, вода для ін'єкцій. Для чого застосовують ОКУТИАРЗ® ГІДРО+? ОКУТИАРЗ® ГІДРО+ призначений для полегшення симптомів «сухого ока», дискомфорту очей, а також для захисту рогівки як замінник сліз, забезпечуючи тривале зволоження. Може застосовуватися також при носінні контактних лінз для зволоження очей. ОКУТИАРЗ® під час та після: «тривалого впливу сонячного світла» «впливу кондиціонуваних повітря» «тривалого перегляду цифрового екрану» «контакту з антивірусними засобами». ОКУТИАРЗ® ГІДРО+ може також допомогти полегшити дискомфорт після зорової операції на очі. Як застосовувати ОКУТИАРЗ® ГІДРО+? Для закапування в очі. Не ковтати. Рекомендований режим дозування по 1–2 краплі в кожне око або декілька разів на добу відповідно до рекомендацій вашого лікаря або фармацевта. Протипоказання: не застосовувати при виникненні алергічної реакції або при підвищенні чутливості до будь-якого з компонентів ОКУТИАРЗ® ГІДРО+. Побічні ефекти: як у випадку застосування інших очних крапель, можливо виникнення слабкого тимчасового дискомфорту, пов'язаного з інстиляцією продукту. У ВПАДКУ виникнення БУДЬ-ЯКИХ ПОБІЧНИХ ЕФЕКТІВ ПОВІДОМТЕ ПРО НИХ ЛІКАРЮ АБО ФАРМАЦЕВТУ. Умови зберігання: зберігати при температурі не вище 25 °C. Не заморозувати. Захистити від впливу тепла, прямих сонячних променів та вологи. Не застосовувати, якщо упаковка пошкоджена. Зберігати у недоступному для дітей місці. Термін придатності: 24 місяці. Використати протягом 90 днів після відкриття флакону. Форма випуску: 1 флакон об'ємом 10 мл (мл) з інструкцією із застосування в картонній коробці.

Виробник: ОФФКЕЛС С.П.А., Віа Гіованні Пасієлло, 10, 50144, Флоренція (Фл), Італія. На заводі: С.О.С. Фармацутіци С.Р.Л., Віа Модена 15, 40019, Сант'Агата Болоньезе (Бол), Італія. Дистрибутор: Santen Oy, Фінляндія, (044) Уповноважений представник виробника в Україні, Представництво «Сантен Ой» в Україні за адресою 04050, м. Київ, вул. Миколи Пимоненка, 13, корпус 7; вхід літера «В», офіс 12. Телефон: (044) 200-68-85. E-mail: ua.santen@santen.com

Флакон Окутиарз® Гідро+ в 10 разів вище порівняно з лінійною ГК. ** Достовірно краще, ніж лінійна ГК, знижує ІАОП (індекс асиметрії очної поверхні).

1. Cagini C. et al. Tear Film Stability in Sjögren Syndrome Patients Treated with HA Versus Crosslinked HA-Based Eye Drops, 2017.

2. Williams D. Improving Ophthalmic Tear Replacement Therapies: A Bioengineering Approach. Mole Review, 2017.

3. Fallacara A. et al. Novel Artificial Tears Containing Cross-Linked Hyaluronic Acid: An In Vitro Re-Epithelialization Study, 2017.

Перед використанням обов'язково ознайомитися з рекомендаціями щодо застосування виробу медичного призначення Окутиарз® Гідро+ 0,2% 10 мл флакон. Сертифікат відповідності Окутиарз® Гідро+ в Україні № UA TR 098 0397-22, дієсний до 29.07.2027.

Повідомити про небажане явище, що виникло в період використання, чи пошкодження на якість продукту медичного призначення Ви можете за адресою чи телефоном Представництва чи на e-mail: rixdob@bottas.eu. Представництво «Сантен Ой» в Україні: м. Київ, вул. М. Пимоненка, 13, корпус 7; вхід літера «В», офіс 12. Тел.: (044) 200-68-85. E-mail: ua.santen@santen.com

Промо номер OCUTEARS-UA-230003. Дієсний до 30.06.2026.

Здоров'я України

21

Первинна закритокутова глаукома

29 вересня в м. Києві відбулася VIII науково-практична конференція з міжнародною участю «Глаукома + 2023», в межах якої обговорювалися сучасні досягнення в лікуванні глаукоми, нагальні проблеми та можливості покращення якості надання медичної допомоги українським пацієнтам із глаукомою в умовах війни. Чимало доповідей було присвячено питанням діагностики та лікування закритокутової глаукоми (ЗКГ). Про сучасні підходи в лікуванні цього захворювання детально розповів завідувач кафедри офтальмології Харківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Павло Андрійович Бездітко.



П.А. Бездітко

Доповідач нагадав, що ЗКГ – група захворювань, за яких відбувається зворотне (апозитивне) чи адгезійне (синехіальне) закриття кута передньої камери (КПК). За статистичними даними США, всі форми ЗКГ становлять $\approx 10\%$ від усіх випадків глаукоми; її поширеність у країнах Європи, за різними даними, складає від 0,04 до 0,4%. Гострий напад ЗКГ найчастіше зустрічається у віці 55-65 років, причому в жінок у 2-4 рази частіше порівняно із чоловіками.

ЗКГ має спадковий характер, про що свідчить вищий ризик розвитку цієї патології серед родичів хворого відносно середніх показників у популяції. Це пояснюється досить високим рівнем успадкування факторів ризику: переднє положення іридокришталікової діафрагми, дрібна передня камера, звужений профіль КПК, розмір кришталіка, діаметр рогівки, передньозадній розмір ока (коротке око зазвичай має маленький діаметр рогівки та відносно переднє розташування кришталіка). Найвищі показники ЗКГ характерні для інуїтів та азійських популяцій.

Часто розвиток гострої ЗКГ пов'язаний із застосуванням певних лікарських засобів: очні краплі для розширення зіниці, трициклічні антидепресанти, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, препарати для лікування шизофренії (фенотіазини), топірамат, іпратропій, циметидин, ранітидин, засоби для загального наркозу.

В основі розвитку ЗКГ лежить закриття іридотрабекулярного контакту (може бути як апозитивна, так і синехіальна блокада), здатне спричинити підвищення внутрішньоочного тиску (ВОТ) та ризик глаукоматозної оптичної нейропатії. Закриття кута діагностують за допомогою гоніоскопії.

Під час діагностики первинної ЗКГ важливо виключити її вторинні причини (наприклад, факоморфні, увеїтичні, неоваскулярні), оскільки ведення цих випадків потребує додаткового лікування основного захворювання. Провокаційні тести на закриття кута надають мало додаткової інформації, оскільки навіть у негативному стані вони не можуть виключати можливості закриття кута. Тест не імітує фізіологічних умов, а також може надати хибний результат.

Механізми, відповідальні за закриття кута, можуть бути описані анатомічним фактором, що відповідає за перешкоджання відтоку камерної вологи. На сьогодні розрізняють 4 механізми блокади КПК.

✓ I тип. Зіничний блок

Це найпоширеніший механізм, який обумовлює 50-75% випадків ЗКГ, за якого виникають перешкоди для фізіологічного відтоку водянистої вологи із задньої камери через зіницю до передньої камери. Відтік водянистої вологи супроводжується опором у зіниці, внаслідок чого тиск у задній камері стає більшим, ніж у передній. У результаті райдужна оболонка витинається вперед, а її периферійна ділянка торкається трабекулярної мережі.

✓ II тип. Аномалії на рівні райдужної оболонки чи циліарного тіла (пласка райдужка)

Є результатом змін анатомії райдужної оболонки, циліарного тіла: збільшення товщини райдужної оболонки, зміщення вперед місця її прикріплення, зміщення вперед циліарного тіла. Гоніоскопічно (навіть при незначному

розширенні зіниці) периферія райдужної оболонки утворює характерний пагорб або складку, внаслідок чого блокується КПК, підвищується ВОТ, отже, утворюються гоніосинехії.

✓ III тип. Аномалії на рівні кришталіка

Кришталік безпосередньо бере участь у механізмі закриття кута за зіничної блокади, а також залучений до інших процесів, що сприяють підвищенню ВОТ і закриттю кута. Наприклад, це збільшення товщини кришталіка при посттравматичній катаракті; підвивих кришталіка і його зміщення вперед (псевдоексfolіативний синдром, синдром Марфана, травма).

✓ IV тип. Аномалії позаду кришталіка

Аномалії позаду кришталіка зумовлюють неправильний відтік внутрішньоочної рідини (ВОР) із розвитком зловиясної глаукоми. Це може бути збільшення обсягу хоріоїдної оболонки, порушення руху рідини із заднього до переднього сегменту. За рахунок підвищення тиску в задньому сегменті ока вся іридокришталікова діафрагма зміщується вперед, блокуючи КПК. У таких випадках передня камера має пласку форму чи може бути взагалі відсутньою.

Описані механізми можуть зустрічатися окремо або співіснувати.

Первинна блокада КПК здатна спричинити ушкодження тканин ока (загибель клітин епітелію рогівки, ішемічне ушкодження райдужної оболонки, фокальний некроз епітелію кришталіка, розвиток патологічних змін у трабекулі). Слід пам'ятати, що кожна блокада КПК незалежно від типу зумовлює формування передніх периферичних синехій (гоніосинехій). Це переводить опозиційний тип первинної ЗКГ у синехіальний, що спричиняє розвиток хронічної форми ЗКГ із повним глаукомним синдромом, включаючи нейропатію.

Оптична нейропатія в разі ЗКГ здатна проявлятися двома способами. Після гострої блокади диск може стати пласким і білим унаслідок ішемічної нейропатії, може спостерігатися класична глаукоматозна оптична нейропатія, що нагадує таку при первинній відкритокутовій глаукомі (ВКГ).

→ Згідно із 5-м виданням настанови Європейського товариства глаукоми (EGS) розрізняють такі стадії первинного закриття кута:

- підозра на первинне закриття кута (≥ 2 квадранти іридотрабекулярного контакту, нормальний ВОТ, відсутність передніх периферичних синехій, глаукоматозної оптичної нейропатії;
- первинне закриття кута (іридокорнеальний контакт, що зумовлює формування гоніосинехій та/або підвищений ВОТ. Ознак глаукоматозної оптичної нейропатії немає;
- первинна ЗКГ.

За підозри на первинне закриття кута розрізнити апозитивне закриття кута від адгезійного, а також визначити напрям подальшого лікування таких пацієнтів дозволяє проба Форбса. В разі прямого тиску на рогівку за допомогою лінзи Zeiss відбувається спрямування ВОР у напрямку кута, при цьому функціональна блокада

посилюється, дозволяючи досліднику побачити трабекулярну мережу. Якщо кут закрито за допомогою синехій, під час натискання він не відкривається або відкривається частково, при цьому візуалізуються передні синехії, прикріплені до трабекулярної мережі чи рогівки. Аналогічну пробу сьогодні проводять і за допомогою методу ультразвукової біомікроскопії.

У разі підозри на первинне закриття кута необхідність лікування визначає офтальмолог. Якщо блокада виникає в оці з вузьким кутом й іридотрабекулярним контактом >2 квадрантів за відсутності гоніосинехій, можливе призначення лазерної іридотомії. Згодом, якщо райдужка пласка, можна провести лазерну іридопластику.

Лазерну профілактичну іридектомію рекомендується проводити в осіб високого ризику: значний ступінь гіперметропії; сімейний анамнез; пацієнти, які потребують розширення зіниці через захворювання сітківки. Якщо після лазерної профілактичної іридектомії кут залишається апозитивно закритим, подальші втручання не потрібні.

При первинному закритті кута лікування передбачає лазерну профілактичну іридектомію або екстракцію кришталіка, що дозволяє розширити КПК. Оперативне видалення кришталіка рекомендується хворим із супутньою катарактою. За відсутності катаракти можливість видалення кришталіка можна розглянути в будь-який час. У пацієнтів із цієї стадії захворювання часто спостерігається порушення току ВОР, тому під час оперативного лікування глаукоми слід вжити необхідних запобіжних заходів щодо запобігання розвитку зловиясної глаукоми. В разі неконтрольованої або прогресувальної ЗКГ і високого ВОТ (>35 мм рт. ст.) для кращого контролю рівня ВОТ може знадобитися раннє внутрішньоочне хірургічне втручання (наприклад, фако- чи трабекулотомія, комбінована операція).

Гострий напад глаукоми закритого кута можливий навіть на ранніх стадіях глаукоми. Найпоширенішою його причиною є зінична блокада, втім, можуть бути задіяні й інші механізми (наприклад, ірис-плато, неправильний плин ВОР, факоморфність). Спостерігається різке підвищення ВОТ на >21 мм рт. ст., часто – до 50-70 мм рт. ст. Підвищення ВОТ може спостерігатися й у відповідь на фізіологічні подразники (наприклад, низький рівень освітлення) або дію фармакологічних засобів.

→ До ознак гострого нападу глаукоми належать:

- зниження гостроти зору, набряк рогівки;
- плаский профіль периферії передньої камери;
- іридотрабекулярний контакт майже 360° , райдужка сягає лінії Швальбе;
- зіниця помірно розширена, нерухома;
- венозна гіперемія та циліарна ін'єкція;
- набряк диска зорового нерва, розширення вен і сплечодібні крововиливи;
- іноді диск зорового нерва може бути незмінним або з ознаками оптичної нейропатії;
- брадикардія чи аритмія;
- гоніоскопічна картина на хворому оці відрізняється від такої на парному оці.

Набряк диска зорового нерва за гострої блокади КПК може бути пов'язаний із циркуляторними порушеннями. Зокрема, описано тромбоз центральної вени сітківки та її гілок, пов'язаний із гострою блокадою КПК.

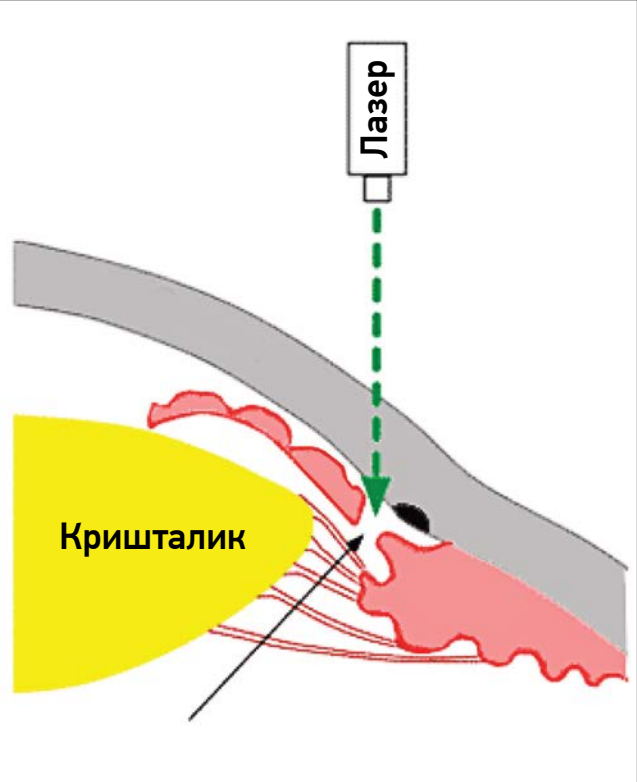


Рис. 1. Формування отвору в райдужній оболонці



Рис. 2. Отвір у райдужці після втручання

Слід пам'ятати, що в результаті гострого нападу глаукоми в оці залишаються гоніосинехії, наявні сегментарна дистрофія райдужної оболонки, зміщення та деформація зіниці. Органічне ураження дренажної зони під час гострого нападу глаукоми зазвичай значно виражене та відіграє роль у розвитку змішаної форми глаукоми.

В разі гострого нападу глаукоми слід розпочати негайне (місцеве та системне) лікування й лазерну профілактичну іридєктомію. До альтернативних варіантів лікування належать парацентез передньої камери, термічна лазерна периферична іридопластика. Ціль медикаментозної терапії – зниження ВОТ, що сприяє полегшенню симптомів, покращенню прозорості рогівки, а також надає можливість провести лазерну профілактичну іридєктомію. Цього можна досягти за рахунок впливу на продукцію водянистої вологи, дегідратації склоподібного тіла, звуження зіниці, зменшення запалення. Всі вищезазначені заходи медикаментозної терапії необхідно виконувати одночасно, обов'язково оцінюючи можливі протипоказання до кожного із застосовуваних препаратів.

Для **зменшення продукції водянистої вологи** застосовують ацетазоламід у дозі 10 мг/кг внутрішньовенно чи в таблетках. Цей препарат може бути протипоказаний особам зі зниженою функцією нирок або алергією на сульфанілами. Можливе призначення місцевих інгібіторів карбоангідрази, місцевих β -адреноблокаторів або α -агоністів.

З метою **дегідратації склоподібного тіла** використовують гіперосмотики, що є ефективними агентами, але деяким хворим вони можуть завдати значного системного ризику, оскільки суттєво збільшують об'єм циркулювальної крові, отже, й навантаження на серце. Перед застосуванням цих засобів пацієнти повинні пройти обстеження щодо наявності захворювань серця та нирок. Гліцерин застосовують у дозі 1-1,5 г/кг перорально. Оскільки він впливає на рівень глюкози крові, його не слід призначати хворим із цукровим діабетом в анамнезі.

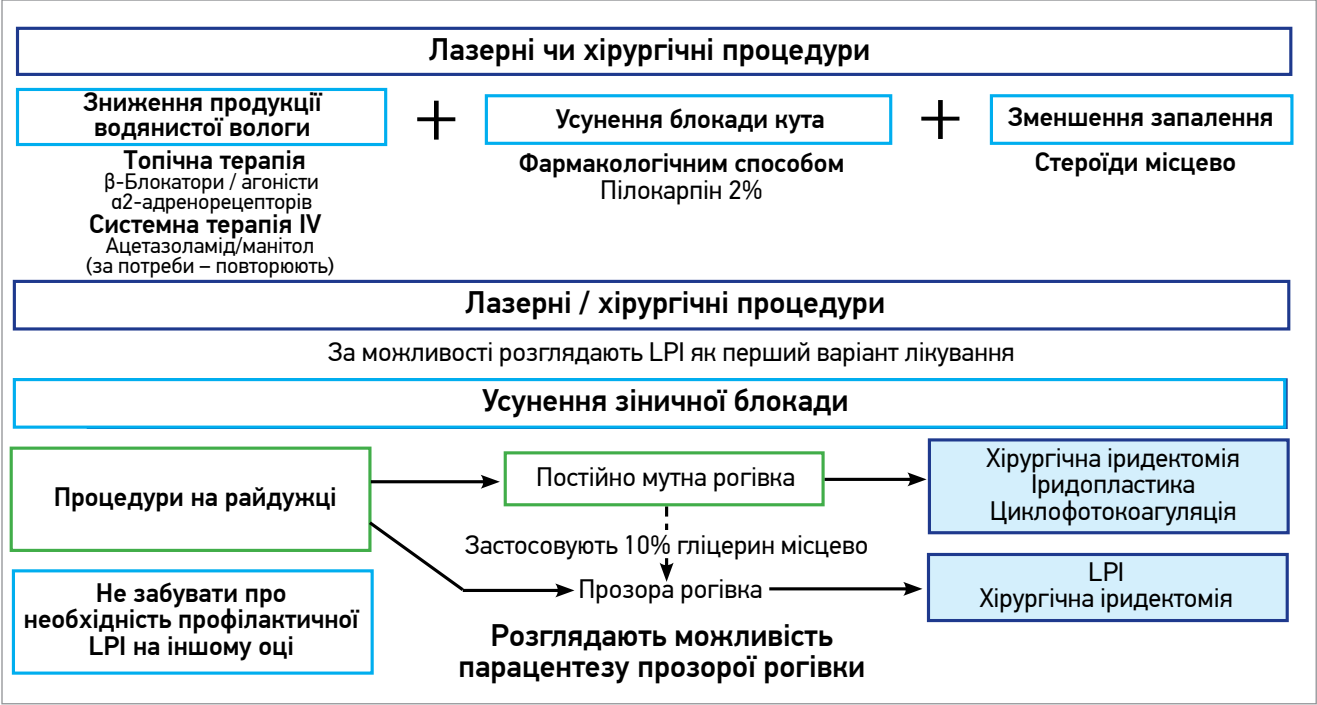


Рис. 3. Алгоритм ведення пацієнтів із нападом гострої первинної блокади КПК

Альтернативою є манітол, який вводять внутрішньовенно крапельно з розрахунку 1-2 г/кг протягом 30 хв (наприклад, для пацієнта масою тіла 70 кг потрібно від 350 до 700 мл 20% манітолу).

Для **звуження зіниці** частіше використовують пілокарпін (1 або 2%). Варто пам'ятати, що при високому ВОТ місцеві парасимпатикоміметики можуть не діяти, тому пілокарпін може бути неефективним на початковому етапі, адже звужуватиме зіницю лише після зниження ВОТ. У значних дозах препарати цієї групи здатні спричинити системні побічні ефекти внаслідок усмоктування через слизову оболонку носа. Це може зумовити розвиток спазмів у животі, посилення потовиділення, тому потужні місцеві парасимпатикоміметики застосовувати не варто.

Зменшувати запалення рекомендують за допомогою призначення місцевих стероїдів в інтенсивних режимах. Схему підбирають залежно від тривалості підвищення ВОТ і тяжкості запалення.

Лазерне та хірургічне лікування гострого нападу глаукоми

Лазерна периферична іридєктомія надає можливість створити додатковий шлях відтоку ВОР із задньої камери ока до передньої. Цю процедуру проводять одразу, коли рогівка стане прозорою, а також зникнуть прояви запалення. Оскільки майже у 80% випадків гострий напад глаукоми із часом розвивається і в другому оці, доцільно проводити двобічне втручання.

Хірургічну іридєктомію застосовують тоді, коли виконати лазерну іридєктомію з тих або інших причин неможливо. Основна перевага цієї операції – можливість виконання на непрозорій рогівці.

В низці випадків першим кроком у лікуванні первинної ЗКГ є хірургічна процедура, котра дозволяє (наскільки це можливо) відкрити КПК для повноцінного відтоку камерної вологи. Якщо це вдається зробити своєчасно, в пацієнтів не спостерігається розвитку оптичної нейропатії. Згодом такі хворі не потребують медикаментозного лікування, їм достатньо лише диспансерного нагляду. Виняток – хворі з пласкою райдужкою. Застосування парасимпатикоміметиків у таких осіб зазвичай дозволяє стабілізувати ВОТ, запобігти блокаді КПК.

Лазерну іридопластику виконують за допомогою аргонної лазерної фотокоагуляції з метою скорочення периферичної тканини райдужної оболонки від трабекулярної сітки (рис. 1, 2). В такий спосіб відкривається КПК, знижується ВОТ. Також відбувається розширення передньої камери, що покращує відтік водянистої вологи.

Ще один тип втручання – циклофотокоагуляція; це процедура, що виконується за допомогою лазера, допомагає знизити ВОТ коагуляцією циліарних відростків.

Після припинення гострого нападу глаукоми можливе вилучення кришталика протягом подальших декількох

днів або тижнів. Операція показана в разі збереження високого ВОТ і закритого КПК після лазерної іридопластики.

Парацентез передньої камери може виконуватися з метою призупинення нападу глаукоми; він може бути особливо корисним у випадках, які не піддаються медикаментозному лікуванню, або якщо лікування за допомогою лазерних методик є недоступним. Парацентез передньої камери виконує досвідчений офтальмолог за допомогою щільної лампи. Процедура миттєво знижує ВОТ, швидко полегшує симптоми. Парацентез не дозволяє безпосередньо перервати зіничну блокаду, втім, надає змогу гамувати біль, очиститися рогівці, створюючи сприятливі умови для подальшого проведення лазерних втручань. Парацентез передньої камери – процедура з високим ризиком ускладнень з боку передньої камери. Це надмірне обміління передньої камери, пункція райдужки чи кришталика, крововилив через раптову декомпресію очного яблука.

Загальний алгоритм ведення пацієнтів із нападом гострої первинної блокади КПК представлено на рисунку 3.

Спікер ще раз нагадав, що створення хірургічних умов для деблокади КПК (іридєктомія) дозволяє після стабільної компенсації ВОТ відмовитися від тривалого медикаментозного гіпотензивного лікування. Такі хворі потребують диспансерного спостереження з контролем ВОТ і зорових функцій.

Хронічна ЗКГ є переломним моментом розвитку первинної ЗКГ. Захворювання характеризується синехіальною блокадою (гоніосинехією). Спостерігається підвищення ВОТ на нестабільні показники залежно від величини іридокорнеального контакту. Біль відсутній, пацієнтів іноді турбує дискомфорт в оці. Спостерігаються сумісні з глаукомою ураження диска зорового нерва. Можливі дефекти поля зору глаукомного типу.

Ізольоване медикаментозне лікування хворим із хронічною ЗКГ протипоказане. Як операцію першого вибору розглядають іридєктомію через незначну кількість ускладнень. Аргонлазерна трабекулопластика протипоказана через стимуляцію синехіоутворення. В усіх випадках розглядається варіант екстракції кришталика. Якщо після операції ВОТ не нормалізується, слід провести додаткову трабекулотомію. Оскільки за хронічної ЗКГ спостерігається схильність до патологічної зміни напрямку відтоку водянистої вологи (злоякісна глаукома), потрібно завчасно передбачати і такий варіант розвитку подій.

На завершення доповіді спікер наголосив, що ЗКГ – небезпечна патологія, яка може зумовити розвиток серйозних ускладнень. Чіткі та своєчасні дії офтальмолога дозволяють не лише усунути підвищення ВОТ, а й запобігти розвитку глаукомної оптичної нейропатії. ЗКГ насамперед слід розглядати як хірургічну патологію, що потребує втручань, спрямованих на відкриття КПК.

Підготував В'ячеслав Килимчук

Псевдоексфоліативна та пігментна глаукома: епідеміологія, механізми розвитку, сучасні підходи до діагностики і лікування

Глаукома – це гетерогенна група прогресувальних захворювань, які спричиняють незворотну сліпоту. Синдроми псевдоексфоліації (ПЕКС) та дисперсії пігменту є поширеними причинами вторинної глаукоми. Відповідні відкладення можуть перешкоджати роботі трабекулярної сітки, що зумовлює утруднення відтоку водянистої води (ВВ), очну гіпертензію та нейропатію зорового нерва.

Глаукому класифікують за формою іридокорнеального кута: відкритокутова (рис. 1а) чи закритокутова (рис. 1б), а також за етіологією: первинна та вторинна. Утворений на перетині райдужки і рогівки кут містить трабекулярну сітку (ТС) – складну, фенестровану структуру, яка слугує дренажною системою для ВВ. ВВ – це прозора рідина, яка активно виробляється циліарними відростками, а також заповнює передню порожнину ока (рис. 1в). ВВ живить рогівку, кришталик і ТС. Рівень ВВ допомагає підтримувати гомеостаз внутрішньоочного тиску (ВОТ). Неадекватне виділення ВВ зумовлює підвищення ВОТ, що спричиняє ушкодження зорового нерва та прогресувальну втрату зору. Спочатку глаукома демонструє великі коливання ВОТ протягом 24-годинного періоду.

Тривала очна гіпертензія згубно впливає на здоров'я гангліозних клітин сітківки (ГКС), які є спеціалізованими нейронами, що передають зорову інформацію від сітківки до мозку (рис. 2). Аксони ГКС проходять через головку зорового нерва, простягаються до латерального генікулярного ядра в головному мозку. Нейнвазивна оптична когерентна томографія (ОКТ) може показати прогресувальне витончення нейроретинальної оболонки, збільшення чашки зорового нерва, що відображає втрату аксонів ГКС, підтримувальної глії, кровоносних судин. Прогнозується, що на кожен 1 мм рт. ст. підвищення середнього ВОТ прогресування глаукоми збільшується на ~13%.

Зазвичай спочатку страждає периферійний зір, але без лікування може бути втрачений увесь зір (рис. 3а). ВОТ залишається єдиним відомим фактором ризику глаукоми, який можна модифікувати. Клінічний діагноз глаукоми базується на прогресувальній втраті гостроти зору на статичних периметричних картах (рис. 3б), білості та западанні зорового нерва (рис. 3в), підвищенні ВОТ (рис. 3г).

Коли етіологія глаукоми є ідіопатичною, її називають первинною, а якщо вона виникає унаслідок інших захворювань, то вважається вторинною.

Найпоширеніша причина вторинної глаукоми – синдром ПЕКС, що є віковим захворюванням сполучної тканини, яке включає відкладення пухкого фібрилярного псевдоексфоліативного матеріалу (ПЕМ) у позаклітинному матриксі (ПКМ) різних органів, включаючи око (рис. 4а).

В оці ПЕМ можна виявити в структурах переднього сегмента та кон'юнктиві. ПЕМ і вивільнений пігмент райдужки, що є ознакою ПЕКС, можуть накопичуватися на ТС, збільшувати опір відтоку ВВ (рис. 4б). Згодом ВОТ підвищується і поступово зумовлює глаукоматозну нейропатію зорового нерва. Цей патологічний процес називається псевдоексфоліативною глаукомою (ПЕКГ). Порівняно з найпоширенішим типом глаукоми, первинною відкритокутовою глаукомою (ПВКГ) ПЕКГ має гірший прогноз і характеризується швидким прогресуванням, вищим ВОТ, гіршою відповіддю на медикаментозне лікування. Крім того, ПЕКГ підвищує ризик розвитку катаракти, ускладнень за її екстракції, оклюзії вен сітківки та підвищених кришталика.

Синдром дисперсії пігменту (СДП) – ще одна поширена причина вторинної глаукоми. СДП зазвичай уражає молодих, короткозорих і чоловіків. Успадкування СДП є багатфакторним, повідомляється про сімейні та спорадичні випадки. Сімейні випадки демонструють автосомно-домінантне успадкування. При СДП

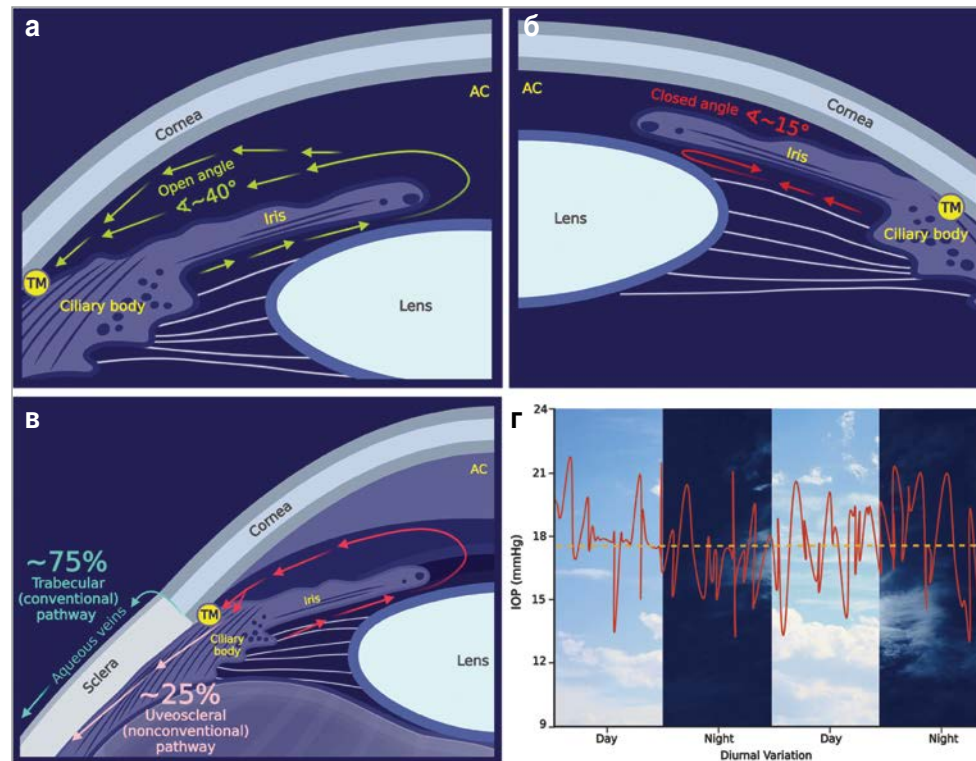


Рис. 1. Анатомічний кут, потік ВВ і добові коливання ВОТ

Примітки: а) відкритий іридокорнеальний кут. Анатомічний кут (<40°) між райдужною та рогівкою дозволяє ВВ, що продукується циліарним тілом, витікати з ока через ТС; б) закритий іридокорнеальний кут (<15 або менше), що перешкоджає адекватному відтоку ВВ через ТС; в) фізіологічні шляхи відтоку ВВ. Трабекулярний шлях дренажу 75-90% ВВ через ТС і водянисті вени. Увеосклеральний шлях відводить 10-25% ВВ через зіницю та склеру. Обидва шляхи відтоку розташовані під іридокорнеальним кутом; г) значні коливання ВОТ на ранній стадії глаукоми.

Cornea – рогівка; open angle – відкритий кут; iris – райдужка; ciliary body – циліарне тіло; lens – кришталик; TM – трабекулярна сітка; AC – передня камера; closed angle – закритий кут; trabecular pathway – трабекулярний шлях; aqueous veins – водянисті вени; sclera – склера; uveoscleral pathway – увеосклеральний шлях; IOP (mmHg) – ВОТ (мм рт. ст.); day – день; night – ніч; diurnal variation – добові зміни.

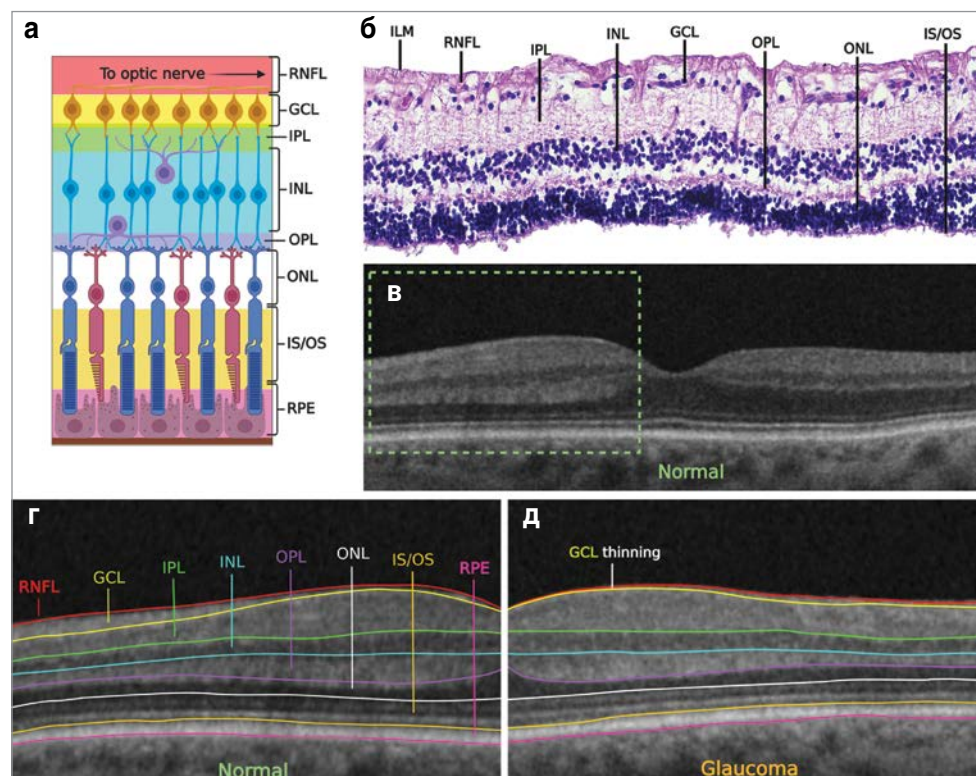


Рис. 2. Шари сітківки, їхнє зображення, ідентифікація на гістології, ОКТ, порівняння між нормою і глаукомою

Примітки: а) схематичне зображення шарів сітківки – зверху вниз: шар нервових волокон сітківки (RNFL), шар гангліозних клітин (GCL), шар внутрішнього сплетіння (IPL), внутрішній ядерний шар (INL), шар зовнішнього сплетіння (OPL), зовнішній ядерний шар (ONL), внутрішній і зовнішній сегменти фоторецепторів (IS/OS), пігментний епітелій сітківки (RPE); б) гістологічний зріз шарів сітківки, забарвлених гематоксином і еозинном здорового ока; в) нормальний макулярний ОКТ-знімок. Зеленим кольором позначено ділянку, описану на рисунку 2г; г) збільшена нормальна макулярна ОКТ-знімок з окресленням шарів сітківки; д) макулярна ОКТ пацієнта із глаукомою, що демонструє значне витончення GCL.

To optic nerve – до зорового нерва; GCL thinning – стоншення шару гангліонарних клітин.

аномальний іридороговковий контакт, спричинений фізіологічним рухом зіниць й акомодациєю, ушкоджує клітини пігментного епітелію райдужної оболонки та вивільняє пігмент. Пігментний матеріал виділяється із задньої поверхні райдужки, а потім може поширюватися всією передньою камерою (ПК). Гранули пігменту можуть осідати в ТС, ушкоджувати навколишні клітини, збільшувати опір відтоку ВВ. Пігментна глаукома (ПГ) виникає, коли очна гіпертензія, спричинена СДП, зумовлює глаукомну нейропатію зорового нерва. На відміну від ПЕКС, СДП регресує з віком, імовірно, через вікові зміни акомодациї та товщини кришталика.

Псевдоексфоліативна глаукома Епідеміологія

Ймовірність розвитку ПЕКС зростає з віком; ця закономірність спостерігається в багатьох дослідженнях.

Країни з нижчими температурами в літній і зимовий сезони мають тенденцію до підвищеної поширеності ПЕКС. Сонячний вплив, особливо відбитий від поверхонь, як-от сніг або вода, збільшує ризик розвитку ПЕКС. Особи, які в середньому більше часу проводять на свіжому повітрі та зазнають впливу ультрафіолетового (УФ) світла протягом життя, є чутливішими до ПЕКС. Більша висота над рівнем моря асоціюється з підвищеним ризиком розвитку ПЕКС. Дієтичні фактори також відіграють певну роль у розвитку ПЕКС. Підвищений рівень гомоцистеїну, який може бути наслідком дефіциту вітамінів B₆, B₁₂ або фолатів, пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку ПЕКС. Установлено, що підвищене споживання фолатів знижує ризик розвитку ПЕКГ. Окрім того, вживання значної кількості кави та чаю збільшує поширеність ПЕКС, імовірно, через підвищення рівня гомоцистеїну.

