#ПідтримуюЛікарів

Здоров'я нації — добробут держави

Здоров'я України XXI сторіччя

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

ISSN 2412-4451

№ 24 (493) грудень 2020 р.
Передплатний індекс 35272

Health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ

Член-кореспондент НАМН України
Борис Маньковський

Цукровий діабет й ожиріння – глобальні проблеми сучасного суспільства

Читайте в рубриці ***Ендокринологія*** *на сторінці* ***45***

Доктор медичних наук, професор
Василь Попович

Чи можна верифікувати діагноз COVID-19 на основі клінічної картини?

Читайте на сторінці ***15***

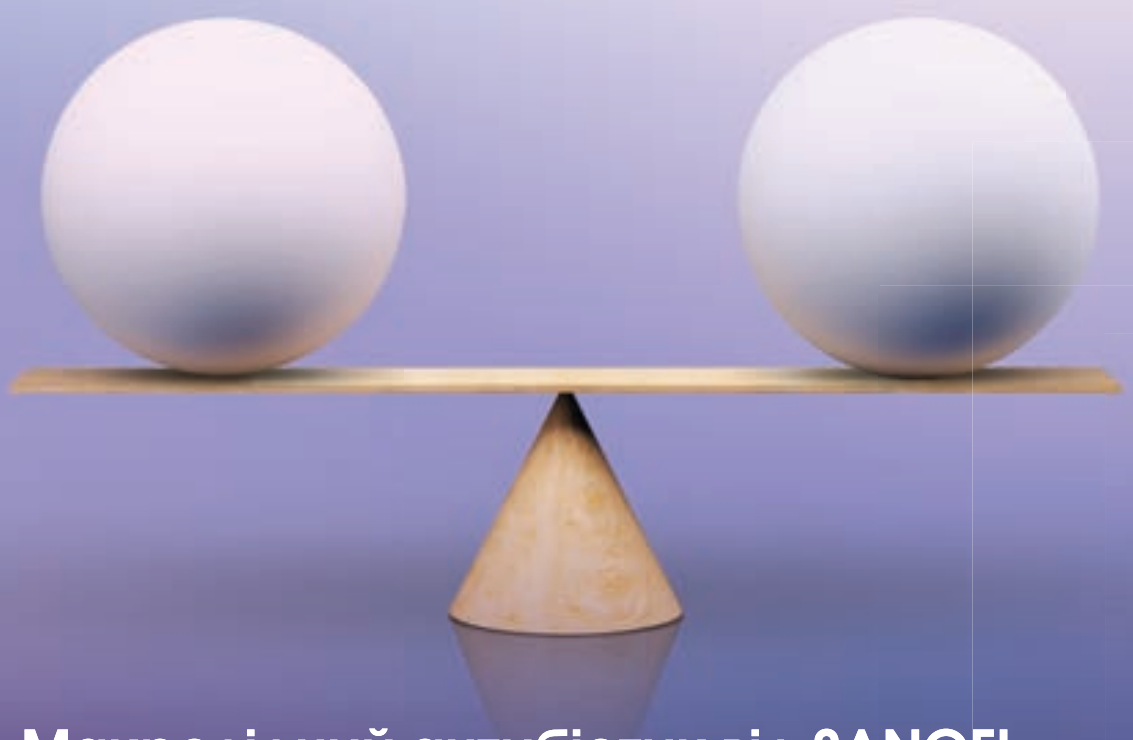
Доктор медичних наук, професор
Олександр Сергієнко

Цукровий діабет і хронічний коронарний синдром

Читайте в рубриці ***Ендокринологія*** *на сторінці* ***56***

Роваміцин®
Спіраміцин

Між ефективністю та безпекою не обирають



Макролідний антибіотик від SANOFI, світового лідера у сфері медичних рішень[1]

Спіраміцин — один з небагатьох природних антибіотиків, що витримали випробовування часом і зберігають своє клінічне значення у новому тисячолітті на фоні росту резистентності мікроорганізмів[2]

1. www.sanofi.ua/uk/about-us/sanofi-in-ukraine. Дата доступу 11.11.2020.
2. Страчунский Л.С., Веселов А.В. Спирамицин: место в современной химиотерапии (Классика и современность) // Клин микробиол антимикроб химиотер.-2005.-Т.7, №3.-С.286-297
Коротка інформація* про препарат РОВАМІЦИН® Склад. Діюча речовина: спіраміцин; 1 таблетка містить спіраміцину 1 500 000 МО або 3 000 000 МО. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди. **Код АТХ** J01F A02. **Показання.** Лікування інфекцій, спричинених мікроорганізмами, чутливими до спіраміцину: підтверджений тонзилофарингіт, спричинений бета-гемолітичними стрептококами групи А (як альтернатива лікуванню бета-лактамними антибіотиками, особливо якщо вони не можуть бути застосовані); гострий синусит (зважаючи на мікробіологічні характеристики інфекції, застосування макролідів показане, коли лікування бета-лактамними антибіотиками є неможливим); суперінфекція при гострому бронхіті; загострення хронічного бронхіту; негоспітальна пневмонія у пацієнтів, які не мають факторів ризику, тяжких клінічних симптомів, клінічних факторів, які свідчать про пневмококову етіологію захворювання. У разі підозри на атипову пневмонію застосування макролідів є доцільним незалежно від тяжкості захворювання та анамнезу. Інфекції шкіри з доброякісним перебігом: імпетиго, імпетигінізація, ектима, інфекційний дермо-гіподерміт (особливо бешиха), еритразма. Інфекції ротової порожнини. Негонококові генітальні інфекції. Хіміопрофілактика рецидивів гострої ревматичної гарячки у хворих, у яких алергія на бета-лактамні антибіотики. Токсоплазмоз у вагітних жінок. Профілактика менінгококового менінгіту в осіб, яким протипоказане застосування рифампіцину: з метою ерадикації мікроорганізму (Neisseria meningitidis) у носоглотці; спіраміцин показаний як профілактичне лікування: пацієнтам після лікування та перед поверненням до суспільного життя; пацієнтам, які контактували з особою з виділенням мокротиння протягом 10 днів, що передують його/її госпіталізації. **Спосіб застосування та дози.** Таблетки, що містять 3 000 000 МО спіраміцину, не застосовують дітям. Таблетки, що містять 1 500 000 МО спіраміцину, не застосовують дітям віком до 6 років через ризик розвитку ядухи. Таблетки Роваміцин®, вкриті оболонкою, дрібнити та ділити не можна! Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи склянкою води. Пацієнтам з нормальною функцією нирок: дорослим по 6 000 000 – 9 000 000 МО (2-6 таблеток на добу за 2-3 прийоми); дітям віком від 6 років по 1 500 000 – 3 000 000 МО на кожні 10 кг маси тіла на добу за 2-3 прийоми. Тривалість терапії при тонзилофарингіті становить 10 днів. Профілактика менінгококових менінгітів. Дорослим призначають 3 000 000 МО кожні 12 годин протягом 5 днів; дітям – 75 000 МО на 1 кг маси тіла кожні 12 годин протягом 5 днів. Пацієнтам з нирковою недостатністю немає необхідності коригувати дозування. **Протипоказання.** Роваміцин® не можна застосовувати: пацієнтам з гіперчутливістю до спіраміцину або однієї з допоміжних речовин препарату; пацієнтам, які належать до групи ризику подовження QT-інтервалу, а саме: пацієнти, які мають в особистому або сімейному анамнезі вроджене подовження інтервалу QT (окрім випадків, коли цей діагноз був виключений за допомогою ЕКГ); пацієнти з подовженням інтервалу QT, яке викликане лікарськими засобами або має метаболічне чи серцево-судинне походження; в комбінації з лікарськими засобами, які викликають шлуночкову тахікардію типу «пірует», такими як: антиаритмічні препарати класу Ia (хінідин, гідрохінідин, дизопірамід); антиаритмічні препарати класу III (аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід); сультоприд (нейролептик групи бензамідів); інші: препарати миш'яку, дифеманіл, доласетрон внутрішньовенно, мізоластин, левофлоксацин, моксифлоксацин, прукалоприд, тореміфен, вінкамін внутрішньовенно, еритроміцин внутрішньовенно, дронедарон, мехітазин, циталопрам, дизопірамід, доААфетилід, домперидон, есциталопрам, гідрохінідин, вандетаніб (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). **Побічні реакції.** Шлунково-кишковий тракт: диспепсія, зокрема біль у шлунку, нудота, блювання, діарея. Реакції гіперчутливості, включаючи висипання, кропив'янка, свербіж, почервоніння шкіри. Серцеві порушення: подовження інтервалу QT, шлуночкова аритмія, шлуночкова тахікардія, двонаправлена (поліморфна) шлуночкова тахікардія (torsades de pointes), які можуть призвести до зупинки серця та інш. **Вагітність.** У разі необхідності спіраміцин можна призначати у період вагітності. Дотепер не було виявлено ніяких тератогенних чи фетотоксичних ефектів при широкому застосуванні препарату вагітним жінкам. **Годування груддю.** Під час лікування спіраміцином жінкам рекомендується відмовитися від грудного вигодовування. **Упаковка.** Роваміцин® по 1 500 000 МО: № 16 (8х2): по 8 таблеток у блістері, по 2 блістери в картонній коробці. Роваміцин® по 3 000 000 МО: №10 (10х1): по 10 таблеток у блістері, по 1 блістеру в картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом.
*Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу РОВАМІЦИН®, таблетки, вкриті оболонкою, по 1500000 МО або 3000000 МО. РП UA/6053/01/01, UA/6053/01/02, Наказ № 6 від 11.01.2016. Зміни внесено. Наказ МОЗ України № 450 від 06.03.2018
Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування препарату. MAT-UA-2000932-1.0-11/2020
ТОВ «Санофі-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул.Жилянська 48-50а, тел.:+38 (044) 3542000, факс: +38 (044) 3542001.

SANOFI

* Загальний наклад із 15.08.2014.

33 000 примірників*

НОВИНА!

ВЕЛИКА УПАКОВКА

90 таблеток

Задля кращої прихильності[1]

Показання: Лікування артеріальної гупертензії у пацієнтів, які потребують застосування периндоприлу аргініну у дозі 10 мг та індаламіду у дозі 2,5 мг

Інформація про препарат Ноліпрел

Склад*: НОЛІПРЕЛ® аргінін ФОРТЕ: 1 таблетка містить 5 мг периндоприлу аргініну, що відповідає 3,395 мг периндоприлу, та 1,25 мг індапаміду; НОЛІПРЕЛ® Бі-ФОРТЕ: 1 таблетка містить 6,79 мг периндоприлу, що відповідає 10 мг периндоприлу аргініну, та 2,5 мг індапаміду; *Допоміжні речовини:* лактози моногідрат та інші. Фармакотерапевтична група: Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензин-перетворювального ферменту (АПФ). Периндоприл та діуретики. Код АТХ С09В А04. **Фармакологічні властивості*:** НОЛІПРЕЛ® аргінін ФОРТЕ чинить дозозалежну антигіпертензивну дію на систолічний (САТ) та діастолічний (ДАТ) артеріальний тиск у пацієнтів з артеріальною гіпертензією будь-якого віку, які знаходяться у положенні як лежачи, так і стоячи. НОЛІПРЕЛ® Бі-ФОРТЕ – це комбінація інгібітору АПФ периндоприлу аргініну та сульфонамідного діуретика індапаміду. Його фармакологічна дія зумовлена властивостями кожного компонента (периндоприлу та індапаміду) та їх адитивним синергізмом. **Показання*:** НОЛІПРЕЛ® аргінін ФОРТЕ: Лікування есенціальної гіпертензії у дорослих пацієнтів. Показаний у разі необхідності додаткового контролю артеріального тиску при застосуванні периндоприлу як монотерапії. НОЛІПРЕЛ® Бі-ФОРТЕ: Лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів, які потребують застосування периндоприлу аргініну у дозі 10 мг та індапаміду у дозі 2,5 мг. **Протипоказання*:** Гіперчутливість до діючої речовини, до будь-якого іншого інгібітору АПФ, до будь-яких інших сульфонамідів або до будь-якої допоміжної речовини. Ангіоневротичний набряк (набряк Квінке) в анамнезі, пов'язаний з попереднім лікуванням інгібіторами АПФ. Уроджений або ідіопатичний ангіоневротичний набряк. Одночасне застосування з препаратами, що містять аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом або з порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації <60 мл/хв./1,73 м2). Одночасне застосування з сакубітрилом/валсартаном (див. розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій») Екстракорпоральні методи лікування, які призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями. Значний двобічний стеноз ниркових артерій або стеноз артерії єдиної функціонуючої нирки. Ниркова недостатність тяжкого ступеня (кліренс креатиніну <30 мл/хв.) для НОЛІПРЕЛ® аргінін ФОРТЕ. Порушення функції нирок тяжкого та помірного ступеня (кліренс креатиніну <60 мл/хв.) для НОЛІПРЕЛ® Бі-ФОРТЕ. Печінкова енцефалопатія. Порушення функції печінки тяжкого ступеня. Гіпокаліємія. Даний лікарський засіб не слід призначати у комбінації з неантиаритмічними препаратами, що можуть спричинити розвиток пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует» . Вагітність або планування вагітності. Період годування груддю. Через відсутність достатнього клінічного досвіду ці лікарські засоби не слід застосовувати пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі, і пацієнтам з неліковною декомпенсованою серцевою недостатністю. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій*:** *Одночасне застосування протипоказане:* аліскірен (у пацієнтів з цукровим діабетом або з порушенням функції нирок), екстракорпоральні методи лікування, сакубітрил/валсартан. *Одночасне застосування не рекомендоване:* літій, аліскірен (у інших пацієнтів), супутня терапія інгібіторам АПФ і блокаторам рецепторів ангіотензину, естрамустин, калійзберігаючі діуретики (триамтерен, амілорид), калій (солі), ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол). *Одночасне застосування, що потребує особливої уваги:* баклофен, нестероїдні протизапальні лікарські засоби (у тому числі аспірин у дозі ≥ 3 г/добу), протидіабетичні засоби (інсулін, пероральні гіпоглікемічні засоби для перорального застосування), діуретики, калійзберігаючі діуретики (еплеренон, спіронолактон), препарати, які можуть спричинити розвиток пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует»; лікарські засоби, що знижують вміст калію в крові, препарати напероральних, рацекадотрил, інгібітори mTOR (сиролімус, еверолімус, темсиролімус), алопуринол. *Одночасне застосування, що потребує уваги:* іміпрамінподібні (трициклічні) антидепресанти, нейролептичні засоби, лікарські засоби, які спричиняють гіперкаліємію, антигіпертензивні засоби та вазодилататори, алопуринол, цитостатики, імунодепресивні засоби, системні кортикостероїди або прокаїнамід, анестезуючі засоби, глиптини (лінаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вілдаглиптин), симпатоміметики, препарати золота, калійзберігаючі діуретики (амілорид, спіронолактон, триамтерен), метформін, йодоконтрастні засоби, кальцій (солі), циклоспорин, такролімус, кортикостероїди, тетракозактид (системної дії). **Особливості застосування*:** Особливості застосування. Літій, калійзберігаючі засоби, добавки або замінники солі, що містять калій; подвійна блокада ренін–ангіотензин–альдостеронової системи (РААС) внаслідок одночасного прийому інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену не рекомендована у зв'язку з підвищеним ризиком виникнення артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та зниження функції нирок (у тому числі гострої ниркової недостатності). Пацієнтам із діабетичною нефропатією не слід застосовувати одночасно інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II. Нейтропенія/агранулоцитоз/тромбоцитопенія/анемія: слід застосовувати дуже обережно пацієнтам з колагенозами, під час терапії імунодепресантами, алопуринолом або прокаїнамідом. Рекомендується періодично контролювати кількість лейкоцитів у крові. Реноваскулярна гіпертензія. У пацієнтів із двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної функціонуючої нирки під час лікування інгібіторами АПФ підвищується ризик виникнення артеріальної гіпотензії та ниркової недостатності. Застосування діуретиків може бути сприятливим фактором. Зниження функції нирок може супроводжуватись лише незначними змінами вмісту креатиніну у сироватці крові навіть у пацієнтів з одновічним стенозом ниркової артерії. Гіперчутливість/ангіоневротичний набряк (ангіоедема): необхідно терміново припинити прийом препарату та встановити медичний нагляд за станом пацієнта до повного зникнення симптомів. Ангіоневротичний набряк, пов'язаний із набряком гортані, може призвести до летального наслідку. При виникненні ангіоневротичного набряку частіше повідомлялося у пацієнтів негроїдної раси, які застосовували інгібітори АПФ, порівняно з представниками інших рас. Одночасне застосування периндоприлу з сакубітрилом/валсартаном протипоказане через підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку. Розпочинати застосування сакубітрилу/валсартану слід не раніше, ніж через 36 годин після прийому останньої дози периндоприлу. У разі припинення лікування сакубітрилом/валсартаном терапію периндоприлом слід розпочинати не раніше, ніж через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрилу/валсартану. Одночасне застосування інших інгібіторів нейтральної ендопептидази (НЕП) (наприклад рацекадотрилу) та інгібіторів АПФ також може призвести до підвищення ризику розвитку ангіоневротичного набряку. Одночасне застосування інгібіторів mTOR (наприклад сиролімусу, еверолімусу, темсиролімусу). У пацієнтів, які одночасно застосовують інгібітори mTOR, можливе збільшення ризику розвитку ангіоневротичного набряку (зокрема набряку дихальних шляхів або язика, з порушенням функції дихання або без) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Анафілактоїдні реакції під час десенсибілізації: повідомлялося про поодинокі випадки тривалих анафілактоїдних реакцій, що загрожували життю, у пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ під час десенсибілізуючої терапії препаратами, що містять бджолину отруту. Інгібітори АПФ слід застосовувати з обережністю пацієнтам з алергією після проведення десенсибілізації та уникати їх прийому під час проведення імунотерапії препаратами, що містять бджолину отруту. Однак у пацієнтів, які потребують застосування як інгібіторів АПФ, так і десенсибілізації, таких реакцій можна уникнути завдяки тимчасовому припиненню прийому інгібітору АПФ щонайменше за 24 години перед початком десенсибілізуючої терапії. Анафілактоїдні реакції під час аферезу ліпопротеїдів низької щільності (ЛНЩ): У пацієнтів, які застосовували інгібітори АПФ під час проведення аферезу ЛНЩ з використанням декстрану сульфату, рідко повідомлялося про виникнення небезпечних для життя анафілактоїдних реакцій. Цих реакцій можна уникнути, якщо тимчасово утриматися від терапії інгібітором АПФ перед проведенням кожного аферезу. *Первинний альдостеронізм.* Пацієнти з первинним гіперальдостеронізмом, як правило, не відповідають на лікування антигіпертензивними лікарськими засобами, які діють шляхом пригнічення ренін–ангіотензинової системи. Тому таким пацієнтам застосовувати даний препарат не рекомендується. Досвід призначення периндоприлу аргініну пацієнтам після нещодавно перенесеної операції з трансплантації нирки відсутній. *Артеріальна гіпотензія.* Повідомлялося про виникнення симптоматичної артеріальної гіпотензії у пацієнтів із симптоматичною серцевою недостатністю та супутньою ниркową недостатністю або без неї. Виникнення симптоматичної артеріальної гіпотензії є вірогідним у пацієнтів із більш тяжким ступенем серцевої недостатності, які приймають петльові діуретики у великих дозах, мають гіпонатріємію або ниркову недостатність функціонального характеру. Для зниження ризику симптоматичної артеріальної гіпотензії на початку терапії та на етапі підбору доз пацієнтам слід перебувати під ретельним наглядом лікаря. Такі самі застереження існують для осіб з ішемічною хворобою серця або цереброваскулярними захворюваннями, у яких надмірне зниження артеріального тиску може спричинити інфаркт міокарда або інсульт. *Ішемічна хвороба серця.* Якщо протягом першого місяця лікування периндоприлом був епізод нестабільної стенокардії (будь-якої тяжкості), необхідно ретельно зважити співвідношення ризик/користь, перш ніж вирішувати питання про продовження терапії. *Печінкова енцефалопатія:* слід негайно припинити лікування препаратом. *Фоточутливість:* У разі появи реакції фоточутливості під час лікування прийом препарату рекомендовано припинити. **Запобіжні заходи*.** *Порушення функції нирок:* При наявності ниркової недостатності тяжкого ступеня (кліренс креатиніну <30 мл/хв. для НОЛІПРЕЛ® аргінін ФОРТЕ, кліренс креатиніну <60 мл/хв. для НОЛІПРЕЛ® Бі-ФОРТЕ) лікування препаратом протипоказане. Якщо у деяких пацієнтів з артеріальною гіпертензією без наявних ознак порушення функції нирок результати лабораторних досліджень крові демонструють ознаки функціональної ниркової недостатності, лікування препаратом необхідно припинити з можливістю його відновлення у меншій дозі або лише одному з його складових. Таким пацієнтам необхідно проводити частий моніторинг рівня калію та креатиніну в крові: через 2 тижні від початку лікування та далі кожні два місяці у період терапевтичної стабілізації. Цей препарат не слід застосовувати пацієнтам із значним двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної функціонуючої нирки. *Артеріальна гіпотензія і дефіцит води та електролітів (особливо при наявності стенозу ниркових артерій):* після відновлення ОЦК та нормалізації артеріального тиску лікування можна відновити у зменшеній дозі або тільки одному із складових препарату. *Рівень калію в крові:* Слід запобігати зниженню рівня калію (<3,4 ммоль/л) у певних категорій пацієнтів високого ризику, таких як пацієнти літнього віку та/або тіл, хто недостатньо харчується, пацієнти з цирозом печінки, що супроводжується набряками та асцитом, пацієнти з ішемічною хворобою серця та серцевою недостатністю, пацієнти, які мають подовжений QT-інтервал вродженого або ятрогенного генезу. Гіпокаліємія, як і брадикардія, є сприятливим фактором виникнення порушень серцевого ритму тяжкого ступеня, особливо пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует», яка може бути летальною. У всіх випадках необхідний більш частий контроль рівня калію в крові. Допоміжні речовини: пацієнтам із рідкісною спадковою непереносимістю галактози, загальним дефіцитом лактази або мальабсорбцією глюкози–галактози не слід приймати цей препарат. Ноліпрел® Бі-форте містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на таблетку, тобто майже вільний від натрію. Кашель: повідомлялося про виникнення сухого кашлю під час терапії інгібіторами АПФ. *Ризик артеріальної гіпотензії та/або ниркової недостатності (у разі наявності серцевої недостатності, дефіциту води та електролітів):* у пацієнтів з низьким артеріальним тиском, при наявності стенозу ниркових артерій, застійної серцевої недостатності або цирозу печінки з набряками та асцитом лікування слід розпочинати з меншої дози з поступовим її збільшенням. *Атеросклероз:* пацієнтам з ішемічною хворобою серця або недостатністю церебрального кровообігу препарат слід застосовувати з особливою обережністю, розпочинаючи лікування з низької дози. *Реноваскулярна гіпертензія:* Якщо Ноліпрел® аргінін Форте (Ноліпрел® Бі-Форте) призначений пацієнтам із наявним стенозом ниркової артерії або з підозрою на нього, лікування необхідно розпочинати в умовах стаціонару з низької дози і під контролем рівня калію в крові. *Серцева недостатність/серцева недостатність тяжкого ступеня:* лікування пацієнтів із серцевою недостатністю тяжкого ступеня (IV класу) слід розпочинати під медичним наглядом зі зменшеної початкової дози. *Пацієнти з цукровим діабетом:* лікування пацієнтів з інсуліназалежним цукровим діабетом (спонтанна тенденція до підвищення рівня калію в крові) необхідно розпочинати під медичним наглядом зі зниженої початкової дози. Необхідно регулярно контролювати рівень глюкози у крові. *Расові особливості:* Периндоприл, як і інші інгібітори АПФ, менш ефективно знижує артеріальний тиск у пацієнтів негроїдної раси з гіпертензією, ніж в осіб інших рас. Про виникнення ангіоневротичного набряку частіше повідомлялося у пацієнтів негроїдної раси, які застосовували інгібітори АПФ, порівняно з представниками інших рас. *Хірургічне втручання/анестезія:* лікування рекомендується припинити за 1 добу до хірургічного втручання. *Стеноз аортального або мітрального клапанів/гіпертрофічна кардіоміопатія:* пацієнтам з обструкцією виходу з лівого шлуночка слід з обережністю застосовувати інгібітори АПФ. *Печінкова недостатність:* Пацієнтам, у яких під час прийому інгібіторів АПФ розвинулася жовтяниця з підвищенням рівня печінкових ферментів, слід припинити застосування інгібітору АПФ та забезпечити відповідний медичний нагляд. Рідко застосування інгібіторів АПФ асоціювалося з зниженням синдрому, що розпочинається з холестатичної жовтяниці та прогресує до швидкопинного некрозу печінки, іноді з летальним наслідком. *Гіперкаліємія:* до факторів ризику виникнення гіперкаліємії належать ниркова недостатність, погіршення функції нирок, вік понад 70 років, цукровий діабет, інтеркурентні стани, особливо дегідратація, гостра серцева декомпенсація, метаболічний ацидоз та одночасне застосування з калійзберігаючими діуретиками, добавками або замінниками солі, що містять калій. Гіперкаліємія може спричинити серйозну, іноді летальну аритмію. Якщо одночасне застосування вищезазначених лікарських засобів вважається доречним, їх слід застосовувати з обережністю та з частим контролем рівня калію в сироватці крові. *Рівень натрію у крові:* Перед початком лікування та згодом через регулярні проміжки часу слід визначати рівень натрію у плазмі крові. Контроль слід проводити частіше у пацієнтів літнього віку та хворих на цироз печінки. Гіпонатріємія у поєднанні з гіповолемією може призвести до зневоднення та ортостатичної артеріальної гіпотензії. Супутня втрата іонів хлору може призвести до вторинного компенсаторного метаболічного алкалозу: частота та виразність цього ефекту незначні. *Рівень кальцію в крові:* лікування слід припинити та провести моніторинг функції паращитовидних залоз. *Сечова кислота.* У пацієнтів із підвищеним рівнем сечової кислоти в крові можливе збільшення кількості нападів подагри. *Спортсмени:* необхідно пам'ятати, що цей препарат містить діючу речовину, що може спричинити позитивну реакцію при проведенні допінг-контролю. Хоріоїдальний випіт. *Гостра міопія та вторинна закритокутова глаукома:* первинне лікування включає якнайшвидше припинення прийому лікарського засобу. Якщо внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим, може бути необхідним прийняття рішення про проведення швидкого медичного або хірургічного лікування. **Застосування у період вагітності або годування груддю*:** Препарат протипоказано застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Протипоказаний у період годування груддю. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами*:** у деяких пацієнтів можуть виникати індивідуальні реакції, пов'язані зі зниженням артеріального тиску. Як наслідок, здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами може погіршитися. **Спосіб застосування та дози*:** Для перорального застосування. Рекомендована доза лікарського засобу становить 1 таблетку на добу, бажано вранці перед їдою. *Пацієнти літнього віку:* Для НОЛІПРЕЛ® аргінін ФОРТЕ: Лікування необхідно розпочинати, враховуючи показники артеріального тиску та функцію нирок. Для НОЛІПРЕЛ® Бі-ФОРТЕ: Слід визначити рівень креатиніну плазми крові з урахуванням віку, маси тіла та статі. Лікування препаратом НОЛІПРЕЛ® Бі-ФОРТЕ можна розпочинати у разі нормальної функції нирок та після врахування відповіді артеріального тиску на терапію. *Порушення функції нирок:* Для НОЛІПРЕЛ® аргінін ФОРТЕ: У разі наявності порушень функції нирок тяжкого ступеня (кліренс креатиніну <30 мл/хв.) лікування препаратом протипоказане. Для пацієнтів із порушеннями функції нирок помірного ступеня (кліренс креатиніну 30–60 мл/хв.) рекомендується розпочинати лікування із застосуванням адекватних доз окремих компонентів препарату. Для НОЛІПРЕЛ® Бі-ФОРТЕ: у разі наявності порушень функції нирок тяжкого та помірного ступеня (кліренс креатиніну <60 мл/хв.) лікування препаратом протипоказане. НОЛІПРЕЛ® аргінін ФОРТЕ: пацієнти з кліренсом креатиніну ≥ 60 мл/хв. не потребують корекції дози. Звичайне медичне спостереження має включати частий моніторинг рівня креатиніну та калію у плазмі крові. **Діти*:** не слід застосовувати для лікування дітей та підлітків. Безпека та ефективність не встановлені. **Передозування*** **Побічні реакції*:** запаморочення, головний біль, парестезія, дисгевзія, порушення зору, вертиго, дзвін у вухах, артеріальна гіпотензія (і прояви, пов'язані з гіпотензією), кашель, задишка, біль в абдомінальній ділянці, запор, діарея, диспепсія, нудота, блювання, свербіж, висипання, макулопапульозні висипання, судоми м'язів, астенія. *Нечасто:* еозинофілія, гіпоглікемія, гіперкаліємія, оборотна при відміні препарату, гіпонатріємія, зміни настрою, порушення сну, сонливість, неприємність, пальпітації, тахікардія, васкуліт, бронхоспазм, сухість у роті, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, пурпура, гіпергідроз, реакції фоточутливості, пемфігоїд, артралгія, міальгія, ниркова недостатність, еректильна дисфункція, біль у грудях, нездужання, периферичний набряк, пірексія, підвищення рівня сечовини в крові, підвищення рівня креатиніну в крові, падіння. *Рідко:* посилення симптомів псоріазу, втома, підвищення рівня білірубіну в крові, підвищення рівня печінкових ферментів. *Дуже рідко:* риніт, агранулоцитоз, апластична анемія, панцитопенія, лейкопенія, нейтропенія, гемолітична анемія, гіпонатріємія, спутаність свідомості; внаслідок надмірної артеріальної гіпотензії у пацієнтів, які належать до групи високого ризику, можливе виникнення інсульту; стенокардія, аритмія (у т.ч. брадикардія, шлуночкова тахікардія та фібриляція передсердь), внаслідок надмірної артеріальної гіпотензії у пацієнтів, які належать до групи високого ризику, можливе виникнення інфаркту міокарда; еозинофільна пневмонія, панкреатит, гепатит, порушення функції печінки, мультиформна еритема, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, гостра ниркова недостатність, зниження рівня гемоглобіну та гематокриту. Частота невідома: зниження рівня калію в крові до стану гіпокаліємії, зокрема серйозної у деяких пацієнтів групи високого ризику; у разі печінкової недостатності можливе виникнення печінкової енцефалопатії; міоліз, нечіткість зору, пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует» (потенційно летальна); можливе погіршення існуючого гострого системного червоного вовчака; підвищення рівня глюкози в крові, підвищення рівня сечової кислоти в крові, подовження інтервалу QT на ЕКГ , феномен Рейно, хоріоїдальний випіт. При застосуванні інших інгібіторів АПФ повідомлялося про випадки виникнення синдрому неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНАДГ). Тому можна розцінювати СНАДГ як можливе ускладнення, пов'язане із застосуванням інгібіторів АПФ, у тому числі периндоприлу, із частотою виникнення дуже рідко. **Упаковка:** по 14 або по 30 таблеток у контейнері для таблеток (НОЛІПРЕЛ аргінін ФОРТЕ), по 30 таблеток у контейнері для таблеток (НОЛІПРЕЛ Бі-ФОРТЕ), по 1 або 3 контейнери для таблеток у коробці з картону. **Категорія відпуску:** за рецептом. **Заявник*:** Ліс Лабораторат Серв'є, 50, рю Карно, 92284 Сюрен Седекс, Франція.

** За детальною інформацією звертайтесь до повної інструкції для медичного застосування препаратів НОЛІПРЕЛ® аргінін ФОРТЕ (затверджено наказом МОЗ України № 1225 від 10.11.2016 р., зміни внесено наказом МОЗ України № 2759 від 30.11.2020 р.), р/п № UA/5650/01/02; НОЛІПРЕЛ® Бі-ФОРТЕ (затверджено наказом МОЗ України № 1625 від 17.07.2020 р., зміни внесено наказом МОЗ України № 2467 від 30.10.2020 р., р/п № UA/10248/01/01).*

1. Brown M.T. at al. Medication Adherence: WHO Cares? Mayo Clin Proc. 2011; 86(4):304-314

Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

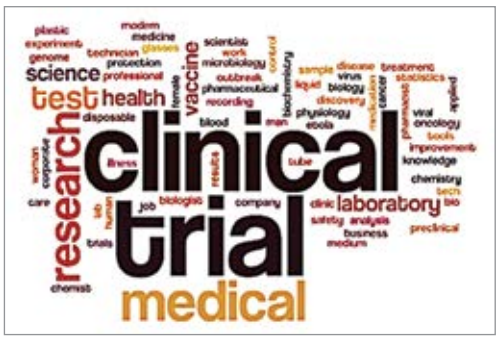
Copyright © [2020] ТОВ «Серв'є Україна». Усі права захищені.

100219 C1-20-21

Імпортер: Товариство з обмеженою відповідальністю «Серв'є Україна»:
04070, м. Київ, вул. Набережно-Хрещатицька, 41. Тел.: (044) 490–34–41, факс: (044) 490–34–40.
Для додаткової інформації відвідайте сайт: www.servier.ua

SERVIER

Топ-10 клінічних досліджень у галузі кардіології, що наробили найбільше галасу у 2020 році



Через пандемію коронавірусної хвороби 2020 рік став справжнім випробуванням для людства й особливо для глобальної системи охорони здоров'я. З огляду на нові умови неймовірно вражає те, що медична наука не взяла на минулий рік паузу. Незважаючи на численні перепони, клінічні дослідження тривали, а після їх завершення результати було презентовано на віртуальних конгресах і конференціях. До уваги читачів пропонуємо стислий огляд 10 кардіологічних клінічних досліджень, які найактивніше обговорювалися торік медичною спільнотою.

STRENGTH: призначати омега-3 поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК) для серцево-судинної профілактики чи ні?

Останнім часом історія вивчення кардіопротекторного ефекту омега-3 ПНЖК нагадує американські гірки. Позаминулого року клініцистів порадували результати масштабного дослідження REDUCE-IT, у якому прийом ейкозапентаєнової кислоти (ЕПК) пацієнтами з підвищеним рівнем тригліцеридів крові зумовив суттєве зниження частоти серцево-судинних подій. Однак зовсім інші результати продемонструвало нове масштабне клінічне випробування STRENGTH, результати котрого було представлено восени 2020 року.

У багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні STRENGTH вивчали вплив омега-3 ПНЖК (4 г/добу) в пацієнтів із дисліпідемією та високим серцево-судинним ризиком, які вже отримують статини. Препарат, який досліджувався в цьому випробуванні, містив ЕПК і докозагексаєнову кислоту (ДГК). У випробуванні STRENGTH узяли участь 13 078 осіб із 22 країн.

На жаль, це дослідження не продемонструвало зменшення частоти серцево-судинних подій (відносний ризик (ВР) 0,99; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,90-1, 09; p=0,84). Окрім того, воно було зупинене достроково через очевидну відсутність ефективності омега-3 ПНЖК. Водночас ризик гастроінтестинальних побічних ефектів був набагато вищим у групі омега-3 ПНЖК (24,7%) порівняно з групою плацебо (14,7%).

Така вражаюча різниця між результатами досліджень REDUCE-IT і STRENGTH спричинила активне обговорення на науковій зустрічі Американської асоціації серця та в інтернеті. Серед потенційних пояснень називали відмінності в плацебо в цих випробуваннях – кукурудзяна олія в STRENGTH і мінеральна олія в REDUCE-IT. Деякі експерти висували припущення, що мінеральна олія могла зменшувати біодоступність та ефективність статинів, що відобразилося в значно гіршому результаті в групі плацебо дослідження REDUCE-IT. Але в іншому випробуванні (JELIS), в якому плацебо було справді інертним і не могло завадити ефективності статинів, ЕПК все одно забезпечила суттєве зниження ризику кардіоваскулярних подій. Отже, гіпотеза про мінеральне масло, найімовірніше, є хибною.

Імовірніше пояснення – різний склад діючих речовин (тільки ЕПК у REDUCE-IT і ЕПК/ДГК у STRENGTH). Сьогодні є дані про те, що ДГК може перешкоджати прояву певних переваг ЕПК. Зокрема, виявлено, що ДГК підвищує рівень «поганого» окисленого холестерину ліпопротеїнів низької щільності. Ця гіпотеза ще потребує підтвердження, але вже сьогодні підтримується багатьма експертами.

SAMSON: біль у м'язах у разі прийому статинів як прояв ефекту ноцебо

Статини в клінічній практиці використовують уже понад 30 років, але й досі цей клас препаратів має деякі загадки, а саме біль і слабкість у м'язах, які не супроводжуються підвищенням рівня креатинкінази (КК) у крові. Дійсно, коли ми виявляємо збільшений рівень КК, то розуміємо, що в м'язах відбуваються катаболічні процеси. Проте чому з'являються біль і слабкість, якщо цей показник у нормі? Переведення пацієнта на інший статин іноді допомагає, іноді – ні. Така клінічна ситуація – зовсім не рідкість.

Пролити світло на цю загадку допомогло цікаве дослідження SAMSON із хитрим дизайном: статини порівнювали не тільки з плацебо, а й із відсутністю втручання. До випробування було залучено 60 пацієнтів, які раніше приймали статини, але припинили лікування через побічні ефекти; на початку випробування вони отримали 12 упаковок ліків, розрахованих на 1 міс кожна: 4 – з аторвастатином, 4 – з плацебо та 4 – порожні. Про симптоми та їх інтенсивність учасники щодня повідомляли через мобільний застосунок. Дослідники з'ясували, що пацієнти приблизно з однаковою частотою повідомляють про небажані ефекти під час прийому статинів і плацебо та водночас зі значно меншою частотою за відсутності лікування. Після завершення дослідження й ознайомлення з його результатами половина пацієнтів змогли успішно відновити терапію статинами.

Отже, вчені дійшли висновку, що в розвитку небажаних м'язових ефектів статинів провідну роль має психологічний фактор. Безумовно, є певна частка випадків справжньої статинової міопатії, але, схоже, їх меншість. Як наголошують експерти, ефект плацебо є потужним, але не менш сильний і ефект ноцебо.

Порівняння антитромбоцитарних препаратів після черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) у дослідженнях ALPHEUS і SASSICAIA: сильніший не завжди означає кращий?

Відомо, що тикагрелор і прасугрель мають потужніший антитромбоцитарний ефект, аніж клопідогрель. Учені припустили, що завдяки цьому вони можуть бути ефективнішими в профілактиці перипроцедурного тромботичного ураження міокарда під час проведення планового ЧКВ у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС).

Із метою перевірки цієї гіпотези було проведено відкрите рандомізоване дослідження ALPHEUS, у якому порівняли тикагрелор і клопідогрель у зазначеній популяції пацієнтів (n=1910) щодо профілактики перипроцедурних тромботичних ускладнень (первинна кінцева точка). В усіх учасників дослідження вихідний рівень тропоніну був у межах норми. Результати були дещо несподіваними для дослідників: за первинною кінцевою точкою тикагрелор не перевершив клопідогрель у пацієнтів зі стабільною ІХС, які перенесли планове ЧКВ (ВР 0,97; 95% ДІ 0,80-1,17; p=0,75). Достовірно не відрізнялася між групами й частота великих кровотеч, хоча незначні кровотечі були поширенішими в групі тикагрелору.

Схожі результати було отримано в близькому за дизайном дослідженні SASSICAIA, в якому клопідогрель порівнювали з прасугрелем у пацієнтів, які підлягали плановому ЧКВ (n=781). Випробування було передчасно зупинене через відсутність очікуваних результатів щодо первинної кінцевої точки (ВР 0,92; 95% ДІ 0,63-1,32; p=0,64).

Отже, дослідження SASSICAIA й ALPHEUS показали, що прийом сильніших інгібіторів рецепторів P2Y12 після планових ЧКВ не покращує результатів порівняно з клопідогрелем. Клопідогрель зберігає свої позиції як препарат першого вибору при проведенні ЧКВ у пацієнтів зі стабільною ІХС.

TICO: чи потрібен тривалий прийом АСК пацієнтам, які перенесли гострий коронарний синдром і ЧКВ?

У березні 2020 року було повідомлено результати багатоцентрового рандомізованого контрольованого дослідження TICO (n=3056), що продемонструвало можливість переходу на монотерапію тикагрелором через 3 міс після розвитку гострого коронарного синдрому (ГКС) і ЧКВ. Схожа тактика асоціювалася зі зменшенням кількості великих кровотеч без збільшення ризику ішемічних ускладнень порівняно з продовженням подвійної антитромбоцитарної терапії тикагрелором й ацетилсаліциловою кислотою (АСК).

TICO STEMI – підгруповий аналіз випробування TICO, результати котрого було повідомлено восени 2020 року; до нього залучили 1100 пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST і ЧКВ. Результати були схожими: триразове зменшення ризику кровотеч без збільшення ризику ішемічних ускладнень.

Схожі результати були отримані в дослідженні TWILIGHT, результати котрого презентували позаминулого року; під час цього випробування монотерапія тикагрелором не поступалася за ефективністю подвійній антитромбоцитарній терапії в пацієнтів з ІХС, які перенесли ЧКВ.

Отже, тривалий прийом аспірину (>3 міс) не є обов'язковим для пацієнтів, які перенесли ГКС і отримують тієнопіридини. АСК не має такої потужної антитромбоцитарної дії, як інгібітори рецепторів P2Y12; водночас характеризується підвищеним ризиком кровотеч.

EMPEROR-Reduced, SOLOIST-WHF, VICTORIA та GALACTIC-HF: нова надія для пацієнтів із СН

Зазначені дослідження активно обговорювалися не через їхні несподівані результати, а через те, що відкривають нові перспективи в лікуванні такої складної патології, як серцева недостатність (СН). Нещодавно можливості терапії СН були вкрай обмеженими, але потроху арсенал лікарів розширюється.

Інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (іНЗКТГ-2) є одним із найперспективніших нових класів препаратів для лікування СН. Позаминулого року дуже обнадійливі результати продемонстрував дапагліфлозин у дослідженні DAPA-HF. Цьогоріч нас порадував емпагліфлозин, який у масштабному багатоцентровому рандомізованому плацебо-контрольованому випробуванні EMPEROR-Reduced за участю понад 3730 пацієнтів із СН (з і без діабету) достовірно знизив комбіновану первинну кінцеву точку (серцево-судинна смерть або госпіталізація щодо погіршення СН) порівняно з плацебо (ВР 0,75; 95% ДІ 0,65-0,86; p<0,001).

Найновіший представник цього класу препаратів (сотагліфлозин), який являє собою подвійний інгібітор НЗКТГ-1 і НЗКТГ-2, також добре проявив себе в дослідженні SOLOIST-WHF. Це рандомізоване контрольоване випробування за участю 1222 пацієнтів із цукровим діабетом і загостренням СН виявило очевидні переваги іНЗКТГ щодо комбінованої первинної кінцевої точки – зменшення смертності, частоти повторної госпіталізації чи термінового відвідування лікаря з приводу СН (ВР 0,67; 95% ДІ 0,52-0,85; p=0,0009). До речі, це перше масштабне дослідження, що вивчало можливість призначення іНЗКТГ одразу після загострення СН.

Ще один перспективний препарат для лікування СН (верицигуат) являє собою стимулятор гуанілатциклази. У багатоцентровому рандомізованому плацебо-контрольованому подвійному сліпому дослідженні VICTORIA (n=5050) цей препарат достовірно зменшив комбіновану первинну кінцеву точку (серцево-судинна смертність і частота повторних госпіталізацій щодо загострення СН) у пацієнтів із симптоматичною СН зі зниженою фракцією викиду. Управлінням із контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) вже прийнято заявку на реєстрацію цього препарату; її мають розглянути найближчим часом.

І нарешті, заслуговує на увагу омекамтив мекарбіл – новий міотропний препарат, який являє собою селективний активатор серцевого міозину; він спеціально розроблений для покращення серцевої діяльності за СН. На відміну від інших міотропних препаратів омекамтив мекарбіл не підвищує потреби в кисні чи кальції, але збільшує час викиду й ударний об'єм. У дослідженні GALACTIC-HF (n=8256) він зменшив смертність і частоту госпіталізації (первинна кінцева точка) в пацієнтів із СН порівняно з плацебо. Результати були досить скромними, але статистично достовірними (ВР 0,92; 95% ДІ 0,86-0,99; p=0,0252).

BRACE CORONA: чи безпечно приймати інгібітори АПФ і блокатори рецепторів ангіотензину на тлі COVID-19?

Одразу після того, як стало зрозуміло, що коронавірус потрапляє в клітини через рецептор АПФ-2, розпочалася активна дискусія щодо безпеки продовження прийому інгібіторів АПФ (іАПФ) і блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА) під час пандемії COVID-19 (особливо на тлі коронавірусної інфекції). Лікарів непокоїло те, що вживання цих препаратів може збільшувати експресію рецепторів АПФ-2, що є вхідними воротами для SARS-CoV-2.

BRACE CORONA – перше рандомізоване дослідження для порівняння продовження та припинення прийому іАПФ і БРА в пацієнтів із COVID-19 (n=659). Його учасники тривало приймали зазначені препарати до COVID-19 (в середньому впродовж 5 років), а після госпіталізації були рандомізовані для продовження чи припинення на 30 днів прийому цих ліків. На щастя, випробування BRACE CORONA не продемонструвало різниці в ключових результатах між двома підходами.

Отже, пацієнти з COVID-19 можуть безпечно продовжувати прийом іАПФ і БРА. Крім того, з'являється дедалі більше даних на користь їхнього захисного ефекту.

Підготувала ***Наталя Александрук***

АМОКСИЛ-К

ПРОФЕСІЙНИЙ ВИБІР
ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙ В АМБУЛАТОРНІЙ ПРАКТИЦІ

АМОКСИЛ-К 1000. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. 1 таблетка містить амоксициліну (у формі амоксициліну тригідрату) 875 мг, клавуланової кислоти (у формі калію клавуланату) 125 мг. **АМОКСИЛ-К 625.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. 1 таблетка містить амоксициліну тригідрату у перерахуванні на амоксицилін 500 мг та суміш калію клавуланату і мікрокристалічної целюлози у співвідношенні (1:1) у перерахуванні на клавуланову кислоту 125 мг. **Показання[1].** Лікування бактеріальних інфекцій, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами, таких як: гострий бактеріальний синусит; гострий середній отит; підтверджене загострення хронічного бронхіту; негоспітальна пневмонія; цистити; пієлонефрити; інфекції шкіри та м'яких тканин, у т.ч. целюліти, укуси тварин, тяжкі дентоальвеолярні абсцеси з поширеним целюлітом; інфекції кісток та суглобів, у т.ч. остеомієліти. **АМОКСИЛ-К.** Порошок для розчину для ін'єкцій. 1 флакон містить стерильної суміші (5:1) амоксициліну натрієвої солі та клавуланату калієвої солі, у перерахуванні на амоксицилін 1,0 г і клавуланову кислоту 0,2 г. **Показання.** Лікування бактеріальних інфекцій, спричинених чутливими до Амоксилу-К мікроорганізмами, таких як: тяжкі інфекції горла, носа та вуха (мастоїдит, перитонзилярні інфекції, епіглотит і синусит із супутніми тяжкими системними ознаками і симптомами); загострення хронічного бронхіту (після підтвердження діагнозу); негоспітальна пневмонія; цистит; пієлонефрит; інфекції шкіри та м'яких тканин, у т.ч. бактеріальні целюліти, укуси тварин, тяжкі дентоальвеолярні абсцеси з поширеним целюлітом; інфекції кісток і суглобів, у т.ч. остеомієліт; внутрішньочеревні інфекції; інфекції статевих органів у жінок. Профілактика бактеріальних інфекцій при великих оперативних втручаннях у таких зонах: шлунково-кишковий тракт; органи малого таза; голова та шия; жовчні шляхи. **Протипоказання[2].** Підвищена чутливість до будь-яких компонентів препарату, до будь-яких антибактеріальних засобів групи пеніцилінів. Наявність в анамнезі тяжких реакцій гіперчутливості (в т. ч. анафілаксії), пов'язаних із застосуванням інших β-лактамних агентів (у т. ч. цефалоспоринів, карбапенемів або монобактамів). Наявність в анамнезі жовтяниці або дисфункції печінки, пов'язаних із застосуванням амоксициліну/клавуланату. **Побічні реакції[2].** Інфекції та інвазії: кандидоз шкіри та слизових оболонок. Кровоносна та лімфатична системи: оборотна лейкопенія, тромбоцитопенія, оборотний агранулоцитоз та гемолітична анемія. Імунна система: ангіоневротичний набряк, анафілаксія, сироваткоподібний синдром, алергічний васкуліт. Нервова система: запаморочення, головний біль. Травний тракт: діарея, нудота, блювання. З боку гепатобіліарної системи: помірне підвищення рівня АСТ та/або АЛТ; гепатити та холестатична жовтяниця. Шкіра та підшкірні тканини: шкірні висипання, свербіж та кропив'янка, поліморфна еритема, синдром Стівенса-Джонсона , токсичний епідермальний некроліз, пухирчастий ексфоліативний дерматит, гострий генералізований екзантематозний пустульоз. Нирки та сечовидільна система: інтерстиціальний нефрит, кристалурія. **Виробник:** АТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Саксаганського, 139). **Категорія відпуску:** Відпускається за рецептом лікаря.

1. Вказані показання відносяться до обох препаратів Амоксил-К 1000 та Амоксил-К 625.
2. Вказані протипоказання та побічні реакції відносяться до препаратів Амоксил-К, Амоксил-К 625 та Амоксил-К 1000. Перелік наведено у скороченому вигляді (для більш детального ознайомлення див. ІМЗ лікарських засобів).

Інформацію наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкціях для медичного застосування (ІМЗ) лікарських засобів Амоксил-К 1000; Амоксил-К 625; Амоксил-К. Інформація про лікарські засоби виключно для медичних, фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Р.П.: № UA/10656/01/01 необмежений з 12.03.2015 р.; № UA/10915/01/01 необмежений з 20.08.2015 р.; № UA/15934/01/01 від 28.04.2017 р. до 28.04.2022 р. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 05.01.2021 р.

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

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
ARTERIUM

Антибіотикотерапія негоспітальних інфекцій нижніх дихальних шляхів: слідами фахової школи «Академія сімейного лікаря»

Наприкінці листопада лікарі загальної практики, терапевти, педіатри, кардіологи, інфекціоністи, пульмонологи, лікарі медицини невідкладних станів узяли активну участь в онлайн-роботі фахової школи «Академія сімейного лікаря», що відбулася за підтримки Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, групи компаній «МедЕксперт». Значну увагу онлайн-слухачів привернула секція «Антибіотики (АБ) під час пандемії COVID-19: так чи ні?», в рамках якої провідні пульмонологи розкрили нюанси обрання та призначення протимікробних засобів для ефективного лікування респіраторних інфекцій в амбулаторній практиці.

Я.О. Дзюблик

Незважаючи на значну поширеність COVID-19-асоційованого запалення легень, нині велика кількість хворих продовжують страждати на негоспітальні інфекції нижніх дихальних шляхів, появу котрих спричиняють т. зв. типові збудники (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*), а також атипові бактерії (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*).

Провідний науковий співробітник ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук Ярослав Олександрович Дзюблик висвітлив особливості обрання та призначення АБ хворим на негоспітальну пневмонію (НП) і хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ). Свою доповідь «Антибіотикотерапія (АБТ) негоспітальних інфекцій нижніх дихальних шляхів: так чи ні?» спікер розпочав з актуальності цього питання. НП являє собою важливу медико-соціальну проблему, що характеризується високим рівнем захворюваності та смертності, а також є однією з провідних причин тимчасової непрацездатності, смерті від інфекційних хвороб, значних економічних втрат і найчастішим підґрунтям для призначення АБТ. Доцільність проведення АБТ й обрання між тим чи іншим АБ спікер проілюстрував за допомогою двох клінічних випадків.

Героєм першого випадку став чоловік, 74 роки, котрий у листопаді 2019 р. звернувся по медичну допомогу через появу задишки та хрипів під час незначного фізичного навантаження, дихання; серед інших скарг – кашель із виділенням мокротиння зелено-сірого кольору, нічна пітливість, підвищення температури тіла до 37,8 °С. Пацієнт вважав себе хворим протягом 4 останніх діб, коли після переохолодження відзначив появу зазначених симптомів. З анамнезу життя відомо, що чоловік протягом 40 років палить по 2 пачки цигарок на добу. У 2015 р. установлено діагноз ХОЗЛ; із цього моменту пацієнт постійно приймає сальметерол/флутиказон 50/500 мкг по 1 інгаляції 2 р/добу, за потреби вживає іпратропій/фенотерол. Протягом останнього року такий стан виник уперше, АБ не приймав >6 міс. Страждає на артеріальну гіпертензію, рівень артеріального тиску контролює прийомом амлодипіну (10 мг/добу); хворіє на цукровий діабет 2 типу, рівень глікемії корегує прийомом метформіну (1000 мг/добу). Алергологічний анамнез не обтяжений. Під час перкусії над усією площею легень відзначено легеневий тон із коробочним відтінком. Аускультативно констатовано дифузне послаблення везикулярного дихання, наявність розсіяних сухих хрипів переважно під час видиху. Рентгенологічне дослідження органів грудної клітки дало змогу виключити наявність вогнищевих, інфільтративних тіней та інструментально підтвердити явища дифузного пневмосклерозу й емфіземи. Спірометрія зафіксувала ознаки ХОЗЛ: ОФВ1/ФЖЄЛ <70%. На підставі скарг, анамнезу хвороби та результатів лабораторно-інструментальних досліджень установлено діагноз ХОЗЛ (клінічна група В, GOLD II), фаза загострення.

Згідно з чинними рекомендаціями GOLD і Національної клінічної настанови (2020) у цьому випадку лікування можна проводити амбулаторно, слід призначити системні кортикостероїди (преднізолон 30-40 мг протягом 7 діб), АБ, муколітик, бронхолітики короткої дії. Відповідно до положень зазначених практичних настанов, пацієнту призначено метилпреднізолон (24 мг/добу 1 раз уранці протягом 7 діб), інгаляції іпратропію/фенотеролу (20 крапель лікарського розчину з додаванням 3 мл фізіологічного розчину; 3 р/добу) із застосуванням небулайзера, ацетилцистеїн (600 мг/добу протягом 7 діб). Як АБ обрано комбінацію амоксициліну з клавулановою кислотою – Амоксил-К 1000 2 р/добу протягом 7 діб.

Відповідно до положень практичної настанови GOLD, під загостренням ХОЗЛ розуміють гостре погіршення респіраторних симптомів, яке потребує призначення додаткової терапії. Загострення ХОЗЛ класифікують на легкі (призначають бронхолітики нетривалої дії), середньої тяжкості (амбулаторна терапія передбачає призначення бронхолітиків короткої дії одночасно з АБ та/або пероральними кортикостероїдами), тяжкі (пацієнти потребують госпіталізації до стаціонару через частий розвиток гострої легеневої недостатності). Загострення ХОЗЛ може відбуватися через різні причини, серед яких переважають інфекції (80%). Зазвичай загострення ХОЗЛ спричиняють бактерії (40-50%), віруси (30-40%), атипові бактерії (5-10%). Саме тому для лікування загострень ХОЗЛ застосовують АБ. Середня тривалість АБТ при загострені ХОЗЛ становить 5-7 днів (рівень доказовості В). Згідно зі статистичними даними, АБ зменшують ризик ранньої смерті на 77%, імовірність невдалого лікування – на 53%, ризик появи гнійного мокротиння – на 44%. АБ слід призначати за наявності трьох кардинальних симптомів: посилення задишки, збільшення обсягу мокротиння, поява гнійного мокротиння; чи за наявності двох основних симптомів, якщо одним із них є виділення гнійного мокротиння; чи за необхідності проведення неінвазивної/інвазивної механічної вентиляції легень.