Діагностика

ПЕКС можна діагностувати на основі анамнезу, розширення зіниць та дослідження за допомогою ковзної лампи. Підозра на ПЕКС потребує проведення гоніоскопії, тонометрії, тестування поля зору й оцінки нервових волокон сітківки за допомогою ОКТ. ПЕКС є асиметричним, двобічним розладом, який може проявлятися односторонньо, якщо ПЕМ розподілено нерівномірно. Двобічна форма зазвичай спостерігається в пацієнтів старшого віку з вищими ВОТ і частотою глаукоми порівняно із хворими з односторонньою формою. Односторонні прояви із часом стають двобічними. Під час огляду в передньому відрізку ока часто видно біло-сірі гранульовані відкладення. Характерною ознакою ПЕКС є втрата пігменту з ділянки сфінктера райдужки. Розширення зіниці має важливе значення для оцінки розподілу ПЕМ на передній капсулі кришталика. При розширенні зіниці на передній капсулі кришталика видно 3 зони, окреслені ПЕМ: гомогенна центральна, що відображає діаметр зіниці до розширення (може бути відсутня), чітка проміжна, а також зерниста периферійна зона з радіальною смугастістю (рис. 4а).

Пацієнти з ПЕКС можуть мати погане розширення зіниць через фіброзні, ішемічні та атрофічні зміни в райдужці внаслідок відкладень ПЕМ. Під час гоніоскопії можна побачити хвилясте відкладення пігменту перед лінією Швальбе (т. зв. лінію Сампаолезі). ТС демонструє підвищену плямисту пігментацію (рис. 4б).

Патогенез

ПЕМ – рушійна сила складного процесу захворювання ПЕКГ/ПЕКГ. Внутрішньоочно фібрили ПЕМ утворюються капсулою кришталика, циліарним тілом, райдужною оболонкою, ендотелієм рогівки та ТС.

ПЕМ – це високоглікозильований, зшитий і ферментативно стійкий глікопротеїн / протеоглікановий комплекс. Білкове ядро ПЕМ

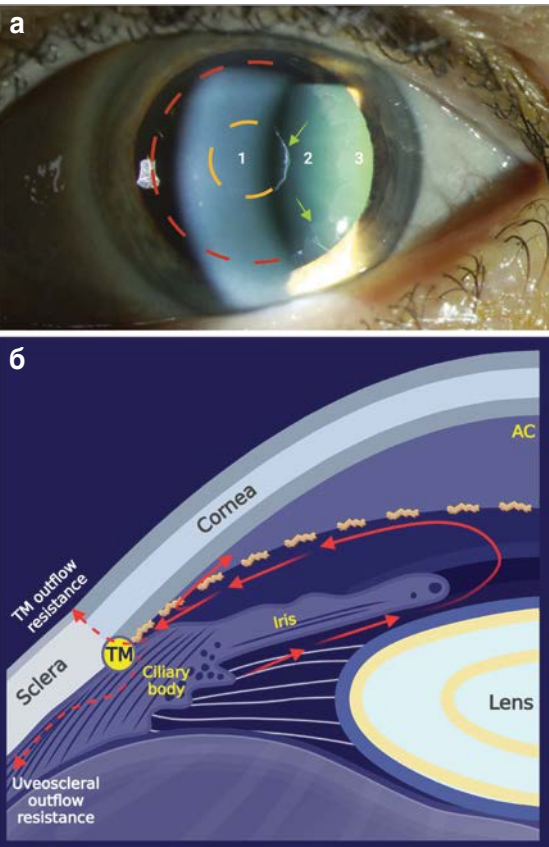
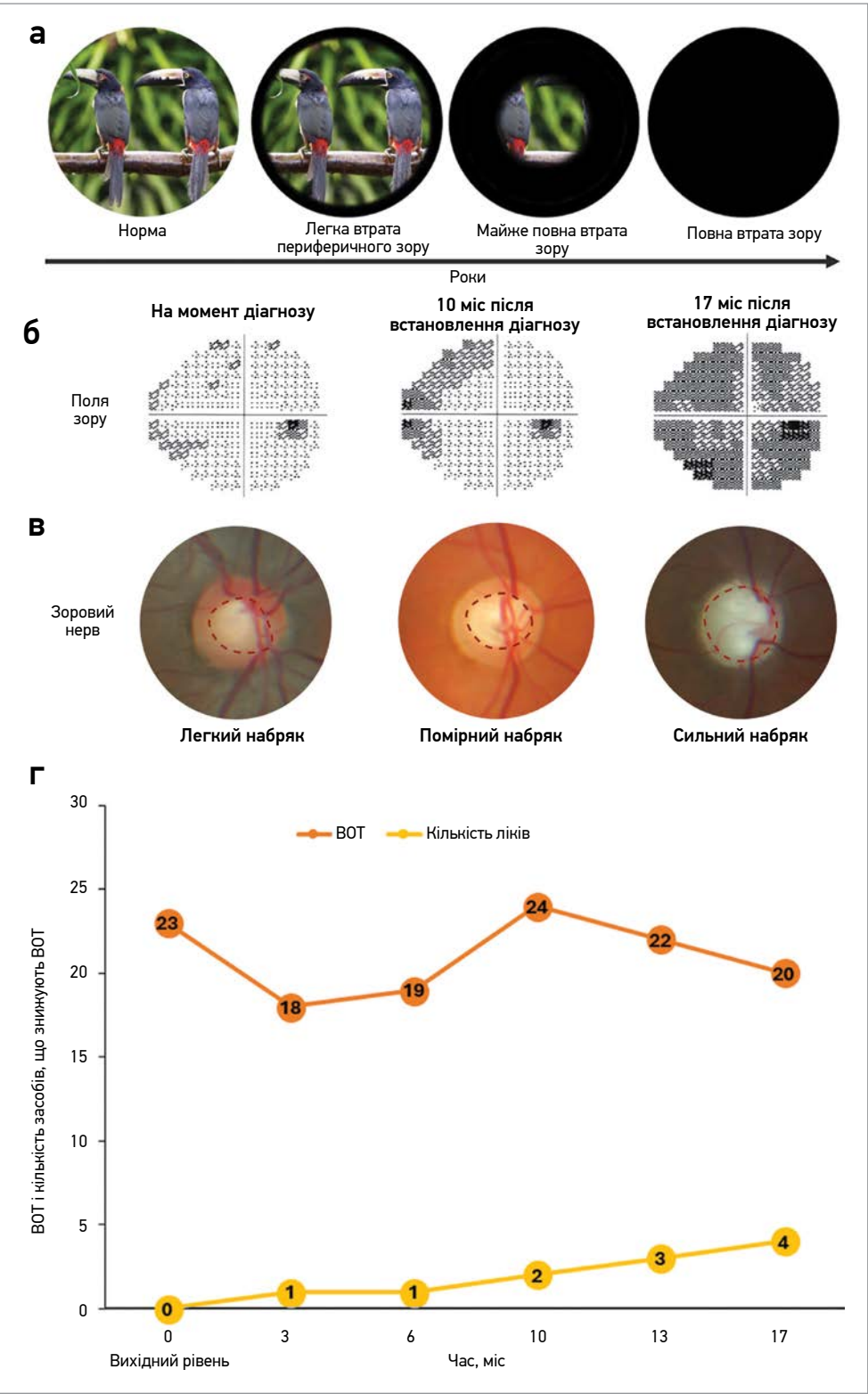


Рис. 4. Репрезентативна клінічна картина та патофізіологія псевдоексфоліативної глаукоми

Примітки: а) ПЕМ у вигляді характерного «бичачого ока» на передній капсулі кришталика; ідентифікується як білі відкладення (зелені стрілки) під час дослідження в лампі ковзання. При розширенні видно 3 зони: центральна, що відображає діаметр зіниці до розширення (пунктирна жовта лінія); чітка проміжна; зерниста периферична зона з радіальною смугастістю (пунктирна червона лінія); б) підвищений опір відтоку в ПЕКС. Плями відкладення ПЕМ в іридокорнеальному куті спричиняють неадекватний відтік ВВ через ТС та увеосклеральний шлях. ТМ – трабекулярна сітка; ТМ outflow resistance – опір відтоку трабекулярної сітки; АС – передня камера; cornea – рогівка; sclera – склера; iris – райдужка; lens – кришталук; ciliary body – циліарне тіло; uveoscleral outflow resistance – увеосклеральний опір відтоку.

складається з таких компонентів базальної мембрани (БМ): фібрин-1, еластин, ламінін і фібронектин, а також активних ферментів, як-от матриксні металопротеїнази (ММП), клас-терин, лізілоксидаза-подібна 1 (LOXL1). ПЕМ стійкий до ферментативної деградації більшістю ферментів, включаючи колагеназу, трипсин, пепсин і папаїн.

Дослідження генетичних асоціацій (GWAS) виявили численні генетичні локуси, пов'язані з ПЕКС і ПЕКСГ, з яких LOXL1 має найсильніший генетичний ефект у різних популяціях. LOXL1 не асоціюється із жодною іншою формою глаукоми, крім ПЕКСГ.

Наявність одного лише варіанта LOXL1 не спричиняє захворювання. Значна частка неуразених осіб є носієм мутації LOXL1. Стресові фактори навколишнього середовища відіграють ключову роль у патогенезі ПЕКС. Складна взаємодія численних молекулярних елементів спричиняє утворення протеолітично стійкого продукту (рис. 5а).

ММП та їхні інгібітори беруть участь у протеолізі матриксу ТС і є критично важливими в регуляції, а також підтримці відтоку ВВ. При ПЕКС активність ММП є зниженою, тоді як активність тканинного інгібітора ММП-2 (TIMP-2) – первинного інгібітора ММП – помітно підвищена. Складний дисбаланс між ММП і TIMP спричиняє порушення регуляції ПКМ. Слід зазначити, що аналоги простагландинів збільшують увеосклеральний відтік за рахунок зміни співвідношення ММП і TIMP у ТС, тому вони є ефективними препаратами першої лінії за ПЕКСГ.

Пігментна глаукома

Епідеміологія

ПГ – найпоширеніша нетравматична причина глаукоми. З моменту встановлення діагнозу ризик прогресування СДП до ПГ становить 10% через 5 років і 15% через 15 років. У латиноамериканському дослідженні СДП перейшов у ПГ у 37,5% вибірки населення через 50,7 міс.

СДП уражає як чоловіків, так і жінок, але з незначним переважанням чоловіків, особливо з міопією. Однак ПГ значно частіше

зустрічається в чоловіків (78-93% випадків); ≈60-80% хворих із СДП і ПГ мають міопію.

В середньому вік установлення діагнозу ПГ коливається між 40 і 50 роками. Особи з обтяженим сімейним анамнезом щодо глаукоми мають вищий ризик розвитку СДП, але це не впливає на прогноз.

Діагностика

Класична діагностична тріада ПГ включає радіальні дефекти освітлення райдужки (ДОР), веретено Крукенберга та/або сильну пігментацію ТС. ДОР – це проміжки в райдужці внаслідок виділення пігменту, який дозволяє світлу проходити крізь них. За наявності цих ознак може бути проведена подальша оцінка за допомогою ультразвукової біомікроскопії та ОКТ переднього сегмента. Задній вигин райдужки та іридоzonулярний контакт характерні для ультразвукової біомікроскопії у разі СДП. Найбільш помітні у світлих очах; ДОР при СДП / ПГ розташовані у вигляді спиць і зазвичай спостерігаються інфероназально. Порівняно з «поїденими мілью» перизинічними ДОР при ПЕКС / ПЕКСГ, ДОР за СДП / ПГ є середньопериферійними. Асиметричні ДОР можуть спричинити анізокорію (або неоднаковий розмір зіниць) через ушкодження м'язів, що розширюють райдужку. Крім того, в пацієнтів із СДП також можуть спостерігатися гостра світлобоязнь, затуманення зору, почервоніння та біль в очах, що імітує гострий передній увеїт.

ТС при ПГ сильно пігментована. Може бути уражена вся ТС, хоча нижній сегмент зазвичай є більш пігментованим. Порівняно із плямистою ТС за ПЕКСГ (рис. 4б), ТС при ПГ є гомогенною. Відкладення пігменту також може відбуватися на лінії Швальбе, утворюючи тонку темну лінію, схожу на лінію Сампаолезі за ПЕКСГ. ВОТ у разі ПГ зазвичай підвищений і може ще більше підвищуватися під час епізодів виділення пігменту.

Патогенез

СДП характеризується аномальним іридолен-тикулярним контактом, який руйнує клітини

Продовження на стор. 26.

Ефективне зниження ВОТ

ДОРЗОЛАМ Д + ТИМОЛОЛ

ТРАВОПРОСТ

Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Перед застосуванням уважно ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем. ТРАВІНОР® – РП МОЗ України № UA16877/01/01 з 03.03.2023. ДОРЗІТІМ® – РП МОЗ України № UA16271/01/01 з 20.06.2022. Виробник: АТ «Київський вітамінний завод». Місцезнаходження: Україна, 04073, м. Київ, вул. Копилівська, 38.

КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Псевдоексfolіативна та пігментна глаукома: епідеміологія, механізми розвитку, сучасні підходи до діагностики і лікування

Продовження. Початок на стор. 24.

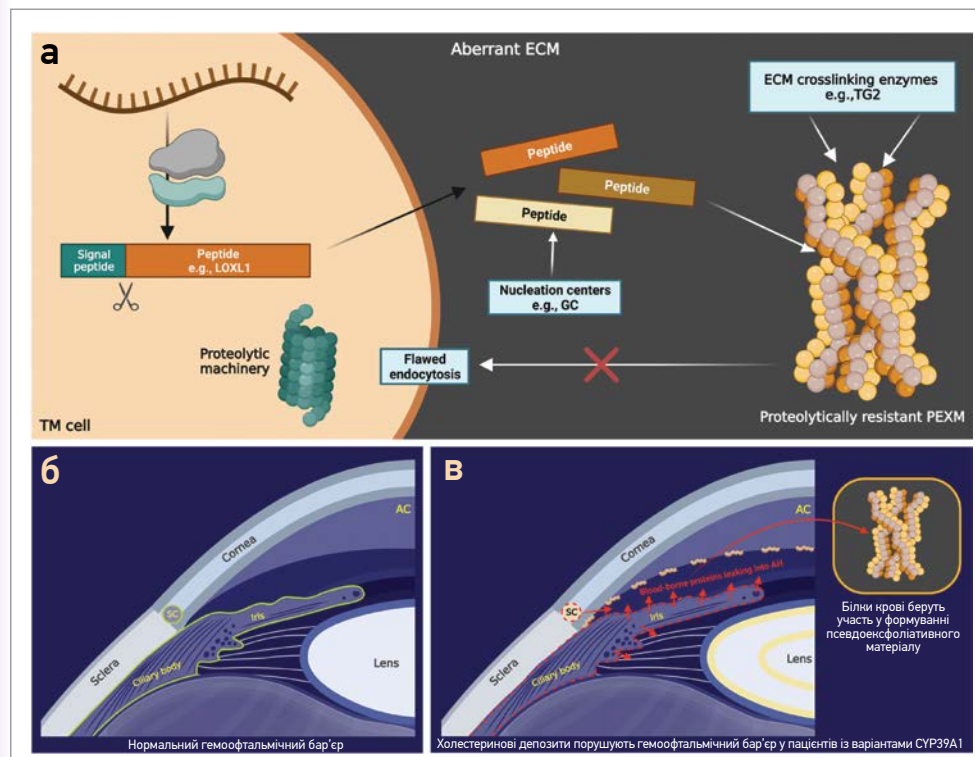


Рис. 5. Запропонований механізм утворення ПЕМ

Примітки: а) ПЕК-асоційовані пептиди (наприклад, LOXL1) синтезуються клітиною ТС і виводяться в ПКМ. Центри нуклеації, як-от GC, забезпечують оптимальне середовище для агрегації пептидів. Регульовані ферменти зшивання, як-от TG2, каталізують ковалентні зв'язки між цими пептидами, що спричиняє утворення стабільного продукту. Аберантний ПКМ через дисбаланс MMP до TIMP (не показано) перешкоджає ефективному видаленню компонентів ПЕМ. Порушення ендоситозу не дозволяє клітині повторно поглинати ПЕМ для деградації; б) нормальний водно-кров'яний бар'єр. Водно-кров'яний бар'єр (зелений) складається з непігментованих епітеліальних клітин війок, епітеліальних та ендотеліальних клітин райдувжної оболонки, ендотеліальних клітин судин райдувжної оболонки й ендотеліальних клітин внутрішньої стінки каналу Шлемма; в) аберантний водно-кров'яний бар'єр (пунктирна червона лінія) в пацієнтів із варіантами втрати функції CYP39A1. Аномально метаболізований холестерин накопичується в непігментованих клітинах циліарного епітелію, порушуючи водно-кров'яний бар'єр. Білки, що переносяться кров'ю, просочуються до ВВ і беруть участь у формуванні ПЕМ. Aberrant EC – аномальний ПЗМ; ECM crosslinking enzymes – ферменти зшивання ПКМ (наприклад, TG2); nucleation centers – центри нуклеації; proteolytic machinery – протеолітичний механізм; flawed endocytosis – порушений ендоситоз; TM cell – клітина трабекулярної сітки; proteolytically resistant PEXM – протеолітично резистентний псевдоексfolіативний матеріал; cornea – рогівка; open angle – відкритий кут; iris – райдувжний кут; ciliary body – циліарне тіло; lens – кришталік; TM – трабекулярна сітка; AC – передня камера; SC – шлемів канал.

ПЕР, вивільняє гранули меланіну. Під час прогресування захворювання втрачається весь шар ПЕР.

Пігмент меланін, що виділяється при СДП, діє як поглинач вільних радикалів і зв'язує токсичні катіони. Меланін (як і ПЕМ за ПЕК) є стійким до ферментативної деградації.

Мелатонін може бути корисним за СДП/ПГ і ПЕК/ПЕКСГ. Хоча мелатонін широко відомий у регуляції циркадних ритмів, він на-самперед діє як поглинач вільних радикалів і антиоксидант широкого спектра дії. Каскад поглинання вільних радикалів мелатоніном є високо ефективним навіть за низьких концен-трацій.

Мелатонін може відігравати додаткову роль у регуляції ВОТ та очному гомеостазі. Як і шиш-коподібна залоза, очні структури беруть участь у синтезі мелатоніну в добовій варіації. У нор-мальних очах ВОТ коливається на 3-5 мм рт. ст. відповідно до циркадного ритму; на це коли-вання здатен впливати мелатонін.

Лікування

Місцеві аналоги простагландинів (напри-клад, біматопрол, латанопрол, травопрол) є широко використовуваними засобами для зниження ВОТ за глауками. Ці препарати змі-нюють співвідношення MMPs до TIMPs у ТС, циліарному тілі та склеральних фіброблестах, збільшуючи увеосклеральний відтік.

Зазвичай лікування очними краплями – пер-ший вибір для зниження ВОТ при глаукомі. Через потужну ефективність зниження ВОТ, дуже низьку кількість побічних реакцій в ор-ганізмі та зручність прийому аналоги про-стагландинів є препаратами першого вибору. Травопрол був одним із перших випущених БАК-вмісних аналогів простагландину. Згодом розроблено версію препарату без БАК. Деякі до-слідження продемонстрували відсутність істот-ної різниці в ефекті зниження ВОТ між очними краплями, що містять і які не містять БАК [1].

Під час спостереження в пацієнтів із глау-кою перевіряють ВОТ, щоб підтвердити ефек-тивність очних крапель, а також перевіряють поле зору, аби підтвердити наявність чи відсут-ність прогресування дефекту поля зору [1].

У дослідженні К. Inoue, М. Iwasa та співавт. проспективно оцінювали зміни ВОТ і прогресування дефектів поля зору протягом 3-річного періоду монотерапії очними краплями траво-просту, які не містять БАК, у пацієнтів із глау-комою нормального напруження. У цьому ви-пробуванні ВОТ знизився на $2,9 \pm 2,0$ мм рт. ст., а швидкість зниження ВОТ становила $19,8 \pm 17,8\%$ після 3 років лікування очними краплями траво-просту без БАК. Результати можуть бути ниж-чими в дослідженнях, які включали суб'єктів з очною гіпертензією, відкритокутовою глау-комою, ПГ і ПЕКСГ, однак може не спостерігатися суттєвої різниці, якщо суб'єкти мають глаукому нормального напруження. Причиною цього є те, що в цьому випробуванні ВОТ був нижчим до лікування ($16,8 \pm 2,6$ мм рт. ст.), ніж у паці-єнтів з очною гіпертензією, відкритокутовою глаукомою, ПГ або ПЕКСГ ($24,3-27,4$ мм рт. ст.). Не виявлено значної різниці порівняно із хво-рими, котрі мали глаукому нормального напру-ження ($14,79-15,0$ мм рт. ст.). Результати цього дослідження показали, що немає суттєвої різниці в ефекті зниження ВОТ протягом тривалого пе-ріоду між очними краплями травопросту, що не містять і які містять БАК [1].

Відомо, що зниження ВОТ і показник швид-кості зниження ВОТ за тривалого застосування (>6 міс) монотерапії очних крапель траво-просту, що містять БАК, становили $2,5-9,3$ мм рт. ст. і $16,1-36,6\%$ відповідно. Для досліджень, у яких суб'єкти мали очну гіпертензію, відкри-токутовою глаукомою, ПГ або ПЕКСГ, зниження ВОТ становило $6,3-9,3$ мм рт. ст., що є високим показником [2-7].

У випробуванні S. Parmaksiz, N. Yuksel і співавт. порівнювали ефект зниження ВОТ і безпечність латанопрол, травопросту, що

вводяться щовечора, а також фіксованої комбі-нації дорзоламід + тимолол (ДТ), яка вводиться 2 р/день за ПЕКСГ [7]. Це рандомізоване про-спективне контрольоване дослідження було проведено за участю 50 пацієнтів із ПЕКСГ.

Хворих розподілили до однієї з 3 груп:

- 1) травопрост 0,004%;
- 2) фіксована комбінація дорзоламід 2% + ти-моллол 0,5% або
- 3) латанопрол 0,005% протягом 6 міс.

На початковому етапі та через 0,5, а також 1-6 міс терапії вимірювали ВОТ (о 08:00, 10:00, 16:00 год), артеріальний тиск, частоту пульсу, проводили офтальмологічне обстеження. По-бічні ефекти реєстрували під час кожного візиту.

Результати продемонстрували, що ДТ є ефек-тивнішим у зниженні ВОТ, ніж латанопрол і травопрост. Латанопрол і травопрост мали схожі очні гіпотензивні ефекти в пацієнтів із ПЕКСГ. Усі 3 препарати добре переношилися.

Ефективність і безпека латанопрол (порів-няно із травопростом) у пацієнтів з ексfolіа-тивною глаукомою оцінювалися в дослідженні А.Г. Konstas, V.P. Kozobolis і співавт. [8].

Було проведено перспективне контрольоване перехресне порівняння за участю 40 пацієнтів з ексfolіативною глаукомою. Продемонстро-вано, що латанопрол і травопрост значно зни-жують 24-годинний ВОТ порівняно з почат-ковим рівнем за ексfolіативною глаукомою, але травопрост демонстрував вищу гіпотензивну ефективність у другій половині дня.

В рандомізованому багатоцентровому об-серваційному дослідженні, проведеному А.М. Solish, P.T. DeLucca та співавт., взяли участь 492 пацієнти з очною гіпертензією, ПБГ, ексfolіативною глаукомою та ПГ. Мета дослі-дження – порівняти ефект зниження ВОТ, пе-реносимість і показники, про які повідомляють хворі, фіксованої комбінації дорзоламід/тимо-лолу й одночасного застосування бримонідину, а також тимололу через 3 міс.

Ефект зниження ВОТ, фіксованої комбінації дорзоламід/тимололу та супутнього прийому бримонідину й тимололу виявився зів'язаним у 3 із 4 виміряних моментів часу. Показники, про які повідомляли хворі, а також частота по-бічних ефектів в обох групах лікування були схожими [9].

Застосування мелатоніну й аналогів мела-тоніну перорально чи місцево значно знижує ВОТ як у нормотензивних, так і в гіпертен-зивних очах. Крім того, пероральний прийом мелатоніну перед операцією з видалення ка-таракти під місцевою анестезією зумовлював анкіоліз, посилення анагезії та зниження ВОТ. Виявлено, що мелатонін значно знижує експресію β_2 -адренергічних рецепторів і од-ночасно підвищує експресію α_2 -рецепторів. β_2 - та α_2 -адренергічні рецептори в циліарному епітелії регулюють продукцію ВВ. Мелатонін вивчався в комбінації з іншими засобами для

зниження ВОТ, як-от бримонідин, дорзоламід, тимолол; було показано, що вони потенціюють гіпотензивний ефект цих препаратів. Мелато-нін та його аналоги можуть застосовуватися як монотерапія або в комбінації з іншими фар-макологічними засобами. За ПЕК/ПЕКСГ, коли різні екологічні ушкодження індукують синтез компонентів ПЕМ, центрів нуклеації та зшивальних ферментів, здатність мелатоніну ефективно знешкоджувати АФК, а також зни-жувати ВОТ робить його потенційно корисним втручанням.

Висновки

Патогенез ПЕКСГ і ПГ є багатофактор-ним. Утворення ПЕМ – основний ру-шійний фактор розвитку ПЕК/ПЕКСГ. Специфічні екологічні стресори, як-от УФ-випромінювання, сприяють синтезу ПЕК-асоційованих пептидів. Коли пеп-тиди секретуються із клітин переднього сегмента, складна взаємодія молекулярних елементів спричиняє утворення зшитого, ферментативно стійкого глікопротеїно-вого / протеогліканового комплексу ПЕМ. Аномальний метаболізм холестерину може порушувати водно-кров'яний бар'єр, доз-воляючи білкам крові брати участь у фор-муванні ПЕМ.

СДП характеризується аномальним іри-долентикулярним контактом, який руйнує клітини ПЕР, а також вивільняє гранули меланіну. Меланогенез у меланоцитах райдувжки та ПЕР є аберантним за СДП. Цитотоксичні проміжні продукти мела-ногенезу витікають з меланосом, спричи-няючи загибель клітин меланоцитів і ПЕР. Меланін та проміжні продукти його син-тезу переповнюють ТС, що зрештою зумовлює резистентність до відтоку ВВ і ПГ. Спрямований вплив на меланогенез може потенційно знизити ризик розвитку ПГ.

Травопрост може бути рекомендований при ПГ і ПЕКСГ. У дослідженні травопрост демонстрував більшу гіпотензивну ефек-тивність у другій половині дня порівняно з латанопростом.

Фіксована комбінація дорзоламід/ти-моллол застосовується за обидвох форм глаукоми; при ПЕКСГ продемонструвала більшу ефективність у зниженні ВОТ, ніж латанопрол і травопрост.

Мелатонін – потужний пригнічувач меланогенезу, антиоксидант і гіпотен-зивний засіб. Ця тріада терапевтичних ефектів робить мелатонін цінним засобом для лікування СДП/ПГ. З огляду на його властивості поглинати АФК і знижувати ВОТ мелатонін може бути ефективним до-поміжним засобом для лікування ПЕК/ПЕКСГ.

ДОВІДКА «ЗУ»

На вітчизняному фармацевтичному ринку травопрост представлений препаратом **Травінол**, дорзоламід/тимолол – препаратом **Дорзітім** (АТ «Київський вітамінний завод»).

Кожен із цих протиглаукомних засобів за рахунок різних механізмів ефективно знижує ВОТ. **Травінол** збільшує відтік внутрішньоочної рідини трабекулярною сіткою й увеосклеральним шляхом. Зниження ВОТ розпочинається приблизно через 2 год після застосування препарату, а максимальний ефект досягається через 12 год. Значне зниження ВОТ при застосуванні одноразової дози може зберігатися понад 24 год. Перевагою **Травінолу** є його здатність покращувати кровопостачання диска зорового нерва за рахунок посилення припливу крові.

Дорзітім зменшує секрецію внутрішньоочної рідини завдяки потужній блокаді карбоангідрази II (дорзо-ламід) і неселективному інгібуванню β -адренергічних рецепторів (тимолол). Поеднана дія двох компонентів забезпечує суттєвіше зниження ВОТ, ніж монотерапія кожним із них. При цьому **Дорзітім** знижує ВОТ без розвитку характерних для міотичних засобів побічних ефектів, таких як нічна сліпота, спазм акомодції, звуження зіниці.

Важливо пам'ятати, що при використанні декількох місцевих офтальмологічних засобів інтервал між їх застосуванням має становити не менше ніж 5 хв. Висока якість, зручний режим прийому, відмінний профіль безпеки, економічна доступність роблять **Травінол** і **Дорзітім** оптимальними засобами як для монотерапії, так і для комбінованого лікування глаукоми.

За матеріалами: Mueller A., Lam I., Kishor K. et al. Secondary glaucoma: Toward interventions based on molecular underpinnings.

First published: 05 September 2023. <https://doi.org/10.1002/wsbm.1628>.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала **Олена Костюк**

Маленькі сердечка
для активних сердець

30
таблеток

КАРДІОМАГНІЛ

АНТИТРОМБОТИЧНИЙ ЗАСІБ

Ацетилсаліцилова кислота
Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 75 мг

Діюча речовина: кислота ацетилсаліцилова. **Лікарська форма:** таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 75 мг. **Фармакотерапевтична група.** Анти тромботичні засоби. Інгібітори агрегації тромбоцитів, за винятком гепарину. Код АТХ B01A C06. **Фармакологічні властивості.** Ацетилсаліцилова кислота (АСК) є анальгетичним, протизапальним та жарознижувальним і антиагрегатним засобом. **Показання.** Гостра та хронічна ішемічна хвороба серця; профілактика повторного тромбоутворення; первинна профілактика тромбозів, серцево-судинних захворювань, таких як гострий коронарний синдром у пацієнтів віком від 50 років, у яких присутні фактори ризику розвитку захворювань серцево-судинної системи: артеріальна гіпертензія, гіперхолестеринемія, цукровий діабет, ожиріння (індекс маси тіла > 30), спадковий анамнез (інфаркт міокарда у пацієнтів віком до 55 років принаймні у одного з батьків або брата чи сестри). **Протипоказання.** Гіперчутливість до АСК, інших саліцилатів або до будь-якого компонента препарату, астма, спричинена застосуванням саліцилатів або НПЗП в анамнезі, гострі пептичні виразки, геморагічний діатез, ниркова, печінкова і серцева недостатність тяжкого ступеня, комбінація з метотрексатом. **Побічні реакції.** Шлунково-кишкові розлади: часті прояви та симптоми диспепсії, біль в епігастральній ділянці та абдомінальний біль. Внаслідок антиагрегантної дії на тромбоцити ацетилсаліцилова кислота може асоціюватися з ризиком розвитку кровотеч, подовженням часу кровотечі. Реакції підвищеної чутливості, включаючи астматичний стан, шкірні реакції легкого або середнього ступеня, а також з боку респіраторного тракту, шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи, включаючи такі симптоми, як висипання, кропив'янка, набряк, свербіж, риніт, закладання носа, серцево-дихальна недостатність і дуже рідко – тяжкі реакції, включаючи анафілактичний шок. **Категорія відпуску.** Без рецепта – 30 таблеток, за рецептом – 100 таблеток. **Р. п. МОЗ України:** Кардіомагніл: UA/10141/01/01 від 06.03.2020 №630. **Виробник.** Такеда ГмбХ, місце виробництва Оранієнбург, Німеччина. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Асіно Україна».

Представник в Україні ТОВ «Асіно Україна», 03124, м. Київ, бул. В. Гавела, б. 8.

 **acino**

Антитромботична терапія за гострого коронарного синдрому: нові рекомендації Європейського товариства кардіологів

Улітку опубліковано оновлені рекомендації Європейського товариства кардіологів (ЄТК) щодо діагностики та лікування гострого коронарного синдрому (ГКС). До ГКС належить континуум гострих станів: від нестабільної стенокардії до інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST. Антитромботична терапія, що включає антиагреганти й антикоагулянти, є важливою складовою лікування всіх пацієнтів із ГКС. Конкретний вибір, комбінація терапії, час її початку та тривалість залежать від різних чинників (як із боку пацієнта, так і з погляду його клінічного маршруту). Цим питанням у рекомендаціях ЄТК присвячено окремий розділ. Додано низку нових рекомендацій, яких не було в попередніх редакціях настанов.

Антиагрегантна терапія в гострій фазі

Рекомендовані варіанти антитромботичної терапії за замовчуванням для хворих із ГКС без показань до оральної антикоагулянтної терапії показано на рисунку.

Ацетилсаліцилова кислота (АСК) залишається незмінним компонентом антитромботичної терапії у гострому періоді та протягом року після перенесеного ГКС незалежно від місця та стратегії надання допомоги (із проведенням реперфузії чи без). **Подвійна антитромботична терапія (ПАТ)**, що включає АСК та інгібітор рецептора P2Y₁₂, рекомендована як стандартна стратегія (за замовчуванням) для пацієнтів із ГКС.

АСК призначається в початковій (навантажувальній) дозі 150-300 мг **якнайшвидше** від появи симптомів ГКС із подальшим продовженням прийому в підтримувальній дозі 75-100 мг 1 р/день (клас рекомендації I, рівень доказів A). Перша доза інгібітора P2Y₁₂ є навантажувальною, а надалі призначається постійна доза для продовження терапії протягом 12 міс, якщо немає високого ризику кровотечі (I, A).

Серед інгібіторів P2Y₁₂ пріоритетні позиції отримали прасугрель і тикагрелор, а клопідогрель має роль резервного препарату. Прасугрель рекомендований пацієнтам, які раніше не отримували інгібітор рецептора P2Y₁₂, котрим проводиться черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ). Навантажувальна доза – 60 мг, згодом – по 10 мг 1 р/добу чи 5 мг 1 р/добу для хворих віком ≥75 років або з масою тіла <60 кг (I, B). Тикагрелор рекомендовано незалежно від стратегії лікування (інвазивна чи консервативна): навантажувальна доза складає 180 мг, згодом – по 90 мг 2 р/добу (I, B). Клопідогрель, який характеризується менш ефективним і варіабельнішим інгібуванням тромбоцитів, слід застосовувати лише тоді, коли прасугрель або тикагрелор протипоказані чи недоступні (I, C). Також клопідогрель – опція для деяких хворих із підвищеним ризиком кровотеч у віці >70 років.

Нова рекомендація: якщо пацієнти із ГКС припиняють ПАТ для проведення аортокоронарного шунтування, їм рекомендується відновити ПАТ після операції та продовжувати її щонайменше протягом 12 міс (I, C).

Підтримувальна антиагрегантна терапія після реваскуляризації

Постінтервенційне антитромботичне лікування є обов'язковим для пацієнтів із ГКС. Після ЧКВ зазвичай рекомендується схема ПАТ за замовчуванням, яка складається з потужного інгібітора рецептора P2Y₁₂ (прасугрель або тикагрелор) і АСК, тривалістю 12 міс незалежно від типу стенту, якщо немає протипоказань. Винятками є пацієнти, котрим терміново необхідне хірургічне втручання, хворі, яким показаний оральний антикоагулянт (ОАК), а також пацієнти, в яких ризик кровотечі занадто високий з інших причин. Їм присвячені наступні підрозділи рекомендацій.

Нові рекомендації.

Альтернативні антитромботичні стратегії для зниження ризику кровотечі в перші 12 міс після ГКС

З огляду на сукупність доказів експерти ЄТК сформулювали 2 альтернативи стандартній стратегії 12-місячної ПАТ у пацієнтів із ГКС із підвищеним ризиком кровотеч:

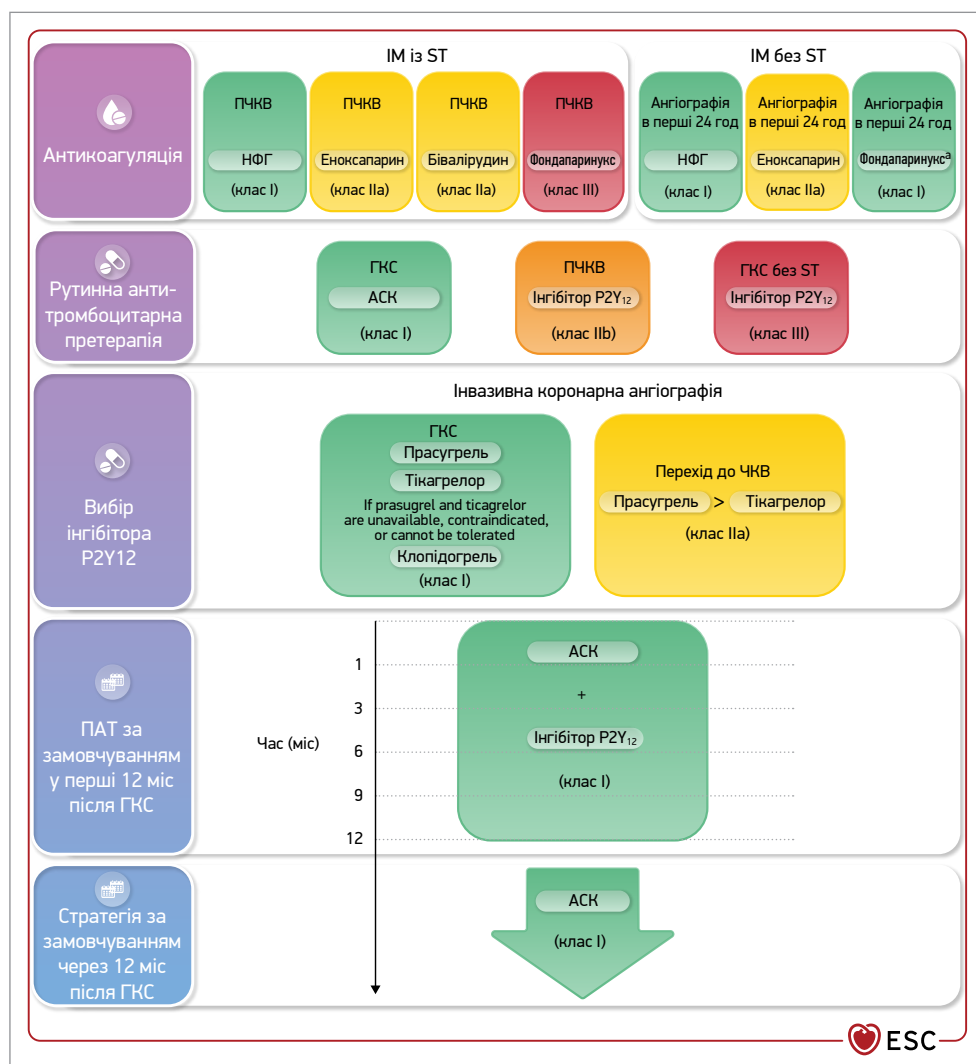


Рис. Рекомендовані стратегії антитромботичної терапії за замовчуванням для пацієнтів із ГКС без показань до оральної антикоагулянтної терапії

Примітки: IM із ST – інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST; НФГ – нефракціонований гепарин; ПЧКВ – первинне ЧКВ.

1 скорочення тривалості ПАТ до 1 або 3-6 міс із переходом на монотерапію (залежно від балансу ризиків кровотечі та ішемії);

2 деескалація ПАТ за рахунок переходу із прасугрелю/тикагрелору на менш потужний інгібітор P2Y₁₂ – клопідогрель.

Із практичного погляду ці стратегії не слід використовувати за замовчуванням у широкій популяції пацієнтів із ГКС, але їх можна розглядати, якщо є конкретна мотивація для використання, тобто з метою зниження ризику кровотечі чи якщо спостерігаються інші специфічні проблеми щодо рутинної 12-місячної схеми ПАТ.

Деескалація антиагрегантної терапії у перші 30 днів не рекомендована, але її можна розглядати через 30 днів після перенесеного ГКС, щоб зменшити ризик кровотечі. Стратегію скорочення ПАТ із подальшою (переважно) монотерапією інгібітором P2Y₁₂ протягом перших 12 міс після ГКС слід розглянути в хворих, у яких після 3-6 міс ПАТ не зафіксовано жодних подій і котрі не мають високого ішемічного ризику. Для пацієнтів із високим ризиком кровотеч можна розглянути монотерапію АСК або інгібітором P2Y₁₂ вже після 1 міс ПАТ.

Наприкінці цього розділу експерти ЄТК ще раз наголошують на тому, що 12-місячна ПАТ на основі АСК і потужного інгібітора P2Y₁₂ (бажано із прасугрелем або тикагрелором) залишається стратегією за замовчуванням для широкого кола хворих із ГКС, а альтернативні стратегії слід використовувати як виняток з огляду на мотивацію зменшити ризик кровотечі.

Антитромботична терапія в пацієнтів, які не проходять реперфузію

Хворі з остаточною діагнозом ГКС, які не проходять реперфузії, повинні отримувати інгібітор P2Y₁₂ на додаток до АСК протягом 12 міс, якщо немає високого ризику кровотеч. Серед пацієнтів із ГКС, котрі лікуються медикаментозно без реваскуляризації, комбінація АСК і тикагрелору протягом 12 міс продемонструвала перевагу порівняно з АСК та клопідогрелем. Комбінація АСК і прасугрелю також може бути виправданою замість АСК із клопідогрелем, якщо була проведена коронарографія та підтверджена хвороба коронарних артерій. Отже, ПАТ на основі потужного інгібітора P2Y₁₂ – розумний вибір для пацієнтів з остаточною діагнозом ГКС, які не проходять реперфузії, якщо не переважає ризик кровотечі (наприклад, на основі критеріїв ARC-HBR). Схема ПАТ у складі клопідогрелю та АСК може забезпечити хорошу чисту клінічну користь для літніх пацієнтів із ГКС.

Антикоагулянтна терапія та її поєднання з антиагрегантами

Парентеральна антикоагуляція рекомендована всім хворим із ГКС на момент установлення діагнозу (I, A). Вибір антикоагулянта залежить від типу ГКС і того, чи виконуватиметься ЧКВ або ангіографія. Одразу після інвазивної процедури слід розглянути можливість припинення парентеральної антикоагуляції.

6-8% пацієнтів, котрим проводять ЧКВ, мають показання до тривалої терапії ОАК, яку також слід продовжувати під час інвазивної процедури. Переривання довготривалої ОАК і тимчасова заміна її на парентеральну (гепарин-новий міст) може зумовити збільшення кількості тромбоемболічних епізодів і кровотеч.

У пацієнтів із ГКС слід повторно оцінити показання до ОАК, а також продовжити лікування лише за наявності переконливих показань. ОАК показана, якщо хворий має пароксизмальну, стійку чи постійну фібриляцію передсердь (ФП) із додатковими факторами ризику за шкалою CHA₂DS₂-VASc (застійна серцева недостатність, гіпертонія, вік ≥75 років, діабет), якщо пацієнт уже переніс інсульт або транзиторну ішемічну атаку, має інше судинне захворювання, механічний серцевий клапан, нещодавній епізод повторного або неспровокованого тромбозу глибоких вен чи тромбоемболії легеневої артерії.

Загалом у хворих із ФП без механічних протезів клапанів або мітрального стенозу докази підтверджують використання нових ОАК (НОАК) замість антагоністів вітаміну К (АВК), оскільки вони знижують ризик кровотечі.

Якщо пацієнту показана оральна антикоагуляція, деякий час після ГКС прийом ОАК супроводжується подвійною антиагрегантною терапією – т. зв. **потрійна антитромботична терапія**. Через відсутність надійних даних щодо безпеки й ефективності використання прасугрелю або тикагрелору як складової потрійної антитромботичної терапії не рекомендується, тому щонайменше в 1-й тиждень стандартом для супроводу ОАК є комбінація АСК із клопідогрелем. Після 1-го тижня як стратегію за замовчуванням на подальші 12 міс рекомендовано **подвійну антитромботичну терапію** в складі НОАК (наприклад, дабігатран або ривароксабан у рекомендованій дозі для профілактики інсульту) та монорежимом антиагрегантної терапії (бажано клопідогрель, який застосовувався в >90% хворих в основних клінічних дослідженнях).

Як альтернатива стратегії за замовчуванням подвійну антитромботичну терапію може бути скорочено до 6 міс шляхом припинення антиагрегантної терапії (з продовженням ОАК) у деяких пацієнтів, наприклад, за наявності декількох факторів ризику кровотеч.

У хворих із високим ішемічним ризиком або іншими анатомічними / процедурними характеристиками, які **переважають** над ризиком кровотечі, потрійну антитромботичну терапію (АСК + клопідогрель + ОАК) слід продовжити до 1 міс із подальшим застосуванням подвійної терапії до 12 міс. Наразі існує обмежена кількість доказів на підтримку використання ОАК із тикагрелором або прасугрелем як подвійної антитромботичної терапії після ГКС та/або ЧКВ як альтернативи потрійному режиму.

В пацієнтів із ГКС, які лікуються медикаментозно, актуальні дані підтверджують раціональність подвійної (а не потрійної) антитромботичної терапії з одним антиагрегантом (найчастіше клопідогрелем і ОАК) протягом щонайменше 6 міс.

Антитромбоцитарна терапія як доповнення до фібринолізу

Дослідження ISIS-2 продемонструвало, що переваги АСК і фібринолітику (стрептокінази) були адитивними. Першу дозу АСК (162-325 мг) слід розжувати чи вводити внутрішньовенно, а з наступного дня варто перейти на прийом у дозі 75-100 мг щодня. Клопідогрель, доданий до АСК, знижує ризик серцево-судинних подій і загальну смертність у пацієнтів, яким виконували фібриноліз, тому експерти ЄТК рекомендують додавати його до АСК після фібринолітичної терапії (I, A).

Джерело: Byrne R.A., et al.: ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2023 Oct 12; 44 (38): 3720-3826. doi: 10.1093/eurheartj/ehad191.

Підготував Ігор Петренко

«Плавник акули» на ЕКГ як предиктор летального наслідку

26 серпня відбулася Всеукраїнська науково-практична онлайн-конференція «Нове про головне: кардіологічні алгоритми у коморбідних хворих». Із цікавими доповідями, розрахованими передусім на лікарів-практиків терапевтичних напрямів (лікарі загальної практики, кардіологи, терапевти, ендокринологи, неврологи), виступили провідні українські фахівці. Жвавий відгук аудиторії викликала доповідь доцента кафедри терапевтичних дисциплін і сімейної медицини факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, кандидата медичних наук Юлії Вікторівни Мазур, присвячена нетиповим змінам на електрокардіограмі (ЕКГ) у пацієнтів із гострим коронарним синдромом (ГКС).

Доповідачка зазначила, що в пацієнтів із гострим боєм у грудній клітці та підозрою на ГКС дуже часто виявляють інші захворювання. Ще 2001 року група американських дослідників опублікувала результати дослідження, метою якого було визначити, в якій частки пацієнтів, госпіталізованих із підозрою на гострий інфаркт міокарда (ГІМ), дійсно верифікують гостру оклюзію коронарних артерій (Brady W.J. et al., 2001). Виявилося, що серед усіх пацієнтів, госпіталізованих із підозрою на ГІМ, це захворювання було підтверджено за допомогою електрофізіологічних методів діагностики лише в 15% випадків. У 85% пацієнтів реєструвалися такі захворювання та стани, як гіпертрофія лівого шлуночка (25%), блокада лівої ніжки пучка Гіса (15%), доброякісна рання реполяризація (12%), блокада правої ніжки пучка Гіса (5%), аневризма лівого шлуночка (3%), гострий перикардит (1%), підйом сегмента ST невизначеної етіології (17%) та ін.

Як гіпо-, так і гіпердіагностика ГІМ може мати дуже сумні наслідки. Зокрема, близько 25% усіх випадків NSTEMI (ГКС без елевачії сегмента ST) мають хибнонегативні діагностичні висновки. На практиці це означає пропуски оклюзій коронарних артерій, несвоєчасне проведення реперфузії, що призводить до 2-разового підвищення рівня смертності. Серед них близько половини випадків становлять так звані нерозпізнані еквіваленти STEMI.

Від 15 до 35% установлених випадків STEMI мають хибнопозитивні результати. Гіпердіагностика STEMI теж має свої негативні наслідки, оскільки асоціюється з ризиками ятрогенної шкоди та зайвою витратою ресурсів.

Сьогодні парадигма ГІМ зазнала суттєвих змін. Передусім підкреслюється значення основної патології/субстрату – оклюзії коронарної артерії, а не **сурогатної ознаки – елевачії сегмента ST**. Оклюзійний інфаркт міокарда визначають як гостру коронарну оклюзію або субоклюзію з недостатнім колатеральним кровообігом, коли без екстреної катетеризації та своєчасної реперфузії міокард зазнає неминучого некрозу. Пацієнти з ГІМ (єдині, хто отримує користь від екстреної реперфузійної терапії) можуть мати або не мати типових ознак ішемічного пошкодження міокарда у вигляді підйому сегмента ST на ЕКГ.

До типових електрофізіологічних ознак порушення регіонарного кровотоку відносять такі:

- поява елевачії сегмента ST ≥ 2 мм у суміжних відведеннях (≥ 1 мм у всіх відведеннях, окрім V_2 та V_3 ; $\geq 2,5$ мм у V_2 та V_3 у чоловіків віком менш як 40 років; ≥ 2 мм у V_2 та V_3 у чоловіків віком понад 40 років; $\geq 1,5$ мм у V_2 та V_3 у жінок незалежно від віку);
- патологічний зубець Q;
- зміни зубця T (широкий або «-»);
- реципрокна депресія ST (70% передніх ІМ супроводжуються реципрокною депресією у II, III й aVF);
- амплітуда ST або T щонайменше в одному відведенні може дорівнювати або перевищувати амплітуду QRS.

Нерідко трапляються й нетипові зміни на ЕКГ, які виникають у разі гострої оклюзії, зокрема ЕКГ-патерн «плавник акули».

«Плавник акули» є смертоносною знахідкою на ЕКГ, про яку Ви повинні знати!

Розгляньмо декілька таких записів ЕКГ у пацієнтів із підозрою на ГКС.

Клінічний випадок № 1

75-річний чоловік раптово впав через зупинку серця під час шопінгу в супермаркеті з дружиною. Свідки події, що пройшли медичну підготовку, почали відразу виконувати серцево-легеневу реанімацію та викликали швидку допомогу. Персонал швидкої виявив у чоловіка фібриляцію шлуночків. До прибуття в клініку було проведено інкубацію та тричі виконано розряд дефібрилятора, після чого почав реєструватися повільний ідіоventрикулярний ритм без пульсу.

Приліжкова ехокардіографія показала зменшення фракції викиду на тлі зниженої кінетики міокарда. Після інфузії вазопресорів, бікарбонату, реполяризуючої суміші та відновлення власної гемодинаміки було проведено запис стандартної ЕКГ (рис. 1).

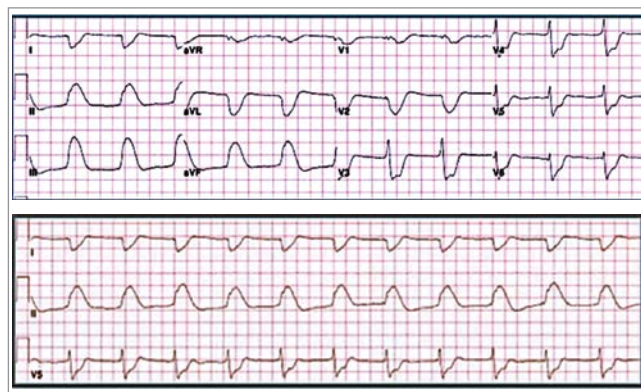


Рис. 1. Стандартна ЕКГ після інфузії вазопресорів, бікарбонату, реполяризуючої суміші та відновлення гемодинаміки

Помітно широкі шлуночкові комплекси в усіх відведеннях, зубець Р не верифікується. Було зроблено висновок, що пацієнт має прискорений ідіоventрикулярний ритм. Чи насправді це так?

Найперше впадають в око дуже широкі комплекси QRS. У нормі їх ширина становить 0,1-0,11 мс за швидкості запису 25 мм/хв. У нашому випадку їхня ширина дорівнює 0,42, що в 4 рази перевищує норму. Отже, маємо широкі регулярні комплекси QRS із частотою близько 65/хв.

У разі комплексів QRS такої ширини передусім слід подумати про токсичний вплив (передозування трициклічними антидепресантами або електrolітні порушення, наприклад гіперкаліємія). Насправді це не широкі комплекси QRS, а їх комбінація із сегментом ST, що має виражений підйом над ізолінією.

Отже, маємо вузловий ритм із вираженою елевачією ST у відведеннях II, III й aVF (червоні стрілки) з масивною реципрокною депресією ST у відведеннях I, aVL і грудних відведеннях (фіолетові стрілки) (рис. 2). Також спостерігається депресія ST у перикардальних відведеннях, максимально виражена у відведеннях V_2 - V_4 , що може свідчити про залучення

задньої стінки. Можна зробити висновок, що на цій ЕКГ спостерігається картина широкого нижньозаднього ІМ із підйомом сегмента ST, можливо, з інфарктом правого шлуночка.



Рис. 2. ЕКГ-ознаки широкого нижньозаднього ІМ із підйомом сегмента ST

Перед тим як робити остаточні висновки, потрібно уважно перевірити, чи дійсно всі комплекси QRS розширені в усіх відведеннях. Ключем до розуміння того, що ці комплекси є вираженим відхиленням ST, є визначення закінчення QRS. Проблема в тому, що при такій унікальній морфології ГКС комплекс QRS і сегмент ST зливаються в результаті екстремального відхилення сегмента ST і стають ледь помітними. Слід пам'ятати: якщо ви можете знайти закінчення QRS в одному відведенні, то можете знайти його в будь-яких інших відведеннях.

Спочатку потрібно переглянути всі 12 відведень і знайти те, де найчіткіше вимальовується закінчення комплексу QRS. У нашому випадку це відведення V_3 , яке найкраще демонструє початок і закінчення QRS. Оскільки всі відведення записуються синхронно, то все, що нам потрібно зробити, – просто намалювати вертикальну лінію (точки J) у V_3 , що дасть змогу знайти ту саму точку в будь-якому іншому відведенні. Та сама ЕКГ із вертикальними лініями, проведеними з точки J, матиме такий вигляд (рис. 3).

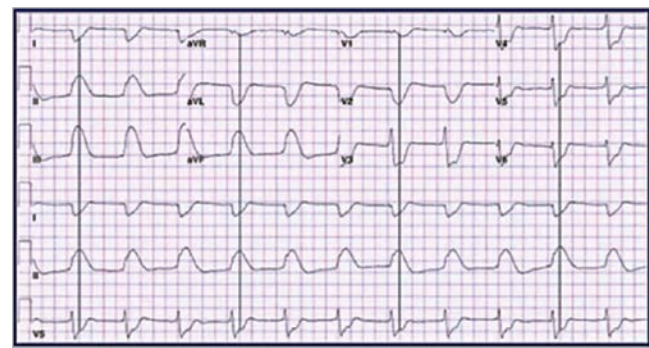


Рис. 3. Розміщення комплексів QRS у різних відведеннях відносно вертикалі

Якщо спочатку визначити межі QRS у V_3 і V_4 , а потім перенести їх на широкі шлуночкові комплекси, можна зрозуміти, що тут є виражена елевачія сегмента ST (позначено фіолетовим кольором) і його виражена реципрокна депресія (червоні стрілки) (рис. 4).

Команда кардіологів не була знайома з подібними змінами на ЕКГ, тому версія про гіперкаліємію продовжувала залишатися робочою гіпотезою. Пацієнту через гастральний зонд було введено аспірин і тикагрелор. Після екстреного аналізу крові на електrolіти концентрація калію виявилася в межах фізіологічних значень. Незважаючи на нормальний результат лабораторного дослідження, кардіологи продовжували розглядати гіперкаліємію



Ю.В. Мазур

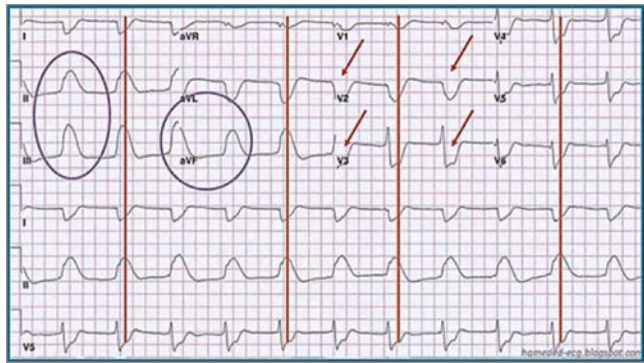


Рис. 4. ЕКГ-патерн «плавник акули» – елевація ST і реципротна депресія ST

як причину виявлених порушень, тому проведення коронароангіографії відтермінувалося (варто зазначити, що лабораторії нерідко дають помилкове підвищення рівня K^+ у зв'язку з гемолізом зразка, тоді як помилкове визначення нормального рівня K^+ є надзвичайною рідкістю). Пацієнту ввели кілька доз кальцію, інсуліну, глюкози та кілька ампул бікарбонату натрію без будь-якої відповіді чи покращення стану. Згодом розвинулася брадикардія й було прийнято рішення розпочати трансвенозну електрокардіостимуляцію.

У ході встановлення електрода виникла повторна зупинка серця, після чого було проведено заходи серцево-легеневої реанімації до відновлення самостійного кровообігу та перфузії. Враховуючи стан шоку, що не усувався, зрештою було вирішено виконати ангіографію. Дослідження виявило повну тромботичну оклюзію правої коронарної артерії. Під час спроб відкрити та стентувати артерію в пацієнта знову виникла зупинка серця. На жаль, цього разу реанімувати пацієнта не змогли.

Якщо на ЕКГ ми бачимо елевацію та депресію сегмента ST, то оклюзія там, де елевація!

Клінічний випадок № 2

На цій ЕКГ присутні широкі шлуночкові комплекси QRS і синусовий ритм. Якщо уважно розглянути всі відведення, то можна помітити, що у відведенні V_1 шлуночкові комплекси вузькі (рис. 5).

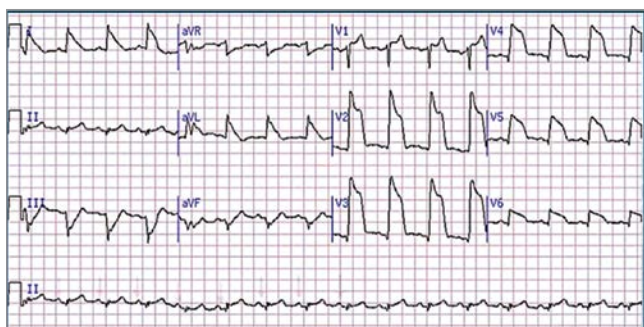


Рис. 5. Широкі шлуночкові комплекси QRS і синусовий ритм на ЕКГ

Оскільки всі відведення записуються одночасно, ми можемо провести умовні лінії початку та закінчення комплексу QRS, порівнявши їх з іншими відведеннями. Можна помітити, що широкі шлуночкові комплекси насправді є комплексами QRS, які зливаються з вираженою елевацією сегмента ST. На нижній частині ЕКГ є виражена реципротна депресія сегмента ST, що формує на ЕКГ відповідний патерн «плавника акули» (рис. 6). За результатами ангіокоронарографії було підтверджено повну оклюзію передньої міжшлуночкової гілки.

Клінічний випадок № 3

На ЕКГ відзначаються широкі шлуночкові комплекси, проте у II стандартному відведенні ці комплекси вузькі. Ритм не синусовий (прискорений, ідіовентрикулярний). Згаданим вище методом знаходимо межі комплексів QRS. Варто звернути увагу на виражену елевацію сегмента ST (червоні стрілки) та його реципротну депресію (фіолетові стрілки), тобто спостерігається «плавник акули» (рис. 7).



Рис. 6. ЕКГ-патерн «плавник акули»



Рис. 7. ЕКГ-патерн «плавник акули»

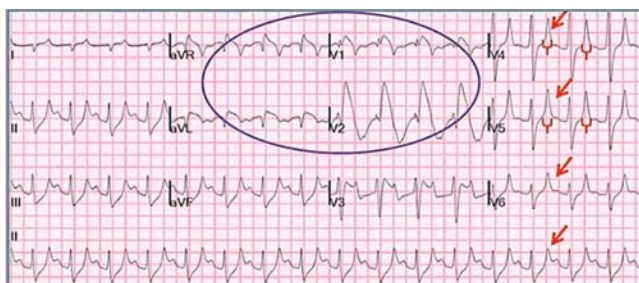


Рис. 8. Особливості зубця T за гіперкаліємії

Ще раз про диференційну діагностику

Якщо шлуночкові комплекси широкі, а ритм не синусовий, насамперед слід подумати про гіперкаліємію. Утім, особливістю ЕКГ за гіперкаліємії є **високий шпигелоподібний зубець T з вузькою основою** (червоні стрілки) в грудних відведеннях (рис. 8). У пацієнтів із ГКС такої графіки зубця T ми зазвичай не виявимо.

Клінічний випадок № 4

Спостерігається ЕКГ-патерн «гойдалка, що лякає» в правих прекардіальних відведеннях (обведено фіолетовим). Однак у відведеннях V_4 - V_6 відзначаються високі зубці T (червоні стрілки), що свідчать про гіперкаліємію (рис. 9). Слід пам'ятати: високий зубець T може траплятися й за ГКС, тому потрібно вміти розпізнавати, чи високий зубець T є наслідком гіперкаліємії, чи він має коронарне походження. При гіперкаліємії зубець T високий і вузький (нагадує за формою Ейфелеву вежу). При гострому коронарному синдромі високий зубець T матиме заокруглену верхівку та широку основу (як Собор святого Петра у Ватикані).

Де пошкодження, а де реципротність?

Пошкодження локалізується саме в тих відведеннях, де є елевація сегмента ST. У нашому випадку це відведення I, aVL, V_2 - V_6 (червоні стрілки). Тобто ця ЕКГ свідчить про наявність гострого широкого передньобічного ІМ. Відповідно, реципротність сегмента ST виникає на протилежній задній стінці міокарда (рис. 10).

Клінічний випадок № 5

Наступна ЕКГ схожа на попередню. Є елевація сегмента ST (тобто пошкодження) у відведенні I, aVL

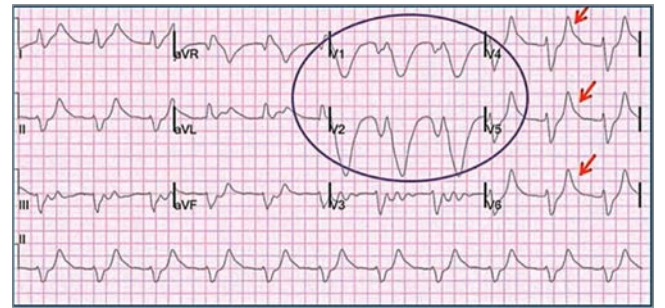


Рис. 9. Особливості ЕКГ за гіперкаліємії

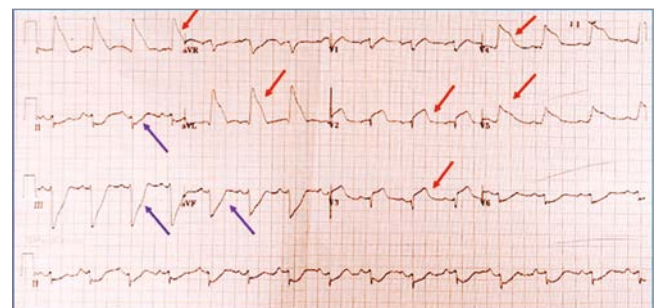


Рис. 10. Локалізація ішемії за ЕКГ-патерну «плавник акули»

і в грудних відведеннях (червоні стрілки). У цьому випадку маємо передньобічну локалізацію гострого ІМ (рис. 11).



Рис. 11. Локалізація ішемії за ЕКГ-патерну «плавник акули»

Клінічний випадок № 6

На ЕКГ пацієнта спостерігається виражена елевація сегмента ST у грудних відведеннях. Проведена ангіокоронарографія свідчить про повну оклюзію передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії (червона стрілка) (рис. 12).

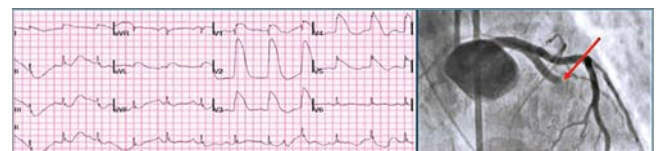


Рис. 12. ЕКГ-ознаки оклюзії передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії

Після проведення реперфузії (стентування) на ЕКГ спостерігаються ранні ознаки реперфузії: зменшення елевації сегмента ST, а також інверсія зубця T у грудних відведеннях (обведення червоним) (рис. 13). Про відновлення кровотоку свідчать і результати ангіокоронарографії (рис. 13).



Рис. 13. Ранні ознаки реперфузії на ЕКГ та ангіокоронарографії

Підсумовуючи доповідь, Ю.В. Мазур іще раз наголосила, що ЕКГ у разі гострої оклюзії коронарного русла може бути нетиповою. Причиною виникнення патерну «плавник акули» на ЕКГ є гостра оклюзія магістральних коронарних артерій (або пошкодження міокарда в пацієнта з клінічною смертю), що призводить до кардіогенного шоку, фатальних аритмій і раптової смерті. Щоби правильно інтерпретувати ці зміни, потрібно ретельно вивчати кожне відведення та зіставляти отримані результати з даними інших досліджень (ехокардіографія, коронароангіографія). Лишечасна допомога (екстрена реперфузія) дає шанс зберегти таким пацієнтам життя.

Підготував В'ячеслав Килимчук

ТІВОРТІН® – ЛІВООБЕРТАЛЬНИЙ ДОНАТОР ОКСИДУ АЗОТУ З ДОВЕДЕНОЮ КЛІНІЧНОЮ ЕФЕКТИВНІСТЮ ДЛЯ ЗАХИСТУ ОРГАНІВ-МІШЕНЕЙ



ТІВОРТІН®

- ✓ **Лівобертальний ізомер аргініну¹**
забезпечує біодоступність майже 100%²
- ✓ **Рослинне походження L-аргініну**
гарантований клінічний результат та безпека³
- ✓ **Багаторічний досвід застосування,
вибір №1⁴ серед акушерів-гінекологів**
Тівортін® безпечний навіть для вагітних
- ✓ **Широка лінійка форм випуску та
ступенева терапія Тівортін® аспартат**
індивідуальна доза для кожного – здоровий та
вдячний пацієнт
- ✓ **Універсальний органопротектор⁵**
захищає всі органи-мішені при артеріальній
гіпертензії

ПРИЗНАЧЕННЯ	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	...	60
ТІВОРТІН® по 4,2-8,4 г в/в крапельно 1 раз на добу	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓			
ТІВОРТІН® аспартат по 2-4 мірні ложки 2 рази на добу											✓	...	✓
При неможливості інфузійного курсу:													
ТІВОРТІН® аспартат по 2-4 мірні ложки 2 рази на добу	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	...	✓



Повний курс =
до 2 місяців



Дізнайтесь більше
про ефективне
лікування
www.tivortin.com

¹Інструкція до застосування ЛЗ Тівортін.

²Соколова Л.К., Пушкар'єв В.М., Тронько М.Д. L-аргінін у нормі та патології. ЕНДОКРИНОЛОГІЯ, 2019, ТОМ 24, №4.

³Bahadoran Z, Mirmiran P, Tahmasebinejad Z, Azizi F. Dietary L-arginine intake and the incidence of coronary heart disease: Tehran lipid and glucose study. Nutr Metab (Lond). 2016 Mar 15;13:23. doi: 10.1186/s12986-016-0084-z.

⁴Для лікування порушень плацентарного кровообігу, згідно даних RxTest Proxima Research.

⁵Мищенко Л.А. Органопротекторні можливості L-аргініну в лікуванні пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Здоров'я України, №23 (492), 2020.

ТІВОРТІН®: коротка інструкція для медичного застосування

Склад.

1 мл містить 42 мг аргініну гідрохлориду (у 100 мл міститься 20 ммоль аргініну та 20 ммоль хлоридів).

Фармакологічні властивості.

Тівортін® виявляє антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, цитопротекторну, антиоксидантну, антирадикальну, дезінтоксикаційну активність, проявляє себе як активний регулятор проміжного обміну і процесів енергозабезпечення, відіграє певну роль у підтриманні гормонального балансу в організмі. Відомо, що аргінін збільшує вміст у крові інсуліну, глюкагону, соматотропного гормону і пролактину, чинить мембранодеполяризуючу дію. Тівортін® є субстратом для NO-синтази – ферменту, що каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитах.

Показання.

Метаболічний алкалоз, гіперамоніємія, атеросклероз судин серця і головного мозку, атеросклероз периферичних судин, у тому числі із проявами переміжної кульгавості, діабетична ангіопатія, артеріальна гіпертензія, хронічна серцева недостатність, гіперхолестеринемія, хронічні обструктивні захворювання легень, легенева гіпертензія, затримка розвитку плода і преєклампсія - в складі комплексної терапії.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до препарату. Тяжкі порушення функції нирок, гіперхлоремічний ацидоз; алергічні реакції в анамнезі; застосування калійзберігаючих діуретиків, а також спіронолактону. Інфаркт міокарда (у тому числі в анамнезі).

Інформація для професійної діяльності спеціалістів медицини і фармації. Для розповсюдження на семінарах та конференціях на медичну тематику. Повна інформація, в тому числі й про можливі побічні ефекти, міститься в інструкції для медичного застосування.

Спосіб застосування та дози.

Препарат вводять внутрішньовенно краплинно зі швидкістю 10 крапель за хвилину протягом перших 10-15 хв, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крапель за хвилину.

При тяжких порушеннях кровообігу в центральних і периферичних судинах, при виражених явищах інтоксикації, гіпоксії, астенічних станах дозу препарату можна збільшити до 200 мл на добу.

Максимальна швидкість введення інфузійного розчину не повинна перевищувати 20 ммоль/год.

Дітям віком до 12 років доза препарату становить 5-10 мл на 1 кг маси тіла на добу.

Упаковка.

По 100 мл або 200 мл у пляшці № 1 у пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ТОВ «Юрія-Фарм».

РП МОЗ України: UA/8954/01/01



В.К. Ташук, д.м.н., професор, О.В. Маліневська-Білійчук, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Оцінка впливу лівообертального аргініну гідрохлориду на органи-мішені в пацієнтів з артеріальною гіпертензією в поєднанні зі стандартною терапією: фокус на диджиталізацію ЕКГ



В.К. Ташук

Більшість пацієнтів зі стабільною стенокардією (СтСт) мають різні супутні захворювання, як-от артеріальна гіпертензія (АГ), дисліпідемія, цукровий діабет, серцева недостатність зі зниженою чи збереженою фракцією викиду [1]. Це підтверджує дослідження CLARIFY (The prospective observational Longitudinal Registry of patients with stable coronary artery disease), в якому 70 і 75% пацієнтів із СтСт мали в анамнезі АГ та дисліпідемію відповідно, а 30% страждали на цукровий діабет [2]. Оскільки АГ формує другу за чисельністю групу кардіологічних хворих [3], оптимізація лікування пацієнтів із СтСт у поєднанні з АГ є актуальною.

Поряд із традиційною антиангінальною й антигіпертензивною терапією СтСт у поєднанні з АГ чільне місце посідає кардіоцитопротекторна терапія – лікування, що шляхом безпосереднього впливу на кардіоміоцит сприяє його виживанню в умовах ішемії (гіпоксії), усуває порушення метаболізму та функцій мембран кардіоміоцитів завдяки взаємодії з певними рецепторними ділянками мембрани, ферментами або фрагментами іонних каналів [4]. L-аргінін (активна речовина препарату Тівортін®, «Юрія-Фарм») – перспективний кардіоцитопротектор у лікуванні СтСт у поєднанні з АГ. Варто зазначити, що перевагу слід віддавати препаратам, які мають у своєму складі саме лівообертальний ізомер аргініну. L-аргінін має ангіопротекторну, антиоксидантну, антигіпоксичну та мембраностабілізуючу дію, а також сприяє зниженню артеріального тиску (АТ) [5].

Мета роботи

Встановити ефективність кардіоцитопротекторної терапії (Тівортину) в пацієнтів у разі поєднання СтСт й АГ за цифрової обробки стандартної електрокардіограми (ЕКГ) з диджиталізацією її показників на базі власного медичного програмного забезпечення «Смарт-ЕКГ» (свідоцтво реєстрації авторського права № 73687 від 05.09.2017).

Об'єкт і методи дослідження

Обстеження проводили на базі обласного клінічного кардіологічного центру м. Чернівці. Для оцінки ефективності застосування Тівортину обстежили 45 пацієнтів зі СтСт у поєднанні з АГ, яких розподілили на дві групи: I група включала 15 пацієнтів, які отримували оптимальну медикаментозну терапію (ОМТ) згідно з уніфікованими протоколами надання допомоги Міністерства

охорони здоров'я України (β-адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, блокатори рецепторів ангіотензину, антитромбоцитарні засоби, статини та ін.); II група включала 30 пацієнтів, які отримували ОМТ і Тівортін. Тривалість терапії становила 10 днів.

Клінічний огляд включав вимірювання частоти серцевих скорочень (ЧСС), систолічного (САТ) і діастолічного АТ (ДАТ). Із метою аналізу якості життя використовували шкалу EQ-5D-5L із візуальною аналоговою шкалою реєстрації поточного стану здоров'я EQ-VAS. За диджиталізації ЕКГ і використання програмного забезпечення «Смарт-ЕКГ» оцінювали показники варіабельності серцевого ритму – BCP (SDNN – стандартне відхилення N-N-інтервалів; RMSSD – квадратний корінь із суми квадратів різниці величин послідовних пар N-N-інтервалів; pNN50% – частка NN50 загальної кількості послідовних пар N-N-інтервалів, що розрізняються більш ніж на 50 мс, отриманих за період запису) та зміни першої похідної зубця Т з обрахунком показника відношення максимальних швидкостей (ВМШ) диференційованого зубця Т (співвідношення змін різниці потенціалів на другому коліні зубця Т до максимальної швидкості на першому коліні зубця Т).

Статистична обробка результатів включала застосування парного t-критерію Стьюдента при аналізі двох залежних вибірок і нормальному розподілу, тоді як за ненормального розподілу застосовували t-критерій Вілкоксона; при аналізі двох незалежних вибірок і нормальному розподілу застосовували 2-вибірковий t-критерій Стьюдента, тоді як за ненормального розподілу – U-критерій Вілкоксона. Результати представлено у вигляді зміни відсоткового приросту (Δ%) показників у процесі спостереження. Різниця вважалася статистично значущою за рівня $p < 0,05$.

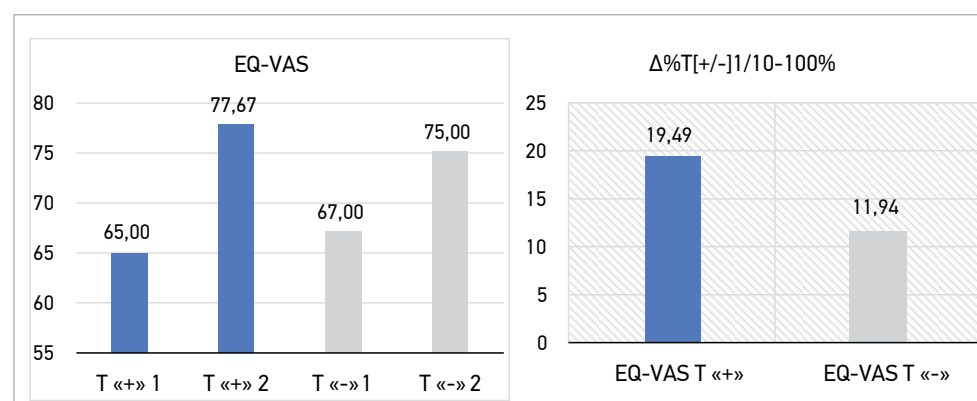


Рис. 1. Якість життя за візуальною шкалою EQ-VAS і відсотковий приріст (Δ%) її показників між 1-м і 10-м днями спостереження

Примітки: Т «+» 1 – якість життя пацієнтів на 1-й день прийому ОМТ і Тівортину; Т «+» 2 – якість життя пацієнтів на 10-й день прийому ОМТ і Тівортину; Т «-» 1 – якість життя пацієнтів на 1-й день прийому ОМТ; Т «-» 2 – якість життя пацієнтів на 10-й день прийому ОМТ; EQ-VAS «+» – відсотковий приріст (Δ%) за прийому ОМТ і Тівортину; EQ-VAS «-» – відсотковий приріст (Δ%) за прийому ОМТ.