Згідно з положеннями настанови GOLD, під неускладненим загостренням ХОЗЛ розуміють появу/погіршення симптомів захворювання в пацієнта віком ≤65 років, який не має супутніх захворювань при збереженому рівні ОФВ1 (≥50%) і кількості загострень протягом року <4. Основними патогенами, котрі провокують появу таких загострень, є *H. influenzae, M. catarrhalis, S. pneumoniae, C. pneumoniae*, віруси. АБ вибору для лікування неускладненого загострення є амоксицилін, макроліди, доксициклін. Інший вид погіршення перебігу ХОЗЛ – ускладнене загострення без ризику інфікування *P. aeruginosa*. Його типовими ознаками є вік >65 років, пограничне значення ОФВ1 (<50 та ≥30%), >4 загострень на рік, наявність супутніх захворювань. Провокують розвиток загострення *H. influenzae, M. catarrhalis, S. pneumoniae, C. pneumoniae*, віруси, представники роду *Enterobacteriaceae*. Препаратами вибору є амоксицилін/клавуланат, цефдиторен, респіраторні фторхінолони. Зовсім інший підхід до лікування ускладнених загострень із ризиком інфікування *P. aeruginosa*, основними клінічними критеріями котрих є значне зниження ОФВ1 (<30%), часті курси АБТ, глюкокортикоїдів, наявність бронхоектазів, необхідність проведення штучної вентиляції легень. Типовими збудниками цього типу загострень є *H. influenzae, M. catarrhalis, S. pneumoniae, C. pneumoniae*, віруси, *P. aeruginosa, A. baumannii*, мультирезистентні представники роду *Enterobacteriaceae*. Розширення спектра патогенів – підстава для призначення фторхінолонів та інших АБ з активністю проти синьогнійної палички.

Серед механізмів стійкості бактерій до β-лактамів виділяють зменшення проникності клітинної мембрани, модифікацію мішені та ферментативну інактивацію АБ. Відомо, що бактеріальна β-лактамаза руйнує β-лактамне кільце АБ і нівелює його протимікробну дію. Інгібіторозахищені β-лактами мають деякі особливості дії: активний центр бактеріального ензиму зв'язується з інгібітором, тоді як основний компонент АБ залишається вільним, неушкодженим і сприяє появі протимікробного ефекту. До захищених β-лактам належать ампіцилін/сульбактам, амоксицилін/клавуланат, піперацилін/тазобактам, цефоперазон/сульбактам, цефтріаксон/сульбактам.

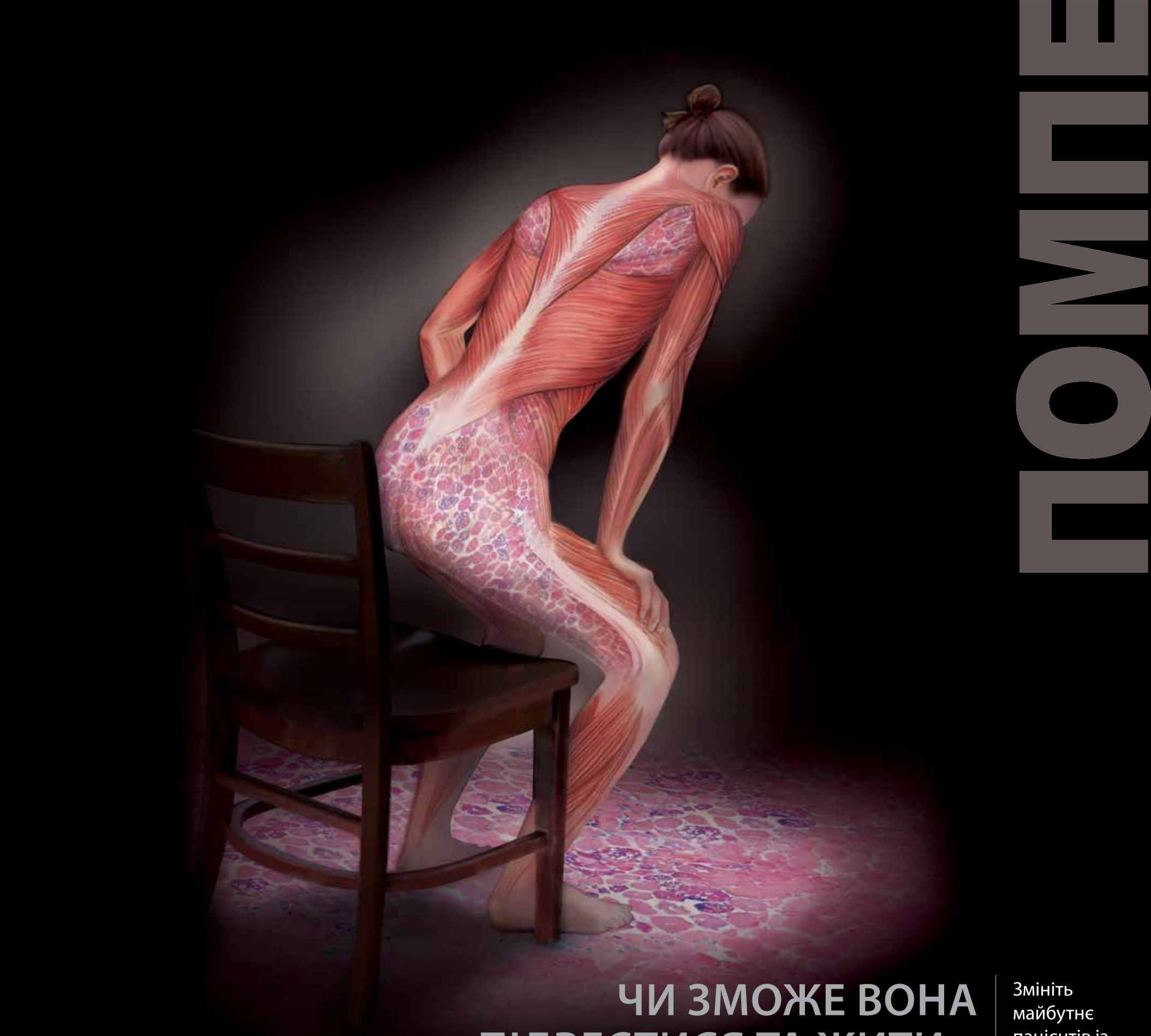
У цьому клінічному випадку застосували Амоксил-К – препарат високої якості вітчизняного виробництва, котрий містить комбінацію амоксициліну з клавулановою кислотою, а також має різні форми випуску, що дає можливість оптимізувати схему терапії для кожного пацієнта. Амоксил-К 625 можна рекомендувати представникам педіатричної популяції: дітям віком 6-12 років із масою тіла 25-40 кг препарат призначають із розрахунку 20 мг / 5 мг/кг – 60 мг / 15 мг/кг на добу в три прийоми. Цю форму також можна використовувати в дорослих і дітей із масою тіла >40 кг: у такому разі застосовують добову дозу 1500 мг / 375 мг, яку розподіляють на три прийоми. Іншу форму випуску (Амоксил-К 1000 мг) призначають дітям віком від 12 років із масою тіла <40 кг у діапазоні 25 мг / 3,6 мг/кг – 45 мг / 6,4 мг/кг на добу в два прийоми. Добова доза для дорослих і дітей із масою тіла >40 кг становить 1750 мг / 250 мг у два прийоми. Є дослідження, котрі підтверджують біоеквівалентність Амоксил-К 1000 оригінальному препарату (Аугментин): доведено, що за основними фармакокінетичними параметрами препарат Амоксил-К 1000, який презентує корпорація «Артеріум», не відрізняється від оригіналу. Амоксил-К може бути вибором професіоналів для лікування інфекцій дихальних шляхів. Цей препарат може використовуватися в схемах ступінчатої АБТ, яка передбачає використання парентеральних форм АБ від моменту встановлення діагнозу протягом 3 діб із подальшим переходом на пероральну форму АБ за умови досягнення клінічної стабільності. Зазначений підхід дає змогу зменшити вартість АБТ і продовжити прийом необхідних ліків в амбулаторних умовах.

Другий клінічний випадок: жінка, 35 років, яка раптово відзначила появу лихоманки, кашлю, слабкості та виділення сіро-жовтого мокротиння. З анамнезу життя відомо, що пацієнтка не палить і не має супутніх захворювань. Під час проведення об'єктивного обстеження виявлено локалізовані вологі дрібнопухирчасті хрипи нижче кута лопатки з правого боку. У клінічному аналізі крові зафіксовано абсолютний лейкоцитоз (12,4×10⁹/л) зі зсувом лейкоцитарної формули вліво, ШОЕ – 32 мм/год. На рентгенограмі та комп'ютерній томограмі легень виявлено ознаки негомогенної інфільтрації легеневої тканини з правого боку. Встановлено діагноз НГ нижньої частки правої легені, нетяжкий перебіг, І клінічна група. Як терапію призначено Амоксил 500 мг 3 р/добу протягом 7 діб. На третю добу лікування пацієнтка відзначила поліпшення самопочуття, нормалізацію температури тіла, а на п'яту добу покращилося відходження слизового мокротиння. Протягом контрольного візиту аускультативно над усією поверхнею легень зафіксували везикулярне дихання, відсутність хрипів. Під час повторного лабораторно-інструментального дослідження констатовано зменшення ознак гнійного запалення (лейкоцити – 8,1×10⁹/л, ШОЕ – 16 мм/год), отримано рентгенологічні докази розсмоктування інфільтрації.

Відповідно до сучасних вітчизняних рекомендацій щодо лікування НГ у пацієнтів І клінічної групи (легкий перебіг захворювання, відсутність супутньої патології та прийому АБ протягом останніх 3 міс), показана пероральна АБТ із використанням амоксициліну як препарату вибору. Зазначена рекомендація обумовлена здатністю амоксициліну ефективно пригнічувати життєдіяльність майже всіх патогенів, які спричиняють розвиток пневмонії в цієї когорти хворих (*S. pneumoniae, M. pneumoniae, C. pneumoniae, H. influenzae).* Альтернативною стратегією вважається пероральний прийом макроліду чи доксицикліну. У хворих ІІ клінічної групи із НГ легкого перебігу за наявності супутньої патології та/або прийому АБ протягом останніх 3 міс препаратом вибору є пероральний амоксицилін/клавуланат або ампіцилін/сульбактам. Зазначені АБ ефективно пригнічують ріст, а також розмноження *S. pneumoniae, H. influenzae, M. pneumoniae, C. pneumoniae, S. aureus, M. catarrhalis*, представників родини *Enterobacteriaceae.* Альтернативні засоби – пероральні фторхінолони ІІІ-IV покоління, цефдиторен.

Ведення хворих на НП має відповідати принципам раціональної АБТ: необхідно використовувати ефективні АБ щодо можливих збудників інфекційного захворювання; враховувати регіональні дані стосовно поширеності резистентних штамів збудників до АБ; мати на увазі можливість створення високих концентрацій препарату у вогнищі ураження, призначати АБ в оптимальній дозі протягом оптимального часу. Використання препаратів Амоксил та Амоксил-К відповідає принципам сучасної АБТ таких негоспітальних інфекцій нижніх дихальних шляхів, як НП й інфекційне загострення ХОЗЛ.

Підготувала ***Тетяна Можина***



ПОМПЕ

ЧИ ЗМОЖЕ ВОНА ПІДВЕСТИСЯ ТА ЖИТИ – ЗАЛЕЖИТЬ ВІД ТОЧНОСТІ ВАШОГО ДІАГНОЗУ

Змініть майбутнє пацієнтів із хворобою Помпе

Хвороба ПОМПЕ

SANOFI GENZYME

ТОВ «Санофі-Авентіс Україна». Вул. Жилянська, 48-50А, м. Київ, 01033.
Тел. (044) 354-20-00, факс (044) 354-20-01. sanofi.ua
MAT-UA-2000025
10 червня 2020 року

ЗМІСТ

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Контроль глікемії та зниження маси тіла – ключові складові лікування пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу
Н.В. Скрипник, Н.М. Жердьова, О.О. Хижняк та ін. 43-44

Цукровий діабет й ожиріння – глобальні проблеми сучасного суспільства
Б.М. Маньковський 45

У центрі уваги ендокринологів: плейотропні ефекти вітаміну D у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу 46-47

Рекомендації ADA (2021): що нового у веденні пацієнтів із цукровим діабетом? 48-49

Предіабет і цукровий діабет: стратегії, що допомагають зупинитися вчасно
В.Л. Орленко, Л.К. Соколова 51-52

Уридин у лікуванні діабетичної полінейропатії: чи всі можливості ми використовуємо? 55

Цукровий діабет і хронічний коронарний синдром
В.О. Сергієнко, О.О. Сергієнко 56-57

Цукровий діабет: два обличчя одного захворювання?
А.М. Урбанович 58-59

КАРДІОЛОГІЯ

Топ-10 клінічних досліджень у галузі кардіології, що наробили найбільше галасу у 2020 році 3

Виявлення сімейної гіперхолестеринемії за результатами скринінгового обстеження когорти працюючого населення
О.І. Мітченко, В.Ю. Романов 24-25

Ефективність і безпека антитромбоцитарної терапії при симптомному захворюванні периферичних артерій: систематичний огляд і мережевий метааналіз
M. De Carlo, G. Di Minno, T. Sayre та ін. 26-27

АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ

Антибактеріальна терапія позагоспітальної пневмонії у 2020 році: шляхи подолання антибіотикорезистентності
Л.В. Юдіна 9

СІМЕЙНА МЕДИЦИНА

Профілактична роль фолієвої кислоти в запобіганні вродженим вадам розвитку плода
Є.Б. Шаргородська 10-11

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

Редакційна колегія

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Засновник – Ігор Іванченко
ВИДАВЕЦЬ – ТОВ «РЕКЛАМНЕ АГЕНТСТВО «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»©®
Свідоцтво КВ № 15650-4122ПР від 03.09.2009
Передплатний індекс: 35272
Представлена в базі даних «Наукова періодика України» й індексується Google Scholar
ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Тетяна Черкасова**

Головний редактор **В'ячеслав Килимчук**
Випусковий редактор **Галина Теркун**
Менеджер із реклами **Зоя Маймескул**

Літературне редагування / коректура: **Анастасія Божко**, **Ірина Колесник**
Дизайн/верстка: **Юлія Фітісова**, **Наталія Дехтяр-Дігузова**

Контактні телефони
Редакція ..... **+380 (44) 521-86-86**
Відділ маркетингу ..... **+380 (44) 521-86-93**
Відділ передплати ..... **+380 (44) 364-40-28**

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 30.12.2020.
Замовлення № 70832. Тираж **33 000** прим.

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи думку автора.
За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
Передрук матеріалів можливий лише з дозволу редакції.
Рукописи не повертаються та не рецензуються.

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

ПЕРЕДПЛАТА НА 2021 РІК!

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

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

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку.
  При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- надіслати адресу доставки в зручний для Вас спосіб:
  тел./факс відділу передплати: **+380 (44) 364-40-28**;
  поштою: **«Видавничий дім «Здоров'я України», вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123,**
  електронною поштою: **podpiska@health-ua.com**

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»
Нове в медицині та медичній практиці
Передплатний індекс – **35272**
Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік
Вартість редакційної передплати:
- на 1 місяць – 150 грн
- на 3 місяці – 450 грн
- на 6 місяців – 900 грн
- на 12 місяців – 1800 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:
ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419790, UA633510050000026004629765000
АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»
Передплатний індекс – **89326**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»
Передплатний індекс – **37635**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»
Передплатний індекс – **37634**
Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 525 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»
Передплатний індекс – **37638**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»
Передплатний індекс – **37632**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя –210 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»
Передплатний індекс – **37639**
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 630 грн, на півріччя – 315 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»
Передплатний індекс – **37633**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»
Передплатний індекс – **37631**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія, інтенсивна терапія»
Передплатний індекс – **49561**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»
Передплатний індекс – **86683**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн на півріччя – 210 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:
ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.
Тел./факс відділу передплати +380(44) 364-40-28;
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419785, UA253510050000026007628853200
в АТ «УкрСиббанк» , МФО 351005

НАША АДРЕСА:
«Видавничий дім «Здоров'я України», 04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35
Телефон відділу передплати +38(044) 364-40-28,
e-mail: podpiska@health-ua.com, www.health-ua.com

www.health-ua.com

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

ЗМІСТ

ОРФАННІ ХВОРОБИ

Респіраторна функція під час ферментнозамісної терапії при хворобі Помпе з пізнім початком: динаміка, прогностичні фактори та вплив часу від встановлення діагнозу до початку лікування
D.W. Stockton, P. Kishnani, A. van der Ploeg та ін. 12-14

КОРОНАВІРУСНА ХВОРОБА 2019

Чи можна верифікувати діагноз COVID-19 на основі клінічної картини?
В.І. Попович 15

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Чи варто призначати НПЗП для лікування ГРЗ: 7 запитань для роздумів
Н.В. Бездітко 16-17

Геморой: відверта розмова на делікатну тему
В.С. Андрієць 36-38
За результатами Проктологічної online-школи

Огляд настанов Європейського товариства колопроктології щодо ведення гемороїдальної хвороби 39-40

Ефективність екстракту насіння кінського каштану при гемороїдальній хворобі: патофізіологічне обґрунтування та доказова база 41

ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

Антибіотикотерапія негоспітальних інфекцій нижніх дихальних шляхів: слідами фахової школи «Академія сімейного лікаря»
Я.О. Дзюблик 5

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

Нове в можливостях терапії в період вірусних інфекцій
І.В. Гогунська 22-23

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Новини МОЗ 23, 31

Національна наукова медична бібліотека України – головна медична книгозбірня України: 90-років пройденого шляху
О.Є. Коваленко 30-31

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Основні напрями використання ітоприду гідрохлориду в лікуванні патології шлунково-кишкового тракту
Г.В. Осьодло, О.О. Федорова 32-35

Антибактеріальна терапія позагоспітальної пневмонії у 2020 році: шляхи подолання антибіотикорезистентності

III Міжнародний конгрес Antibiotic Resistance STOP! цьогоріч відбувся в онлайн-форматі 14-15 листопада під час Всесвітнього тижня належного застосування антибіотиків (АБ). Конгрес об'єднав фахівців для обговорення проблеми зниження ефективності АБ і пошуку нових підходів у боротьбі з АБ-резистентністю (АБР). Учасники мали змогу прослухати доповіді провідних експертів із різних країн щодо цього питання з метою підвищення компетентності та покращення результатів для пацієнта.

Л.В. Юдіна

Доцент кафедри фтизіатрії та пульмонології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), кандидат медичних наук Людмила Володимирівна Юдіна привернула увагу слухачів надзвичайно актуальною доповіддю «Антибактеріальна терапія позагоспітальної пневмонії у 2020 році: шляхи подолання АБР».

Доповідачка нагадала, що ще в 1945 році винахідник пеніциліну Александер Флемінг говорив про загрозу розвитку АБР, стверджуючи, що людина, котра безвідповідально використовує пеніцилін, несе моральну відповідальність за смерть іншої людини, котра стане жертвою інфекції, спричиненої пеніцилінорезистентним патогеном. У 2000 році в доповіді експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) зазначалася така думка: наші прадіди жили без АБ; може статися так, що без них також житимуть і наші правнуки. АБР – властивість мікроорганізмів зберігати життєздатність за такої концентрації АБ, за якої було відзначено загибель більшості штамів цього виду чи інших видів. Мікроорганізм вважають резистентним до АБ, якщо він має механізми резистентності до цього препарату, а при лікуванні інфекцій, спричинених цим збудником, відсутній клінічний ефект навіть на тлі застосування максимальних терапевтичних доз АБ.

З огляду на те, що респіраторні інфекції – одні з найпоширеніших у світі, зростання резистентності до АБ є провісником кризи лікування цієї патології. Повідомляється також про наростання резистентності збудників багатьох інших інфекційних захворювань: вірусу імунодефіциту людини, сальмонел (до 90% резистентності до триметоприму/сульфаметоксазолу, наявність мультирезистентних штамів), мікобактерій туберкульозу (висока поширеність мультирезистентних штамів), малярійного плазмодія (резистентність до хлорохіну у 81 з 92 проаналізованих країн).

Людство вже зараз має втрати внаслідок АБР. За даними Центрів із контролю та профілактики хвороб США (CDC), не менш як 2 млн осіб щороку інфікуються бактеріями, стійкими до АБ (≈23 тис. з них помирають). Що стосується фінансових збитків, то додаткові витрати на лікування інфекцій, спричинених АБР патогенами, лише в Європі становлять 1,5 млрд євро на рік. Якщо наявна тенденція до поширення АБР зберігатиметься, цей феномен до 2050 року стане причиною загибелі 10 млн людей на рік. Для порівняння: кількість смертей від раку становитиме 8,2 млн, цукрового діабету – 1,5 млн, унаслідок травм у разі дорожньо-транспортних пригод – 1,2 млн. Сумарні витрати на лікування інфекційних процесів, спричинених стійкими до АБ мікроорганізмами, за 2016-2050 роки сягнуть 100 трлн дол. США.

Основними причинами АБР є надмірне призначення АБ в амбулаторній практиці, некероване використання цефалоспоринів і фторхінолонів, поява нових видів β-лактамаз, безпідставне застосування АБ з антипсевдомонадною активністю, неправильне дозування та занадто короткий курс АБ-терапії, застосування АБ у рослинництві, тваринництві та птахівництві. Немає сумнівів у тому, що в розв'язанні проблеми АБР має взяти участь кожен лікар.

Людмила Володимирівна проілюструвала свій виступ клінічним випадком пацієнтки К., 34 роки, котра хворіє на бронхіальну астму (БА). Лікується нерегулярно, вагітна (21-й тиждень). Після вірусної інфекції температура тіла підвищилася до 37,8 °С, з'явився кашель із виділенням гнійного мокротиння. Було діагностовано гострий бронхіт бактеріального генезу на тлі персистентної (не повністю контрольованої) БА. Для АБ-терапії обрано спіраміцин (по 1 таблетці, або 3 млн МО, 2 р/добу протягом 5 днів), оскільки при бактеріальному загострені БА доцільно розпочинати лікування з макролідів. Тривалі спостереження підтверджують, що спіраміцин можна безпечно призначати в разі вагітності.

Через 6 років ця пацієнтка знову звернулася до лікаря зі скаргами на тривалий кашель, біль і пирхоту в горлі, підвищення температури тіла до 37,7 °С, біль у м'язах і великих суглобах, нудоту, діарею, різку слабкість. Перкуторно визначається вкорочення легеневого звуку справа в ділянці між лопатками, поодинокі сухі хрипи. Захворіла тиждень тому під час перебування на морі; було гаряче, в кімнаті весь час працював кондиціонер. Приймала азитроміцин 3 міс тому по 0,5 г/добу протягом 6 днів, потім через 2 тиж – ще 6 днів. У пацієнтки з'явився (та згодом посилився) кашель (особливо вночі), спостерігалися утруднене дихання, свист у грудях. Хвора звернулася по медичну допомогу за місцем відпочинку. Було проведено рентгенографію органів грудної клітки та встановлено діагноз «Гострий ларинготрахеїт. Позагоспітальна пневмонія верхньої частки правої легені. Перша клінічна група». Пацієнтці призначили захищений цефалоспорин III покоління 1,0 г 2 р/добу внутрішньом'язово впродовж 10 днів. Це призначення не відповідає клінічній ситуації.

Навіть якщо лікар не може точно визначити патоген у разі позагоспітальної пневмонії, за клінічною картиною можна розрізнити типову й атипову пневмонію (табл.).

Таблиця. Основні відмінності типової й атипової пневмонії

	Типова пневмонія	Атипова пневмонія
Початок	Гострий із лихоманкою	Підгострий, частіше – субфебрилітет
Симптоми	З'являються відразу	Симптомам передують міалгії, діарея
Аускультативно	Крепітація, дрібнопухирцеві вологі хрипи, може з'являтися бронхіальне дихання	Частіше – сухі хрипи, іноді – вологі хрипи на тлі бронхіального дихання
Рентгенологічні ознаки	Зазвичай щільна інфільтрація частки чи сегмента	Інфільтрація має невиражені обриси, контури розмиті
Загальний аналіз крові	Лейкоцитоз, нейтрофільоз, збільшена ШОЕ	Зміни виражені слабо

Клінічна картина позагоспітальної пневмонії цієї пацієнтки відповідає ознакам атипової пневмонії, тому доцільно призначати макроліди, доксициклін або нові фторхінолони (левофлоксацин, моксифлоксацин). За відсутності клінічних або епідеміологічних даних, які вказують на атипову пневмонію, призначають амоксицилін чи амоксицилін/клавуланат. Другою лінією терапії в осіб молодого віку без супутніх захворювань є макроліди чи доксициклін, а в осіб похилого віку із супутніми захворюваннями – фторхінолони III-IV покоління чи цефдиторен.

Належну АБ-терапію слід призначати за критеріями SMART: S (standard, відповідає національним стандартам лікування), M (mind, ураховується найімовірніший і найнебезпечніший збудник), A (adequate, передбачаються адекватне дозування та кратність прийому), R (resistance, враховуються місцеві дані щодо резистентності), T (time, характеризується своєчасним початком та оптимальною тривалістю курсу лікування).

Програма досліджень SOAR (Survey of Antibiotic Resistance), присвячена вивченню АБР основних респіраторних патогенів, показала, що стійкість пневмокока до азитроміцину в Україні становить 16,0%. У південних регіонах США частота цієї резистентності є ще вищою й сягає 30,9-43,2%. Загалом у США резистентність *Streptococcus pneumoniae* до макролідів ледь сягала 10% у 1995 році, проте паралельно з виходом на ринок азитроміцину та зростанням його продажів ця резистентність почала збільшуватися, сягнувши 20% наприкінці 1990-х років і 30% – у ранні 2000-ні роки. Аналогічну тенденцію відзначили також і фінські науковці: збільшення стійкості *S. pneumoniae* до макролідів було пов'язане з недоцільним використанням цієї групи АБ, зокрема азитроміцину. Для запобігання подальшому зростанню такої резистентності слід уникати некоректного застосування макролідів.

Повертаючись до описаного клінічного випадку, доповідачка нагадала, що пацієнтам із БА доцільно призначати макроліди, фторхінолони та доксициклін (якщо раніше хворий рідко застосовував цей препарат). Варто зауважити, що тетрациклінам властива низка несприятливих побічних ефектів із боку шлунково-кишкового тракту (біль або дискомфорт у животі, нудота, блювання, діарея), центральної нервової системи (запаморочення, нестійкість), печінки (прояви гепатотоксичності), шкірних покривів (фотосенсибілізація). Нерідко спостерігаються й алергічні реакції (перехресні до всіх тетрациклінів): висипання, кропив'янка, набряк Квінке, анафілактичний шок. Отже, в цьому випадку доцільно віддати перевагу макроліду, але пацієнтка 3 міс тому вже приймала азитроміцин.

Стійкість мікроорганізмів до макролідів у понад 90% випадків визначається двома механізмами: виробленням ферменту метилази (модифікація мішені) й активним виведенням АБ з мікробної клітини (ефлюкс). У штамів *S. pneumoniae* та *S. pyogenes* частіше спостерігається останній механізм. На відміну від 14- й 15-членних макролідів азитроміцину та кларитроміцину 16-членний макролід спіраміцин не «виштовхується» з клітини, а резистентність до нього є менш вираженою, ніж до інших макролідів. Спіраміцин активний щодо 75% штамів *S. pyogenes* і *S. pneumoniae*, котрі резистентні до 14- та 15-членних макролідів. Для описаної в клінічному випадку пацієнтки особливо важливо те, що спіраміцин активний і проти атипових патогенів: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Legionella pneumophila*. Натомість амоксицилін, амоксицилін/клавуланат, цефуроксим і цефтріаксон на ці бактерії не діють.

За умови призначення неадекватної АБ-терапії вона може виявитися неефективною. Критеріями неефективності АБ-терапії є збереження чи посилення лихоманки та клінічної симптоматики через 72 год після початку лікування, поява чи збереження нестабільності гемодинаміки, розвиток або посилення дихальної недостатності, виникнення необхідності в штучній вентиляції легень, негативна рентгенологічна динаміка.

Оскільки призначений описаній вище пацієнтці β-лактам виявився неефективним, було рекомендовано спіраміцин по 1 таблетці (3 млн МО) 2 р/добу протягом 7 днів. Застосування спіраміцину дало змогу успішно вилікувати пневмонію.

Перевагою спіраміцину є здатність створювати високі внутрішньоклітинні та позаклітинні концентрації у вогнищі інфекції на тривалий період часу. На відміну від 14-членних макролідів спіраміцин здатен зв'язуватися не з одним, а відразу з трьома доменами 50S субодиниці рибосоми (тобто міцніше), що забезпечує триваліший антибактеріальний ефект, а неміцне зв'язування з білками плазми дає спіраміцину можливість добре проникати в тканини організму. Концентрація спіраміцину в тканинах (легені – 45 мг/кг, мигдалики – 29,5 мг/кг, інфікована слизова оболонка приносових пазух – 21,5 мг/кг) у кілька разів перевищує МПК90 для більшості збудників респіраторних інфекцій. Спіраміцину властивий своєрідний парадокс: його висока клінічна ефективність не відповідає помірній активності *in vitro*. За даними звіту ВООЗ (2016), щороку спіраміцин приймають ≈8 млн пацієнтів. Варто зазначити, що рівень резистентності *S. pneumoniae* до спіраміцину є досить низьким (у межах 4,5%).

Для подолання проблеми АБР у 2019 році було складено Загальносвітовий договір щодо цього питання, метою котрого є створення системи глобального контролю боротьби з АБР. У цьому документі стверджується, що спосіб використання АБ у світі потрібно змінити. Безумовно, АБ є одним з основних інструментів сучасної медицини, проте дедалі більше бактерій виробляють стійкість до них. За оцінками експертів, стійкі до АБ бактерії вже вбивають ≈700 тис. осіб на рік; цей показник стабільно зростає.

Що може зробити кожен практичний лікар для подолання проблеми АБР?

1. Призначати АБ винятково за показаннями, пам'ятаючи про те, що при вірусних інфекціях вони є неефективними.
2. Обирати АБ відповідно до клінічної ситуації.
3. Переконувати пацієнтів повністю завершувати курс терапії та не застосовувати АБ на свій розсуд.
4. Комбінувати кілька АБ лише за обґрунтованої потреби.
5. Дотримуватися практичних рекомендацій, заснованих на даних доказової медицини.
6. Зважати на тенденції регіональної АБР при емпіричному призначенні АБ.

Доповідачка завершила свій виступ такими висновками:

- ✓ для вирішення проблеми АБР необхідне раціональне призначення АБ з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнта;
- ✓ макроліди можуть бути запропоновані за підозри на атипову природу захворювання як альтернативні препарати в разі відсутності ефекту від препаратів вибору, при непереносимості β-лактамів;
- ✓ за відсутності ефекту від 14- та 15-членних макролідів (кларитроміцин, азитроміцин) можливе застосування 16-членних представників цього класу (наприклад, спіраміцину), оскільки для цього препарату рідко існує ефлюкс-механізм резистентності, а загальна стійкість мікроорганізмів до нього є нижчою, ніж до інших макролідів.

Підготувала ***Лариса Стрільчук***

Є.Б. Шаргородська, к.м.н., науковий співробітник відділення клінічної генетики ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», м. Львів

Профілактична роль фолієвої кислоти в запобіганні вродженим вадам розвитку плода

Є.Б. Шаргородська

На сьогодні єдиним шляхом зниження рівня вродженої та спадкової патології є профілактичні заходи, що поділяються поетапно на: а) преконцепційна профілактика, котра включає, крім санації сім'ї при плануванні вагітності, заходи, спрямовані на зменшення дії керованих чинників довкілля; б) пренатальна діагностика вродженої та спадкової патології плода, що забезпечує виявлення плодів, які мають вроджені вади розвитку (ВВР) і спадкові хвороби; в) скринінгові масові й селективні програми серед новонароджених, які дають змогу виявити деякі патологічні стани та забезпечити адекватну медичну допомогу хворим дітям; г) рання хірургічна корекція ВВР [1].

Як показує досвід країн Європи, близько 70% ВВР можна запобігти чи максимально нівелювати їхній негативний ефект [2]. Найдієвішим методом фахівці називають прегравідарну підготовку [3, 4]. Є публікації про роль фолієвої кислоти (ФК) як можливого ефективного засобу запобігання вродженим вадам серця, що може бути важливим клінічним і громадським досягненням охорони здоров'я [4-7]. Проте суттєву роль дослідники відводять знанням про профілактичну роль ФК і наголошують, що за відсутності поінформованості населення, особливо жіночого репродуктивного віку, досягти впливу на основні перинатальні показники в плані зменшення народження дітей із ВВР буде складно [5-8].

ФК необхідна для ділення клітин, росту та розвитку всіх органів і тканин, нормального розвитку зародка, процесів кровотворення [9, 10]. Відкриття стосовно того, що ФК профілактує дефекти невральної трубки, було зроблено в 1989-1991 роках. Утім, механізми, що лежать в основі її профілактичної дії щодо ВВР нервової трубки, ще не з'ясовані [11].

У 1984 році під керівництвом професора Андре Цейцеля було організовано Угорську службу медичної допомоги в прегравідарний період. Саме професор А. Цейцель запропонував термін «прегравідарна підготовка», а його дослідницька група за результатами власних спостережень дійшла висновку, що полівітаміни зі вмістом 800 мкг ФК на 92% знижують дефекти невральної трубки. Ба більше, найчутливіший період раннього внутрішньоутробного розвитку, коли ембріон є особливо незахищеним, – це період, який не охоплений стандартним медичним наглядом [12].

На підставі отриманих даних у 1991 році Центри з контролю та профілактики захворювань США (CDC) рекомендували включити щоденний прийом вітамінних комплексів зі вмістом 400 мкг ФК у програму прегравідарної підготовки жінок із групи високого ризику [13, 14].

Аналіз результатів низки досліджень наочно демонструє: мультивітаміни з ФК, призначені в ході прегравідарної підготовки, дають змогу запобігти близько 90% первинних дефектів невральної трубки. Ці самі результати (зниження ризику до 70% у разі прийому чистої ФК і до 92% – у складі мультивітамінних комплексів) було отримано й в інших дослідженнях [12, 15, 16]. Прийом полівітамінів необхідно починати за 28 днів до зачаття та продовжувати аж до другої пропущеної менструації [17]. І це дієвий спосіб профілактики, проте не варто забувати, що 30-70% усіх вагітностей настають незаплановано.

Метою дослідження було вивчення обізнаності жіночого населення Львівської області про роль ФК у запобіганні ВВР.

Методи

Дослідження проводилося протягом 3 міс (із грудня 2018 року по січень – лютий 2019 року) в місті Львові та районах області методом анонімного анкетування, а також онлайн-анкетування. З метою дослідження поінформованості населення про можливу профілактичну

Таблиця 1. **Порядковий номер вагітності в жінок, які проходили анкетування**

Група	Кількість жінок, n (%)	Показники (n, %)			
		Вагітність I	Вагітність II	Вагітність III	Вагітність IV та більше
Жительки міста	622 (76,69)	309 (38,10)	217 (26,76)	70 (8,63)	26 (3,21)
Жительки села	189 (23,31)	80 (9,86)	64 (7,89)	30 (3,70)	15 (1,84)
Усього	811 (100)	389 (47,96)	281 (34,65)	100 (12,33)	41 (5,05)
Статистичні показники		x^2=8,76; p=0,033			

Таблиця 2. **Середній вік настання вагітності в жінок, які проходили анкетування**

Показники	I вагітність, вік (M±m)	II вагітність, вік (M±m)	III вагітність, вік (M±m)	IV та більше вагітність, вік (M±m)
Жительки міста	26,7±0,3	30,1±0,3	33,0±0,6	31,7±0,9
Жительки села	24,2±0,5	27,8±0,6	31,7±0,9	35,6±1,2

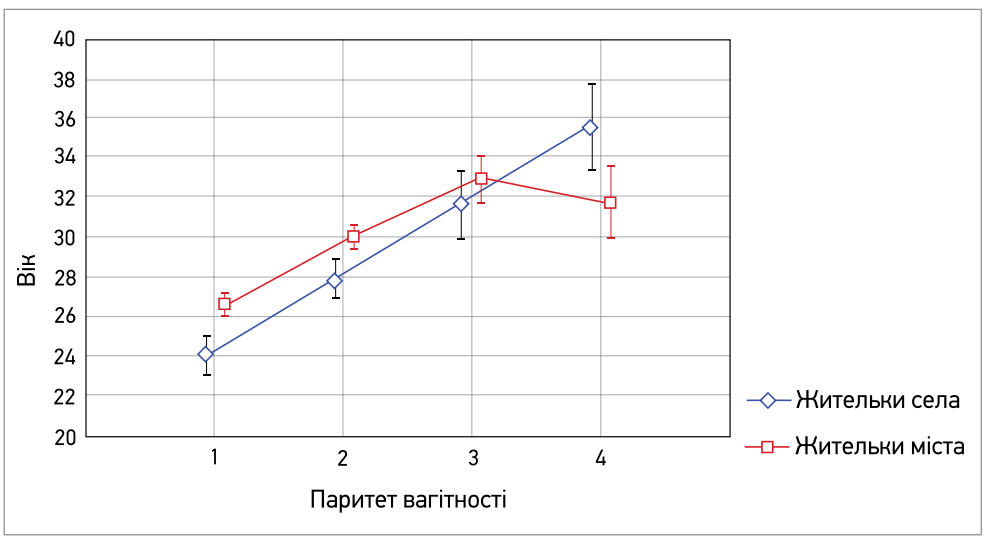


Рис. Порядковий номер вагітностей (паритет) залежно від розподілу жінок за віком і місцем проживання

Таблиця 3. **Показники прийому ФК жінками, котрі проходили анкетування**

Застосування ФК	Усього		Жительки міста		Жительки села		Статистичні показники
	n	%	n	%	n	%	
Усього жінок	**811**	**100**	**622**	**76,69**	**189**	**23,31**	
Вживали засіб під час вагітності	612	75,46	489	78,6	123	65,1	x^2=14,35; p<0,001
Не вживали засіб під час вагітності	199	24,54	133	21,4	66	34,9	x^2=14,35; p<0,001
Не знали про роль ФК	258	31,81	183	29,4	75	39,7	x^2=7,036; p=0,008
Знали про роль ФК	553	68,19	439	70,6	114	60,3	x^2=7,036; p=0,008
Отримали інформацію про ФК від знайомих	45	5,54	35	5,6	10	5,3	x^2=0,031; p=0,86
Отримали інформацію про ФК від медиків	471	58,08	373	60,0	98	51,9	x^2=3,9; p=0,048
Отримали інформацію про ФК із преси	13	1,60	9	1,4	4	2,1	x^2=0,412; p=0,522
Отримали інформацію про ФК з інтернету, телебачення	24	2,96	22	3,5	2	1,1	x^2=3,10; p=0,079
Знали про ФК під час I вагітності	250	30,83	208	33,4	42	22,2	x^2=8,56; p=0,004
Знали про ФК під час II вагітності	206	25,40	161	25,9	45	23,8	x^2=0,329; p=0,567
Знали про ФК під час III вагітності	69	8,51	52	8,4	17	9,0	x^2=0,075; p=0,785
Знали про ФК під час IV вагітності	28	3,45	18	2,9	10	5,3	x^2=2,599; p=0,114
Знали про роль ФК, але не вживали її	103	12,70	77	12,4	26	13,8	x^2=0,248; p=0,619

*Примітка: * порівняння даних жительок міста й села.*

Таблиця 4. **Тривалість і дози прийому ФК жінками, котрі проходили анкетування**

Застосування ФК	Усього		Жительки міста		Жительки села		Статистичні показники
	n	%	n	%	n	%	
Усього	**811**	**100**	**622**	**76,69**	**189**	**23,31**	
До вагітності	328	40,44	258	41,48	70	37,04	x^2=1,187; p=0,276; p>0,05
До вагітності 1 міс	91	11,22	73	11,74	18	9,52	x^2=0,712; p=0,399; p>0,05
До вагітності 2 міс	213	26,26	167	26,84	46	24,34	x^2=0,472; p=0,493; p>0,05
До вагітності 3 міс	24	2,96	18	2,89	6	3,17	x^2=0,040; p=0,842; p>0,05
Під час вагітності	612	75,46	533	85,69	79	41,8	x^2=150,82; p<0,001
Під час вагітності 1 міс	96	11,84	70	11,25	26	13,76	x^2=0,87; p=0,351; p>0,05
Під час вагітності 2 міс	176	21,70	145	23,31	31	16,40	x^2=4,07; p=0,044; p>0,05
Під час вагітності 3 міс	340	41,92	318	51,13	22	11,64	x^2=92,82; p<0,001
Доза ФК 100 мкг	79	9,74	73	11,74	6	3,17	x^2=12,09; p<0,001
Доза ФК 200 мкг	122	15,04	114	18,33	8	4,23	x^2=22,53; p<0,001
Доза ФК 400 мкг	306	37,73	254	40,83	52	27,51	x^2=10,95; p<0,001
Доза ФК 500 мкг	105	12,95	92	14,79	13	6,88	x^2=8,052; p=0,05

*Примітки: * порівняння даних жительок міста й села.*

дію ФК щодо ВВР плода вивчали питання стосовно вживання зазначеного препарату: доза (100, 200, 400 або 500 мкг), до та під час вагітності, тривалість прийому препарату, до зачаття та перші 3 міс вагітності, а також обізнаність населення стосовно профілактичної дії ФК. Здійснено розробку, тиражування опитувальника, анкетування жінок та аналіз отриманих даних.

Було опитано 811 респонденток. Ключову аудиторію становили вагітні з жіночих консультацій і родильних стаціонарів Львівської області віком 16-42 роки. Відомості із заповнених анкет було зафіксовано та статистично оброблено за допомогою комп'ютерних програм Statistica 8.0 та Excel 5.0.

Результати

Аналіз анкет показав, що з 811 жінок проживали в місті 622 (76,69%), а 189 (23,31%) – у селі. Важливим результатом цієї частини роботи є отримані дані про середній вік настання першої вагітності, що становить 26,2±0,3, другої – 29,5±0,3, третьої – 32,6±0,5, четвертої та більше – 33,1±0,9. Це вказує на необхідність урахування при медико-генетичному консультуванні збільшення цього показника (табл. 1, 2, рис.).

Як видно з рисунку, середній вік настання першої та другої вагітностей вірогідно вищий серед жительок міста (26,7±0,3 та 30,1±0,3 відповідно) порівняно з жительками сільської місцевості (24,2±0,5 та 27,08±0,6 відповідно; p<0,05), а вік жінок у разі третьої та четвертої вагітностей залежно від місця проживання статистично не відрізняється.

Серед 811 анкетованих 612 (75,46%) жінок уживали під час вагітності ФК, 199 (24,54%) не застосовували зазначений препарат. Про профілактичну роль ФК знали 553 (68,19%) респондентки, а не знали – 258 (31,81%). Найбільш поінформованими про значення ФК були жінки, вагітні вперше (250; 30,83%) та вдруге (206; 25,40%), із них значно переважали жительки міста (p<0,05) (табл. 3).

З'ясування питання про джерело інформації стосовно ролі ФК для вагітних показало, що більшість респонденток отримали ці знання від медиків – 471 (58,08%), причому достовірно більше цих жінок було з міста, ніж із села (373 – 46,0% та 98 – 12,08% відповідно; p<0,05) (табл. 3).

Оскільки більшість жінок визначають свою вагітність на 4-5-му тижні, важливо приймати ФК ще на етапі планування. У відповіді на це запитання лише 328 (40,44%) жінок написали, що вживали ФК до вагітності протягом від 1 до 3 міс (табл. 4).

Що стосується тривалості прийому ФК під час вагітності, то більшість жінок уживали препарат протягом 3 міс (340; 41,92%), причому значно частіше це були мешканки міста (p<0,05; табл. 4).

Усього близько 1/3 (306; 37,73%) жінок уживали ФК у дозі 400 мкг, причому значно переважали мешканки міста (p<0,001).

Аналіз результатів свідчить про недостатню поінформованість жінок Львівської області щодо профілактичної дії ФК, необхідної дози її вживання (400 мкг) і термінів (2 міс до вагітності та перші 3 міс під час I триместру).

Висновки

Встановлено, що серед жіночого населення Львівської області поінформованість про роль ФК у профілактиці вроджених аномалій розвитку плода є недостатньою. Це стосується даних про сам препарат, потрібну дозу, терміни та тривалість його вживання.

Рекомендовано реалізовувати заходи стосовно підвищення поінформованості й охоплення прегравідарною профілактикою ФК жіночого населення Львівської області, оскільки про профілактичне значення препарату відомо лише 68,2% жінкам репродуктивного віку, а приймають ФК менш як половина опитаних.

Середній вік настання першої вагітності у Львівському регіоні є вірогідно вищим серед жительок міста (26,7±0,3) порівняно з жительками сільської місцевості (24,2±0,5) та має тенденцію до зростання. Його необхідно враховувати під час медико-генетичного консультування.

Список літератури знаходиться в редакції.

D.W. Stockton, P. Kishnani, A. van der Ploeg та ін.

Респіраторна функція під час ферментнозамісної терапії при хворобі Помпе з пізнім початком: динаміка, прогностичні фактори та вплив часу від встановлення діагнозу до початку лікування

Хвороба Помпе – це рідкісне аутосомно-рецесивне прогресивне нервово-м'язове захворювання, спричинене дефіцитом лізосомальної кислої α-глюкозидази (КАГ) – ферменту, що розщеплює глікоген до глюкози. Дефіцит КАГ призводить до патологічного накопичення лізосомального глікогену, розвитку клітинної дисфункції, прогресивного пошкодження дихальних, серцевого, скелетних і непосмугованих м'язів і розвитку їх функціональної неспроможності. Зазвичай найпоширенішим проявом хвороби Помпе є прогресивна м'язова слабкість. Однак ця патологія має досить широкий спектр клінічних симптомів зі значними варіаціями щодо віку їх появи, характеру, тяжкості, залучення органів і швидкості прогресування.

При хворобі Помпе з пізнім початком (ХППП) симптоми можуть з'явитися в будь-якому віці, але здебільшого проявляються в ранньому дитячому віці без кардіоміопатії. Хоча хвороба Помпе вражає багато систем органів, дисфункція та недостатність дихальних м'язів є основною причиною погіршення стану пацієнта та смерті при ХППП [1-4].

Ферментнозамісна терапія (ФЗТ) алглюкозидазою альфа схвалена для лікування хвороби Помпе з 2006 року [5, 6]. Зв'язок між часом початку лікування, тривалістю ФЗТ алглюкозидазою альфа та результатами лікування пацієнтів із ХППП вивчався у відносно невеликій кількості досліджень. Вони продемонстрували, що алглюкозидаза альфа поліпшує та стабілізує функцію скелетної й дихальної мускулатури протягом перших 2 років лікування [1, 7, 8]. Нещодавно повідомлялося, що через 5 років лікування алглюкозидазою альфа в пацієнтів поліпшувалися та часто стабілізувалися такі показники, як сила м'язів, функція дихальної мускулатури, пройдена відстань у тесті з 6-хвилинною ходьбою та повсякденна активність порівняно з відповідними показниками до початку терапії чи прогнозованими показниками, властивими природному перебігу захворювання [9].

Час від появи симптомів хвороби Помпе до встановлення діагнозу та початку лікування алглюкозидазою альфа є дуже важливим для пацієнтів із ХППП. Завдяки збільшеній поінформованості медичної спільноти, нещодавнім ініціативам стосовно скринінгу новонароджених, а також успіхам у діагностиці час від появи симптомів до встановлення діагнозу хвороби Помпе може бути зменшено.

Це дослідження, що включає дані з Реєстру пацієнтів із хворобою Помпе, дасть змогу проаналізувати результати ФЗТ у великій багатонаціональній когорті пацієнтів із ХППП. Метою було оцінити:

- динаміку форсованої життєвої ємності легень – ФЖЄЛ (виражалася у відсотках від передбачуваної) протягом ФЗТ алглюкозидазою альфа в пацієнтів із ХППП із Реєстру;
- фактори, асоційовані з ФЖЄЛ (надалі – прогностичні фактори);
- вплив часу від встановлення діагнозу до початку лікування на динаміку ФЖЄЛ.

Методи

Проведено аналіз лонгітюдних даних для ФЖЄЛ у вертикальному положенні (виражені у відсотках від передбачуваної) станом на грудень 2018 року з Реєстру пацієнтів із хворобою Помпе. Для отримання популяції кінцевого аналізу було застосовано такі критерії відбору: залучення до Реєстру; повідомлений підтверджений ХППП, що визначається як вік появи симптомів ≤12 міс без кардіоміопатії чи вік появи симптомів >12 міс (пацієнтів із дитячою формою хвороби Помпе з кардіоміопатією не виключали); належне визначення ФЖЄЛ для пацієнтів віком ≥5 років і показник ФЖЄЛ на вихідному рівні <150%, а також повідомлене визначення ФЖЄЛ на вихідному рівні та ≥2 повідомлених визначень ФЖЄЛ під час подальшого спостереження протягом мінімального періоду 6 міс.

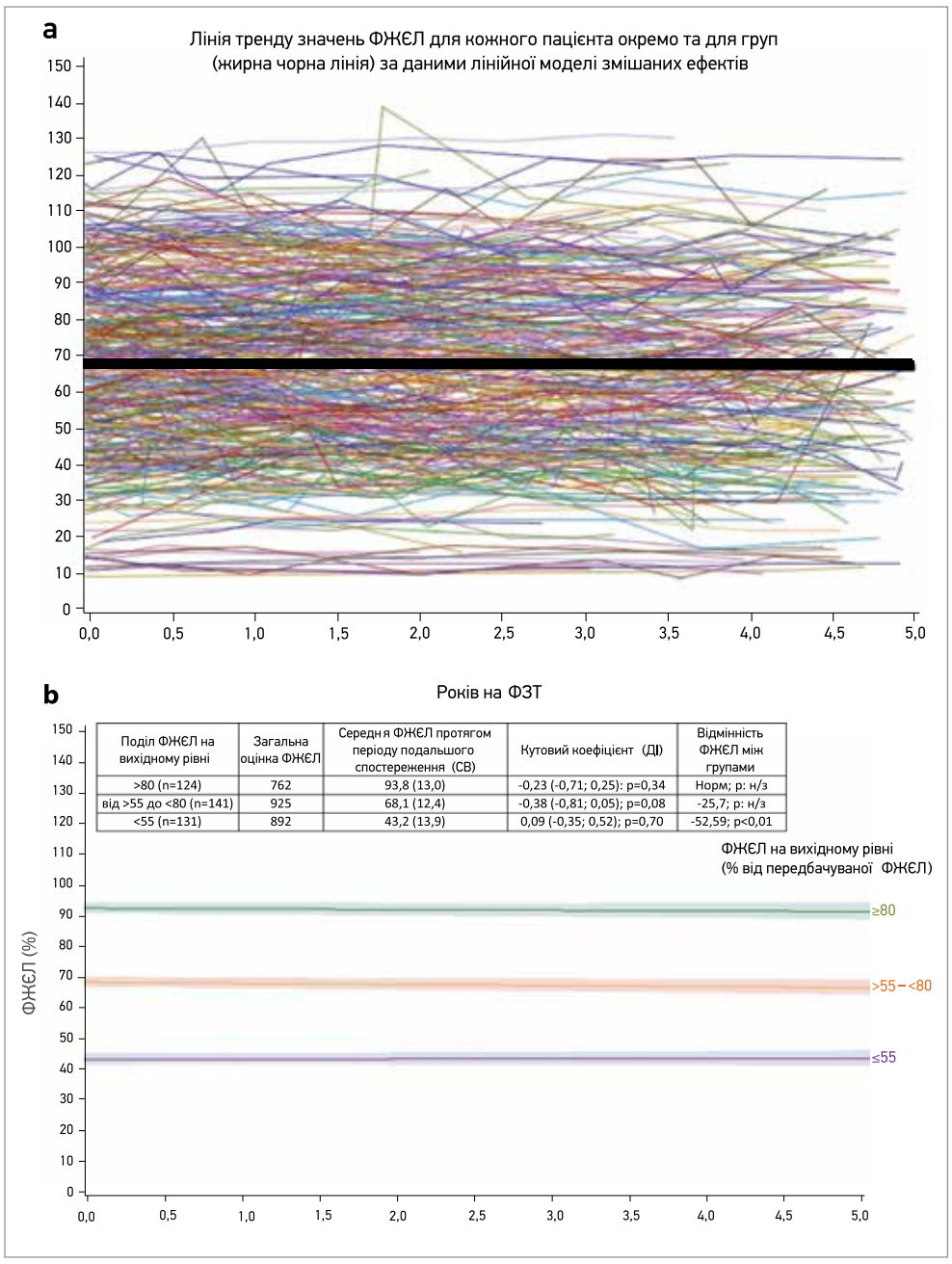
Критерії виключення: використання інвазивної вентиляційної підтримки на вихідному рівні та необґрунтовано низька чи висока лонгітюдна зміна ФЖЄЛ за рік – кутовий коефіцієнт ≤-10% на рік або ≥+10% на рік, як визначено за допомогою змішаних лінійних моделей.

Період вихідного рівня для ФЖЄЛ та інших досліджень був визначений як 180 діб до початку ФЗТ або до 28 діб після початку лікування. За наявності кількох значень протягом періоду вихідного рівня обирали останнє, найближче до початку ФЗТ.

Тривалість спостереження визначалася від початку ФЗТ до перерви в лікуванні (>1 міс, але не постійної) чи його повного припинення. Найбільша тривалість спостереження становила 5 років після початку лікування.

ФЖЄЛ аналізували як у загальній популяції включення, так і в пацієнтів, розподілених на групи за різними класифікаціями ФЖЄЛ на вихідному рівні таким чином: ≤55% від передбачуваної; від >55 до <80% від передбачуваної; ≥80% від передбачуваної. Ці класифікації ґрунтувалися на середніх значеннях ФЖЄЛ на вихідному рівні в лікованих пацієнтів, які було опубліковано за даними Реєстру [7, 10, 11]. Також порівнювали вплив меншого та більшого часу від встановлення діагнозу до початку лікування алглюкозидазою альфа. Когорту поділили за медіаною часу від встановлення діагнозу до початку лікування на групи: меншого часу (0-1,7 року, n=198) та більшого часу (>1,7 року, n=198).

Відсоток від прогнозованої ФЖЄЛ під час лікування алглюкозидазою альфа був кінцевим результатом, оскільки він є показником, який найширше використовується в клінічній практиці. Тривалість спостереження 5 років після початку ФЗТ алглюкозидазою альфа була обрана тому, що більшість пацієнтів мали результати



Поділ ФЖЄЛ на вихідному рівні	Загальна оцінка ФЖЄЛ	Середня ФЖЄЛ протягом періоду подальшого спостереження (СВ)	Кутовий коефіцієнт (ДІ)	Відмінність ФЖЄЛ між групами
>80 (n=124)	762	93,8 (13,0)	-0,23 (-0,71; 0,25): p=0,34	Норм; p: н/з
від >55 до <80 (n=141)	925	68,1 (12,4)	-0,38 (-0,81; 0,05); p=0,08	-25,7; p: н/з
<55 (n=131)	892	43,2 (13,9)	0,09 (-0,35; 0,52); p=0,70	-52,59; p<0,01

Рис. 1. ФЖЄЛ протягом ФЗТ алглюкозидазою альфа з часом

a: *відсоток передбачуваної ФЖЄЛ у вертикальному положенні в усіх пацієнтів (n=396). Окремі криві показують лонгітюдну зміну значень ФЖЄЛ кожного окремого пацієнта з часом. Жирна темна крива показує спільний результат для всіх пацієнтів зі змішаної моделі з урахуванням віку початку ФЗТ. Медіана періоду подальшого спостереження для всіх пацієнтів була 4,0 років (діапазон – 0,5-5,0 років; міжквартильний діапазон – 2,7-4,6).*
b: *відсоток передбачуваної ФЖЄЛ у вертикальному положені за ФЖЄЛ на вихідному рівні. Значення ФЖЄЛ для пацієнтів, розбитих за величиною ФЖЄЛ на вихідному рівні. Кожна крива відповідає пацієнтам, розподіленим у три групи за величиною ФЖЄЛ на вихідному рівні: ≤55% передбачуваної; від >55 до <80% передбачуваної; ≥80%передбачуваної. Кожна крива є оцінкою на підставі змішаної моделі з урахуванням віку початку ФЗТ із довірчими інтервалами (затемнена ділянка навколо кривої). Група пацієнтів із ФЖЄЛ на вихідному рівні ≥80 була контрольною.*
Примітки: ДІ – довірчий інтервал; ФЖЄЛ – відсоток (%) передбачуваної форсованої життєвої ємності у вертикальному положенні; СВ – стандартне відхилення.

Таблиця 1. **ФЖЄЛ на вихідному рівні для всіх пацієнтів і для пацієнтів, розподілених за прогностичними факторами[a]**

Прогностичний фактор	Пацієнти (n)	ФЖЄЛ на вихідному рівні, середнє (СВ)	Міжквартильний діапазон ФЖЄЛ на вихідному рівні (25%, 75%)	Значення p[b]
Усі пацієнти	396	67,0 (24,2)	49,8; 85,0	Н/д
Стать				<0,01
Чоловіки	198	60,8 (24,6)	43,5; 77,0	
Жінки	198	73,2 (22,3)	58,0; 89,3	
Вік появи симптомів (років)				0,93
≤12	67	66,9 (24,1)	49,0; 82,0	
>12	314	66,7 (24,2)	49,5; 85,0	
Вік появи симптомів (років)				0,70
<18	103	65,2 (24,8)	49,0; 82,0	
≥18	278	67,3 (24,0)	50,0; 85,0	
Вік появи симптомів (років)				0,73
≤ медіани (33,7)	191	66,7 (26,2)	46,6; 87,0	
> медіани	190	66,9 (22,0)	51,0; 82,0	
Вік встановлення діагнозу (років)				0,05
≤ медіани (41,1)	198	68,8 (26,8)	49,0; 89,0	
> медіани	198	65,2 (21,2)	50,3, 79,3	
Вік початку ФЗТ (років)				<0,01
≤ медіани (45,0)	198	34 (26,4)	53,0; 90,0	
> медіани	198	63,0 (21,2)	48,3; 76,6	
Час від появи симптомів до початку ФЗТ (років)				0,01
≤ медіани (10,3)	179	69,6 (24,9)	49,5; 89,0	
> медіани	179	62,4 (22,7)	48,0; 78,0	
Час від діагнозу до початку ФЗТ (років)				0,09
≤ медіани (1,7)	198	69,4 (23,1)	52,0, 86,2	
> медіани	198	64,7 (25,2)	47,0; 83,0	
Поділ ФЖЄЛ на вихідному рівні				<0,01
≤ медіани (66,9)	198	47,1 (14,1)	37,4; 58,0	
> медіани	198	86,9 (13,4)	76,0; 96,0	
Вентиляційна підтримка на вихідному рівні[c]				<0,01
Ні	158	78,4 (18,8)	65,0; 91,0	
Так	30	51,8 (19,9)	37,4; 65,0	
Здатність до самостійного пересування на вихідному рівні[c]				0,01
Ні	6	33,1 (26,5)	14,0; 66,0	
Так	107	68,2 (22,6)	51,0; 86,0	
Використання допоміжних засобів для ходьби на вихідному рівні[c]				<0,01
Ні	137	73,8 (22,1)	57,7, 90,0	
Так	50	58,5 (24,3)	39,7; 76,0	

Примітки: н/з - не застосовується; [a] див. розділ «Методи» для визначення періоду вихідного рівня, значення отримані з описової статистики; [b] значення p показувало, чи відрізняються значення ФЖЄЛ на вихідному рівні залежно від прогностичного фактора, значення p були розраховані за критерієм Уілкоксона; [c] цей статус може бути внаслідок включення пацієнтів до Реєстру хвороби Помпе після початку ФЗТ та/або відмінностей у регіональній і клінічній практиці на базах Реєстру.

Таблиця 2. **ФЖЄЛ протягом періоду подальшого спостереження для всіх пацієнтів і для пацієнтів, розподілених за прогностичними факторами[a]**

Прогностичний фактор	Пацієнти (n)	Загальні ФЖЄЛ на вихідному рівні та протягом періоду подальшого спостереження (n)	Кутовий коефіцієнт для групи кожного прогностичного фактора[b]	Значення p кутового коефіцієнту[b]	Відмінність ФЖЄЛ між групами[c]	Значення p відмінності ФЖЄЛ[c]
Усі пацієнти	396	2579	-0,17	0,21	Н/д	Н/д
Стать						
Чоловіки	198	1359	-0,19	0,29	-12,73	<0,01
Жінки	198	1220	-0,14	0,47	норм	Н/д
Вік появи симптомів (років)						
≤12	67	476	0,35	0,26	1,3	0,68
>12	314	2016	-0,31	0,04	норм	Н/д
Вік появи симптомів (років)						
<18	103	713	0,20	0,43	-1,04	0,70
≥18	278	1779	-0,34	0,03	норм	Н/д
Вік появи симптомів (років)						
≤ медіани (33,7)	191	1273	0,02	0,92	0,58	0,81
> медіани	190	1219	-0,40	0,04	норм	Н/д
Вік встановлення діагнозу (років)						
≤ медіани (41,1)	198	1320	-0,03	0,85	3,91	0,10
> медіани	198	1259	-0,31	0,11	норм	Н/д
Вік початку ФЗТ (років)						
≤ медіани (45,0)	198	1294	0,02	0,91	8,59	<0,01
> медіани	198	1285	-0,36	0,06	норм	Н/д
Років від появи симптомів до початку ФЗТ						
≤ медіани (10,3)	179	1195	-0,08	0,69	6,49	0,01
> медіани	179	1143	-0,28	0,15	норм	Н/д
ФЖЄЛ на вихідному рівні						
≤ медіани (67,0)	198	1327	-0,11	0,54	-37,7	<0,01
> медіани	188	1252	-0,22	0,24	норм	Н/д
Вентиляційна підтримка на вихідному рівні						
Ні	158	951	-0,16	0,44	22,85	<0,01
Так	30	206	0,29	0,52	норм	Н/д
Здатність до самостійного пересування на вихідному рівні						
Ні	6	31	1,26	0,21	-36,07	<0,01
Так	107	720	-0,07	0,76	норм	Н/д
Використання допоміжних засобів для ходьби на вихідному рівні						
Ні	137	832	-0,09	0,65	13,5	<0,01
Так	50	359	-0,55	0,09	норм	Н/д

*Примітки: н/з – не застосовується; норм – значення норми; [a] див. «Методи» для визначення періоду вихідного рівня; [b] кутовий коефіцієнт інтерпретували як зміну ФЖЄЛ на рік. Оцінки та значення p отримували на підставі лінійних регресійних моделей зі змішаними ефектами з ФЖЄЛ як кінцевою точкою. Кожна модель включала кількість років спостереження, прогностичний фактор у першому стовпчику, вік початку ФЗТ (якщо фактором був не вік) та один показник взаємодії (прогностичний фактор*кількість років спостереження). Незначущий кутовий коефіцієнт вказував, що ФЖЄЛ залишалася стабільною; [c] відмінності ФЖЄЛ між колонками груп, які порівнювалися на предмет того, чи вища або нижча ФЖЄЛ в одній групі порівняно з іншою протягом 5 років спостереження. Негативна різниця вказувала, що в одній групі ФЖЄЛ була нижчою за таку в іншій групі, позначеній як група порівняння.*

вимірювання ФЖЄЛ протягом цього періоду часу.

Методи статистичного аналізу

Методи описової статистики застосовували до демографічних показників і клінічних характеристик пацієнтів. Результати розподілу ФЖЄЛ на вихідному рівні оцінювали за прогностичними факторами в процесі одновимірного аналізу. Прогностичні фактори включали: стать; вік появи симптомів, встановлення діагнозу та початку ФЗТ; час від появи симптомів до початку ФЗТ; час від встановлення діагнозу до початку ФЗТ; значення ФЖЄЛ (дихотомізовані) на вихідному рівні; вентиляційна підтримка та підтримка при ходьбі на вихідному рівні; використання допоміжних засобів для ходьби на вихідному рівні.

Кутовий коефіцієнт розраховували як зміну ФЖЄЛ на рік. Незначущий кутовий коефіцієнт вказував, що ФЖЄЛ залишалася стабільною протягом усього часу. Відмінності ФЖЄЛ між групами порівнювали протягом 5 років спостереження. Негативна різниця вказувала, що в одній групі ФЖЄЛ була нижчою за таку в іншій групі, позначеній як група порівняння.

Результати

Лонгітюдні зміни ФЖЄЛ протягом ФЗТ

На рисунку 1a показана динаміка ФЖЄЛ протягом 5 років ФЗТ в усіх 396 пацієнтів. Медіана часу спостереження становила 4,0 роки (діапазон – 0,5-5 років; IQR – 2,7-4,6 року), а в багатьох пацієнтів визначали ФЖЄЛ протягом більшої частини 5-річного періоду спостереження. Медіана кількості вимірів ФЖЄЛ в одного пацієнта протягом періоду спостереження дорівнювала 5 (від 2 до 16). Усього було проаналізовано 2579 вимірів ФЖЄЛ. Кутовий коефіцієнт змін ФЖЄЛ із часом був -0,17% передбачуваної на рік (ДІ -0,42; 0,09), що статистично не відрізнялося від нуля (p=0,21), вказуючи, що ФЖЄЛ у середньому залишалася стабільною протягом ФЗТ.

На рисунку 1b порівнюється ФЖЄЛ у 396 пацієнтів після розподілу до однієї з трьох груп за тяжкістю дихальної дисфункції на вихідному рівні: ≤55% передбачуваної (n=131), від >55 до <80% передбачуваної (n=141) та ≥80% передбачуваної (n=124). Як показано, ФЖЄЛ залишалася стабільною протягом ФЗТ в усіх трьох групах (кутові коефіцієнти: ≤55, 0,09 [ДІ -0,35; 0,52; p=0,70]; від >55 до <80, -0,38 [ДІ -0,81; 0,05; p=0,08]; ≥80, -0,23 [ДІ -0,71; 0,25; p=0,34]).

Прогностичні фактори ФЖЄЛ на вихідному рівні та протягом періоду подальшого спостереження

З урахуванням гетерогенності хвороби Помпе оцінювали зв'язок між різними прогностичними факторами щодо ФЖЄЛ на вихідному рівні (табл. 1). ФЖЄЛ на вихідному рівні була нижчою в чоловіків, аніж у жінок. Вік появи симптомів не був асоційований зі ступенем дихальної дисфункції на вихідному рівні. Натомість респіраторна функція більше порушувалася в пацієнтів, які були старшими за віком на момент початку ФЗТ (> медіани віку 45,0 років; IQR – 34,8-57,2 року) та пацієнтів, у яких минуло більше часу від появи симптомів або встановлення діагнозу до початку ФЗТ. Окрім того, особи з більш розвиненим захворюванням на вихідному рівні (на підставі необхідності вентиляційної підтримки, нездатності пересуватися чи використання допоміжних засобів для пересування) демонстрували найвищий ступінь респіраторної дисфункції.

Відмінності у ФЖЄЛ на вихідному рівні (табл. 1) зберігалися протягом періоду подальшого спостереження (табл. 2). Кутові коефіцієнти з часом статистично не відрізнялися від нуля щодо більшості прогностичних факторів, що вказувало на стабільність респіраторної функції (табл. 2). Винятком було те, що в пацієнтів із пізнішим віком появи симптомів спостерігалися крайні значення кутових коефіцієнтів. Пацієнти з віком появи симптомів >12 років (n=314) мали кутовий коефіцієнт -0,31% від передбачуваного на рік (p=0,04). Пацієнти з віком появи симптомів ≥18 років (n=278) мали кутовий

Продовження на стор. 14.

D.W. Stockton, P. Kishnani, A. van der Ploeg та ін.

Респіраторна функція під час ферментнозамісної терапії при хворобі Помпе з пізнім початком: динаміка, прогностичні фактори та вплив часу від встановлення діагнозу до початку лікування

Продовження. Початок на стор. 12.

коефіцієнт -0,34% від передбачуваного на рік (p=0,03). Пацієнти з медіаною віку появи симптомів >33,7 року (n=190) мали кутовий коефіцієнт -0,40% від передбачуваного на рік (p=0,04). Не спостерігалося значного зменшення ФЖЄЛ у групах порівняння для кожної групи віку появи симптомів (≤12 років [n=67]: кутовий коефіцієнт 0,35% від передбачуваного на рік, p=0,26; <18 років [n=103]: кутовий коефіцієнт 0,20% від передбачуваного на рік, p=0,43) або ≤ медіани віку появи симптомів [n=191]: кутовий коефіцієнт 0,02% від передбачуваного на рік, p=0,92).

Вплив часу від встановлення діагнозу до початку ФЗТ на респіраторну функцію

Оцінювали кутовий коефіцієнт зміни ФЖЄЛ із часом для пацієнтів груп меншого (рис. 2a) та більшого (рис. 2b) часу до початку ФЗТ. Кутовий коефіцієнт зміни ФЖЄЛ протягом 5 років від початку ФЗТ статистично не відрізнявся від нуля в обох групах (меншого часу: -0,07% від передбачуваного на рік, p=0,72; більшого часу: -0,25% від передбачуваного на рік, p=0,16); це вказувало на те, що функція дихання залишалася стабільною протягом курсу лікування в обох групах. Так само кутові коефіцієнти ФЖЄЛ у пацієнтів у групах меншого та більшого часу статистично не відрізнялися після розподілу досліджуваних за окремими характеристиками на вихідному рівні (рис. 2a, 2b).

Також оцінювали відмінності між групами меншого й більшого часу щодо динаміки ФЖЄЛ за часом. У всіх пацієнтів ФЖЄЛ була значно вищою в групі меншого часу порівняно з групою більшого часу (рис. 3). Відмінності ФЖЄЛ між групами меншого й більшого часу становили 3,34% від передбачуваної (p=0,02) при врахуванні прогностичних факторів. Загалом серед різних підгруп пацієнтів простежувалися свідчення переваг меншого часу від встановлення діагнозу до початку лікування в кожній підгрупі (рис. 3). Це спостерігалося навіть у пацієнтів, які починали зі значеннями ФЖЄЛ ≤ медіани 66,9% від передбачуваної, при цьому ФЖЄЛ у пацієнтів групи меншого часу була на 5,18% вищою, ніж у групі більшого часу.

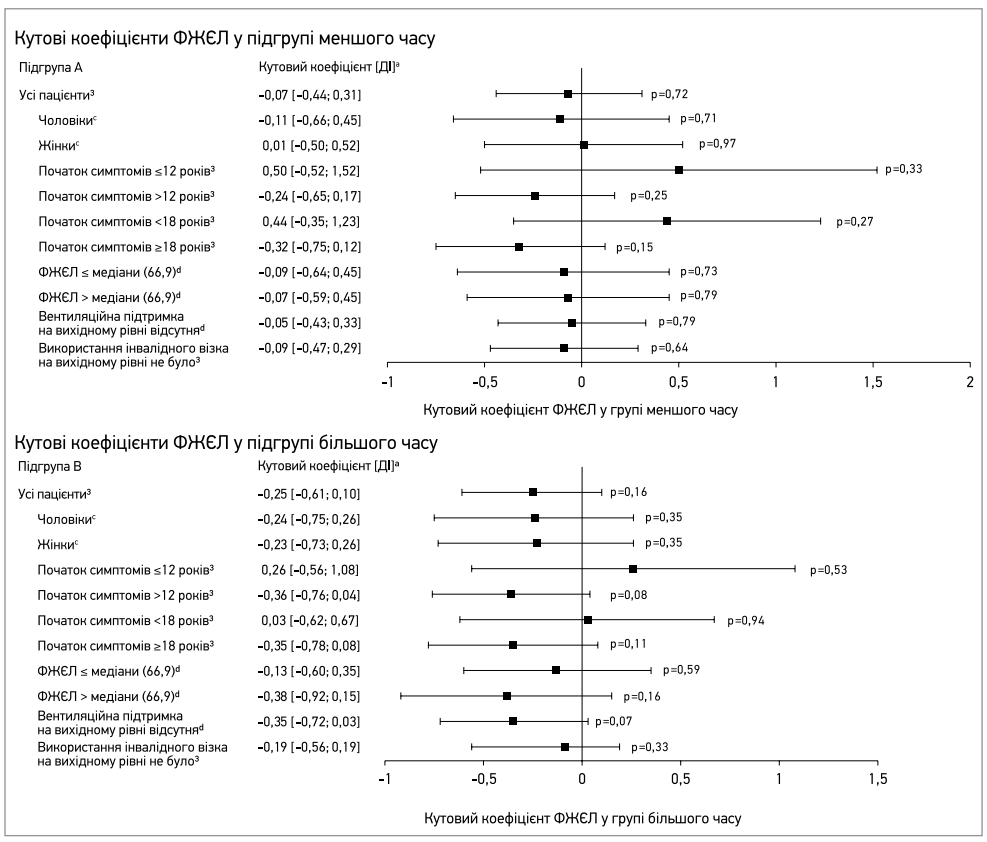


Рис. 2. Кутові коефіцієнти в групах меншого та більшого часу для всіх пацієнтів і в підгрупах

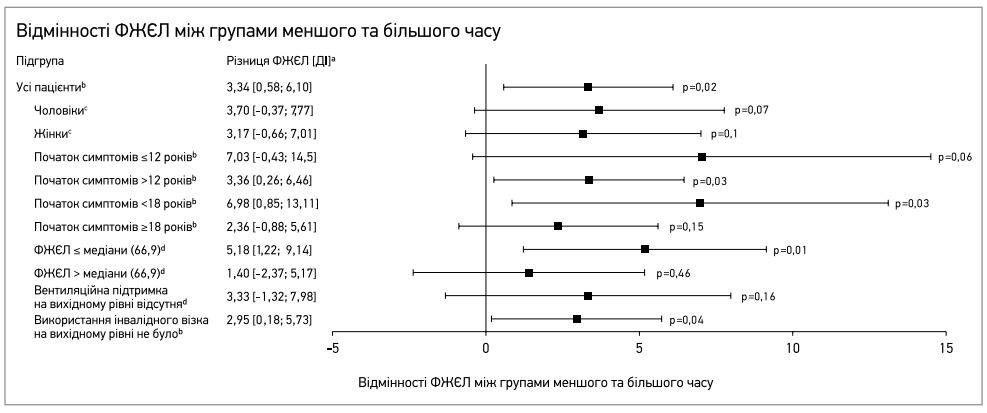


Рис. 3. Різниця ФЖЄЛ між групами меншого та більшого часу для всіх пацієнтів і в підгрупах

Обговорення

Дослідження проводилося з метою оцінки динаміки респіраторної функції протягом ФЗТ алглюкозидазою альфа, оцінки прогностичних факторів ФЖЄЛ і впливу часу від встановлення діагнозу до початку лікування на динаміку ФЖЄЛ. Отримані результати вказують, що респіраторна функція, оцінена за відсотком передбачуваної ФЖЄЛ у вертикальному положенні, залишається стабільною протягом 5 років спостереження за пацієнтами з ХППП із Реєстру. Ці результати доповнюють результати попередніх досліджень, зокрема нідерландське дослідження 102 дорослих пацієнтів із ХППП [9], дослідження ефективності лікування при пізньому початку хвороби (LOTS) [8] та додаткове дослідження LOTS [7], даними великої інтернаціональної когорти пацієнтів, які було отримано протягом тривалого періоду подальшого спостереження.

Оскільки хвороба Помпе має широкий спектр клінічних проявів, було здійснено аналіз окремих підгруп пацієнтів. Аналіз показав, що ФЖЄЛ залишається стабільною в різних підгрупах, за винятком пацієнтів із пізнішим віком появи симптомів.

Збереження стабільної функції дихання протягом ФЗТ у представленому дослідженні контрастує зі спостереженнями лонгітюдних трендів у нелікованих пацієнтів і позначається на довгостроковому прогнозі при ХППП. Попередні дослідження нелікованих пацієнтів із ХППП повідомляли про прогресивне погіршення показника ФЖЄЛ від 1,0 до 4,6% на рік [14-18]. Стабілізація респіраторної функції протягом ФЗТ алглюкозидазою альфа була продемонстрована спершу протягом 78 тиж лікування в дослідженні LOTS [8]. Довготривалішу стабільність респіраторної функції було показано в інших дослідженнях, які повідомляли результати протягом 5 років ФЗТ [7, 9, 19, 20]. Результати цього дослідження підтверджують і доповнюють ці знахідки на найбільшій інтернаціональній популяції пацієнтів із хворобою Помпе при спостереженні в умовах повсякденної клінічної практики.

Характер і повнота даних у Реєстрі пацієнтів із хворобою Помпе також дали змогу оцінити вплив часу від встановлення діагнозу до початку ФЗТ на респіраторну функцію. Лонгітюдні дані виявили стабільність респіраторної функції в групі як меншого, так і більшого часу протягом 5 років спостереження. Проте для досліджуваних пацієнтів більш ранній початок ФЗТ алглюкозидазою альфа (тобто через коротший час після встановлення діагнозу) асоціюється з вищими значеннями ФЖЄЛ на вихідному рівні, що зберігається з часом, порівняно з лікуванням, розпочатим через триваліший час після встановлення діагнозу. **Отже, що швидше після встановлення діагнозу починають ФЗТ, то кращими є довгострокові результати щодо респіраторної функції.**

Варто зазначити, що дихальна функція також залишалася стабільною в пацієнтів із більшим часом від встановлення діагнозу до початку лікування (тобто в групі більшого часу). Хоча час початку й характер прогресування хвороби Помпе різняться серед пацієнтів, довший час від встановлення діагнозу до початку лікування зазвичай асоціюється з вираженішим прогресуванням захворювання [14, 21]. Однак у представленому дослідженні стабільність респіраторної функції спостерігалася й у групі більшого часу попри затримку з початком ФЗТ.

Стабільність респіраторної функції є клінічно значущою з багатьох міркувань. Найголовніше, що стан пацієнтів із нервово-м'язовими розладами, в тому числі з хворобою Помпе, тісно пов'язаний зі ступенем м'язової слабкості та закономірною респіраторною дисфункцією.

Важливо, що в досліджуваній когорті пацієнтів функція дихання залишалася стабільною, а перехід на неінвазивну вентиляцію спостерігався лише в небагатьох осіб протягом періоду подальшого спостереження. Отримані дані підтверджують результати інших досліджень, які також продемонстрували, що ФЗТ алглюкозидазою альфа покращує рухову спроможність після 5 років, аніж до початку ФЗТ, і що ФЗТ асоціюється зі сталим покращенням функції скелетних м'язів [19]. Такий сприятливий ефект ФЗТ на функцію м'язів можуть пояснити попередні припущення щодо зменшення смертності серед пацієнтів із хворобою Помпе, котрі отримували ФЗТ [19, 28]. Ці результати вказують, що додаткове лонгітюдне дослідження пацієнтів із ХППП може виявити зменшення респіраторної захворюваності та, можливо, смертності протягом ФЗТ, як було показано в дослідженні за участю пацієнтів із хворобою Помпе з раннім початком [29]. Нині це виходить за межі аналізу, проте таке дослідження на основі даних Реєстру пацієнтів із хворобою Помпе планується провести в майбутньому.

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття друкується в скороченні.

Stockton D.W., Kishnani P., van der Ploeg A. et al. Respiratory function during enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: longitudinal course, prognostic factors, and the impact of time from diagnosis to treatment start. J. Neurol. 2020 Oct; 267 (10): 3038-3053.

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

Чи можна верифікувати діагноз COVID-19 на основі клінічної картини?

Практика обстеження та ведення пацієнтів із коронавірусною хворобою (COVID-19) демонструє, що в більшості випадків спостерігаються симптоми респіраторного захворювання від легкого до помірного ступеня тяжкості. Такі ускладнення, як пневмонія, в пацієнтів із зазначеними клінічними проявами розвиваються досить рідко. Для встановлення остаточного діагнозу потрібне проведення лабораторних аналізів мазків із носа чи горла (експрес-тест), визначення рівнів IgM та IgG або виконання додаткових досліджень, як-от комп'ютерна томографія. Проте перший етап діагностичного пошуку завжди ґрунтується на скаргах хворого та клінічних ознаках захворювання. Наскільки він точний?

В.І. Попович

Якби попередній діагноз, установлений на підставі симптоматики, мав досить високий ступінь верифікації, значно зменшилася би необхідність у тривалих спеціалізованих діагностичних тестах. Для того, щоби відповісти на це запитання, необхідні проспективні дослідження серед невідібраної популяції хворих, які звертаються до поліклінік та інших установ первинної медико-санітарної допомоги, з метою вивчення поєднань клінічних симптомів для оцінки загальної картини COVID-19.

Завідувач кафедри оториноларингології з курсом хірургії голови та шиї Івано-Франківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Василь Іванович Попович нещодавно анонсував попередні результати оціночного дослідження принципів клінічної діагностики COVID-19. Озвучена ним інформація буде цікава не тільки практичним лікарям, а й широким масам населення.

Дослідження проводилося в літньо-осінній період пандемії групою українських оториноларингологів, які представляють різні лікувальні заклади та дослідницькі центри з Івано-Франківська, Ужгорода, Житомира та Кам'янець-Подільського. Основною метою було визначення комплексу симптомів ураження верхніх дихальних шляхів, найхарактерніших для верифікованих випадків COVID-19, які перебігають у легкій формі. Також дослідники ставили перед собою завдання уточнити реальне поширення COVID-19 у пацієнтів із наявністю клінічних симптомів ураження верхніх дихальних шляхів.

Захворювання, спричинене новим коронавірусом SARS-CoV-2, може мати кілька варіантів перебігу: неускладнена форма (легкий перебіг), пневмонія різного ступеня тяжкості, тяжкий гострий респіраторний дистрес-синдром і сепсис, у тому числі ускладнений септичним шоком. Кожна з цих форм має свої клінічні особливості та діагностичні ознаки. При цьому частими симптомами неускладнених гострих респіраторних захворювань, які зазвичай спостерігаються лікарями під час нинішньої пандемії, є аносмія (порушення нюху) та дисгевзія (порушення смаку). Діагностичний досвід останніх місяців показав, що ці симптоми є характерними ознаками COVID-19. Вони настільки типові для поточної пандемії, що фахівці з Американської академії оториноларингології та хірургії голови й шиї (AAO-HNS) пропонують включити ці симптоми в перелік інструментів скринінгу COVID-19.

Професор В.І. Попович рекомендував практичним лікарям узяти це до уваги. Він наголосив, що за відсутності в пацієнтів симптомів інших респіраторних захворювань (як-от алергічний риніт і гострий або хронічний риносинусит) ці симптоми мають насторожувати лікарів і орієнтувати діагностичний пошук у напрямі COVID-19, а самі хворі, своєю чергою, зобов'язані вжити негайних заходів із самоізоляції.

Чи можна справді вважати комбінацію цих двох симптомів своєрідною стигмою для верифікації діагнозу COVID-19? Щоби відповісти на це запитання, дослідники вирішили порівняти діагностичну цінність різних методів – клінічного та лабораторного. У відкритому рандомізованому проспективному дослідженні взяли участь 120 хворих віком від 18 до 65 років. Критеріями включення в дослідження були наявність у пацієнта симптомокомплексу, що характеризувався раптовим початком, кашлем і підвищеною температурою, а також хоча б одного з таких клінічних симптомів: закладеність носа, задня чи передня ринорея (носові виділення) та порушення нюху. Крім того, умови дослідження вимагали, щоб усі хворі мали можливість ізоляції й амбулаторного лікування вдома.

Контрольна верифікація COVID-19 проводилася в локальних лабораторних центрах за допомогою полімеразної ланцюгової реакції, а також визначення рівнів IgM та IgG за допомогою діагностичного експрес-тесту та визначення сироваткового IgG у мережевій лабораторії.

Спостереження за хворими здійснювалося таким чином. Під час першого візиту проводилися клінічне обстеження та рандомізація, призначалося симптоматичне лікування. На 4-й день стан кожного хворого уточнювали телефоном, оцінювали характер перебігу захворювання та вирішували питання щодо необхідності позапланового візиту. На 14-й день, коли хворий ставав незаразним, проводився плановий (кінцевий) візит. Отже, загальна тривалість спостереження становила 2 тиж.

У ході спостереження симптоми захворювання оцінювались як лікарями, так і самими пацієнтами з використанням візуально-аналогової шкали. Як додатковий метод дослідження, якщо була можливість, використовувалася ендоскопія носової порожнини.

Після завершення карантинного терміну практично всі хворі одужали. Зі всієї групи пацієнтів, за якою здійснювалося спостереження, лише в однієї жінки перебіг захворювання ускладнився симптомами інфікування нижніх дихальних шляхів, унаслідок чого хвора була госпіталізована.

Фактором, який умовно вплинув на чистоту експерименту, можна вважати те, що попри вказівки лікарів 6 пацієнтів у період перебування на самоізоляції почали самостійно застосовувати антибактеріальні препарати «з профілактичною метою».

На підставі аналізу отриманих даних дослідники дійшли попереднього висновку: COVID-19 легкого перебігу характеризується клінічними проявами гострого назофарингіту. Його характерними симптомами є такі: закладеність носа без ознак ринореї; біль у горлі, виражена сухість, пирхота й кашель; розлад нюху; м'язові болі; підвищення температури тіла до 38 °С, яке добре контролюється жарознижувальними препаратами, причому на 4-6-й день може спостерігатися незначне підвищення температури, після чого відбувається її остаточна нормалізація.

Важливо зазначити, що сплеск температури, котрий спостерігається через кілька днів після початку захворювання, є взагалі типовим симптомом легкої форми COVID-19. Проте багатьма лікарями ця ознака сприймається як сигнал про розвиток ускладнення й підштовхує їх до необґрунтованого призначення антибактеріальних препаратів.

Яка ж діагностична цінність клінічного методу верифікації COVID-19? Чи можуть лікарі вже сьогодні розглядати його як метод доказової медицини та використовувати в практиці? Як повідомив професор В.І. Попович, контрольний експрес-тест підтвердив наявність COVID-19 у 96 пацієнтів зі 120, що становило 80% усіх учасників дослідження. Найінформативнішою з точки зору верифікації діагнозу COVID-19 виявилася така комбінація клінічних симптомів: лихоманка, відчуття сухості, пирхоти та болю в горлі, кашель, порушення нюху й закладеність носа без ринореї.

На що ж потрібно найперше звертати увагу при встановленні діагнозу COVID-19 із використанням клінічного методу верифікації? Одним із найважливіших діагностичних показників є відсутність у хворих виділень із носа за наявності порушення нюху. Про це свідчать цифри, отримані дослідниками: в таких клінічних випадках лабораторна верифікація підтвердила COVID-19 у 85% хворих, тоді як за наявності ринореї – тільки в 40%. Отже, клінічний перебіг респіраторного захворювання у вигляді гострого риносинуситу, коли разом із закладеністю носа спостерігається ринорея, не є типовим для легких форм COVID-19.

Окремо професор В.І. Попович зупинився на результатах ендоскопічних досліджень, які за можливості проводилися пацієнтам із лабораторно підтвердженою COVID-19. Вони також підтвердили наявність у хворих назофарингіту, оскільки виявили такі характерні патологічні зміни: слизові оболонки носоглотки були гіперемовані; поверхневі кровоносні судини розширені (вазодилатація); спостерігалися незначні крововиливи. Остання ознака, на думку дослідників-оториноларингологів, також є важливою, бо характеризує COVID-асоційований назофарингіт і не властива запальним процесам, зумовленим іншими інфекціями.

Отже, клінічні методи, виділені дослідниками як найбільш значущі в діагностичному плані, за своєю ефективністю виявилися зіставними з лабораторними. Проте необхідно враховувати, що інформаційна цінність самих лабораторних методів була відносною, оскільки залежала від часу діагностики. Зокрема, полімеразна ланцюгова реакція демонструвала високий ступінь верифікації COVID-19 у перші дні захворювання порівняно з 13-14-м днями (в цей період фактично вже не отримували підтверджень діагнозу COVID-19), тоді як визначення IgM та IgG за допомогою експрес-тесту й сироваткового IgG у мережевій лабораторії набували максимальної інформативності наприкінці карантинного періоду.

Висновки

1. В умовах пандемії COVID-19 кожен пацієнт із симптомами назофарингіту має розглядатись як потенційно інфікований, тому підлягає самоізоляції навіть без попередньої лабораторної верифікації за допомогою полімеразної ланцюгової реакції, оскільки ймовірність підтвердження діагнозу за такого поєднання клінічних симптомів становить 85%, що можна вважати досить високим показником точності.

2. Контроль стану хворого здійснюється дистанційно (наприклад, за допомогою телефону) з використанням візуально-аналогової шкали для оцінки загального стану пацієнта.

3. У пацієнтів із клінікою легкого перебігу COVID-19 (тобто в таких, які мають симптоматику COVID-асоційованого назофарингіту) існує дуже незначна ймовірність прогресування захворювання, тому такі хворі не потребують госпіталізації.

4. Пацієнтам, які перебувають на самоізоляції й отримують симптоматичне амбулаторне лікування з приводу COVID-19 (антипіретики та ін.), не показано призначення антибактеріальних препаратів.

5. За необхідності лабораторне підтвердження перенесеної COVID-19 здійснюється шляхом визначення рівнів імуноглобулінів M і G після завершення карантинного періоду.

У підсумку професор В.І. Попович наголосив: ЛОР-лікарі та лікарі первинної ланки піддаються значному вірусному навантаженню при контакті з пацієнтами, тому належать до групи дуже високого ризику. Про це свідчить сьогоднішня статистика: кожен п'ятий лікар, який бере участь в обстеженні хворих на COVID-19, інфікується. Оскільки вірус SARS-CoV-2 є висококонтагіозним і високопатогенним, медпрацівникам важливо вживати всіх доступних заходів із запобігання зараженню.

Підготував ***Олександр Соловйов***

Чи варто призначати НПЗП для лікування ГРЗ: 7 запитань для роздумів

Н.В. Бездітко

У рамках Школи доказової медицини, що відбулася під час Міжнародного віртуального конгресу для отоларингологів і лікарів первинної ланки EPOS Congress 2020, із доповіддю «Обґрунтування призначення НПЗП для курсового лікування гострих респіраторних захворювань» виступила професор кафедри клінічної фармакології Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків), доктор медичних наук Наталія Володимирівна Бездітко.

Спікер висвітлила сучасні підходи до призначення нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) у лікуванні ЛОР-патології; пояснила, коли та як довго слід їх використовувати, й роз'яснила питання щодо небезпеки терапії для гастроінтестинального тракту та печінки.

? Які гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) трапляються найчастіше та які клінічні симптоми для них характерні?

Н.В. Бездітко: «Трійка лідерів антирейтингу – гострий тонзиліт (ГТ), гострий середній отит (ГСО) та гострий риносинусит (ГРС). Окрім підвищення температури тіла, найпоширеніші скарги в разі ГРЗ – головний біль (за наявності ГРС), біль у горлі (в пацієнтів із ГТ), біль у вусі (домінувальний симптом у хворих на ГСО).

Оскільки й міжнародні, й вітчизняні настанови рекомендують відтерміноване використання антибіотиків (небажане до моменту встановлення збудника), слід розглянути можливість призначення НПЗП, які чинять потужний протизапальний ефект, швидко усувають больові відчуття та дискомфорт».

НПЗП посідають одне з ключових місць у клінічних рекомендаціях й уніфікованих протоколах із лікування ГРС, ГСО, ГТ. Першочерговою метою їх призначення є усунути больові синдроми, що супроводжують ГРЗ. Зокрема, в разі ГСО, що супроводжується слабким або помірним болем, рекомендується застосування парацетамолу й ібупрофену; якщо турбує виражений больовий синдром, можна використовувати інші доступні НПЗП, у т. ч. німесулід.

! Пацієнтам із лихоманкою та грипоподібними симптомами німесулід протипоказаний.

? Коли слід розпочинати симптоматичну терапію ГРЗ?

Н.В. Бездітко: «Як відомо, умовно виділяють 3 стадії запалення – альтерації, ексудації, проліферації. Під час стадії альтерації відбувається пошкодження клітин і тканин: мітохондрій, лізосом із виходом лізосомальних ферментів; спостерігаються гіпоксія, ацидоз. Активні ферменти та вільні радикали, що утворюються «уламками» клітин, продовжують руйнувати сусідні тканини. Первинна альтерація зумовлює вторинну. Ця стадія триває приблизно 1-2 дні. На стадії ексудації спостерігається вихід рідкої частини крові, електролітів, білків і клітин через судинну стінку в запалену тканину. Це провокує появу набряку. Через 4-5 днів настає стадія проліферації (стимуляція синтетичної функції фібробластів, що забезпечує відновлення структури тканини). Тривалість гострого запалення в разі ГРЗ – 1-2 тиж.

Лікування потрібно розпочинати на гострих стадіях запалення. Тривалість стадій альтерації й ексудації – 4-5 днів, саме в цей період доцільно застосовувати НПЗП. Епізодичний прийом системних НПЗП (лікування в режимі «на вимогу») не забезпечує адекватного знеболювального та протизапального ефекту. Щоби досягти бажаного стійкого клінічного покращення, слід регулярно приймати НПЗП протягом 4-5 днів».

? На українському ринку представлений широкий асортимент НПЗП. Якому з них ви радите віддати перевагу?

Н.В. Бездітко: «При виборі НПЗП слід орієнтуватися на клініко-фармакологічні властивості (передусім на механізм дії), його ефективність і профіль безпеки. У цьому аспекті рекомендую звернути увагу на німесулід. Він належить до помірно селективних інгібіторів циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), тобто інгібує обидві ізоформи ферменту: і ЦОГ-1, і ЦОГ-2. У практиці лікаря це має суттєве значення, адже дає змогу впливати на субстрат запалення як починаючи з перших годин (початок запального процесу ініціюється ЦОГ-1), так і на пізніших стадіях, коли проявляються ефекти індукції ЦОГ-2. Завдяки здатності німесуліду пригнічувати виділення гістаміну реалізується протинабрякова дія. Препарат знижує синтез прозапальних цитокінів (TNF-α, інтерлейкіну-6 – IL-6), які стимулюють секрецію білків гострої фази запалення, й активність клітин запальної агресії, зокрема макрофагів і нейтрофілів».

⇨ <u>ЦОГ-залежні ефекти німесуліду</u>:
- інгібує ЦОГ-1 і ЦОГ-2 у вогнищі запалення;
- пригнічує виділення прозапального простагландину Е у вогнищі запалення та в структурах ноцицептивної системи;
- пригнічує не тільки активність, а й синтез ЦОГ-2 у вогнищі запалення.

⇨ <u>ЦОГ-незалежні ефекти німесуліду</u>:
- знижує рівень альгогенної субстанції Р;
- зменшує синтез прозапальних цитокінів, зокрема IL-6, TNF-α та лейкотрієну В4;
- пригнічує активність макрофагів і нейтрофільних гранулоцитів, які задіяні в патогенезі гострої запальної реакції;
- зменшує експресію генів, які відповідають за синтез цитокінів.

Додатковий протизапальний ефект німесуліду забезпечується його здатністю підвищувати чутливість стероїдних рецепторів до ендо- й екзогенних кортикостероїдів. Також він пригнічує продукцію гістаміну мастоцитами та базофілами, що є важливою перевагою в разі захворювань з алергічним компонентом і в пацієнтів з обтяженим алергоанамнезом.

? Ускладнення з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) – зворотний бік медалі такої дієвої стратегії, як терапія НПЗП. Яка частота гастроінтестинальних реакцій у разі застосування німесуліду?

Німесулід повністю абсорбується з ШКТ. Більшість НПЗП – похідні кислот, тому здатні накопичуватися в слизовій оболонці шлунка та пригнічувати в ній синтез захисних простагландинів. Німесулід (похідне сульфонанілідів) – майже нейтральна сполука (pKa приблизно 6,5). Завдяки цьому він іонізується в умовах кислого середовища шлунка й гірше затримується в його слизовій оболонці, що зменшує ймовірність пошкодження органа.

Профіль безпеки німесуліду щодо ШКТ вивчався в численних дослідженнях (Conforti A. et al., 2001; Laporte J. et al., 2004; Castellsague J. et al., 2012; Кнорринг Г.Ю., 2020). Їхні результати свідчать про низький ризик порушень ШКТ у разі прийому німесуліду. За цим показником він дорівнює ібупрофену та значно кращий за піроксикам, кетопрофен, кеторолак. Це можна пояснити впливом німесуліду переважно

на ЦОГ-2 і на ЦОГ-1 в осередку запалення, а не в слизовій шлунка.

Гепатотоксичність і німесулід: чи є привід для занепокоєння?

Н.В Бездітко: «Дійсно, декілька років тому в спеціалізованих ЗМІ з'явилася інформація, що німесулід має гепатотоксичну дію. Проте подальші неупереджені дослідження, систематичні огляди довели, що токсичний вплив німесуліду на печінку незначний і не перевищує гепатотоксичність багатьох інших НПЗП, які застосовуються в сучасній медицині; зіставний із таким диклофенаку, ібупрофену та майже вдвічі менший, аніж у парацетамолу (Cattia C. et al., 2010; Donati M. et al., 2016; Moore N. et al., 2019)».

У Міжнародному консенсусі «Німесулід: ефективність і безпека в разі гострого болю» (Відень, 2014) експерти зазначили, що ризик тяжких реакцій із боку печінки, зумовлених застосуванням німесуліду, оцінений як низький і перебуває в межах діапазону токсичності інших НПЗП. До того ж користь за умови використання німесуліду в дозі до 100 мг двічі на день короткочасно (до 15 днів поспіль) значно перевищує ймовірність побічних ефектів. Імовірність гепатотоксичних реакцій зростає в пацієнтів, які до початку терапії мають фактори ризику пошкодження гепатоцитів.

У 2015 році Європейське агентство з лікарських засобів (ЕМА) підтвердило, що співвідношення «користь/ризик» для німесуліду є сприятливим.

Німесулід: який саме препарат із представлених на вітчизняному ринку вибрати?

Н.В. Бездітко: «При ГРЗ для усунення гострого болю доцільним є курсове призначення НПЗП протягом 4-5 днів. Рекомендую таблетований препарат Найз® (Dr. Reddy's). Найз® – це особлива форма німесуліду. Німесулід добре всмоктується в ШКТ, за короткий час створює пікові концентрації в крові. До його переваг відносять високу біодоступність, швидке й ефективне знеболення, хороше проникнення в тканини, потужний протизапальний ефект, низький ризик негативних явищ, зручну лікарську форму та режим застосування. Як відомо, швидкість настання знеболювального ефекту значною мірою залежить від швидкості всмоктування діючої речовини, а це, своєю чергою, від швидкості дезінтеграції таблетки в ШКТ і вивільнення з неї діючої речовини.

Таблетка Найз® розщеплюється швидше, ніж інші таблетовані форми німесуліду, оскільки до її складу входить супердезінтегрант натрію крохмаль гліколят. Досягти дезінтеграції таблетки допомагають 2 основні способи: капілярний ефект й ефект набухання. Як допоміжні речовини в препараті Найз® використовуються комплекс крохмалю (дезінтегрант із капілярним ефектом) і натрію крохмалю гліколят (супердезінтегрант, якому властивий ефект вираженого набухання). Незалежно від pH середовища швидкість поглинання й об'єм поглинутої натрію крохмалю гліколятом рідини залишаються високими. Він стрімко збільшується в розмірах (деколи – до 100 разів!) і зумовлює «вибух» таблетки зсередини, її тримірне розширення (так званий 3D-ефект). У результаті діюча речовина швидко вивільняється та потрапляє в системний кровообіг. Знеболювальний ефект настає раніше порівняно з іншими препаратами німесуліду й іншими таблетованими НПЗП. За умови використання Найз® знеболення досягається через 15-20 хв після прийому таблетки.

Рекомендований режим застосування препарату Найз® – по 1 таблетці (100 мг) двічі на день, а максимально дозволена тривалість лікування – 15 днів.

У дослідженнях була доведена ефективна дія Найзу в комплексному лікуванні гострого синуситу, отиту, після оперативних втручань на ЛОР-органах (Подовжній О.Г., 2015; Безшапочний С.Б. і співавт., 2012).

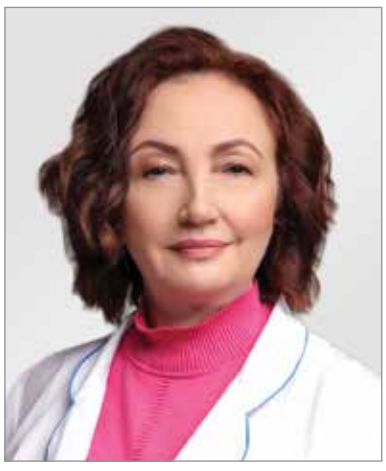
Чи можна застосувати препарат Найз® із метою знеболення при інших захворюваннях?

Основним показанням для застосування таблеток Найз®, указаним в інструкції до препарату, є лікування гострого болю. Тому Найз® може бути призначений для усунення болю при досить широкому колі захворювань, наприклад у разі болю в суглобах у пацієнтів з остеоартрозом. Варто зазначити, що у великій кількості досліджень доведено ефективність препарату Найз® при різних станах і захворюваннях. Зокрема, в разі остеоартрозу в одному з досліджень (Маслова Е.С., 2001) Найз® продемонстрував дуже високий клінічний результат: при курсовому прийомі препарату Найз® зменшилася інтенсивність больового синдрому в усіх учасників (60 хворих на остеоартроз колінного суглоба віком 58-67 років). Також було відзначено достовірне зменшення всіх компонентів запалення. У цьому дослідженні аналіз побічних явищ показав хорошу толерантність пацієнтів до прийому Найзу, не зареєстровано жодного випадку відміни препарату. Отже, можна зробити висновок, що Найз® має виражені знеболювальний і протизапальний ефекти, що може стати в пригоді хворим із гострим болем різної локалізації.

Препарат Найз® дуже швидко й ефективно усуває притаманний ГРЗ біль і покращує стан хворих. Саме така вдала комбінація властивостей, помножена на зручність застосування, пояснює високу популярність засобу серед пацієнтів: щороку для контролю гострого болю його застосовують десятки мільйонів осіб у світі.

Підготувала ***Олександра Марченко***

Нове в можливостях терапії в період вірусних інфекцій


І.В. Гогунська

Передбачається, що цьогорічний епідемічний сезон буде особливо напруженим. Потужна друга хвиля коронавірусної хвороби (COVID-19) не збирається вщухати й водночас до неї приєднуються вже звичні гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) та грип. Чи можливо знизити ризик інфікування та зменшити тяжкість перебігу зазначених захворювань? Ці питання сьогодні неабияк хвилюють свідоме населення нашої планети. Відповіді на них можна було почути в спеціальному випуску для сімейних лікарів, який відбувся 15 грудня у форматі прямого ефіру. Із доповіддю «Нове в можливостях терапії в період вірусних інфекцій» виступила заступник керівника Центру алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук Інна Володимирівна Гогунська.

На початку свого виступу спікер звернула увагу, що захворюваність на ГРВІ з початком зими значно зросла. За даними Центру громадського здоров'я МОЗ України, захворюваність на ГРВІ нині становить 509 випадків на 100 тис. населення, що вже на 5,4% перевищує епідемічний поріг.

Також починають фіксувати окремі спорадичні випадки грипу. Тож існують реальні ризики, що й без того напружена ситуація з COVID-19 погіршиться епідемією чи навіть пандемією грипу. Ці побоювання підтверджують слова генерального директора Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) Т.А. Гебреєсуса, котрий, презентуючи нову Глобальну стратегію з грипу на 2019-2030 роки, сказав: «Загроза пандемії грипу присутня постійно. Завжди існує реальний ризик передачі нового вірусу грипу від тварин людині й, можливо, виникнення пандемії. Питання не в тому, чи станеться ще одна пандемія, а в тому, коли вона відбудеться».

Інна Володимирівна зазначила, що охоплення вакцинацією від грипу в Україні є дуже низьким: від початку епідемічного сезону профілактичні щеплення від грипу зробили лише 135 тис. осіб. Отже, найдієвіший засіб профілактики грипу майже не використаний, тому існує загроза різкого спалаху захворюваності на грип.

Профілактичні заходи щодо COVID-19 та інших ГРВІ мають недостатньо високу ефективність. Як результат, стрімко зростає захворюваність на ГРВІ.

Саме тому сьогодні велика увага приділяється сучасним можливостям лікування вірусних інфекцій, включаючи COVID-19. Наразі як терапевтичні стратегії при вірусних захворюваннях широко використовують засоби з противірусною, протизапальною, імуномодулювальною дією (вітамін С, кверцетин, цинк, мелатонін, вітамін D_3).

Особливий інтерес становить саме кверцетин, який продемонстрував противірусні, антиоксидантні й імуномодулювальні властивості в численних дослідженнях. У медичній базі PubMed згадок про кверцетин понад 17 тис.! Понад 200 клінічних досліджень виконані *in vivo* (Kelly G.S., 2011). Сьогодні виявлено досить багато позитивних клінічних ефектів кверцетину.

Спектр дії та сфери терапевтичного застосування кверцетину (D'Andrea G., 2015):

- ✓ стани, котрі супроводжуються запаленням;
- ✓ алергія;
- ✓ астма;
- ✓ функціонування імунної системи й інфекції;
- ✓ розлади настрою;
- ✓ артрит;
- ✓ протипухлинна дія;
- ✓ цукровий діабет;
- ✓ гастропротекція;
- ✓ anti-age стратегії та ін.

Утім, найбільш вивченими є саме противірусні властивості кверцетину.

Відомо, що кверцетин блокує проникнення вірусу всередину клітини шляхом інгібування PI-3'-кінази, транскрипцію вірусного геному через інгібування РНК-полімерази, пригнічує трансляцію вірусних білків. Це специфічний шлях впливу кверцетину на реплікацію вірусу. Крім того, кверцетин пришвидшує виведення вірусу з клітини за рахунок посилення мітохондріальної противірусної відповіді.

Кверцетин має універсальну противірусну активність, тому оцінюється як перспективний засіб у лікуванні ГРВІ різної етіології. Це підтверджують і результати низки клінічних досліджень.

Кверцетин: результати досліджень *in vitro*

Доведено, що кверцетин активно діє проти вірусів грипу, парагрипу, риносинцитіального вірусу, адено- та риновірусів.

E. Ohnishi та H. Bannai в публікації в журналі Antiviral Research наголосили, що кверцетин посилює противірусну активність, індуковану фактором некрозу пухлини (TNF). TNF зумовлює дозозалежне інгібування вірусу везикулярного стоматиту (VSV), вірусу енцефаломіокардиту (EMCV) та простого герпесу 1 типу в умовах *in vitro*. Противірусна активність TNF проти VSV та EMCV значно посилюється при його застосуванні в комбінації з кверцетином.

Також в умовах *in vitro* кверцетин виявляв активність проти вірусу грипу. Група дослідників (Wu W. et al., 2015) встановила, що кверцетин:

- блокує злиття вірусної мембрани з клітиною людини в разі грипу;
- порушує проникнення та реплікацію вірусу, пригнічуючи ферментативну активність зворотної транскриптази;
- має імуномодулювальний вплив, сприяючи ранній продукції інтерферонів;
- модулює інтерлейкіни;
- прискорює дозрівання Т-клітин і фагоцитарну активність.

Встановлено, що кверцетин є потужним інгібітором 3CL-протеази SARS-CoV-2 (Abian O. et al., 2020).

Кверцетин: результати досліджень *in vivo*

У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні (Heinz S.A. et al., 2010) 1002 пацієнти застосовували кверцетин (500/1000 мг/добу) чи плацебо протягом 12 тиж. Серед хворих віком понад 40 років терапія кверцетином 1000 мг/добу супроводжувалася зниженням загальної кількості днів із ГРВІ та вираженості симптомів.

W. Wu, R. Li та співавт. (2015) продемонстрували, що кверцетин здатний зменшувати

КВЕРІКС®
evidence-based formula*
науково обґрунтована формула захисту організму![4]

- ✓ Потужна комбінація **кверцетину з високою біодоступністю** та цинку, які посилюють дію один одного.[2]
- ✓ **Компоненти мають імуномодулюючу дію та підвищують захисні сили організму.[3]**
- ✓ **Сприятливо впливає на роботу дихальної системи організму.[3]**
- ✓ **Можна дітям з 6-ти років.[3]**

КВЕРІКС® містить **Кверцефіт®** - кверцетин з високою біодоступністю.
До 20 разів більш біодоступний, ніж «звичайний» кверцетин.[1,3]

*evidence-based formula - науково-обгрунтована формула
1- -https://doi.org/10.1007/s13318-018-0517-3
2 - https://www.longdom.org/open-access/quercetin-a-promising-treatment-for-the-common-cold-2329-8731.1000111.pdf
3 - Інструкція щодо застосування
4 - по основним діючим речовинам (без допоміжних)
Реклама добавки дієтичної. Не є лікарським засобом. Для отримання більш детальної інформації про дієтичні добавки дивіться інструкцію щодо застосування. Зберігати у недоступному для дітей місці. Зображення капсул і упаковок є схематичним і відрізнється від наявних у продажу. Перед прийомом продукту проконсультуйтеся з лікарем. Виробник: ТОВ «Фарм Райз», Україна, 61110, м. Харків, шосе Салтівське, буд. 106, кв 54.На замовлення: ТОВ «Юніверс Фарм», Україна, 04080, м. Київ, вул. Набережно-Лугова, буд. 29, тел. +38 (044) 224-51-82. Тарифікація згідно тарифів вашого оператора. Адреса потужностей виробництва: 61004, м. Харків, вул. Конєва, 21.

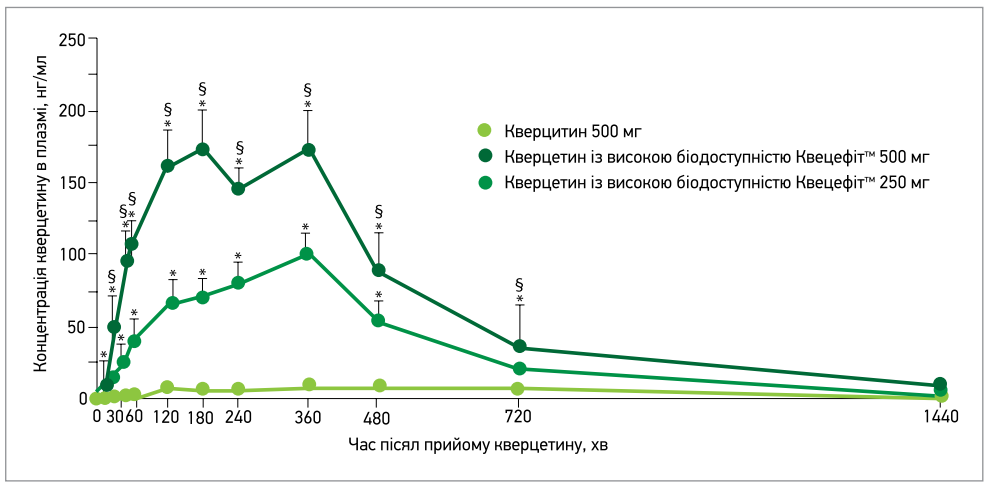


Рис. Порівняння плазменної концентрації «звичайного» кверцетину та кверцетину з високою біодоступністю Кверцефіт™

рівень смертності, зумовленої тяжкими ускладненнями вірусу грипу A/H1N1.

Наразі кверцетин розглядають як потенційний противірусний агент щодо COVID-19; також вивчається ефективність комбінації цинку та кверцетину: вона вже пройшла випробування на тваринах для використання проти вірусу Ебола та SARS-CoV-1 і схвалена Управлінням із контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) для клінічних випробувань за участю людей (D'Adamo P., 2020).

Результати виконаних робіт є обнадійливими в аспекті дієвості кверцетину стосовно SARS-CoV-2.

Біодоступність кверцетину – «камінь спотикання» на шляху до мети

Більшість засобів кверцетину характеризуються дуже низькою біодоступністю – на рівні 2% (її навіть описують так: зникає так само швидко, як і сніжинка, що падає на гарячу сковорідку).

Відомі випадки, коли тривале застосування кверцетину дозою 2000 мг не давало змоги досягти очікуваних позитивних змін (D'Andrea G., 2015). Саме його низька розчинність у воді ускладнює створення ефективних пероральних форм препарату. Водночас дозозалежний ефект кверцетину потребує його належного всмоктування в шлунково-кишковому тракті. Інна Володимирівна зазначила, що для забезпечення високої біодоступності кверцетину необхідно застосовувати спеціальні технології доставки.

Інноваційною розробкою італійської компанії INDENA стала нова рецептура кверцетину, що базується на системі доставки за технологією мікрокапсулювання, QFit (Cesarone M. et al., 2019). Вона застосовується для збільшення розчинності активних природних інгредієнтів із низькою біодоступністю. Це підвищує здатність кверцетину проникати крізь біологічні бар'єри, покращує його біодоступність і посилює біологічну активність.