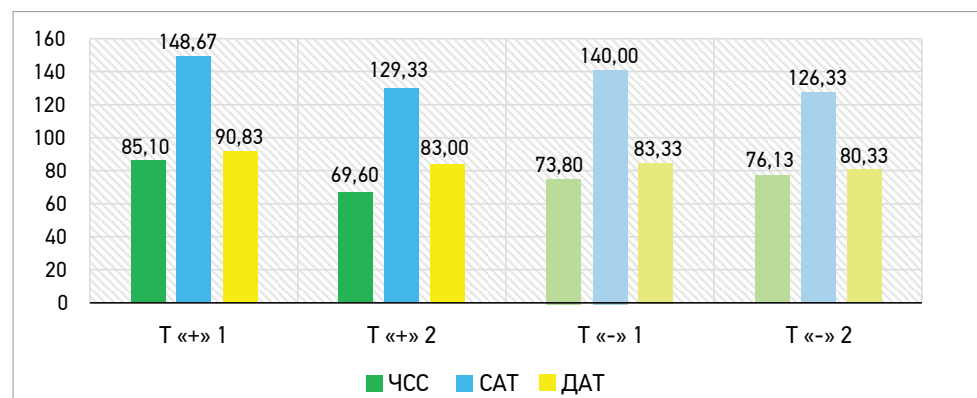


Рис. 2. Зміни гемодинамічних показників (ЧСС, САТ і ДАТ) між 1-м і 10-м днями спостереження

Примітки: Т «+» 1 – гемодинамічні показники на 1-й день прийому ОМТ і Тівортину; Т «+» 2 – гемодинамічні показники на 10-й день прийому ОМТ і Тівортину; Т «-» 1 – гемодинамічні показники на 1-й день прийому ОМТ; Т «-» 2 – гемодинамічні показники на 10-й день прийому ОМТ.

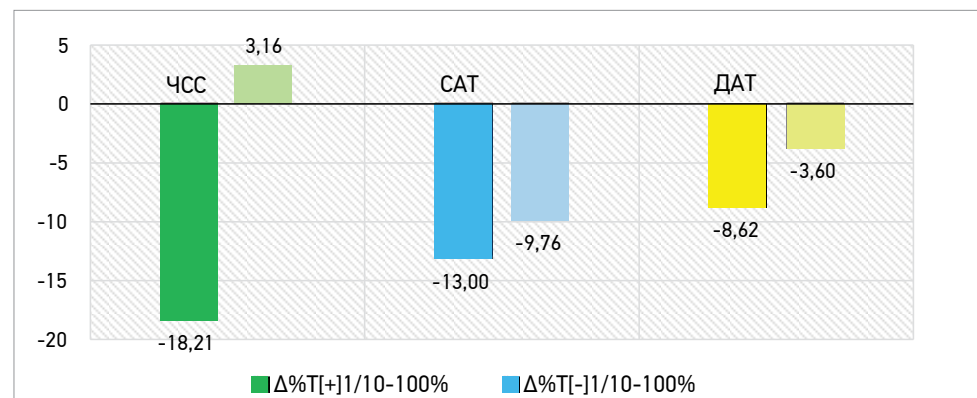


Рис. 3. Оцінка відсоткового приросту (Δ%) гемодинамічних показників (ЧСС, САТ і ДАТ) між 1-м і 10-м днями спостереження

Результати

Якість життя за опитувальником EQ-5D-5L за візуальною аналоговою шкалою EQ-VAS переважала в пацієнтів за прийому ОМТ і додавання Тівортину порівняно з пацієнтами, які отримували лише ОМТ (Δ +19,49% проти Δ +11,94% при $p < 0,05$). Дані представлено на рисунку 1.

Під час обрахунку відсоткового приросту (Δ%) показники I чи II груп на 1-й день лікування вважали за 100%,

а показники I чи II груп на 10-й день лікування – за ×%. Результат описували з відрахуванням 100%.

Зниження ЧСС, САТ і ДАТ переважало в групі Тівортину порівняно з групою на ОМТ, що у відсотковому співвідношенні становило Δ -18,21% проти Δ +3,16%, Δ -13,0% проти Δ -9,76% та Δ -8,62% проти Δ -3,6% відповідно (в усіх випадках $p < 0,05$). Дані представлено на рисунках 2 та 3.

Продовження на стор. 34.

Оцінка впливу лівообертального аргініну гідрохлориду на органи-мішені в пацієнтів з артеріальною гіпертензією в поєднанні зі стандартною терапією: фокус на диджиталізацію ЕКГ

Продовження. Початок на стор. 33.

Збільшення ВМШ у зоні ішемії було вираженішим за додаткового прийому Тівортину порівняно з пацієнтами, що отримували лише ОМТ ($\Delta +26,51\%$ проти $\Delta +12,82\%$ при $p < 0,05$). Зменшення ВМШ у відведенні V_2 (маркерне відведення оцінки за гіпертрофії лівого шлуночка) теж було значніше в пацієнтів, які приймали ОМТ і Тівортин, порівняно з пацієнтами, що приймали лише ОМТ ($\Delta -10,53\%$ проти $\Delta -3,93\%$ при $p < 0,05$). Дані представлено на рисунку 4.

В обох групах спостерігали підвищення SDNN ($\Delta +24,21\%$ проти $\Delta +64,55\%$ при $p < 0,05$), невелике зниження RMSSD ($\Delta -8,09\%$ проти $\Delta -8,75\%$ при $p < 0,05$) та виражене підвищення pNN50 ($\Delta +250,48\%$ проти $\Delta +202,71\%$ при $p < 0,05$). Дані представлено на рисунках 5 і 6.

Обговорення

Ендотеліальна дисфункція (ЕД) спричинена дисбалансом між факторами, які сприяють розслабленню ендотелію (оксид азоту (NO), простагліцин) і його скороченню (тромбоксан A_2 , ендотелін-1) [6]. ЕД також є невід'ємною складовою АГ та може слугувати додатковим чинником ризику АГ. Одним із найбільш значущих механізмів ЕД є порушення метаболізму L-аргінін – NO, спричинене зменшенням його синтезу клітинами ендотелію або активацією його деградації за окиснювального стресу [7]. L-аргінін активує захист судин, підвищує NO (оскільки є його фізіологічним донатором), відновлює ендотелій судин і чинить органопротекторну дію на органи-мішені при АГ, знижує синтез ендотеліну-1, сповільнює розвиток атеросклеротичної бляшки, поліпшує ендотеліальну вазодилатацію та підвищує час виконання навантаження до появи депресії сегмента ST [8]. Нормалізація

синтезу NO позитивно впливає на ЕД, перешкоджає розвитку синдрому раннього старіння судин (early vascular aging, EVA-синдром), тому забезпечує комплексний захист органів-мішеней, що уражаються при АГ [9]. У рандомізованому клінічному дослідженні STRI/2019/03/018026 відзначили, що додавання L-аргініну до стандартної антигіпертензивної терапії в дозі 3 г/день протягом 2 тиж у пацієнтів з АГ сприяло значному зниженню АТ [5]. Подібні результати отримано й у нашому дослідженні, що свідчить про позитивний антигіпертензивний ефект Тівортину в пацієнтів із СтСт у поєднанні з АГ.

Показник ВМШ диференційованого зубця Т змінюється внаслідок первинних змін зубця Т зі збільшенням реполяризації в пошкодженій зоні (зниження ВМШ) і вторинних змін зубця Т, що є наслідком порушення деполяризації при гіпертрофії лівого шлуночка (збільшення ВМШ). Результати нашого дослідження вказують на позитивний вплив Тівортину на значення показника ВМШ у зоні ішемії, оскільки реєстрували його збільшення, що свідчить про відновлення ішемізованого міокарда. За прийому Тівортину також відзначили зниження ВМШ у маркерному відведенні гіпертрофії V_2 , що свідчить про нормалізацію процесів деполяризації гіпертрофованого міокарда.

Прийом Тівортину сприяв підвищенню SDNN, що вказує на зниження ризику несприятливих подій у разі СтСт [10], активації парасимпатичного контуру та механізмів саморегуляції.

Отримані в ході нашого дослідження результати доводять доцільність застосування кардіоцитопротекторної терапії в пацієнтів із СтСт у поєднанні з АГ. Диджиталізація ЕКГ – новий діагностичний інструмент оцінки ефективності лікування.

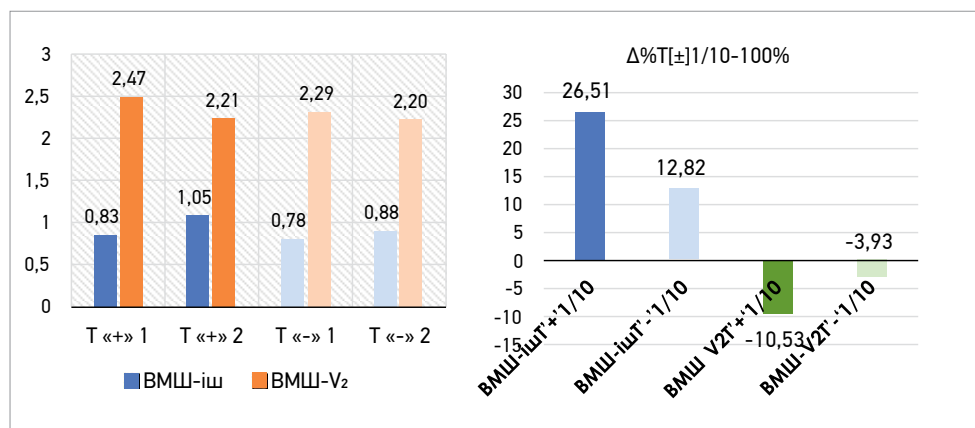


Рис. 4. ВМШ у зоні ішемії, у відведенні V_2 та відсотковий приріст ($\Delta\%$) цих показників між 1-м і 10-м днями спостереження

Примітки: Т «+» 1 – ВМШ у зоні ішемії та V_2 на 1-й день прийому ОМТ і Тівортину; Т «+» 2 – ВМШ у зоні ішемії та V_2 на 10-й день прийому ОМТ і Тівортину; Т «-» 1 – ВМШ у зоні ішемії та V_2 на 1-й день прийому ОМТ; Т «-» 2 – ВМШ у зоні ішемії та V_2 на 10-й день прийому ОМТ; ВМШ-ішТ – ВМШ у зоні ішемії; ВМШ- V_2 – ВМШ у відведенні V_2 ; ВМШ-ішТ «+» 1/10 або ВМШ- V_2 «+» 1/10 – відсотковий приріст ($\Delta\%$) за прийому ОМТ і Тівортину; ВМШ-ішТ «-» 1/10 або ВМШ- V_2 «-» 1/10 – відсотковий приріст ($\Delta\%$) за прийому ОМТ.

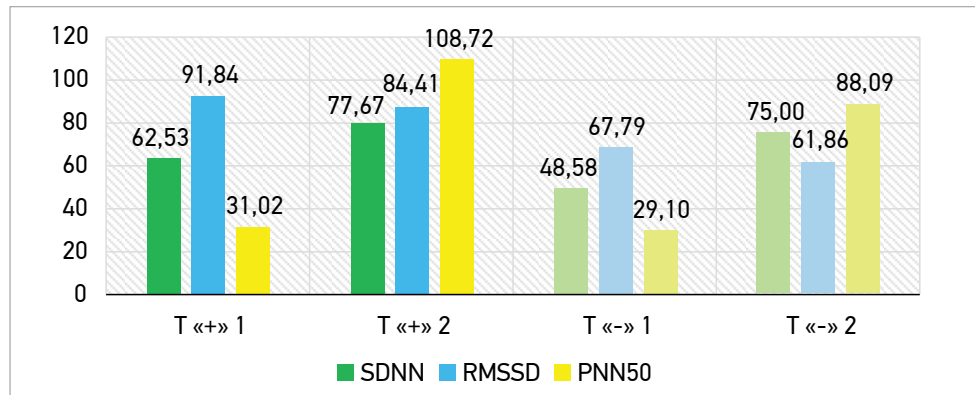


Рис. 5. Зміни показників ВСР між 1-м і 10-м днями спостереження

Примітки: Т «+» 1 – показники ВСР на 1-й день прийому ОМТ і Тівортину; Т «+» 2 – показники ВСР на 10-й день прийому ОМТ і Тівортину; Т «-» 1 – показники ВСР на 1-й день прийому ОМТ; Т «-» 2 – показники ВСР на 10-й день прийому ОМТ.

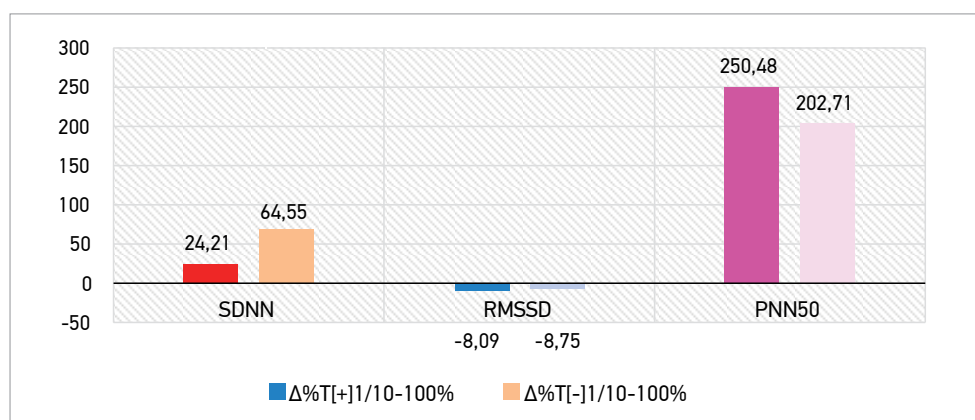


Рис. 6. Оцінка відсоткового приросту ($\Delta\%$) показників ВСР між 1-м і 10-м днями спостереження

Висновки

1. Дисліпідемія, окиснювальний стрес та ЕД зумовлюють пошук нових підходів до лікування СтСт у поєднанні з АГ, а отже, кардіоцитопротекція є перспективним терапевтичним напрямом.

2. Додавання до стандартної схеми лікування Тівортину в пацієнтів із СтСт у поєднанні з АГ є ефективним, оскільки препарат сприяє нормалізації гемодинамічних показників (зниженню ЧСС, САТ, ДАТ), підвищенню якості життя, зростанню ВМШ у зоні ішемії та зниженню ВМШ у зоні гіпертрофії (позитивні терапевтичні ефекти) за даними диференційованої ЕКГ, підвищенню активації механізмів саморегуляції та парасимпатичних впливів нервової системи.

Література

- Manolis A.J., Kallistratos M.S., Poulimenos L.E. (2019). Angina and hypertension. European heart journal supplements : journal of the European Society of Cardiology, 21: 15–16. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suz041>.
- Tendera M., Fox K., Ferrari R., Ford I., Greenlaw N., Abergel H., Macarie C., Tardif J. C., Vardas P., Zamorano J., Gabriel Steg P., CLARIFY Registry Investigators (2014). Inadequate heart rate control despite widespread use of beta-blockers in outpatients with stable CAD: findings from the international prospective CLARIFY registry. International journal of cardiology, 176(1): 119–124. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.06.052>.
- Лутай М.І., Пархоменко О.М., Лисенко А.Ф. (2018). Український пацієнт зі стабільною ІХС: результати 5-річного реєстру CLARIFY. Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя», (15-16): 436–437.
- Ferrari R., Nasta F., Boraso A. (1999). Increased heart is detrimental to the myocardial metabolic theory. Eur. Heart J.
- Dr. Vandana S.P., Dr. Sanjay S.V. (2023). Effect of add on L-arginine on Mean arterial pressure in hypertensive patients on antihypertensive treatment. Pravara Med Rev, 15 (01): 5-10. DOI: 10.36848/PMR/2022/99100.51015.
- Das D., Shruthi N. R., Banerjee A., Jothamani G., Duttaroy A. K., Pathak S. (2023). Endothelial dysfunction, platelet hyperactivity, hypertension, and the metabolic syndrome: molecular insights and combating strategies. Front Nutr., 10: 1221438. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1221438>.
- Fedoniuk L. Y. (2019). Роль дисфункції ендотелію у формуванні вад клапанів серця. Здобутки клінічної і експериментальної медицини, (3): 40–47. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2019.vi3.10507>.
- Ташук В.К. (2020). Оцінка ефективності кардіоцитопротекції в лікуванні хворих на гострий інфаркт міокарда та стабільну стенокардію шляхом цифрової обробки ЕКГ (диджиталізації) з подальшою її експертною оцінкою. Буковинський медичний вісник, 1 (93): 142–151. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIV.1.93.2020.19>.
- Распутіна Л.В. (2022). EVA-синдром – раннє старіння судин при артеріальній гіпертензії. Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя», № 5-6: 522–523. <https://health-ua.com/article/70191-EVASindrom--rannn-starnnya-sudin-pri-arterialnj-gpertenz>.
- Castro-de la Torre T. C., Amador-Licona N., Bernal-Ruiz E. (2017). Correlación de la variabilidad de la frecuencia cardiaca con SYNTAX II en angina crónica [Correlation of heart rate variability with SYNTAX II on chronic angina]. Revista medica del Instituto Mexicano del Seguro Social, 55 (1): 107–111.

Мама
заговорить?

Бабуся
підє на
гойдалки?



Дізнайтесь більше
про ефективне
лікування

КСАВРОН

едаравон 30 мг



**ЗАХИСТ НЕЙРОВАСКУЛЯРНОГО ЮНІТУ ПРИ ГОСТРОМУ
ІШЕМІЧНОМУ ІНСУЛЬТІ – ЄДИНИЙ ПАТОГЕНЕТИЧНИЙ
ПІДХІД ДО ЗДОРОВ'Я МОЗКУ**



СКЛАД: 1 мл розчину містить 1,5 мг едаравону. **ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ.** Вільні радикали, такі як гідроксильні радикали (ОН), є одними з основних факторів судинних порушень у головному мозку, пов'язаних з ішемією; при ішемії або крововиливі у момент відновлення прохідності через аномальне збільшення продуктування арахідонової кислоти збільшується кількість вироблених вільних радикалів. Ці вільні радикали спричиняють перекидне окислення ненасичених жирних кислот, які входять до складу ліпідів клітинних мембран, пошкоджуючи їх, що призводить до порушення функції головного мозку.

На гострій стадії ішемічного інфаркту мозку препарат демонструє захисну дію, пригнічуючи виникнення та розвиток ішемічних цереброваскулярних розладів, таких як набряк головного мозку, неврологічні симптоми, повільна загибель нейронів. **ПРОТИПОКАЗАННЯ.** Тяжка форма ниркової недостатності. Гіперчутливість до складових препарату. **УПАКОВКА.** По 20 мл в ампулах скляних; по 2 ампули у контурній чарунковій упаковці, по 1 чарунковій упаковці у папці з картону; по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці, по 2 чарункові упаковки у папці з картону. Категорія відпуску. За рецептом. РП МОЗ України: UA/16780/01/01 по 21.06.2023

Інформація для професійної діяльності спеціалістів медицини і фармації. Повна інформація, в тому числі про можливі побічні ефекти, міститься в інструкції для медичного застосування.

У зображенні використано фотографії акторів.



С.П. Московко, д.м.н., професор, Д.В. Лебединець, к.м.н., П.В. Лебединець, к.м.н., Д.Ю. Гриниха, лікар-невролог

Можливості лікування пацієнтів із гострим ішемічним інсультом поза протоколом. Застосування додаткових лікарських засобів для пацієнтів із ГІ: правові аспекти та підґрунтя, засноване на законах

Питання юридичної захищеності лікаря у відносинах «лікар – пацієнт», «лікар – адміністрація лікарні», «лікар – держустанови у структурі Міністерства охорони здоров'я (МОЗ)» останнім часом набувають своєї актуальності. Це стосується практично всіх галузей медицини, в тому числі менеджменту гострого ішемічного інсульту (ГІ). З огляду на побажання лікарів у червні відбулася науково-практична конференція «Нові горизонти в інсультології: лікуємо інсульт сучасно». У рамках заходу проведено засідання дискусійного клубу «Юридичні аспекти в наданні медичної допомоги пацієнтам із ГІ», в якому взяли участь провідні інсультологи України й експерти робочої групи МОЗ із надання медичної допомоги хворим на ГІ разом із професійними юристами в галузі медицини та фармації. Основна мета – допомогти лікарям-практикам бути юридично підкованими та впевненими у своїй юридичній безпеці, виконуючи лікарський обов'язок для досягнення першочергової мети – здоров'я пацієнта!

На шляху до одужання пацієнта з ГІ існують перепони, про які той навіть не здогадується, адже вони перебувають поза фокусом його уваги, свідомості й обізнаності. Зазвичай лікарі, надаючи допомогу таким пацієнтам, чітко дотримуються стандартів і протоколів. Такий підхід, з одного боку, дає змогу систематизувати надання медичної допомоги й заощаджувати фінанси держави, з іншого – значно обмежує право та свободу вибору пацієнта в бажанні бути здоровим, а лікаря – кваліфіковано лікувати.

Відповідно до статті 12 Європейської хартії прав пацієнтів, кожен хворий має право на діагностичні чи лікувальні процедури, адаптовані (за можливості) до його особистих потреб, тобто кожен пацієнт має право на індивідуальний підхід до лікування та бути здоровим. Такі самі перепони є й у лікаря для досягнення мети – надати кваліфіковану медичну допомогу, а також докласти максимум зусиль для швидшої ранньої реабілітації та зменшення наслідків інвалідизації.

Чи має сьогодні лікар юридичну можливість додатково до протокольного лікування призначати зареєстровані лікарські засоби, що здатні забезпечити додаткові переваги терапії пацієнтів з інсультом, але поки не включені до стандарту з лікування ГІ? Як обґрунтувати доцільність таких призначень? Докладні відповіді на ці запитання надали провідні українські експерти з лікування інсульту та професійні юристи в галузі медичного права.



Член правління ГО «Українське товариство інсультної медицини», керівник Інсультного центру Клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами (м. Київ), член робочих груп МОЗ і Національної спілки здоров'я України (НСЗУ), кандидат медичних наук Дмитро Володимирович Лебединець зауважив, що під терміном «протокольне лікування інсульту» слід розуміти використання медико-технологічних документів, до яких належать клінічні настанови, протоколи / стандарти лікування, клінічні маршрути пацієнта.

● **Клінічна настанова** – це узагальнений перелік позитивних й негативних аспектів у лікуванні інсульту, доведених у дослідженнях. Водночас слід зауважити, що клінічна настанова не є обов'язковою до виконання, а має рекомендаційний характер.

● **Уніфікований державний протокол лікування гострого ішемічного інсульту** – це базовий документ на основі деяких клінічних настанов, у яких зазначено те, як потрібно послідовно лікувати пацієнта з інсультом. Найвищий рівень доказовості й обов'язковості виконання – стандарти медичної допомоги.

Уніфікований державний протокол затверджено наказом МОЗ України № 602 від 3 серпня 2012 р. Положення протоколу лікування пацієнтів з інсультом передбачає:

I. Базисну терапію:

- 1) підтримка дихальної функції та захист дихальних шляхів;
- 2) підтримка серцево-судинної функції;
- 3) корекція артеріального тиску;
- 4) інфузійна терапія;
- 5) корекція рівня глюкози;
- 6) корекція температури тіла.

II. Специфічну медикаментозну терапію:

- 1) тромболітична терапія;
- 2) антитромбоцитарна терапія;
- 3) лікування набряку головного мозку та корекція внутрішньочерепного тиску (медикаментозна терапія, хірургічна декомпресія).

● **Нові клінічні протоколи** медичної допомоги розробляються та затверджуються з метою пришвидшеного впровадження принципів доказової медицини в сучасну медичну практику та врахування світового досвіду в галузі охорони здоров'я.

Водночас іноземні настанови, що обираються для затвердження як нові клінічні протоколи, мають бути розроблені національними та/або фаховими медичними асоціаціями країн – членів Європейського Союзу (членство визначається станом на 1 січня 2017 р.), Сполучених Штатів Америки, Канади й Австралійського Союзу, а також за наявними методиками та ґрунтуватися на доказовій медицині.

Якщо новий клінічний протокол викладено лише англійською мовою, його вибір, переклад, застосування здійснюються відповідно до наказів закладів охорони здоров'я (ЗОЗ).

Новий клінічний протокол може бути застосований за рішенням лікаря за наявності попередньої інформованої згоди пацієнта на його застосування (наданої у відповідній формі) та попереднього роз'яснення лікарем відмінностей між уніфікованим і новим клінічними протоколами.

● **Клінічний маршрут пацієнта** з ГІ повинна мати кожна лікарня, закріплена з НСЗУ згідно із Законом України від 28 вересня 2012 р. № 751. Клінічний маршрут пацієнта містить алгоритм руху пацієнта підрозділами ЗОЗ, пунктами контактів із лікарями й іншим медичним персоналом у процесі надання медичної допомоги.

Клінічний маршрут пацієнта розробляється в довільній формі з урахуванням особливостей відповідного ЗОЗ. Із метою розробки клінічного маршруту пацієнта відповідно до нового клінічного протоколу медичної допомоги ЗОЗ здійснює переклад такого протоколу українською мовою за відсутності затвердженого МОЗ тексту.

Клінічний маршрут пацієнта може містити методи лікування, в тому числі медикаментозну терапію, які є в переліку джерел клінічних настанов згідно із **наказом МОЗ України від 28.09.2012 р. № 751**.

Цілком імовірно, що нормативна база, яка вдосконалюватиметься цього року, дещо розширить лікувальні заходи, визначені нинішнім уніфікованим протоколом, але сьогодні його варто вважати базовим документом, що має обов'язково використовуватися при виборі методів лікування інсульту, проте чинний протокол слід застосовувати з обережністю з огляду на термін його написання.

За наявності попередньої інформованої згоди пацієнта лікар має право у своїй діяльності звикористовувати матеріали із затвердженого переліку медичних баз даних згідно з додатком 4 наказу МОЗ України № 751 від 28 вересня 2012 р., як-от Кокранівська бібліотека (<http://clinicalevidence.bmj.com>; www.cochrane.org), а також низка міжнародних і зарубіжних клінічних настанов.



Президент ГО «Українське товариство інсультної медицини», завідувач кафедри неврології та нейрохірургії факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, доктор медичних наук, професор Сергій Петрович Московко підтвердив, що сьогодні лікарі з метою лікування інсульту та покращення віддалених наслідків цього захворювання часто призначають препарати з цитопротекторною дією та протинабряковим ефектом.

Одним із перспективних препаратів, що потенційно здатний покращити наслідки інсульту, є едаравон. Цей лікарський засіб має відповідні доказові дані в Кокранівському огляді, які свідчать про його ефективність і безпеку.

Ефективність едаравону в лікуванні інсульту було підтверджено результатами вітчизняного багатоцентрового дослідження СТИКс, у якому взяли участь 1000 пацієнтів (2021). Його метою було вивчення клінічних ефектів застосування едаравону (в цьому випадку використовували препарат Ксаврон) як супутньої терапії гострого періоду ішемічного інсульту в режимі реальної клінічної практики. З'ясувалося, що едаравон здатний запобігати розвитку набряку мозку, сприяти зменшенню порушення свідомості й інвалідизації. У групі едаравону клінічна стабілізація пацієнтів спостерігалася на 3-4-ту добу, тоді як у контрольній групі – на 5-6-ту. Також відзначалося покращення свідомості в групі едаравону згідно зі шкалою NIHSS – зменшення на 5 балів, що може свідчити про його протинабрякову дію. Препарат удвічі зменшував сукупність соматичних ускладнень перебігу інсульту, які є суттєвою причиною негативного результату лікування та чинником слабого прогнозу відновлення (тобто інвалідизації).



Продовжуючи висвітлювати проблематику набряку головного мозку в пацієнтів з інсультом, асистент кафедри неврології № 1 Харківського національного медичного університету, член ГО «Українське товариство інсультної медицини», Європейської та Світової організацій інсульту Павло Володимирович Лебединець зазначив, що дуже малий відсоток пацієнтів, які вижили, повертають здатність до самостійного обслуговування. Цей тягар надалі лягає на плечі родичів.

Перевага хірургічного лікування набряку мозку щодо виживаності нівелювалася відсутністю впливу на зменшення функціонального дефіциту. Зважаючи на ці дані, Канадські рекомендації з лікування інсульту вказують, що в пацієнтів віком від 60 до 80 років потрібно брати згоду на хірургічне втручання. При цьому пацієнта слід ознайомити з можливими наслідками та ризиками такого втручання.

Тобто канадські рекомендації передбачають спільне прийняття рішення у виборі стратегії лікування інсульту.



Адвокат, кандидат юридичних наук Ігор Володимирович Галицький зауважив, що лікар у своїй практиці справді насамперед обов'язково має дотримуватися застосування інсультного пакета згідно з програмою медичних гарантій, включаючи медикаментозну терапію на підставі уніфікованого державного протоколу лікування пацієнтів із ГІ, адже виконання

Продовження на стор. 38.

Можливості лікування пацієнтів із гострим ішемічним інсультом поза протоколом. Застосування додаткових лікарських засобів для пацієнтів із ГІІ: правові аспекти та підґрунтя, засноване на законах

Продовження. Початок на стор. 37.

цих вимог є головним юридичним захистом лікаря. Водночас законодавство про охорону здоров'я в Україні не забороняє лікарю застосовувати лікарські засоби, які мають державну реєстрацію в Україні, незважаючи на те що використання цього засобу не передбачено уніфікованим протоколом.

Згідно зі ст. 9 Закону України «Про лікарські засоби» від 04.04.1996 р. № 123/96-ВР: «Лікарські засоби допускаються до застосування в Україні після їх державної реєстрації, крім випадків, передбачених цим Законом».

Ксаврон (едаравон) є лікарським засобом, який зареєстрований (реєстраційне посвідчення UA/16780/01/01) та дозволений до застосування при лікуванні ішемічного інсульту згідно з інструкцією, затвердженою МОЗ.

Найкращим рішенням буде, якщо пацієнт підпише інформовану згоду, з якої буде зрозуміло, що хворий ознайомлений із перевагами, наслідками, очікуваними клінічними ефектами цього лікарського засобу та готовий придбати його за власні кошти.

Додатковий спосіб юридичного захисту з приводу застосування допоміжної терапії – скласти акт, який міститиме обґрунтування позиції лікаря щодо застосування засобу, не передбаченого протоколом, при цьому доцільно провести міні-консиліум із залученням колег, котрі підпишуть цей акт.

Отже, згода з хворим, метою якої є захист лікаря, має складатися з трьох частин:

- 1) пацієнту роз'яснюються переваги та ризики використання додаткового препарату;
- 2) хворий усвідомлює ефективність терапії та можливі наслідки;
- 3) пацієнт надає згоду.

Згода може мати як довільну форму, так і типову (для складання котрої потрібно звернутися до юристів). Окрім того, ЗОЗ може затвердити алгоритм ведення пацієнта, що врахує застосування додаткових лікарських засобів, дозволених МОЗ, а це, своєю чергою, посилить захист лікаря. Таке рішення буде доцільним і цілком законним.



Член ГО «Українське товариство інсультної медицини», лікар-невролог Інсультного центру Клінічної лікарні «Феофанія» Дмитро Юрійович Гриниха звернув увагу, що більшість ЗОЗ співпадає з НСЗУ та надають допомогу згідно з програмою медичних гарантій. При цьому основною функцією НСЗУ є контроль процесу надання допомоги відповідно до умов контрактування

та специфікації, тобто контроль лише технічної частини лікування. Медична частина не стосується НСЗУ та регулюється галузевими стандартами, затвердженими для конкретних нозологій. Галузевий стандарт включає критерії якості – перелік лікувально-діагностичних втручань, які обов'язково мають бути виконані. Можливість забезпечувати ці стандарти є основною умовою акредитації лікувального закладу.

До повноважень НСЗУ **входить**: контроль дотримання застосування інсультного пакета згідно з програмою медичних гарантій; проведення клініко-експертної оцінки якості надання медичної допомоги; затвердження порядку надання медичної допомоги лікарями та іншими медичними працівниками і порядок направлення пацієнтів до ЗОЗ, здійснення фармаконагляду.

Професор Сергій Петрович Московко наголосив, що в клінічній практиці лікування інсульту існує чимало випадків, коли є потреба вийти за межі стандартів і медико-технічних документів, щоб досягти бажаного результату в лікуванні пацієнта. У таких випадках важливо обґрунтувати та пояснити родичам хворого, чому доцільно застосовувати цей препарат і які очікувані результати такої терапії.

На жаль, сьогодні далеко не кожен лікар може взяти на себе відповідальність, а також зробити акцент на можливих ризиках і наслідках використання того чи іншого препарату. Саме тому ГО «Українське товариство інсультної медицини» має намір змодельовати симуляційні тренінги з метою навчання лікарів коректному інформуванню пацієнтів та їхніх родичів щодо ризиків використання лікарських засобів.

Під час обрання додаткового лікування інсульту можна керуватися таким документом, як «Роз'яснення НСЗУ стосовно призначень додаткових лікарських засобів від 28 червня 2023 р. Право на додаткове лікування», котрим визначено таке:

1) НСЗУ підтверджено позицію, що контроль за дотриманням клінічних протоколів і стандартів у галузі охорони здоров'я не належить до компетенції НСЗУ. Зазначені повноваження – сфера відповідальності МОЗ;

2) алгоритм лікування – які саме лікарські засоби необхідно призначити – залежить від клінічної ситуації; така інформація міститься в галузевих стандартах;

3) умови закупівлі лише специфікують окремі важливі для програми медичних гарантій умови роботи надавачів за договором із НСЗУ та не є галузевими стандартами в галузі охорони здоров'я;

4) лікар після дотримання основних рекомендацій клінічних протоколів, настанов, маршрутів пацієнта може призначити додаткове лікування: наприклад, Ксаврон як лікарський засіб, що має реєстраційне посвідчення, в межах показань інструкції для медичного застосування. Таке додаткове лікування, прямо не передбачене протоколами/маршрутами, може призначатися тільки за наявності інформованої (письмової) згоди пацієнта, згідно з якою він розуміє позитивні й негативні наслідки та свідомо погоджується на застосування цих додаткових методів лікування. Важливо: лікар завжди повинен мати науково обґрунтовану аргументацію щодо того, чому він призначив той чи інших лікарський засіб.

У своїй відповіді від 28 червня 2023 р. НСЗУ повідомила, що вона, діючи на підставі Положення про НСЗУ, не здійснює контролю за дотриманням клінічних протоколів і стандартів у галузі охорони здоров'я. Відтоді будь-яких змін до зазначеного положення стосовно повноважень НСЗУ не вносилося.

НСЗУ є центральним органом виконавчої влади, діяльність якого спрямовується й координується Кабінетом Міністрів України через міністра охорони здоров'я, котрий реалізує державну політику в галузі державних фінансових гарантій медичного обслуговування населення.

Відповідно до пункту 3 положення, основними завданнями НСЗУ є:

1) реалізація державної політики за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення (програма медичних гарантій);

2) виконання функцій замовника медичних послуг і лікарських засобів за програмою медичних гарантій;

3) внесення на розгляд міністра охорони здоров'я пропозицій щодо забезпечення формування державної політики у сфері державних фінансових гарантій медичного обслуговування населення.

Підстави для проведення НСЗУ моніторингу дотримання надавачем умов договору:

1) отримання інформації про несвоєчасне внесення або внесення неповної чи недостовірної інформації за договором до системи;

2) отримання інформації про можливі порушення надавачем або його підрядниками умов договору;

3) отримання від пацієнтів скарг (на надавача чи його підрядників);

4) неподання або подання не в повному обсязі надавачем документів і пояснень, що стосуються надання медичних послуг за договором.

Отже, метою моніторингу, що проводить у відповідних випадках НСЗУ, є контроль використання бюджетних коштів і якості надання медичних послуг, невідповідність яких може стати причиною повернення отриманих коштів НСЗУ / зменшення НСЗУ суми оплати / зупинення оплати. Водночас до завдань НСЗУ **НЕ належать** нагляд і контроль за призначенням лікарських засобів, не передбачених програмою медичних гарантій. Відповідних повноважень це відомство не має. Контроль призначення лікарських засобів не здійснюється, а у звітах про обсяг наданих пацієнтам медичних послуг не зазначається перелік призначених препаратів.

Лікарі можуть давати оцінку фармакологічним властивостям препарату, а також самостійно визначати його дієвість для пацієнта. Лікарі як інтелектуальні особи, які здобули вищу медичну освіту, мають право на вільний вибір апробованих форм лікарських засобів, діяльності, впровадження у встановленому порядку сучасних досягнень медичної та фармацевтичної науки та практики (п. 1 ст. 77 Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» від 19.11.1992 р. № 2801-ХІІ). Крім того, вони мають змогу в межах затверджених клінічних протоколів самостійно змінювати лікарські препарати з однією активною речовиною на інші з такою самою речовиною (але від іншого виробника) чи на препарати з іншою активною речовиною, що використовуються для лікування того самого захворювання та мають схожий терапевтичний ефект під час застосування.