У спостереженні A. Riva та співавт. (2018) за участю 12 здорових добровольців віком 18-50 років порівнювали біодоступність «звичайного» кверцетину (500 мг/добу; група А) та кверцетину з високою біодоступністю Кверцефіт™ (250 і 500 мг/добу; група В та С відповідно). Протягом доби в них 12 разів виконували лабораторні тести, необхідні для вивчення фармакокінетики.

Вчені встановили, що показник C_{max} (максимальна концентрація в плазмі) для кверцетину з високою біодоступністю Кверцефіт™ 500 мг до 20 (!) разів, а AUC (концентрація діючої речовини в плазмі крові протягом усього часу спостереження) у 18 разів перевищує такі для «звичайного» кверцетину в аналогічній дозі (рис.).

Аналіз фармакокінетичного профілю «звичайного» кверцетину та кверцетину з високою біодоступністю Кверцефіт™ дав змогу зробити висновок про значно кращу пероральну абсорбцію останнього як у зіставних дозах (500 мг/добу), так і в разі використання 250 мг кверцетину з високою біодоступністю Кверцефіт™ порівняно з 500 мг «звичайного» кверцетину.

«Цинкова куля» для вірусів

У рейтингу засобів для запобігання ГРВІ, що наразі користуються шаленою популярністю серед пацієнтів, є й цинк. За даними ВООЗ, в Україні частота цинкодефіцитних станів становить близько 23%.

Іонний цинк давно вивчають як противірусний агент. Він має здатність блокувати два життєво важливі вірусні білки, необхідні для реплікації (в т. ч. SARS-CoV), – Plp2 та 3CL-протеазу. Вважається, що двовалентний цинк знижує сприйнятливість до вірусних інфекцій нижніх дихальних шляхів (а також у разі застосування >3 міс на рік полегшує їхній перебіг у дітей), оскільки забезпечує модулювальну дію на імунну систему та цілісність респіраторного епітелію при запаленні/ушкодженні легень.

Надходженню цинку в клітину сприяють хлорохін, кверцетин, епігалокатехін-3-галат (D'Andrea G., 2015).

Кверікс™: коли форма та вміст однаково важливі

Комплекс Кверікс® (Universe Pharm) поєднує два активні компоненти – кверцетин із високою біодоступністю Кверцефіт™ 250 мг (еквівалентно 85 мг чистого кверцетину у фітосомі) та цинку бісгліцинат 25 мг (еквівалентно 7 мг чистого цинку).

Це evidence-based, науково обґрунтована формула компонентів, у якій перспективні та відомі діючі речовини використовуються в інноваційній формі.

Використання потужної комбінації кверцетину з високою біодоступністю Кверцефіт™ і цинку бісгліцинату забезпечує синергічну противірусну дію, імуномодулювальний ефект і позитивно впливає на респіраторну систему.

Комплекс Кверікс® дозволений для застосування дітям віком із 6 років. Рекомендується як засіб, який має імуномодулювальну дію та підвищує захисні сили організму. У рамках відповідей на запитання Інна Володимирівна повідомила, що рекомендована доза комплексу Кверікс® становить по 1 капсулі 1 р/день (діти віком від 6 років) і по 1 капсулі 2 р/день (дорослі).

Підготувала ***Олександра Марченко***

НОВИНИ МОЗ

Уряд схвалив Концепцію розвитку електронної охорони здоров'я до 2025 року

На засіданні, котре відбулося 28 грудня, Кабінет Міністрів України схвалив Концепцію розвитку електронної охорони здоров'я, метою котрої є формування умов і засад розвитку eHealth в Україні.

«Реалізація Концепції передбачає розв'язання наявних проблем і викликів за такими напрямами, як нормативно-правове, організаційно-управлінське, технічне, ресурсне забезпечення, та питань якості, безпеки й доступності електронної охорони здоров'я. Її впровадження сприятиме підвищенню якості та доступності медичних послуг, розширенню прав і можливостей пацієнтів, забезпеченню безперервної медичної допомоги, покращенню ефективності управління та використання ресурсів, високому рівню поінформованості населення щодо питань здорового способу життя, профілактики захворювань та отримання медичної допомоги», – повідомив міністр охорони здоров'я Максим Степанов.

Він зауважив, що в розробленні документа брала участь робоча група в складі понад 40 представників органів влади, бізнес-спільноти, міжнародних, громадських організацій та експертів. За словами міністра, концепція – це важливий документ на шляху реформування сфери охорони здоров'я України.

Дорожня карта з упровадження вакцини проти COVID-19 і проведення масової вакцинації

Міністерство охорони здоров'я (МОЗ) спільно з українськими фахівцями та міжнародними експертами завершили роботу над «Дорожньою картою з упровадження вакцини проти COVID-19 і проведення масової вакцинації у відповідь на пандемію COVID-19 в Україні у 2021-2022 роках». Цей документ затверджено відповідним наказом МОЗ.

«Наразі питання доступу громадян України до вакцини проти COVID-19 – пріоритет діяльності МОЗ, адже масове щеплення населення є найефективнішим методом боротьби з коронавірусною інфекцією. Сподіваємося, що вакцинація розпочнеться вже в лютому 2021 року. Проте терміни можуть незначно зсунутися, все залежатиме від поставки вакцин», – наголосив очільник МОЗ.

Максим Степанов поінформував, що на основі рекомендацій українських експертів і низки міжнародних організацій виділено 9 пріоритетних груп для вакцинації проти COVID-19, а саме: медичні працівники, військовослужбовці, працівники соціальної сфери, особи, котрі проживають у закладах із надання довгострокового догляду й підтримки, та працівники таких закладів, люди похилого віку (≥60 років), працівники критично важливих структур державної безпеки, працівники сфери освіти, особи віком від 18 до 59 років із супутніми захворюваннями, особи, котрі перебувають у місцях обмеження волі, та працівники місць обмеження волі.

Міністр підкреслив, що вакцинація проти COVID-19 буде виключно добровільною: «Такої масштабної вакцинації Україна ще не проводила. Хочу наголосити, що вона буде добровільною. Держава повинна запропонувати можливість вакцинації, а люди визначатимуться. Зі свого боку МОЗ наполегливо радить пройти вакцинацію проти COVID-19».

Отже, багаторівнева кампанія з вакцинації проти COVID-19 охопить щонайменше 50% населення країни. Вона триватиме протягом 2021-2022 років і проходитиме в 5 етапів. Перший передбачає вакцинацію людей із критичним ризиком інфікування та розвитку COVID-19 й осіб, які виконують критичні функції у відповідь на пандемію коронавірусної інфекції. Йдеться про медичних працівників, які надають допомогу хворим на COVID-19 в умовах стаціонару, та військових, які беруть участь в операціях об'єднаних сил. На цьому етапі планується охопити вакцинацією приблизно 355 тис. осіб.

Другий етап передбачає вакцинацію людей із надзвичайно високим ризиком інфікування та розвитку COVID-19 і тих, хто надає медичні послуги. Планове охоплення на другому етапі становитиме приблизно 2,3 млн осіб.

На третьому етапі вакцинуватимуть осіб із високим ризиком інфікування та розвитку COVID-19 і тих, хто виконує функції з підтримки безпеки та життєдіяльності держави. Планове охоплення – приблизно 7,2 млн осіб.

У рамках четвертого етапу вакцинуватимуть осіб із підвищеним ризиком інфікування та розвитку COVID-19 і тих, хто виконує функції з підтримки безпеки та життєдіяльності держави. Планове охоплення – приблизно 11 млн осіб.

На п'ятому етапі відбуватиметься вакцинація інших категорій населення, котрі не входять до пріоритетних груп. Ідеться про людей віком до 59 років без супутніх захворювань. Планове охоплення – приблизно 19 млн осіб.

Також МОЗ розробило загальні логістичні сценарії для імунізації населення проти COVID-19. Імунізація проводитиметься на базі кабінетів і пунктів щеплень (станом на грудень 2020 року в Україні 11 346 таких пунктів). Окрім цього, будуть створені мобільні бригади з імунізації.

За умови забезпечення всіма необхідними засобами для здійснення вакцинації мобільні бригади в усіх регіонах будуть здатні здійснювати приблизно 190 тис. щеплень на тиждень. Планується й створення орієнтовно 50 тимчасових центрів вакцинації, що будуть оснащені необхідним обладнанням для повного циклу здійснення вакцинації.

М. Степанов також зазначив, що для вакцин, які передбачають холодовий ланцюг з умовами транспортування та зберігання від -70 °С, використовуватимуться як можливості підприємства «Укрвакцина», так і потужності відповідних комерційних підприємств.

Координуватиме процес упровадження вакцини проти COVID-19 і проведення кампанії з вакцинації оперативний штаб МОЗ із реагування на ситуації з поширення інфекційних хвороб, яким можна запобігти шляхом вакцинації. На регіональному рівні координувати заходи з імунопрофілактики будуть регіональні координатори. Вони визначатимуться в кожній області та в м. Києві на запит МОЗ.

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

О.І. Мітченко, д.м.н., професор, завідувач відділу дисліпідемій,
В.Ю. Романов, к.м.н.,старший науковий співробітник відділу дисліпідемій
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ

Виявлення сімейної гіперхолестеринемії за результатами скринінгового обстеження когорти працюючого населення

О.І. Мітченко

В.Ю. Романов

Хвороби системи кровообігу посідають перше місце у структурі смертності громадян України; здебільшого вони представлені ішемічною хворобою серця (ІХС) і цереброваскулярними захворюваннями, питома вага котрих у структурі смертності становить 65,7 та 22,4%. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між захворюваністю, смертністю від ІХС і рівнем холестерину в крові, а гіперхолестеринемія (поряд із курінням, ожирінням, артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом і віком) є головним чинником ризику розвитку атеросклерозу та його ускладнень.

Визначальну роль у боротьбі з факторами ризику мають заходи первинної та вторинної профілактики серцево-судинних захворювань (ССЗ), спрямовані на своєчасну діагностику й лікування порушень ліпідного обміну поряд із боротьбою з іншими серцево-судинними факторами ризику. На жаль, за результатами проведеного у 2009-2013 рр. дослідження щодо поширеності факторів ризику в міській популяції (м. Дніпро) можна дійти висновку, що існує достатньо серйозна епідеміологічна ситуація з виявленням факторів серцево-судинного ризику в Україні. Було встановлено, що поширеність в обстеженій популяції підвищеного рівня найбільш прогностично значущого холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) >3,0 ммоль/л була досить високою та становила в середньому 68,1%, а гіпертригліцеридемія >1,7% ммоль/л виявлена в 31,7% випадків, низького рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) <1,0 ммоль/л для чоловіків і <1,3 ммоль/л для жінок у 10,4% чоловіків і 24,6% жінок. Один із головних результатів проведеного додаткового субаналізу цього дослідження засвідчив, що виявлення сімейної гіперхолестеринемії (СГ) у міській популяції України сягає 0,9%; СГ є найпоширенішим автосомно-домінантним спадковим захворюванням людини, зумовленим порушенням функції генів рецепторів до ЛПНЩ (у результаті такого дефекту рівень ХС ЛПНЩ значно підвищується із самого народження). СГ прискорює розвиток атеросклерозу та пов'язаних із ним ССЗ (насамперед пришвидшується розвиток передчасної ІХС). Незважаючи на широку поширеність, це захворювання часто залишається недіагностованим і нелікованим. Своєчасне виявлення й адекватна терапія СГ могли б уповільнити розвиток судинного атеросклерозу, відтермінувати проведення втручань на коронарних судинах у цих пацієнтів і врятувати багато життів.

СГ є одним із найпоширеніших генетично зумовлених захворювань людини та причиною підвищеного рівня ХС ЛПНЩ у плазмі крові протягом усього життя. Особи із СГ мають у 5-20 разів вищий ризик розвитку передчасної ІХС, інфаркту міокарда та стенокардії порівняно із загальною популяцією. За відсутності лікування в чоловіків і жінок із гетерозиготною СГ із рівнем загального ХС 8-12 ммоль/л зазвичай ІХС розвивається у віковому періоді до 55 та 60 років відповідно. Натомість у пацієнтів із гомозиготною СГ із рівнем загального ХС 13-30 ммоль/л гемодинамічно значущі атеросклеротичні ураження формуються в ранньому дитинстві й за відсутності лікування можуть призвести до фатальних наслідків у віці 12-20 років. Відомо, що поширеність цього захворювання становить 1/250-1/200 осіб, тобто, з огляду на те що, відповідно до відкритих джерел, станом на 9 жовтня 2020 р. населення Землі дорівнює близько 7 817 410 000 осіб, у всьому світі хворих на СГ налічується близько 30-40 млн. Водночас, за результатами найбільшого метааналізу 11 млн населення з наукометричних баз Embase, PubMed і Web of Science, встановлено, що поширеність

Таблиця 1. **Критерії СГ за Dutch Lipid Clinic Network**

Критерії	Бали
1. Сімейний анамнез	
✓ Ранній розвиток ССЗ (чоловіки віком <55 років, жінки віком <60 років) у родичів першого рівня спорідненості чи ХС ЛПНЩ >95-го перцентиля в родичів першого рівня спорідненості	1
✓ Сухожильні ксантоми та/або корнеальна дуга в родичів першого рівня спорідненості чи в дітей віком <18 років із ХС ЛПНЩ >95-го перцентиля	2
2. Анамнез хвороби	
✓ Пацієнт із раннім (чоловіки віком <55 років, жінки віком <60 років) розвитком коронарного атеросклерозу	2
✓ Пацієнт із раннім (чоловіки віком <55 років, жінки віком <60 років) розвитком церебрального чи периферичного захворювання судин	1
3. Дані об'єктивного обстеження	
✓ Сухожильні ксантоми	6
✓ Корнеальна дуга у віці до 45 років	4
4. Рівні ХС ЛПНЩ	
✓ ≥8,5 ммоль/л (≥325 мг/дл)	8
✓ 6,5-8,4 ммоль/л (251-325 мг/дл)	5
✓ 5,0-6,4 ммоль/л (191-250 мг/дл)	3
✓ 4,0-4,9 ммоль/л (155-190 мг/дл)	1
5. Аналіз ДНК	
✓ Функціональна мутація рецептора ЛПНЩ, апоВ або гена PCSK9	8
Діагностика базується на загальній кількості балів: встановлена СГ – >8 балів; імовірна СГ – 6-8 балів; можлива СГ – 3-5 балів	

і загроза для життя у хворих на СГ значно вищі, ніж очікувалося раніше, та є в 10 разів вищими серед пацієнтів із маніфестацією ІХС, у 20 разів вищими серед осіб із раннім розвитком ІХС й у 23 рази вищими серед осіб із тяжкою гіперхолестеринемією. В Україні до ретельного вивчення та створення реєстру СГ приступили з 2017 р. Зважаючи на той факт, що СГ зумовлює формування високого серцево-судинного ризику, й у відповідь на звернення Асоціації кардіологів України, Українського товариства з атеросклерозу та Пацієнтської організації хворих із сімейною гіперхолестеринемією 24 грудня 2019 р. був підписаний Наказ МОЗ України № 2664, відповідно до котрого найтяжчий варіант СГ – гомозиготну сімейну гіперхолестеринемію – було внесено до Переліку рідкісних (орфанних) захворювань.

Основними методами діагностики СГ є використання критеріїв Dutch Lipid Clinic Network (табл. 1).

Експерти заявляють про необхідність упровадження національних діагностичних і лікувальних програм і створення реєстрів пацієнтів із СГ. Саме тому проведення у 2019 р. скринінгового обстеження когорти працюючого населення з виявлення серцево-судинних факторів ризику є проявом реалізації цільової комплексної програми діагностики, лікування та профілактики гіперхолестеринемій, у тому числі СГ як фактора ризику розвитку ССЗ та їх ускладнень в Україні.

У дослідження були залучені 102 учасники, середній вік яких дорівнював 42,5±1,1 року. Чоловіки (середній вік – 44,1±2,2 року) становили 33% (n=34); жінки (середній вік – 41,7±1,3 року) – 67% (n=68) (табл. 2). Усім учасникам проводилося визначення натщесерце показників ліпідного обміну (загального ХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, тригліцеридів), сечової кислоти, глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}).

Встановлено, що середній рівень загального ХС дорівнював 5,2±0,1 ммоль/л, а ХС ЛПНЩ – 3,4±0,1 ммоль/л, причому значення цих показників практично не відрізнялися між чоловіками та жінками. Аналіз результатів продемонстрував, що 65% учасників мали рівень ХС ЛПНЩ >3,0 ммоль/л, що не є цільовим для пацієнтів із низьким або помірним ризиком згідно з Українськими рекомендаціями з діагностики, профілактики та лікування дисліпідемій (2017). У чоловіків цей показник становив 69,6%, у жінок – 63,8%. Отримані дані свідчать, що прояви гіпертригліцеридемії було встановлено в 14,3% респондентів, причому майже вдвічі частіше вона

Таблиця 2. **Результати обстеження з урахуванням гендерних відмінностей**

Групи	Вік	ХС загальний (ммоль/л)	ХС ЛПНЩ (ммоль/л)	ХС ЛПВЩ (ммоль/л)	Триглі-цериди (ммоль/л)	Сечова кислота (мкмоль/л)	HbA_{1c} (%)	% ХС ЛПНЩ >3,0 (ммоль/л)	% гіпер-тригліце-ридемії	% низь-кого ХС ЛПВЩ
Усі учасники	42,5±1,1	5,2±0,1	3,4±0,1	1,48±0,04	1,3±0,1	288,3±9,9	5,4±0,1	65,0	14,3	20,8
Чоловіки (n=34) 33%	44,1±2,2	5,2±0,2	3,4±0,1	1,24±0,06	1,6±0,3	367,2±13,6	5,3±0,1	69,6	21,7	21,7
Жінки (n=68) 67%	41,7±1,3	5,1±0,2	3,4±0,2	1,59±0,04	1,1±0,1	246,9±8,2*	5,4±0,1	63,8	12,8	19,1

*Примітка: *p<0,05 (порівняно з вихідними характеристиками в групі).*

Таблиця 3. **Характеристика пацієнтів із можливою СГ**

Групи	Вік	ХС загальний (ммоль/л)	ХС ЛПНЩ (ммоль/л)	ХС ЛПВЩ (ммоль/л)	Триглі-цериди (ммоль/л)	Сечова кислота (мкмоль/л)	HbA_{1c} (%)
Загальна група (n=98)	42,1±1,2	4,9±0,1	3,2±0,1	1,50±0,1	1,3±0,1	288,2±10,5	5,4±0,1
Група з підозрою на СГ (n=4)	49,5±5,3	7,6±0,3*	5,7±0,3**	1,54±0,11	1,0±0,2	288,3±29,7	5,3±0,2

*Примітки: *p<0,05 (порівняно з вихідними характеристиками в групі); **p<0,05 (порівняно з вихідними характеристиками в групі).*

траплялася в чоловіків (21,7 проти 12,8% у жінок). Також серед чоловіків частіше (21,7%) виявлявся низький рівень ХС ЛПВЩ (норма становить ≥1,0 ммоль/л) порівняно з жінками (19,1%) (норма дорівнює ≥1,3 ммоль/л). Отже, порівняно з результатами популяційного дослідження, котрі було наведено вище, можна стверджувати, що практично не відрізнявся відсоток респондентів дорослого віку, котрі мали прояви гіперхолестеринемії (ХС ЛПНЩ >3,0 ммоль/л): 65,0% у цьому дослідженні проти 68,1% у популяційному випробуванні, тоді як виявлення гіпертригліцирідемії було нижчим (14,3 проти 31,7%), а зниженого рівня ХС ЛПВЩ – вищим (20,8 проти 18,1%).

Під час аналізу результатів дослідження вуглеводного обміну за визначенням рівня HbA_{1c} не було виявлено відхилення від нормативних значень цього показника як у чоловіків, так і в жінок, який практично збігався в обох групах.

Рівень сечової кислоти також у середньому перебував у межах нормативних величин, але в чоловіків він був достовірно вищим ($p<0,05$), аніж у жінок (367,2±13,6 проти 246,9±8,2 мкмоль/л).

Важливою знахідкою цього випробування стало виявлення 4 пацієнтів із рівнем ХС ЛПНЩ >5,0 ммоль/л, тобто з можливою СГ відповідно до критеріїв СГ за Dutch Lipid Clinic Network; їх було виокремлено із загальної групи (надалі аналізувалися окремо).

Пацієнти з можливою СГ мали достовірно вищі значення загального ХС і ХС ЛПНЩ порівняно із загальною групою: 7,6±0,3 проти 4,9±0,1 ммоль/л та 5,7±0,3 проти 3,2±0,1 ммоль/л (табл. 3). За всіма іншими параметрами, що досліджувалися, достовірної різниці не знайдено. При ретельному аналізі встановлено, що в 3 із 4 пацієнтів підозра на можливу (3 бали за критеріями Dutch Lipid Clinic Network) СГ базувалася тільки на підвищенні рівня ХС ЛПНЩ >5,0 ммоль/л без виявлення інших критеріїв (індивідуального та сімейного анамнезу раннього розвиту ССЗ, сухожильних ксантом, корнеальної дуги тощо).

Варто зазначити особливу увагу дослідників щодо виявлення вторинних причин гіперхолестеринемії в цих учасників; це пов'язано з тим, що під час проведення алгоритму обстеження пацієнтів із підозрою на СГ виявляється великий відсоток інших факторів ризику (куріння, надмірна вага, цукровий діабет тощо), наявність яких і пов'язаних із ними гіперхолестеринемії може бути помилково верифіковано як СГ, а призначена їм гіполіпідемічна терапія статинами, езитимібом не буде достатньо ефективною без проведення базової патогенетичної терапії. Отже, вторинна гіперхолестеринемія може мати різні причини (наприклад, хронічний гепатит, хронічний панкреатит, гіпотиреоз); можливість вторинної гіперхолестеринемії має бути врахована перед початком лікування. Дійсно, проведений надалі аналіз засвідчив, що у 2,9% учасників було виявлено причини розвитку вторинної гіперхолестеринемії, котрі «маскувалися» при первинному аналізі під фенотип СГ.

В 1 з 4 учасників дослідження була верифікована ймовірна СГ. Це жінка, котра мала рівень ХС ЛПНЩ 6,5 ммоль/л, атероматозні бляшки в сонних артеріях за даними ультразвукової доплерографії судин шиї та голови, сімейний анамнез раннього розвитку ССЗ у родичів першого рівня спорідненості. За критеріями СГ (Dutch Lipid Clinic Network) вона мала 8 балів. В анамнезі не було ендокринопатій, ожиріння, менопаузи чи будь-якої іншої причини, що могла би спровокувати підвищення рівня ХС ЛПНЩ. Жінку було віднесено до когорти пацієнтів із СГ і внесено до Українського реєстру хворих із СГ. Відповідно до Європейських рекомендацій із лікування дисліпідемій (2019), окрім модифікації способу життя, їй було призначено статинотерапію в максимально толерантних дозах (розувастатин дозою 20 мг/добу). На жаль, результати лікування через 12 тиж свідчили про незначну тенденцію до зниження ХС ЛПНЩ і недосягнення цільового рівня. Подальший крок, відповідно до алгоритму лікування пацієнтів із СГ, – призначення комбінованої гіполіпідемічної терапії (препарат Розуліп ПЛЮС виробництва компанії «ЕГІС»: розувастатин 20 мг + езетиміб 10 мг, 1 р/добу). Через 15 тиж лікування результати лабораторних аналізів свідчили про достовірне зниження рівня ХС ЛННЩ із 6,5 до 2,2 ммоль/л, що відповідає одній з умов ефективності гіполіпідемічної терапії в пацієнтів високого та дуже високого серцево-судинного ризику, до котрих належать хворі на СГ (зниження ХС ЛПНЩ на 50% від початкового рівня). Необхідно відзначити хороший комплаєнс до проведення гіполіпідемічної терапії у хворої, що пов'язано з прийомом двох препаратів в одній капсулі, хорошою переносимістю та відсутністю побічних реакцій. Пацієнтку було поінформовано про те, що вона перебуває в групі високого ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, зумовлених атеросклерозом, і потребує постійного патогенетичного лікування.

Отже, виявлення 1 пацієнта з імовірною СГ при скринінговому обстеженні 102 респондентів працездатного віку, що було проведено у 2019 р., відповідає 0,88% і повністю збігається з результатами додаткового субаналізу популяційного дослідження (м. Дніпро), в якому поширеність СГ у міській популяції становила 0,9%, що свідчить про досить високу розповсюдженість цієї патології в Україні.

Враховуючи той факт, що ССЗ спричиняють близько 67% смертей в Україні, а поширеність гіперхолестеринемій (за результатами українського популяційного дослідження) становить приблизно 70% дорослого населення, результати цього випробування мають служити стимулом для проведення надалі масштабних епідеміологічних досліджень із виявлення факторів серцево-судинного ризику.

Висновки

1. Встановлено, що при скринінговому обстеженні когорти працюючого населення в 65% випадків діагностуються прояви гіперхолестеринемії та в 0,88% – ймовірна СГ, що практично повністю збігається з результатами українського популяційного дослідження 2013 та 2019 рр.
2. Доведено необхідність проведення диференційної діагностики зі вторинними гіперхолестеринеміями у хворих із гіперхолестеринеміями, що трапляються майже в 3% випадків у пацієнтів із рівнем ХС ЛПНЩ >5,0 ммоль/л; це зумовлює необхідність включення до скринінгового обстеження у хворих із дисліпідеміями аналізу сімейного й індивідуального анамнезу ССЗ, діагностичних досліджень для виявлення супутніх ендокринопатій, УЗД судин для виявлення атеросклеротичного захворювання периферичних артерій.
3. Встановлено високу гіполіпідемічну ефективність комбінованої терапії (розувастатин з езетимібом) у лікуванні хворих на СГ, що дає змогу знизити рівень ХС ЛПНЩ більш ніж на 50% від початкового.
4. Це дослідження доводить необхідність продовження програм подальшого скринінгу населення для виявлення пацієнтів із СГ як когорти хворих із високим серцево-судинним ризиком.

M. De Carlo, G. Di Minno, T. Sayre, M. Sohail Fazeli, G. Siliman, C. Cimminiello

Ефективність і безпека антитромбоцитарної терапії при симптомному захворюванні периферичних артерій: систематичний огляд і мережевий метааналіз

Захворювання периферичних артерій (ЗПА) – хронічна, прогресуюча й інвалідизуюча патологія, що являє собою клінічний прояв атеросклерозу. У 2010 р. ЗПА мали 202 млн людей у світі [1]. У більшості пацієнтів ЗПА перебігає безсимптомно й, відповідно, не діагностується, а в ≈30% хворих наявні симптоми, як-от переміжна кульгавість, атиповий біль у нозі та хронічна ішемія, що загрожує втратою кінцівки [2].

Антитромбоцитарна терапія має важливе значення для підвищення якості життя пацієнта із ЗПА та покращення функціонального статусу, а також для зниження ризику розвитку асоційованих із ЗПА небажаних подій із боку серцево-судинної системи й кінцівок. Призначення антитромбоцитарної терапії з використанням аспірину чи клопідогрелю рекомендується пацієнтам із симптомним ЗПА як Європейським товариством кардіологів (ESC), так і Американською колегією кардіологів / Американською асоціацією серця [2, 3]. Важливо, що у виданих у 2017 р. рекомендаціях ESC віддається перевага саме клопідогрелю порівняно з аспірином (рекомендація класу IIb, рівень доказовості B) [2] на підставі результатів апостеріорного аналізу попереднього дослідження з порівняльної оцінки клопідогрелю й аспірину (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events trial, CAPRIE) [4], а також результатів актуальнішого дослідження (Examining Use of Ticagrelor in Peripheral Artery Disease, EUCLID), у якому клопідогрель не поступався новому антитромбоцитарному препарату тикагрелору [5].

У цьому дослідженні з метою оцінки ефективності та безпеки антитромбоцитарних препаратів у пацієнтів із симптомним ЗПА було виконано систематичний огляд літератури, а також мережевий метааналіз (ММА).

Матеріали та методи

Систематичний огляд літератури виконано згідно з рекомендаціями, наведеними в настанові Кокранівського співробітництва з проведення систематичних оглядів певних втручань [6]. До цього огляду було включено рандомізовані контрольовані дослідження (РКД) й обсерваційні випробування, в яких порівнювали застосування в дорослих пацієнтів із ЗПА антитромбоцитарних препаратів у режимі монотерапії та подвійної антитромбоцитарної терапії (ПАТТ) чи антитромбоцитарних препаратів у комбінації з антикоагулянтами. Симптомне ЗПА визначалось як наявність у пацієнта характерних симптомів, які включають переміжну кульгавість й ішемію кінцівок, або проведення хірургічного втручання щодо зазначеної патології. У цьому випробуванні зацікавленість дослідників мало лише захворювання артерій нижніх кінцівок [2]; оскільки термін «захворювання периферичних артерій» наразі часто застосовується в літературі для позначення цієї патології, він також використовується й у цій роботі.

Стратегії пошуку в базах даних MEDLINE, EMBASE та Cochrane CENTRAL розроблялися на підставі критеріїв придатності досліджень до включення до метааналізу та застосовувалися до січня 2019 р. Також проводився пошук релевантних досліджень за тезами конференцій (починаючи з 2017 р.) та ручний пошук за списками літератури в раніше надрукованих систематичних оглядах із цієї самої тематики. Критерії оцінки ефективності містили тяжкі небажані серцево-судинні події (MACE – комбінована кінцева точка, що включала серцево-судинну смертність, інфаркт міокарда й інсульт), гостру чи хронічну ішемію кінцівок, ампутацію кінцівки через судинні причини та периферичну реваскуляризацію, а критерії оцінки безпеки – кровотечі та смертність унаслідок усіх причин.

Результати

Систематичний огляд

Систематичний пошук у літературі виявив 5467 унікальних звітів, з яких 163 були прийняті до аналізу після скринінгового розгляду назви/абстракту роботи. На підставі розгляду повнотекстових версій статей для описового аналізу було відібрано загалом 52 публікації, включаючи 49 публікацій із даними 35 РКД і 3 обсерваційні дослідження. Із цих 52 початково відібраних публікацій 37 робіт [4, 5, 24-58], які стосувалися 26 унікальних РКД, було включено для оцінки можливості виконання ММА з метою порівняння антитромбоцитарних препаратів.

Мережевий метааналіз

Серед 26 РКД за участю пацієнтів із симптомним ЗПА, що були розглянуті в рамках ММА, оцінено 7 різних антитромбоцитарних препаратів, які застосовувались як досліджуване втручання: клопідогрель (n=5) [4, 29, 33, 52, 58], цилостазол (n=9) [28, 38, 40, 43, 44, 49, 54-56], тиклопідин (n=6) [24, 25, 27, 34, 39, 45], пікотамід (n=2) [26, 50], дипіридамол (n=2) [32, 47], тикагрелор (n=1) [5] і ворапаксар (n=1) [37]. Аспірин застосовувався в складі ПАТТ разом із цими препаратами чи в режимі монотерапії як препарат порівняння.

Із 12 досліджень, які були включені лише для якісного огляду, в 6 РКД оцінювали комбінацію антитромбоцитарних препаратів та антикоагулянтів, включаючи 3 дослідження з оцінки варфарину [13, 15, 17] та по 1 випробуванню з оцінки таких препаратів: дальтепарин [14], едоксабан [16] і ривароксабан [9]. У 3 РКД, у яких ЗПА оцінювалося лише в рамках апостеріорного аналізу, тикагрелор вивчали під час 2 досліджень [18, 20], а ворапаксар – під час 1 випробування [19]. Отримані в умовах реальної клінічної практики дані щодо популяції пацієнтів із симптомним ЗПА були обмежені – лише 3 дослідження були ідентифіковані як придатні згідно з протоколом: по 1 дослідженню відповідно для цилостазолу [21], тиклопідину [22] та ПАТТ [23].

Вік популяції пацієнтів варіював від 58,8 до 74 років. Частка хворих чоловічої статі в різних дослідженнях становила від 47,5 до 97,0%. Що стосується інших факторів ризику ЗПА та характеристик пацієнтів, то в дослідженнях спостерігалася гетерогенність даних щодо статусу куріння, гіпертензії, гіперліпідемії, цукрового діабету, інфаркту міокарда, інсульту й супутньої терапії.

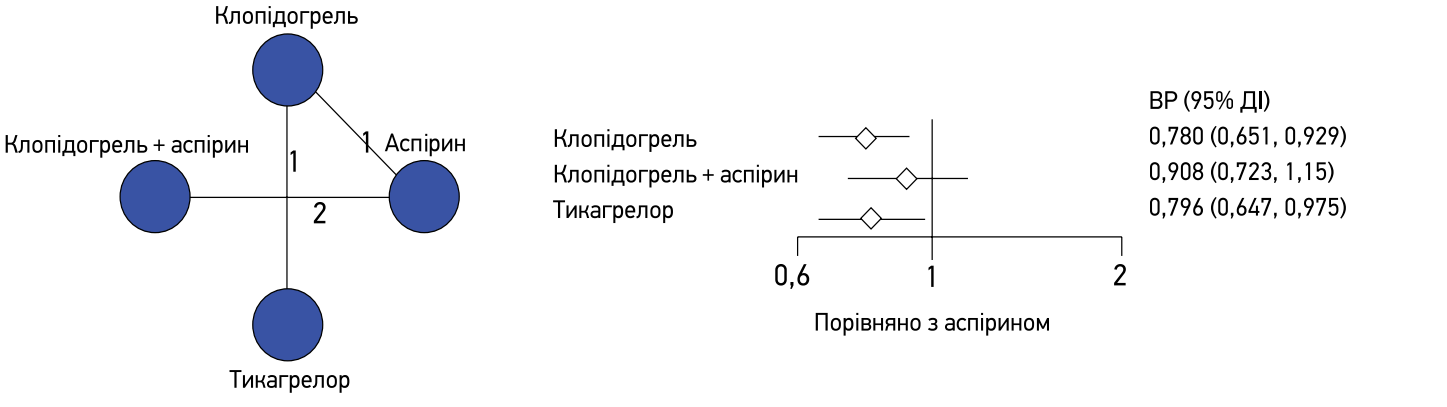
Показники ефективності

Про показники ефективності, що становили інтерес, повідомлялося в 28 дослідженнях; вони включали частоту MACE (n=12), ампутації (n=21), реваскуляризації периферичних артерій (n=11) і розвитку ішемії кінцівки (n=8). До ММА було включено 4 дослідження, в яких як кінцеві точки оцінювалися MACE. Встановлено, що лікування клопідогрелем дозою 75 мг/добу достовірно знижувало ризик MACE порівняно з монотерапією аспірином (відношення ризиків (ВР) 0,78, 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,65-0,93) [4]. Лікування тикагрелором дозою 90 мг 2 р/добу достовірно знижувало ризик MACE порівняно з монотерапією аспірином (ВР 0,80, 95% ДІ 0,65-0,98, непряме порівняння лікування з використанням даних досліджень CAPRIE й EUCLID) (рис. 1) [4, 5].

Мережева діаграма, форест-діаграма та рейтингова таблиця ММА з оцінки MACE (комбінована кінцева точка, що включає серцево-судинну смерть, інфаркт міокарда й інсульт), виконаного з використанням повідомлених показників ВР. Цифри на вертикальних лініях мережевої діаграми вказують, у скількох дослідженнях повідомлялося про порівняння між поєднаними на ній вузлами. Незафарбовані кола відображають показники ВР; 95% ДІ позначені лініями. У таблиці наведено відношення шансів при застосуванні кожного втручання (назва препарату в рядку) порівняно з референтним препаратом (назва препарату в стовпчику). Метааналіз виконано з використанням моделі фіксованих ефектів.

ПАТТ із застосуванням клопідогрелю й аспірину не продемонструвала значущої різниці з монотерапією аспірином. ММА з використанням бінарних даних з аналогічних досліджень надалі підтвердив отримані результати.

Що стосується ампутацій кінцівок, то аналіз із застосуванням даних про ВР був неможливим, тому ММА виконано з використанням бінарних даних. У 5 дослідженнях не спостерігалося достовірної різниці між клопідогрелем у комбінації з аспірином, пікотамідом, плацебо,



Клопідогрель + аспірин	1,14 (0,84, 1,59)	1,16 (0,88, 1,57)	0,91 (0,72, 1,15)
0,88 (0,63, 1,18)	Тикагрелор	1,02 (0,91, 1,14)	**0,80 (0,65, 0,97)**
0,86 (0,64, 1,13)	0,98 (0,88, 1,09)	Клопідогрель	**0,78 (0,65, 0,93)**
1,10 (0,87, 1,38)	1,26 (1,03, 1,55)	1,28 (1,08, 1,54)	Аспірин
Показники ВР наведено для кожного втручання (рядок) порівняно з референтною (стовпчик) комбінацією			

Рис. 1. Мережевий метааналіз з оцінки тяжких небажаних серцево-судинних подій (MACE), виконаний із використанням повідомлених показників відношення ризиків

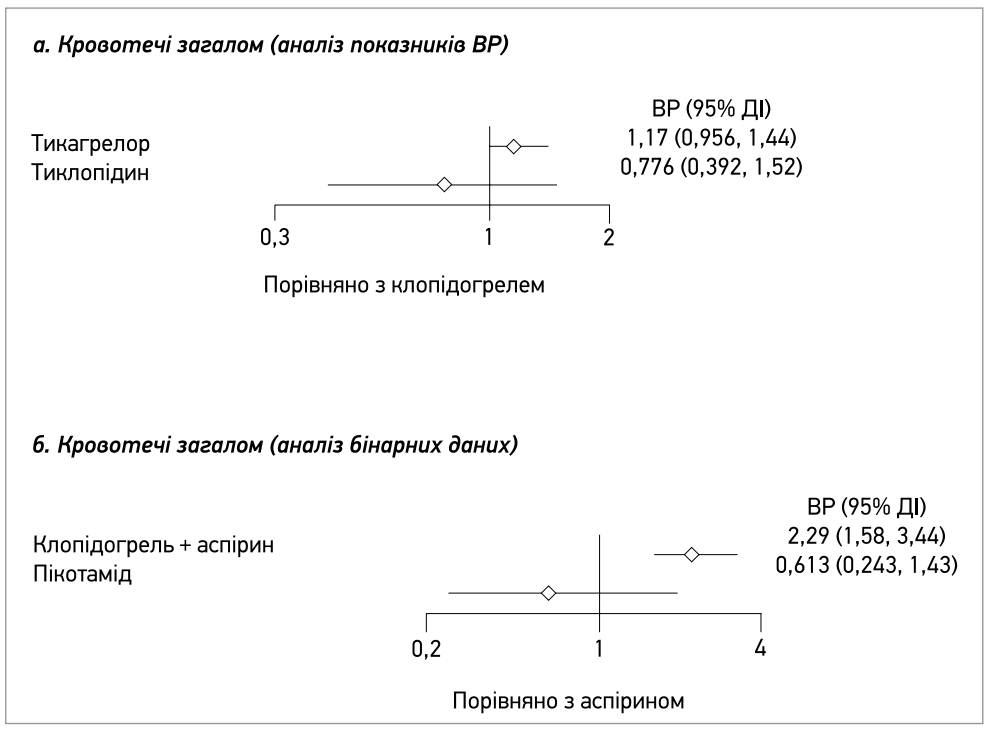


Рис. 2. Мережевий метааналіз загальної частоти кровотеч – форест-діаграма мережевого метааналізу для кровотеч загалом, виконаного з використанням повідомлених показників відношення ризиків (а) та бінарних даних (б)

тиклопідином або ворапаксаром порівняно з монотерапією аспірином. Хоча статистичної значущості й не було досягнуто, на тлі застосування клопідогрелю з аспірином продемонстровано знижений ризик ампутації порівняно з монотерапією аспірином (ВР 0,68; 95% ДІ 0,43-1,04). Єдиний статистично достовірний результат – тиклопідин знижував ризик ампутації порівняно з плацебо (ВР 0,19; 95% ДІ 0,03-0,80).

Що стосується ішемії кінцівок і реваскуляризації, то лише 2 дослідження були придатні для непрямого порівняння лікарських засобів; виявлено, що ворапаксар знижував ризик ішемії кінцівок (ВР 0,59; 95% ДІ 0,43-0,80) і реваскуляризації (ВР 0,89; 95% ДІ 0,80-0,99) порівняно з плацебо. Щодо цих кінцевих точок не було доступних даних для проведення ММА з оцінки ефективності клопідогрелю в цьому контексті.

Показники безпеки

Про показники безпеки, оцінка котрих становила інтерес, повідомляли в 35 дослідженнях, включених до огляду; серед них – смертність від усіх причин (n=30) і частота кровотеч (n=19).

Під час аналізу показників ВР смерті від усіх причин не спостерігалося статистично достовірної різниці між цилостазолом, ворапаксаром і плацебо у 2 дослідженнях.

ММА, проведений із використанням бінарних даних, включав 9 досліджень; при порівнянні з аспірином як пікотамід, так і тиклопідин продемонстрували достовірно нижчий ризик смерті від усіх причин. Пікотамід, ворапаксар, дипіридамол з аспірином і тиклопідин також продемонстрували достовірно нижчий ризик смерті від усіх причин порівняно з ПАТТ (клопідогрель + аспірин).

Що стосується кровотеч, то непряме порівняння між видами лікування, проведене на підставі показників ВР, не продемонструвало достовірної різниці між монотерапією клопідогрелем, тикагрелором і тиклопідином (рис. 2а).

Порівняно з аспірином ПАТТ за допомогою комбінації клопідогрелю й аспірину показала підвищений ризик виникнення кровотеч (рис. 2б) (ВР 2,29; 95% ДІ 1,58-3,44) [50]. При непрямому порівнянні видів лікування, проведеному на основі бінарних даних із 2 досліджень, ПАТТ за допомогою комбінації клопідогрелю й аспірину продемонструвала достовірно підвищений ризик кровотеч загалом порівняно з пікотамідом (ВР 3,78; 95% ДІ 1,47-10,58).

Обговорення

Антитромбоцитарні препарати є необхідними в довгостроковому лікуванні ЗПА. У попередніх метааналізах розглядали терапевтичні докази ефективності застосування антитромбоцитарних препаратів при ЗПА [62], порівнювали антитромбоцитарну терапію з використанням попарних метааналізів у пацієнтів із переміжною кульгавістю [63] чи виконували ММА в загальній популяції пацієнтів із ЗПА [64]. Однак останній аналіз також включав безсимптомних пацієнтів із ЗПА та не містив останніх доказів (зокрема, даних дослідження EUCLID).

Це дослідження є першим, у якому оцінено порівняльну ефективність і безпеку різних антитромбоцитарних препаратів у пацієнтів із симптомним ЗПА з використанням байєсівського ММА, котрий дає можливість провести непряме порівняння різних видів лікування. Проте деякі аналізи були обмежені одним дослідженням на порівняння, що чітко вказує на необхідність майбутніх клінічних випробувань й обсерваційних досліджень зі стандартизованими даними щодо наслідків і прямими порівняннями з метою отримання вичерпнішої оцінки переваг і ризиків різних антитромбоцитарних й антикоагулянтних препаратів; це допоможе лікарям обрати найкращу терапію.

Виявлено, що монотерапія клопідогрелем або тикагрелором достовірно знижувала ризик MACE порівняно з лікуванням аспірином.

Демонструючи аналогічний ефект щодо зниження частоти MACE, в одному дослідженні клопідогрель характеризувався нижчим ризиком кровотеч, аніж тикагрелор, хоча ця різниця й не досягла статистичної значущості (ВР 0,85; 95% ДІ 0,69-1,05). Крім того, тикагрелор є дорожчим за клопідогрель; нині витрати на його придбання для лікування ЗПА не відшкодовуються в більшості країн. Що стосується ПАТТ за допомогою комбінації клопідогрелю й аспірину, то при її порівнянні з монотерапією аспірином не спостерігалося достовірної різниці в частоті MACE чи ампутацій кінцівок. Важливо, що на тлі ПАТТ із застосуванням комбінації клопідогрелю й аспірину було продемонстровано достовірно вищий ризик смерті від усіх причин порівняно з пікотамідом, ворапаксаром, дипіридамолом у комбінації з аспірином і тиклопідином (найімовірніше, через збільшення частоти масивних кровотеч, які тісно пов'язані зі смертністю). ПАТТ за допомогою комбінації клопідогрелю й аспірину характеризується вищим загальним ризиком кровотеч порівняно з монотерапією аспірином і пікотамідом.

Щораз більший інтерес до ЗПА як до маркера підвищеного кардіоваскулярного ризику в разі призначення всіх видів медикаментозного лікування атеросклеротичних захворювань, включаючи антитромбоцитарні препарати [20, 36], антикоагулянти [10], гіполіпідемічні засоби [65, 66] та цукрознижувальні препарати [67], потребує стандартизованішої та поглибленішої оцінки небажаних подій із боку кінцівок. У РКД дедалі частіше використовується нова комбінована кінцева точка тяжких небажаних явищ із боку кінцівок – MALE [10, 65], проте цьому визначенню наразі бракує стандартизації. У двох нещодавніх метааналізах вивчалися ефекти різних антитромбоцитарних препаратів на частоту розвитку MALE в пацієнтів із ЗПА. У першому метааналізі, виконаному Navarese та співавт., повідомлялося, що ПАТТ була асоційована зі зниженням ризику виконання периферичної реваскуляризації в пацієнтів із симптомним ЗПА (ВР 0,83; 95% ДІ 0,73-0,94) [62]. Згідно з цим аналізом не було виявлено статистично значущого впливу інтенсивнішої антитромботичної терапії на ризик MACE. У другому метааналізі, проведеному Savarese та співавт., порівнювали інтенсивнішу антитромботичну терапію (ПАТТ або подвійне антитромботичне лікування) з менш інтенсивною антитромботичною терапією (один антитромбоцитарний препарат чи оральний антикоагулянт). За результатами було повідомлено про знижений ризик реваскуляризації судин кінцівок (ВР 0,89; 95% ДІ 0,83-0,94) та ампутацій кінцівок (ВР 0,63; 95% ДІ 0,46-0,86) на тлі застосування інтенсивнішої терапії [68]. Остання була асоційована з вищим ризиком масивних кровотеч (ВР 1,23; 95% ДІ 1,04-1,44) без достовірних переваг з огляду на частоту MACE. На наш погляд, залишається сумнівним, чи має зменшення MALE за рахунок потенційного збільшення частоти серйозних кровотеч спонукати до визнання будь-якого з цих комбінованих антитромботичних режимів як нового стандарту лікування для всіх пацієнтів із симптомним ЗПА.

У цьому метааналізі спостерігався високий рівень гетерогенності показників частоти кровотеч. Ми враховували будь-які кровотечі (про котрі повідомлялося в кожному дослідженні) для визначення загального результату щодо кровотеч, отож включені події могли варіювати від незначних кровотеч до кровотеч, які загрожували життю. Для оцінки серйозних кровотеч у різноманітних РКД використовувалися різні класифікації, що заважало виконанню порівнянь. У ММА застосовувалися лише результати з аналогічними кваліфікаційними показниками, щоби забезпечити обґрунтоване порівняння.

Також було вивчено ефект застосування антикоагулянтів у веденні ЗПА. У цьому огляді ми виявили 6 досліджень з оцінки антикоагулянтів (включаючи варфарин, дальтепарин, едоксабан і ривароксабан). Ураховуючи відмінності в механізмах дії та відборі пацієнтів, ці дослідження не було включено для кількісного аналізу до ММА.

Хоча антагоністи вітаміну К і низькомолекулярні гепарини не змогли стати антикоагулянтною терапією першої лінії при ЗПА, у 2018 р. низька доза прямого перорального антикоагулянту ривароксабану (2,5 мг 2 р/день) у комбінації з аспірином мала перевагу порівняно з монотерапією аспірином під час дослідження COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies), яке включало значну попередньо визначену групу пацієнтів із ЗПА [9].

Відзначалося достовірне покращення наслідків у контексті частоти MACE (ВР 0,71; 95% ДІ 0,53-0,97) й ампутацій щодо судинної патології (ВР 0,42; 95% ДІ 0,21-0,85) на тлі додавання ривароксабану до аспірину [9, 10]. Проте ризик серйозної кровотечі також був підвищеним на тлі подвійної терапії (ВР 1,71; 95% ДІ 1,06-2,77) [9]. З іншого боку, в невеликому дослідженні ePAD, де порівнювали повну дозу едоксабану (60 мг/добу) в комбінації з аспірином з ПАТТ (клопідогрель + аспірин) у пацієнтів, які отримували ендоваскулярне лікування щодо стегново-підколінної оклюзії, не спостерігалося достовірної різниці за критеріями ефективності та безпеки між двома групами лікування [16].

Беручи до уваги перспективний вплив на ризик MACE та зменшення частоти ампутацій на тлі комбінованої терапії ривароксабаном/аспірином, є цікавим подальше вивчення профілів ефективності та безпеки ривароксабану порівняно з альтернативними видами антитромбоцитарної терапії в пацієнтів із симптомним ЗПА. З огляду на якісну перспективу величина зниження частоти MACE на тлі прийому клопідогрелю в дослідженні CAPRIE була зіставна з тією, що спостерігалася при застосуванні комбінації ривароксабану й аспірину в дослідженні COMPASS (випробування CAPRIE, клопідогрель порівняно з аспірином, ВР 0,78; 95% ДІ 0,65-0,93; дослідження COMPASS, ривароксабан + аспірин порівняно з аспірином, ВР 0,71; 95% ДІ 0,53-0,97) [4, 9]. Отже, це підтримує застосування клопідогрелю як основи лікування ЗПА в більшості пацієнтів (щонайменше у хворих із підвищеним ризиком кровотеч). Окрім того, проведений ММА продемонстрував, що монотерапія пероральним інгібітором P2Y12 тиклопідином характеризувалася найсприятливішим профілем співвідношення ризику та користі порівняно з аспірином з огляду на ампутації кінцівок і смертність від усіх причин; наразі тиклопідин значною мірою замінено на клопідогрель через його побічні ефекти.

Висновки

Цей ММА продемонстрував, що монотерапія клопідогрелем достовірно знижувала ризик MACE порівняно з аспірином і характеризувалася аналогічним загальним ризиком кровотеч порівняно з іншими антитромбоцитарними препаратами. Застосування клопідогрелю й аспірину в режимі ПАТТ не зумовлювало достовірного покращення результатів щодо частоти MACE порівняно з монотерапією клопідогрелем чи аспірином, при цьому спостерігалося підвищення ризику кровотеч.

Отже, монотерапія клопідогрелем має залишатися основою антитромбоцитарного лікування при симптомному ЗПА; сьогодні вона є кращим варіантом застосування щодо пацієнтів, для котрих неприйнятний додатковий ризик кровотеч, пов'язаний із використанням нових подвійних режимів антитромбоцитарної терапії.

Current Vascular Pharmacology,
2021; 19: 1-14 (E-pub ahead of print).
Стаття друкується в скороченні.
Список літератури знаходиться в редакції.

Переклала з англ. ***Інга Боброва***

О.Є. Коваленко, д.м.н., професор, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, м. Київ

Національна наукова медична бібліотека України – головна медична книгозбірня України: 90-років пройденого шляху

О.Є. Коваленко

90 років тому (6 листопада 1930 року) було засновано Національну наукову медичну бібліотеку України (ННМБУ) як Київську державну медичну бібліотеку Народного Комісаріату охорони здоров'я України. У 1934 році вона розташовувалася в приміщенні університетської бібліотеки (вул. Володимирська, 58). Серед перших читачів – видатні вчені: О. Богомолець, М. Стражеско, О. Кримов, В. Чаговець, М. Яновський і багато інших. Під час Другої світової війни все майно було спалене окупантами.

Учасники науково-практичної конференції з міжнародною участю «Медична реабілітація і рефлексотерапія в неврології та сімейній медицині: від теорії до практики», присвяченої 100-річчю НМАПО ім. П.Л. Шупика (11-12 жовтня 2018 р.) в золотому залі ННМБУ

Навесні 1944 року бібліотека відновила свою діяльність, декілька разів змінювала назву. У 2006 році дістала статус національної. 6 листопада 1969 року вперше їй було надано власне приміщення в архітектурно-історичній будівлі спадку сім'ї Терещенків (вул. Л. Толстого, 7), де функціонує й досі. Понад 40 років незмінно завідувала бібліотекою Раїса Іванівна Павленко – заслужений працівник культури України, повний кавалер ордена княгині Ольги, згуртувавши чудовий колектив співробітників та однодумців.

Нині ННМБУ – провідна науково-інформаційна установа медичної науки й охорони здоров'я, що здійснює бібліотечне, бібліографічне, інформаційне обслуговування практичних лікарів, викладачів і студентів медичних закладів вищої освіти, науковців тощо. ННМБУ має одну з найбільших у Європі систем фондів літератури медично-біологічного спрямування (понад 1,6 млн примірників 35 мовами світу, щороку обслуговує понад 60 тис. спеціалістів-медиків і близько 1000 медичних установ, забезпечує доступ до понад 2,5 тис. електронних світових інформаційних ресурсів). ННМБУ провадить активну міжнародну діяльність із 35 бібліотеками та науковими закладами у 20 країнах Європи й Америки. За ініціативи Раїси Іванівни у 2010 році було започатковано україно-польський проєкт із відкриттям у ННМБУ Польської медичної бібліотеки ім. Збіґнєва Реліґи. Робота ННМБУ відзначена низкою державних та іноземних нагород. Автор статті ділиться своїми спогадами й емоціями щодо відвідування ННМБУ та закінчує текст власним віршем, присвяченим «ювіляру».

Незважаючи на непрості обставини року, що минає, коли населення не тільки України, а й усього світу потерпає від пандемії коронавірусу, ми змушені дотримуватися позиції «…і це мине…», адже багато моментів, які довелося переживати цьогоріч, хочеться забути… Проте життя триває, ми не повинні забувати подій, які віддзеркалюють становлення нашої країни, і не тільки її загальний розвиток, а й історичні віхи, що стосуються окремих галузей, які є важливими для всіх нас… Саме сьогодні гостро постала важливість медичної науки, тому слід пам'ятати ті місця, де відбувалося її поступове становлення впродовж багатьох років. Серед бурхливих подій ми не маємо забувати й тих, які минають… У 2020 році відзначила 90-річний ювілей від дня заснування ННМБУ, що є головною медичною книгозбірнею країни та науково-методичним центром мережі медичних бібліотек України. Нині вона розташована в мальовничому кварталі біля парку ім. Тараса Шевченка в самому центрі нашої столиці. Унікальна й сама будівля, оскільки вона є пам'яткою архітектури кінця XIX сторіччя (в минулому – садибою, а нині – спадком українських меценатів, справжніх патріотів рідної землі – сім'ї Терещенків).

Національна наукова медична бібліотека України

До бібліотеки протягом багатьох років протоптували свої стежки як студенти медичних вузів і біологічних факультетів, так і практичні лікарі, сучасні й майбутні визначні постаті науки, а також учені-початківці, небайдужі та зацікавлені медики, значна частка котрих стала науковцями й лідерами медицини не тільки української, а й світової медичної галузі.

Пощастило й мені вперше переступити поріг цього храму науки ще в 1990 році, а згодом повертатися знову та знову… Перші враження – перехопило подих від старовинної архітектурної величі: дерев'яні оздоблення стін і стелі, ліпнина з позолотою, портрети та барельєфи вчених, унікальні розписи стелі, старовинні китайські вази, виставкові експозиції картин художників України. Сучасність тоді вирувала бібліографічними каталогами та книжковими полицями, рядами столів із настільними лампами в читацькій залі, де провела не один день, працюючи ще над кандидатською дисертацією… І нині перед очима – доброзичливі й усміхнені обличчя співробітників закладу, котрі завжди готові допомогти, піти назустріч.

Наступне активне «пришестя» до ННМБУ – організація разом із співробітниками бібліотеки виставки робіт і наукових здобутків, присвячена 70-річному ювілею мого Вчителя – професора Євгенії Леонідівни Мачерет у 1999 році, коли я отримала змогу побачити кабінети меценатa Терещенка, унікальну своїм розписом і різьбленням Золоту залу та Круглу кімнату. І вже через 20 років знову було організовано книжкову виставку про Вчителя, присвячену пам'яті (до 90-річчя від дня народження Є.Л. Мачерет). Пізніше – робота над докторською дисертацією, підготовка патентів і постійне співробітництво щодо організації фахових наукових форумів, без чого вже складно уявити проведення науково-практичних конференцій із міжнародною участю.