Юридичний експерт, адвокат Микола Васильович Орлов підкреслив: хоча під час лікування інсульту лікарі мають діяти з огляду на нормативні документи, водночас вони повинні враховувати особливості захворювання, а також використовувати методи профілактики, діагностики й лікування, котрі вважають найефективнішими в кожному конкретному випадку, тобто законодавство України фактично надає лікарю широкі можливості. Лікар може

керуватися виключно протоколом (але з дотриманням етичного кодексу), має право виходити за його межі, оскільки насамперед має звертати увагу на індивідуальні потреби кожного хворого. В Європейській хартії прав пацієнта чітко зазначено, що кожен хворий має право на діагностичні та лікувальні процедури, які за можливості слід адаптувати до його особистих потреб, тобто пацієнт має право на індивідуальний підхід; лікар (відповідно до цих положень) має забезпечити це право. Отже, він має право виходити за межі протоколів там, де вважає це доцільним.

Водночас дуже важливо, щоб лікар дотримувався інструкції до лікарського засобу, не передбаченого протоколом, оскільки вона – фактичне підтвердження властивостей препарату з боку держави, яку представляє МОЗ у цій галузі. Отже, якщо призначення препарату відбувається відповідно до інструкції з його застосування, це є індульгенцією для самого лікаря.

Наприклад, санкціонований державою препарат Ксаврон має чітку інструкцію до застосування, тобто в цьому випадку сама держава Україна, яку представляє МОЗ у цій галузі, повністю підтверджує можливість застосування цього препарату та зазначає, як саме його можна застосовувати. Крім того, як протокол, так й інструкція до цього препарату фактично є нормативними документами одного рівня.

Ксаврон (міжнародне непатентоване найменування: edaravone; реєстраційне посвідчення: UA/16780/01/01; АТХ-код: N07XX14) – лікарський засіб, зареєстрований і дозволений до застосування при лікуванні ішемічного інсульту згідно з інструкцією, затвердженою МОЗ:

- лікарські засоби, зареєстровані в Україні (стаття 9 Закону України «Про лікарські засоби» № 123/96-ВР від 04 квітня 1996 р.): «Лікарські засоби допускаються до застосування в Україні після їх державної реєстрації, крім випадків, передбачених цим Законом»;
- Інструкція для медичного застосування Ксаврону, затверджена наказом МОЗ України № 1192 від 21 червня 2018 р.

Згідно зі статтею 44 Основ законодавства України про охорону здоров'я, в медичній практиці застосовуються методи профілактики, діагностики, лікування та лікарські засоби, дозволені до застосування центральним органом виконавчої влади (Ксаврон зареєстровано в Україні), що забезпечує формування державної політики в галузі охорони здоров'я.

Висновки

Розмови й дискусії стосовно прав пацієнта, його родичів і лікаря та загалом медичних працівників у площині їхньої взаємодії та сумісності, можливих конфліктів точаться вже дуже давно, але переважно в непублічному просторі. Одним з акцентів таких дискусій останнім часом стало питання суті та змісту лікування в загалу пацієнтів із певною патологією та в конкретного хворого (в його особливих обставинах). Це пов'язано з появою нового інституту – регуляторних документів (клінічних настанов, стандартів, мінімальних умов для контрактування НСЗУ тощо), котрі мають як рекомендаційний, так і директивний характер. Як і всі схожі документи, вони не є досконалими; вони обмежені та містять певні суперечності, особливо в площині конфлікту між «найкращими, найщирішими побажаннями та вказівками» й реальними можливостями – організаційними, матеріальними, людськими в місцях виконання.

На сьогодні вперше порушено ці питання в площині публічного обговорення з відкритим висловлюванням позицій різних експертів, аналітикою професійних медичних юристів і залученням аудиторії, на активізацію якої ми особливо сподіваємося. Загальна думка схиляється до згоди з правом лікаря обирати найкращу, на його погляд, стратегію лікування, в тому числі препаратами, які зареєстровані та НЕ ЗАБОРОНЕНІ, але наразі ще не увійшли до рекомендацій, стандартів, національних переліків тощо. Поки що! Це ключовий меседж!

Наша гідність – людська та професійна – зростає, ми починаємо ставитися до своєї позиції з повагою й очікуємо такого ставлення й від інших.

Сучасний погляд на симптоматичну терапію гострих респіраторних вірусних інфекцій

Віруси, що спричиняють розвиток гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ), пошкоджуючи слизову оболонку дихальних шляхів, створюють умови для активації мікробної флори, а це сприяє виникненню вірусно-бактеріальних асоціацій. Для запобігання бактеріальним ускладненням важливим є адекватне лікування ГРВІ залежно від стадії та проявів захворювання, провідна роль у якому належить симптоматичній терапії.

Антибактеріальна терапія в разі неускладненої вірусної інфекції, призначена для профілактики, не лише не запобігає бактеріальній інфекції, а й сприяє її розвитку через пригнічення нормальної флори верхніх дихальних шляхів (ВДШ), яка стримує розмноження патогенних мікроорганізмів.

За ГРВІ рекомендовано проводити елімінаційну терапію, оскільки вона є ефективною і безпечною. Зокрема, введення в ніс фізіологічного розчину 2-3 р/добу забезпечує видалення слизу, відновлення роботи миготливого епітелію. Рекомендується призначення судинозвужувальних крапель у ніс (деконгестанти) нетривалим курсом – <5 днів. Ці препарати не скорочують тривалості нежитю, але можуть полегшити симптоми закладеності носа, а також відновити функцію слухової труби.

З метою зниження температури тіла в дітей рекомендовано застосовувати парацетамол або ібупрофен. Дорослим також можна використовувати німесулід.

Важливою є адекватна гідратація, яка сприяє розрідженню секрету та полегшує його відходження.

Протикашльові, відхаркувальні, в т. ч. численні препарати з рослинними засобами, не рекомендують для використання під час ГРВІ з огляду на неефективність.

Парові та аерозольні інгаляції також не рекомендовані до використання, оскільки не мали ефекту в рандомізованих дослідженнях; крім того, вони не рекомендовані Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) для лікування ГРВІ.

Антигістамінні препарати також не показали ефективності в зменшенні симптомів ГРВІ.

Для профілактики бактеріального запалення використовують місцеві антибактеріальні засоби для введення в порожнину носа у вигляді мазей, крапель, спреїв; рекомендується полоскання порожнини рота розчинами антисептиків. Важливо, щоб ці препарати впливали на основні патогени та були безпечними для слизової оболонки.



Під час традиційної щорічної Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії» (XXV Сідельниковські читання), яка відбулася 20-22 вересня, доповідачі порушили актуальні питання симптоматичної терапії ГРВІ.

Зокрема, сучасні можливості ефективного лікування патології ротоглотки обговорювалися під час діалогу експертів – професора кафедри дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії Національного університету охорони здоров'я (НУОЗ) України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктора медичних наук Юрія Володимировича Гавриленка і завідувачки кафедри фармакології



Національного медичного університету (НМУ) ім. О. О. Богомольця (м. Київ), доктора медичних наук, професора Ганни Володимирівни Зайченко.

На початку дискусії професор

Ю.В. Гавриленко зауважив, що запальні захворювання глотки – поширена патологія в практиці лікаря, яка здебільшого зумовлюється вірусами чи активізацією банальної флори носоглотки, отже, не потребує застосування антибіотиків, але має потребу в адекватній місцевій терапії.

Форпостом ВДШ є лімфоглоткове кільце – скупчення лімфоїдної тканини, розташованої у ротовій порожнині обабіч язика, яке захищає від поширення інфекції на нижні дихальні шляхи. В цій ділянці відбувається формування імунітету, оскільки в просвіті лакун лімфоїдна тканина постійно взаємодіє зі значною кількістю антигенів. Такі анатомо-фізіологічні особливості, а також вегетування мікрофлори в лакунах, порушення мікробіоценозу та роботи лімфодренажного апарату є передумовами для виникнення запалення – тонзиліту.

Основне завдання для лікаря в цій ситуації – коректне встановлення діагнозу для призначення обґрунтованого лікування. Варто виключити стрептококову інфекцію за допомогою проведення експрес-діагностики та мікробіологічного дослідження, адже саме за наявності β-гемолітичного стрептококу групи А необхідне призначення антибіотикотерапії. Обов'язково враховуються дані додаткових лабораторних досліджень, як-от визначення рівня С-реактивного білка та прокальцитоніну, які можуть підтвердити наявність бактеріальної інфекції. Також має значення ефективність місцевої терапії, яка стартово призначається в разі такої патології.

Для діагностики та лікування гострого тонзилофарингіту зручною є шкала McIsaac (табл.)

Таблиця. Шкала McIsaac	
Симптоми	Бал
Температура тіла >38 °C	1
Кашлю немає	1
Збільшення шийних лімфатичних вузлів	1
Збільшення або нашарування на мигдаликах	1
Вік 3-14 років	1
Вік 15-44 роки	0
Вік >45 років	-1

Якщо сумарний бал становить 1-3, існує висока ймовірність вірусного захворювання; за сприятливого перебігу додаткове обстеження проводити не потрібно, показана симптоматична терапія. За 4-5 балів є висока ймовірність наявності β-гемолітичного стрептококу групи А;

необхідно провести експрес-тест, зробити мікробіологічне дослідження, розглянути призначення антибіотикотерапії.

Основними вимогами для місцевої терапії при запальних захворюваннях гортані є широкий спектр антимікробної активності, низька швидкість абсорбції через слизову, низька токсичність та алергенність, відсутність подразнювальної дії.

Професор Г.В. Зайченко підкреслила, що один із таких представників антимікробних засобів топічної дії – антисептик широкої дії мірамистин. Він входить до складу препаратів Целіста® спреї і Целіста® розчин для ротової порожнини. Мірамистин чинить виражену антимікробну дію щодо грампозитивних і грамнегативних, аеробних й анаеробних, спороутворювальних та аспорогенних бактерій у вигляді монокультур, мікробних асоціацій, включаючи госпітальні штами. Крім того, мірамистин чинить вплив на імунний статус порожнини рота та глотки, що обумовлено стимуляцією синтезу захисного секреторного імунoglobуліну А.

Целіста® у формі спрею та розчину – наразі єдиний в Україні лікарський засіб у рідкій формі для місцевого лікування запальних захворювань гортані та ротової порожнини, дозволений до застосування в період вагітності, лактації. Ці препарати також можна призначати дітям віком від 3 років.



Професор Ю.В. Гавриленко зауважив, що гостре запалення лімфоглоткового кільця найчастіше зустрічається у вигляді гострого тонзиліту чи тонзилофарингіту. Клінічними ознаками захворювання є раптова поява болю в горлі, гіперемії, набряку мигдаликів, регіонарного лімфаденіту. Важливо пам'ятати, що наліт на мигдаликах не є патогномонічним симптомом гострого тонзиліту.

Згідно із сучасними рекомендаціями NICE (National Institute for Health and Care Excellence), таким пацієнтам показано

симптоматичне лікування: пити більше теплої рідини, за наявності болю та/або лихоманки – парацетамол чи ібупрофен, для зменшення болю в горлі – місцеві анестетики, антисептики, протизапальні засоби.

Професор Г.В. Зайченко звернула увагу, що ібупрофен відрізняється від інших нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) високою ліпофільністю. Це дозволяє йому швидко всмоктуватися й усувати біль (головний, суглобовий), а також знижувати температуру. Ібупрофен має значну широту терапевтичної дії, може використовуватися в дітей та осіб літнього віку, входить до переліку основних лікарських засобів ВООЗ і Національного переліку лікарських засобів. ВООЗ також рекомендує застосовувати ібупрофен для зниження температури тіла в дітей, але після оцінки тяжкості стану та за температури >38,5 °C.

Для ефективного симптоматичного лікування і покращення якості життя дітей рекомендовано використовувати лікарські засоби, розроблені спеціально для дітей, які пройшли всі етапи доклінічних та клінічних досліджень за участю пацієнтів педіатричного профілю. Вони мають бути ефективними, безпечними, високої якості.

Доповідачка згадала про низку вітчизняних засобів, зокрема про Дарфен® у вигляді суспензії, зауваживши, що саме така форма має переваги застосування за болю в горлі, оскільки її легше ковтати, ніж капсули чи таблетки.

Дарфен® Кідс та Дарфен® Кідс Форте – це ібупрофен для дітей у спеціальних лікарських формах, адаптованих для дитячого віку. Дарфен® Кідс випускається у флаконах 100 та 200 мл, 5 мл суспензії містять 100 мг ібупрофену, Дарфен® Кідс Форте – у флаконі 100 мл, 5 мл суспензії містять 200 мг ібупрофену.

Препарат чинить потужну анальгезувальну, жарознижувальну, протизапальну дію, має широкий спектр рекомендацій щодо застосування при гарячці та болях різного походження (під час прорізування зубів, після видалення зуба, за зубного, головного болю, болю в горлі тощо, ГРВІ, грипу, інших запальних захворювань). Засоби Дарфен® Кідс і Дарфен® Кідс Форте забезпечують тривалу дію – протягом 6-8 год.

На окрему увагу заслуговує Дарфен® Експрес – інноваційна форма суспензії ібупрофену в стіках для зручного використання та швидкого усунення гарячки, болю і запалення в дітей віком >6 років та дорослих. Стіки зручно брати в дорогу, їх можна використовувати без наявності посуду (ложки, склянки).

Професор Г.В. Зайченко підкреслила, що основні завдання місцевої терапії захворювань глотки – насамперед усунення симптомів (біль, першіння), згодом – вплив на ділянку запалення як ключову патогенетичну ланку захворювання, а також додаткові ефекти, що прискорюють одужання, включають відновлення захисних функцій слизових оболонок, локалізацію інфекційного процесу, регенерацію слизової.

Перевагою лікарської форми у вигляді таблеток/льодяників є те, що їх розсмоктування збільшує продукцію слини, яка зволожує горло, покращує

місцевий захист, отже, вони чинять пом'якшувальну, обволікальну дію, зменшують запалення та подразнення, полегшують ковтання.

Саме в такій формі представлено лікарський засіб Целіста® Дуо, який містить бактерицидний та фунгістатичний агент деквалінію хлорид й анестетик дибукану гідрохлорид.

Деквалінію хлорид впливає на мікроорганізми, котрі спричиняють змішані інфекції ротової порожнини та горла; має широкий спектр дії: включає більшість грампозитивних і негативних бактерій, а також гриби (зокрема роду *Candida*), спірохети, патогенні мікроорганізми, резистентні до дії антибіотиків.

Завдяки дибукану гідрохлориду швидко полегшується біль, який супроводжує інфекції ротової порожнини та горла. Основні компоненти Целіста® Дуо абсорбуються у дуже незначній кількості.

Лікарська форма у вигляді спрею також має свої особливості та переваги. За допомогою розпилювача генеруються дрібні краплі, які рівномірно розподіляються слизовою оболонкою, а це надає змогу забезпечити контакт розчину зі слизовою на максимальній площі, доступ активної речовини до тяжкодоступних ділянок (лакони, крипти мигдаликів).

Професор Ю.В. Гавриленко звернув увагу на те, що саме варто враховувати під час симптоматичної терапії пацієнтів із гострим болем у горлі з огляду на клінічні рекомендації:

✓ місцеві засоби, які містять протизапальні компоненти, зменшують біль достовірно краще, ніж плацебо (це доведено в 6 рандомізованих клінічних дослідженнях);

✓ комбінований спрей з антисептиком і протизапальним компонентом достовірно краще сприяє зменшенню болю в пацієнтів;

✓ немає систематичних оглядів стосовно спреїв, що містять один анестетик (без антисептика).

Професор Г.В. Зайченко доповнила думку колеги щодо особливостей комбінованої терапії запальних захворювань горла. Зокрема, зауважила, що поєднання двох різних антисептиків дозволяє використати силу двох механізмів дії, сприяє підсиленню ефективності місцевої антимікробної терапії. На відміну від деяких лікарських засобів, які не можна поєднувати з антисептиками інших груп, поєднання препаратів Целіста® у формі спрею чи розчину та Целіста® Дуо є виправданим, оскільки в цьому випадку відсутні негативні взаємодії, натомість є синергичний вплив, що покращує ефективність терапії.

Важливим механізмом дії зазначених препаратів є виражені протизапальний і бактерицидний ефекти за відсутності токсичного впливу на слизову оболонку.

На завершення доповідачі резюмували:

- місцева терапія фарингіту та тонзиліту спрямована на зменшення локального запального процесу та пов'язаних із ним симптомів;

- особливості складу препаратів Целіста® дозволяють забезпечити імунomodulatory, протівірусний, протигрибковий ефекти, а також сприяти руйнуванню мембран мікроорганізмів, чинити додаткову протизапальну дію;

- комбінована дія препаратів Целіста® дозволяє підвищити ефективність за рахунок синергізму фармакологічних ефектів і фармацевтичних переваг лікарських форм;

- численні клінічні дослідження за останні 10 років підтверджують високу клінічну ефективність, хорошу переносимість та безпеку мірамістину в дитячому віці.



дічних наук, професор Ганна Володимирівна Зайченко.

Професор Г.В. Бекетова звернула увагу на реалії сьогодення (екологічна катастрофа внаслідок війни), які несуть високий ризик виникнення оксидативного стресу (ОС), про особливості розвитку якого та захисні антиоксидантні системи детальніше розповіла професор Г.В. Зайченко.

Професор Г.В. Бекетова поширеною причиною виникнення ОС назвала різноманітні інфекційні хвороби, зокрема гострі респіраторні захворювання.

У структурі клінічних проявів ГРВІ кашель, лихоманка і біль (біль у горлі, головний біль) складають 84%. Важливо пам'ятати, що захисну функцію кашель може виконувати лише за певних реологічних властивостей мокротиння. Для запобігання мукостазу та зменшення ризику розвитку бактеріально-асоційованої патології рекомендовано використовувати симптоматичну терапію.

Професор Г.В. Зайченко зауважила, що симптоматична терапія в разі кашлю може бути антитусивною – контролює, попереджає або усуває кашель (рідко використовується в дітей), протусивною – підвищує ефективність кашлю; використовується при продуктивному кашлі. Останню реалізують через зміну кількості та властивостей бронхіального секрету за допомогою мукоактивних засобів з урахуванням анатомо-фізіологічних особливостей дитячого організму.

Як зазначила професор Г.В. Бекетова, більшість бактерій у природних екосистемах існують у вигляді не вільноплаваючих клітин, а специфічно організованих, прикріплених до субстрату біоплівки. Бактерії становлять 5-35% маси біоплівки, а все інше – міжклітинний матрикс. Саме в біоплівках дуже високий ризик формування антибіотикорезистентності мікроорганізмів, який може зростати до 1000 разів.

У формуванні біоплівок виокремлюють декілька фаз. Із практичного погляду найзначимішою є стадія адгезії, оскільки бактерії, захищені матриксом біоплівки, невразливі для багатьох антибіотиків і факторів імунної системи. Саме в біоплівках бактерії обмінюються плазмідями, що містять гени антибіотикорезистентності, тому найефективнішим методом запобігання розвитку біоплівок є недопущення адгезії мікроорганізмів до слизової оболонки дихальних шляхів.

У цьому контексті найбільш фізіологічним є застосування муколітиків прямої дії, що запобігають адгезії мікроорганізмів, руйнують структуру їхньої біоплівки, посилюючи активність антибіотиків.

Професор Г.В. Зайченко повідомила, що серед мукоактивних препаратів, які можуть застосовуватися при кашлі в дітей, на окрему увагу заслуговує муколітик прямої дії ацетилцистеїн. Його ефективність забезпечується комплексною дією, в основі

якої лежить руйнування дисульфідних зв'язків полімерів муцину, внаслідок чого бронхіальний секрет стає менш в'язким та адгезивним, а це сприяє покращенню мукоциліарного транспорту, кліренсу.

Ацетилцистеїн також має інші плеiotропні ефекти, корисні під час лікування респіраторної патології:

- ✓ збільшує біодоступність антибіотиків у тканині легень;

- ✓ має потужну антиоксидантну активність;

- ✓ чинить антиоксидантну, цитопротекторну, протизапальну дію;

- ✓ посилює фагоцитарну активність альвеолярних макрофагів;

- ✓ зменшує кількість загострень у хворих на хронічний бронхіт (у дорослих);

- ✓ пригнічує утворення та руйнує зрілі біоплівки.

За словами професора Г.В. Бекетової, ацетилцистеїн впливає на біоплівки грампозитивних і грамнегативних бактерій та кандид. Це стає можливим завдяки тому, що ацетилцистеїн – одна з найдрібніших молекул, які використовуються в медицині, котра здатна проникати через біомембрани та бар'єри. Він порушує функціонування адгезивних протейнів бактерій і грибів.

За рахунок своєї дії ацетилцистеїн зменшує виразність і тривалість інфекції, знижує ризик формування бактеріально-асоційованої патології.

На особливу увагу, як зазначає професор Г.В. Зайченко, заслуговує антиоксидантна дія ацетилцистеїну завдяки прямому впливу – нейтралізації вільних радикалів, а також непрямому – постачанню цистеїну для синтезу глутатіону (що виявляє також потужну антиоксидантну дію). Це надзвичайно важливо при перебуванні людини в умовах ОС.

Ацетилцистеїн із 2012 року внесено до переліку основних лікарських засобів

ВООЗ, отже, він має оптимальне співвідношення ефективності, безпеки та вартості.

Вищезазначені особливості надають неабияку перевагу препаратам, що містять ацетилцистеїн. Зокрема, на українському ринку один із таких – Дваце®. Це засіб європейської якості та раціональної вартості, з різними формами випуску, дозуванням, що дозволяє персоналізувати лікування в дорослих, а також у дітей.

Дваце®, Дваце® Лонг випускається в зручних лікарських формах – шипучі таблетки та гранули для приготування орального розчину.

Дваце® рекомендований для лікування гострих і хронічних захворювань бронхолегеневої системи, що супроводжується підвищеним утворенням мокротиння.

Професор Г.В. Бекетова наполягає на тому, що останній прийом ацетилцистеїну має бути не пізніше 18:00, оскільки в разі пізнього прийому максимальне відходження мокротиння спостерігатиметься вночі. Через 30-60 хв після прийому ацетилцистеїну варто зробити дренажний масаж, ЛФК, дихальну гімнастику (особливо в маленьких дітей і пацієнтів із бронхіальною астмою). Також під час лікування потрібно вживати достатню кількість рідини.

Правильна диференційна діагностика, оцінка стану пацієнта, своєчасне лікування ГРВІ з урахуванням стадії захворювання, грамотним підбором препаратів надають змогу швидко усунути симптоми, а також значно скоротити терміни захворювання. Отже, за належного патогенетичного підходу, використовуючи 1-3 лікарські препарати, можна не тільки ефективно боротися з усім симптомокомплексом респіраторних інфекцій, а й запобігти розвитку ускладнень.

Підготувала **Олена Костюк**

3

**КОМПЛЕКСНА ТЕРАПІЯ
ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ГОРЛА –
ЦЕЛІСТА® СПРЕЙ ТА ЦЕЛІСТА® ДУО**

**КОМБІНОВАНА ТЕРАПІЯ
ЦЕЛІСТА® СПРЕЙ + ЦЕЛІСТА® ДУО**
(Мірамістин) (Деквалінію хлорид + Дибукану гідрохлорид)

✓ Значне поліпшення вже на 2-й день лікування¹ ✓ Відновлення мікробіоценозу¹

1. Гавриленко Ю.В., Калита І.М., Бєлєзня М.А. Клініко-лабораторна ефективність комплексного лікування гострого тонзиліфарингіту в дітей і дорослих. Медична газета "Здоров'я України". 2023. № 16 (552). ІНФОРМАЦІЯ, ЗАЗНАЧЕНА В ДАНОМУ МАКЕТІ, ПРИЗНАЧЕНА ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗПОВСЯДЖЕННЯ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗИУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ

ДАРНИЦЯ
це наше

Лімфатична система, лімфодренаж і соматичні захворювання крізь призму застосування біорегуляційних засобів

Протягом останніх років пильну увагу вчених сконцентровано на вивченні особливостей будови та функціонування лімфатичної системи (ЛС), а також на визначенні її ролі в розвитку різноманітної патології через здатність саме лімфоїдних органів і судин транспортувати інтерстиціальну рідину, антигени, ліпіди, холестерин, імунні клітини, біологічно активні речовини [1, 5]. Значущість ЛС яскраво підкреслює той факт, що щодня в організмі виробляється 8-12 л інтерстиціальної рідини, яка повертається до кровоносного русла через ЛС та абсорбцію в лімфатичних вузлах; кожні 24 год до системного кровообігу надходить 4 л лімфатичної рідини після реабсорбції у лімфатичних вузлах, а також проходження лімфатичними судинами [1].

Нині >15 провідних дослідницьких інститутів і центрів США фінансують дослідження ЛС, у т. ч. NCATS (Національний центр передової трансляційної науки), NCCIH (Національний центр комплементарного й інтегративного здоров'я), NIDDK (Національний інститут діабету, патології органів травлення і нирок), NINDS (Національний інститут неврологічних розладів та інсульту).

Роль лімфодренажу в розвитку соматичної патології

Доведено, що аномальний розвиток або порушення функціонування ЛС відіграє ключову роль у патофізіології багатьох захворювань. Нещодавно за підтримки Національного інституту охорони здоров'я США проведено семінар «Ще не вивчено: ЛС у нормі та патології», який відбувся у вересні 2022 року [5]. За результатами семінару опубліковано звіт, у якому міжнародні експерти й учасники наукової події навели детальний перелік захворювань, виникнення та поширення котрих тісно асоційовано з дисфункцією ЛС: у ньому наявна патологія майже всіх систем організму, в т. ч. шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної, сечостатевої систем, органів дихання тощо (рис. 1) [5].

Список патологій, пов'язаної з порушенням функціонування ЛС, значно розширився; він містить захворювання, що виходять за рамки лімфедми, тобто стану, який традиційно асоціювався з недостатністю лімфовідтоку [1, 5, 6].

ЛС: сучасні погляди на будову та функцію

ЛС складається з лімфоїдних органів, розташованих по всьому тілу, та лімфатичних судин, які транспортують інтерстиціальну рідину, антигени, ліпіди, холестерин, імунні клітини й інші речовини [5]. Лімфатичні судини зазвичай розташовані поряд з основними кровоносними судинами та наявні в більшості органів. Лімфатичні судини 1-го порядку чи лімфатичні капіляри являють собою одношарові судини, що закінчуються сліполімфатичними ендотеліальними клітинами (ЛЕК), розташованими одна над одною (рис. 2). Ці судини мають вільні міжклітинні з'єднання, які дозволяють адаптуватися до значного навантаження. Таке з'єднання називається гудзиком і використовується в точках зчеплення ЛЕК. ЛЕК здатні здійснювати активний транзитоз (процес, який поєднує ознаки екзо- й ендоцитозу) великих молекул до просвіту лімфатичних капілярів, завдяки чому транзитоз відіграє ключову роль у регуляції імунної відповіді шляхом секвестрування або архівування антигенів [1, 5, 6].

Лімфатичні капіляри зливаються з утворенням судин більшого калібру, які називають лімфатичними колекторами; вони вкриті гладком'язовими клітинами, складаються з окремих одиниць, що мають назву лімфангіони, котрі з'єднані проксимальним і дистальним клапанами. Скорочення лімфатичних м'язових клітин (ЛМК) регулюється іонними каналами та іншими різноманітними стимулами, воно може відбуватися

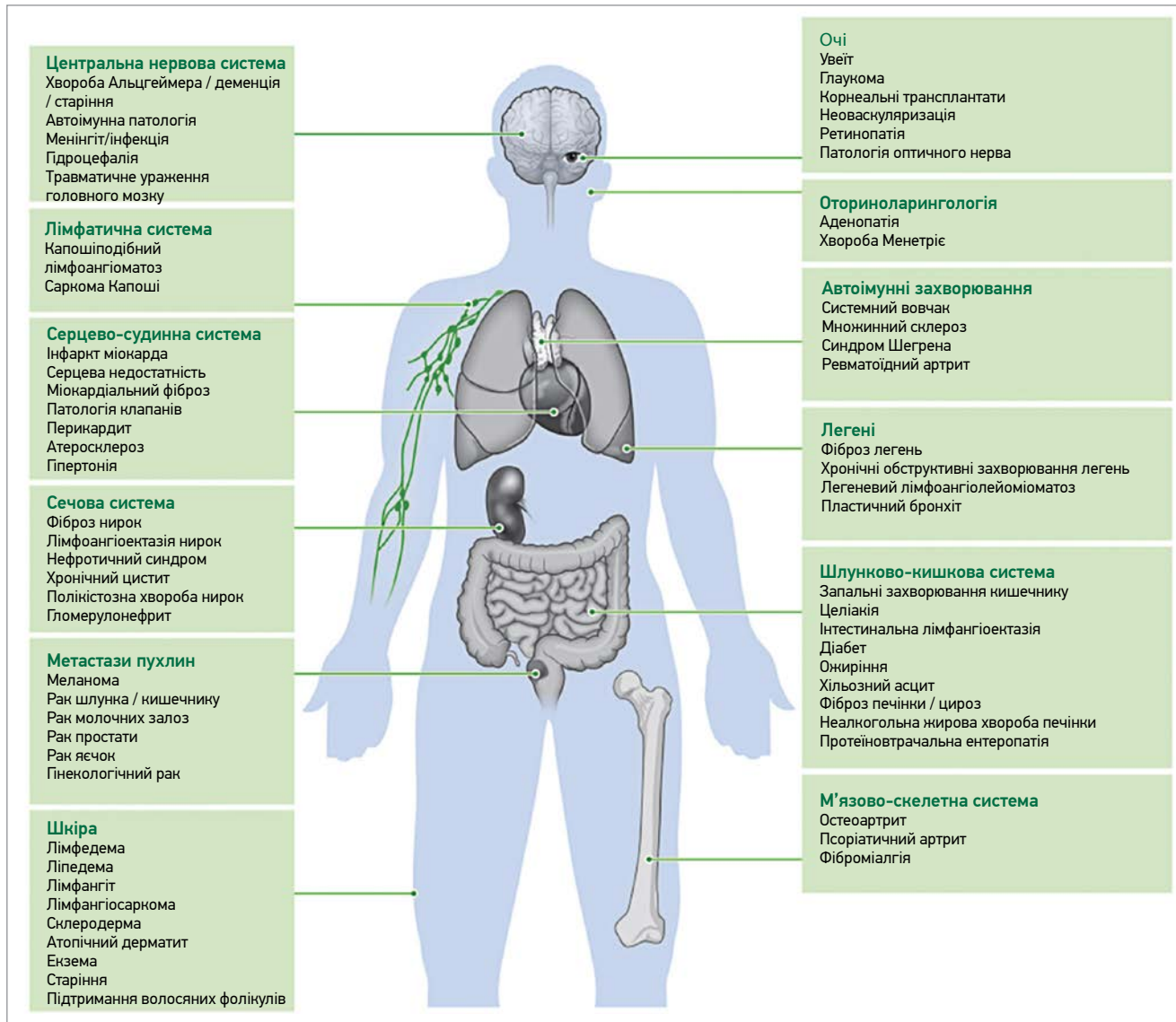


Рис. 1. Дисфункція ЛС як фактор виникнення захворювань в усьому організмі [5]

і спонтанно. Клапани анатомічно влаштовані так, щоб регулювати лімфатичний потік лімфи до серця. Координоване скорочення і розслаблення ЛМК дозволяє кожному лімфангіону наповнюватися і спорожнятися, сприяючи потоку лімфи проти тиску, що поступово зростає, у кровоносних судинах [1, 6]. Скорочення скелетних м'язів і артеріальна пульсація сприяють лімфотокі.

Аферентні лімфатичні колектори впадають у лімфатичні вузли, де антигени й імунні клітини фільтруються і видаляються клітинами-резидентами лімфатичних вузлів. Рідина з лімфатичних вузлів виводиться еферентними лімфатичними шляхами, які впадають у послідовно більші збірні лімфатичні канали. У клінічній практиці дуже важливо пам'ятати, що інтерстиціальна рідина від нижніх кінцівок, тулуба, лівої грудної клітки та лівої верхньої кінцівки відтікає до грудної протоки, яка через ліву підключичну вену повертається до кровоносної системи. Лімфа від голови, правої руки та правої половини грудної клітки відтікає до правої лімфатичної протоки, яка впадає у праву підключичну вену [1, 6].

Біорегуляційний дренаж: у фокусі уваги Галіум-Хеель

Отримання нових даних щодо особливостей функціонування ЛС, як очікується, допоможе розробити засоби, здатні забезпечувати оптимальне функціонування ЛС, оптимізувати процеси дренажування та детоксикації організму. На жаль, наразі вибір таких препаратів дещо обмежений. Зараз для покращення дренажної функції ЛС і поліпшення видалення токсинів широко застосовують комплексні біорегуляційні засоби, наприклад Галіум-Хеель, що сприяє виведенню небажаних продуктів життєдіяльності організмів і токсинів через природні органи виділення, тобто ніс, шкіру, печінку, легені, підшлункову залозу, нирки, кишечник і сечостатеві органи [2-4]. Крім дренажального та дезінтоксикаційного ефектів, Галіум-Хеель чинить імуномодулювальну та протизапальну активність [2-4, 7]. Такий багатогранний терапевтичний ефект обумовлений комбінованим складом: збалансованою комбінацією 14 рослинних (підмаренник чіпкий та м'який,

очиток їдкий, домашня цибуля, клематис прямий, стальник колючий, ялівець звичайний, плющ, береза біла, мильнянка лікарська, ехінацея вузьколиста, кропива пекуча, туя західна, калюжниця болотна), 5 мінеральних (флюорит, білий фосфор, металеве срібло та золото, розведена азотна кислота), 1 тваринного (медоносна бджола) та 1 нодозного (пірогенний нозод) компонентів [7]. Свою назву Галіум-Хеель отримав завдяки основним складовим – підмареннику чіпкому та підмареннику м'якому, які належать до роду *Galium*. Саме завдяки цим компонентам Галіум-Хеель покращує роботу сечостатевої системи, забезпечує виведення піску, конкрементів, полегшуючи стан при циститах, пієлонефритах, а також демонструє дезінтоксикаційні властивості (рис. 3).

Крім підтримки нирок, лімфодренажного, діуретичного та протинабрякового ефектів, нівелювання болю різноманітної локалізації, Галіум-Хеель чинить протизапальну й антисептичну дію за рахунок *Sempervivum tectorum* D4 (домашня цибуля), *Hedera helix* D4 (плющ), *Betula alba* D2 (береза біла), *Pyrogenium Nosode* D6 (пірогенний нозод). Галіум-Хеель також покращує стан шкіри завдяки наявності в його складі *Thuja occidentalis* D3 (туя західна), *Caltha palustris* D3 (калюжниця болотна), *Urtica urens* D3 (кропива пекуча), *Acidum nitricum* D6 (розведена азотна кислота).

Отже, Галіум-Хеель активізує дезінтоксикаційні / дренажні процеси та функції міжклітинного простору в усьому організмі. Галіум-Хеель рекомендується застосовувати за потреби поліпшення дренажу паренхіматозних органів – головного мозку, легень, печінки, нирок, селезінки, що складаються переважно із клітинних елементів, тоді як Лімфоміозот Н призначають з метою покращення лімфодренажу порожнинних (трубчастих) органів: ЛС носоглотки, трахеї, бронхів, шлунково-кишкового тракту. Галіум-Хеель ефективно нівелює симптоми захворювань, перебіг яких супроводжується структурними змінами в міжклітинному просторі з подальшим порушенням функцій матриксу як основної системи регуляції, що спричиняє блокування внутрішньоклітинних ферментних систем і розвиток дегенеративних процесів у клітинах, а в низці випадків – виникнення раку й інших

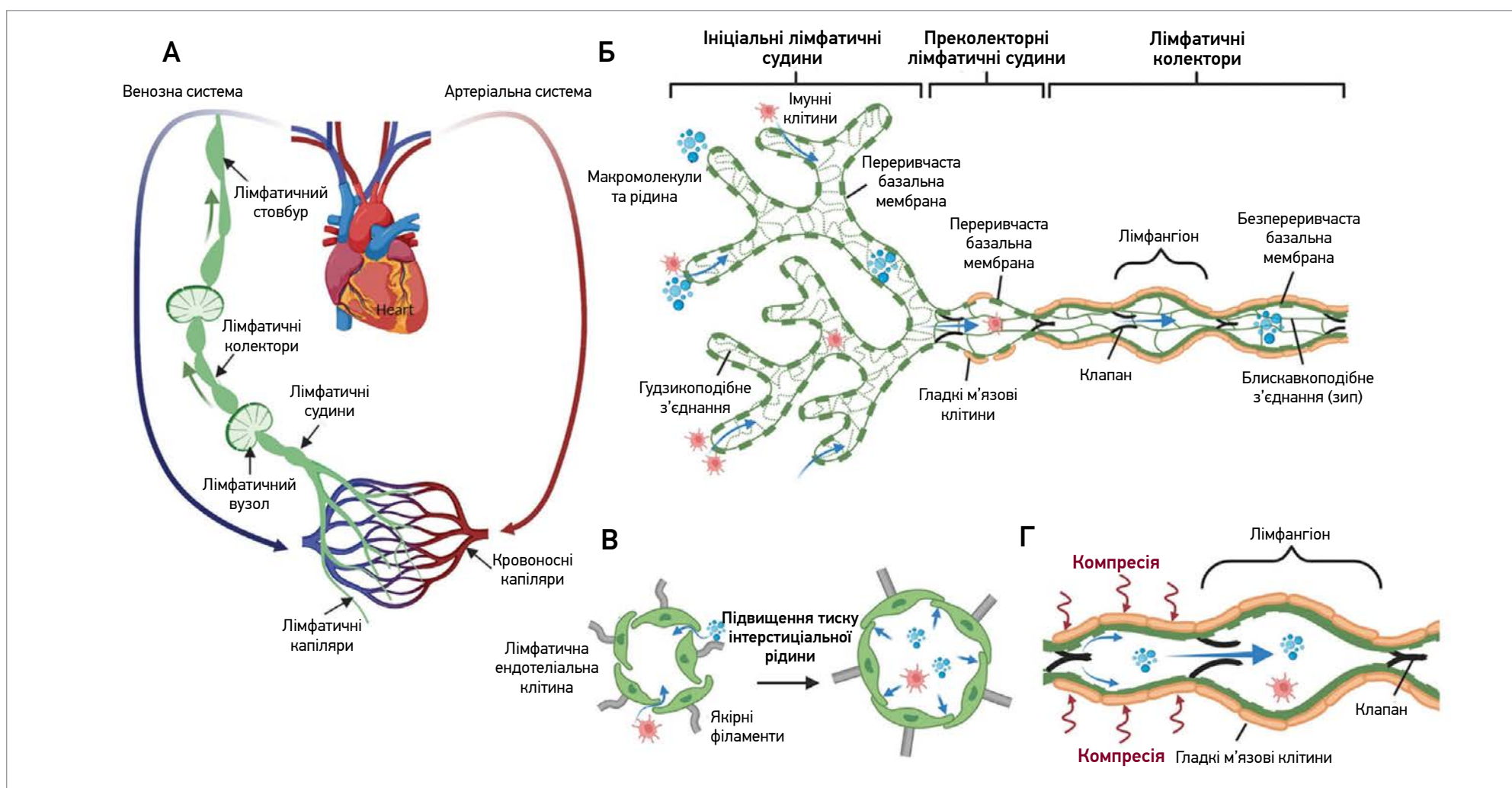


Рис. 2. Структура та функціонування ЛС [1]

Примітки: А – судини ЛС (зелений колір) – складова кровоносної системи. Рідина, яка надходить із кровоносного капілярного русла до тканинного інтерстицію, поглинається початковими лімфатичними судинами і через більші лімфатичні судини надходить до дренажних лімфатичних вузлів, грудної лімфатичної протоки та повертається до венозної системи; Б – інтерстиціальна рідина, макромолекули й імунні клітини залишають тканинний інтерстицій та потрапляють до переривчастих гудзикоподібних початкових лімфатичних судин, які не мають суцільної основної мембрани. Збірні лімфатичні судини мають безперервну основну мембрану, вкриті гладком'язовими клітинами для забезпечення скоротливої активності, що сприяє кровотоку, та внутрішньопросвітні клапани для запобігання зворотному потоку лімфи. Збірні лімфатичні судини мають безперервні блискавичні (zip) з'єднання і позбавлені здатності поглинати рідину з навколишніх тканин; В – початкові лімфатичні судини складаються з лімфатичних м'язових клітин, що перекриваються та дозволяють інтерстиціальному компоненту проникати до просвіту судини за підвищення інтерстиціального тиску. Клітини, що перекриваються, також діють як клапани, запобігаючи витоку рідини назовні; Г – збірні лімфатичні судини складаються з декількох лімфангіонів, які забезпечують потік лімфи. Координоване скорочення / розширення кожного лімфангіона та відкриття / закриття внутрішньопросвітних клапанів забезпечують ефективний транспорт лімфи.



Рис. 3. Ключові властивості препарату Галіум-Хеель [7]

онкологічних захворювань [7]. Необхідно додати, що перебіг онкологічної патології, як і різноманітні стадії лікування раку, часто ускладнюються виникненням набряків. У такому разі застосування препарату Галіум-Хеель вважається патогенетично обґрунтованим через здатність його компонентів нівелювати набряк, а також дещо сповільнювати ріст злоякісних клітин: *Galium aparine* D3 (підмаренник чіпкий), *Sedum acre* D3 (очиток їдкий), *Sempervivum tectorum* D4 (домашня цибуля), *Caltha palustris* D3 (калюжниця болотна). Завдяки здатності зменшувати дегенеративні зміни, покращувати стан шкіри Галіум-Хеель активно застосовують у геріатричній практиці та косметології.

Згідно із принципами біорегуляційної терапії, Галіум-Хеель рекомендують призначати на першому етапі лікування як дренажну терапію самостійно чи в комбінації з Лімфоміозотом Н (допускається одночасний прийом або чергування).

Галіум-Хеель: доказова база

Ефективність препарату Галіум-Хеель аналізувалася в експериментальних та клінічних дослідженнях; серед нещодавно опублікованих робіт слід виокремити такі: в лабораторному

випробуванні аналізували вплив препарату Галіум-Хеель на ріст, морфологію, синтез екстрацелюлярного матриксу в культурі тканини дермальних фібробластів; у цій роботі доведено антиоксидантну активність препарату, а також його здатність модулювати екстрацелюлярний матрикс шляхом регуляції колагену I та III типів, експресії матриксної металопротеїнази-3 і -7, впливу на сигнальний шлях трансформувального фактора росту β [2].

У клінічному дослідженні дітям із хронічною екземою додатково до стандартної терапії призначали Галіум-Хеель або плацебо. Застосування біорегуляційного препарату сприяло зменшенню тяжкості захворювання в основній групі порівняно із плацебо (63,9 vs 53,2% відповідно), а також зниженню суб'єктивної симптоматики, свербіж, покращенню сну ($p=0,049$) [3].

Вітчизняні спеціалісти також мають досвід застосування препарату Галіум-Хеель: його призначали 97 пацієнтам із загостренням хронічного обструктивного захворювання легень. Одним хворим додатково до стандартної протизапальної терапії призначали різні комбінації біорегуляційних препаратів (Лімфоміозот Н, Галіум-Хеель, Траумель С, Ехінацея

композитум С, Бронхаліс-Хеель, Мукоза композитум) відповідно до значення імунорегуляторного індексу та типу Т-клітинних імунних порушень, іншим пацієнтам рекомендували лише стандартну терапію (група порівняння; $n=30$) [4]. Призначення біорегуляційних препаратів сприяло покращенню імунологічних показників і нівелюванню явищ імунodefіциту [4].

Висновки

ЛС належить одна із провідних ролей у виникненні різноманітних соматичних захворювань; провідні міжнародні інститути та центри приділяють багато уваги вивченню ролі дренажної функції лімфатичних судин та органів у розвитку соматичної патології, а також пошуку / розробці ефективних лімфодренажних засобів.

Природний багатокомпонентний біорегуляційний препарат Галіум-Хеель чинить лімфодренажний, дезінтоксикаційний, діуретичний та протинабряковий ефекти і добре комбінується з іншими лікарськими засобами, підвищуючи ефективність фармакотерапії. Отже, Галіум-Хеель може бути застосований як ад'ювантний засіб при лікуванні різноманітних хронічних захворювань, що часто загострюються, інфекцій, які потребують стимуляції неспецифічного імунітету, та станів, котрі потребують покращення лімфатичного дренажу.

Література

- Angeli V., Lim H.Y. Biomechanical control of lymphatic vessel physiology and functions. *Cell Mol Immunol* 20, 1051-1062 (2023).
- Benvenuto M., Mattera R., Miele M.T., Giganti M.G., Tresoldi I., Albonici L., Manzari V., Modesti A., Masuelli L., Bei R. Effects of a natural multi-component compound formulation on the growth, morphology and extracellular matrix production of human adult dermal fibroblasts. *Exp Ther Med*. 2019 Oct; 18 (4): 2639-2647.
- Carello R., Ricottini L., Miranda V. et al. Long-term treatment with low-dose medicine in chronic childhood eczema: a double-blind two-stage randomized control trial. *Ital J Pediatr* 43, 78 (2017).
- Il'nyts'kyi R.I. [Immunological reactivity and correction of immunological disorders by biological medicines in patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbations]. *Lik Sprava*. 2014 Jul-Aug; (7-8): 22-7. Ukrainian. PMID: 26118077.
- Mehrara B.J., Radtke A.J., Randolph G.J., Wachter B.T., Greenwel P., Rovira I.I., Galis Z.S., Muratoglu S.C. The emerging importance of lymphatics in health and disease: an NIH workshop report. *J Clin Invest*. 2023 Sep 1; 133 (17): e171582.
- Zhou A., Qu J., Liu M. and Tso P. (2020). The Role of Interstitial Matrix and the Lymphatic System in Gastrointestinal Lipid and Lipoprotein Metabolism. *Front. Physiol*. 11:4.
- Інструкція до Галіум-Хеель краплі оральні.

Актуальні питання та практичні аспекти сучасної алергології



У вересні під егідою ГО «Асоціація алергологів України» (ААУ) та Ради експертів Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України з питань алергології та імунології відбулася нарада, присвячена актуальним питанням алергології. У заході взяли участь провідні фахівці галузі.



На початку конференції виступив президент ААУ, професор кафедри фтизіатрії і пульмонології Національного університету охорони здоров'я (НУОЗ) України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук **Сергій Вікторович Зайков**, який ознайомив присутніх із діяльністю організації у 2021-2023 роках.

– ГО «ААУ» створено в 2006 році видатним вітчизняним алергологом професором Б.М. Пухликом, котрий очолював організацію із 2006 по 2019 рік. На IV Всеукраїнському з'їзді алергологів України президентом ААУ був обраний професор С.В. Зайков, віцепрезидентами – професори Л.І. Романюк, І.В. Гогунська, С.М. Недельська.

Пріоритетні напрями діяльності організації – освітня та методична робота, міжнародна діяльність, консультативна допомога, соціально-правовий захист членів асоціації, популяризація алергології.

За участю членів ААУ розроблено наказ Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України № 1971 «Про організацію надання алергологічної допомоги населенню України». Для обговорення нагальних професійних і життєвих питань створено групу у Viber, яка на сьогодні налічує >250 учасників.

Із 2020 року регулярно відбуваються науково-практичні конференції у рамках проекту «Життя без алергії», під час проведення яких висвітлюються актуальні проблеми алергології.

Президенту ЕААСІ надіслано листи із проханням знизити реєстраційні внески для українських алергологів на період воєнного стану. Скасовано реєстраційні внески для членства в ЕААСІ для українських алергологів, що живуть та працюють в Україні. Скасовано реєстраційний внесок для участі в конгресі – наукові здобутки українських алергологів представлено на постерних сесіях та під час усних доповідей.

Партнерами ААУ є ТОВ «Імунолог», алергоімунологічний центр (м. Вінниця), фармацевтичні компанії, що працюють у галузі алергології, Асоціація французько-української співпраці у сфері охорони здоров'я (ASFUDS).

У рамках співпраці ААУ з Польською асоціацією алергологів і за підтримки бренду ImmunoCAP із січня по вересень цього року в Польщі пройшли стажування з алергології 17 лікарів із 8 міст України (Чернівці, Харків, Київ, Луцьк, Одеса, Херсон, Львів, Ужгород).

ААУ акредитовано у Всесвітній організації алергії (WAO). З її президентом – професором Ігнасіо Дж. Ансотеґуї (м. Більбао, Іспанія) відбулася зустріч у Києві.

У планах ААУ на майбутнє – реалізація персоналізованого підходу щодо виявлення поточних проблем і потреб алергологів (анкетування, скринінги, наради, обробка кореспонденції, зворотний зв'язок, гаряча лінія), проведення науково-практичних, освітніх заходів із залученням вітчизняних, європейських фахівців, налагодження міждисциплінарних контактів із лікарями суміжних спеціальностей (пульмонологи, оториноларингологи, дерматологи, сімейні лікарі

тощо), створення освітніх програм для пацієнтів, спрямованих на профілактику алергійних захворювань і підвищення грамотності населення стосовно алергії, підтримка молодих науковців та практичних лікарів-алергологів.



Голова групи експертів МОЗ України за напрямом «Алергологічна допомога та імунологія», помічник-консультант міністра охорони здоров'я України, Заслужений лікар України, член ААУ, професор кафедри внутрішньої медицини № 2, фтизіатрії, клінічної імунології та професійних хвороб Дніпровського державного медичного університету, доктор медичних наук Євгенія Михайлівна Дитятковська представила аналітичну довідку щодо роботи алергологічної

служби областей України.

– На сьогодні кадровий склад вітчизняної алергологічної служби об'єднує:

♦ 146 лікарів-алергологів (з них вищу категорію мають 109, першу – 11, другу – 10, без категорії – 16), які надають допомогу дорослим пацієнтам;

♦ 65 лікарів-алергологів (з них вищу категорію мають – 45, першу – 2, другу – 3, без категорії – 15), які лікують дітей;

♦ 59 лікарів-імунологів (з них 35 займаються веденням дорослих пацієнтів, 24 – дітей; вищу категорію мають 47, першу – 3, другу – 5, без категорії – 4).

Аналіз роботи алергологічної служби в областях наведено в таблиці.

Таблиця. Робота алергологічної служби в регіонах України		
Область	Кількість лікарняних ліжок	Перелік нозологій, які лікуються в стаціонарах
Вінницька	4	Бронхіальна астма (БА)
Волинська	15	БА, гіперсенситивні та інтерстиційні захворювання легень, atopічний і контактний дерматит, кропив'янка, еритеми, ангіоневротичні набряки (АН), алергійні риносинусопатії, гострі гіперсенситивні бронхіти
Дніпропетровська	110	БА, поліноз, мастоцитоз, atopічний дерматит (АД), кропив'янка, багатоформна ексудативна еритема, синдром Лаелла, синдром Стивенса – Джонсона, медикаментозна алергія, алергійний дерматит, набряк Квінке, анафілактичний шок, АН, сироваткова хвороба, еозинофільні захворювання ШКТ
Житомирська	9	БА, кропив'янка, інсектна алергія, хронічні обструктивні захворювання легень, ексудативна багатоформна еритема, АН, АД

Закарпатська	24	БА, кропив'янка, синдром Лаелла, медикаментозна алергія, алергійний риніт (АР), АД
Запорізька	30	Анафілактичний шок, АР, алергічна кропив'янка, гострий atopічний кон'юнктивіт, набряк Квінке, БА, алергійний контактний дерматит, отрути інших членистоногих
Івано-Франківська	25	БА, ХОЗЛ, пневмонія, алергійні ураження шкірних покривів і слизових, імунологічні порушення, гостра токсикоалергічна реакція, коронавірусна хвороба, бронхоектатична хвороба
м. Київ	60	БА, АР, кропив'янка, медикаментозна алергія, набряки Квінке
Кіровоградська	10	БА, поліноз, АД, кропив'янка, АН, анафілактичний шок, багатоформна еритема, токсичний епідермальний некроліз
Львівська	40	БА, медикаментозна непереносимість, гостра кропив'янка, набряк Квінке
Миколаївська	25	БА, дерматити, кропив'янка, набряк Квінке, медикаментозна алергія, еритема, полінози
Одеська	65	БА, алергічна кропив'янка, АН, анафілактичний шок, алергійний дерматит, АР
Полтавська	30	БА, сезонний і цілорічний АР, АД, токсикоалергічний дерматит, алергійний кон'юнктивіт, алергійний васкуліт, багатоформна еритема, гостра кропив'янка, АН, медикаментозна алергія, синдром Лаелла, синдром Стивенса – Джонсона, алергійний контактний дерматит, сироваткова хвороба, анафілансія, інсектна алергія
Рівненська	4	БА, кропив'янка, багатоформні еритеми
Сумська	5	АД, БА, анафілактичний шок, АР, кропив'янка
Тернопільська		БА, гіперсенситивний пульмоніт, кропив'янка, АН, інсектна алергія, медикаментозна алергія, гострі токсикоалергічні реакції
Харківська	55	БА, хронічна та гостра кропив'янка, поліноз, АР, набряк Квінке, алергійний дерматит, анафілактичний шок, АД, медикаментозна алергія, інсектна алергія
Хмельницька	10	БА, ГОТАР
Черкаська	29	БА, гострий і хронічний обструктивний бронхіт, цілорічний АР, медикаментозна алергія, набряк Квінке, інсектна алергія, кропив'янка, контактний алергійний дерматит, АД, анафілактичний шок, токсиконекротичний васкуліт, токсидермія, ІД-порушення, алергійний дерматит травного генезу, фотодерматит
Чернівецька	10	Гостра та хронічна кропив'янка, набряк Квінке, алергійні дерматити, поліноз, інсектна алергія, синдром Лаелла, синдром Стивенса – Джонсона, контактний дерматит

Слід зазначити, що впродовж 2022 року детальних випадків, спричинених алергопатологією, не було зафіксовано в жодній області України, що свідчить про високий рівень кваліфікації фахівців.

Для покращення роботи алергологічної служби України слід реалізувати декілька ініціатив:

- необхідно забезпечити лікування на алергологічних ліжках виключно хворих на алергологічну патологію;
- всі експерти з питань алергології та імунології мають проводити аналітичний аналіз роботи всієї області;
- експертній раді слід налагодити співпрацю із НЗСУ, особливо щодо тарифікації;
- потрібно забезпечити впровадження триптазного тесту в рамках передопераційної підготовки хворих;
- розробити на наступний рік план упровадження сучасних методів діагностики в клінічну практику лікарів-алергологів та імунологів;
- головним експертам у регіонах оновити дані щодо кадрового складу спеціалістів алергологів й імунологів у своєму регіоні.



Віцепрезидент ААУ, доктор медичних наук, професор Лілія Іванівна Романюк мала слово з доповіддю «Можливості та лікування в сучасній алергологічній клініці».

– Сучасна алергологічна клініка – це високоспеціалізований центр, де злагоджено працює команда алергологів, імунологів, пульмонологів, гастроентерологів, дерматологів, психотерапевтів, педіатрів, об'єднаних спільною метою забезпечити

пацієнтам з алергологічними захворюваннями нову якість життя.

Командна робота дозволяє успішно діагностувати та лікувати АР, поліноз, харчову алергію та непереносимість, кропив'янку, БА, алергію на укуси комах та на ліки, АД, контактний дерматит, купероз, розацеа, судинні зірочки, доброякісні новоутворення, псоріаз, психосоматичні захворювання, а також стани, які потребують диференційної діагностики з алергологічними захворюваннями.

Лікування алергії розпочинається з пошуку причин патології за допомогою таких функціональних досліджень, як FeNo (нейнвазивний скринінг алергічного запалення органів дихання), а також усіх видів спірометрії, дихального тесту із сечовиною, дихального тесту для діагностики харчової непереносимості (лактози, фруктози, сахарози), ЕКГ, УЗД, прик-тестування з вітчизняними, патч-тестування на алергічні реакції 4 типу, картування родимок.

Для уточнення діагнозу використовуються молекулярний тест на 295 алергенів; аналіз для визначення алергічних реакцій 1-3 типу на лікарські засоби, в т. ч. анестетики, міорелаксанти, засоби для наркозу; аналіз для визначення алергічних реакцій на анестетики (IgE) тощо.

Лікувальні методики, які використовуються в клініці, дозволяють проводити терапію як пацієнтам з алергічними захворюваннями, так і з супутніми:

● алергеноспецифічна імунотерапія (АСІТ) – сучасний та найефективніший метод патогенетичного лікування алергії;

- інтервальна гіпоксична, гіперокситерапія;
- лазерне лікування;
- радіохвильова хірургія;
- кріодеструкція;
- проведення небулайзерної терапії;
- проведення підшкірних, внутрішньом'язових, внутрішньовенних ін'єкцій, внутрішньовенне крапельне введення лікарських засобів.

Головним фактором успіху в ефективному лікуванні алергічних захворювань є згуртована лікарська команда. Співпраця з найкращими фахівцями, обмін досвідом, безперервне та постійне навчання лікарів клініки й проведення навчання колег – запорука ефективного надання допомоги пацієнтам з алергологічними захворюваннями.



Віцепрезидент ААУ, заступник керівника Центру алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів та вуха ДУ «Інститут отоларингології ім. професора О.С. Коломійченка НАМН України» (м. Київ), професор, доктор медичних наук Інна Володимирівна Гогунська виступила з доповіддю «Пацієнт із середньотяжким і тяжким загостренням АР: як допомогти?».

– Сьогодні в США на АР страждають

≈5,6 млн дітей і 19,9 млн дорослих. Очікується, що до 2041-2060 років у Європі через зміну клімату чутливість до амброзії збільшиться в >2 рази – із 33 до 77 млн осіб.

Майже кожен п'ятий австралієць страждає на АР із підвищеною чутливістю до різноманітних алергенів. І ця кількість також збільшуватиметься через зміну клімату.

З огляду на значну поширеність АР є серйозним тягарем для економіки. Так, загальні витрати США в 2005 році склали 11,2 млрд дол., що майже вдвічі перевищує витрати в 2000 році (6,1 млрд дол.). Кожний алерголог у своїй практиці має справу із проблемою ведення пацієнтів із середньотяжким і тяжким загостренням АР. Окрім того, АР часто поєднується з іншою алергопатологією. В певній частині хворих АР може зумовлювати ускладнення; саме після їх виявлення оториноларингологом пацієнт уперше потрапляє до алерголога. Наслідки несвоєчасно виявленого та нелікованого АР можуть бути дуже серйозними, тому такі випадки потребують активного лікування.

Для контролю 4 основних симптомів АР використовуються загальна оцінка назальних симптомів (TNSS) і загальна оцінка очних симптомів (TOSS):

- 4 симптоми (закладеність носа, ринорея, свербіння в порожнині носа, чхання), які оцінюються за 4-бальною шкалою ступеня тяжкості – від 0 (відсутність симптомів) до 3 (тяжкі прояви);
- негайні (протягом 10 хв до тестування) і ті, що відображають попередні 12 год.

Стандартизований опитувальник якості життя за ринокон'юнктивіту RQLQ(S) включає 8 запитань, які охоплюють 7 областей: активність, сон, позаназальні / позаочні симптоми, назальні й очні симптоми, проблеми в повсякденному житті, емоційні проблеми.

Лікування АР включає елімінацію причинного алергену (слід пам'ятати, що на клінічне поліпшення слід очікувати через тривалий час після елімінації алергенів), фармакологічне лікування та підшкірну чи сублінгвальну АСИТ.

Важливим є проведення освіти пацієнта, яка містить поради для зниження контакту з алергеном, щоб тримати хворого нижче за симптоматичний поріг:

- кліщі домашнього пилу: дотримання гігієнічних заходів щодо подушок і на матраци; прання постільної білизни в гарячій воді (60 °C); прибирання пилососами із фільтром HEPA, відмова від килимів;
- лупа тварин: створення зон без тварин, частіше прибирання пилососом; використання HEPA-фільтрів, зменшення кількості домашніх тварин;
- пліснява: контроль і запобігання високій вологості приміщення, використання осушувачів;
- комахи: суворий контроль за харчовими відходами, за потреби використання пестицидів, інсектицидів;

● пиліок: своєчасна зміна одягу та приймання душу після повернення з вулиці; вікна в період цвітіння мають бути зачиненими.

Рекомендації ARIA є близькими до потреб пацієнта, але реальні дані показують, що лише деякі хворі дотримуються цих настанов, часто вдаються до самолікування. Пацієнти нерідко використовують безрецептурні препарати, які відпускаються в аптеках.

Новим інструментом діагностики та ведення пацієнтів з АР, а також оцінки ефективності лікування є інформаційна й комунікаційна технологічна система MASK-ринг. Система використовує індивідуальний підхід до фармакотерапії АР, може забезпечувати оптимальний контроль симптомів, мінімізуючи побічні ефекти та витрати. Проте її застосування варіює залежно від наявності ресурсів і лікарських засобів у різних країнах. Наразі алгоритм повністю комп'ютеризований і доступний англійською мовою.

Найефективніше фармакологічне лікування АР – використання інтраназальних кортикостероїдів (ІНКС) (мометазон, флутиказон), які є препаратами першого вибору для персистувального АР із тяжким перебігом і перебігом середньої тяжкості; вони ефективні за закладеності носа. Також при тяжкому чи середньої тяжкості перебігу АР застосовується фіксована комбінація ІНКС та антигістамінного препарату (АГП).

Ефективним препаратом для лікування АР є назальний спреї на основі мометазону фуорату; він швидко усуває закладеність носа, чхання, ринорею, слюзотечу, має низьку системну біодоступність, простий та зручний дозувальний пристрій. Є можливість обрати необхідну кількість доз для відповідної тривалості лікування.

Дієвим засобом для контролю симптомів АР у пацієнтів із БА є фіксована комбінація монтелукасту (інгібітор лейкотрієнових рецепторів) і левоцетиризину (АГП).

Протинабряковий ефект забезпечує комбінований препарат для місцевого застосування, до складу якого входять топічний АГП олопатадин гідрохлорид (швидко позбавляє від свербіж, чхання, ринореї, слюзотечі, закладеності носа; не впливає на рецептори центральної нервової системи) та мометазону фуорат. Синергічна дія двох активних речовин із різним механізмом дії сприяє більш вираженому полегшенню симптомів сезонного АР порівняно з монотерапією.



Відповідальний секретар Президії ААУ, професор кафедри фізіатрії з курсом клінічної імунології та алергології Вінницького національного університету ім. М.І. Пирогова, доктор медичних наук Артемій Євгенійович Богомолов розповів про результати рандомізованого дослідження ефективності та безпечності використання комбінації олопатадин/мометазон у вигляді назального спрею в лікуванні АР.

– У дослідженні взяли участь 45 пацієнтів, із них 65% – жінки. Критерії включення:

- встановлений діагноз АР (інтермітувальний чи персистувальний);
 - вираженість назальних симптомів на момент включення щонайменше 6 балів із 15 за комбінованою шкалою оцінки очних і назальних симптомів;
 - відсутність прийому симптоматичної терапії АР протягом 5-7 днів до початку лікування;
 - згода на участь у дослідженні.
- Критерії виключення:
- вік <12 або >60 років;
 - тяжка супутня патологія (запальні захворювання, імунодефіцитні стани) або інші стани, які можуть надавати симптоматику з боку носа/очей (анатомічні дефекти перетинки носа тощо);
 - непереносимість олопатадину чи мометазону, підтверджена документально;
 - поганий комплаєнс;
 - відсутність згоди пацієнта (батьків, опікунів для дитини) на участь у дослідженні.

Лікування закінчили 37 пацієнтів, 8 осіб вибули (поганий комплаєнс, недостатній рівень відповідальності тощо).

Фіксована комбінація мометазону фуорату й олопатадину гідрохлориду виявилася ефективною для усунення назальних та очних симптомів у пацієнтів із середньотяжким / тяжким АР, знизивши вираженість симптомів з 13,42±2,61 до 1,67±0,35 бала, а також у покращенні якості життя, зменшивши ступінь дискомфорту із 3,04±1,11 до 0,45±0,17 бала. Побічних ефектів не зареєстровано.

Утім, навіть 4 тиж використання комбінації не зумовили повного зникнення симптомів та дискомфорту, тому рекомендується комплексна терапія АР (освіта, елімінація, фармакотерапія, АСИТ).

Підготував **Олександр Соловйов**

Геморой та його ускладнення: репаративний підхід до розв'язання проблеми

Геморой – одне з найдавніших і найпоширеніших аноректальних захворювань, що уражає мільйони людей у всьому світі; визначається як збільшення та дистальне зміщення венозних сплетінь нижньої ділянки прямої кишки разом зі слизовою оболонкою і підслизовими шарами тканин, що їх вкривають. Аноректальний сполучнотканинний і м'язовий каркас слабшає із віком або через часте підвищення внутрішньочеревного тиску. Вагітність, ожиріння, піднімання тяжких речей, тривале сидіння на унітазі (закрепи!), часте повторювання маневру Вальсальви (натужування), а також хронічний кашель підвищують внутрішньочеревний тиск, що може зумовити геморой [1, 2].

Зазвичай правильний діагноз можна встановити під час первинного огляду на основі скарг, анамнезу, фізикального обстеження. Основні симптоми, про які повідомляють пацієнти, – це пролапс, кровотечі, свербіж, рідше – біль. Також важливо виявляти симптоми, про які хворі можуть соромитися повідомляти, наприклад, нетримання калу. Важливо зібрати акушерський анамнез (травматичні, інструментальні пологи, епізіотомія, розриви промежини) та відомості про перенесені операції або травми. Рак чи кишкові поліпи в сімейному анамнезі, синдром подразненого кишечника, кров у калі (особливо у віці >45 років) мають спонукати лікаря розглянути питання про колоноскопію [3]. Найширше використовується класифікація Голігера [4] розподіляє геморой на підставі анатомічного розташування – на внутрішній та зовнішній, а далі класифікує внутрішній геморой на основі ступеня пролапсу (табл.).

Консервативне лікування

Консервативне лікування слід рекомендувати всім пацієнтам. Зміни в харчуванні та способі життя дуже важливі для лікування і профілактики рецидивів захворювання. Хворим варто порадити вживати достатню кількість рідини, а також додати більше клітковини до свого раціону для зменшення закрепів і напруження. Систематичний огляд із метааналізом показав, що волокнисті харчові добавки зменшують загальні симптоми та кровотечі за гемороем, хоча вони не були достатньо корисними для зменшення свербіжу, пролапсу, болю [5]. Крім того, пацієнти повинні уникати чи змінити використання ліків, які спричиняють діарею або закреп. Необхідно дотримуватися належної гігієни (якщо це можливо) із промиванням періанальної ділянки після випорожнення. Медикаментозна терапія також відіграє важливу роль. Оральні флавоноїди є флеботонічними засобами, що використовуються для лікування хронічних захворювань вен і можуть бути призначені для зменшення симптомів гемороем. За результатами Кокранівського метааналізу зроблено висновки, що флеботоніки полегшують симптоми гемороем, а також є корисними для зменшення симптомів після гемороїдектомії, хоча лише на нетривалий час [6].

Доступні варіанти місцевого лікування включають кортикостероїди, анагетичні чи протизапальні засоби, але вони забезпечують лише короточасне полегшення. Крім того, кортикостероїди мазі не можна використовувати >1 тиж, щоб уникнути атрофії шкіри [3]. Потужніший місцевий вплив чинять комбіновані засоби з репаративним і протизапальним ефектами. Серед доступних в Україні можна виокремити Репарон Гербал від європейського виробника «Егіс». Це лінійка виробів медичного призначення представлена ректальними супозиторіями та маззю. Репарон Гербал спеціально розроблено з метою ефективного місцевого лікування гемороем і призначено для полегшення симптомів, а також пов'язаних із ним ускладнень, як-от екзема, тріщини прямої кишки.

Основним активним компонентом Репарону Гербал є сукральфат – комплекс сульфату сахарози та гідроксиду алюмінію, який широко застосовується для лікування уражень слизових оболонок і шкіри [7, 8]. Сукральфат збільшує біодоступність факторів росту, як-от фактор росту фібробластів (FGF), епідермальний фактор росту (EGF) і фактор росту тканин (TGF). Отже, він посилює епітелізацію, що зумовлює зменшення болю та покращення загоєння ран. Окрім того, сукральфат сприяє ангіогенезу, який прискорює загоєння ран шляхом збільшення гранулювання тканини [9]. До складу Репарону Гербал також входять рослинні компоненти із протизапальною дією: екстракти календули, ромашки та гамамелісу.

У 2022 році вперше проведено систематичний огляд і метааналіз рандомізованих клінічних досліджень (РКД) для вивчення впливу місцевого застосування сукральфату на біль та швидкість загоєння ран після операції гемороїдектомії [10]. До метааналізу увійшло 6 досліджень за участю 439 пацієнтів (із розмірами вибірки від 40 до 116 хворих). Усі учасники мали геморой III або IV ступеня. Концентрація сукральфату в препаратах для місцевого застосування коливалася від 7 до 10%. У результаті місцеве застосування сукральфату продемонструвало значні переваги протибольового ефекту, який оцінювали за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ)

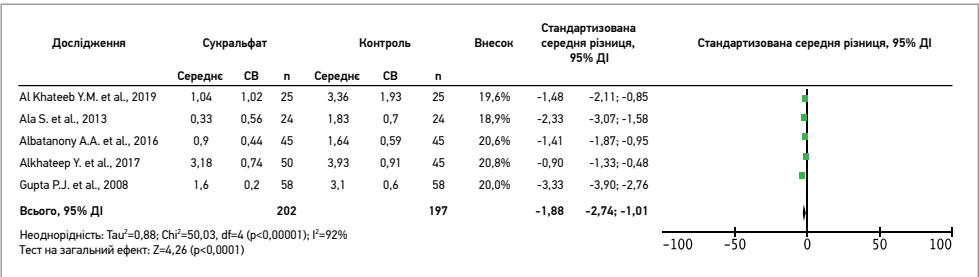


Рис. 1. Порівняння ефектів місцевого сукральфату та плацебо щодо зменшення болю за ВАШ на 14-ту добу після гемороїдектомії (аналіз за формулою зворотної дисперсії в моделі з випадковим ефектом)

Примітки: n – кількість пацієнтів; СВ – стандартне відхилення; ДІ – довірчий інтервал.

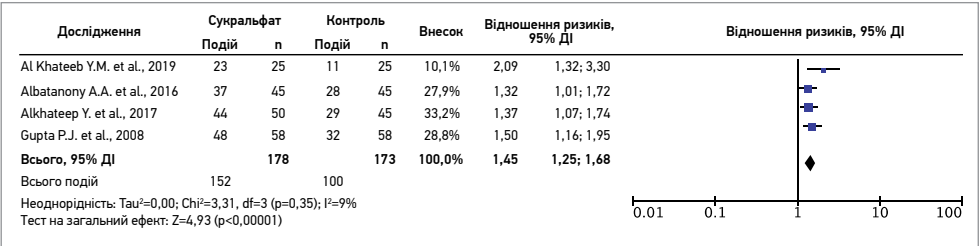


Рис. 2. Порівняння ефектів місцевого сукральфату та плацебо щодо загоєння ран на 28-му добу після гемороїдектомії (аналіз за формулою Мантеля – Гензеля, модель випадкового ефекту)

Примітки: n – кількість пацієнтів; СВ – стандартне відхилення; ДІ – довірчий інтервал.

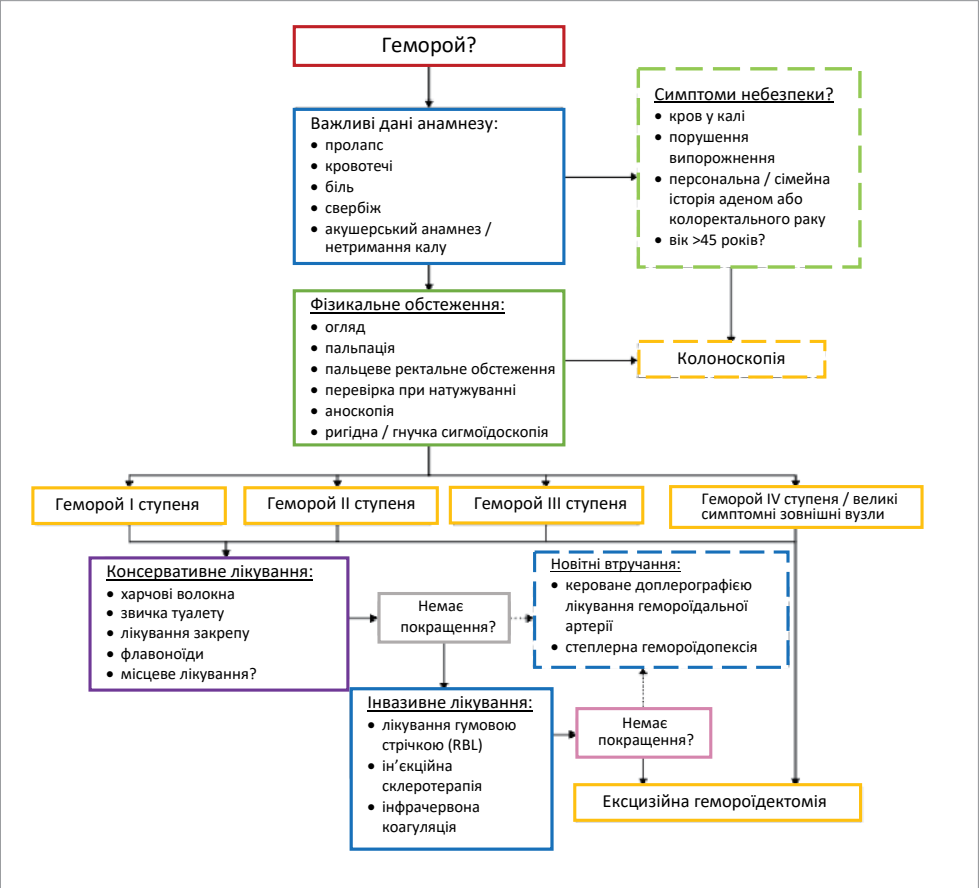


Рис. 3 Алгоритм діагностики та лікування гемороем (адаптовано за Jakubauskas M. et al.) [3]

через 24 год, 7 і 14 днів після операції (рис. 1). Протибольовий ефект сукральфату виявився таким виразним, що істотно зменшувалося застосування диклофенаку й опіоїдного анагетика петицина для полегшення болю. Крім того, сукральфат прискорював швидкість загоєння ран (за даними спостереження – до 28 днів після операції) (рис. 2). Місцеве застосування сукральфату після гемороїдектомії усуває біль, поліпшує загоєння ран і економить використання інших анагетиків. Застосування препаратів Репарон Гербал не потребує спеціальних

навичок. Рекомендовано 1 або 2 р/день наносити мазь на шкіру навколо анального отвору, якщо можливо після дефекації та прийняття сидячої ванни, чи вводити незначну кількість мазі (≈1-2 см) за допомогою аплікатора, що додається в комплекті. При застосуванні супозиторіїв рекомендовано 1-2 р/день вводити 1 супозиторій Репарону Гербал у пряму кишку (якщо можливо, після прийняття сидячої ванни). Якщо консервативна терапія не надає полегшення або геморой переходить у III-IV ступінь, слід розглянути інвазивні методи лікування (рис. 3).

Таблиця. Класифікація гемороем за Голігером	
Внутрішній	Виявляється вище зубчастої лінії
I ступеня	Гемороїдальні вузли без пролапсу
II ступеня	Гемороїдальні вузли із пролапсом, який вправляється без втручання
III ступеня	Гемороїдальні вузли із пролапсом, який потребує ручного вправлення
IV ступеня	Гемороїдальні вузли, які не вправляються
Зовнішній	Виявляється нижче зубчастої лінії

Амбулаторні процедури

Лікування гумовою стрічкою (RBL) найкраще підходить для пацієнтів, які мають внутрішній геморої II-III ступенів. Під час процедури гумки накладаються біля основи гемороїдального вузла, але вище зубчастої лінії, викликаючи в такий спосіб ішемію, некроз і фіброз сполучної тканини стінки прямої кишки. RBL протипоказано пацієнтам із коагулопатіями чи з ослабленим імунітетом. Ускладнення є нечастими, але можуть включати біль, затримку сечі й уповільнену кровотечу. Повідомлялося про випадки сепсису чи навіть смерті після RBL [11].