Отже, згадаємо непросту історію ННМБУ, адже неможливо усвідомити всю велич цієї поважної та потужної за своїм громадським і науково-просвітницьким значенням установи без знання етапів її становлення. ННМБУ засновано як Київську державну медичну бібліотеку Народного Комісаріату охорони здоров'я України. У 1934 році вона розташовувалася в приміщенні університетської бібліотеки, де працювала рідна сестра Лесі Українки – Ольга Петрівна Косач-Кривинюк. Серед перших читачів – видатні вчені: О. Богомолець, М. Стражеско, О. Кримов, В. Чаговець, М. Яновський, Л. Громашевський, Д. Чеботарьов та ін. Яскраву сторінку в історію бібліотеки вписала когорта всесвітньо відомих учених-медиків – М. Амосов, А. Ромоданов, В. Фролькіс, Я. Фрумкін, О. Коркушко та багато інших. Страшні для України воєнні роки були катастрофічними й для бібліотеки – під час Другої світової війни книжковий фонд, майно, документація були спалені німецько-фашистськими окупантами. Проте, як казковий Фенікс, бібліотека постала з попелу, а навесні 1944 року поновила свою діяльність уже під новою назвою – Республіканська наукова медична бібліотека. Змінювалася історія нашої країни, політична та господарська дійсність розставляла свої акценти; бібліотека також зазнавала змін: із 1980 року – Республіканська наукова медична бібліотека ім. Д.І. Ульянова; з 1992 року – Державна наукова медична бібліотека Міністерства охорони здоров'я України. У 2006 році, згідно з Указом Президента України від 03.04.2006 № 286/2006, здобула

статус національної, відтоді має назву – Національна наукова медична бібліотека України.

Становлення незалежності нашої країни, як відомо, було буремним, що в різні періоди накладало тягар і на бібліотеку: унікальна будівля з антикварним начинням збурювала уяву, а також небезкорисливі бажання різних охочих заволодіти нею – створити банк, ігровий заклад, ресторан тощо. Лише висока принциповість, непохитний авторитет, любов до своєї справи та рідної країни дали змогу зберегти бібліотеку завдяки насамперед зусиллям її багаторічного незмінного керманича – Раїси Іванівни Павленко. Згуртований нею чудовий колектив співробітників та однодумців медичної спільноти завжди був поряд і підтримував на всіх етапах відстоювання прав установи.

Не можна окремо не зупинитися на яскравій особистості Раїси Іванівни Павленко, оскільки її заслуги перед бібліотекою, а також медичною спільнотою беззаперечні. Раїса Іванівна незмінно понад 40 років завідувала бібліотекою, вболівала, пропускала через своє серце періоди скрути та процвітання рідної установи. Мені пощастило ще в 1993 році познайомитися з нею особисто. Адресувала мене до неї професор Євгенія Леонідівна Мачерет із проханням посприяти обранню необхідної наукової літератури. Раїса Іванівна – неймовірно красива жінка, котру, здається, час торкається тільки ледь-ледь, щоб додати шарму й іскристості. Високо інтелігентна, скромна, виважена, доброзичлива – такі люди будують історію нашої країни та прославляють її!

Після виходу Раїси Іванівни на пенсію (2019 року) генеральним директором ННМБУ призначено Аурелію В'ячеславівну Відьму. Нині обов'язки генерального директора виконує Тетяна Анатоліївна Остапенко, котра багато років присвятила бібліотеці як відданий, висококваліфікований фахівець бібліотечної справи на посаді заступника генерального директора з наукової роботи.

За ініціативи Раїси Іванівни Павленко у 2010 році започатковано новий україно-польський проєкт, результатом якого стало відкриття Польської медичної бібліотеки в ННМБУ, що є третьою у світі серед тих, які функціонують за межами країни. 12 жовтня 2017 року з великими урочистостями та присутністю почесних гостей дружньої Польщі їй присвоєно ім'я всесвітньо відомого польського кардіохірурга Збіґнєва Реліґи, відтоді її назва – Польська медична бібліотека ім. Збіґнєва Реліґи в місті Києві.

Національна наукова медична бібліотека України
До 90-річчя від дня заснування

Книжковий Храм як сховище добра!
Терещенків свята садиба!
Бібліотека двері відкрива
І сяє усмішкою ніби…

Величні стіни, звиті вензелі,
Портрети вчених, лікарів славетних,
Синів і доньок нашої землі,
До слави України теж причетних!

Національна Бібліотека України –
Медичної науки гордість і пошана,
Де практика й наука воєдино
Велич і славу важко здобувала…

Не раз її збиралися закрити,
Зробити банк, харчевню, казино…
Її хранителі не дали це зробити,
Вели супротив, сіяли добро…

Неси знання та процвітай в віках,
Бібліотека Медицини світла!
Сучасна будь, хоча ти вже в літах!
Від успіхів своїх – завжди щоб квітла!

Коваленко О.Є., 2020

Книжкові зібрання ННМБУ є національним культурним надбанням нашої країни, складовою загальнокультурної спадщини, що охороняється державою.

Як центр галузевої медичної бібліографії ННМБУ видає бібліографічні покажчики як поточного, так і ретроспективного характеру щодо найактуальніших медичних проблем. Робота бібліотеки відзначена низкою нагород:

- Почесна відзнака Сенату Республіки Польща (2017);
- Відзнака Ради Київської міської профспілки працівників охорони здоров'я «За активне впровадження наукових медичних знань і культури та духовності в широкі кола медичних працівників, популяризацію наукових і творчих робіт видатних діячів галузі» (2015);
- Пам'ятний знак «Відзнака Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика» (2015);
- Грамота Міністерства культури України й Української бібліотечної асоціації (2014);
- Срібна медаль Сенату Республіки Польща (2013);
- Медаль Академії медичних наук України (2005);
- Почесна Грамота Академії медичних наук України (2005);
- Почесна Грамота Кабінету Міністрів України (2005);
- Почесна Грамота Президії Верховної Ради УРСР (1980).

ННМБУ, що є багатогранною за своєю сутністю, проводить постійну активну інформаційно-просвітницьку роботу: організовує художні виставки, образотворчі та музичні тематичні вечори, фотовиставки тощо нарівні з безпосередніми своїми завданнями.

Завершуючи теплі спогади й екскурс в історію ННМБУ, хочу висловити особисті привітання, співзвучні з привітаннями тисяч інших небайдужих медиків, із нагоди 90-річного ювілею, а також висловити побажання подальшого процвітання та розвитку у формі вірша…

Список літератури знаходиться в редакції.

НОВИНИ МОЗ

Договори на постачання вакцин проти COVID-19 зі світовими виробниками буде укладено найближчим часом

Міністерство охорони здоров'я (МОЗ) України через своє підприємство «Медичні закупівлі України», визначене оператором вакцин, уклало договір на поставку 1,93 млн доз вакцини проти COVID-19 виробництва компанії Sinovac Biotech (Китай). Нині МОЗ перебуває на фінальному етапі укладення наступних договорів із провідними світовими виробниками вакцин проти COVID-19.

Перемовини щодо цього з деякими компаніями розпочалися ще в травні 2020 року. Міністр охорони здоров'я України Максим Степанов зазначив, що під час переговорів МОЗ фокусувалося на тому, щоби домовитися про поставку вакцин проти коронавірусної хвороби в Україну в найкоротші терміни. Також міністр повідомив, що всі вакцини проти COVID-19, які закуповуються державним коштом, будуть безкоштовними для українців.

У рамках переговорного процесу М. Степанов зустрівся з виконавчим директором із міжнародних та урядових питань компанії «АстраЗенека» Алеком ван Гелдером. Сторони обговорили передконтрактні умови, а також терміни та логістику постачання вакцини проти COVID-19 в Україну.

«Протягом декількох місяців МОЗ України налагоджує активну й ефективну комунікацію з головним офісом компанії «АстраЗенека». Наша держава повністю готова до прийому вакцин, у нас повністю розроблено план вакцинації населення», – наголосив міністр охорони здоров'я України.

Зі свого боку Алек ван Гелдер висловив готовність компанії «АстраЗенека» до активної співпраці з Україною: «Ми дякуємо МОЗ України за послідовність і відкритість. Наразі ми опрацьовуватимемо варіанти поставки вакцин в Україну в найближчі терміни».

Нагадаємо, що 30 грудня 2020 року вакцина «Оксфорд-АстраЗенека» була схвалена для використання у Великій Британії. Перші щеплення жителям цієї країни будуть проведені вже на початку 2021 року.

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

Г.В. Осьодло, д.м.н., професор, **О.О. Федорова**, к.м.н., доцент кафедри військової терапії Української військово-медичної академії, м. Київ

Основні напрями використання ітоприду гідрохлориду в лікуванні патології шлунково-кишкового тракту

Г.В. Осьодло

О.О. Федорова

Актуальність проблеми порушень моторної функції шлунково-кишкового тракту (ШКТ) за останні десятиліття значно зросла, що пов'язано з великою поширеністю у світі та в Україні цієї патології. Удосконалення фармакотерапії порушень моторики ШКТ і широке впровадження сучасних лікарських засобів у клінічну практику є на сьогодні важливим завданням внутрішньої медицини.

Як відомо, порушення моторної функції стравоходу, шлунка, кишечнику, жовчного міхура й біліарних сфінктерів є основою диспепсії [4]. Пацієнтів, які звертаються по медичну допомогу зі скаргами, що спостерігаються при цій патології, клініцисти розподіляють на 2 групи. До 1-ї групи належать особи з вираженими симптомами диспепсії, проте під час обстеження цих хворих не виявляються будь-які органічні чи морфологічні зміни. Таким пацієнтам зазвичай установлюють діагноз есенціальної, ідіопатичної, невиразкової чи функціональної диспепсії (ФД). У пацієнтів, які належать до 2-ї групи (зі встановленою органічною патологією), симптоми диспепсії зменшуються чи зникають при успішному лікуванні основного захворювання. У цьому випадку диспепсія має вторинний характер, але провідною патогенетичною ланкою розвитку симптомів є порушення моторної функції ШКТ. Найчастіші причини диспепсії вторинного характеру представлено в таблиці 1 [18].

Таблиця 1. **Причини вторинної диспепсії (Richter J., 1991)**

Захворювання ШКТ	Виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки
	Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба
	Захворювання печінки й біліарного тракту
	Гострий і хронічний панкреатит
	Пухлини ШКТ
	Захворювання, що супроводжуються симптомами мальдигестії та мальабсорбції
	Захворювання судин
Лікарські засоби	Нестероїдні протизапальні препарати
	Антибіотики, теофілін
	Препарати наперстянки, калію, заліза
Інші причини	Зловживання алкоголем
	Цукровий діабет (ЦД)
	Порушення функції щитоподібної залози
	Гіперпаратиреоїдний синдром
	Порушення водно-електролітного балансу
	Системні захворювання

Моторна функція ШКТ є важливим компонентом процесу травлення, що забезпечує механічну обробку їжі, її просування вздовж травного каналу в суворій відповідності до періодів хімічної переробки в різних відділах. Моторна активність шлунка проявляється рецептивним й адаптивним розслабленням, перистальтичними хвилями. Відомо, що в здорової людини натще періодично виникають перистальтичні скорочення стінки шлунка тривалістю близько 20 с. Після прийому їжі відбувається процес акомодації (розслаблення) фундального відділу шлунка, що сприяє прийому більшого об'єму їжі. Змішування їжі зі шлунковим соком відбувається за допомогою перистальтичних скорочень стінки шлунка, що забезпечують фазову й тонічну його діяльність. Евакуація шлункового вмісту здійснюється завдяки градієнту тиску, котрий існує між шлунком і дванадцятипалою кишкою (ДПК). Важливу роль у процесі евакуації відіграє антродуоденальна координація – синхронне розслаблення воротаря при скороченні антрального відділу шлунка [5, 9].

Регуляція моторики ШКТ має багато складових і є скоординованою. Стан центральної нервової системи, психоемоційний фон впливають на вегетативну нервову систему, при цьому змінюється активність непосмугованих м'язів і залоз внутрішньої секреції травної системи. Місцева регуляція моторики ШКТ здійснюється автономною (ентеральною) нервовою системою (ЕНС), яка локалізується в стінці травного каналу – від стравоходу до прямої кишки. ЕНС складається щонайменше з 10 млрд нейронів, які представлені сплетеннями Ауербаха та Мейснера. Регуляція ЕНС здійснюється на центральному, сегментарному рівнях і безпосередньо на місцевому. ЕНС бере участь у моторній, ендокринній і мікроциркуляторній регуляції ШКТ, імунних і запальних процесах. Реалізаторами моторної активності ШКТ є міоцити – клітини непосмугованих м'язів травного каналу, що мають різноманітний рецепторний апарат. Завдяки великій кількості рецепторів міоцит взаємодіє з багатьма нейронами та нейротрансмітерами, одна частина котрих діє безпосередньо на саму клітину, інша – опосередковано через нервову систему. Основними медіаторами ЕНС є ацетилхолін, норадреналін, серотонін, дофамін, оксид азоту, енкефаліни, простагландини, кініни, гістамін та ін. У регуляції моторної активності ШКТ також беруть участь інтерстиціальні клітини Кахаля, котрі є водіями стійкого ритму в різних відділах ШКТ. Клітини Кахаля не лише безпосередньо генерують повільні хвилі в непосмугованих м'язах травного каналу, але й виконують роль інтермедіаторів нейром'язової трансмісії (передачі імпульсів від нервової тканини на міоцити непосмугованих м'язів травного каналу) [8, 29].

Визначальну роль у розвитку моторної дисфункції ШКТ відіграють такі порушення: зміна чутливості та структури рецепторного апарату чи біоелектричних властивостей міоциту непосмугованих м'язів ШКТ, а також дисбаланс нейромедіаторів, нейропептидів, гастроінтестинальних гормонів. Наприклад, ацетилхолін, серотонін, гістамін, холецистокінін, ангіотензин, мотилін і гастрин стимулюють моторну функцію, а дофамін, норадреналін, глюкагон, вазоактивний інтестинальний поліпептид і соматостатин пригнічують її [9, 17].

Стимуляція волокон *n. vagus* із подальшим вивільненням ацетилхоліну, а також блокада дофамінових (D_2) рецепторів призводять до посилення моторної активності шлунка, а стимуляція симпатичної нервової системи – до гальмування його моторики. Гастроінтестинальні пептиди (секретин, шлунковий інгібіторний пептид, холецистокінін) також гальмують моторику шлунка. У регуляції моторної активності біліарної системи теж беруть участь парасимпатичні та симпатичні відділи ЕНС, ендокринна система, що забезпечує синхронізовану послідовність скорочень і розслаблень жовчних шляхів і сфінктерного апарату [9]. Міоцити кишечнику містять різні рецептори: холінергічні, дофамінові, опіатні, 5-HT_4-рецептори тощо. Гуморальна регуляція здійснюється як на системному рівні, так і за рахунок секреції різних інтестинальних гормонів, які взаємодіють з ЕНС. Таким чином реалізується узгоджена робота різних відділів ШКТ. Водночас ураження одного відділу ШКТ унаслідок руйнування цих взаємозв'язків призводить до залучення в процес інших [29].

Розлади моторної функції ШКТ визначають особливості клінічної симптоматики та сприяють прогресуванню й тяжчому перебігу хвороби. Порушення моторики шлунка та ДПК (розлади акомодації шлунка, уповільнення евакуації вмісту зі шлунка, порушення ритму його перистальтики й антродуоденальної координації) є провідними патогенетичними факторами ФД [10, 21]. У 75% пацієнтів із ФД виявляються різноманітні порушення моторики ШКТ: уповільнення евакуаторної функції шлунка, зниження частоти й амплітуди перистальтики, порушення антродуоденальної координації, послаблення постпрандіальної моторики антрального відділу, порушення рецептивної й адаптивної релаксації шлунка, що призводить до порушення розподілення їжі в шлунку та спричиняє відчуття швидкого насичення їжею, порушення циклічної активності шлунка в період між процесами травлення – тахі-, брадигастрія, антральна фібриляція [18, 47].

Причинами дискомфорту, важкості у верхній половині живота можуть бути гастро- й дуоденостаз, які зумовлені послабленням моторики антрального відділу шлунка та порушенням антродуоденальної координації. Печія, відрижка, гіркота в роті, нудота, блювання нерідко є клінічними проявами гастроезофагеального й дуоденогастрального рефлюксів. Розлади акомодації спричиняють виникнення симптому раннього насичення їжею [4].

Залежно від того, на якому етапі розвитку хвороби виникають розлади моторної функції різних відділів ШКТ, усі захворювання, перебіг яких супроводжується таким порушенням, поділяють на захворювання, при котрих порушення моторної функції ШКТ виконують роль первинного патогенетичного фактора, та захворювання, при котрих приєднання цих порушень відбувається вторинно на тлі тривалого перебігу основного захворювання [45].

Первинні порушення моторики тих чи інших відділів травного каналу спостерігаються при гастроезофагеальній рефлюксній хворобі (ГЕРХ), дискінезіях стравоходу (дифузний і сегментарний езофагоспазм, кардіоспазм), дискінезіях жовчовивідних шляхів, функціональних гастроінтестинальних розладах, у тому числі при ФД, первинному (ідіопатичному) гастропарезі, синдромі подразненого кишечнику (СПК), функціональних закрепах. Вторинні порушення моторної функції ШКТ можуть виникати в пацієнтів із ЦД (діабетичний гастропарез

і синдром діабетичної кишкової псевдообструкції). Такі порушення зумовлені діабетичною нейропатією (ураженням нервових закінчень у стінці шлунка та кишечнику, що відповідають за нормальну перистальтику ШКТ). Послаблення моторної активності ШКТ відбувається при системній склеродермії внаслідок розростання сполучної тканини в стінці шлунка та кишечнику із заміщенням нею м'язових волокон і змінами судин. Вторинні порушення моторики ШКТ спостерігається також у разі гіпотиреозу, дерматоміозиту, амілоїдозу, захворювань центральної нервової системи (хвороба Паркінсона, розсіяний склероз), після травм спинного мозку. Часто клінічні ознаки гіпомоторної функції шлунка є першими проявами гіпотиреозу [22, 28].

Препаратами вибору для лікування порушень моторної функції ШКТ є прокінетики. Це велика група фармакологічних препаратів, які на різних рівнях і за допомогою різних механізмів посилюють моторну, а саме пропульсивну активність ШКТ і запобігають антиперистальтичним скороченням непосмугованих м'язів. Їхня прокінетична дія зумовлена впливом на різні рецептори: ацетилхолінові, дофамінові, рецептори мотиліну й серотоніну. Унаслідок застосування прокінетиків підвищується тонус нижнього стравохідного сфінктера, покращуються евакуаторна функція шлунка, антродуоденальна координація, продуктивна перистальтика кишок, скоротлива здатність жовчного міхура [5, 34].

Метааналіз 14 досліджень, які включали 1053 пацієнтів із ФД, показав вірогідно вищу ефективність прокінетиків (61%) порівняно з плацебо (41%) [11, 26].

Ідіопатичний гастропарез як порушення евакуаторної функції шлунка, що часто зумовлена нервово-психічними факторами, поряд зі звичайною психофармакологічною корекцією потребує застосування прокінетиків [30].

При обстипаційному варіанті СПК із закрепами, а також при функціональному закрепі спостерігається зменшення кількості високоамплітудних пропульсивних скорочень товстої кишки (high-amplitude propagated contractions, HAPCs), що свідчить про патогенетичне обґрунтування застосування прокінетиків. Лікування вторинних порушень моторної функції ШКТ за допомогою прокінетиків необхідно проводити на тлі адекватної терапії основного захворювання [17, 24].

У сучасній клінічній медицині виділяють такі класи прокінетиків [9, 22, 35]:

❶ агоністи холінергічних рецепторів і блокатори ацетилхолінестерази (АЦХ): карбахолін, фізостигмін, прозерин (не застосовуються в клінічній практиці через системну холінергічну дію);

❷ агоністи мотилінових рецепторів: антибіотики-макроліди – еритроміцин (застосовується у вигляді коротких курсів для лікування післяопераційного парезу шлунка та кишечнику), алемцинал, митемцинал, атилмотин (на стадії вивчення), ґрелін (має тяжкі побічні ефекти: проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр, збільшує продукцію гормону росту, призводить до розвитку ожиріння й підвищує ризик акромегалії);

Таблиця 2. **Порівняльна характеристика фармакологічних властивостей різних прокінетиків за G. Holtmann [25, 36]**

Характеристики	Ітоприду гідрохлорид	Домперидон	Метоклопрамід	Цизаприд*	Мозаприд**
Механізм дії	D_2-антагоніст + блокатор АЦХ	D_2-антагоніст	D_2-антагоніст + 5-HT_3-агоніст	5-HT_4-агоніст	5-HT_4-агоніст
Прокінетична дія	Виражена	Виражена	Виражена	Виражена	Виражена
Протиблювотна дія	Помірна	Помірна	Виражена	Відсутня	Відсутня
Екстрапірамідні ефекти	Рідко	Рідко	Часто	Рідко	Рідко
Подовження інтервалу Q-T	Не викликає	Викликає	Не викликає	Викликає	Суперечливі дані***

*Примітки: *у зв'язку з вираженими побічними ефектами з боку серцево-судинної системи цизаприд заборонено застосовувати в більшості країн світу, в тому числі в Україні. **Мозаприд не зареєстрований у США, країнах Західної Європи та Росії. ***У низці робіт мозаприд включено до числа лікарських засобів, які подовжують інтервал Q-T.*

❸ агоністи опіоїдних рецепторів: альвімопан (ефективний у хворих у разі парезу кишечнику, після колектомії та гістероектомії);

❹ агоністи μ- та κ-опіоїдних рецепторів: тримебутин (може діяти як прокінетик за рахунок впливу на μ-опіоїдні рецептори та як спазмолітик за рахунок впливу на κ-опіоїдні рецептори), є ефективним у разі парезу кишечнику, СПК із болем і закрепами;

❺ агоністи 5HT_4-серотонінових рецепторів (цизаприд, тегасерод, прукалоприд): у сучасній клінічній практиці заборонено застосування цизаприду, що спричиняє подовження інтервалу Q-T і підвищує ризик злоякісних аритмій, а також тегасероду через підвищення ризику розвитку гострих серцево-судинних ускладнень (інфаркту міокарда, інсульту);

❻ антагоністи дофамінових рецепторів центральної та периферичної дії (метоклопрамід) і переважно периферичної дії (домперидон);

❼ ітоприду гідрохлорид – препарат із комбінованим механізмом дії (має властивості антагоніста периферичних дофамінергічних рецепторів 2 типу (D_2-антагоніст) і блокатора АЦХ) (табл. 2).

Серед прокінетиків виділяють препарати I генерації: метоклопрамід і домперидон. Метоклопрамід є антагоністом дофамінових D_2-рецепторів, серотонінових 5-HT_4-рецепторів, у високих дозах має здатність блокувати 5-HT_3-рецептори, що зумовлює його протиблювотну дію. Проте за рахунок високої проникності крізь гістогематичні бар'єри метоклопрамід часто зумовлює екстрапірамідні розлади (м'язовий гіпертонус, спазм м'язів обличчя, гіперкінези), спричиняє небажані прояви з боку центральної нервової системи (головний біль, сонливість, запаморочення, відчуття страху, занепокоєння, депресія), а також гормональні розлади (гіперпролактинемія, галакторея, порушення менструального циклу, гінекомастія, гіперальдостеронізм).

Домперидон є селективним блокатором периферичних D_2-рецепторів, не проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр, завдяки чому не має побічних ефектів, які притаманні метоклопраміду. Проте домперидон майже не впливає на тонус нижнього стравохідного сфінктера. Найбільш суттєвими побічними діями домперидону є гіперпролактинемія та пов'язані з нею гінекомастія, галакторея й аменорея. Частота гіперпролактинемії при стандартному курсі лікування становить 1,3%. Також можливий розвиток екстрапірамідних розладів, спазмів кишечнику, шкірних висипів, кропив'янки, свербежу, сухості в роті, головного болю, діареї. Крім того, домперидон має здатність блокувати калієві канали hERG (IKr) провідної системи серця, подовжувати фазу реполяризації шлуночків і збільшувати тривалість інтервалу Q-T, що зумовлює розвиток злоякісних аритмій. Зазначений ризик збільшується при одночасному прийомі препаратів, які метаболізуються в печінці, як і домперидон, за допомогою системи CYP3A4, у результаті чого підвищується концентрація домперидону в крові [28]. У деяких епідеміологічних дослідженнях було показано, що застосування домперидону може бути пов'язано з підвищенням ризику розвитку злоякісних шлуночкових аритмій або раптової смерті. Антациди й антисекреторні препарати знижують біодоступність антихолінергічних засобів і послаблюють дію домперидону [24].

Ітоприду гідрохлорид є прокінетиком із комбінованим механізмом дії. Цей лікарський засіб розроблено японською компанією Hokuriku Seiyaker Co. Ltd. Препарат застосовується для лікування пацієнтів із гастроентерологічними захворюваннями з 1995 року [24]. Ітоприду гідрохлорид є антагоністом D_2-дофамінових рецепторів і блокатором АЦХ. Блокування D_2-рецепторів сприяє збільшенню активності аденілатциклази та рівня циклічного аденозинмонофосфату в непосмугованих м'язах страховоду, шлунка, ДПК, унаслідок чого підвищується їхня моторна активність. Через те що щільність D_2-рецепторів є вищою у верхніх відділах ШКТ, препарат діє більше на верхні відділи (стравохід, шлунок, ДПК) і підвищує також тонус м'язів тонкої й товстої кишок. Ітоприду гідрохлорид посилює тонус нижнього стравохідного сфінктера, в такий спосіб зменшує вірогідність виникнення гастроезофагеального рефлюксу. Засіб активує вивільнення ацетилхоліну та перешкоджає його деградації, пролонгує вплив, що супроводжується посиленням пропульсивної моторики шлунка та підвищенням перистальтичної активності тонкої й товстої кишок. Завдяки взаємодії з D_2-дофаміновими хеморецепторами тригерної зони ітоприду гідрохлорид чинить протиблювотну дію. Ітоприду гідрохлорид не впливає на рівень гастрину сироватки крові, а також на кислотність. Модуляторний вплив на гіпоталамо-гіпофізарно-адреналову систему ітоприду гідрохлориду відбувається через підвищення концентрації соматостатину, мотиліну, зниження рівня холецистокініну й адренокортикотропного гормону [29]. Препарат метаболізується флавінозалежною монооксигеназою FMOs-FMO3 і не взаємодіє із системою цитохрому P450 (з ізоферментами CYP2C19 і CYP2E1), що важливо при одночасному прийомі лікарських засобів, які конкурують за ферментну систему, й дає змогу знизити вірогідність небажаної взаємодії препаратів [23, 24].

Ітоприду гідрохлорид швидко та практично повністю всмоктується в ШКТ, його відносна біодоступність становить 60%, що спричинено метаболічними змінами при першому проходженні через печінку під дією флавінозалежної монооксигенази. На біодоступність препарату не впливає їжа. Зазначені механізми дії ітоприду гідрохлориду визначають його терапевтичне значення для лікування моторних розладів при різних захворюваннях ШКТ [25].

Ефективність ітоприду гідрохлориду в лікуванні пацієнтів із захворюваннями верхніх відділів ШКТ із проявами диспепсичного синдрому, зокрема ФД, має велику доказову базу [31]. Важливою перевагою ітоприду гідрохлориду порівняно з іншими прокінетиками є його високий профіль безпеки, про що було спеціально зазначено в Римських критеріях функціональних розладів IV перегляду [11, 33]. У багатьох рандомізованих клінічних дослідженнях (РКД), які проводилися в Японії, Індії, Китаї, Австралії, деяких країнах Європи, вивчалася ефективність ітоприду гідрохлориду при ФД, хронічному гастриті, ГЕРХ [32, 46, 49].

Японськими дослідниками ще в 90-х роках XX ст. доведена ефективність ітоприду гідрохлориду при ФД у 80-90% пацієнтів. Пізніше в Індії було проведено низку досліджень, які показали, що застосування ітоприду гідрохлориду приводить до помірного полегшення чи повного зникнення симптомів у 73-100% пацієнтів із ФД. Побічні ефекти при лікуванні цим препаратом виникали рідко. У дослідженнях не було відзначено клінічно значущих змін на електрокардіограмі, насамперед збільшення інтервалу Q-T [37, 41, 51].

Результати рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження щодо ефективності застосування препарату при ФД зі включенням 554 пацієнтів, яке було проведено в Австралії, свідчать про те, що через 8 тиж лікування клінічні симптоми диспепсії повністю зникли чи значно зменшилися в 57, 59 і 64% хворих, які отримували ітоприду гідрохлорид (у дозах 50, 100 та 200 мг 3 рази на добу відповідно). Аналіз кінцевої точки дослідження – усунення болю й відчуття переповнення – виявив, що пацієнти, котрі отримували ітоприду гідрохлорид, відповіли на лікування краще порівняно з групою плацебо (73% проти 63%; p=0,04). У дослідженні не було виявлено впливу ітоприду гідрохлориду на тривалість інтервалу Q-T, а також не було відзначено змін рівня пролактину в крові [37, 48].

Одним із перших європейських досліджень щодо вивчення оцінки ефективності ітоприду гідрохлориду (Ітомеду) стало відкрите клінічне дослідження, що було проведено в Словакії, за участю 91 пацієнта з ФД із періодом

Продовження на стор. 34.

Г.В. Осьодло, д.м.н., професор, **О.О. Федорова**, к.м.н., доцент кафедри військової терапії Української військово-медичної академії, м. Київ

Основні напрями використання ітоприду гідрохлориду в лікуванні патології шлунково-кишкового тракту

Продовження. Початок на стор. 32.

спостереження 84 дні. Результати дослідження продемонстрували значне зниження частоти основних диспепсичних симптомів: відчуття переповнення (із 71 до 55%), болю в епігастральній ділянці (з 91 до 49%), нудоти (з 51 до 6%), блювання (з 13 до 2%), зниження апетиту (з 55 до 18%), відходження газів (із 72 до 39%) [24].

Про високу ефективність ітоприду гідрохлориду в ліквідації симптомів ФД свідчать дослідження В.Т. Івашкіна та співавт. До однієї з робіт було включено 509 пацієнтів із ФД, які протягом 8 тиж приймали ітоприду гідрохлорид по 50 мг 3 рази на добу. Встановлено, що застосування препарату протягом 4 тиж сприяє повному зникненню скарг у 46,6% хворих і значному зменшенню їх вираженості в 47,8% пацієнтів. Лікування ітоприду гідрохлоридом характеризувалося хорошою переносимістю та відсутністю побічних явищ [10]. У проспективному відкритому багатоцентровому клінічному дослідженні ітоприду гідрохлорид продемонстрував ефективність і хорошу переносимість при лікуванні 94 пацієнтів із ФД. Причому ефективність препарату зберігалася протягом 4 тиж після завершення лікування [12].

У багатьох подвійних сліпих рандомізованих порівняльних дослідженнях ітоприду гідрохлорид продемонстрував високу клінічну ефективність і безпеку порівняно з цизапридом, метоклопрамідом, мозапридом і домперидоном [46]. У сліпому РКД порівнювали ефективність ітоприду гідрохлориду та метоклопраміду при лікуванні пацієнтів із ФД. Виявлено, що повна ліквідація симптомів і виражене полегшення відбулося в усіх пацієнтів, які отримували ітоприду гідрохлорид, і тільки в 53% осіб, які застосовували метоклопрамід. В іншому сліпому РКД оцінювали ефективність і переносимість ітоприду гідрохлориду порівняно з домперидоном при лікуванні пацієнтів із ФД. Повне зникнення симптомів і виражене полегшення спостерігали у 81% пацієнтів, які отримували лікування ітоприду гідрохлоридом, і в 70% хворих, які застосовували домперидон [14, 39].

У подвійному сліпому проспективному 4-фазному РКД проводили порівняльну оцінку ефективності та безпеки ітоприду гідрохлориду й цитрату мозаприду при лікуванні пацієнтів із ФД. У групі ітоприду 93% пацієнтів оцінили загальну клінічну ефективність препарату як «дуже добре» та «добре», а в групі мозаприду відповідний показник був вірогідно нижчим – 63%. За оцінкою лікарів, загальна переносимість ітоприду гідрохлориду була відмінною в 76% пацієнтів, мозаприду – у 26% осіб. У результаті дослідження доведено, що ітоприду гідрохлорид характеризується кращим профілем ефективності та безпеки порівняно з цитратом мозаприду [44].

Метааналіз 9 РКД, до котрого було включено 2620 хворих із ФД, які застосовували ітоприду гідрохлорид, і 1248 пацієнтів, які отримували плацебо або інші препарати (домперидон, цизаприд), показав, що ітоприду гідрохлорид вірогідно краще впливає на загальний стан хворих. Препарат також виявився ефективнішим порівняно з домперидоном щодо впливу на симптоми порушення моторики ШКТ (відчуття раннього насичення та дискомфорт після прийому їжі) [28, 38].

Нерідко в одного пацієнта поєднуються функціональні розлади ШКТ. Найчастіше спостерігаються поєднання ФД і СПК, ФД і дисфункції сфінктера Одді. Вітчизняними вченими Т.Д. Звягінцевою й А.І. Чернобай [9] проведено дослідження впливу ітоприду гідрохлориду на перебіг поєднаних функціональних захворювань ШКТ у 30 пацієнтів, у яких ФД поєднувалася із симптомами дисфункції сфінктера Одді за біліарним типом і СПК із закрепами. Дослідниками було доведено, що ітоприду гідрохлорид чинить універсальну прокінетичну дію, нормалізує моторику ШКТ, має високий профіль ефективності та безпеки, не спричиняє побічних ефектів. Лікування препаратом вірогідно підвищувало якість життя пацієнтів.

За останнє десятиліття отримано результати досліджень, які свідчать про позитивну терапевтичну дію ітоприду гідрохлориду при СПК із закрепами. За результатами експериментальних досліджень, які проведені на морських свинках, ітоприду гідрохлорид (на відміну від інших прокінетиків) стимулює як перистальтику, так і сегментарну активність кишечнику шляхом підвищення тиску в товстій кишці. Препарат стимулює контрактильну активність ШКТ від шлунка до товстої кишки та прискорює транзит хімусу, що дає можливість використовувати його для лікування пацієнтів із функціональними закрепами [1, 9].

В огляді досліджень нових препаратів для лікування закрепів S. Mozaffari та співавт. розглядають ітоприду гідрохлорид як один із найперспективніших препаратів. У ході досліджень відзначено, що ітоприду гідрохлорид не тільки прискорює випорожнення шлунка, але й скорочує час транзиту харчових мас тонкою кишкою. Варто зауважити, що домперидон і метоклопрамід не впливають на товстокишковий транзит і пропульсивну активність товстої кишки, а дані щодо впливу метоклопраміду на прискорення тонкокишкового транзиту після прийому їжі є суперечливими [25, 42].

Одним із перспективних напрямів використання ітоприду гідрохлориду є корекція порушень моторики жовчного міхура та жовчовивідних шляхів при їх гіпомоторній дисфункції. У клінічній практиці ефективність антагоністів дофамінових рецепторів (метоклопраміду, домперидону) для лікування таких функціональних розладів є недостатньою, тому що дофамін не є пріоритетним регулятором функцій жовчного міхура та жовчовивідних шляхів. Холіноміметичний компонент подвійного механізму прокінетичної дії ітоприду гідрохлориду за рахунок антихолінестеразної активності дасть змогу краще вплинути на регуляцію функції біліарного тракту [25, 33].

Вплив ітоприду гідрохлориду на моторну функцію жовчного міхура та жовчовивідних шляхів при їх гіпомоторній дисфункції було оцінено у 18 пацієнтів протягом 2 тиж. Було виявлено, що в більшості (78%) пацієнтів зникли больовий і диспепсичний синдроми, а також нормалізувалася моторна функція жовчного міхура за результатами ультразвукового дослідження. Дослідники зробили висновок, що ітоприду гідрохлорид є ефективним прокінетиком, використання котрого в схемах лікування пацієнтів із функціональними розладами біліарного тракту є патогенетично та клінічно обґрунтованим [16].

Проведено низку досліджень, які присвячені вивченню ефективності ітоприду гідрохлориду при лікуванні ГЕРХ. Застосування прокінетиків для лікування пацієнтів із ГЕРХ є патогенетично доцільним, оскільки за їх допомогою усувається регургітація вмісту шлунка в стравохід і тим самим знижується частота рецидивів захворювання. Одночасне застосування прокінетиків й антисекреторних препаратів, найперше інгібіторів протонної помпи, забезпечує проведення повноцінної патогенетичної терапії ГЕРХ [21]. Ітоприду гідрохлорид блокує минущі розслаблення нижнього стравохідного сфінктера, що є одними з найважливіших патофізіологічних маркерів патологічної регургітації. У низці порівняльних досліджень була показана вища ефективність ітоприду гідрохлориду порівняно з домперидоном при ФД і ГЕРХ [19, 43].

У дослідженні О.М. Мінушкіна та співавт. доведена ефективність монотерапії ітоприду гідрохлоридом, який застосовували в пацієнтів із ГЕРХ 0-1 стадії в дозі 50 мг 3 рази на добу протягом 4 тиж. У 90% пацієнтів печія була повністю усунена до кінця 1-го тижня, а після повного курсу лікування в усіх пацієнтів з ерозивною формою ГЕРХ відбулася епітелізація ерозій стравоходу. При цьому покращилися показники якості життя та загальний стан хворих, який оцінювали за допомогою візуально-аналогової шкали [20]. В іншому клінічному дослідженні ітоприду гідрохлорид застосовували в стандартній дозі 50 мг 3 рази на добу протягом 6-9 міс. Побічні явища й необхідність відміни препарату виникли лише в 1-2% хворих [28].

У відкритому проспективному РКД вивчали вплив ітоприду гідрохлориду на рефлюкс шлункового вмісту в 26 пацієнтів із ГЕРХ середнього ступеня тяжкості, що була підтверджена за допомогою 24-годинної pH-метрії. Упродовж 30 діб порівнювали ефективність ітоприду гідрохлориду в дозах 150 і 300 мг/добу. У пацієнтів, які отримували добову дозу 300 мг, була вірогідно меншою тривалість із pH <4 у стравоході (у % та в абсолютному значенні), індекс DeMeester був нижчим. Доведено, що терапія ітоприду гідрохлоридом у добовій дозі 300 мг є ефективною щодо зменшення патологічних рефлюксів у пацієнтів із ГЕРХ [23].

У клінічному дослідженні K. Inoue та співавт. засіб застосовували у хворих із ФД та супутніми симптомами ГЕРХ у дозі 50 мг 3 рази на добу протягом 8 тиж. На тлі прийому препарату відбулося зменшення вираженості печії в 56% пацієнтів, покращення ендоскопічної картини – в 34,6% учасників [27].

Пізніше були опубліковані дані Н.Б. Ліщук і співавт., в яких було показано, що додавання ітоприду гідрохлориду (Ітомеду) до терапії інгібіторами протонної помпи в пацієнтів зі слабокислим гастроезофагеальним рефлюксом підвищує ефективність лікування за рахунок позитивного впливу на моторику верхніх відділів ШКТ [15].

Ітоприду гідрохлорид може бути препаратом вибору при коморбідності ФД і ГЕРХ у пацієнтів похилого віку, а також в осіб з ожирінням [6, 7]. В онкологічній практиці при проведенні протипухлинної терапії було виявлено ефективність і безпеку застосування ітоприду гідрохлориду в складі комбінованої антиеметичної терапії для профілактики гострого блювання та нудоти, а також у вигляді монотерапії для усунення нудоти [25].

В одному з порівняльних РКД було показано, що застосування ітоприду гідрохлориду протягом 2 тиж у пацієнтів із постгастрорезекційними розладами сприяло вірогідному зменшенню скарг у 45,8% пацієнтів, тоді як домперидон був ефективним тільки у 18,8% хворих ($p<0,05$) [14].

При застосуванні в комплексному лікуванні ітоприду гідрохлориду в пацієнтів із ГЕРХ разом із СПК та закрепами спостерігалося зменшення частоти й вираженості клінічних симптомів. У низці досліджень було доведено, що при підготовці пацієнтів до колоноскопії відбувалося зниження вираженості й інтенсивності кишкових симптомів і спостерігалося покращення якості підготовки завдяки використанню ітоприду гідрохлориду [23].

Показано високу клінічну ефективність ітоприду гідрохлориду (Ітомеду) в складі комплексної терапії 107 пацієнтів із виразковою хворобою ДПК та порушеннями моторно-евакуаторної функції шлунка та ДПК. Дослідниками було доведено, що застосування Ітомеду в складі комплексної терапії виразкової хвороби ДПК прискорює усунення больового й диспепсичного синдромів, сприяє рубцюванню виразки в 97,8% пацієнтів і відновленню моторної функції гастродуоденальної зони шляхом покращення координації електричної активності між шлунком

і ДПК, зниження частоти моторної активності шлунка та підвищення амплітуди електричних коливань ДПК. У разі застосування Ітомеду в пацієнтів із виразковою хворобою ДПК нормалізація порожнинного тиску в шлунку та ДПК забезпечує відновлення замикальної функції воротаря [3].

Порушення моторно-евакуаторної функції шлунка у хворих на ЦД розвиваються, зокрема, внаслідок хронічної гіперглікемії, коли сповільнюється евакуаторна функція шлунка й виникають тяжкі порушення антродуоденальної акомодації. Діабетичний гастропарез також є результатом генералізованої діабетичної полінейропатії, коли в процес залучається нервовий апарат стінки шлунка. Результати відкритого багатоцентрового дослідження за участю 743 пацієнтів із діабетичним гастропарезом продемонстрували значне поліпшення симптоматики на тлі комплексної терапії итоприду гідрохлоридом і пантопразолом упродовж 3 тиж [23, 50].

Високу ефективність препарату при діабетичному гастропарезі в пацієнтів із ЦД 2 типу доведено у відкритому проспективному дослідженні. Дванадцяти пацієнтам з ознаками діабетичної полінейропатії без органічних уражень у верхніх відділах травного каналу було призначено итоприду гідрохлорид у дозі 50 мг 3 рази на день протягом 2 тиж. Частота нормальних електрогастрографічних хвиль (3-cpm) значно збільшилася, що асоціювалося зі значним збільшенням евакуації радіоконтрастних міток зі шлунка [29, 40].

Опубліковано дані вітчизняних дослідників, які свідчать про ефективність застосування препарату у хворих на ЦД 2 типу з ознаками діабетичного гастропарезу. Застосування итоприду гідрохлориду в дозі 50 мг 3 рази на добу протягом 6 тиж на тлі пероральної цукрознижувальної терапії сприяло нормалізації моторно-евакуаторної функції шлунка та досягненню кращої компенсації вуглеводного обміну (як прандіального, так і постпрандіального рівнів глікемії) [13]. У відкритому порівняльному паралельному проспективному рандомізованому дослідженні тривалістю 6 тиж за участю 34 дорослих пацієнтів із ЦД 1 типу та порушеннями моторно-евакуаторної функції шлунка було встановлено, що лікування итоприду гідрохлоридом у сумарній добовій дозі 150 мг дало можливість прискорити швидкість евакуації їжі до ДПК у 71% випадків (за результатами дихального тесту). Таке лікування в цієї категорії пацієнтів супроводжувалося покращенням клінічної симптоматики [2].

Итоприду гідрохлорид призначають дорослим по 1 таблетці (50 мг) 3 рази на добу до їди, не розжовуючи та запиваючи достатньою кількістю води. Рекомендована добова доза становить 150 мг. Середня тривалість курсу лікування – 2-4 тиж.

За період широкого клінічного використання итоприду гідрохлорид показав хорошу переносимість і відсутність побічних ефектів у більшості випадків. Препарат не впливає на тривалість інтервалу Q-T (на відміну від домперидону, мозаприду, цизаприду, тегасероду), має сприятливий профіль безпеки. У разі призначення препарату в звичайних терапевтичних дозах підвищення рівня пролактину крові спостерігається дуже рідко. Основними побічними ефектами при застосуванні итоприду гідрохлориду виявилися тільки діарея (0,7% випадків), біль у животі (0,3%), головний біль (0,3%). Завдяки своїм фармакологічним особливостям итоприду гідрохлорид не взаємодіє з лікарськими засобами, що метаболізуються системою цитохрому Р450. Перевагами итоприду гідрохлориду є подвійний механізм дії, висока біодоступність, відсутність кумуляції препарату [23-26, 29].

Отже, застосування итоприду гідрохлориду може бути корисним для стимуляції моторики ШКТ не тільки при лікуванні функціональних гастроінтестинальних розладів (функціональна диспепсія, СПК із закрепами, функціональний та опоїдно-індукований закреп, гіпомоторна дисфункція біліарного тракту та їх поєднання), а й у разі вторинних порушень моторно-евакуаторної функції за наявності органічної патології травного тракту чи захворювань інших органів і систем (ЦД, гіпотиреоз, системна склеродермія тощо), в тому числі при коморбідних станах.

Итоприду гідрохлорид завдяки комбінованому подвійному механізму дії, впливу на моторну функцію всього ШКТ, відсутності значимих взаємодій з іншими лікарськими засобами та мінімальній кількості побічних ефектів має переваги над іншими прокінетиками. Застосування в широкій терапевтичній практиці ефективного й безпечного прокінетика итоприду гідрохлориду дає можливість проводити повноцінне патогенетичне лікування багатьох захворювань внутрішніх органів, які супроводжуються порушенням моторно-евакуаторної функції ШКТ.

В Україні итоприду гідрохлорид представлений кількома компаніями, серед яких лідером призначень лікарями є препарат Ітомед® виробництва чеської компанії PRO.MED.CS Praha a.s.

Список літератури знаходиться в редакції.

Геморой: відверта розмова на делікатну тему

За результатами Проктологічної online-школи

Геморой – делікатна проблема, що часто залишається на задньому плані й замовчується хворими. Зазвичай вони звертаються до проктолога на пізніх стадіях захворювання, коли скарги стали нестерпними чи зумовили ускладнення.

В.С. Андрієць

Роль сімейного лікаря у своєчасній діагностиці та лікуванні пацієнта з гемороєм складно переоцінити. Саме сімейний лікар поінформований про супутню патологію, шкідливі звички й анамнез хворого; обізнаний стосовно того, що пізні вечері смаженою картопелькою з шинкою – давня традиція в родині пацієнта, а стиль його життя з 8-годинною роботою в офісі навряд чи можна оцінити як «рухливий». Окрім того, саме сімейний лікар має слідкувати за проведенням профілактичної колоноскопії (рекомендується виконувати кожні 5 років у віці після 40 років) і є лікарем першого контакту з пацієнтами, котрі мають симптоми геморою.

Нещодавно за промоційної підтримки ТОВ «Серв'є Україна» був реалізований освітній проєкт, присвячений питанням етіології, патогенезу, діагностики, диференційної діагностики та лікування геморою, – Проктологічна школа для лікарів загальної практики – сімейної медицини.

Серія онлайн-семінарів, де можна було отримати практичні поради, що базуються на науковому підґрунті, відбулася 5, 12 та 19 листопада. **Асистент кафедри хірургії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), хірург, проктолог вищої кваліфікаційної категорії, кандидат медичних наук Володимир Савич Андрієць** (спікер заходів) у форматі «запитання/відповідь» чітко описав межі компетенції сімейних лікарів у лікуванні геморою, звернув увагу на принципи консервативної терапії й сучасні можливості оперативних втручань.

Чому та як з'являється геморой?

Гемороїдальна тканина – норма чи патологія?

Насамперед варто зупинитися на анатомії й особливостях будови анального каналу, що є дистальною частиною прямої кишки (ПК). Попри свою назву, ПК анатомічно має кілька згинів у фронтальній і сагітальній площинах. Слизова оболонка ПК відрізняється складною будовою у вигляді складок і западин. ПК характеризується інтенсивним кровопостачанням; у венозних сплетеннях органів малого таза відсутні клапани, а кровонаповнення їхніх дистальних відділів залежить від внутрішньочеревного тиску та відтоку крові з проксимальних структур.

В анальному каналі під слизовою оболонкою вище зубчатої лінії розташована внутрішня гемороїдальна тканина, потім знаходиться безпосередньо анатомічний анальний канал, а зовні розміщується зовнішня гемороїдальна тканина. Гемороїдальна (кавернозна) тканина фіксується в анальному каналі. Навколо венозних синусів розташований м'яз Трейца, що бере участь у її функціонуванні.

Раніше вважалося, що гемороїдальна тканина – це розширення вен анального каналу. Наразі доведено, що вона являє собою кавернозну тканину, котра складається з:

- венозних синусів;
- спіральних артерій;
- артеріальної крові;
- зв'язки Паркса, м'яза Трейца (мають підтримувальну функцію й забезпечують повернення до вихідного стану до та після дефекації).

Надати чітку відповідь на запитання щодо того, скільки гемороїдальних вузлів (ГВ) у людини, складно. ГВ розташовані переважно у вигляді 3 скупчень у підслизовій ділянці (умовно в проєкції 3, 7, 11 год уявного циферблата).

Наявність гемороїдальної тканини – варіант норми, що не є показанням до втручання й не потребує профілактичного видалення. Гемороїдальна тканина має герметизуючу, захисну (імунну та від механічного ушкодження) функції. Через загострення геморой приводить пацієнта до лікаря й за умови адекватного обстеження допомагає встановити правильний діагноз.

Гемороєм називають структурно-функціональне порушення з боку гемороїдальної тканини, що проявляється клінічно (біль, кровотеча, свербіння тощо). Про наявність хвороби говорять тільки тоді, коли симптоми турбують пацієнта.

Чи передається геморой «у спадок»?

Серед факторів, які створюють передумови до появи геморою, – неправильне харчування, недотримання гігієни, підвищена/знижена фізична активність, слабкість сполучної тканини, підвищення тиску в малому тазі (внаслідок наявності пухлин, закрепів, ожиріння, вагітності, підняття важких предметів), запальні процеси, патологія шлунково-кишкового тракту (ШКТ).

! Схильність до геморою передається в спадок. Реалізується ця схильність за наявності провокуючих факторів.

Доповідач повідомив, що поширеність факторів ризику оцінювали у вітчизняному епідеміологічному дослідженні HEMO-DETECT (2018-2019): успадковується слабкість сполучної тканини (понад половина обстежених із гемороєм мали супутню варикозну хворобу), 57% – патологію ШКТ, >70% мало рухалися, а 38% – страждали від закрепів.

Як формується геморой?

Існує 2 теорії патогенезу гемороєю. Відповідно до судинної теорії, гемороїдальна тканина збільшується, адже приток крові перевищує відток. Прихильники механічної теорії вважають, що появу симптоматики зумовлюють порушення цілісності структур, які підтримують гемороїдальну тканину. На думку спікера, в більшості хворих задіяні обидва механізми.

Класифікація геморою: можливі варіанти

Геморой може бути хронічний і гострий (гострий тромбоз ГВ).

Стадії хронічного геморою:

1 – відсутнє випадання вузлів (інколи спостерігається виділення слизу, крові, свербіння);

2 – є випадання ГВ, вони вправляються самостійно;

3 – вузол випадає назовні при натужуванні, дефекації, вправляється руками;

4 – вузол не вправляється.

! Зовнішній вигляд ГВ при однаковій стадії може суттєво відрізнятися.

Стадії гострого тромбозу ГВ:

1 – спостерігається одиночний ГВ у вигляді горошини чи квасолини, навколишня тканина без ознак запалення;

2 – тромбоз одного чи декількох ГВ з набряком періанальних тканин, вираженим болем під час дефекації;

3 – тромбоз і набряк ГВ (часом циркулярно), запалення підшкірної клітковини й періанальної ділянки, ускладнене некрозом шкіри; дефект анодерми може слугувати вхідними воротами інфекції, тому підвищується ризик гнійних процесів, парапроктиту.

Виокремлюють вторинний геморой, який з'являється на тлі гепато-, кардіопатології тощо.

Коли та на підставі яких ознак сімейний лікар може самостійно діагностувати геморой?

На що слід звертати увагу при опитуванні пацієнта з підозрою на геморой?

Окрім скарг і анамнезу життя пацієнта, слід звернути увагу на звички, спосіб життя (сидячий, активний, зі значними навантаженнями), характер харчування (вживання алкоголю, гострої, жирної, смаженої їжі, кількість харчових волокон у їжі, кількість рідкої їжі), поведінку хворого в туалеті (поза та тривалість сидіння на унітазі, гігієна промежини, закрепи/діарея) та, звичайно, оцінювати динаміку симптомів.

Яка клінічна картина геморою?

Симптоми хронічного геморою:

- кровотеча під час акту дефекації (червона кров);
- пролапс гемороїдальної тканини;
- виділення слизу;
- свербіж промежини;
- дискомфорт;
- астеноневротичний синдром;
- відсутність болю (! якщо хворий скаржиться на біль у задньому проході, потрібно шукати іншу причину).

Як свідчать результати українського епідеміологічного дослідження HEMO-DETECT (2018-2019), найпоширенішими анальними скаргами при зверненні хворих із гемороєм до проктолога були біль (80%), свербіж (60%), набряк (59%), випадання вузлів (49%), кровотеча (43%), забруднення спідньої білизни (14%), нетримання калу (1%).

Спікер зазначив: висока поширеність болю серед пацієнтів (попри те, що біль у разі хронічного геморою відсутній) пояснювалася наявністю гострого тромбозу ГВ і неправильним трактуванням симптомів. Зокрема, частина опитуваних класифікувала дискомфорт у задньому проході як больові відчуття.

Кровотеча на тлі геморою має низку особливостей: кров виділяється наприкінці акту дефекації (яскраво-червоного кольору), часто спостерігаються розбризкування дрібними краплинами, струменева кровотеча; іноді вона з'являється під час спроби сходити в туалет. Зазвичай кровотеча не супроводжується больовими відчуттями.

Симптоми гострого тромбозу ГВ:

- гострий початок (з анамнезу – після різкого натужування, підйому важких предметів, порушення дієти);
- виражений біль протягом 3-5 днів у разі неускладненого перебігу;
- відчуття розпирання;
- кровотеча відсутня (виняток – некроз анодерми над ГВ);
- спонтанне одужання (до 3 тиж);
- можливі ускладнення (наприклад, гострий парапроктит).

Діагностика при підозрі на геморой: які дослідження слід провести?

До діагностичного мінімуму в разі підозри на геморой відносять (підкреслені ті, що доступні сімейним лікарям):

✓ опитування пацієнта;

✓ проктологічний огляд (усім пацієнтам: огляд промежини – в колінно-ліктьовому положенні, положенні на боці чи спині, при натужуванні; пальцеве дослідження (жінкам додатково рекомендований огляд у гінеколога); огляд у дзеркалах; аноскопія (сімейним лікарям доступна не завжди), ректороманоскопія);

✓ фіброколоноскопія (бажана за наявності кровотеч, обов'язкова – пацієнтам віком від 40 років);

✓ біопсія за наявності виразок або пухлин;

✓ іригоскопія (хворим, які мають протипоказання до колоноскопії).

! Звернення пацієнта зі скаргами з боку ПК – «тривожний дзвіночок», який свідчить про необхідність перевірити стан ШКТ (особливо кишечнику).

В якому положенні слід проводити обстеження ПК?

Існує декілька варіантів: на боці, в гінекологічному кріслі, в колінно-ліктьовому положенні.

«Не є принциповим, в якому саме положенні оглядати хворого. Проте, базуючись на професійному досвіді, хочу зазначити, що інформативнішим є огляд пацієнта в колінно-ліктьовому положенні, оскільки при цьому зона промежини більш розкрита. Бажано оглянути хворого й у положенні навприсядки, що дозволяє оцінити стан проксимальних відділів ПК», – зауважив спікер.

Пальцеве дослідження ПК виконується в гумових рукавичках, а саме вказівним пальцем, попередньо змащеним інертними до шкіри та слизової оболонки лубрикантами, щоб уникнути подразнення та травматизації. Потрібно

пропальпувати періанальну ділянку / сфінктер (визначити, чи є ущільнення, інфільтрати, чи наявні в цій ділянці больові відчуття, дефекти сфінктера) й анальний канал; оцінити тонус сфінктера (підвищений – у разі тріщини, гострого проктиту, геморою тощо, послаблений – після травм, у разі пухлин, неврологічної патології); оглянути нижньоампулярний відділ. Обстеження в положенні хворого навприсядки дозволяє оцінити стан середньоампулярного відділу ПК.

Щоб оцінити ступінь випадання ГВ, слід попросити пацієнта натужитися. Якщо випадання внутрішніх ГВ виявляється в пацієнта без натужування та вони не вправляються, це вказує на 3 ступінь випадання ГВ; якщо вузли не вправляються й за допомогою руки, – на 4 ступінь.

З якими патологіями варто проводити диференційну діагностику?

Клінічна картина геморою схожа з такою низки інших патологій. Зокрема, аноректальна кровотеча (виділення крові із заднього проходу) – типовий симптом не лише геморою, а й анальної тріщини, злоякісних і доброякісних новоутворень ПК й анального каналу, випадання слизової оболонки ПК, неспецифічного виразкового коліту, хвороби Крона, ендометріозу, травми ПК, солітарної виразки ПК.

Біль у ділянці заднього проходу ≠ геморой. Це типова ознака гострого/хронічного парапроктиту, пухлини ПК із перифокальним запаленням, хвороби Крона з періанальними ускладненнями, анальної тріщини, кокцигодинії (постійний біль у ділянці промежини, куприка).

Випадання (пролапс) характерне для випадання ПК (анального каналу), поліпа анального каналу, поліпа ПК, пухлини ПК, анальної тріщини.

Інформація для орієнтування під час диференційної діагностики геморою й інших патологій представлена в таблицях 1-5.

Ще одна патологія, з якою необхідно розрізняти геморой, – хвороба Бушке-Левенштейна. Проявляється розростаннями за типом «цвітної капусти» в ділянці промежини й заднього проходу.

При гострокінцевих конділомах обов'язково слід виконати обстеження на наявність ВІЛ і сифілісу.

Слід ураховувати схожість клініки геморою (хоч і меншою мірою) з такими патологіями: кандидоз промежини, гострий/хронічний контактний дерматит, псоріаз періанальної ділянки, стероїдний дерматит, радіодерматит, північноамериканський бластомікоз.

Переродження гемороїдальної тканини в злоякісну – рідкісне явище. Поєднання геморою й онкопатології пояснюється спільністю їх етіологічних чинників.

Як класифікують геморой?

Згідно з Національним класифікатором хвороб і споріднених проблем охорони здоров'я (НК 025:2019), геморой належить до хвороб органів травлення (К00-К93) й інших хвороб кишок (К55-К64):

- К64.0 Геморой першої стадії
- К64.1 Геморой другої стадії
- К64.2 Геморой третьої стадії
- К64.3 Геморой четвертої стадії
- К64.4 Залишкові гемороїдальні шкірні мітки
- К64.5 Періанальний венозний тромбоз
- К64.8 Інші неуточнені форми геморою
- К64.9 Геморой неуточнений
- О22.4 Геморой під час вагітності
- О87.2 Геморой у післяпологовому періоді.

Таблиця 1. **Диференційна діагностика геморою й анальної тріщини**

Схожі симптоми	Відмінності
Виділення крові	Виражений больовий синдром (у разі анальної тріщини)
Відчуття чужорідного тіла	Спазм сфінктера анального отвору (в разі анальної тріщини)
Больовий синдром (у разі гострого тромбозу ГВ)	Визначається дефект слизової оболонки, розташований переважно на 6, 12 год (уявного циферблата в положенні хворого на спині) ! У разі хронічного геморою вузли зазвичай розташовані в проєкції 3, 7 та 11 год

Таблиця 2. **Диференційна діагностика геморою та гострого парапроктиту**

Схожі симптоми	Відмінності
Відчуття чужорідного тіла	Підвищення температури тіла (до 38-39 °С)
Больовий синдром (у разі гострого тромбозу ГВ)	У рідкісних випадках у ділянці ураженої крипти з первинного отвору – виділення гною
	Різка болючість, інфільтрат із розм'якшенням у центрі

Таблиця 3. **Диференційна діагностика геморою та хронічного парапроктиту**

Схожі симптоми	Відмінності
Дискомфорт, свербіння в ділянці промежини	Хронічний парапроктит формується після самовільного чи хірургічного розкриття гострого парапроктиту
Відчуття вологості в ділянці промежини	Виділення гною
Відчуття чужорідного тіла в ділянці промежини	Рубцеві зміни на зубчатій лінії
	Ущільнення тканин у періанальній ділянці

Таблиця 4. **Диференційна діагностика геморою та гострокінцевих періанальних кондилом**

Схожі симптоми	Відмінності
Виділення крові	Вірус папіломи людини типів 6 та 11. Основний шлях передачі – статевий
Відчуття чужорідного тіла	Дрібні безболісні утворення до 1 см
Виділення слизу	Щільні бородавчасті гострі розростання рожево-коричневого кольору, що нагадують за формою цвітну капусту, розташовані на шкірі навколо заднього проходу та в анальному каналі
Свербіння	

Таблиця 5. **Диференційна діагностика геморою та злоякісних пухлин ПК, анального каналу**

Схожі симптоми	Відмінності
Виділення крові, слизу	Нетримання калу й газів
Відчуття чужорідного тіла в ПК	Пронос/діарея
	Виділення крові передує акту дефекації чи спостерігається змішування крові й калу, виділення слизу та гною (в разі геморою кров зазвичай яскраво-червоного кольору, за наявності новоутворень – синюшного, бордового)
	Хибні позиви до дефекації (тенезми)
	Горбисте, щільне, безболісне новоутворення, що кровоточить (під час контакту)

Чи має право сімейний лікар установлювати діагноз геморою та коли йому варто скерувати пацієнта до проктолога?

Компетенція сімейного лікаря – встановити попередній діагноз геморою за результатами виконаного обстеження, виключивши візуальні форми раку й інші захворювання. Необстежених / частково обстежених пацієнтів, а також хворих із підозрою на наявність злоякісної пухлини варто скерувати до проктолога для проктологічного огляду та до ендоскопіста з метою проведення колоноскопії.

У певних клінічних ситуаціях сімейний лікар виконує винятково роль диспетчера, що скеровує на лікування до профільних спеціалістів. Проте в разі геморою він повинен активно долучатися до ведення хворих, бути достатньо обізнаним, щоби призначити дієве симптоматичне лікування й полегшити стан пацієнта, поки той очікує на консультацію проктолога.

Участь сімейного лікаря в лікуванні пацієнта з гемороєм

Яка тактика лікування геморою наразі вважається оптимальною?

Зазвичай у разі геморою дотримуються поетапної тактики лікування:

- консервативна терапія;
- мініінвазивні втручання;
- оперативне лікування.

Консервативне лікування призначають тільки повністю обстеженим пацієнтам або частково обстеженим – тимчасово для полегшення стану до повного обстеження, а також у післяопераційному періоді.

Рекомендації щодо лікування геморою Європейського товариства колопроктологів (European Society of Coloproctology, 2019), на основі яких були розроблені національні настанови, вказують на необхідність призначення базової терапії в разі всіх стадій геморою.

Національні рекомендації Асоціації колопроктологів України щодо ведення пацієнтів із гемороєм можна завантажити в мобільному додатку «Компендіум Серв'є» (через App Store, Google Play).

Які саме кроки передбачені при базовій консервативній терапії?

Базова консервативна терапія передбачає комплекс заходів.

■ **Нормалізація роботи ШКТ** за допомогою дієти з великим умістом клітковини (>25 г/день) і збільшення споживання рідини до 2-3 л на день, але не одноразово та не за рахунок соків. Харчові волокна мають надходити у вигляді овочів і фруктів (бажано, щоби вони були термічно обробленими). Рекомендується здійснювати 5-6 прийомів їжі невеликими порціями, завершувати вживання їжі з відчуттям легкого голоду, уникати вживання алкоголю й гострих страв.

■ **Зміна поведінки в туалеті.** Сидіти на унітазі слід не під прямим кутом, а під кутом 35°, підставивши під ноги невеличкий стілець. Це змінює положення ПК і допомагає розслабити сфінктер, сприяє кращому відходженню калових мас. Рекомендована тривалість перебування в туалеті – до 3 хв, не слід натужуватися, а після акту дефекації необхідно обов'язково проводити гігієнічні процедури в зоні промежини.

■ **Модифікація стилю життя.** Потрібно уникати перевтоми, стресу, тривалого сидіння, кожні 30 хв перериваючи його виконанням фізичних вправ, і піднімання важких предметів (тільки плавно, стиснувши сідниці).

■ **Проведення теплих сидячих ванночок** (2-3 р/день), що зменшує дискомфорт і біль у ділянці промежини, усуває спазм сфінктера. Оптимальною є температура води ≤40-42 °С, тривалість – 3-15 хв. Можна чергувати гіпертонічні й антисептичні ванночки в тазику. Зручна альтернатива – теплий висхідний душ.

■ **Призначення лікарських засобів** – системних венотоніків, коротких курсів місцевих венотоніків (кремів і супозиторіїв), місцевих і системних аналгетиків. За наявності внутрішнього геморою краще застосовувати свічки та креми/мазі з аплікатором, зовнішнього – креми, мазі. Місцеві стероїди призначають, якщо спостерігаються виражені набряк, біль, кровотеча, пов'язані з гострим запаленням; місцеві анестетики – для знеболення; трибенозид – із метою усунення запального набряку; препарати вісмуту – як спосіб зупинити кровотечу.

Із метою полегшення анального дискомфорту спікер порадив використовувати гель ДетраКлін™ («Серв'є»). Він чинить охолоджувальний ефект, чим зменшує анальний дискомфорт, полегшує процес дефекації, сприяє загоєнню тканин.

Місцеве лікування слід здійснювати на тлі терапії системними венотоніками й поєднувати зі стратегією TONE.

Що являє собою стратегія TONE?

Науковці стверджують, що більшість пацієнтів уникнуть операції, якщо дотримуватимуться підходу TONE (Garg P., Singh P., 2017). Його суть викладена у вигляді мнемонічної фрази й розшифровується так:

- T – 3 хв на дефекацію;
- O – 1 р/день – оптимальна частота дефекації;
- N – не натужуватися;
- E – достатнє споживання клітковини.

Які із системних венотоніків мають достатню доказову базу щодо лікування геморою?

Дані доказової медицини свідчать про те, що серед великої кількості венотоніків мікронізована очищена флавоноїдна фракція – МОФФ (Детралекс®, «Серв'є») – має достатню кількість доказів щодо ефективності та безпеки в лікуванні пацієнтів із гемороєм.

Діюча речовина препарату Детралекс® – МОФФ – це комплекс активних речовин, з яких 90% – діосмін, а 10% – чітко дозована флавоноїдна формула, що містить гесперидин, ізоройфолін, лінарин, діосметин. Згідно з дослідженням PAYSANT (2008), кожна флавоноїдна фракція Детралексу має свій внесок і підвищує його ефективність. Завдяки синергізму 5 мікронізованих флавоноїдів Детралекс® забезпечує зменшення проникності судинної стінки та виходу плазми крові ефективніше, ніж простий діосмін. Завдяки технології мікронізації від компанії «Серв'є» розмір часток Детралексу зменшений до 1-5 мкм (Zupanets I. et al., 2018). Це забезпечує швидку, вдвічі вищу абсорбцію активної речовини після перорального застосування та кращу клінічну ефективність у порівнянні з простими/немікронізованими діосмінами (Garner, 2002; Amiel, 1992; Cospite, 1992).

Детралекс® чинить венотонічну й ангіопротекторну дії, зменшує розтяжність вен і веностаз, покращує мікроциркуляцію, знижує проникність капілярів і підвищує їхню резистентність, поліпшує лімфатичний дренаж, збільшуючи лімфатичний відтік, а також зменшує взаємодію лейкоцитів та ендотелію, адгезію лейкоцитів у посткапілярних венулах. Це знижує пошкоджувальну дію медіаторів запалення на судинну стінку. Саме завдяки такому комплексному патогенетичному

Продовження на стор. 38.

Геморой: відверта розмова на делікатну тему

За результатами Проктологічної online-школи

Продовження. Початок на стор. 36.

механізму дії Детралекс® ефективно зменшує симптоми й ознаки геморою та запобігає рецидивам.

Результати дослідження Cospite (1994) продемонстрували, швидке, з 2-го дня, зменшення анального дискомфорту, з 3-го – кровотечі в пацієнтів із гострим тромбозом ГВ, які приймали МОФФ (Детралекс®); також зазначено покращення самопочуття через 2 міс від початку терапії майже в 100% пацієнтів. Застосування МОФФ зменшувало ризик розвитку рецидивів геморою, а в разі виникнення – полегшувало їхній перебіг.

У нещодавньому систематичному огляді P. Sheikh і співавт. (2020) було показано, що 7-денна схема лікування пацієнтів із гострим гемороєм із призначенням МОФФ (4 дні по 3000 мг, 3 дні по 2000 мг) забезпечила достовірне зменшення кровотечі, кількості виділень з анального каналу, болю й покращувала загальний стан хворих. Також було встановлено, що призначення оригінальної МОФФ протягом 2 міс зменшувало кількість рецидивів геморою, їхню тривалість і тяжкість.

Ці докази було враховано при створенні національних рекомендацій Асоціації колопроктологів України щодо ведення пацієнтів із гемороєм, у яких експерти робочої групи рекомендують призначати оригінальну МОФФ для полегшення симптомів гострого тромбозу гемороїдальних вузлів, як підтримувальну терапію при хронічному геморої та після гемороїдектомії для зменшення симптомів у післяопераційному періоді (експертний висновок; https://hirurgiya.com.ua).

Які рекомендовані дози та тривалість застосування препарату Детралекс®?

У разі симптоматичного лікування гострого тромбозу ГВ схема така: по 1000 мг (1 таблетка) 3 р/день протягом перших 4 днів, потім – по 1000 мг 2 р/день іще 3 дні. При хронічному геморої Детралекс® 1000 мг призначається по 1 таблетці 1 р/день курсом 2-3 міс (Godeberge P., 1992; Misra M., 2000); іноді протягом року проводять 1-2 профілактичні курси.

Спікер зазначив, що після видалення ГВ та інших хірургічних втручань із приводу геморою Детралекс® призначають за схемою, рекомендованою для лікування гострого тромбозу ГВ (Astashov V., Timchenko D., 2014).

Для уникнення можливих побічних ефектів із боку ШКТ (нудоти, дискомфорту, діареї) рекомендується приймати Детралекс® під час їди.

Консервативна терапія не допомагає: що далі?

Наступний крок – мініінвазивне лікування геморою, спрямоване на:

- деструкцію кавернозної тканини (лігування ГВ латексними кільцями, кріодеструкція, ультразвукова деструкція ГВ);
- зменшення кровопостачання кавернозної тканини (інфрачервона фотокоагуляція, операція Лонго, прошивання гілок верхньої прямокишкової артерії під контролем ультразвуку з доплер-зондом);
- забезпечення комбінованої дії (склеротерапія, біполярна коагуляція, метод RAFAELO, лазерне лікування геморою).

До амбулаторних процедур відносять склеротерапію (недолік – часті ускладнення), інфрачервону фотокоагуляцію (забезпечує нетривалий ефект), лігування ГВ латексними кільцями (перелік показань до процедури обмежений). Порівняно нові методи – лазерна пластика геморою та метод RAFAELO (радіочастотний вплив на гемороїдальну тканину під місцевою анестезією). Усі перелічені втручання використовуються для лікування внутрішніх ГВ.

До стаціонарних процедур належать прошивання гілок верхньої прямокишкової артерії під контролем ультразвуку з доплер-зондом; операція Лонго; гемороїдектомія.

В Україні з-поміж малоінвазивних процедур найбільшого розповсюдження набуло латексне лігування ГВ. Однак у вітчизняних клініках успішно застосовується не лише ця процедура, а й усі перелічені методики.

Операція в пацієнтів із гемороєм – запорука успіху?

За наявності чітких показань, дотримання базового лікування, правильно виконаного втручання – так. Але потрібно пам'ятати, що, як і кожна операція, вона може мати ускладнення.

«Оперативні втручання не потрібно проводити профілактично. Пам'ятайте: найкраща операція – та, котру не виконали», – наголосив спікер.

Завершуючи свій виступ, Володимир Савич висловив сподівання на продовження освітнього проєкту, оскільки поза увагою залишилися такі важливі аспекти проблеми, як геморой у жінок, вторинний геморой, післяопераційне ведення сімейним лікарем пацієнтів із гемороєм.

Підготувала ***Олександра Марченко***

Огляд настанов Європейського товариства колопроктології щодо ведення гемороїдальної хвороби

Гемороїдальна хвороба (ГХ) залишається одним із найчастіших аноректальних розладів, а її поширеність коливається від 4,4 до 45% (Lohsiriwat V., 2012; Riss S. et al., 2012; Haas P.A., Haas G.P., 1990). У 2020 р. за участю Європейського товариства колопроктології (European Society of Coloproctology, ESCP) опубліковано нові настанови, створені з метою формування міжнародних мультидисциплінарних рекомендацій високої якості для діагностики та лікування ГХ. Настанови містять 6 розділів з описом симптомів, діагностики, класифікації, базового лікування, амбулаторних процедур, хірургічних втручань та особливих ситуацій. Ключові вказівки щодо ведення пацієнтів із ГХ надано у вигляді 34 рекомендацій, із повною версією котрих можна ознайомитися за посиланням https://www.escp.eu.com/images/guidelines/documents/ESCP-Guidelines-Haemorrhoidal-Disease-2019-02.pdf.

I. Симптоми, діагностика та класифікація базуються здебільшого на думці експертів.

1. Попередній діагноз ГХ установлюється на підставі анамнезу та клінічних проявів за умови виключення інших захворювань, як-от рак прямої кишки й неспецифічні запальні хвороби кишечнику (НЗХК).

2. Для виключення іншої аноректальної патології потрібно провести огляд і об'єктивне обстеження.

3. Діагностика, оцінка тяжкості ГХ і виключення іншої анальної патології потребують проведення візуалізаційних процедур із застосуванням жорсткого аноскопа, проктоскопа чи ректоскопа, що дають змогу оглянути весь анальний канал.

4. Якщо під час збору анамнезу чи об'єктивного обстеження виявлено найменші ознаки колоректального раку чи НЗХК, слід застосовувати відповідні (між) національні рекомендації щодо цих станів.

5. Об'єктивне обстеження проводять у лівому боковому положенні, що полегшує діагностику та створює комфорт для пацієнта. Альтернативами є літотомічне та коліно-ліктьове положення.

6. Після встановлення попереднього діагнозу ГХ можна розпочати базове лікування. Пацієнтів із рефрактерними симптомами варто скерувати на подальше лікування.

7. Для документації та класифікації ГХ найчастіше застосовують класифікацію Goligher, яка використовується й для індивідуального вибору оптимального варіанта терапії.

Нещодавно запропоновано інші класифікації, зокрема PATE, Single Pile Haemorrhoid Classification (Gaj F., Trecca A., 2007; Elbetti C. et al., 2015), але вони менш придатні для клінічного використання порівняно з класифікацією Goligher. Доказів щодо переваг однієї класифікації над іншою не знайдено.

II. Базове лікування. На амбулаторному етапі в пацієнтів можуть бути такі аноректальні симптоми, як кровотеча, біль, пролапс, свербіж та/або забруднення. Після встановлення діагнозу геморою та виключення колоректального раку чи НЗХК пацієнта необхідно насамперед заспокоїти, а також слід зазначити, що хірургічне лікування не є обов'язковим. Першим кроком у веденні всіх класів ГХ є поради та базове лікування, котре полегшує симптоми й запобігає випаданню, що включають вправи в туалеті, модифікацію дієти (високий уміст клітковини, достатнє споживання води, здорове харчування), а також місцеві фармакологічні засоби (насамперед флеботоніки з групи флавоноїдів). Важливо також впливати на очікування пацієнтів щодо контролю симптомів. Невід'ємною частиною базового лікування є стимуляція фізичної активності.

8. Слід заохочувати пацієнта до здорового способу життя, зокрема достатнього споживання води, здорового харчування та фізичної активності *(думка експертів).*

9. Доцільно порадити вправи в туалеті, котрі передбачають правильне положення тіла під час дефекації, уникнення тривалих актів дефекації чи напруження під час випорожнення *(думка експертів).*

10. Для полегшення симптомів і зменшення кровотечі можна розглядати застосування проносних засобів *(низький рівень доказів).*

Лише 1 систематичний огляд оцінював використання проносних засобів, як-от дієта з високим умістом клітковини, наповнювачі (висівки; ісфагула/псиліум – висівки подорожника блошиного); стимулювальні проносні (сенна, бісакодил) і пом'якшувальні засоби (рідкий парафін, олії насіння), осмотичні речовини (лактулоза, гідроксид магнію, сорбіт, лактитол). Огляд містив 7 рандомізованих клінічних досліджень (РКД), до котрих були залучені 378 пацієнтів (Alonso-Coello P. et al., 2005).

11. Флеботоніки сприяють зменшенню симптомів *(низький рівень доказів).*

Застосування флеботоніків аналізують 2 систематичні огляди: перший містить 14 РКД із залученням 1514 пацієнтів (Alonso-Coello P. et al., 2006), інший – 24 РКД, до котрих було залучено 2344 хворих (Perera N. et al., 2012).

12. Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) і ненаркотичні аналгетики можна призначати для усунення болю *(думка експертів).*

Немає наукових даних, які оцінювали би НПЗЗ, кортизон і його похідні для лікування геморою.

III. Амбулаторні процедури. За відсутності бажаного зменшення симптомів від базового лікування слід розглянути подальші процедури, що можна провести в амбулаторних умовах, – перев'язка резиновою смужкою (RBL), ін'єкційна склеротерапія (SCL) або інфрачервона коагуляція (IRC). Вони менш інвазивні, швидші та дешевші, а також дають меншу кількість та/або менш серйозні ускладнення. Проте пацієнтам із ГХ 3-4 ступенів і циркулярним випадінням можна проводити первинні хірургічні втручання – гемороїдектомію, степлерну гемороїдопексію (SH) або перев'язку гемороїдальної артерії під контролем доплерографії (DG-HAL) у поєднанні з мукопексією. Виправданим для геморою 3 ступеня з випадінням вважається повторне RBL. Однак за відсутності покращення після RBL і за умови циркулярного пролапсу часто необхідне хірургічне лікування. Амбулаторні процедури можна також проводити пацієнтам із ГХ 3-4 ступенів, коли первинна операція протипоказана чи є небажаною для пацієнта.

13. Для обрання амбулаторної процедури (RBL, SCL та IRC) слід проінформувати хворого та спільно приймати рішення, враховуючи переваги пацієнта, доступність процедур і можливість подальших процедур *(думка експертів).*

14. Проведення RBL показане пацієнтам із ГХ 1-3 ступенів; за потреби – повторно *(помірний рівень доказів).*

Лише 1 метааналіз порівнював RBL, IRC і SCL: 3 обсерваційні дослідження (ОД) порівнювали RBL із хірургічною гемороїдектомією, 6 ОД – ручну дилатацію з хірургічною гемороїдектомією, 1 РКД і 1 ОД – SCL з IRC, 1 РКД і 3 ОД – SCL із RBL і 3 РКД – RBL з IRC (MacRae H., McLeod R., 1997). Інший метааналіз (3 РКД, n=216) порівнював RBL із гемороїдектомією (Shanmugam V. et al., 1997). Два РКД, що загалом включали 105 пацієнтів, порівнювали RBL і SH (Shanmugam V. et al., 2010; Peng B. et al., 2003). 1 РКД за участю 372 пацієнтів порівнювало RBL і DG-HAL (Brown S. et al., 2016).

15. За кровоточивого геморою 1 ступеня доцільно використовувати IRC *(низький рівень доказів).*

П'ять РКД, що загалом включали 680 пацієнтів, порівнювали RBL та IRC (Ricci M. et al., 2008; Marques C. et al., 2006; Poen A. et al., 2000; Templeton J. et al., 1983; Ambrose N. et al., 1983).

16. Ін'єкційну SCL можна застосовувати для пацієнтів із ГХ 1-2 ступенів *(низький рівень доказів).*

Три РКД, які загалом включали 608 пацієнтів, порівнювали RBL і SCL (Kanellos I. et al., 2003; Gartell P. et al., 1985; Greca F. et al., 1981).

IV. Хірургічне лікування показане за відсутності ефекту від базової терапії та/або амбулаторних процедур, а також пацієнтам із ГХ 3-4 ступенів. До хірургічних методів відносять гемороїдектомію, SH та/або мукопексію з DG-HAL або без неї.

17. Для обрання хірургічного лікування необхідно проінформувати хворого та спільно приймати рішення, враховуючи переваги пацієнта, доступність процедур і можливість подальших процедур *(думка експертів).*

18. Застосування DG-HAL (у поєднанні з мукопексією) можливе в пацієнтів із ГХ 2-3 ступенів та/або за відсутності ефекту від амбулаторних процедур *(низький рівень доказів).* **Оскільки ефективність використання доплерографії є сумнівною, можна розглянути лише мукопексію** *(дуже низький рівень доказів).*

Два РКД оцінювали ефективність доплерографії в поєднанні з мукопексією та лікування під візуальним контролем із подальшою мукопексією (Aigner F. et al., 2016; Gupta P. et al., 2011). Два систематичні огляди порівнювали DG-HAL і SH: перший включав 28 досліджень, у т. ч. 6 РКД, і 2904 пацієнти (Pucheret P. et al., 2013), інший – 3 РКД і 150 хворих (Sajid M. et al., 2012). Мукопексію з DG-HAL і гемороїдектомію порівнював 1 метааналіз, який включав 4 РКД і 316 пацієнтів (Xu L. et al., 2016), та 1 РКД за участю 60 хворих (Bursics A. et al., 2004).

19. Застосування SH можливе в пацієнтів із ГХ 2-3 ступенів та/або за відсутності ефекту від амбулаторних процедур *(низький рівень доказів).*

20. Гемороїдектомію можна проводити пацієнтам із ГХ 2-3 ступенів або за відсутності покращення після амбулаторних процедур *(помірний рівень доказів).*

21. Гемороїдектомію можна проводити пацієнтам із ГХ 4 ступеня *(помірний рівень доказів).*

Гемороїдектомію та SH порівнювали в 3 метааналізах, 4 систематичних оглядах і 1 РКД (Nisar et al., 2004; Jayaraman et al., 2007, 2006; Tjandra, Chan, 2007; Burch et al., 2009; Giordano et al., 2009; Yang et al., 2013; Lee et al., 2013).

V. Особливі випадки.

Тромбований геморой. Аношкірне з'єднання містить зовнішнє гемороїдальне венозне сплетення, де можуть з'являтися періанальні тромбози чи гематоми, що супроводжуються сильним болем і набряком. У цих випадках тромбовані судини покриті шкірою та не супроводжуються випадінням слизової. Таке явище називають «періанальним тромбозом», що відрізняється від тромбованого геморою – іншого можливого ускладнення ГХ. Останнє з'являється на 2-4 стадіях. Ці настанови розглядають лише питання тромбованого геморою.

22. У разі тромбованого геморою після інформування хворого варто приймати спільне рішення на підставі переваг пацієнта, доступності процедур і можливості подальших процедур *(думка експертів).*

Дуже мало досліджень із високим рівнем доказовості вивчали цю проблему, не знайдено також жодного систематичного огляду, присвяченого такому ускладненню.

23. У пацієнтів із тромбованим гемороєм можна розглядати базову терапію – вправи, проносні засоби, НПЗЗ і ненаркотичні аналгетики *(думка експертів).* **Можна також розглядати призначення флеботоніків** *(дуже низький рівень доказів).* **В окремих випадках можна пропонувати хірургічне лікування** *(дуже низький рівень доказів).*

Продовження на стор. 40.

Огляд настанов Європейського товариства колопроктології щодо ведення гемороїдальної хвороби

Продовження. Початок на стор. 39.

Немає наукових даних, які оцінювали би НПЗЗ у лікуванні тромбованого геморою. Для контролю больового синдрому можна призначати аналгетики. Лише 1 РКД за участю 134 пацієнтів оцінювало ефективність пероральних флавоноїдів при гострих гемороїдальних кризах порівняно з плацебо (Giannini I. et al., 2015).

24. Хірургічні процедури (SH, гемороїдектомію) можна розглядати для лікування пацієнтів із тромбованим гемороєм (*дуже низький рівень доказів).*

Три РКД порівнювали SH і гемороїдектомію: перше випробування відбувалося за участю 80 пацієнтів (Lai H. et al., 2007), друге – 35 хворих (Brown S. et al., 2001), третє – 41 пацієнта (Wong J. et al., 2008).

Імунодефіцит. Пацієнти з ослабленим імунітетом мають високий ризик аноректального сепсису та поганого загоєння тканин після будь-якого втручання. Саме тому слід уникати операції чи проводити її лише після ретельного розгляду (Morandi E. et al., 1999). Перед будь-яким втручанням варто проводити антибіотикопрофілактику.

25. Амбулаторні процедури (в т. ч. RBL і SCL) вважаються безпечними в імунокомпрометованих пацієнтів, але для остаточного висновку бракує доказів *(дуже низький рівень доказів).*

Лише окремі дослідження оцінювали безпечність проведення SCL у пацієнтів із синдромом набутого імунодефіциту та ВІЛ-інфікованих. Одне ОД включало 22 пацієнти з ВІЛ, яким проведено SCL (Morandi E. et al., 1999), інше – 76 хворих із гемороєм, серед яких 36 були ВІЛ-позитивними (Scaglia M. et al., 2014). Ще 1 ОД оцінювало те, чи є ця процедура безпечною в окремих ВІЛ-інфікованих пацієнтів (Moore B., Fleshner P., 2001).

Вагітність. Через підвищення тиску в порожнині малого таза геморой загалом і тромбований геморой досить часто трапляються у вагітних, хоча їх поширеність точно не встановлена. За даними одного з досліджень, тромбований геморой з'являється у 8% жінок під час останнього триместру вагітності й у 20% одразу після пологів (Abramowitz L., 2008). Опитування 165 акушерів доводить, що 42% скеровують таких жінок до спеціалістів (Gaj F., Trecca A., 2006). Здебільшого після пологів спостерігається спонтанне зникнення симптомів. Отже, основною метою терапії є усунення гострих симптомів шляхом модифікації харчування та способу життя (Abramowitz L., 2011).

26. У вагітних і породіль можна розглядати призначення базисного лікування: послаблювальних і місцевих засобів, флеботоніків й аналгетиків *(думка експертів).*

Лише 1 огляд, який включав 2 дослідження та 150 вагітних, вивчав ефективність орального застосування флавоноїдів гідроксіетилрутозидів для покращення мікроциркуляції та венозної недостатності порівняно з плацебо (Quijano C., Abalos E., 2005). Два дослідження оцінювали ефективність комбінації кортикостероїда та місцевого анестетика Procto-foam-HC® у 292 вагітних (Ebrahimi N. et al., 2011; Vohra S. et al., 2009). Одне ОД за участю 495 вагітних порівнювало ефективність теплих сидячих ванн із додаванням 20 г комерційної солі 3 р/добу (n=284) з місцевим кремом, який містив анестетик і кортикостероїд і застосовувався 2 р/добу (Shirah B. et al., 2018).

27. Вагітним і породіллям із тромбованим гемороєм, які не відповідають на базисну терапію, можна пропонувати хірургічні процедури *(думка експертів).*

Лише 1 когортне дослідження оцінювало ефективність гемороїдектомії у 25 вагітних із ГХ (Saleeby R. et al., 1991).

Запальні захворювання кишечнику. Геморой нечасто трапляється в цій популяції пацієнтів (Lewis R., Maron D., 2010). Однак анальні проблеми можуть недооцінюватися через те, що основна увага зосереджена на інших проблемах, пов'язаних із цією патологією.

28. У пацієнтів із НЗХК можна розглядати амбулаторні процедури та/або хірургічне лікування за відсутності ознак активної хвороби *(думка експертів).*

Одне проспективне дослідження за участю 86 пацієнтів із хворобою Крона порівнювало амбулаторні та хірургічні втручання (D'Ugo S. et al., 2013). Інше ретроспективне дослідження (Cracco N., Zinicola R., 2014) включало 11 ретроспективних випробувань за участю 135 пацієнтів із НЗХК.

Опромінення. Променева терапія має важливу роль у лікуванні злоякісних пухлин, які з'являються в порожнині малого таза, а саме карциноми передміхурової залози, сечового міхура, прямої кишки та гінекологічних злоякісних пухлин.

29. Амбулаторні та/або хірургічні процедури загалом не можна розглядати в пацієнтів, які пройшли променеву терапію в ділянці таза *(думка експертів).*

У сучасній літературі немає доказів щодо наслідків лікування геморою в пацієнтів, які пройшли курси променевої терапії. Проте в окремих статтях зазначається, що хірургічне лікування в таких хворих може мати катастрофічні наслідки. Понад ¾ пацієнтів, які отримували променеву терапію тазової ділянки, мають гострі аноректальні симптоми та майже 20% страждають від радіаційного проктиту в пізній фазі (Hayne D. et al., 2001).

Порушення згортання крові. Основним методом лікування пацієнтів із порушеннями системи згортання крові є консервативні заходи.

30. У разі планування амбулаторної чи хірургічної процедури необхідно дотримуватися адекватних термінів відміни антикоагулянтів відповідно до національних настанов *(дуже низький рівень доказів).*

Один ретроспективний огляд ідентифікував 364 пацієнтів, яким на тлі антитромботичної терапії (АТ) проведено RBL (Nelson R., Thorson A., 2009). Одне контрольоване дослідження за участю 37 осіб із ГХ порівнювало результати SCL у пацієнтів на тлі АТ з тими, котрі не отримували АТ (Yano T. et al., 2013). Інше ретроспективне когортне дослідження порівнювало пацієнтів із симптоматичним гемороєм з АТ і без неї (n=36 і n=70 відповідно), котрим проводили DG-HAL (Atallah S. et al., 2016).

VI. Інші хірургічні втручання (закрита/відкрита гемороїдектомія, LigaSure® тощо).

31. Можна проводити як закриту, так і відкриту гемороїдектомію без застосування енергетичних пристроїв. Закрита гемороїдектомія супроводжується менш вираженими болем і кровотечею *(низький рівень доказів).*

Метааналіз, який включав 5 РКД і 318 пацієнтів, порівнював LigaSure® із закритою гемороїдектомією за Ferguson (Xu L. et al., 2015).

32. Хірургічні енергетичні пристрої (LigaSure® і Harmonic scalpel®) можна використовувати для гемороїдектомії *(низький рівень доказів).*

Один метааналіз, який включав 8 досліджень і 468 пацієнтів, порівнював гемороїдектомію з і без застосування Harmonic scalpel® (Mushaya C. et al., 2014).

33. Інші процедури (із застосуванням лазерної та радіочастотної абляції) можна використовувати чи розглядати *(низький рівень доказів).*

Три РКД, які загалом включали 160 пацієнтів, порівнювали наслідки інтрагемороїдальної коагуляції з використанням діодного лазера 980-нм із гемороїдектомією (Naderan M. et al., 2017; Maloku H. et al., 2014; Giamundo P. et al., 2011).

34. Ректальну резекцію з використанням степлерного пристрою (в т. ч. із трансанальною степлерною ректальною резекцією, STARR) не слід застосовувати для лікування геморою *(низький рівень доказів, знижений експертами).*

Три РКД, які загалом включали 691 пацієнта, порівнювали SH із процедурою STARR (Corsale I. et al., 2014; Zanella S. et al., 2014; Boccasanta P. et al., 2007). Одне РКД, яке включало 425 пацієнтів, порівнювало клінічні та функціональні результати STARR, що проводилося двома степлерами (Renzi A. et al., 2011).

Обговорення. Для геморою 1-2 ступенів методом вибору є RBL, оскільки після такого втручання спостерігається значно краща реакція порівняно з хворими, котрим проводили SCL та/або IRC. Окрім того, після застосування RBL спостерігається значно менша кількість рецидивів, аніж після SCL або IRC. Натомість IRC може бути процедурою першого вибору при лікуванні кровоточивого геморою 1 ступеня, оскільки супроводжується меншим болем і зумовлює менше ускладнень (Ambrose N. et al., 1983). При порівнянні RBL, IRC і SCL відзначено однакову частоту ускладнень (Walker A. et al., 1990; Johanson J., Rimm A., 1992; Charua Guindic L. et al., 2005). При геморої 3-4 ступенів методом вибору залишається гемороїдектомія, оскільки забезпечує більшу ефективність, аніж SH, особливо в пацієнтів із ГХ 4 ступеня (Watson A. et al., 2016).

Процедуру DG-HAL із мукопексією можна розглядати в пацієнтів із ГХ 2-3 ступенів. Однак ця техніка потребує подальшого вивчення. На сучасному етапі додатковий ефект доплерометрії є сумнівним, оскільки 2 дослідження продемонстрували значно більшу кількість ускладнень і позапланових післяопераційних подій у групі, де застосовувався такий метод, порівняно з групою, де проводили лише мукопексію (Aigner F. et al., 2016; Gupta P. et al., 2011).

На сьогодні опубліковано декілька національних настанов, включаючи рекомендації Американського хірургічного товариства колопроктології (Davis B. et al., 2018), а також італійські (Altomare D. et al., 2006) та французькі (Higuero T. et al., 2016) рекомендації щодо ведення ГХ, але загальна методологічна якість цих рекомендацій не є оптимальною. У більшості настанов не повідомляється про оглядові питання та методи формулювання рекомендацій. З ініціативи AGREE Enterprise вперше розроблено інструмент, який зменшує мінливість якості практичних настанов (Dans A., Dans L., 2010; Burls A., 2010; Brouwers M. et al., 2010). Саме такі інструменти застосовувалися для створення цих настанов (Collaboration A., 2003; Levin R., Ferrara L., 2011; Andrews J. et al., 2013).

Серед потенційних обмежень автори настанов указують на незначну роль пацієнтів у їх розробленні. Як членів GDG запрошено 2 пацієнтів, але вони не змогли відати жодного засідання. Розробники також попросили пацієнтів із Нідерландів, Великої Британії, Німеччини, Італії та Франції ознайомитися з фінальною версією та надати свої відгуки. Проте хворі не мали суттєвих коментарів, які могли би вплинути на зміни в настановах. У найближчому оновленні планується членство пацієнта в GDG, а до цих настанов додано окремий розділ інформації для хворого з описом різних методик.

До участі також запрошено всіх міжнародних представників ESCP. Більшість представників відповіли, що не займалися лікуванням ГХ або мають недостатньо досвіду для співпраці. За їхньою рекомендацією запрошено медичних працівників із глибоким розумінням ГХ та/або розробкою настанов за методом «сніжної кулі». Така стратегія дала змогу створити спеціальну групу експертів, обізнаних у цій галузі, хоча й у меншій кількості, ніж планувалося, що також можна вважати обмеженням.

Третім обмеженням є мінімальний огляд економічних аспектів, адже фінансове відшкодування для ГХ різне в різних країнах, тому складно зазначити оптимальний економічний варіант для кожної з них. Отже, вирішено додати огляд опублікованих економічних даних, що могло би допомогти вирішувати такі питання на місцевому рівні.

Четвертим обмеженням є те, що вибір оптимального методу лікування для кожної стадії ГХ залишається суперечливим через брак доказів високого рівня. Незважаючи на те що за останнє десятиліття проведено чимало досліджень, лише деякі з них мають високу якість. З'являються нові процедури, котрі часто мають низьку доказову базу. Це означає, що потрібні нові дослідження із суворішим дотриманням методології їх проведення й оцінки. Крім того, створення оптимальних настанов щодо лікування обмежує відсутність уніфікованих клінічних наслідків, методів оцінки та звітності, а також неможливість порівняння досліджень (Shanmugam V. et al., 2005; Shao W. et al., 2008; Simillis C. et al., 2015). Нещодавно у співпраці з ESCP було розроблено Основний набір клінічних наслідків (van Tol R. et al., 2019).

Окрім того, клініцисти та дослідники пропонують зважати на клінічний результат із погляду пацієнта, що може бути дуже корисним для прийняття рішень (Bredart A. et al., 2014; Black N., 2013; Marshall S. et al., 2006). Такий підхід забезпечує краще розуміння впливу терапії на якість життя хворого, що допомагає в обранні методики лікування (Wijsenbeek M. et al., 2016) та надає наукові докази для розроблення настанов з урахуванням точки зору пацієнта (Dirksen C., 2014; Barry C. et al., 2000; Kinnersley P. et al., 1999). Для розроблення таких інструментів оцінки запропоновано низку шкал оцінки тяжкості симптомів (Pucher P. et al., 2015; Nyström P.-O. et al., 2010; Watson A. et al., 2017; Rorvik H. et al., 2019), які не отримали широкого визнання в клінічних і дослідницьких колах, що може бути пов'язано з відсутністю надійної перевірки та/або надмірною складністю процедури. Із 2020 р. планується регулярне оновлення настанов (включно з усіма пошуковими запитами й оцінкою будь-яких досліджень, які відповідають тематиці).

За матеріалами: van Tol R.R., Kleijnen J., Watson A.J.M. et al. European Society of Coloproctology: guideline for haemorrhoidal disease. Colorectal Disease, 2020. The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. doi: 10.1111/codi.14975.

Переклала з англ. ***Ольга Королюк***

Ефективність екстракту насіння кінського каштану при гемороїдальній хворобі: патофізіологічне обґрунтування та доказова база

Медикаментозне лікування є дуже важливим для полегшення болю й інших симптомів гемороїдальної хвороби, в тому числі в до- та післяопераційному періодах у тяжких випадках з абсолютними показаннями до хірургічного втручання. При цьому важливо розуміти, що в патогенезі гемороїдальної хвороби задіяні численні механізми, такі як тромбоз гемороїдального вузла, запалення, оксидативний стрес, підвищення проникності судинної стінки, спазм внутрішнього сфінктера прямої кишки тощо. Саме тому лікування геморою має бути комплексним і в ідеалі включати лікарські засоби з багатофакторною дією. З огляду на це на особливу увагу лікарів заслуговує препарат ЕСКУЗАН® на основі екстракту насіння кінського каштану (ЕНКК), який впливає на основні патофізіологічні ланки гемороїдальної хвороби. Пропонуємо дайджест зарубіжних публікацій, присвячених застосуванню ЕНКК при гемороїдальній хворобі.

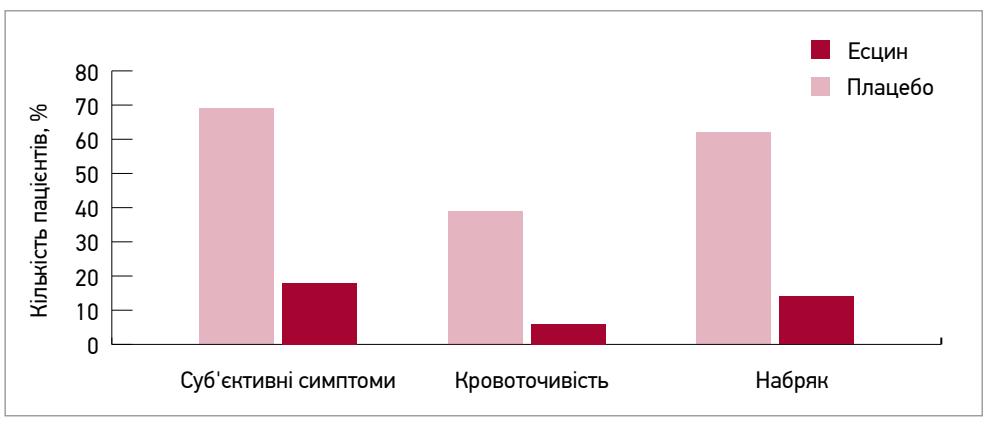


Рис. Зменшення вираженості суб'єктивних симптомів та об'єктивних ознак гемороїдальної хвороби після лікування есцином перорально чи плацебо (Pirard J. et al. Double blind study of reparil in proctology. Rev. Med. Liege, 1976)

Механізми дії, що забезпечують ефективність ЕНКК при гемороїдальній хворобі

Ethem Unal et al. Mechanisms of Action that Contribute to Efficacy of Aesculus hippocastanum (Aescin, Horse Chestnut) in Hemorrhoidal Disease: Pharmacokinetics and Therapeutic Profile. EC Pharmacology and Toxicology 6.10 (2018): 902-904.

Механізми дії ЕНКК, які забезпечують його ефективність у разі гемороїдальної хвороби, детально розглянуто в статті Ethem Unal і колег (2018).

Автори нагадують, що основним активним компонентом ЕНКК є есцин, який представляє собою суміш тритерпенових сапонінів. Саме він забезпечує потужну протинабрякову, протизапальну, флеботонічну, капіляро- та венопротекторну дії ЕНКК. Окрім того, ЕНКК містить біофлавоноїди (кверцетин і кемпферол), проантоціанідин А2 та кумарини (фраксин й ескулін), які посилюють активність есцину.

Зазначені ефекти есцину реалізуються через низку молекулярно-клітинних механізмів. Так, його флеботонічна та протинабрякова дії опосередковані покращенням чутливості кальцієвих каналів судинної стінки, що сприяє підвищенню тонусу вен та артерій і зменшенню судинної проникності. Крім того, есцин стимулює вивільнення простагландину F2, який має антагоністичний вплив щодо таких вазодилататорів, як гістамін і серотонін.

Протизапальна дія есцину реалізується через сенсибілізацію іонних каналів, запобігання вивільненню фосфоліпази А2, відповідальної за утворення попередників прозапальних медіаторів, і пригнічення активації й адгезії нейтрофілів.

Есцин інгібує лізосомальні ферменти еластазу й гіалуронідазу, котрі беруть участь у руйнуванні протеогліканів – ключових складників ендотелію капілярів і позасудинного матриксу. Завдяки цьому есцин сприяє зміцненню судинної стінки та зменшенню її проникності.

В експериментальних дослідженнях есцин продемонстрував проапоптотичну активність, що має важливе значення для звільнення від пошкоджених клітин у середовищі запалення.

Зрештою, не тільки есцин, а й інші компоненти ЕНКК (біофлавоноїди, проантоціанідин А2, кумарини) мають антиоксидантні властивості, а отже, зменшують вираженість окислювального стресу та перекисного окислення ліпідів, які відіграють суттєву роль у патогенезі гемороїдальної хвороби.

Есцин у лікуванні гемороїдальної хвороби: терапевтичний профіль

Sirtori C.R. Aescin: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic profile. Pharmacol. Res. 2001 Sep; 44 (3): 183-93.

Доказову базу ефективності та безпеки есцину при різних венозних захворюваннях розглянув у своїй публікації Cesare R. Sirtori. Щодо гемороїдальної хвороби автор наводить результати подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження J. Pirard і співавт., у якому оцінювали ефективність і безпеку есцину у 80 пацієнтів із гострим симптоматичним гемороєм.

Учасники випробування були рандомізовані у дві групи: для отримання 40 мг есцину тричі на день або плацебо. Курс лікування тривав до 2 міс залежно від відповіді на терапію. Ефективність терапевтичного втручання оцінювали за допомогою опитування хворих і ректоскопічного обстеження. Для аналізу були доступні дані 38 учасників групи есцину та 34 – групи плацебо.

Після завершення лікування в групі есцину 81,6% пацієнтів повідомили про значне зменшення вираженості суб'єктивних скарг порівняно з 32,4% у групі плацебо. Ректоскопія виявила помітне зниження кровоточивості в 94,8% учасників групи есцину та 61,8% пацієнтів групи плацебо, набряку – у 86,9% і 38,3% відповідно ($p<0,01$) (рис.). Про поліпшення симптомів пацієнти повідомляли в середньому через 6 днів лікування, ендоскопічні ознаки покращення було зафіксовано через 2 тиж терапії. Усі учасники дослідження добре переносили лікування, що свідчить про високу безпеку есцину.

У своєму огляді C.R. Sirtori присвятив чималу увагу профілю безпеки есцину. Він зазначає, що в контрольованих дослідженнях частота побічних реакцій у разі тривалого прийому есцину з метою лікування хронічної венозної недостатності варіювала від 0,9 до 3,0%. Переважно це були легкі небажані явища, зокрема гастроінтестинальні симптоми, запаморочення, головний біль і свербіж. У великому німецькому обсерваційному дослідженні про побічні явища повідомили лише 0,6% пацієнтів, а в спеціально спланованих дослідженнях за участю добровольців не було виявлено негативного впливу препарату на функцію нирок. Отже, на сьогодні есцин визнано високобезпечним флеботропним препаратом.

Біодоступність та ефективність есцину: форма випуску має значення

Ezberci F. et al. Aesculus Hippocastanum (Aescin, Horse Chestnut) in the Management of Hemorrhoidal Disease: Review. Turk. J. Colorectal. Dis. 2018; 28: 54-57.

На такому важливому аспекті, як фармакокінетика есцину, у своєму огляді зупинилися Fikret Ezberci зі співавт. Вони зазначають, що ефективність місцевих лікарських засобів для лікування геморою (кремів, мазей і супозиторіїв) є дискутабельною. **Найчастіше при гемороїдальній хворобі есцин застосовують перорально в дозі 100-150 мг/добу, розподіленій на два прийоми. При загостреннях дозу можна безпечно подвоїти.**

Поряд із цим автори наголошують на перевазі пероральних препаратів есцину пролонгованої дії, адже це забезпечує підтримання терапевтичної концентрації в крові протягом тривалішого часу порівняно з твердими лікарськими формами зі звичайним вивільненням. Так, період напіввиведення есцину після прийому таблеток зі звичайним вивільненням становить 6-8 год, натомість у пролонгованих – близько 17 год. Ба більше, при прийомі препарату есцину пролонгованої дії рівень діючої речовини в крові, вищий за 5 нг/мл, що вважається терапевтичною концентрацією, зберігався навіть через 24 год після останнього прийому. Препарати есцину пролонгованої дії можна безпечно та без шкоди для ефективності приймати лише двічі на добу.

ЕСКУЗАН® – сучасний венотонік на основі ЕНКК

Отже, ЕНКК має потужні протинабрякові, протизапальні, антиоксидантні, флеботонічні, вено- та капіляропротекторні властивості, що було доведено в багатьох експериментальних і клінічних дослідженнях.

На українському фармацевтичному ринку ЕНКК представлений, зокрема, препаратами «Еспарма ГмбХ», Німеччина – ЕСКУЗАН® КРАПЛІ та ЕСКУЗАН® ЛОНГ капсули пролонгованої дії. Слід зауважити природне походження есцину в препараті ЕСКУЗАН®, що є запорукою його високої терапевтичної активності й безпеки. Рекомендовані дози венотоніка ЕСКУЗАН® у вигляді крапель дорівнюють 12-15 крапель тричі на добу, у вигляді капсул пролонгованої дії – 1 капсула двічі на добу. Тривалість лікування становить від 2 тиж до 2-3 міс. Висока ефективність і відмінна переносимість роблять препарат ЕСКУЗАН® цінним інструментом у лікуванні різноманітних захворювань венозної системи, в тому числі гемороїдальної хвороби.

Підготував ***В'ячеслав Килимчук***

VICTOZA®

ВІКТОЗА® ліраглутид

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

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

Для пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу 2019 ADA***/EASD консенсус рекомендує арГПП-1 з доведеним серцево-судинними перевагами[3]

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

Реєстраційне посвідчення UA/12124/01/01, Наказ МОЗ України № 341 від 29.03.2017. **Склад:** діюча речовина: liraglutide; 1 мл розчину містить 6 мг ліраглутиду — аналога людського глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), виробленого за допомогою технології рекомбінантної ДНК в Saccharomyces cerevisiae. Одна попередньо заповнена шприц-ручка містить 18 мг ліраглутиду в 3 мл; допоміжні речовини: натрію гідрофосфат дигідрат, пропіленгліколь, фенол, натрію гідроксид, кислота хлористоводнева, вода для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті, аналоги глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1). Код АТХ A10BJ02. **Показання.** Препарат Віктоза® застосовують для лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету II типу у дорослих як доповнення до дієти та фізичних вправ: - у монотерапії, коли застосування метформіну вважається недоцільним через непереносимість або протипоказання; - у комбінації з іншими засобами для лікування діабету. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до інших компонентів препарату, які вказані у списку допоміжних речовин. **Спосіб застосування та дози.** Для поліпшення переносимості з боку шлунково-кишкового тракту початкова доза — 0,6 мг ліраглутиду на добу. Через як мінімум 1 тиждень дозу слід підвищити до 1,2 мг. У деяких пацієнтів очікується поліпшення після збільшення дози з 1,2 мг до 1,8 мг і, грунтуючись на відповіді на лікування, для подальшого поліпшення контролю глікемії через як мінімум 1 тиждень лікування дозу можна підвищити до 1,8 мг. Добова доза вище 1,8 мг не рекомендується. Лікарський засіб Віктоза® можна застосовувати додатково до вже застосовуваної терапії метформіном або комбінацією метформіну і тіазолідиндіону. При цьому дози метформіну і тіазолідиндіону, що застосовуються, можуть залишатися незміненими. Препарат Віктоза® можна застосовувати додатково до вже застосовуваної терапії сульфонілсечовиною, комбінацією метформіну і сульфонілсечовини або інсуліном. При одночасному застосуванні Віктози® та сульфонілсечовини або інсуліну дозу сульфонілсечовини або інсуліну слід зменшити для того, щоб знизити ризик розвитку гіпоглікемії. **Спосіб введення.** Віктозу® не можна вводити внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Препарат Віктоза® вводять 1 раз на добу у будь-який час незалежно від прийому їжі. Його можна ввести підшкірно в ділянку передньої черевної стінки, стегна або плеча. Місце і час ін'єкцій можна змінювати без корекції дози. Проте бажано вводити препарат Віктоза® приблизно в один і той же найбільш зручний час дня. **Побічні реакції.** У ході п'яти великих тривалих клінічних досліджень фази 3а більше 2500 пацієнтів отримували препарат Віктоза® окремо або його комбінацію з метформіном, з глімепіридом (з метформіном або без), сульфонілсечовиною (з метформіном або без) або з метформіном + розиглітазоном. Найбільш частими побічними ефектами протягом клінічних досліджень були розлади органів травлення, серед яких дуже часто зустрічалися нудота і діарея, часто – блювання, запор, біль у черевній порожнині і диспепсія. На початку лікування шлунково-кишкові розлади зустрічаються частіше, проте при продовженні лікування їх вираженість протягом декількох днів або тижнів зазвичай знижується. Також часто відзначалися головний біль і назофарингіт. Крім того, часто виникала гіпоглікемія, а при лікуванні препаратом Віктоза® одночасно з сульфонілсечовиною – дуже часто. Випадки тяжкої гіпоглікемії перш за все спостерігалися при комбінованому лікуванні з сульфонілсечовиною. Далі наведено перелік побічних реакцій, зареєстрованих протягом довготривалих клінічних досліджень фази 3а дослідження LEADER® (довготривале кардіоваскулярне дослідження), а також на основі спонтанних повідомлень, одержаних після виведення препарату на ринок. Частоту всіх побічних реакцій розраховано згідно з частотою поширеності в клінічних дослідженнях фази 3а. Оцінку частоти виникнення побічних ефектів проводили за такою шкалою: дуже часто (≥ 1/10), часто (від ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (від ≥ 1/1000 до < 1/100), рідко (від ≥ 1/10000 до < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000), невідомо (не можна оцінити на підставі наявних даних). У кожній групі побічні ефекти наведені в порядку зниження їх серйозності. Порушення метаболізму і живлення: часто – гіпоглікемія, анорексія, зниження апетиту; нечасто – зневоднення*. Розлади нервової системи: часто – головний біль, запаморочення. Розлади травної системи: дуже часто – нудота, діарея; часто – блювання, диспепсія, біль у верхньому відділі черевної порожнини, запор, гастрит, метеоризм, здуття живота, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, дискомфорт у шлунку, зубний біль, рідко – кишкова непрохідність; дуже рідко – (панкреатит, в тому числі некротичний панкреатит). Розлади серцево-судинної системи: часто – підвищення частоти серцевих скорочень (ЧСС). Розлади імунної системи: рідко – анафілактичні реакції. Інфекції та інвазії: часто – назофарингіт, бронхіт. Загальні розлади та стан місця введення: часто – втома, реакції в місцях ін'єкцій; нечасто – нездужання. Розлади функції нирок та сечовивідних шляхів: нечасто – гостра ниркова недостатність, порушення функції нирок. Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин: часто – висипання; нечасто – кропив'янка, свербіж. Розлади з боку печінки та жовчних проток: нечасто – жовчнокам'яна хвороба, холецистит. Лабораторні дослідження: часто – підвищений рівень ліпази*, підвищений рівень амілази*. *Дані клінічних досліджень фази 3b та 4, в яких вони вимірювались. **Термін придатності.** 30 місяців. Після першого застосування –1 місяць. **Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати в холодильнику (2°C – 8°C) подалі від морозильної камери. Не заморожувати. Після першого застосування зберігати при температурі нижче 30°C або в холодильнику (2°C – 8°C). Не заморожувати. Для запобігання дії світла зберігати шприц-ручку із закритим ковпачком. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** A/T Ново Нордіск, Данія / Novo Nordisk A/S, Denmark. Дата останнього перегляду 30.01.2019. # Інформацію подано скорочено. Будь-ласка, ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу перш ніж застосовувати або призначити препарат. Представлена інформація призначена виключно для спеціалістів охорони здоров'я, а також для поширення на конференціях, симпозіумах, семінарах з медичної тематики.