Склеротерапія може бути виконана при гемороїдальних вузлах I-II ступенів. Її можна робити навіть в умовах антикоагуляції, якщо неможливо відмінити чи нейтралізувати. Склерозувальний розчин (5% фенол у мигдальній або рослинній олії чи тетрадецилсульфат натрію) вводять в основу ніжки гемороїдального вузла, що зумовлює фіброз і фіксацію гемороїдального вузла. Ускладнення також є рідкісними та найчастіше спричинені неправильним вибором місця ін'єкції. Спостерігається збільшення частоти урологічних ускладнень за використання цієї терапії для лікування переднього геморою [3].

Інфрачервона коагуляція використовує інфрачервоне світло, щоб спричинити нагрівання та некроз гемороїдальної тканини. Цей спосіб також найбільше підходить для геморою I і II ступенів. Процедура досить безпечна, але можливі незначні побічні явища, як-от мінущий біль або мінімальна ректальна кровотеча, тенезми чи відчуття дискомфорту. Про серйозні ускладнення не повідомлялося [12].

В метааналізі MacRae та співавт. [13] дійшли висновку, що RBL є кращим за склеротерапію методом лікування геморою I-III ступеня при зіставному рівні ускладнень. Пацієнти, яких лікували методами склеротерапії або інфрачервоної коагуляції, частіше потребували подальшого лікування, ніж ті, кого лікували методом RBL.

Хірургічні методи

У випадках великого симптомного зовнішнього геморою і внутрішнього пролапсу неврахованих (IV ступеня) гемороїдальних вузлів найкраще виконувати **ексцизійну гемороїдектомію** за відкритою (Міллгана – Моргана) або закритою (Фергюсона) технікою. Ця операція проводиться шляхом розтину та видалення гемороїдальної тканини з подальшим перев'язуванням судинної ніжки. Вважається, що обидві методики характеризуються дуже низькою частотою рецидивів. Однак найбільшим недоліком є сильний післяопераційний біль, який може тривати від 3 до 4 тиж і довше [3].

Стептерна (скобкова) гемороїдоексія як варіант лікування внутрішнього геморою виконується за допомогою спеціального пристрою – циркулярного степлера. Цей метод є менш болісним за ексцизійну гемороїдектомію, однак повідомлялося про небезпечні для життя ускладнення.

Крім того, частота рецидивів після цієї процедури вища, ніж після гемороїдектомії. Значна частка пацієнтів скаржиться на тривалі тенезми та порушення випорожнення після степлерної гемороїдоексії [14].

Лікування гемороїдальних артерій під контролем доплерографії (DG-HAL) є ще одним малоінвазивним варіантом, проте у великому порівняльному РКД показано, що після завершення лікування методом RBL (що іноді потребує 2 або 3 сеансів) частота рецидивів через 1 рік була такою самою, як і після DG-HAL, але менший біль і дискомфорт пов'язувалися із RBL. Лікування гумовою стрічкою також виявилось економічно ефективнішим [15].

ВИСНОВКИ

- Першою лінією лікування геморою I-II ступенів є консервативна терапія. Зокрема, в клінічних дослідженнях переконливо доведено ефективність місцевого застосування сукральфату (основний активний компонент у супозиторіях та мазі Репарон Гербал).
- Останні РКД свідчать про те, що здебільшого RBL має бути першим методом вибору інвазивного лікування за внутрішнього геморою. Якщо це не виходить, ексцизійна гемороїдектомія забезпечує ефективне полегшення симптомів.
- Склеротерапія є варіантом для осіб із високим ризиком кровотечі після RBL. Перев'язування гемороїдальних артерій під доплер-контролем і степлерна гемороїдоексія – можливі альтернативи першому чи другому варіанту.
- Пацієнтам із великим зовнішнім гемороєм і гемороєм IV ступеня показана ексцизійна гемороїдектомія, але біль після операції може тривати до 4 тиж і довше. За даними нового метааналізу, сукральфат ефективно полегшує післяопераційний біль і сприяє швидкому загоєнню ран після гемороїдектомії.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Ігор Петренко

37

Сукральфат **Календула** **Гамамеліс** **Ромашка**

Репарон Гербал

Призначений для полегшення симптомів геморою та пов'язаних з ним ускладнень (екзема, тріщини прямої кишки)

Супозиторії №10

1-2 рази на день вводити 1 супозиторій Репарон Гербал у пряму кишку

Мазь ректальна 25 г

1 або 2 рази на день наносити мазь на шкіру навколо анального отвору, або вводити невелику кількість мазі (1-2 см) за допомогою аплікатора

Сертифікат відповідності № UA.TR.098.0236-19 від 18.03.2019. Детальна інформація міститься в інструкції для застосування медичного виробу. Побічні реакції: алергія, печіння тощо. Умови відпуску – без рецепта. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. Виробник: ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина. Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38.

EGIS



Гінекологічні й акушерські патології як наслідок психоневрогенних розладів і впливу негативних факторів довкілля

Гінекологічно-акушерські патології зазвичай мають мультифакторну природу, але в патогенезі багатьох із них ключову роль відіграють нейроендокринні порушення та психоневрогенні розлади, що відбуваються на тлі несприятливого впливу зовнішнього середовища. Ці фактори негативно відображаються на регуляторній осі від гіпоталамуса до гіпофіза, а також створюють умови для дисфункціональних розладів. Розглянемо декілька з таких патологій: ендометріоз (як генітальний, так і екстрагенітальний) та невиношування вагітності.

Ендометріоз: етіопатогенез і напрями лікування генітального варіанта патології



«Ендометріоз – глобальна проблема, на яку страждають ≈200 млн жінок у всьому світі. Найчастіше патологію діагностують у віці 25-34 роки, але з появи перших симптомів до встановлення діагнозу минає

зазвичай >8 років», – розпочала свою доповідь на вебінарі «Ендометріоз як хронічна патологія. Клінічні маршрути вибору консервативної та хірургічної тактики» старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор **Наталія Феофанівна Захаренко**. Вебінар відбувся 29 серпня за технічної підтримки Українського медичного междисциплинарного альянсу HealthHUB (м. Київ).

Наталія Феофанівна підкреслила, що сьогодні це захворювання вважають епігенетичним, пов'язаним з екологічним станом навколишнього середовища та стресом, а саме психоневрогенними станами. Стрес і потрапляння до організму значної кількості ксенобіотиків спричиняє надмірне утворення вільних радикалів із патологічними наслідками на клітинному рівні, що зумовлює формування осередків запалення, які включають надмірну експресію генів, котрі кодують ароматазу й циклооксигеназу-2 (ЦОГ).

Основою патогенезу ендометріозу вважають розвиток резистентності до прогестерону, що спричиняє підвищену активність естрогену (зміна чутливості рецепторів, формування чутливіших дериватів естрогенів тощо), запалення, появу больових симптомів (за патологічного процесу збільшується як кількість ноцицепторів, так і їхня чутливість до прозапальних речовин у перитонеальному середовищі), розвиток безпліддя (Ash S.H. et al., 2015).

Діагноз ендометріозу може бути встановлено без гістологічного підтвердження та візуалізації під час лапароскопії. Припустити захворювання можна в жінок, у котрих спостерігаються хронічний тазовий біль (≥6 міс), біль у дні менструації, який впливає на активність та якість життя, біль під час або після статевих актів, гастроінтестинальні симптоми, пов'язані з менструацією, циклічний біль у кишечнику, симптоми з боку сечостатевої системи, пов'язані з менструацією, наприклад біль під час сечовипускання, кров у сечі, безпліддя в комбінації зі щонайменше 1 із вищезазначених симптомів.

У нашій країні діє клінічний протокол щодо ведення пацієнток із генітальним ендометріозом, затверджений у 2016 році,

згідно з яким хворобу слід розглядати як хронічну, що потребує розробки плану довгострокового лікування з максимальним використанням медикаментозної терапії для запобігання повторним хірургічним втручанням. Місце гормональної терапії є домінуючим. Її можна використовувати як консервативну емпіричну терапію за наявності симптомів та як ад'ювантну терапію (для передопераційної підготовки, запобігання рецидивам у післяопераційному періоді).

І в цьому випадку саме дієногест – препарат першої лінії для лікування ендометріозу відповідно до міжнародних та вітчизняних рекомендацій, адже він має потужні антипроліферативні, протизапальні, антиангіогенні властивості (Lazzen L. et al., 2010; Petraglia F. et al., 2012). Застосування дієногесту забезпечує покращення якості життя хворих, зменшення болю та об'єму ендометріодних осередків, кількості рецидивів у післяопераційному періоді. І все це на тлі прийнятної профілю безпеки за тривалого використання.

Найпоширеніший варіант ендометріозу – ендометріома, яка часто має субклінічний перебіг; рекомендації щодо її лікування представлено в таблиці.

Зрозуміло, що будь-яке хірургічне втручання зумовлює зниження оваріального резерву. У хворих із видаленням двобічних ендометріом в анамнезі спостерігається зниження оваріального резерву практично вдвічі, що не залежить від віку пацієнток. Неоперовані ендометріоми не впливають на результати ДРТ, але чинять не менш травмуючу дію на оваріальний резерв порівняно з операцією (Cossia M.E. et al., 2018). Зменшення оваріального резерву відбувається через формування запального оточення, що спричиняє фіброз і втрату кортексоспецифічної стромы (Kitajima M. et al., 2014). Під час проведення попередніх досліджень учені з'ясували, що медикаментозне лікування ендометріозу з використанням дієногесту значно зменшує діаметр ендометріоми та пов'язаний з нею біль, тоді як оваріальний резерв, імовірно, зберігається зі значним збільшенням кількості астральних фолікулів і без суттєвої зміни рівня антимюллерового гормону (Muzi L. et al., 2019).

Сьогодні на фармацевтичному ринку представлено багато генеричних препаратів дієногесту, зокрема Мітрен, який містить

італійську мікронізовану субстанцію з унікальним контролем поліморфізму кристалічної решітки. Препарат виготовляється іспанською фармацевтичною компанією Laboratorios Leon Farma S.A.

Висновки з доповіді Н.Ф. Захаренко:

1. Хірургічне втручання не впливає на патогенез ендометріозу. Ендометріоз – це запальне захворювання; його слід розглядати як хронічну хворобу, що потребує тривалого лікування.

2. За наявності дисменореї завдання полягає у мінімізації кількості менструацій, інтенсивності кровотечі та створенні умов простогестагенового (децидуалізованого) середовища.

3. Розпочинати медикаментозну терапію можна без попереднього гістологічного підтвердження діагнозу та застосовувати так довго, наскільки це можливо й необхідно.

4. Медикаментозна терапія – метод першої лінії терапії болю, асоційованого з ендометріозом.

5. Дієногест спеціально розроблено для лікування ендометріозу; він є ефективним, характеризується хорошою переносимістю в разі тривалого застосування, в т. ч. з метою запобігання рецидивам ендометріозу, причому не лише генітального, а й екстрагенітального.

Ендометріоз кишечника як найчастіша форма екстрагенітального ендометріозу



Тему екстрагенітального ендометріозу висвітлює професор кафедри хірургії №1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук **Михайло Петрович Захараш**, котрий

зазначив, що осередки ендометріозу можуть розвиватися в шлунково-кишковому тракту, сечостатевих шляхах, на шкірі, післяопераційних рубцях, у легенях, плеврі тощо. Скарги хворих виникають перед і під час менструації (синхронно із циклічними змінами в ендометрії). Ендометріоз прямої

кишки є найчастішим різновидом екстрагенітального ендометріозу; його частка серед усіх випадків сягає 70%. Безпосередня причина розвитку захворювання – контактно чи гематогенне (рідше) поширення та подальше поширення клітин ураженої ендометріозом слизової оболонки матки на серозну оболонку прямої кишки. В разі прогресування ендометріозу прямої кишки ендометрій може проростати вглиб м'язового шару чи поширюватися серозним шаром, циркулярно охоплюючи кишку. Співвідношення стромы й епітеліальних клітин в осередках ураження може суттєво відрізнятись. Надмірна кількість стромы створює підвищений ризик трансформації ендометріозу в саркому.

Розвиток ендометріозу кишечника свідчить про пізню діагностику захворювання, коли патологічний процес поширюється зі статевих органів на суміжні системи, що спричиняє порушення їхніх функцій.

Виявлення ендометріозу кишечника передбачає проведення активного консервативного, а за відсутності ефекту – й хірургічного лікування, адже:

- відбувається подальше прогресування генітального ендометріозу;

- підвищується ймовірність занесення ендометрію до інших органів;

- посилюється вrostання ендометрію в навколишні органи та тканини (в стінку кишки, сечовід, сечовий міхур, плевру, бронхи, кістки).

Медикаментозне лікування цього виду патології передбачає монотерапію прогестагенами, що використовують як препарати першої лінії, причому можливе проведення терапії прогестагенами в безперервному режимі для досягнення атрофії залозистого епітелію і зменшення вираженості стромального компонента. Згідно з міжнародними рекомендаціями, препаратом першої лінії для тривалого лікування ендометріозу є дієногест (Мітрен). Дієногест має хорошу переносимість, сприятливий профіль безпеки; йому притаманні антиандрогенна активність і мінімальний вплив на метаболізм гормонів, вуглеводів і ліпідів. Також рекомендоване застосування нестероїдних протизапальних препаратів у пацієнток з ендометріозом для ліквідації больового синдрому. Ці засоби можуть бути призначені для нетривалого використання (до 3 міс) за відсутності протипоказань (самостійно чи в поєднанні з гормональною терапією першої лінії).

За відсутності лікувального ефекту консервативної терапії показано хірургічне втручання. Безпосередніми показаннями для нього є хронічний тазовий біль, ознаки кишкової непрохідності та циклічні виділення крові з анусу. Обсяг оперативного втручання залежить від розповсюдженості патологічного процесу; може варіювати від «збривання» осередку до сегментарної резекції кишечника з накладанням анастомозу. Пріоритетним є виконання хірургічних втручань з лапароскопічного доступу з метою не лише визначення поширеності процесу, а й видалення ендометріозних зон та виконання (за потреби) резекції уражених ділянок товстої кишки.

Ще одна патологія, зумовлена стресами та негативним впливом навколишнього середовища, – проблема невиношування вагітності, самовільне її переривання на різних строках гестації.

Таблиця. Медикаментозна та хірургічна терапія ендометріом: італійські рекомендації (Busaca M. et al., 2018)

Рекомендація	Рівень рекомендації	Сила доказів
Прогестини та КОК* – найефективніші в зменшенні болю в пацієнток з ендометріомами	III	A
Хірургічне лікування ендометріом показано за наявності клінічних симптомів, відсутності відповіді на медикаментозну терапію, збільшення розміру кісти чи за її наявності діаметром >3 см у жінок із безпліддям	VI	B
При проведенні хірургічного видалення ендометріом у жінок із безпліддям необхідно враховувати вік	VI	C
Наявність ендометріом не є протипоказанням до ДРТ/ІКСІ	VI	C
Примітки: * КОК (комбіновані оральні контрацептиви) не мають схвалених показань для лікування ендометріом; ДРТ – допоміжні репродуктивні технології; ІКСІ – інтрацитоплазматична ін'єкція сперматозоїдів.		

Профілактика невиношування на тлі недостатності лютеїнової фази менструального циклу



На науково-практичній конференції «Жінка та війна: формули виживання. Частина XII», що відбулася 26 вересня, доповідь представила **провідний науковий співробітник відділу малоінвазивної хірургії**

Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами (м. Київ), доктор медичних наук **Олена Олегівна Литвак**. Вона нагадала, що невиношування – самовільне переривання вагітності в різні строки зачаття (з 1-го дня останньої менструації до 37-го тижня вагітності). Звичне невиношування вагітності зустрічається із частотою від 5 до 10%. Ця проблема є багатофакторною та включає як чоловічий, так і жіночий фактор.

Виокремлюють такі групи факторів, що спричиняють невиношування:

- генетичні;
- ендокринологічні;
- екстрагенітальна патологія;
- імунологічні;
- гематологічні;
- патологія вагітності;
- патологічні зміни матки;
- інфекційні.

Найчастіша причина самовільного переривання вагітності в ранні строки – неповноцінна / недостатня лютеїнова фаза менструального циклу, що розвивається внаслідок нейроендокринних і психоневрогенних факторів, впливу навколишнього середовища, первинної / вторинної недостатності яєчників, інфекційної патології чи травм ендометрію.

Виокремлюють 2 типи недостатності лютеїнової фази:

- 1) розвивається за неадекватної секреторної трансформації ендометрію; пов'язана зі зниженням ендокринної функції жовтого тіла / гіпофіза;
- 2) обумовлена патологічними змінами різного ступеня рецепторного апарату ендометрію на тлі нормальної секреції прогестерону.

Обидва типи можуть зумовити незворотні порушення розвитку плідного яйця та ранні репродуктивні втрати.

Ця патологія пов'язана з нейроендокринною регуляцією, а найважливішим агентом, що підтримує вагітність, є прогестерон, а саме його імуномодулювальна функція. Цей гормон блокує імунні механізми відповіді материнського організму на чужорідні тканини плода за рахунок зниження синтезу PIBF (прогестеронз-індукованого блокувального фактора), який контактує з лімфоцитами крові матері. Загалом прогестерон забезпечує перетворення секреторної строми ендометрію на децидуальну тканину, яка продукує екстрацелюлярний матрикс, а також знижує його імунну відповідь збереженням балансу між активацією й інгібуванням цитокінів і ростових факторів під час інвазії трофобласту в ендометрій.

Основною профілактикою невиношування є прегравідарна підготовка за допомогою прогестерону, за якої відбуваються формування повноцінної секреторної фази та створення умов для «вікна імплантації».

Згідно із сучасними рекомендаціями Європейської асоціації репродуктологів (2019) профілактичний прийом прогестерону рекомендовано жінкам, у яких є такі фактори ризику:

- наявність в анамнезі самовільних абортів і передчасних пологів (до 34-го тижня вагітності);
- втрата вагітності в II триместрі в анамнезі (з 16-го тижня);
- за результатами трансвагінального ультразвукового дослідження, проведеного між 16-м і 24-м тижнями, довжина шийки матки становить ≤ 25 мм;
- ризик формування плацентарної дисфункції.

На вітчизняному ринку з'явився препарат Прогинорм Геста – вагінальні супозиториї, що містять мікронізований прогестерон. За рекомендаціями європейських професійних асоціацій його використовують для профілактики передчасних пологів і невиношування при істмікоцервікальній, а також плацентарній недостатності.

За 3 роки (2019-2021 рр.) в Україні також було проведено декілька клінічних досліджень з вивчення ефективності препарату Прогинорм Геста порівняно із препаратом Утрожестан. Учені дійшли висновку, що призначення препарату Прогинорм Геста зумовило зменшення на 21,6% розвитку плацентарної недостатності на тлі браку лютеїнової фази. Комплаєнс до лікування пацієнтками, які застосовували препарат Прогинорм Геста, перевищив (на 18%) показники хворих, котрі приймали Утрожестан (Камінський В.В. та ін., 2018; Лебедюк В.В. та ін., 2020).

Отже, фактори навколишнього середовища і підвищений вплив психоемоційного стресу можуть бути сприятливим тлом для розвитку багатьох гінекологічно-акушерських патологій, зокрема ендометріозу та невиношування вагітності.

За ендометріозу медикаментозне лікування дієногестом – терапія першої лінії. Він ефективно зменшує біль, запобігає рецидивам ендометріозу (як генітального, так і екстрагенітального). В разі відсутності лікувального ефекту консервативної терапії показано хірургічне втручання, але воно не впливає на патогенез захворювання.

Основною профілактикою невиношування, що відбувається на тлі браку лютеїнової фази менструального циклу, є прегравідарна підготовка за допомогою прогестерону, що створює умови для формування «вікна імплантації» та рекомендована жінкам групи ризику.

Підготувала **Юлія Котикович**



Мітррен

дієногест 2 мг

Біоеквівалентність доведена клінічно*

Концентрація дієногесту в плазмі (нг/мл)

Час (години)

Оригінальний дієногест

Мітррен 2 мг

Мітррен вироблений з мікронізованої субстанції

по 1 таблетці

щодня без перерви

приблизно в один і той же час

незалежно від вживання їжі

МІТРЕН (MITREN). Склад, діюча речовина: дієногест; 1 таблетка містить дієногесту 2 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Показання.** Лікування ендометріозу. **Протипоказання.** Венозна тромбоемболія в активній формі. Артеріальні або кардіоваскулярні захворювання нині, або в анамнезі (наприклад, інфаркт міокарда, цереброваскулярна подія, ішемічна хвороба серця). Цукровий діабет з ураженням судин. Тяжкі захворювання печінки нині або їх наявність в анамнезі, поки показники функції печінки не повернуться до норми. Пухлини печінки нині або в анамнезі (доброякісні або злоякісні). Відомі або підозрювані злоякісні пухлини, залежні від статевих гормонів. Вагінальна кровотеча нез'ясованої етіології. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого з компонентів препарату. **Побічні реакції.** Часто (від $\geq 1/100$ до $<1/10$): підвищення маси тіла, пригнічений настрій, порушення сну, нервозність, зниження лібідо, зміни настрою, головний біль, мігрень, нудота, біль у животі, метеоризм, здуття живота, блювання, акне, алопеція, біль у спині, дискомфорт у молочних залозах, кіста яєчників, припливи, маткові/вагінальні кровотечі, в т.ч. кровомазання, астенічні стани, дратівливість. **Особливості застосування.** Застереження. Оскільки Мітррен – препарат, що містить тільки прогестоген, вважається, що особливі застереження та заходи безпеки щодо застосування прогестинівмісних препаратів також стосуються цього препарату, хоча не всі застереження та запобіжні заходи ґрунтуються на відповідних результатах клінічних досліджень саме цієї речовини. **Спосіб застосування та дози.** Для перорального застосування. Приймати по 1 таблетці щодня без перерви у застосуванні препарату приблизно в один і той же час, заливаючи невеликою кількістю рідини. Таблетки можна приймати незалежно від вживання їжі. Таблетки слід приймати регулярно, незалежно від менструальної кровотечі. Як тільки таблетки з однієї упаковки закінчилися, починати приймати таблетки з наступної упаковки, не роблячи перерви у застосуванні лікарського засобу. Прийом препарату можна розпочати у будь-який день менструального циклу. Застосування будь-яких гормональних контрацептивів слід припинити перед початком терапії препаратом Мітррен. Якщо необхідна контрацепція, слід додатково застосовувати негормональний метод запобігання вагітності (наприклад, бар'єрний метод). **Термін придатності.** 3 роки. Реєстраційне посвідчення: UA/17523/01/01. Наказ МОЗ №2852 від 23.12.2021. Детальна інформація про фармакологічні властивості, клінічні характеристики, спосіб застосування та дози, побічні реакції, взаємодія з іншими лікарськими засобами, інші види взаємодій та інші властивості міститься в повній інструкції для медичного застосування препарату Мітррен. Цей інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. Перелік інформаційних посилань: * Study No.: 2011-2559 Mean Plasma Dienogest Concentration Versus Time Curves.

Заявник: ЗАТ «Фармліга», Литовська Республіка, м. Вільнюс, вул. Мейстру, 9, LT-02189 www.farmlyga.lt

Виробник: Laboratorijas Leon Farma S.A., Полігоно Індустріал Наватехера, вул. Ла Вальєра б/н, Вільяламбре, Леон, Іспанія

Представництво в Україні: «УАБ «ФАРМЛІГА»», 07300, Київська обл., м. Вишгород, вул. Шолуденка, 1, Email: info@farmlyga.lt

І.М. Юрчишак, лікар-гематолог вищої категорії, завідувачка консультативної поліклініки
ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», м. Львів

Вплив дефіциту заліза на організм, його профілактика та лікування

Залізо вважається одним із найнеобхідніших мікронутрієнтів. В організмі дорослої людини міститься ≈3-5 г заліза (40-50 мг/Fe/кг). Основна його функція (транспортування кисню) пов'язана зі здатністю брати участь у формуванні гемоглобіну, а в складі гемоглобіну – зворотню зв'язувати кисень для його перенесення до всіх органів і тканин. Отже, залізодефіцит (ЗД) спричиняє порушення цього процесу, а також зумовлює розвиток гіпоксії.



І.М. Юрчишак

Залізо бере безпосередню участь у формуванні міоглобіну, основна функція якого полягає у формуванні запасу кисню для роботи м'язів, а також сприяє внутрішньоклітинному транспорту кисню в умовах аеробного метаболізму. Крім того, залізо міститься в білках, які регулюють процеси клітинного дихання, цикл Кребса, синтез ДНК; каталізує процеси транспорту електронів, окислення та відновлення органічних субстратів, є обов'язковим компонентом багатьох гемопротеїнів, металопроїнів, ензимів, що беруть участь у різних метаболічних процесах організму.

Нестача заліза – найпоширеніший харчовий розлад та єдиний дефіцит поживних речовин, що суттєво поширений у промислово розвинутих країнах. Глобальна мета Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) до 2025 р. у харчовій сфері спрямована на зменшення частоти анемії у жінок репродуктивного віку до 50%.

Потреба в залізі визначається фізіологічними втратами та витратою в процесі зростання. В нормі в організмі підтримується баланс між надходженням і втратами заліза. У здорової дорослої людини потреба в залізі становить 15-20 мг/добу; ≈90% заліза, що надходить до кісткового мозку й інших органів, є ендогенним, яке вивільняється під час розпаду еритроцитів у макрофагах ретикулоендотеліальної системи селезінки та печінки.

Отже, ЗД негативно впливає на всі основні метаболічні процеси, в т. ч. на синтез таких макроергічних сполук, як АТФ.

Причиною ЗД і розвитку залізодефіцитної анемії (ЗДА) є порушення балансу витрат заліза та його надходження до організму, яке спостерігається за різних фізіологічних і патологічних станів.

Анемія – стан, що характеризується зниженням концентрації гемоглобіну: <130 г/л у чоловіків і <120 г/л у жінок (ВООЗ).

За даними ВООЗ, дефіцит заліза різного ступеня вираженості трапляється майже в 4 млрд осіб, а ЗДА – майже в 2 млрд.

Отже, ЗДА є найпоширенішим захворюванням у світі та найчастішою серед анемії (80-90%):

- щорічний темп приросту анемії складає 6,6%;
- за останні 15 років частота анемії у дорослого населення збільшилася в 2,5 рази;
- в літніх людей поширеність анемії становить 10-12% і збільшується з віком, наближаючись до 50%;
- серед госпіталізованих гематологічних хворих анемію мають 20-80%.

Етіологія ЗДА

Основні фактори розвитку ЗДА:

- хронічна втрата крові (рясні менструації, післяпологові кровотечі);
- зменшення абсорбції заліза;
- гемоліз еритроцитів;
- підвищене споживання заліза організмом (вагітність).

У розвитку дефіциту заліза в організмі людини виокремлюють стадійність:

- 1 схильність до розвитку дефіциту заліза;
- 2 передлатентний дефіцит заліза;
- 3 латентний дефіцит заліза (залізодефіцитний еритропоез);
- 4 ЗДА [2, 6].

Схильність до розвитку дефіциту заліза (або оцінка факторів ризику ЗДА) наведено в документах «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Залізодефіцитна анемія» (2015), «Залізодефіцитна анемія. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах» (2015).

Передлатентний дефіцит заліза пов'язаний з виснаженням його тканинних запасів. На цій стадії немає жодних характерних патологічних лабораторних ознак. Однак можна визначити підвищення абсорбції Fe^{3+} в шлунково-кишковому тракті (ШКТ), яка може перевищувати 50% (у нормі складає 10-15%). Клінічних проявів немає.

Латентний дефіцит заліза (залізодефіцитний еритропоез) часто називають передстадією ЗДА – «анемією без анемії». Характеризується дефіцитом заліза в тканинах та зменшенням його транспортного фонду, зокрема зниженням рівня феритину; показники крові змінені мало; високим значенням трансферину та залізозв'язувальної здатності сироватки крові, низьким насиченням трансферину залізом.

Клінічна картина обумовлена трофічними порушеннями (сухість шкіри, ламкість волосся, гіперпігментація шкіри ліктьових та колінних ділянок), астеновегетативним синдромом та іншими ознаками сидеропенічного синдрому.

До ймовірних факторів ризику ЗДА належать:

- належність до групи людей, яким притаманний дефіцит заліза: вагітні, жінки фертильного віку (внаслідок втрати крові з менструаціями), матері юного віку, жінки, котрі багато народжували;
- стани, що зменшують усмоктування заліза: хвороби кишечника, виразка, інфікування *Helicobacter pylori*, медикаменти, медичні втручання (антациди, блокатори H_2 -рецепторів, інгібітори протонної помпи, тривале застосування нестероїдних протизапальних препаратів – НПЗП);
- стани, за яких збільшуються втрати крові: рясні менструальні кровотечі, запальні процеси в кишечнику, глистяні інвазії, ерозивний гастрит, застосування лікарських засобів, що збільшують ризик шлунково-кишкової кровотечі.

До другорядних факторів ризику ЗДА належать низький соціально-економічний статус, післяпологовий період, вегетаріанство. **Симптоми ЗД** можуть бути неспецифічними та з'являтися у вигляді втоми, утруднення концентрації уваги, проблем зі сном, а також зниження фізичних можливостей, що пов'язують з іншими причинами – перевтомою, стресом, соматичними захворюваннями. Насторожити лікаря мають задишка, особливо під час фізичного навантаження, частий головний біль, сонливість, запаморочення, шум у вухах, порушення смакових звичок (бажання їсти глину, вапно, крейду), утруднення під час ковтання, прищвиджене серцебиття, болі в ділянці серця, субфебрильна температура тіла, а також блідість шкіри, слизових оболонок, блакитність склер, хейлоз, койлоніхія, згладженість поверхні язика (за тяжких форм з'являються ділянки почервоніння неправильної форми). В дітей можуть

спостерігатися послаблення уваги, порушення поведінки, затримка росту, відставлення у розумовому та фізичному розвитку.

Причина ЗДА та залізодефіцитних станів – хронічне ускладнення патологічних станів, пов'язаних із:

- недостатнім надходженням заліза з нутрієнтами (мальнутриція), та/або
- порушенням травлення (мальабсорбція), та/або
- крововтратою (менструації, крововтрата із ШКТ, гематомна кровоточивість), та/або
- підвищенням потреби в залізі (вагітність і лактація; швидке зростання (недоношеність, підлітковий вік), інтенсифікація фізичної активності).

Розподіл анемії у кардіологічних хворих:

- ішемічна хвороба серця – 10-30%;
- хронічна серцева недостатність – 40-60%.

До групи ризику щодо розвитку ЗДА/ЗД належать жінки з багатоплідною вагітністю або багатоводдям, нетривалим періодом між вагітностями; донори; підлітки, які виростили за рік на ≥ 10 см; особи літнього віку; жінки фертильного віку зі значними менорагіями. Слід усвідомлювати, що наявність ЗДА/ЗД – це ризик загострення хронічної серцевої недостатності, ішемічної хвороби серця, зниження толерантності до фізичного навантаження через недостатність кисню, що зумовлює дистрофічні чи атрофічні зміни в різноманітних органах і тканинах. Школярі та студенти із ЗДА/ЗД спостерігають зниження працездатності та здатності до концентрування, появу незадовільних оцінок або академічної заборгованості. В осіб літнього віку недостатнє живлення киснем клітин головного мозку може спричинити деменцію, тому потрібно враховувати ймовірність наявності ЗДА/ЗД майже в усіх пацієнтів, які звертаються до сімейного лікаря.

Тривалість латентного ЗД залежить від тривалості причин, які його зумовлюють; у разі кровотечі – від її тривалості та інтенсивності, своєчасності й діагностики гінекологічних, проктологічних проблем тощо.

Діагностичні критерії ЗД і ЗДА

Дуже важливо вчасно встановити причини залізодефіцитного стану, а також провести його корекцію. В деяких випадках причини розвитку анемії є очевидними для лікаря. Наприклад, коли йдеться про анемію у вагітних (за відсутності додаткових патологій).

Якщо причину дефіциту заліза не з'ясовано, необхідно здійснювати додаткові обстеження. В кожному конкретному випадку вони будуть індивідуальними; призначаються лікарем з огляду на клінічну картину.

Якщо є підозра на те, що анемія спричинена хронічною кровотечею, дослідження можуть включати діагностику ШКТ: стравоходу, шлунка, дванадцятипалої кишки, товстого кишечника.

Коли йдеться про діагностику ЗДА, першочергове значення мають саме лабораторні дослідження. Найважливіший лабораторний критерій – рівень сироваткового феритину (в нормі – 58-150 мкг/л; зниження <15 мкг/л свідчать про наявність ЗД, навіть якщо інші показники в нормі, через компенсаторну підтримку рівня заліза з депо).

Під час діагностики ЗД визначають також рівень гемоглобіну, еритроцитів, показник гематокриту, відсоток (коефіцієнт) насичення трансферину залізом (визначає стан транспортного пулу Fe , в нормі – 30-45%, при ЗД завжди <20%), еритроцитарні індекси (MCV – середній обсяг еритроциту, норма – 83-97 фл, MCH – середній уміст гемоглобіну в еритроциті, норма – 27-31 пг, MCHC (середня концентрація гемоглобіну в еритроцитарній масі, норма – 32-36 г/дл, RDW (діапазон розподілу еритроцитів за об'ємом), інші лабораторні дослідження (електрофорез гемоглобіну, аналіз калу на наявність гемоглобіну тощо). Доцільним вважається визначення еритропоєтину. Менш достовірними є рівень сироваткового заліза та загальна залізозв'язувальна здатність сироватки.

Проте сучасним золотим стандартом діагностики ЗД/ЗДА є визначення рівня феритину. Саме знижена концентрація феритину в сироватці (<12 нг/мл) – маркер дефіциту заліза, навіть якщо показники клінічного аналізу крові (гемоглобін, еритроцити) перебувають у межах норми. Саме тому в усіх погоджувальних документах рівень феритину є основою для встановлення діагнозу ЗД.

Розвиток анемії також можуть спричинити лікарські засоби. Наприклад, відомі випадки, коли терапія хворих на СН інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту й блокаторами рецепторів ангіотензину зумовлювала зниження продукції та активності ангіотензину, що спричиняє зменшення біосинтезу еритропоєтину, зниження відповіді на нього, порушення захоплення еритропоєтину кістковим мозком. Водночас використання зазначених препаратів зумовлює зниження показника інсуліноподібного фактора росту, а також вивільнення заліза з ретикулоендотеліальної системи, гальмування катаболізму пептиду, що зменшує проліферацію ретикулоцитів.

Своєю чергою, НПЗП і тиреостатики (тіамазол) зумовлюють безпосередній мієлотоксичний ефект із пригніченням функції кісткового мозку, тоді як антисекреторні (блокатори протонної помпи, блокатори H_2 -гістамінових рецепторів) антацидні препарати спричиняють порушення відновлення тривалентного заліза (з їжі) до двовалентного (Caramelo, 2007).

Певні особливості має анемічний синдром у літніх людей. Залізодефіцитний стан супроводжується раннім зниженням гломерулярної фільтрації, порушенням секреції ниркового еритропоєтину, еритропоєтин-резистентністю (підвищення показника еритропоєтину) в 24,5% хворих на анемію та СН.

Згідно з Уніфікованим клінічним протоколом первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги хворим на ЗДА проводять оцінювання щодо наявності факторів ризику. Якщо такі фактори виявлено, збирається анамнез і проводиться фізикальний огляд. Необхідне також додаткове опитування жінки (віком від менархе до менопаузи) для виявлення аномальних маткових кровотеч. У разі встановлення діагнозу ЗДА обов'язковим є проведення діагностичного пошуку ймовірного джерела кровотечі.

Відповідно до чинних міжнародних норм, за підозри на ЗДА/ЗД насамперед необхідно дізнатися рівень феритину, тобто скринінг

ЗДА/ЗД полягає у визначенні вмісту сироваткового феритину в осіб, які належать до груп ризику розвитку цієї патології. Проте наші сімейні лікарі не мають такої можливості, тому рівень феритину, сироваткового заліза визначають лікарі, котрі надають спеціалізовану допомогу. Вирішити цю проблему можливо лише в разі державної підтримки, розроблення спеціальної державної політики, спрямованої на раннє виявлення ЗД/ЗДА.

Прояви та особливості перебігу ЗДА в певних категоріях пацієнтів

Основні причини ЗДА – неповноцінне харчування, кровотечі та мальабсорбція заліза. Оскільки одна із причин розвитку ЗД – аліментарний фактор, необхідно насамперед вжити заходів щодо корекції дієти пацієнта, а також збагатити його раціон.

За даними Британського товариства гастроентерологів (BSG, 2011), анемія може проявлятися гастроентерологічними розладами: як суб'єктивними, прихованими – спотворенням смаку й апетиту, так і наявними об'єктивними – диспепсією, атрофією слизової оболонки стравоходу, шлунка, кишечнику, сухістю слизової стравоходу, болем при ковтанні, зниженням секреторної функції шлунка, згладжуванням сосочків язика (глосит), болем та відчуттям розпирання в ділянці язика, стоматитом, при цьому спостерігається схильність до загострення хронічних запальних процесів різної локалізації на тлі дистрофічних проявів в органах.

На тлі анемії в осіб із СН II-III функціонального класу за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA) та фракцією викиду >51% спостерігається порушення функції нирок. Водночас у пацієнтів літнього віку відзначаються адаптація до низької кількості гемоглобіну та незначна виразність гемосидерозу (вони менше скаржаться на слабкість). Також у цієї категорії хворих часто наявні супутні патології, комбінація декількох етіологічних факторів, переважання шлунково-кишкових симптомів (диспепсія, закрепи), поєднання декількох анемії (ЗДА, В₁₂-дефіцитна, анемія хронічного запалення тощо), а також нетримання сечі (м'язова гіпотонія, атрофія) (Воронков, 2005).

Дерматологічними ознаками анемії є сухість шкіри та волосся, його ламкість і випадіння, свербіж (т. зв. анемічний дерматит як прояв ЗДА), порушення цілісності епідермісу (тріщини, виразки, ангулярний стоматит), гіперкератоз колінних та ліктьових ділянок, оніходистрофії (койлоніхії) (Hillman et al., 2010).