Література

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

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

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

novo nordisk®**

VICTOZA® *** ВІКТОЗА® ліраглутид

UKR.VIC.10.10.2019

Контроль глікемії та зниження маси тіла – ключові складові лікування пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу

Зростання поширеності ожиріння та цукрового діабету (ЦД) 2 типу – провідні загрози для громадського здоров'я в усьому світі. На частку ожиріння припадає 80-85% ризику ЦД 2 типу (Medical Research Council, 2015). Із метою означення комбінації ожиріння, інсулінорезистентності, метаболічного синдрому та ЦД доктором Francine Kaufman було навіть запропоновано окремий термін – diabesity, що поєднує поняття діабету (diabetes) та ожиріння (obesity) (Chauhan H., 2012).

Запобігання набиранню ваги та зменшення маси тіла, навіть незначне (5%), здатні знизити ймовірність розвитку ускладнень діабету, а також загальний кардіоваскулярний ризик пацієнтів із ЦД 2 типу (Scheen A.J., Van Gaal L.F., 2014; Wing R.R. et al., 2011). В учасників програми Diabetes Prevention Program, які зменшили масу тіла на 5,6 кг за 2,8 року, відносний ризик розвитку ЦД 2 типу знизився на 58%, а застосування метформіну зменшило цей показник лише на 31% (Knowler W.C. et al., 2002). І навпаки, збільшення маси тіла під час протидіабетичного лікування є несприятливим і часто може бути причиною відтермінування необхідної інтенсифікації терапії (Ross S.A., 2013). Різні класи протидіабетичних препаратів по-різному впливають на масу тіла. Зокрема, тіазолідиндіони, препарати сульфонілсечовини, глініди й інсулін сприяють її збільшенню, а агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1) та інгібітори натрій-глюкозного котранспортера-2 (ІНГКТ-2) – зменшенню (Garber A.J. et al., 2018). У провідних сучасних рекомендаціях із лікування ЦД 2 типу зазначається, що для терапії хворих із надмірною масою тіла чи ожирінням слід обирати медикаменти, котрі сприяють її зниженню або хоча б є нейтральними щодо неї (Davies M.J. et al., 2018).

Актуальність питання контролю глікемії та зменшення маси тіла в лікуванні пацієнтів із ЦД 2 типу складно переоцінити. Саме цим аспектам діабетології було присвячено численні виступи провідних вітчизняних спеціалістів на онлайн-конференціях цього сезону.

Завідувачка кафедри ендокринології Івано-Франківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Надія Василівна Скрипник виступила з доповіддю «Сучасні підходи до лікування пацієнта з ЦД 2 типу», проілюструвавши свій виступ цікавим клінічним випадком.

За оцінками та прогнозами експертів, поширеність ЦД у віковій групі 20-79 років стрімко зростає; до 2040 року сумарна кількість хворих на ЦД зросте до 642 млн, 578 млн з яких становитимуть пацієнти з ЦД 2 типу. Паралельно відбуватиметься також збільшення кількості осіб із надмірною масою тіла чи ожирінням, у т. ч. дітей, що, ймовірно, є ключовим чинником зростання кількості хворих на діабет.

Клінічний випадок: пацієнтка К., 44 роки, скаржиться на підвищення цукру крові до 15,0 ммоль/л, підвищення артеріального тиску (АТ) до 160/95 мм рт. ст., виражену слабкість, пітливість, надмірну вагу (маса тіла – 131 кг), оволосіння обличчя та середньої лінії живота, а також навколо ареол, порушення менструального циклу, пригнічення настрою, апатію. В анамнезі – ЦД (діагностовано близько 3 років тому), діабетична непроліферативна ретинопатія, дисліпідемія, синдром полікістозних яєчників, операція щодо кісти яєчника, гіпертонічна хвороба 2 ступеня, хронічна хвороба нирок (ХХН) 1 ступеня. Індекс маси тіла (ІМТ) – 45,0 кг/м^2, окружність талії – 146 см, глікемічний профіль – 10,2-11,4-8,6-12,5 ммоль/л, АТ на момент огляду – 147/86 мм рт. ст. Пацієнтка не курить, веде малорухливий спосіб життя. Обтяжена спадковість: мати хворіла на ЦД 2 типу та перенесла інсульт. Під час проведення дуплексного обстеження брахіоцефальних артерій виявлено атеросклеротичне ураження зі стенозом до 45%. Дані лабораторних аналізів: глікований гемоглобін (HbA_{1c}) – 8,1%, інсулін крові – 44,4 мкОд/мл, С-пептид – 5,05 пг/мл (норма – 0,9-7,1 пг/мл), індекс HOMA – 10,25, лептин крові >100 нг/мл (норма – 3,63-11,09 нг/мл), загальний холестерин (ЗХС) – 5,7 ммоль/л, холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) – 3,2 ммоль/л, холестерин ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) – 0,9 ммоль/л, аспартатамінотрансфераза (АСТ) – 32 Од, аланінамінотрансфераза (АЛТ) – 56 Од, розрахована швидкість клубочкової фільтрації – 94 мл/хв/1,73 м^2, альбумінурія – 44 мг/добу; тиреотропний гормон, Т4 вільний, пролактин, тестостерон загальний – норма. Гіпоглікемії відсутні. На електрокардіограмі ритм синусовий, правильний, ознаки гіпертрофії лівого шлуночка. Наразі приймає метформін 2000 мг/добу, еналаприл 10 мг/добу, аторвастатин 10 мг/добу. Повний діагноз пацієнтки мав такий вигляд: «ЦД 2 типу, середнього ступеня тяжкості в стадії декомпенсації. Інсулінорезистентність. Лептинорезистентність. Діабетична непроліферативна ретинопатія. ХХН 1 ступеня. Діабетична нефропатія. Альбумінурія. Жирова хвороба печінки. Неалкогольний діабетичний стеатоз (стеатогепатит). Ендокринно-обмінне ожиріння 3 ступеня. Дисліпідемія. Гіпертонічна хвороба 2 ступеня. Синдром полікістозних яєчників. Порушення менструального циклу. Гірсутний синдром. Метаболічний синдром. Атеросклероз».

Таких пацієнтів слід вести відповідно до рекомендацій Європейської асоціації з вивчення діабету й Американської діабетичної асоціації (2019). Варто зауважити, що парадигма лікування ЦД за останні 10 років дуже змінилася; від глюкозоцентричного підходу ми перейшли на пацієнт-орієнтований. Так, за атеросклеротичного серцево-судинного захворювання (ССЗ) препаратом першої лінії є метформін. Як препарати другої лінії можуть застосовуватися арГПП-1. Препарати цієї групи доцільно призначати й у разі переконливої потреби в мінімізації набрання маси тіла чи в її зниженні. Відповідно до стандартів лікування ЦД, виданих Американською діабетичною асоціацією (2020), під час обрання препарату другої лінії слід керуватися оцінкою встановлених ССЗ, ХХН або серцевої недостатності. В осіб із високим рівнем кардіоваскулярного ризику зі встановленим ЦД 2 типу рішення щодо лікування арГПП-1 або ІНГКТ-2 для зниження ризику значущих кардіоваскулярних подій, серцевої недостатності, серцево-судинної смерті чи прогресування ХХН слід розглядати незалежно від вихідного рівня HbA_{1c} або індивідуалізованої цілі цього показника.

У прийнятих у Парижі перших спільних ендокринологічно-кардіологічних рекомендаціях Європейської асоціації з вивчення діабету та Європейського товариства кардіологів (2019) зазначається, що пацієнтам із ЦД і встановленими ССЗ атеросклеротичного генезу, а також високим / дуже високим кардіоваскулярним ризиком, які не приймають метформін, необхідно розпочинати лікування з арГПП-1 або ІНГКТ-2, а в разі недосягнення цільового HbA_{1c} необхідно додати метформін. Аналогічним хворим, які приймали метформін, варто додати до лікування арГПП-1 або ІНГКТ-2, а в разі недосягнення цільового HbA_{1c} – інший препарат із цих класів (потрійна терапія).

Згідно з настановами Європейського товариства кардіологів, ліраглутид рекомендований пацієнтам із ЦД 2 типу та ССЗ для зниження ризику смертності, а також значущих кардіоваскулярних подій.

Отже, пацієнтці притаманні типові ознаки, за наявності котрих доцільно призначати арГПП-1: HbA_{1c} >7%, діагностоване ССЗ атеросклеротичного генезу, ІМТ ≥30 кг/м^2, високий / дуже високий кардіоваскулярний ризик. У такому випадку потрібно призначити ліраглутид (Віктоза®, «НовоНордіск») дозою 1,8 мг.

Багатогранний механізм дії ГПП-1, а отже, й арГПП-1 включає пригнічення синтезу глюкози та ліпогенезу *de novo* в печінці, посилення чутливості тканин до інсуліну, сповільнення евакуації їжі зі шлунка, зниження апетиту, підвищення біосинтезу інсуліну, зниження глюкозозалежної секреції глюкагону, посилення проліферації β-клітин підшлункової залози, зменшення їх апоптозу, кардіо- та нейропротекцію. Мережевий метааналіз, у якому було порівняно зниження HbA_{1c} щодо вихідного рівня, з'ясував, що Віктоза® дозою 1,2 мг зменшує цей показник на 1,02%, а дозою 1,8 мг – на 1,18%. Ці результати перевищують зниження HbA_{1c} на тлі застосування плацебо, канагліфлозину 300 мг (0,79%), дапагліфлозину 10 мг (0,37%), емпагліфлозину 25 мг (0,61%) і ситагліптину 100 мг (0,58%).

Контроль маси тіла при ЦД 2 типу – другий за важливістю після контролю HbA_{1c} аспект лікування; її зниження на 5-10% сприяє нормалізації АТ, толерантності до глюкози, ліпідного профілю крові. За допомогою низки досліджень LEAD (LEAD 1-6) доведено, що застосування ліраглутиду як монотерапії чи додавання його до інших цукрознижувальних засобів забезпечує достовірне зменшення маси тіла (порівняно з контрольною групою). Монотерапія ліраглутидом дозою 1,2 мг сприяла зниженню маси тіла на 2,1 кг, а дозою 1,8 мг – на 2,5 кг. Механізм впливу арГПП-1 на зниження маси тіла має потрійний характер: вплив на травну систему полягає в сповільненні спорожнення шлунка та зменшенні секреції пепсину, вплив на гіпоталамус – у посиленні відчуття насичення та зниженні споживання енергії, а вплив на жирову тканину – в зменшенні кількості вісцерального жиру.

Крім того, ліраглутид зменшує ЗХС і ХС ЛПНЩ вираженіше за такі препарати, як розиглітазон (у серії досліджень LEAD на тлі прийому цього препарату зазначені показники навіть зростали), глімепірид, інсулін гларгін, ексенатид.

Лікування згаданої хворої було змінено та включало такі компоненти: метформін 2000 мг/добу, Віктоза® (0,6 мг/добу підшкірно, через 1 тиж – 1,2 мг/добу, через 1 тиж – 1,8 мг/добу тривало), валсартан 160 мг/добу, розувастатин 20 мг/добу. Через 4 міс лікування лабораторні показники значно покращилися: HbA_{1c} – 7,1%, глікемічний профіль – 6,2-8,4-9,4-6,5 ммоль/л, лептин крові – 52,6 нг/мл, ЗХС – 5,2 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – 2,6 ммоль/л, ХС ЛПВЩ – 1,2 ммоль/л, АСТ – 24 Од, АЛТ – 36 Од. Пацієнтка схудла на 12 кг, АТ становив 130/75 мм рт. ст.

Професор Н.В. Скрипник підсумувала, що ліраглутид – це сила трьох ефектів: зниження глюкози, зменшення маси тіла та мінімізація кардіоваскулярних ризиків.

Доцент кафедри ендокринології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук Надія Миколаївна Жердьова у своєму виступі також навела цікавий клінічний випадок пацієнта А., 1975 року народження, в якого вперше діагностували ЦД 2 типу.

Основні клініко-лабораторні параметри хворого були такими: зріст – 172 см, маса тіла – 167 кг, ІМТ – 56,6 кг/м^2, HbA_{1c} – 8,0%, індекс HOMA – 7,4, лептин – 25,39 нг/мл, тестостерон – вільний 2,03 нмоль/л (норма – 8,04-28,10 нмоль/л), кортизол у добовій сечі – норма. Скарги на підвищений АТ, слабкість, біль у кінцівках, затерпання кінцівок. Протягом 2 років спостерігається в уролога щодо безпліддя, вводить препарати тестостерону. За порадою невропатолога (консультація стосовно затерпання кінцівок) звернувся до ендокринолога.

У пацієнта, безперечно, наявна інсулінорезистентність. Такому феномену властиві 4 рівні; в разі останнього рівня пацієнти втрачають контроль над власним апетитом, що спричиняє поглиблення ожиріння, а отже, прогресування метаболічних розладів. Підвищений АТ, який спостерігається в цього хворого, є наслідком морбідного ожиріння, оскільки адипоцити здатні виробляти мінералокортикоїди, активуючи ренін-ангіотензин-альдостеронову систему. Можна сказати, що центральною проблемою пацієнта є саме ожиріння, оскільки ним опосередковані високий АТ, розлади сперматогенезу, а також метаболічні зміни (певною мірою). Ожиріння, інсулінорезистентність і ЦД 2 типу являють собою своєрідне хибне коло. 80% пацієнтів із ЦД 2 типу мають надмірну масу тіла чи ожиріння, а при перевищенні ідеальної маси тіла на 35-40% чутливість тканин до інсуліну знижується приблизно на 40%.

На жаль, великою проблемою є відсутність сприйняття ожиріння як захворювання: такий стан вважають хворобою лише 68% хворих і 88% лікарів. Часто вузькі спеціалісти лікують лише «свій» вузькопрофільний патологічний стан, не звертаючи уваги на фонове захворювання та не встановлюючи ожиріння як діагноз.

Зазначений пацієнт близько 20 років тому вже відзначав збільшення маси тіла та мав кілька невдалих спроб її зниження, проте категорично відмовився від метаболічної хірургії. Згодом було погоджено лікування за допомогою арГПП-1 (Віктоза®, «НовоНордіск»), яке швидко продемонструвало ефект: знизився АТ, нормалізувалися глікемія й індекс HOMA, дещо підвищився вміст тестостерону, зменшилася маса тіла. Під час локдауну через коронавірусну інфекцію пацієнт продовжив лікування Віктозою в дозі 1,8 мг/добу

Продовження на стор. 44.

Контроль глікемії та зниження маси тіла – ключові складові лікування пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу

Продовження. Початок на стор. 43.

й навіть за наявності підвищеного ризику набрання маси тіла при перебуванні вдома зберіг попередні показники. Слід зауважити, що під час карантинних заходів, коли пацієнт не може отримати очну консультацію лікаря в будь-який час, доцільно призначати максимально безпечну терапію, тобто препарати, що не спричиняють гіпоглікемій.

В обговоренні цього клінічного випадку брав участь завідувач кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії медико-психологічного факультету Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор Олег Созонтович Чабан. Професор зауважив, що велике значення має контакт із пацієнтом, а також встановлення стосунків між хворим і лікарем на основі позитивних емоцій. Застосування негативних емоцій («залякування» пацієнтів) є високоефективним на перших етапах спілкування, проте в довгостроковій перспективі такі хворі уникають свого лікаря та стають тривожними.

Завідувачка відділення клінічної ендокринології та вікової ендокринології ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» (м. Харків), доктор медичних наук, професор Оксана Олегівна Хижняк на Українському ендокринологічному практикумі представила доповідь, присвячену оптимізації лікування пацієнтів із ЦД 2 типу та підвищеною масою тіла.

На початку свого виступу професор О.О. Хижняк нагадала слухачам про сумні тенденції зростання поширеності ЦД та ожиріння, а також про взаємозв'язок цих станів, який реалізовується через інсулінорезистентність.

Патофізіологія ЦД 2 типу є добре вивченою; основні її ланки – резистентність тканин до інсуліну, зниження інкретинового ефекту, функціональна недостатність і зменшення кількості β-клітин. Усі ці елементи зазвичай наявні вже на стадії переддіабету. Фоновим станом є підвищена маса тіла чи ожиріння. Інкретиновий ефект – дуже важливий чинник природної регуляції глікемії; саме завдяки йому пероральне вживання глюкози супроводжується вираженішим зростанням концентрації інсуліну в сироватці крові, ніж внутрішньовенне введення. Дією інкретинів обумовлено до 70% постпрандіальної секреції інсуліну. У пацієнтів із ЦД 2 типу спостерігається інкретиновий дефект, тобто зниження інкретинового ефекту.

ГПП-1 являє собою природний гормон родини інкретинів, який секретується L-клітинами кишечнику у відповідь на прийом їжі. ГПП-1 стимулює секрецію інсуліну лише тоді, коли рівень глікемії підвищений. Слід зауважити, що ГПП-1 впливає на всі етапи біосинтезу інсуліну та запобігає виснаженню його запасів. Активація рецепторів ГПП-1, розташованих на епітеліальних клітинах підшлункової залози, зумовлює посилення проліферації та зниження апоптозу β-клітин, тобто спричиняє зростання їх кількості.

Ліраглутид (Віктоза®, «НовоНордіск») – аналог ендогенного ГПП-1 із гомологічністю структури до 97%. Нативному ГПП-1 людини властивий малий час напівроспаду (1-2 хв після внутрішньовенного введення, 1,5 год після підшкірного введення), натомість пролонгована дія ліраглутиду (період напіврозпаду – 13 год) дає змогу вводити його 1 р/добу. Ключовими сприятливими ефектами ліраглутиду є зростання синтезу інсуліну, підвищення чутливості β-клітин до інсуліну, зниження глюкозозалежної секреції глюкагону, посилення відчуття насичення, зниження кардіоваскулярного ризику.

Потрійний вплив ліраглутиду на мозок, травну систему та жирову тканину дає змогу цьому препарату сприяти зниженню маси тіла за рахунок пришвидшення насичення, сповільнення спорожнення шлунка та зменшення вмісту вісцерального жиру. Важливо, що ліраглутид (Віктоза®) переважно впливає саме на вісцеральну жирову тканину, зменшуючи її вміст удвічі потужніше, ніж уміст підшкірної жирової клітковини, котра не має виражених ендокринно-метаболічних ефектів. Численні дослідження реальної клінічної практики, що вивчали питання зменшення маси тіла на тлі лікування ліраглутидом, виявили: цей препарат сприяє зниженню маси тіла на 1,5-8,1 кг (у більшості досліджень – на 3,5-4,1 кг) залежно від когорти пацієнтів, тривалості дослідження й інших чинників. Ліраглутиду притаманний також сприятливий вплив на індекс HOMA-B, який переважає аналогічний вплив ситагліптину.

В одній із доповідей, представлених на 80-х наукових читаннях Американської діабетичної асоціації (2020, онлайн-формат), було представлено результати дослідження, котре продемонструвало, що додавання арГПП-1 до двох пероральних цукрознижувальних препаратів (ПЦЗП) забезпечує вираженіше зниження HbA_{1c} та маси тіла, ніж додавання третього ПЦЗП або інсуліну. Мережевий метааналіз також виявив, що ліраглутид (Віктоза®) дозою 1,2 та 1,8 мг дає можливість знизити рівень HbA_{1c} на 1,02 та 1,8% відповідно.

Одним із наріжних каменів доказової бази ліраглутиду є випробування LIRA-PRIME – рандомізоване дослідження ліраглутиду порівняно з ПЦЗП в умовах первинної ланки медичної допомоги в пацієнтів із ЦД 2 типу та неможливістю досягти контролю за допомогою метформіну. Автори випробування ставили собі запитання щодо того, чи зможе додавання ліраглутиду до метформіну забезпечити кращу підтримку глікемії, ніж додавання ще одного ПЦЗП. ПЦЗП, що призначалися пацієнтам цього дослідження, включали ІНГКТ-2 (47,9%), інгібітори дипептидилпептидази-4 (39,7%), препарати сульфонілсечовини (10,8%), тіазолідиндіони (1,1%), інгібітори α-глюкозидази (0,5%). Період часу до неадекватного контролю глікемії на тлі прийому ліраглутиду був на 44 тиж довшим, аніж на тлі прийому ПЦЗП. Що стосується HbA_{1c}, то вихідний середній рівень цього показника в групах ліраглутиду та ПЦЗП становив 8,2 та 8,1% відповідно, а після лікування знизився на 1,4% у групі ліраглутиду та на 1,1% у групі ПЦЗП ($p<0,0001$).

У дослідженні LEADER, що стосувалося серцево-судинних ризиків у пацієнтів із ЦД 2 типу, взяли участь 9340 хворих, рандомізованих у групи ліраглутиду та плацебо. Усім призначалася стандартна терапія ССЗ. Імовірність серцево-судинної смерті в групі ліраглутиду була на 22% меншою, нефатального інфаркту – на 12% меншою, а нефатального інсульту – на 11% меншою, ніж у групі плацебо.

Отже, ліраглутид – це не лише якісний контроль глікемії та HbA_{1c}, а й зменшення маси тіла та зниження кардіоваскулярного ризику. Останнє відображено в чинних клінічних рекомендаціях ендокринологічного й кардіологічного профілів.

Завідувачка кафедри ендокринології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, доктор медичних наук, професор Марина Володимирівна Власенко також висвітлила у своїй доповіді тему ін'єкційної терапії ЦД 2 типу за допомогою ліраглутиду.

Незважаючи на всі вдосконалення в галузі діабетології, головною проблемою в лікуванні ЦД залишається неможливість досягти цільового рівня глікемії. Для більшості дорослих пацієнтів із ЦД рекомендовані цільові показники є такими: HbA_{1c} <7%, глікемія натще – 4,4-7,2 ммоль/л, пікова глікемія після їжі – 10 ммоль/л. Останній показник має визначатися через 1-2 год після початку прийому їжі, якщо, попри досягнення цільової глікемії натще, рівень HbA_{1c} залишається високим.

За статистичними даними, понад 50% хворих на ЦД 2 типу перебувають поза межами показників контролю глікемії. Відповідно до даних дослідження GUIDANCE (n=7597), HbA_{1c} не перевищує 7% лише в 36% італійських пацієнтів, 39% британських і 49% німецьких хворих. Серед проаналізованих європейських країн найкращою є ситуація в Нідерландах, де цільового показника досягають 71% пацієнтів із ЦД 2 типу. Слід зауважити, що й після призначення інсуліну компенсація ЦД спостерігається не завжди.

За проєктом Changing Diabetes Barometer, який в Україні проведено у 2013 році, в усіх регіонах країни було встановлено експрес-аналізатори для визначення HbA_{1c} (1000 шт.) і надано 100 тест-систем на кожен прилад. Відповідно до результатів 85 500 вимірювань, проведених у рамках цього проєкту, HbA_{1c} у межах 4-7% спостерігався у 25% обстежених, 7-9% – у 28%, 9-14% – у 43%, >14% – у 4%.

За даними І.М. Кондрацької (2019), тест на визначення HbA_{1c} проводився лише 64% вітчизняних пацієнтів із ЦД 2 типу, котрі отримують інсулін. У понад половини з них отриманий результат перевищував 8%. У 87% хворих було діагностовано декомпенсацію діабету.

Наведена вище статистика є дуже сумною, оскільки встановлено, що частота ускладнень ЦД залежить від рівня HbA_{1c}. Так, сумарна частота всіх ускладнень за умови HbA_{1c} <6% становить 35,9/1000 пацієнтів на рік, а за умови HbA_{1c} >10% – уже 124,9/1000 пацієнтів на рік. Аналогічна тенденція спостерігається щодо смертності від діабету та смертності від усіх причин, інфаркту міокарда, інсульту, ампутацій нижньої кінцівки, мікроангіопатій, серцевої недостатності.

У патофізіологічному ланцюгу розвитку ЦД беруть участь резистентність тканин до інсуліну, функціональна недостатність і зменшення кількості β-клітин, інкретиновий дефект. Підґрунтям цих станів часто є ожиріння.

Сучасні алгоритми лікування ЦД передбачають визначення лікарської тактики на основі наявності ССЗ атеросклеротичного генезу та ХХН. Пацієнтам із діагностованими ССЗ рекомендовано призначення метформіну, а як другу лінію – нові цукрознижувальні засоби з доведеними кардіоваскулярними перевагами, зокрема препарати групи арГПП-1 (ліраглутид).

У дослідженні LIRA-PRIME ефективність ліраглутиду порівнювалася з ефективністю ПЦЗП; контингент дослідження становили пацієнти з ЦД 2 типу, котрі лікувалися на первинній ланці медичної допомоги та не досягли контролю діабету за допомогою метформіну. Більшість хворих на ЦД 2 типу лікуються саме на первинній ланці, проте рандомізовані контрольовані дослідження продовжують проводитися на рівні спеціалізованої медичної допомоги. У зв'язку з прогресивною природою ЦД 2 типу для підтримки рівня цільових показників часто необхідна інтенсифікація лікування, але в реальній клінічній практиці перешкодою часто є терапевтична інерція. Інтенсифікація лікування нерідко супроводжується фрустрацією, розчаруванням і відчуттям особистої поразки в пацієнтів.

У дослідження були залучені 1994 особи з ЦД 2 типу віком >18 років із HbA_{1c} 7,5-9,0%, які не досягли контролю за допомогою монотерапії метформіном. Середній вік хворих становив 57,4 року, середня тривалість ЦД – 7,2 року, 47,6% становили жінки. Терапію цих пацієнтів інтенсифікували за допомогою ліраглутиду (1,8 мг/добу) чи різних ПЦЗП (ІНГКТ-2, інгібіторів дипептидилпептидази-4, препаратів сульфонілсечовини тощо). Середня зміна HbA_{1c} від вихідного рівня до останнього вимірювання на тлі лікування ліраглутидом становила 1,4%, на тлі прийому ПЦЗП – 1,1%. Час до неадекватного контролю глікемії за прийому ліраглутиду був на 44 тиж довшим, аніж за вживання ПЦЗП (109 проти 65 тиж), а час до передчасного припинення лікування з будь-якої причини – на 28 тиж довшим (80 проти 52 тиж). Автори зробили висновок, що в пацієнтів із ЦД в умовах реальної клінічної практики на рівні первинної ланки медичної допомоги інтенсифікація ліраглутидом сприяла кращій підтримці глікемічного контролю та вираженішому зниженню HbA_{1c} і маси тіла порівняно з ПЦЗП на тлі однакової частоти небажаних побічних ефектів, а також епізодів гіпоглікемії.

Висока ефективність ліраглутиду зумовлена багатогранною дією ГПП-1 в організмі людини: зниженням ліполізу, пригніченням апетиту, підсиленням відчуття насичення, а також синтезу інсуліну та зменшенням синтезу глюкагону, активацією утилізації глюкози, сповільненням спорожнення шлунка тощо. Перелічені властивості роблять препарати групи арГПП-1 своєрідною «мрією діабетолога», оскільки вони не лише забезпечують стабільний глікемічний контроль, а й мають перспективи для профілактики ЦД 2 типу, покращують контроль над харчуванням, мають потенціал до зниження ССЗ і смертності, а також профілактики й лікування нейродегенеративних захворювань.

Підґрунтям патофізіологічного впливу ЦД на розвиток ССЗ є розвиток окисного стресу й активація протеїнкіназ унаслідок гіперглікемії, інсулінорезистентності та збільшення вмісту вільних жирних кислот. Своєю чергою, окисний стрес і каскади реакцій, запущені протеїнкіназами, спричиняють розвиток запалення, вазоконстрикцію та тромбози, а арГПП-1 здатні протидіяти цим процесам, покращуючи функцію ендотелію, зменшуючи проліферацію непосмугованих міоцитів судин, запобігаючи васкулярному запаленню та накопиченню ліпідів. Комплексний кардіометаболічний вплив арГПП-1 на глікемію, масу тіла, АТ, метаболізм ліпідів і запалення дає змогу виражено знижувати кардіоваскулярні ризики. Програма випробувань ліраглутиду LEAD довела, що він сприяє зменшенню систолічного АТ на 2,7-2,9 мм рт. ст. (залежно від дози) та зниженню ЗХС, ХС ЛПНЩ і тригліцеридів, а дослідження LEADER продемонструвало кардіоваскулярні переваги цього препарату, що проявляються зменшенням кардіоваскулярної смертності, а також нефатальних інфарктів міокарда й інсультів.

Отже, в сучасній діабетології найважливішими складовими лікування ЦД 2 типу є контроль рівня HbA_{1c} і маси тіла пацієнта. Застосування таких препаратів, як ліраглутид, дає можливість одночасно досягти цих результатів.

Підготувала ***Лариса Стрільчук***

Цукровий діабет й ожиріння – глобальні проблеми сучасного суспільства

23-24 жовтня 2020 року відбулася науково-практична онлайн-конференція з міжнародною участю «Метаболічний синдром у міждисциплінарному аспекті: нові погляди на стару проблему». Погляд ендокринолога представив у своїй доповіді член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор Борис Микитович Маньковський.

Б.М. Маньковський

На початку промови спікер зазначив, що пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19), яка вже понад рік тримає в напрузі всю медичну спільноту нашої планети, дещо знизила увагу до інших поширених хронічних патологічних станів і захворювань. Однак вони нікуди не зникли та не лише продовжують прогресувати, а й здатні суттєво ускладнювати перебіг COVID-19. Насамперед ідеться про такі взаємопов'язані захворювання, як ожиріння та цукровий діабет (ЦД) 2 типу.

Поряд із пандемією COVID-19 продовжує набирати обертів іще одна не менш серйозна неінфекційна епідемія – ЦД 2 типу, ускладнення котрої щороку забирають мільйони людських життів. Сучасні темпи поширення діабету дійсно вражають. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у 2017 р. у світі налічувалося близько 425 млн хворих на ЦД, а у 2019 р. їх кількість уже перевищувала 460 млн. Можна припустити, що на сьогодні кількість хворих на ЦД 2 типу становить близько півмільярда, тобто кожен з 11 дорослих осіб на нашій планеті хворіє на діабет. В Україні ці показники дещо менші. Згідно з даними офіційної статистики, в нас налічується близько 1,3 млн хворих із цією патологією, хоча реальна їх кількість, за розрахунковими даними, має перевищувати 3 млн, тобто приблизно половина пацієнтів із діабетом не знають про своє захворювання, а отже, не лікують його.

Діабет є не тільки медичною, а й соціальною проблемою. У 2017 р. сумарні витрати на лікування дорослих осіб із діабетом перевищили 720 млрд доларів. Наявність цього захворювання асоціюється зі значним скороченням тривалості життя. Зокрема, за даними метааналізу R.K. Seshasai та співавт. (2011), 50-річний пацієнт із діабетом і відсутністю серцево-судинних захворювань в анамнезі на момент залучення до дослідження помирає в середньому на 6 років раніше порівняно з особами без діабету. Здебільшого зростання смертності в осіб із ЦД 2 типу зумовлене серцево-судинними ускладненнями, хоча не слід забувати про зростання ризику онкологічної патології.

Нещодавній метааналіз із вивчення впливу діабету на ризик кардіоваскулярних подій (102 проспективні дослідження за участю понад 700 тис. осіб; 8,5 млн пацієнто-років спостереження) довів, що наявність діабету підвищує ризик ішемічної хвороби серця майже вдвічі (95% довірчий інтервал (ДІ) 1,83-2,19), коронарної смерті – у 2,31 раза (95% ДІ 2,05-2,6), нефатального інфаркту міокарда – в 1,82 раза (95% ДІ 1,64-2,05), ішемічного інсульту – у 2,27 раза (95% ДІ 1,95-2,65), геморагічного інсульту – в 1,56 раза (95% ДІ 1,19-2,13). Усе це відбувається на тлі лікування сучасними цукрознижувальними препаратами та лікарськими засобами інших класів (Sarwar N. et al., 2010).

За даними шведського національного діабетичного реєстру, у хворих на ЦД 2 типу, діагностований у віці ≥40 років, ризик розвитку серцевої недостатності (СН) зростає в 4,7 раза (95% ДІ 3,86-5,89), а ризик розвитку ішемічної хвороби серця – в 4,33 раза (95% ДІ 3,82-4,91) (Sattar et al., 2019).

Останніми роками дослідники звертають увагу на те, що СН – самостійне ускладнення діабету, не пов'язаного з ішемічною хворобою серця (включаючи перенесений інфаркт міокарда). У пацієнтів із діабетом СН нерідко є першим кардіоваскулярним ускладненням.

Сьогодні терапевтичні можливості діабету значно розширилися. В арсеналі лікарів є такі ефективні та безпечні класи цукрознижувальних препаратів, як інкретини, інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу, що дають змогу покращити контроль ЦД 2 типу, проте частота ускладнень цього захворювання все ще залишається на досить високому рівні.

Саме тому останнім часом дедалі більше уваги приділяється питанням профілактики діабету, пов'язаної з корекцією маси тіла. Про тісний зв'язок ЦД 2 типу й ожиріння відомо досить давно, тому цілком закономірно, що зростання поширеності ожиріння в усьому світі досить швидко спричиняє збільшення захворюваності на діабет. У 2015 р. було зареєстровано близько 260 млн чоловіків і понад 350 млн жінок з індексом маси тіла (ІМТ) ≥30 кг/м^2, тобто з ожирінням різного ступеня вираженості. Безперечним лідером є США, де понад 50% дорослого населення мають ожиріння.

Також не варто забувати, що ожиріння – один із найважливіших факторів ризику таких коморбідних станів й ускладнень, як остеоартрит, тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок, онкологічні захворювання, гастроезофагеальний рефлюкс, когнітивні порушення та порушення настрою, апное сну тощо.

Зовсім не дивно, що показник ІМТ тісно пов'язаний із тривалістю життя. За ІМТ у межах нормальних значень шанс дожити до 70 років становить близько 0,8; за ІМТ 35-40 кг/м^2 – 0,6; за ІМТ >40 кг/м^2 – 0,5 (Berrington de Gonzalez A. et al., 2010).

Пандемія COVID-19 спричинила подальше поширення та погіршення ситуації з ожирінням у світі. Карантинні обмеження, а також пов'язана з ними необхідність тривалого перебування в замкнутих приміщеннях зумовили різке обмеження фізичної активності паралельно з підвищеним споживанням їжі (т. зв. стресове переїдання). Наприклад, за даними опитування пацієнтів з ожирінням, які перебували на самоізоляції, близько 60% повідомили, що заїдають стрес, пов'язаний із невизначеністю та страхом перед COVID-19, понад 50% зробили запаси продуктів, понад 70% повідомили про неможливість зниження маси тіла у зв'язку з необхідністю тривалого перебування вдома (Messiah S., 2020).

Значна проблема полягає в тому, що ожиріння – незалежний фактор, який погіршує прогноз COVID-19. Особи з ожирінням не мають підвищеного ризику захворіти на COVID-19, але в разі інфікування це захворювання має тяжчий перебіг і вищі показники смертності. Також доведено, що ожиріння підвищує ризик госпіталізації та перебування у відділенні реанімації й інтенсивної терапії (табл.).

Таблиця. **Відносний ризик госпіталізації та тяжкого перебігу COVID-19, пов'язаний із віком й ожирінням**

Характеристики	N (%)	Відносний ризик	p
Вік			
65-74 роки	343 (21,7)	1,88 (1,2-2,95)	0,006
≥75 років	368 (23,3)	2,57 (1,62-4,11)	<0,001
СН	101 (6,4)	1,31 (0,73-2,34)	0,358
ІМТ >40 кг/м^2	116 (7,3)	1,73 (1,03-2,9)	0,038

Отже, ожиріння майже настільки ж підвищує ризик тяжкого перебігу COVID-19, як і похилий вік.

Згідно з результатами британського метааналізу, котрий включив понад 400 тис. пацієнтів, госпіталізованих у зв'язку з тяжким перебігом COVID-19, 44% з них мали ожиріння та 34% – надлишкову масу тіла (Celis-Morales C.A. et al., 2020).

Після аналізу всіх факторів ризику (включаючи супутні захворювання) ризик смерті від COVID-19 був на 27% вищим за ІМТ 30-35 кг/м^2 і більш ніж удвічі вищим за ІМТ >40 кг/м^2.

Спікер також звернув увагу на те, що в пацієнтів із ЦД 2 типу й ожирінням будь-які інфекційні захворювання схильні мати обтяжений перебіг. Саме тому в зимовий період напередодні зростання захворюваності на ГРВІ таких осіб бажано вакцинувати від грипу та пневмокока. Крім того, осіб із ЦД 2 типу й ожирінням необхідно насамперед вакцинувати від COVID-19 (як тільки така вакцина з'явиться в Україні).

Наразі загальноприйнятими є кілька теорій, які пояснюють тяжкий перебіг COVID-19 в осіб з ожирінням. Відомо, що жирова тканина містить значно більшу кількість рецепторів ангіотензинперетворювального ферменту, через які відбувається інвазія вірусу до клітини. Отже, зі збільшенням умісту жирової тканини зростає здатність вірусу до проникнення в клітини організму, що дає змогу більшій кількості вірусних часток потрапити до організму одночасно; це збільшує вірусне навантаження й обтяжує перебіг інфекції.

Крім того, адипоцити жирової тканини здатні продукувати прозапальні медіатори – цитокіни. За тяжкого перебігу COVID-19 спостерігається масивний викид значної кількості цитокінів (т. зв. цитокіновий шторм). Оскільки жирова тканина є місцем синтезу цитокінів, ризик розвитку цитокінового шторму в осіб з ожирінням значно зростає.

Не слід забувати, що ожиріння (особливо абдомінальне) суттєво обмежує екскурсію діафрагми. Це погіршує вентиляцію легень і спричиняє розвиток дихальної недостатності. Отже, особи з ожирінням мають не тільки вищий ризик госпіталізації до відділення реанімації й інтенсивної терапії, а й вищий ризик інтубації.

Незважаючи на очевидний зв'язок між ожирінням і тяжкістю перебігу COVID-19, проблема надлишкової маси тіла під час пандемії коронавірусної інфекції тільки погіршилася. Карантинні обмеження лише сприяли подальшому набиранню надлишкової маси тіла у зв'язку з необхідністю тривалого перебування в домівках та обмеженням рухової активності.

Планові баріатричні втручання в осіб з ожирінням, які теоретично змогли би покращити ситуацію, були відтерміновані на невизначений строк. Окрім того, такі операції потрібно проводити в спеціалізованих центрах із залученням мультидисциплінарної команди фахівців, які мають досвід лікування осіб з діабетом, значний досвід проведення гастроінтестинальних баріатричних втручань. Хворі, котрим планується виконання баріатричної хірургії, повинні пройти комплексне всебічне обстеження. Зокрема, необхідно визначити показники ментального здоров'я, когнітивної функції. Після виконання оперативного втручання потрібен подальший супровід пацієнта, включаючи обов'язковий контроль за харчуванням.

Отже, можливості баріатричної хірургії в умовах пандемії COVID-19 доволі обмежені. Водночас баріатрична хірургія нерідко є єдиним ефективним способом лікування ожиріння, особливо якщо консервативні методи тривалий час не дають необхідного ефекту.

Завершуючи доповідь, Б.М. Маньковський іще раз нагадав, що сьогодні людство перебуває на стику трьох епідемій – ЦД 2 типу, ожиріння та COVID-19. Зазначені епідемії не перебігають ізольовано, оскільки здатні взаємно обтяжувати одна одну. Сполучною ланкою тут є ожиріння, що, з одного боку, спричиняє розвиток і прогресування ЦД 2 типу, з іншого – суттєво погіршує перебіг і прогноз COVID-19. Саме тому корекція маси тіла має стати пріоритетним завданням щодо зниження ризиків, пов'язаних як із ЦД 2 типу, так і з COVID-19; це непросто, тому його вирішенням має займатися мультидисциплінарна команда фахівців.

Підготував ***В'ячеслав Килимчук***

У центрі уваги ендокринологів: плейотропні ефекти вітаміну D у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу

Останніми роками всі ми стали свідками безпрецедентного сплеску інтересу науковців і лікарів різних спеціальностей до вітаміну D та до тих потенційних можливостей, які відкриває корекція його дефіциту в комплексному лікуванні пацієнтів з найрізноманітнішими захворюваннями. Наукові уявлення про роль вітаміну D кардинально розширилися, адже, крім здавна відомої ролі цього нутрієнту щодо регуляції кальцієво-фосфорного метаболізму та мінералізації кісткової тканини, згодом були відкриті й інші його плейотропні ефекти, зокрема були підтверджені імуномодулюючі властивості, позитивний вплив на обмін речовин, стан серцево-судинної та нервової системи, зниження ризику розвитку аутоімунної й онкологічної патології тощо (Holick M.F. et al., 2005; Sizar O. et al., 2020; Kimball S.M., Holick M.F., 2020). Сьогодні вітамін D, активна форма якого вже з повним правом розглядається вченими як гормон, зумовлює значну зацікавленість і серед ендокринологів; зокрема, питання щодо значення його дефіциту при ендокринній патології порушувалися під час нещодавнього 22-го Європейського конгресу з ендокринології (eECE 2020), котрий проводився 5-9 вересня у форматі онлайн.

Слід зазначити, що дефіцит вітаміну D – проблема, вкрай поширена як у розвинених країнах, так і в країнах, котрі розвиваються. Згідно з експертними оцінками, субклінічний дефіцит вітаміну D спостерігається приблизно в 1 млрд людей в світі (Nair R. et al., 2012), при цьому найбільша поширеність його дефіциту відзначається серед осіб похилого та старечого віку, госпіталізованих хворих (Elliot M.E. et al., 2003; Kennel K.A. et al., 2010), а також у людей з ожирінням (Pereira-Santos M. et al., 2015).

Наразі потенційний вплив дефіциту вітаміну D і його компенсації на перебіг цукрового діабету (ЦД) 2 типу перебуває у фокусі пильної уваги вчених-ендокринологів. Як відомо, ЦД 2 типу являє собою мультифакторіальне захворювання, розвиток якого стає наслідком поєднаного впливу як різноманітних генетичних, так і зовнішніх факторів. Водночас результати деяких проведених на сьогодні досліджень дають змогу припустити, що дефіцит вітаміну D цілком може бути одним із численних факторів ризику розвитку ЦД 2 типу. Зокрема, результати масштабного дослідження фінських науковців, під час якого були проаналізовані дані про 850 чоловіків і 906 жінок віком 53-73 роки, засвідчили, що низький рівень 25-гідроксивітаміну D25(OH)D у сироватці крові достовірно асоціюється з порушенням толерантності до глюкози й інсулінорезистентністю (Hurskainenet A.-R. et al., 2012). У деяких нещодавніх дослідженнях, проведених у різних етнічних групах, було продемонстровано, що вищі сироваткові рівні 25(OH)D, навпаки, достовірно асоціювалися зі зниженою поширеністю ЦД 2 типу та порушень толерантності до глюкози в досліджуваних популяціях (Li D. et al., 2018; Abrahão G.P. et al., 2020). Крім того, дані проведених останніми роками метааналізів низки клінічних досліджень також підтверджують, що компенсація дефіциту вітаміну D шляхом прийому добавок, які містять його у великих дозах (від 4000 МО/добу), здатна знижувати рівні глюкози плазми крові натщесерце, зменшувати рівні глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) та значення індексу інсулінорезистентності, допомагати контролювати глікемію й покращувати чутливість до інсуліну в пацієнтів із ЦД 2 типу (Mirhosseini N. et al., 2017; Wu C. et al., 2017; Li X. et al., 2018).

Припускається, що патофізіологічною ланкою, яка опосередковує взаємозв'язок між дефіцитом вітаміну D та інсулінорезистентністю, може бути запалення, адже нестача вітаміну D асоціюється з достовірним підвищенням рівнів запальних маркерів. Також висловлюється думка, що поліморфізми генів, котрі кодують рецептори вітаміну D у тканинах, можуть збільшувати схильність до порушень глікемічного контролю та розвитку ЦД 2 типу (Lips P. et al., 2016). Крім того, є дані, що вказують на роль дефіциту вітаміну D не тільки в порушенні метаболізму глюкози, а й у виникненні певних поширених ускладнень ЦД, зокрема у формуванні діабетичної полінейропатії (ДПН) шляхом імуноопосередкованого ураження нервової тканини та збільшення продукції деяких маркерів запалення (Qu G.B. et al., 2017; Степанова А.П., Каронова Т.Л., 2019). Отже, наразі цілком закономірно висувається припущення про те, що включення до раціону харчування хворих на ЦД 2 типу дієтичних добавок на основі вітаміну D (а у випадках підтвердженого вираженого дефіциту – й призначення лікарських засобів з вмістом великих доз вітаміну D) позитивно впливатиме на клінічні прояви ДПН (Shehab D. et al., 2015).

Під час вищезгаданого цьогорічного 22-го Європейського конгресу з ендокринології від міжнародної групи дослідників (Stepanova A., Karonova T., Bystrova A., Jude E.) були представлені дані щойно завершеного відкритого рандомізованого контрольованого клінічного дослідження, під час якого вивчався вплив прийому вітаміну D (холекальциферолу) в стандартних і порівняно великих (супрафізіологічних) дозах на динаміку рівнів запальних маркерів, стан мікроциркуляторного русла та клінічний перебіг ДПН у пацієнтів із ЦД 2 типу. До випробування було включено 67 пацієнтів із ЦД 2 типу (медіана віку – 56 років, тривалість ЦД – понад 5 років), які мали ДПН з вираженістю неврологічного дефіциту >4 балів за Шкалою оцінки неврологічної дисфункції (NDS). Також критеріями включення до дослідження були рівень HbA_{1c} <9% й отримання пацієнтами стабільної цукрознижувальної, гіпотензивної та гіполіпідемічної терапії. Всі учасники були рандомізовані у 2 групи: 1-а приймала холекальциферол в однократній дозі 5000 МО/тиж протягом 24 тиж, а 2-а – в однократній дозі 40 000 МО 1 р/тиж (також протягом 24 тиж поспіль). Контрольні візити здійснювалися кожні 3 міс від моменту включення до випробування. На початку дослідження та на момент його завершення у всіх пацієнтів здійснювали лабораторну оцінку таких показників:

- ✓ індекс маси тіла (ІМТ);
- ✓ рівень HbA_{1c};
- ✓ рівень 25(OH)D;
- ✓ рівень паратиреоїдного гормону;
- ✓ рівні інтерлейкінів (ІЛ-1β, ІЛ-6, ІЛ-10);
- ✓ рівень С-реактивного білка;
- ✓ рівень фактора некрозу пухлини-α.

Також проводилася оцінка стану пацієнтів із ДПН з використанням Шкали симптомів нейропатії (NSS), NDS і візуально-аналогової шкали (ВАШ) для оцінки вираженості больового синдрому. За допомогою методу лазерної допплерівської флоуметрії (ЛДФ) порівнювали початкові та кінцеві показники кровотоку й мікроциркуляції в шкірі. Контрольні вимірювання параметрів ЛДФ були виконані також у 16 здорових осіб без ЦД (8 жінок і 8 чоловіків, середній вік – 51,8±3,7 року).

Дослідження завершили 62 пацієнти. Хворі з 1-ї (n=31, з них 16 – жінки) та 2-ї групи (n=31, з них 15 – жінки) початково мали зіставні демографічні (вік, стать) й клінічні характеристики (ІМТ, рівень HbA_{1c}, а також показники оцінки за шкалами NSS, NDS і ВАШ). Слід зазначити, що ожиріння на момент включення до дослідження мали 68% (n=21) та 65% (n=20) пацієнтів у 1-й і 2-й групах відповідно. Спочатку показники ЛДФ були достовірно нижчими в хворих із ЦД 2 типу порівняно з особами контрольної групи. Дефіцит вітаміну D був лабораторно підтверджений загалом у 78% пацієнтів із ЦД 2 типу, які брали участь у дослідженні.

Було встановлено, що рівень 25(OH)D у сироватці крові через 24 тиж щотижневого прийому 5000 МО холекальциферолу в пацієнтів 1-ї групи хоча й підвищився, проте не досяг адекватного цільового значення (30 нг/мл). Водночас у хворих 2-ї групи через

24 тиж прийому холекальциферолу в тижневій дозі 40 000 МО у всіх хворих рівень 25(OH)D досяг адекватного значення, при цьому підвищення концентрації кальцію в крові не спостерігалося.

Як продемонстрував аналіз отриманих результатів, через 24 тиж у групі прийому холекальциферолу відзначалися достовірне зменшення ІМТ, зниження рівнів HbA_{1c} та ІЛ-6, а також підвищення рівня ІЛ-10; крім того, відбувалося покращення шкірної мікроциркуляції та показників функціональних проб при проведенні ЛДФ. Так, через 24 тиж дослідження ІМТ знизився до показника <30 кг/м^2 у 1-й групі в 9,8% (n=3) учасників, а у 2-й групі – у 32,3% (n=10) (p=0,029). На тлі прийому холекальциферолу дозою 40 000 МО/тиж було відзначено зниження рівня HbA_{1c} (p=0,004), тоді як на тлі застосування вітаміну D дозою 5000 МО/тиж цього не відбувалося. Важливо підкреслити, що зниження рівня HbA_{1c} у 2-й групі на тлі прийому холекальциферолу у високій тижневій дозі (40 000 МО/тиж) було досягнуто без жодних змін цукрознижувальної терапії.

Через 24 тиж дослідження в 2-й групі було констатовано:

✓ значиме зниження вираженості неврологічного дефіциту за шкалою NDS – з 8 до 6 [5; 7] балів (p=0,001);

✓ зниження вираженості больового синдрому за ВАШ – з 50 [42,5; 55] до 47 [37,5; 51] мм (p=0,001);

✓ зменшення показників оцінки за шкалою NSS – 5 [4; 6] і 4 [4; 5] бали відповідно (p=0,001).

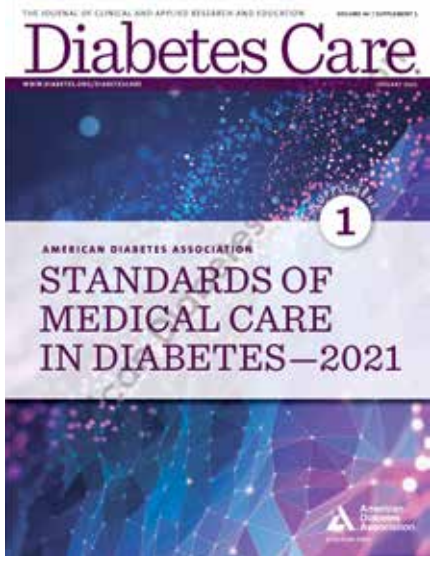
Водночас у 1-й групі вищезазначених позитивних змін неврологічної симптоматики не відзначалося. Була встановлена кореляція між кінцевим рівнем 25(OH)D і рівнем ІЛ-6 (r= –0,378; p=0,036), ІЛ-10 (r=0,483; p=0,006), ІМТ (r= –0,388; p=0,031) і HbA_{1c} (r= –0,388; p=0,031).

На підставі отриманих результатів автори дослідження дійшли висновку про те, що **в пацієнтів із ЦД 2 типу та ДПН прийом холекальциферолу у високій дозі до 40000 МО в тиждень протягом 24 тижнів поспіль асоційований зі зниженням ІМТ, а також з покращенням глікемічного контролю й профілю прозапальних маркерів, зменшенням ступеня вираженості ДПН і поліпшенням визначених методом ЛДФ показників шкірної мікроциркуляції і функціональних тестів.** Отже, результати цього випробування чітко вказують на можливу роль дефіциту вітаміну D як фактора, модифікація якого може сприяти покращенню параметрів метаболізму глюкози та ступеня вираженості неврологічної симптоматики. Відзначене достовірне зниження ІМТ і поліпшення контролю глікемії (а саме зменшення рівня HbA_{1c}) на тлі нормалізації рівня 25(OH)D у сироватці крові підтверджують реалізацію плейотропних ефектів вітаміну D при ЦД 2 типу, що свідчить про доцільність не тільки лабораторного визначення рівня 25(OH)D, а й своєчасної й адекватної корекції його дефіциту в пацієнтів із цією ендокринною патологією.

Сьогодні на фармацевтичному ринку України наявні декілька різних форм вітаміну D – він доступний як у вигляді розчинів для перорального застосування, так і у вигляді твердих форм (капсули та таблетки), використання яких є зручнішим для дорослих хворих і забезпечує точність дозування. Серед останніх **на увагу ендокринологів заслуговують Вітагама® D_3 2000 та Вітагама® D_3 5600, 1 таблетка містить 2000 МО і 5600 МО холекальциферолу відповідно.**

Підготувала ***Інга Боброва***

Рекомендації ADA (2021): що нового у веденні пацієнтів із цукровим діабетом?



Свої перші стандарти медичної допомоги хворим на цукровий діабет (ЦД) Американська діабетична асоціація (ADA) опублікувала ще в 1989 році, коли доказова медицина тільки зароджувалася. Ці дебютні рекомендації містили всього 4 сторінки тексту й 10 джерел літератури та ґрунтувалися переважно на думці експертів. Сьогодні стандарти ADA – об'ємна й докладна клінічна настанова, розроблена на підставі даних сотень клінічних випробувань і метааналізів і визнана однією з найавторитетніших у світі рекомендацій у галузі діабетології. Важливою відмінністю настанов ADA є їх регулярне оновлення з урахуванням нових даних доказової медицини. За традицією ми знайомимо наших читачів з основними нововведеннями в рекомендаціях ADA.

Соціальні детермінанти здоров'я людей із діабетом

Значно більшу увагу в оновлених стандартах ADA 2021 було приділено соціальним детермінантам здоров'я людей із діабетом. Відомо, що низка соціально-економічних факторів (расова/етнічна приналежність, рівень доходу тощо) впливають на контроль ЦД, ризик його ускладнень і смертність. Отже, експерти ADA наголошують на необхідності врахування таких факторів, як продовольча незахищеність, безпритульність, фінансові бар'єри, відсутність соціальної підтримки тощо, при прийнятті клінічних рішень. Окрім того, до цьогорічних рекомендацій додано такий термін, як «низька прихильність до лікування, що пов'язана з витратами».

Зміни в класифікації ЦД: у фокусі – LADA

Нагадаємо, що ADA класифікує ЦД на 4 основні категорії: ЦД 1 та 2 типів, гестаційний ЦД і специфічні типи діабету, спричинені іншими факторами (моногенні синдроми, муковісцидоз, панкреатит, прийом глюкокортикоїдів, лікування ВІЛ/СНІД, трансплантація органів).

У стандартах ADA 2021 уперше з'являється термін LADA (латентний автоімунний діабет у дорослих) як різновид ЦД 1 типу. Суперечки щодо того, як слід називати повільно прогресуючий автоімунний діабет із початком у дорослому житті, тривають уже давно. Одні фахівці вважають, що це той самий ЦД 1 типу, інші наголошують на необхідності виділення окремої форми LADA через особливості клінічної картини та лікування. Зрештою експерти ADA вирішили в рамках категорії ЦД 1 типу окремо виділити LADA, адже цей термін уже є загальноприйнятним (на їхню думку), а його ширше використання може сприяти підвищенню обізнаності щодо можливості автоімунної деструкції β-клітин не тільки в дітей, а й у дорослих. Дуже важливо не плутати цю форму діабету з ЦД 2 типу, адже при LADA значно вищий ризик діабетичного кетоацидозу та значно раніше виникає потреба в інсулінотерапії.