Крім того, за анемії може спостерігатися порушення психоемоційного стану, яке проявляється погіршенням пам'яті та уваги, відсутністю емоцій (анемічна гіпоксія), апатією. Це зумовлено тим, що залізо в нормі сприяє формуванню в клітинах центральної нервової системи рецепторів дофаміну, тоді як дефіцит заліза спричиняє порушення формування і функціонування дофамінергічних нейронів, що зумовлює зниження синтезу дофаміну, зміни психоемоційного стану людини. Також певний внесок мають т. зв. істеричні крововтрати – штучно викликані кровотечі в осіб із прихованими психопатичними відхиленнями (Greer et al., 2013).

Частою є анемія в спортсменів, виникнення якої зумовлено втратою заліза через піт при фізичних навантаженнях, сечу, мікрокровотечі в ШКТ унаслідок перевантаження, постійного стресу внутрішніх органів, а також порушення цілісності еритроцитів у стопах під час бігу в момент їхнього контакту із твердим покриттям бігової доріжки («синдром втомлених ніг») (Hinton, 2014).

Особливим контингентом є підлітки, дефіцит заліза в котрих проявляється уповільненням моторних функцій, млявістю, проблемами з координацією та порушенням / затримкою адекватної вербальної комунікації, логічних здібностей, психологічними й поведінковими порушеннями, а також зниженням фізичної активності (UNICEF, 2013).

Профілактика та лікування ЗДА

Принципи запобігання ЗДА, а також її лікування ґрунтуються на виявленні й ліквідації вогнища крововтрати, раціональному харчуванні, терапії анемії за допомогою пероральних препаратів заліза.

Лікування ЗДА зазвичай здійснюється таблетованими препаратами. Призначення парентерального заліза є обґрунтованим лише в декількох випадках: за синдрому мальабсорбції (спостерігається в разі виразкового коліту), якщо необхідно швидко стабілізувати показники периферичної крові (планується проведення важкого оперативного втручання в найближчому майбутньому).

Під час розгляду фармакокінетики традиційних пероральних препаратів заліза необхідно зазначити, що їхнє застосування можливе за цілісності слизової оболонки шлунка (кислотність необхідна для солюбілізації заліза) та дванадцятипалої кишки / проксимальної ділянки тонкої кишки (де поглинається більша частка заліза), оскільки її ушкодження зумовить порушення мальабсорбції. Крім того, максимальна абсорбційна здатність перорального заліза становить ≈25-30 мг/день, що в 10-20 разів перевищує необхідну добову дозу абсорбції заліза (1-2 мг). Неабсорбоване залізо викликає розвиток побічних ефектів із боку ШКТ.

При внутрішньовенному введенні препаратів залізокарбогідратні комплекси швидко поглинаються макрофагами й за потреби повільно вивільняються до судинного русла за допомогою феропортину.

Коли йдеться про профілактичні заходи, слід дотримуватися рекомендацій ВООЗ щодо запобігання розвитку ЗДА на основі таких підходів:

- удосконалення продуктів харчування (покращення техніки їхнього виготовлення, консервування, переробки, маркетингу, приготування та забезпечення наявності й доступності їжі, збагаченої залізом);
- збагачення харчових продуктів (підвищення вмісту заліза в їжі з урахуванням харчових звичок, що передбачає вибір відповідного широко доступного та споживаного продукту: наприклад, пшеничне борошно, макарони, рис, цукор, сіль, бульйонні кубики, соєвий соус);
- профілактичне вживання препаратів, що містять залізо, групами населення з найбільшим ризиком (діти, жінки репродуктивного віку);
- усунення побічних ефектів перорального заліза з боку ШКТ.

Відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги, в хворих на ЗДА (від 02.11.2015 р. № 709) середньодобова доза елементарного заліза для перорального прийому має становити 2 мг/кг. Тривалість лікування залежить від ступеня тяжкості ЗДА та швидкості відновлення рівня Нв. Метою першого етапу лікування є корекція ЗД і відновлення нормального рівня Нв. Необхідно також якнайшвидше визначити причину розвитку ЗДА й усунути її.

Заліза пірофосфат (Сідерал) як шлях до мінімізації побічних ефектів пероральних препаратів заліза

Відновлення рівня заліза можна досягти пероральним призначенням заліза, внутрішньовенним введенням або за допомогою переливання крові. Ці варіанти є досить дорогими, а також мають обмеження, що знижують їхню ефективність, утім, інноваційна розробка – заліза пірофосфат у сукросомах (Сідерал) – забезпечує більшу доступність, зменшує побічні ефекти з боку ШКТ і запобігає нестабільності рівня заліза.

Пірофосфат заліза у складі Сідералу захищений фосфоліпідною двошаровою мембраною – сукросомами (переважно від лецитину соняшника). Ця запатентована технологія забезпечує максимальну переносимість, гастрорезистентність, відсутність негативних смакових якостей та побічних ефектів, що зазвичай асоціюються з дотацією заліза.

Крім того, абсорбція комплексу Сідерал відбувається без застосування звичних механізмів кишкового всмоктування. Це дозволяє отримувати його вищі концентрації у плазмі порівняно з іншими сполуками перорального заліза. Традиційне пероральне залізо всмоктується за допомогою опосередкованих білкових транспортних шляхів; натомість Сідерал повністю абсорбується слизовою оболонкою кишечника як везикулярна структура без допомоги специфічних транспортних клітин. Кишкова абсорбція сукросомального заліза забезпечується мікро складчастими клітинами Пайєра (М-клітини) та ендцитозом макрофагами з подальшим надходженням лімфатичними судинами в незміненому вигляді до гепатоцитів (Baomiao D. et al., 2017).

Клінічні дослідження підтверджують безпечність й ефективність використання залізовмісного комплексу Сідерал в онкогематологічних пацієнтів з анемією як препарату вибору для профілактики та лікування ЗДА. Саме тому Сідерал є варіантом № 1 при виборі препарату заліза.

Клінічні дослідження ефективності сукросомального залізом (Сідерал)

Особливо важливим є запобігання дефіциту заліза в онкопацієнтів, оскільки це впливає на розвиток ускладнень, відтермінування проведення специфічної терапії.

Дослідження, що включало пацієнтів з анемією середнього та важкого ступенів, спричиненою крововтратою, демонструє вищу ефективність залізовмісного комплексу Сідерал порівняно з іншими сполуками перорального заліза. Порівняно з контрольною та сульфатною групами, група з використанням Сідералу форте показала статистично значущий та вищий рівень гемоглобіну через 28 тиж.

Також було досліджено вплив Сідералу форте на 33 хворих з онкопатологією (віком 40-65 років) із ЗДА (рівень гемоглобіну <110 г/л), які попередньо проходили лікування іншими препаратами заліза, що мали

побічні ефекти (крім алергії). Ця група пацієнтів отримувала 14 мг Сідералу форте 2 р/день протягом 16 тиж. Результати дослідження свідчать про підвищення концентрації гемоглобіну в крові до 123 г/л після проходження курсу лікування сукросомальним залізом.

Залізовмісний комплекс Сідерал форте статистично достовірно знижував кількість побічних ефектів із боку ШКТ (p<0,05). Найчастіший побічний ефект, зафіксований під час застосування сукросомального заліза, – забарвлення вмісту кишечника (оцінено в 5 балів за шкалою Лікерта).

Висновки

ЗДА/ЗД – надзвичайно поширена проблема в лікарській практиці. Ефективним методом профілактики та лікування ЗДА/ЗД є призначення пероральних залізовмісних препаратів. Підхід до профілактики і лікування ЗДА має бути комплексним, а також передбачати виявлення й усунення причин, раціональне харчування, медикаментозну терапію препаратами заліза відповідно до національних та міжнародних рекомендацій.

Утім, потрібно пам'ятати, що залізовмісна дієта не може компенсувати ЗД, а лише підтримує фізіологічні потреби в залізі. Поповнити ЗД можна лише одним шляхом – курсовим (від 1 до 6 міс) застосуванням залізовмісних лікарських засобів.

Розуміння переваг препаратів двовалентного заліза щодо терапевтичного ефекту та тривалості лікування, а також необхідність урахування його недоліків, пов'язаних із переносимістю, потребують пошуку нових форм двовалентного заліза з хорошою переносимістю, мінімальною подразнювальною дією на ШКТ. Низкою робіт показано, що заліза пірофосфат у сукросомах (Сідерал, Сідерал форте) може бути хорошою альтернативою заліза сульфату й іншим залізовмісним препаратам.



Не є лікарським засобом

Найменування та місцезнаходження виробника: M Via Mentana, 10 Nichelino (TO), V Via Vernea, 129 Nichelino (TO), Італія на замовлення Pharmedica S.p.A

Найменування та місцезнаходження імпортера (прийняття претензій від споживачів): ТОВ «ЗАЙДЕКС УА», м. Київ, вул. Олекси Тихого 16/15, тел.: +38 (050) 407 97 15, e-mail: info@zydex.com.ua

Перспективи замісної ферментної терапії:

курс на комбіновані препарати бактеріального, рослинного та фунгального походження



Н.Б. Губерґріц

Останніми роками дедалі більше дослідників звертаються до вивчення можливостей препаратів замісної ферментної терапії у лікуванні пацієнтів із хронічним панкреатитом та зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової залози (ЗСПЗ), причому особливий інтерес викликають ферментні препарати (ФП) нетваринного походження, оскільки мають багато переваг.

У вересні відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «XV Український гастроентерологічний тиждень» за участю провідних учених України та світу, представників президії Європейської гастроентерологічної асоціації, у рамках якої президент Українського клубу панкреатологів, член Ради Європейського клубу та Міжнародної асоціації панкреатологів, доктор медичних наук, професор Наталія Борисівна Губерґріц представила доповідь «Перспективи замісної ферментної терапії».

Пропонуємо читачам огляд цієї доповіді у форматі «запитання – відповідь».

Важлива складова лікування ЗСПЗ і синдрому мальдігестії – використання ФП. Практика доводить, що препарати замісної ферментної терапії тваринного походження в певних випадках можуть надавати недостатню ефективність, тому сьогодні все більшої популярності набувають ФП мікробного, фунгального та рослинного походження. Якими є перспективи та переваги їх використання?

– Адекватне застосування замісної ферментної терапії дозволяє пацієнту із ЗСПЗ зменшити вираженість симптомів, запобігти прогресуванню трофологічної недостатності, а також суттєво покращити якість життя, адже, за словами відомого арабського письменника, вченого-енциклопедиста Абу-ль-Фараджа бін Харуна, «їжа, яка не перетравлюється, з'їдає того, хто її з'їв». Саме тому останніми роками в світі проводиться розробка нових ФП, а також дослідження особливостей їхньої дії, ефективності та безпеки, дедалі більше зростає тенденція до використання препаратів нетваринного походження. Сьогодні $\approx 35\%$ ФП, які реалізуються на світовому фармацевтичному ринку, – нетваринні. Лідер використання ФП нетваринного походження – Японія (80% ФП – бактеріальні, 10% – фунгальні, наприклад Санзім). Також нетваринні ФП популярні в Німеччині (Комбізім форте, Комбізім композитум, Елзім), США (Мілаза-100, Діголаза, Розім CL, Панкреаза), Франції (Ліпанкріл), Іспанії (Ензімакс Дуал Реліз).

Важливою перевагою ФП нетваринного походження є збереження їхньої активності за рН від 3,0 до 9,0, тому вони не потребують надійної кислотостійкої оболонки. Навіть у шлунку ці препарати залишаються стійкими та можуть звільнитися з лікарської форми – звідси їхня висока біодоступність. Отже, при використанні ФП

нетваринного походження здійснюється більш ранній гідроліз харчових субстратів.

Додаткові переваги ФП нетваринного походження:

- широка субстратна специфічність (можуть гідролізувати субстрати, які не здатні гідролізувати ФП тваринного походження);
- відсутність необхідності активації нетваринної ліпази жовчаними кислотами (важливо при веденні пацієнтів після холецистектомії або з дисфункцією жовчного міхура / сфінктера Одді, холестатичними захворюваннями печінки);
- стійкість нетваринної ліпази до протеаз людини і тварин;
- відсутність придушення власної панкреатичної секреції пацієнта та навіть стимулювальний вплив на неї (посилюється у разі збільшення дози препарату);
- збереження активності в широкому діапазоні температур;
- наявність додаткових ферментів (наприклад, лактази), які не входять до складу ФП тваринного походження.

Також важливим є те, що ФП нетваринного походження можуть застосовуватися в хворих із гіперчутливістю до панкреатину (Adams D.B. et al., 2017).

Чи проводяться наразі дослідження ефективності та безпеки ФП нетваринного походження? Про що вони свідчать?

– Так, сьогодні показання до використання ФП нетваринного походження вже мають достатню доказову базу. Наприклад, подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження ефективності та безпеки ФП на основі мікробної ліпази (ліпротамази) при муковісцидозі (тобто з тяжкою панкреатичною недостатністю) показало, що лікування ліпротамазою зумовлює достовірне підвищення коефіцієнту абсорбції жиру, але не впливає на коефіцієнт абсорбції азоту (рис. 1).

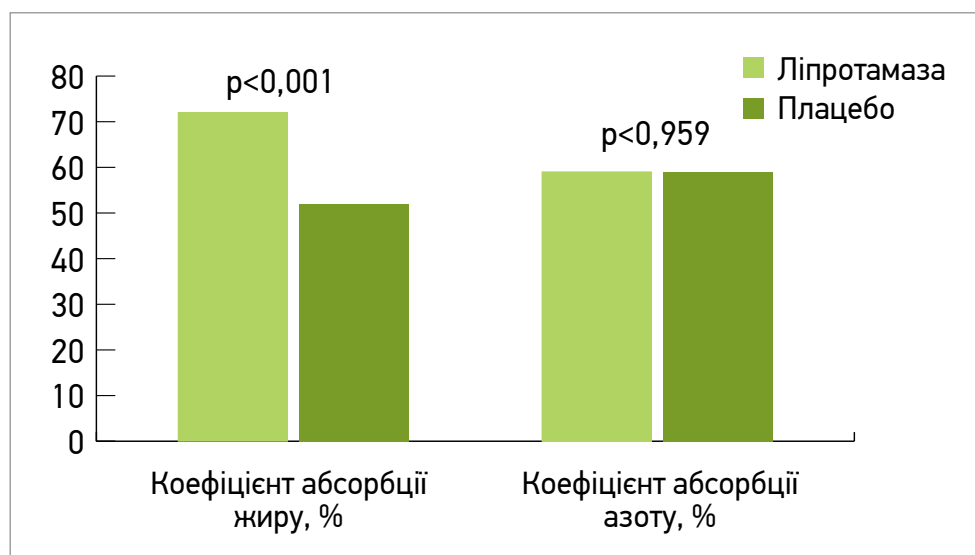


Рис. 1. Ефективність лікування ліпротамазою при муковісцидозі

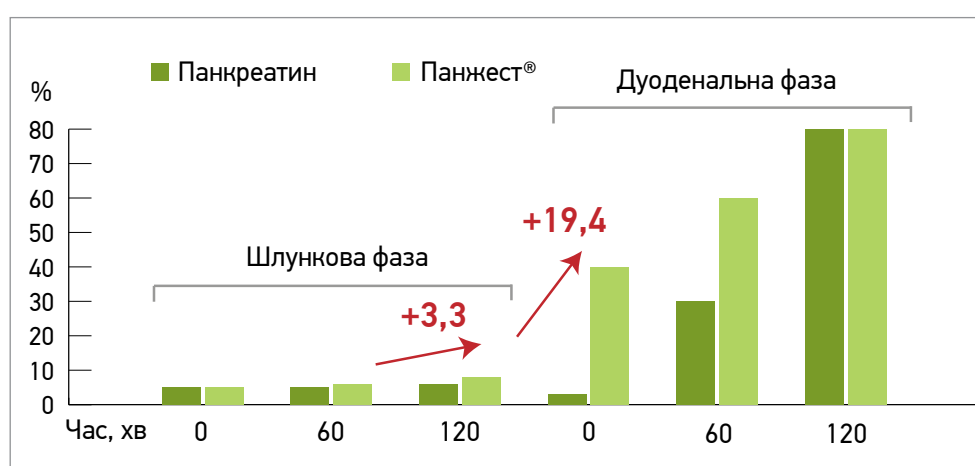


Рис. 2. Вплив на процеси ліполізу при застосуванні Enzymax Dual Release (прототип Панжест®) і лікарського засобу на основі панкреатину



Рис. 3. Розпад вуглеводів, індукований Enzymax Dual Release (прототип Панжест®)



Рис. 4. Ефективність протеолізу під впливом Enzymax Dual Release (прототип Панжест®)

Які ФП нетваринного походження порекомендує призначати пацієнтам із ЗСНПЗ для відтворення процесу фізіологічного травлення?

Ефективний і сучасний ФП – комбінований засіб нетваринного (бактеріального та фунгального) походження Панжест®, прототипом якого є Enzymax Dual Release (Aora Health, Іспанія). Ця дієтична добавка має унікальну систему доставки – «капсулу в капсулі», яка застосовується для забезпечення поступового вивільнення ферментів у певних відділах шлунково-кишкового тракту. Зовнішня (працює у кислому рН, розчинюється в шлунку) та внутрішня капсула (працює у лужному рН, розчинюється в дванадцятипалій кишці) містять різні суміші ферментів, причому, крім ліпази, амілази, протеази, Панжест® має у складі 2 додаткові ферменти – глюкоамілазу й альфа-галактозидазу (табл.).

Таблиця. Унікальна система доставки препарату Панжест® – «капсула в капсулі»			
Фермент	Зовнішня капсула	Внутрішня капсула	Усього
Ліпаза	3200 FIP	4500 FIP	7700 FIP
Амілаза	1720 DU	2250 DU	3970 DU
Глюкоамілаза	11,2 AGU	6 AGU	17,2 AGU
Протеаза 4.5	2496 HUT	500 HUT	2996 HUT
Протеаза 3.0	12 SAPU	-	12 SAPU
Протеаза 6.0	-	1500 HUT	1500 HUT
Нейтральна бактеріальна протеаза	-	1500 PC	1500 PC
Альфа-галактозидаза	-	62,5 GalU	62,5 GalU

Примітки: одиниці виміру ферментів – FIP (Міжнародна федерація фармацевтики); HUT (одиниця виміру гемоглобіну на основі тирозину); DU (одиниця виміру декстринізації); GalU (одиниця виміру активності галактозидази); AGU (одиниця виміру амілоглюкозидази); SAPU, PC (одиниця мікробної протеази).

Глюкоамілази, що містяться в засобі Панжест®, допомагають засвоювати частково перероблений крохмаль, який надходить із клітковини харчових продуктів. Оскільки димерні олігосахариди погано перетравлюються, вони можуть ферментуватися кишковими бактеріями та зумовлювати підвищене газоутворення.

Відомо, що людина та тварини з однокамерним шлунком не можуть синтезувати достатню кількість альфа-галактозидази, щоб повністю засвоїти галактосахариди; порушення їхнього перетравлення може спричинити розвиток метеоризму. Альфа-галактозидаза, яку містить Панжест®, розщеплює специфічні незасвоювані олігосахариди перед тим, як вони метаболізуються бактеріями товстого кишечника, що зменшує утворення кишкових газів після їжі з високим умістом клітковини (Di Nardo G. et al., 2013).

Фунгальні ліпази сьогодні привернули значну увагу промисловості завдяки специфічності та стабільності в різних хімічних і фізичних умовах. Ліпази Панжесту отримують із грибів, а біотехнологія, яка стоїть за цим, стандартизована для забезпечення їхньої активності в широкому діапазоні значень рН, що дозволяє бути активними як у кислих умовах шлунка, так і більш лужних у тонкому кишечнику. Дієтична добавка Панжест® містить 3 різні протеази, з яких 2 є фунгальними, які також стандартизовані на широкий діапазон активності рН з оптимальним значенням рН за кисліших умов (у шлунку) і є стабільними в екстремальних умовах температури (Mehta A. et al., 2017).

Посилення ліполізу під впливом комплексу Панжест® у порівнянні з панкреатином на вході до дванадцятипалої кишки

(в 19 разів) свідчить про те, що мікробні ліпази є високоефективними та стабільними, на відміну від тваринного панкреатину (рис. 2) (Schneider M.U. et al., 1986).

Розпад вуглеводів, індукований Enzymax Dual Release, спостерігався через 60 хв після початку процесу травлення, а через 2 год у шлунку він виявився ефективнішим у 7 разів, ніж при застосуванні панкреатину тваринного походження (рис. 3).

Ефективність протеолізу під впливом Enzymax Dual Release також була вдвічі ефективнішою після 2 год травлення в шлунку (рис. 4); крім того, ферменти зберігали протеолітичну активність протягом 2 год у кишечнику.

Отже, Панжест® може бути рекомендований лікарем до щоденного раціону харчування як додаткове джерело ферментів нетваринного походження, які сприяють повноцінному травленню жирів, вуглеводів та білків, при функціональних порушеннях травлення через дефіцит або дисбаланс травних ферментів, як-от диспепсія, дискомфорт після прийому їжі, відчуття переповнення шлунка, підвищене газоутворення під час перетравлення їжі. Панжест® рекомендований при станах, що супроводжуються ЗСНПЗ, як-от муковісцидоз, хронічний панкреатит, хірургічні втручання на верхніх відділах шлунково-кишкового тракту.

Підготував Олександр Соловійов

ПАНЖЕСТ®

PANGEST



КАПСУЛА В КАПСУЛІ*

Комплекс із 8 ферментів*

Ретельно підібрані з урахуванням їх активності при різних значеннях рН шлунково-кишкового тракту*

*Інструкція з використання дієтичної добавки Панжест. Реклама дієтичної добавки. Не є лікарським засобом. Декларація про відповідність продукції вимогам українського законодавства у галузі харчових продуктів від 04.08.2021. Виробник: AORA Хелс С.Л. Ц/Фарадей 7, 28049 Мадрид, Іспанія/AORA HEALTH S.L. C/Faraday 7, 28049 Madrid, Spain для АТ «Фармак», Україна. УКР/ПРОМО/12/2021/ДД/ПНТ/ДМ/002

Корекція нутритивного статусу за патології підшлункової залози

Негативними наслідками зниження зовнішньої секреції підшлункової залози за відсутності заміщення її функції ферментними препаратами є порушення травлення, всіх видів обміну та розвиток синдрому недостатності харчування. Корекція нутритивного статусу – важлива ланка комплексного алгоритму ведення пацієнтів із захворюваннями підшлункової залози.

У вересні відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «XV Український гастроентерологічний тиждень», під час проведення якої порушувалися актуальні питання профілактики, діагностики та лікування захворювань органів травлення з урахуванням проблем сьогодення. Президент Асоціації дієтологів України, член президії Української гастроентерологічної асоціації, професор кафедри громадського здоров'я та нутриціології Національного університету біоресурсів і природокористування України (м. Київ), кандидат медичних наук Олег Віталійович Швець виступив із доповіддю «Поліпшення нутритивного статусу за патології підшлункової залози. Завдання оптимізації харчування та замісної ферментної терапії».

– Погіршення нутритивного статусу внаслідок білково-енергетичної недостатності (мальнутриція) – це гострий або хронічний стан, за якого недостатнє надходження чи засвоєння енергії або білка чинить негативний вплив на функції організму, склад тіла, а також зумовлює небезпечні клінічні прояви й ускладнення. Особливо високий ризик мальнутриції мають пацієнти з патологією підшлункової залози, яка відіграє ключову роль у перетравленні та засвоєнні поживних речовин. Насамперед мальнутриція обумовлена дефіцитом ліпази, амілази, протеаз. Порушення балансу енергії виникає унаслідок обмеженого надходження і втрат при стеатореї. Також у разі такого стану спостерігається дефіцит низки нутрієнтів, насамперед жиророзчинних вітамінів (Rivelsrud M. et al., 2021).

За хронічного панкреатиту (ХП) мальнутриція має переважно пізню маніфестацію (через 10-15 років після дебюту захворювання) та пов'язана з послідовно високим ризиком (поширеність у різних дослідженнях від 26 до 32%). За раку підшлункової залози спостерігаються значна втрата маси тіла в 70-80% пацієнтів, найбільша поширеність кахексії та саркопенії серед усіх пухлин (Phillips M.E. et al., 2021).

В основі механізму розвитку мальнутриції можуть лежати голодування (швидкість розвитку варіює; розвивається в усіх хворих через 2 тиж), катаболізм (розвивається набагато швидше, в деяких випадках за лічені години). Ознаками мальнутриції є зниження маси тіла, м'язової маси, поглиблення надключичної ямки, стоншення жирової складки. Основні ускладнення – інфекції, серцево-легенева недостатність, остеопороз.

Британською асоціацією парентерального та ентерального харчування (BAPEN) для скринінгу мальнутриції рекомендовано використовувати універсальний інструмент MUST, який включає оцінку індексу маси тіла – ІМТ ($>20 \text{ кг/м}^2$ – 0 балів; $18,5\text{--}20 \text{ кг/м}^2$ – 1 бал, $<18,5 \text{ кг/м}^2$ – 2 бали), оцінку ненавмисної втрати маси тіла (протягом 3-6 міс: $<5\%$ – 0 балів; $5\text{--}10\%$ – 1 бал; $>10\%$ – 2 бали) та оцінку активності гострої хвороби (за відсутності вживання їжі >5 днів – 2 бали). На 4-му кроці бали підсумовуються: 0 балів – низький ризик мальнутриції (рутинне ведення, моніторинг рутинного статусу); 1 бал – середній ризик (спостереження, вивчення харчування за 3 дні); ≥ 2 бали – високий ризик (необхідність проведення невідкладного лікування; скерування до дієтолога, моніторинг і перегляд плану харчування). Для всіх груп ризику проводиться лікування основного захворювання.

Діагноз мальнутриції встановлюють з урахуванням таких фенотипових і етіологічних критеріїв: втрата маси тіла $>5\%$ протягом останніх 6 міс, зниження ІМТ $<20 \text{ кг/м}^2$ для віку <70 років або $<22 \text{ кг/м}^2$ для віку ≥ 70 років, втрата м'язової маси (підтверджена КТ, МРТ, біоімпедансометрією), зменшення споживання їжі чи засвоєння нутрієнтів, запальний стан (гостра фаза хвороби, післяопераційний стан). Діагноз верифікують за наявності одного фенотипового та одного етіологічного критерію (Cederholm T. et al., 2018).

Зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози (ЗНПЗ) виникає унаслідок зменшення панкреатичних ацинусів і відтоку панкреатичного соку через заблоковані протоки. Насамперед виникає мальабсорбція жирів унаслідок дефіциту ліпази, згодом приєднується мальабсорбція білків і вуглеводів. Дефіцит нутрієнтів зумовлює порушення перетравлення їжі та від'ємний енергетичний баланс.

Алгоритм оцінки функції підшлункової залози включає виявлення ЗНПЗ (фекальна еластаза-1: $<100 \text{ мкг/г}$ – тяжка ЗНПЗ; $100\text{--}200$ – помірна чи легка ЗНПЗ; >200 – норма), оцінку ендокринної функції (основні показники: рандомне визначення глікемії, HbA_{1c} ; діагноз цукрового діабету 3 типу підтверджують візуальними ознаками ХП). Додатково – 13С-тригліцеридний дихальний тест; 72-годинна екскреція жиру; секретин-стимульована магнітно-резонансна холангіопанкреатографія (Campagnola P. et al., 2023).

Важливими кроками для запобігання мальнутриції є раннє виявлення патології підшлункової залози, діагностика ЗНПЗ з урахуванням точності тестів, скринінг мальнутриції за допомогою MUST, моніторинг нутритивного статусу пацієнта, дієто-терапія з регулярною оцінкою адекватності, додаткове споживання нутрієнтів, ентеральне та парентеральне харчування за показаннями (Arvanitakis M. et al., 2020).

Нутритивний статус у пацієнта із захворюванням підшлункової залози оцінюється за допомогою антропометрії (ІМТ, м'язова маса), дослідження крові (гемоглобін, глікований гемоглобін), протеїнограми (альбумін, преальбумін, ретинол-зв'язувальний протеїн), відтворення дієти (щоденник харчування, фотофіксація, мобільні застосунки).

Ключові напрями нутритивного супроводу при ЗНПЗ – ефективне знеболення, оптимізація надходження нутрієнтів, усунення дисбіотичних змін, замісна ферментна терапія (ЗФТ), припинення куріння і вживання алкоголю, компенсація цукрового діабету (ESPEN, 2020).

Алгоритм нутритивного супроводу пацієнта із ЗНПЗ може складатися з таких етапів:

- ✓ підтверджений діагноз хронічного панкреатиту;
- ✓ скринінг мальнутриції (MUST);
- ✓ оцінка наявних діагностичних критеріїв мальнутриції;
- ✓ призначення високобілкової ($1,2\text{--}1,5 \text{ г/кг}$), висококалорійної ($25\text{--}35 \text{ ккал/кг}$) дієти із частим вживанням їжі (4-5 невеликих страв на день);
- ✓ у разі нормального нутритивного статусу – збалансована, адекватна за калорійністю дієта (середземноморська або інша); слід уникати рестриктивних дієт, надмірного вмісту харчових волокон (Campagnola P. et al., 2023).

Основою харчування пацієнта із ЗНПЗ є дієта, калорійність якої має бути адекватною енергетичним потребам. Дієтичні інтервенції мають урахувати



О.В. Швець

нутритивний статус, наявність ЗНПЗ і звичне харчування пацієнта.

Акценти нутритивної терапії: набір продуктів, достатній для стабілізації та набору маси тіла; поліпшення засвоєння поживних речовин завдяки ЗФТ; контроль основного захворювання (терапія, яка мінімально впливає на толерування дієти); для запобігання дефіциту нутрієнтів – дієтична саплементация, пероральне додаткове харчування, а також ентеральне та парентеральне харчування.

Крім збалансованої дієти, індивідуальний план харчування може включати фортифіковану їжу, калорійні напої (допомагають збільшити надходження енергії та поживних речовин), снекінг (перекуси між основними прийомами їжі з метою належної калорійності та нутритивної цінності дієти).

ЗФТ передбачає вживання мінітаблеток/мінімікросфер для своєчасної доставки ферментів до тонкого кишечника одночасно з хімусом. Слід зауважити, що переривання ЗФТ спричиняє погіршення нутритивного статусу.

Ефектами ЗФТ є полегшення симптомів, асоційованих із мальабсорбцією/мальдигестією, компенсація дефіциту харчових речовин (за рахунок поліпшення засвоєння макро- і мікронутрієнтів), відновлення якості життя (завдяки полегшенню симптомів, нормалізації нутритивного статусу), набір маси тіла (завдяки покращенню перетравлення нутрієнтів), зниження ризику ускладнень, які є наслідком мальабсорбції та дефіциту енергії, зниження смертності.

ЗФТ показана пацієнтам із ХП і ЗНПЗ за наявності клінічних симптомів або лабораторних ознак мальабсорбції. Рекомендованою є ретельна нутритивна оцінка для виявлення ознак мальнутриції. З огляду на значні резервні можливості підшлункової залози легка та середня ЗНПЗ може бути певний час компенсована. Однак пацієнти з компенсованою ЗНПЗ мають підвищений ризик нутритивних дефіцитів, зокрема дефіциту жиророзчинних вітамінів із відповідними клінічними наслідками. Препаратами вибору для замісної ферментної терапії при ХП є кишковорозчинні мікросфери чи мінімікросфери розміром $<2 \text{ мм}$. Міні- чи мікротаблетки ($2,2\text{--}2,5 \text{ мм}$) також можуть бути ефективними, хоча доказові дані в контексті ХП є обмеженими. Порівняльних клінічних досліджень ефективності різних форм випуску ферментних препаратів немає. Мінімальна доза ліпази, рекомендована на основний прийом їжі, становить $40\,000\text{--}50\,000 \text{ ОД}$, а також половина цієї дози на перекус (Löhr J.M. et al., 2017).

Сьогодні ефективним препаратом ЗФТ є Мезим® Капсули. Мінітаблетки виготовлено за інноваційною технологією – Eurand Minitabs® Technology, завдяки якій вони мають однаковий розмір ($2\times 2 \text{ мм}$) і вкриті функціональною мембраною. Мінітаблетки вивільняються з розчинних капсул у шлунку, де поступово перемішуються з їжею. Це забезпечує контроль швидкості вивільнення й активації ліпази, яке відбувається не одномоментно (як при введенні інших мікронізованих форм панкреатину), а більш фізіологічно – протягом усього травного процесу в тонкому кишечнику. Клінічно доведено, що препарат Мезим® Капсули має високий профіль безпеки і добре переноситься.

Підготував Олександр Соловійов

Мезим[®], відтепер ще і *в капсулах!*¹



Міні-таблетки ¹

Мезим[®]капсули 10000/25000

Діюча речовина: порошок із підшлункових залоз

Інформація про безрецептурний лікарський засіб для фахівців охорони здоров'я. Перед прийомом обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією¹ для медичного застосування Мезим капсули 10000/25000 від 25/02/2020 РП № UA/6763/01/01 та № UA/6763/01/02 (особливо розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). **Діюча речовина.** порошок з підшлункових залоз (свиней); МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 10000: 1 капсула тверда містить порошку з підшлункових залоз (свиней) 153,5 (98,3-178,6) мг, що має мінімальну ліполітичну активність 10000 ОД ЄФ (одиниці Європейської фармакопеї), мінімальну аміполітичну активність 9000 ОД ЄФ, мінімальну протеолітичну активність 500 ОД ЄФ; МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 25000: 1 капсула тверда містить порошку з підшлункових залоз (свиней) 356,1 (245,6-446,6) мг, що має мінімальну ліполітичну активність 25000 ОД ЄФ, мінімальну аміполітичну активність 22500 ОД ЄФ, мінімальну протеолітичну активність 1250 ОД ЄФ. **Показання.** Порушення екзокринної функції підшлункової залози, що супроводжуються порушенням травлення. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини, м'яса свиней (алергія на свинину) або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу. Гострий панкреатит або хронічний панкреатит у стадії загострення. Проте, якщо розлади травлення зберігаються, епізодичний прийом препарату є доцільним у фазі затухаючого загострення при розширенні дієти. **Спосіб застосування та дози.** Дозу потрібно підбирати індивідуально, відповідно до тяжкості порушення травлення та кількості жирів, що входять до складу їжі. Рекомендована доза на прийом їжі: 2-4 капсули препарату МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 10000 (відповідає 20000-40000 ОД ЄФ ліпази) або 1 капсула препарату МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 25000 (відповідає 25000 ОД ЄФ ліпази). Зазвичай рекомендованою дозою є доза ліпази 20000-50000 ОД ЄФ на прийом їжі, але залежно від виду їжі, а також від ступеня тяжкості розладів травлення доза препарату може бути більшою. **Побічні реакції.** Дуже рідко: біль у животі, нудота, діарея, дискомфорт у животі, блювання та інші.

¹ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Мезим[®] капсули 10000 / Мезим[®] капсули 25000, наказ МОЗ України №527 від 25/02/2020, РП № UA/6763/01/01 та № UA/6763/01/02.

UA-Mez-13-2022-V1_visual затв. 23/12/2022

Виробник: Берлін Хемі АГ, Глінкер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина.

Адреса Представництва "Берлін Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ" в Україні – м.Київ, вул. Березняківська, 29.

Тел.: +38 (044) 494-33-88



BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Мезим[®], відтепер ще і *в капсулах!*¹



Міні-таблетки ¹

Мезим[®] капсули 10000/25000

Діюча речовина: порошок із підшлункових залоз

Інформація про безрецептурний лікарський засіб для фахівців охорони здоров'я. Перед прийомом обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією¹ для медичного застосування Мезим капсули 10000/25000 від 25/02/2020 РП № UA/6763/01/01 та № UA/6763/01/02 (особливо розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). **Діюча речовина.** порошок з підшлункових залоз (свиней); МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 10000: 1 капсула тверда містить порошку з підшлункових залоз (свиней) 153,5 (98,3-178,6) мг, що має мінімальну ліполітичну активність 10000 ОД ЄФ (одиниці Європейської фармакопей), мінімальну амілолітичну активність 9000 ОД ЄФ, мінімальну протеолітичну активність 500 ОД ЄФ; МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 25000: 1 капсула тверда містить порошку з підшлункових залоз (свиней) 356,1 (245,6-446,6) мг, що має мінімальну ліполітичну активність 25000 ОД ЄФ, мінімальну амілолітичну активність 22500 ОД ЄФ, мінімальну протеолітичну активність 1250 ОД ЄФ. **Показання.** Порушення екзокринної функції підшлункової залози, що супроводжуються порушенням травлення. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини, м'яса свиней (алергія на свинину) або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу. Гострий панкреатит або хронічний панкреатит у стадії загострення. Проте, якщо розлади травлення зберігаються, епізодичний прийом препарату є доцільним у фазі затухаючого загострення при розширенні дієти. **Спосіб застосування та дози.** Дозу потрібно підбирати індивідуально, відповідно до тяжкості порушення травлення та кількості жирів, що входять до складу їжі. Рекомендована доза на прийом їжі: 2-4 капсули препарату МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 10000 (відповідає 20000-40000 ОД ЄФ ліпази) або 1 капсула препарату МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 25000 (відповідає 25000 ОД ЄФ ліпази). Зазвичай рекомендованою дозою є доза ліпази 20000-50000 ОД ЄФ на прийом їжі, але залежно від виду їжі, а також від ступеня тяжкості розладів травлення доза препарату може бути більшою. **Побічні реакції.** Дуже рідко: біль у животі, нудота, діарея, дискомфорт у животі, блювання та інші.

¹ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Мезим[®] капсули 10000 / Мезим[®] капсули 25000, наказ МОЗ України №527 від 25/02/2020, РП № UA/6763/01/01 та № UA/6763/01/02.

UA-Mez-13-2022-V1_visual затв. 23/12/2022

Виробник: Берлін Хемі АГ, Глінікер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина.

Адреса Представництва "Берлін Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ" в Україні – м.Київ, вул. Березняківська, 29.

Тел.: +38 (044) 494-33-88



BERLIN-CHEMIE
MENARINI