Вакцинація пацієнтів із ЦД: що є обов'язковим?

Підрозділ «Імунізація» було суттєво переглянуто, при цьому щодо кожної вакцини додано чимало наукової інформації й обговорень. Окрім того, представлено перелік щеплень, які наполегливо рекомендовано застосовувати в дорослих пацієнтів із ЦД за відсутності протипоказань:

◄ проти гепатиту В (усім пацієнтам віком <60 років; віком ≥60 років – варто розглянути);

◄ проти вірусу папіломи людини (всім пацієнтам віком ≤26 років; віком 27-45 років – варто розглянути);

◄ проти грипу (всім пацієнтам; не рекомендовано використання живої ослабленої вакцини);

◄ проти пневмокока (всім пацієнтам віком 19-64 роки, віком ≥65 років – варто обговорити за відсутності імунокомпрометованого стану);

◄ проти правця, дифтерії, кашлюку (всім пацієнтам; вагітним показане введення додаткової дози);

◄ проти оперізувального герпесу (пацієнтам віком ≥50 років).

У настанові наголошується, що запобігання інфекціям знижує не тільки захворюваність, а й кількість госпіталізацій, що, своєю чергою, може додатково зменшити ризик захворювання на COVID-19.

Щодо вакцини проти коронавірусної інфекції, то експерти ADA очікують, що вже цьогоріч вона стане широко доступною, при цьому пацієнти з ЦД повинні бути пріоритетною популяцією. На їхню думку, вакцина проти COVID-19, найімовірніше, стане частиною щорічного графіка імунізації для хворих на діабет.

Глікемічні цілі: відтепер не тільки HbA_{1c}

Підрозділ, який раніше називався HbA_{1c}, тепер має назву «Глікемічна оцінка». Із цього року ADA дозволяє використовувати для контролю ефективності цукрознижувального лікування не тільки рівень глікозильованого гемоглобіну, а й інші глікемічні показники. Зокрема, відтепер для багатьох дорослих пацієнтів із ЦД (за винятком вагітних) як глікемічні цілі можуть застосовуватися параметри постійного моніторингу глюкози (CGM), як-от час у терапевтичному діапазоні (time in range), а також час вище та нижче діапазону.

Відповідні зміни було внесено в рекомендації щодо частоти глікемічної оцінки та цільових рівнів. Тепер вони сформульовані так:

✓ оцінюйте глікемічний статус (HbA_{1c} або інші глікемічні показники) принаймні 2 р/рік у пацієнтів, які досягли цілей лікування та мають стабільний глікемічний контроль;

✓ оцінюйте глікемічний статус принаймні щокварталу та частіше (за потреби) в пацієнтів, які не досягли цілей терапії;

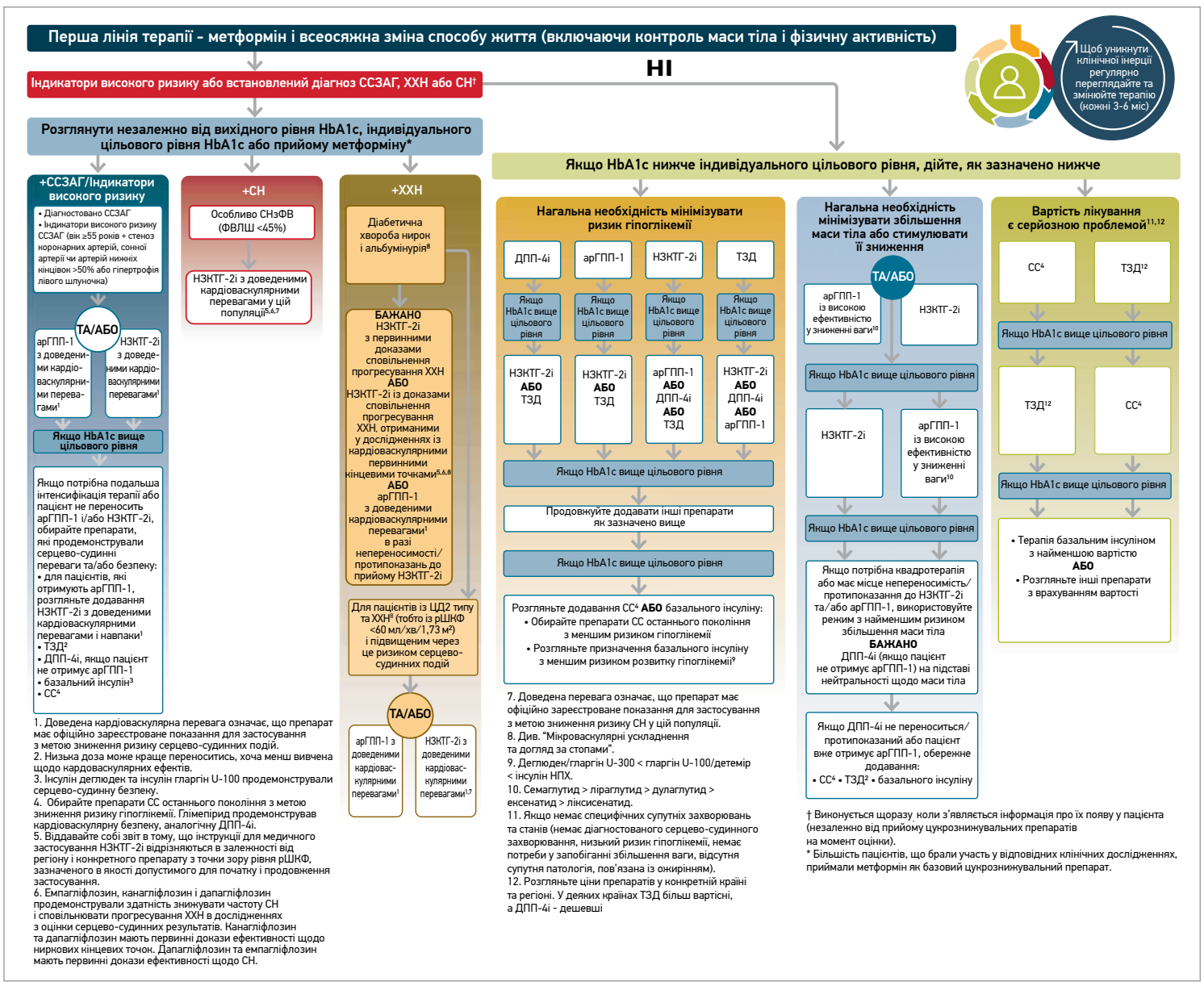
✓ для багатьох дорослих пацієнтів із ЦД (окрім вагітних) доречним є цільовий рівень HbA_{1c} <7% за відсутності значної гіпоглікемії;

✓ якщо для глікемічної оцінки використовують CGM, цільовий показник часу в діапазоні становить >70%, а часу нижче діапазону – <4%.

Сучасні технології контролю діабету: не тільки для пацієнтів із ЦД 1 типу

Раніше ADA надавала різні рекомендації з проведення CGM дорослим і дітям, а також пацієнтам із ЦД 1 та 2 типів. Відтепер вони об'єднані та стосуються всіх хворих на ЦД, котрі отримують інсулінотерапію (в режимі багаторазових щоденних ін'єкцій, безперервних підшкірних інфузій або в інших формах), незалежно від типу діабету чи віку.

Таких самих змін зазнали рекомендації щодо використання інсулінових помп. Підкреслюється, що такий метод доставки інсуліну варто розглядати в людей із ЦД 2 типу й іншими формами діабету, а не тільки при ЦД 1 типу.

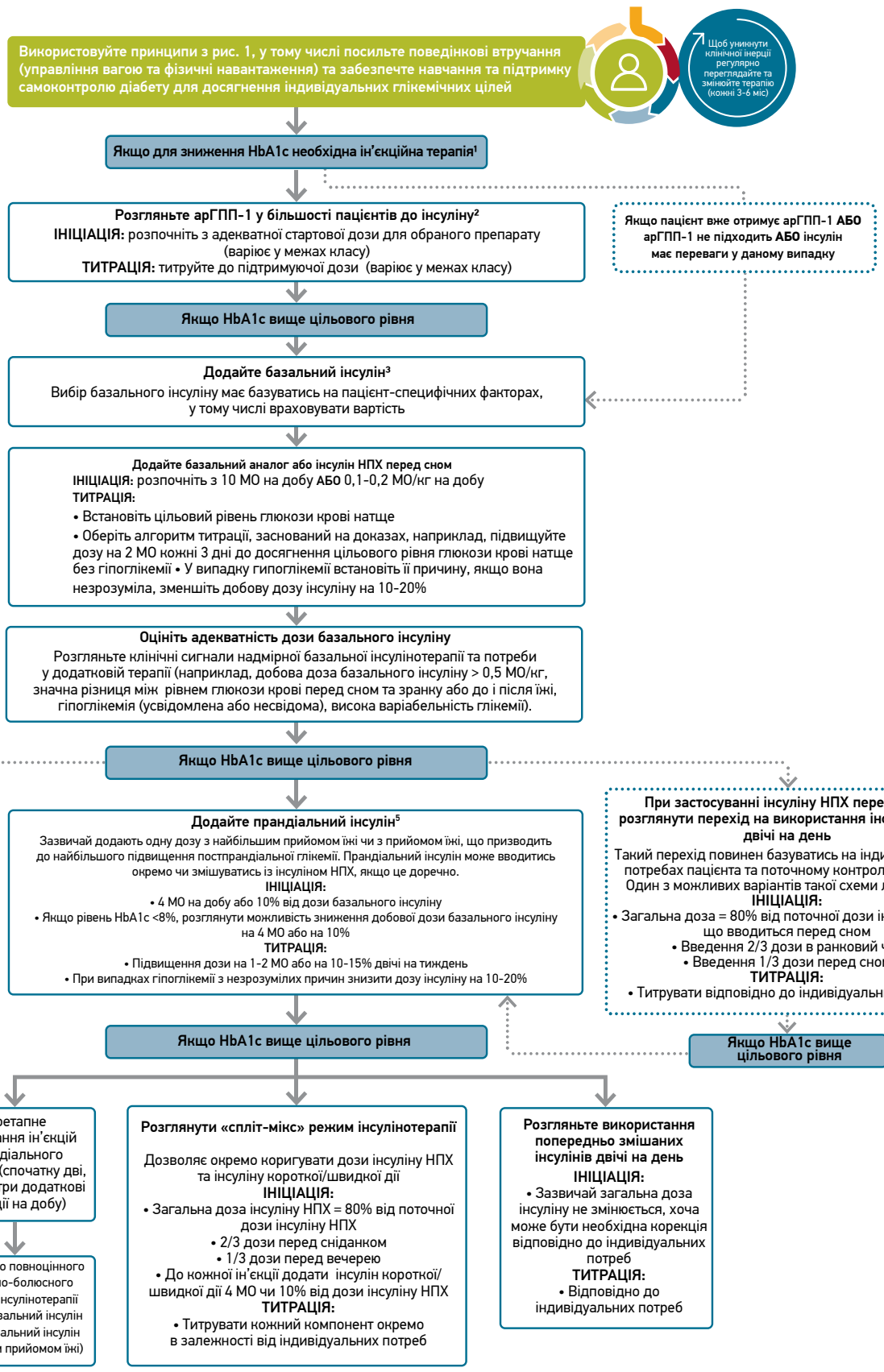


1. Доведена кардіоваскулярна перевага означає, що препарат має офіційно зареєстроване показання для застосування з метою зниження ризику серцево-судинних подій.
2. Низька доза може краще переноситись, хоча менш вивчена щодо кардіоваскулярних ефектів.
3. Інсулін деглюдек та інсулін гларгін U-100 продемонстрували серцево-судинну безпеку.
4. Обирайте препарати СС останнього покоління з метою зниження ризику гіпоглікемії. Глімепірид продемонстрував кардіоваскулярну безпеку, аналогічну ДПП-4і.
5. Віддавайте собі звіт в тому, що інструкції для медичного застосування НЗКТГ-2і відрізняються в залежності від регіону і конкретного препарату з точки зору рівня рШКФ, зазначеного в якості допустимого для початку і продовження застосування.
6. Емпагліфлозин, канагліфлозин і дапагліфлозин продемонстрували здатність знижувати частоту СН і сповільнювати прогресування ХХН в дослідженнях з оцінки серцево-судинних результатів. Канагліфлозин та дапагліфлозин мають первинні докази ефективності щодо ниркових кінцевих точок. Дапагліфлозин та емпагліфлозин мають первинні докази ефективності щодо СН.
7. Доведена перевага означає, що препарат має офіційно зареєстроване показання для застосування з метою зниження ризику СН у цій популяції.
8. Див. "Мікроваскулярні ускладнення та догляд за стопами".
9. Деглюдек/гларгін U-300 < гларгін U-100/детемір < інсулін НПХ.
10. Семаглутид > ліраглутид > дулаглутид > ексенатид > ліксисенатид.
11. Якщо немає специфічних супутніх захворювань та станів (немає діагностованого серцево-судинного захворювання, низький ризик гіпоглікемії, немає потреби у запобіганні збільшення ваги, відсутня супутня патологія, пов'язана із ожирінням).
12. Розгляньте ціни препаратів у конкретній країні та регіоні. У деяких країнах ТЗД більш вартісні, а ДПП-4і - дешевші

† Виконується щоразу коли з'являється інформація про їх появу у пацієнта (незалежно від прийому цукрознижувальних препаратів на момент оцінки).
* Більшість пацієнтів, що брали участь у відповідних клінічних дослідженнях, приймали метформін як базовий цукрознижувальний препарат.

Рис. 1. Цукрознижувальна терапія при ЦД 2 типу

Примітки: ССЗАГ – серцево-судинне захворювання атеросклеротичного генезу; ХХН – хронічна хвороба нирок; ДПП-4і – інгібітор дипептидилпептидази-4; рШКФ – розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; арГПП-1 – агоніст рецептора глюкагоноподібного пептиду-1; СН – серцева недостатність; СНзФВ – серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду; ФВЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; НЗКТГ-2і – інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу; СС – сульфонілсечовина; ТЗД – тіазолідиндіон.



1. Розгляньте інсулін як ін'єкційну терапію першої лінії, якщо є ознаки переважання катаболізму, наявні симптоми гіперглікемії, рівень HbA1c >10% або рівень глікемії >16,7 ммоль/л, можливий діагноз ЦД 1 типу.
2. При виборі арГПП-1 врахуйте вподобання пацієнта, необхідне зниження рівня HbA1c, ефективність щодо зменшення маси тіла, частоту ін'єкцій. Якщо має місце серцево-судинна патологія, розгляньте арГПП-1 із доведеними кардіоваскулярними перевагами. Прийнятним є як ін'єкційне введення, так і пероральний прийом арГПП-1.
3. Для пацієнтів, які отримують арГПП-1 і базальний інсулін, слід розглянути фіксовані комбінації (наприклад, деглюдек/ліраглутид або гларгін/ліксісенатид).
4. Розгляньте перехід від вечірнього введення інсуліну НПХ до базального аналога інсуліну, якщо в пацієнта розвивається гіпоглікемія та/або пацієнт часто забуває застосовувати інсулін НПХ увечері (можливо, в таких випадках буде кращою ін'єкція базального інсуліну тривалої дії в першій половині дня).
5. Якщо необхідне додавання прандіального інсуліну до інсуліну НПХ, слід розглянути «спліт-мікс» режим чи попередньо змішані інсуліни з метою зменшення кількості ін'єкцій.

Рис. 2. Інтенсифікація до ін'єкційної терапії

Чимало інформації в нових стандартах додано щодо небажаних шкірних реакцій при застосуванні CGM. Це зазвичай контактний дерматит (алергічний або як реакція на подразнення), зумовлений кріпленням пристрою до шкіри; для уточнення його причини може бути проведена алергологічна пластирна проба. При виявленні підвищеної чутливості варто розглянути інші варіанти кріплення сенсорів, у т. ч. імплантовані датчики.

Сучасні технології контролю діабету можуть стати в нагоді під час пандемії COVID-19. Так, із 2020 року Управлінням із контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) дозволено використовувати CGM для спостереження за госпіталізованими пацієнтами з ЦД із метою меншого залучення медичного персоналу до контролю рівня глюкози та зменшення використання засобів індивідуального захисту. Ця рекомендація знайшла відображення в настанові ADA 2021, при цьому експерти ADA припускають, що згодом CGM узагалі може стати рутинним методом моніторингу госпіталізованих пацієнтів із ЦД.

Менеджмент ожиріння при лікуванні ЦД 2 типу: уникайте фетшеймінгу

У новій настанові експерти ADA рекомендують лікарям при консультуванні осіб з ожирінням використовувати стиль спілкування, орієнтований на пацієнта. Не засуджуйте хворих і намагайтеся максимально врахувати їхні побажання, переконання та потенційні перешкоди при складанні індивідуального плану корекції маси тіла.

Фармакологічна корекція глікемії при ЦД 2 типу: окремий алгоритм для пацієнтів із хронічною хворобою нирок і серцевою недостатністю

Напевно, ключова зміна в рекомендаціях ADA 2021 стосується алгоритму цукрознижувальної терапії при ЦД 2 типу (рис. 1). Останнім часом було отримано чимало нових доказів позитивного впливу певних цукрознижувальних препаратів на жорсткі кінцеві точки (серцево-судинна та ниркова захворюваність і смертність) у хворих на ЦД із супутньою хронічною хворобою нирок і серцевою недостатністю. Саме тому для цих категорій пацієнтів було виділено окремий алгоритм цукрознижувальної терапії.

Ін'єкційна цукрознижувальна терапія: як досягти оптимального балансу між ефективністю та безпекою?

Що стосується інсулінотерапії, то підкреслено переваги використання інсулінових помп за типом закритої петлі (т. зв. штучна підшлункова залоза, що забезпечує автоматичне введення інсуліну при підвищеному рівні глюкози, виміряному відповідним датчиком).

Також у новій настанові висловлено стурбованість щодо надмірного використання базальної інсулінотерапії. Зокрема, клінічними сигналами надмірного використання базального інсуліну є:

- доза базального інсуліну >0,5 МО/кг;
- значна різниця між рівнем глюкози крові перед сном і зранку чи до та після прийому їжі;
- гіпоглікемія (усвідомлена чи несвідома);
- висока варіабельність глікемії.

Ці сигнали мають спонукати до перегляду схеми терапії, а саме додавання агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1) або прандіального інсуліну. Комбінація базального інсуліну й арГПП-1 має потужну цукрознижувальну дію та водночас зменшує приріст маси тіла й ризик розвитку гіпоглікемії порівняно з посиленими схемами інсулінотерапії.

У рекомендаціях ADA 2021 схема ін'єкційної цукрознижувальної терапії (рис. 2) була переглянута зі включенням оцінки адекватності дози базального інсуліну й оновленням щодо використання арГПП-1 (не тільки додавання базального інсуліну до арГПП-1, а й арГПП-1 до базального інсуліну, якщо раніше арГПП-1 не були включені до схеми лікування).

ЦД у пацієнтів літнього віку: в деяких хворих контроль може бути жорсткішим

У рекомендаціях ADA 2021 дещо змінено цільові показники глікемічного контролю в осіб із ЦД похилого віку (>65 років). При незначних супутніх хронічних захворюваннях, збережених когнітивних функціях і функціональному статусі цільовий рівень HbA_{1c} у пацієнтів похилого віку має становити <7,0-7,5% (раніше – <7,5%).

Також на основі результатів дослідження WISDM була додана нова рекомендація щодо доцільності використання CGM у пацієнтів похилого віку для зменшення ризику гіпоглікемії.

Діабет і вагітність: якомога ближче до фізіологічної норми

Жорсткіші глікемічні цілі пропонуються також для вагітних із раніше діагностованим ЦД 1 та 2 типів. Верхня межа цільового діапазону не змінилася, а нижню було зменшено:

- глюкоза крові натще – 3,9-5,3 ммоль/л (раніше – <5,3 ммоль/л);
- глюкоза крові через 1 год після їди – 6,1-7,8 ммоль/л (раніше – <7,8 ммоль/л);
- глюкоза крові через 2 год після їди – 5,6-6,7 ммоль/л (раніше – <6,7 ммоль/л).

Зазначені цільові показники не стосуються вагітних із ЦД 2 типу, котрим рекомендована лише дієта, а також пацієнток із гестаційним ЦД; для них залишається тільки верхня межа діапазону. Цільовий показник HbA_{1c} не змінився і становить <6% для всіх вагітних із діабетом (ціль може бути посунута до <7%, якщо це необхідно для запобігання розвитку гіпоглікемії).

Також була додана нижня межа цільового рівня артеріального тиску (АТ) для вагітних із діабетом та артеріальною гіпертензією. Раніше зазначалося, що цільовий рівень АТ не має бути меншим за 120/80 мм рт. ст., оскільки нижчі показники можуть погіршити ріст плода. З появою нових доказів цільовий діапазон АТ у вагітних із ЦД становить 110-135/85 мм рт. ст.

Було скореговано дози ацетилсаліцилової кислоти, рекомендовані для профілактики гестозу в жінок із ЦД 1 та 2 типів починаючи із 12-16-го тижня вагітності; раніше вони становили 60-150 мг/добу, відтепер – 100-150 мг/добу із зазначенням, що може бути прийнятною й доза 162 мг/добу.

Підготувала ***Наталя Александрук***

Глюкофаж® Глюкофаж®XR

Метформіну гідрохлорид

Профілактика
ЦД 2 типу

Багатогранність ефектів у терапії ЦД 2 типу

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

Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Глюкофаж®, Глюкофаж® XR
Діюча речовина: metformin hydrochloride. **Лікарська форма.** Глюкофаж®: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, по 500 мг, 850 мг, 1000 мг. Глюкофаж® XR: 1 таблетка пролонгованої дії по 500 мг, 1000 мг. **Фармакотерапевтична група.** Пероральні гіпоглікемічні засоби, за виклю-ченням інсулінів. **Фармакологічні властивості.** Метформін – бігуанід з антигіперглікемічним ефектом. Знижує рівень глюкози в плазмі крові як натще, так і після прийому їжі. Не стимулює секрецію інсуліну і не спричиняє гіпоглікемічного ефекту, опосередкованого цим механізмом. **Показання.** Глюкофаж®, Глюкофаж® XR: цукровий діабет 2 типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у хворих із надлишковою масою тіла. Глюкофаж®: для зменшення ускладнень діабету в дорослих пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії. Глюкофаж® XR: зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу в дорослих пацієнтів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до метформіну або до будь-якого іншого компонента препарату; будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (наприклад лактоацидоз, діабетичний кетоацидоз); діабетична прекома; ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв); гострі стани, що протікають з ризиком розвитку порушень функції нирок, такі як: зневоднення організму, тяжкі інфекційні захворювання, шок; захворювання, що можуть призводити до розвитку гіпоксії тканин (особливо гострі захворювання або загострення хронічної хвороби): декомпенсована серцева недостатність, дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок; печінкова недостатність, гостре отруєння алкоголем, алкоголізм. **Побічні реакції.** Порушення смаку, розлади з боку травної системи, такі як нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту (розділ скорочено, для детальної інформації див. Інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску:** за рецептом. **Р.п. МОЗ України.** Глюкофаж®: № UA/3994/01/01, № UA/3994/01/02, № UA/3994/01/03. Глюкофаж® XR: № UA/3994/02/01, № UA/3994/02/02. **Виробник:** Мерк Санте, Франція / Merck Sante, France. Мерк, СЛ, Іспанія / Merck, SL, Spain. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Фарма Старт». Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до Групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ і лікарів, а також для роз-повсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах із медичної тематики. ХСН – хронічна серцева недостатність, ХХН – хронічна хвороба нирок, ЦД – цукровий діабет.

1. Garber A. et al. Am J Med 1997; 103 (6): 6491-6497. 2. Fujioka K.et al. Clin Ther. 2003 Feb; 25 (2): 515-529. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж®. Р. п. МОЗ України: № UA/3994/01/01, № UA/3994/01/02, № UA/3994/01/03. 4. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж® XR: № UA/3994/02/01, № UA/3994/02/02. 5. UKPDS Group. Lancet 1998; 352: 854-865. 6. Blonde L. et al. Submitted to Curr Med Res Opin, November 2003. 7. Diabetes Prevention Program Research Group. N Engl J Med, 2002; 346: 393-403.

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

MERCK acino

UA-GLUC-PIM-092019-026 RUS-CIS/GLUP/0520/0037

Предіабет і цукровий діабет: стратегії, що допомагають зупинитися вчасно

За даними, наведеними в IDF Diabetes Atlas (2019), станом на 2019 рік один з 11 дорослих віком 20-79 років (загалом 463 млн осіб), мав цукровий діабет (ЦД). У кожного 2-го хворого (приблизно 232 млн осіб) діабет не діагностовано. Порівняно з показниками 2017 року кількість дорослих, які мають підвищений ризик виникнення ЦД 2 типу, зросла на 22 млн. 10% глобальних витрат у системі охорони здоров'я – 760 млн доларів – припадає на ЦД. Тому з упевненістю й сумом можна констатувати, що епідемія коронавірусної інфекції, в умовах якої ми наразі живемо, не єдина глобальна проблема системи охорони здоров'я. Ускладнює ситуацію й те, що 3 з 4 пацієнтів із ЦД мешкають у країнах із низьким/середнім рівнем економічного розвитку, де своєчасній діагностиці та лікуванню перешкоджають фінансові причини й особливості менталітету.

Підступність ЦД – у високій частоті ускладнень: ризик серцево-судинних захворювань (ССЗ) у пацієнтів із ЦД зростає приблизно вдвічі; також спостерігається суттєве збільшення ймовірності термінальних стадій хронічної ниркової недостатності.

Фахівцями першого контакту для пацієнтів із ЦД 2 типу та станами, котрі йому передують, є лікарі загальної практики – сімейної медицини, що підкреслює надзвичайно важливу роль їхньої обізнаності в питаннях класифікації, діагностики й терапії порушень вуглеводного обміну.

Досвідом із фахівцями первинної ланки активно діляться спеціалісти-ендокринологи. Зокрема, в рамках Школи ендокринології для лікарів загальної практики – сімейної медицини (науково-освітнього проєкту, що відбувається у форматі онлайн) прозвучало кілька цікавих доповідей, присвячених цій темі. Пропонуємо ознайомитися з ключовими тезами, представленими у виступах.

Предіабет і ЦД: як не перейти межу

На питаннях скринінгу, діагностики предіабету та ЦД 2 типу докладно зупинилася **завідувачка науково-консультативного відділу амбулаторно-профілактичної допомоги хворим з ендокринною патологією ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), кандидат медичних наук Валерія Леонідівна Орленко**.

– Порушення толерантності до глюкози та порушення глікемії натще (ПГН) – це стани, за яких рівень глюкози в крові вищий за нормальний діапазон, але нижчий за рекомендований поріг для діагностики ЦД. Терміни «предіабет», «недіабетична гіперглікемія», «проміжна гіперглікемія» використовують як альтернативні.

Основні документи, на які орієнтуються фахівці під час діагностики й лікування предіабету, – Стандарти надання медичної допомоги при ЦД (Standards of Medical Care in Diabetes, 2020), Рекомендації Європейського товариства кардіологів із діабету, предіабету та ССЗ, розроблені спільно з Європейською асоціацією з вивчення діабету (2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases in collaboration with EASD).

Предіабет – порушення вуглеводного обміну, що асоціюється з високим ризиком розвитку ЦД при значеннях глюкози плазми, недостатніх для встановлення діагнозу діабету (табл. 1). Цей стан характеризується ПГН та/або порушенням толерантності до глюкози, є незалежним фактором ризику виникнення ССЗ.

Таблиця 1. **Показники вуглеводного обміну в нормі, а також за наявності ЦД і предіабету (ADA, 2019)**

	Показники вуглеводного обміну		
	HbA_{1c} (%)	**ГПН (ммоль/л)**	**ПГТ (ммоль/л)**
ЦД	≥6,5	≥7,0	≥11,1
Предіабет	**5,7-6,4**	**5,6-6,9**	**7,8-11**
Норма	<5,7	<5,6	<7,8

Примітка: ПГТ – пероральний глюкозотолерантний тест.

У разі предіабету від початку метаболічних змін до клінічної маніфестації ЦД минає в середньому 5 років. На момент встановлення діагнозу ЦД 2 типу приблизно 20% пацієнтів уже мають мікро- та макросудинні ускладнення.

До патофізіологічних порушень за наявності предіабету відносять інсулінорезистентність (ІР), або порушення чутливості до дії інсуліну; втрату β-клітин; дисфункцію ендотелію; артеріальну ригідність; підвищений ліполіз; зниження рівня інкретинів; підвищення продукції глюкози в печінці; порушення рівня глюкагону; дисбаланс цитокінів; гіперглікемію та зумовлений нею феномен глюкозотоксичності. Нині у фокусі уваги – процеси, що перешкоджають надходженню до клітин адекватної кількості інсуліну, зокрема порушення ремоделювання позаклітинного матриксу. Його провокують запальні процеси, як наслідок, виникають дисфункція ендотелію, капілярна регресія, підвищення взаємодії елементів позаклітинного матриксу з рецепторами клітин, включаючи сімейство інтегринів. Важливо, що описаний механізм є одним із небагатьох, на який можна вплинути та знизити ІР. За даними D.H. Wasserman і співавт. (2018), зменшення доступу інсуліну до скелетних м'язів і впливу на них вважається одним із ключових механізмів розвитку предіабету. Порушення мікроциркуляції, що спостерігаються при ожирінні, – бар'єр для проникнення інсуліну в скелетні м'язи. Діяти на цю ланку рекомендується першочергово.

Невидима загроза

Чим загрожує пацієнту наявність предіабету? На тлі предіабету зростає ризик виникнення ЦД, ССЗ (ішемічної хвороби серця, ішемічного інсульту – приблизно вдвічі), а також рівень загальної смертності – в 1,6 раза. Збільшується ймовірність мікросудинних уражень, зокрема ретинопатії, особливо якщо HbA_{1c} >5,5% (Gheng Y.J., Gregg E.W. et al., 2009).

У спостереженні, котре тривало 11 років, було встановлено, що за наявності порушення толерантності до глюкози ЦД 2 типу виникав у 46% пацієнтів, у разі ПГН – у 38%. Результати роботи S.M. Twigg (2004) продемонстрували, що через 10 років після діагностики предіабету, незважаючи на превентивні заходи, у 50% пацієнтів відбулося прогресування порушень вуглеводного обміну в ЦД 2 типу.

Якщо HbA_{1c} зберігається в діапазоні 6,0-6,4%, ризик розвитку ЦД 2 типу протягом 5 років максимальний: він сягає 25-50% (Zhang X., Gregg E. et al., 2010). У дослідженні TOPICS визначили, що в разі поєднання в пацієнта HbA_{1c} 6,0-6,4% і ПГН 6,0-6,9 ммоль/л поява ЦД 2 типу через 5 років практично гарантована – майже 100% (Heianza Y. et al., 2012). Зазначена категорія пацієнтів потребує обов'язкової й активної корекції способу життя та постійного спостереження.

Різні діагностичні критерії предіабету мають зіставну прогностичну значущість стосовно ССЗ і рівня загальної смертності. На думку окремих дослідників, дещо точнішим вважається HbA_{1c}.

Методи діагностики порушень вуглеводного обміну докладно описано в таблиці 2.

Таблиця 2. **Переваги та недоліки методів діагностики порушень вуглеводного обміну**

Метод	Переваги	Недоліки
ПГН	■ Стандартизований ■ Легкий і швидкий у виконанні ■ Доступний ■ Дозволяє передбачити мікросудинні ускладнення	● Нестабільність зразків ● Висока варіабельність ● Потребує 8-годинного голодування ● Відображає метаболізм глюкози в один момент часу
ПГТ	■ Стандартизований ■ Дозволяє передбачити мікросудинні ускладнення	● Нестабільність зразків ● Висока варіабельність ● Потребує голодування ● «Несмачний» ● Ціна/доступність не в усіх медичних закладах
HbA_{1c}	■ Можна виміряти в будь-який час ■ Потребує лише одного зразка крові ■ Із більшою точністю, ніж ПГН і ПГТ, дозволяє передбачити мікросудинні ускладнення ■ Із більшою точністю дозволяє передбачити макросудинні ускладнення ■ Характеризується низькою варіабельністю ■ Відображає вуглеводний обмін за тривалий проміжок часу	● Ціна/доступність не в усіх медичних закладах ● Неможливість виконання за наявності деяких захворювань (гемоглобінопатії, дефіцит заліза, гемолітична анемія, тяжка печінкова та ниркова недостатність) ● Вікові й етнічні відмінності ● Потребує використання стандартизованого методу ● Не підходить для діагностики в дітей і підлітків (як єдиний тест), у вагітних як метод скринінгу гестаційного ЦД, при муковісцидозі, підозрі на ЦД 1 типу

Скринінг у дорослих

Згідно з рекомендаціями ADA (2020), можливість обстеження на предіабет і ЦД 2 типу слід розглянути в безсимптомних дорослих із факторами ризику (ФР) і всіх осіб віком від 45 років.

Тестування на предіабет і ЦД 2 типу варто проводити дорослим будь-якого віку, котрі мають надмірну вагу / ожиріння (індекс маси тіла (ІМТ) >25 кг/м^2) і ≥1 додаткових ФР діабету, а також жінкам, які планують вагітність і мають надмірну вагу / ожиріння та ≥1 додаткових ФР діабету.

Якщо результати скринінгу в межах норми, його повторюють через ≥3 роки (або частіше, залежно від початкових показників і ФР). За наявності предіабету тестування проводять щорічно, а жінок із гестаційним діабетом в анамнезі тестують на предіабет кожні 3 роки.

Критерії скринінгу предіабету / ЦД 2 типу в безсимптомних дорослих (ADA, 2020)

- Низька фізична активність
- Наявність діабету в родичів першого ступеня
- Раса / етнічна група високого ризику
- Жінки, котрі народили дитину вагою понад 4 кг або мали гестаційний ЦД
- Артеріальна гіпертензія (≥140/90 мм рт. ст.) або застосування антигіпертензивної терапії
- Рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності <0,9 ммоль/л та/або рівень тригліцеридів (ТГ) >2,82 ммоль/л (їх значення важливіше, ніж рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності)
- Інші клінічні стани, пов'язані з ІР (наприклад, ожиріння, синдром полікістозних яєчників)
- Анамнез ССЗ

Зафіксовано, що в деяких пацієнтів після COVID-19 реєструється підвищення рівня HbA_{1c} до 6,2-6,4%. Оптимальна тактика лікаря в такій ситуації – визначити HbA_{1c} кілька разів протягом тривалого часу. Існують гіпотези, що COVID-19 провокує розвиток ЦД; також зростання концентрації HbA_{1c} може виникати як відповідь на застосування глюкокортикоїдів.

Скринінг у дітей

Скринінг у дітей на предіабет і ЦД 2 типу слід розглянути після досягнення статевої зрілості чи 10-річного віку (залежно від того, що настане раніше), в дітей і підлітків із надмірною вагою / ожирінням, які мають ≥1 додаткових ФР діабету.

До ФР належать:

- обтяжений сімейний анамнез (наявність ЦД у родичів першої чи другої лінії);
- раса / етнічна група високого ризику;
- ознаки ІР або стани, пов'язані з ІР;
- гестаційний діабет у матері.

Скринінг здійснюють із періодичністю раз на 3 роки. В осіб молодого віку рекомендують застосовувати визначення концентрації глюкози в плазмі крові натще, через 2 год під час проведення ПГТ і визначення рівня HbA_{1c}.

Гестаційний діабет

Діагноз гестаційного ЦД встановлюється на 24-28-му тижні вагітним, у яких раніше не виявляли ЦД. Також потрібно проводити діагностику предіабету та ЦД на 4-12-му тижні після пологів за допомогою ПГТ і клінічних критеріїв.

Жінки, котрі мають в анамнезі гестаційний діабет, повинні проходити довічний скринінг предіабету та ЦД щонайменше кожні 3 роки. Пацієнтки з обтяженим анамнезом гестаційного ЦД, у яких після пологів виявили предіабет, мають дотримуватися активного способу життя та/або застосовувати метформін із профілактичною метою.

Здоровий спосіб життя: довготривалі зміни, а не «разова акція»

Як показали результати Diabetes Prevention Program (DPP, 2002), пацієнти з предіабетом повинні модифікувати спосіб життя, досягати зниження маси тіла на 7% від початкової та зберігати її на цьому рівні, збільшувати тривалість фізичної активності середньої інтенсивності (наприклад, швидка ходьба) мінімум до 150 хв на тиждень, дотримуватися дієтичного режиму зі зменшенням добової калорійності на 20-30% від звичної.

Дітям і підліткам із ЦД 1 або 2 типу чи предіабетом варто приділяти ≥60 хв на добу аеробній активності середньої чи високої інтенсивності з активним зміцненням м'язів і кісток не менше 3 днів на тиждень.

Більшість дорослих із ЦД 1 та 2 типу повинні виконувати аеробні вправи середньої чи високої інтенсивності ≥150 хв на тиждень (щонайменше 3 заняття, максимум із 2-денними інтервалами). Коротша тривалість (мінімум 75 хв занять на тиждень) енергійних або інтервальних тренувань допускається як достатня для молодших і фізично підготовлених осіб.

Відповідно до результатів DPP, дотримання здорового способу життя протягом 4 років допомогло запобігти 58% випадків предіабету та ЦД, а застосування метформіну – 31%. Проте подальше спостереження, DPP Outcomes Study, показало, що втримати нормальні показники вуглеводного обміну після активної зміни способу життя й додержуватися жорстких обмежень протягом тривалого часу вдалося менш ніж 25% пацієнтів.

Фінське дослідження DPS регламентувало такі вимоги до зміни способу життя та дієти: споживання ≤30% від денної кількості загальних жирів, ≤10% від денної кількості насичених жирів, ≥15 г / 1000 ккал становила клітковина, ≥30 хв фізичної активності щодня, ≥5% зниження маси тіла. І тільки пацієнти, котрі чітко дотримувалися всіх 5 (!) вимог, змогли уникнути розвитку ЦД 2 типу.

Продовження на стор. 52.

Прediабет і цукровий діабет: стратегії, що допомагають зупинитися вчасно

Продовження. Початок на стор. 51.

Місце фармакотерапії в лікуванні прediабету

Препаратом із доведеною ефективністю, рекомендованим для лікування прediабету, є метформін. Терапію метформіном для профілактики ЦД 2 типу слід розглянути у хворих із прediабетом й ожирінням, в осіб віком від 60 років і жінок із гестаційним діабетом в анамнезі.

Метформін знижує рівень HbA_{1c}, зменшує показник систолічного артеріального тиску в осіб із прediабетом та/або ожирінням, що, своєю чергою, забезпечує зниження ризику ССЗ.

У дослідженні MET-REMODEL довели кардіопротекторну дію метформіну: його застосування в дозі 2000 мг зменшувало вираженість гіпертрофії лівого шлуночка в пацієнтів із прediабетом без супутньої артеріальної гіпертензії. У випробуванні DPPOS використання метформіну супроводжувалося зменшенням розповсюдженості та вираженості коронарного атеросклерозу в чоловіків із прediабетом.

Тривале застосування метформіну здатне призводити до дефіциту вітаміну B_{12}, тому періодично слід визначати його концентрацію в крові, особливо в пацієнтів з анемією чи периферичною нейропатією.

Метформін пролонгованого вивільнення (**ГЛЮКОФАЖ XR**) рекомендується для зниження ризику та профілактики ЦД 2 типу в дорослих пацієнтів із надмірною вагою й порушенням толерантності до глюкози та/або ПГН та/або підвищенням рівня HbA_{1c}, в яких:

✓ високий ризик розвитку ЦД 2 типу;

✓ ЦД 2 типу прогресує, незважаючи на активну зміну способу життя протягом останніх 36 міс.

У дослідженні DPP було зроблено висновок, що терапія метформіном у дозі 1700 мг/добу не спричиняла гіпоглікемії в осіб із прediабетом.

Лікування прediабету: надмірність або необхідність?

Чи варто розпочинати фармакотерапію прediабету? І якщо так, то коли? Міркуваннями на тему та переконливими доказовими даними поділилася **керівник відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук Любов Костянтинівна Соколова.**

– Виділяють декілька типів ЦД:

➢ ЦД 1 типу виникає через автоімунну деструкцію β-клітин, що зазвичай призводить до абсолютного дефіциту інсуліну;

➢ ЦД 2 типу (понад 90% випадків) розвивається внаслідок прогресуючого зниження секреції інсуліну β-клітинами (часто на тлі ІР);

➢ гестаційний ЦД – діабет, діагностований під час II-III триместрів вагітності, що не був виявлений до гестації;

➢ специфічні типи діабету, зумовлені іншими причинами, зокрема моногенними синдромами діабету (діабет у новонароджених, діабет MODY), захворюваннями екзокринної частини підшлункової залози (панкреатит, муковісцидоз) або індуковані наркотичними/хімічними речовинами (наприклад, у разі застосування глюкокортикоїдів, при лікуванні ВІЛ/СНІД, після трансплантації органів).

Критерій встановлення діагнозу ЦД – ПГН ≥7 ммоль/л (через 8 год після останнього прийому їжі); якщо таке значення було отримано двічі з інтервалом 5-7 днів, встановлюємо діагноз ЦД. Додаткове виконання ПГТ не потрібне, оскільки може спровокувати декомпенсацію. Оцінка рівня HbA_{1c} не є обов'язковою умовою для встановлення діагнозу, проте допомагає вибрати стратегію лікування: якщо HbA_{1c} ≥7%, варто призначити пероральну цукрознижувальну терапію (чи навіть інсулінотерапію, коли показник дуже високий).

Якщо ПГН ≥5,6, але <7 ммоль/л, потрібно виконати ПГТ. Якщо через 2 год після навантаження глюкозою її рівень перевищує 11,1 ммоль/л, можна стверджувати, що в пацієнта ЦД, навіть якщо її концентрація натще не досягала 7 ммоль/л. Показник HbA_{1c} оцінюють, щоб обрати терапевтичну тактику.

Визначення лише рівня HbA_{1c} достатнє для верифікації ЦД у тому випадку, коли показник становитиме ≥6,5%. Якщо в пацієнта HbA_{1c} <6,5%, а ПГН >7 ммоль/л або ПГТ >11,1 ммоль/л, таку ситуацію трактують як ЦД 2 типу.

Рівень HbA_{1c} <6,5% не є гарантією відсутності порушень вуглеводного обміну.

Прediабет vs діабет

Прediабет – стан, який наразі жодним чином не класифікується в МКХ-10, проте потребує активного втручання фахівця, рекомендацій щодо зміни способу життя та навіть призначення медикаментозної терапії.

Критерії встановлення діагнозу прediабету (Standards of Medical Care in Diabetes, 2020): ПГН 5,6-6,9 ммоль/л, або ПГТ 7,8-11,0 ммоль/л, або HbA_{1c} 5,7-6,4%.

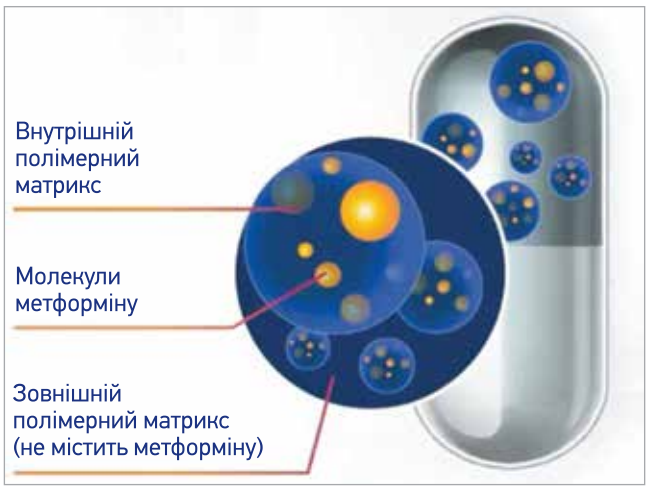


Рис. Патентована система дифузії, що застосовується при виготовленні ГЛЮКОФАЖ XR

❖ Поєднання ПГН 5,6-6,9 ммоль/л і ПГТ 7,8-11,0 ммоль/л класифікується як прediабет.

❖ ПГН 5,6-6,9 ммоль/л і ПГТ >11,0 ммоль/л – як ЦД.

❖ ПГН 5,6-6,9 ммоль/л і ПГТ <7,8 ммоль/л – як ізольована гіперглікемія (критерій прediабету).

Скринінг на наявність ЦД 2 типу

Скринінг слід здійснювати в усіх пацієнтів віком понад 45 років і тих, кому до 45 років, але вони мають щонайменше 1 ФР.

Для скринінгу достатньо вимірювання ПГН за допомогою глюкометра, а для встановлення діагнозу необхідно проводити дослідження в умовах лабораторії із застосуванням біохімічного аналізатора.

У рамках діагностики ЦД виконують такі дослідження:

- **рівень глюкози крові натще;**
- **HbA_{1c};**
- **тест на визначення толерантності до глюкози;**
- С-пептид;
- імунореактивний інсулін;
- фруктозамін;
- глюкозурія;
- індекс HOMA;
- антитіла до клітин підшлункової залози (GADA, ICA, IA-2).

У більшості випадків можна обмежитися першими 3 дослідженнями, лише вони є обов'язковими для скринінгу.

Як уже зазначала Валерія Леонідівна, в дорослих пацієнтів із прediабетом потрібно щороку проводити скринінг ЦД 2 типу, а для профілактики появи діабету – модифікувати спосіб життя відповідно до результатів програми DPP, а саме досягти зниження маси тіла на 7% від початкової та зберігати її на цьому рівні, збільшити тривалість фізичної активності середньої інтенсивності мінімум до 150 хв на тиждень. Хочу підкреслити, що протягом 5 днів лежати на дивані й ласувати смаколиками, а у вихідні безперервно «гарувати» в спортзалі – не варіант, фізична активність має бути системною та регулярною, 30-45 хв щодня.

Призначати метформін на тлі ІР за відсутності порушень вуглеводного обміну, згідно з інформацією в інструкції до препарату, рекомендаціями ADA та EASD, не дозволено. Проте пацієнтам, у яких присутні хоча би початкові порушення вуглеводного обміну (ПГН, порушення толерантності до глюкози), метформін з огляду на його ефективність у запобіганні ЦД 2 типу (табл. 3) краще призначити, ніж не призначити.

Таблиця 3. **Дослідження щодо медикаментозної та немедикаментозної профілактики ЦД**

Дослідження	Втручання	Відносний ризик
Da Qing Chinese Diabetes Prevention Study (CDQDPS, 1997)	Модифікація способу життя vs контрольна група	↓ 38%
Finnish Diabetes Study (2001)	Модифікація способу життя vs контрольна група	↓ 58%
Diabetes Prevention Program (DPP, 2002)	Модифікація способу життя vs плацебо Метформін vs плацебо	↓ 58% ↓ 31%
Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP, 2006)	Модифікація способу життя vs контрольна група Метформін vs контрольна група	↓ 28,5% ↓ 26,4%
STOP-NIDDM (2002)	Акарбоза vs плацебо	↓ 21%
CANOE (2010)	Розиглітазон + метформін vs плацебо	↓ 66%
DREAM (2006)	Розиглітазон vs плацебо	↓ 39%
ACT NOW (2011)	Піоглітазон vs плацебо	↓ 72%
NAVIGATOR (2010)	Натеглінід vs плацебо	↑ 7%

Результати DPP продемонстрували, що найдієвіший спосіб профілактики ЦД – модифікація способу життя (ризик прогресування прediабету в ЦД знижувався на 58%, а на тлі терапії метформіном у дозі 850 мг 2 р/добу цей показник становив -31%). Як показує власний практичний досвід, призначення метформіну допомагає збільшити у хворого мотивацію дотримуватися суворих вимог зі зміни способу життя.

Вчасно призначивши адекватну терапію метформіном, вдається відтермінувати розвиток ЦД 2 типу в середньому на 10 років.

- Метформін є кращим варіантом стартової фармакотерапії для лікування ЦД 2 типу.
- Прийом метформіну слід продовжувати, доки пацієнт добре переносить лікування та не має протипоказань; до метформіну варто додавати інші засоби, включаючи інсулін.
- Раннє введення інсуліну можна обговорювати, якщо спостерігається втрата ваги, наявні симптоми гіперглікемії чи рівень HbA_{1c} >10% або рівень глюкози >16,7 ммоль/л.

Метформін – базисне лікування назавжди. Це ефективний, дешевий, дієвий варіант терапії, що добре переноситься та має вагому доказову базу. Якнайшвидше призначення метформіну пацієнтам із прediабетом та ЦД 2 типу є виправданим.

Цукрознижувальний ефект метформіну є дозозалежним: мінімальний – у разі застосування в дозі 500 мг/добу, максимальний – 2000-2500 мг/добу. У пацієнтів із дуже вираженою ІР, ожирінням можна використовувати дозування 3000 мг/добу, проте нетривалий час – у подальшому необхідні модифікація способу життя та зниження дозування.

Якщо в пацієнта стабільна хронічна серцева недостатність, метформін може призначатися за умови регулярного моніторингу функції серця та нирок. Гостра й нестабільна хронічна серцева недостатність є протипоказаннями до застосування препарату. Підходи до застосування метформіну в разі порушень із боку нирок відображено в таблиці 4.

Таблиця 4. **Застосування метформіну в пацієнтів із патологією нирок**

ШКФ, мл/хв/1,73 м²	Максимальна добова доза, мг	Додатково
89-60	3000	
59-45	2000	Початкова доза – половина максимальної дози
44-30	1000	
<30	Протипоказання	

Примітка: ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації.

Переваги, недоліки й особливості застосування метформіну описано в таблиці 5.

Таблиця 5. **Переваги, недоліки й особливості застосування метформіну**

Переваги	Недоліки	Особливості застосування
■ Не викликає гіпоглікемії ■ Має доступну ціну ■ Сприяє зниженню маси тіла ■ Добре переноситься ■ Може застосовуватися 1 р/добу	■ Здатний викликати порушення з боку ШКТ, зокрема діарею ■ Здатний зумовлювати дефіцит вітаміну B_{12} ■ Асоціюється з ризиком лактоацидозу (рідко)	■ Не застосовується в разі ШКФ <30 мл/хв/1,73 м² ■ Використовується в менших дозах, якщо ШКФ <30-45 мл/хв/1,73 м² ■ Слід переривати курс перед застосуванням йодвмісних контрастних речовин ■ Уникати проведення терапії в пацієнтів із печінковою недостатністю

Терапію порушень вуглеводного обміну рекомендують розпочинати з метформіну звичайного вивільнення. Якщо в пацієнта присутня його непереносимість, віддають перевагу метформіну пролонгованого вивільнення (наприклад, препарату **ГЛЮКОФАЖ XR**). Якщо існують протипоказання до прийому метформіну, лікування розпочинають з інгібіторів дипептидилпептидази-4, піоглітазону, препаратів сульфонілсечовини.

ГЛЮКОФАЖ XR застосовується 1 р/добу (вся доза одномоментно у вечірній час). Патентована система дифузії крізь гелевий бар'єр GelShield (рис.) забезпечує поступове й рівномірне вивільнення метформіну з таблетки, завдяки чому зменшується ймовірність несприятливих гастроінтестинальних ефектів і покращується комплаєнс.

Варто зауважити: нещодавно форма препарату **ГЛЮКОФАЖ XR** змінилася з двоопуклих капсул на двоопуклі круглі таблетки. Також зменшилася маса таблетки. Вона містить ту саму кількість метформіну, але тепер до складу таблетки входить менше допоміжних речовин, як-от стеарат магнію, карбоксиметилцелюлоза натрію, гіпромелоза; відсутня мікрокристалічна целюлоза. Завдяки цьому таблетки легше та зручніше ковтати.

Підсумовуючи сказане, ще раз хочу наголосити, що прediабет вимагає призначення активних стратегій: зміни способу життя, збільшення тривалості фізичних навантажень, дотримання дієти (харчування невеличкими порціями продуктами з низьким глікемічним індексом 5-6 разів на добу), терапії метформіном.

ГЛЮКОФАЖ XR – єдиний метформін в Україні, дозволений для профілактики розвитку ЦД 2 типу в разі неефективності дієтотерапії й активної зміни способу життя. **ГЛЮКОФАЖ** і **ГЛЮКОФАЖ XR** можуть призначатись як стартове лікування при ЦД 2 типу як у режимі монотерапії, так і в комбінації з іншими цукрознижувальними засобами.

Підготувала ***Олександра Марченко***

UA-GLUC-PUB-122020-065

Health-ua.com

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ

Електронні версії усіх друкованих видань Видавничого дому «Здоров'я України» на одному сайті!

Ми у соцмережах:

@MedicnaGazetaZdorovaUkraini

t.me/HealthUAcom

@healthUAcom

НАЙВИЩА ДОЗА УРИДИНУ[1]
для реалізації його доведеного дозозалежного ефекту

«РОЗУМНИЙ» НУКЛЕОТИД,
що враховує індивідуальні потреби нервової системи кожного пацієнта[2]

ДОВЕДЕНА ЕФЕКТИВНІСТЬ
уридину та його комбінацій при нейропатичному болі, діабетичній полінейропатії та периферичних нейропатіях різного генезу

Зображення упаковки є схематичним та може відрізнятися від оригінальної упаковки дієтичної добавки.

1. Вміст уридину монофосфату в 1 капсулі є найвищим у порівнянні з усіма дієтичними добавками та лікарськими засобами, що реалізувалися в аптеках на території України впродовж 2020 року за даними аналітичної системи дослідження ринку «PharmXplorer»/«Фармстандарт» компанії «Proxima Research». Доступ 01.2021.
2. Під «розумним» нуклеотидом мається на увазі, що уридин монофосфат не лише включається у власні метаболічні шляхи та перетворюється на уридину ди- та трифосфат, а й виступає джерелом цитидину трифосфату, тобто є «будівельним матеріалом», з якого відповідно до потреби утворюються необхідні сполуки.

ОПТИМАЛЬНА ГАММА
компонентів для відновлення нервових клітин

Інформаційна листівка дієтичної добавки Юнігамма®.
Юнігамма®, 20 капсул в 2 блістерах по 10 капсул.
Склад: 1 капсула містить холіну – 82,5 мг, уридину монофосфату – 150 мг, вітаміну B6 – 4 мг, вітаміну B1 – 2,5 мг, фолієвої кислоти – 400 мкг, вітаміну B12 – 3 мкг.

Виробник: «ТОВ Грокам ГБЛ» групи «Мастер Фарм С.А.», Польща для Юніфарм Лабораторіз Лімітед (Unipharm Laboratories Limited), Ірландія. Адреса представника заявника в Україні: м. Київ, вул. Пимоненка, 13, 4А / 31. Тел.: +38 044 594 70 00.
Вартість дзвінків згідно тарифів Вашого оператора зв'язку.
www.unipharm.ua

Дієтична добавка. Не є лікарським засобом. Навмисна неточність у написанні слова «гама» з метою посилення рекламного повідомлення. 2-13-UNIGAMMA-0121

UNIPHARM
баланс здоров'я

Уридин у лікуванні діабетичної полінейропатії: чи всі можливості ми використовуємо?

Цукровий діабет (ЦД) належить до найрозповсюдженіших хронічних захворювань нашого часу, збільшення кількості таких хворих у всьому світі набуло характеру неінфекційної епідемії. За даними International Diabetes Federation (IDF), нині кількість пацієнтів із ЦД у світі перевищує 420 млн, а у 2040 р., за прогнозами, цей показник становитиме >642 млн (IDF Diabetes Atlas, 2017). Одним із найпоширеніших ускладнень ЦД є діабетична полінейропатія (ДПН), що проявляється больовим синдромом, порушенням чутливості, зниженням сили дистальних м'язів ніг, порушенням рівноваги з падіннями, формуванням виразок стопи, розладами сну. Це ускладнення дуже важко піддається лікуванню, тому потребує пошуку нових терапевтичних підходів. Одним із перспективних засобів лікування ДПН є уридин.

Уридин – це піримідиновий нуклеотид, який уже давно перебуває у фокусі уваги медичної спільноти та є предметом наукових досліджень у різних терапевтичних сферах. Низкою експериментальних і клінічних досліджень було доведено фундаментальну роль уридину в процесах метаболізму нервового волокна, що полягає в регенерації нервів, пришвидшенні нервової провідності та покращенні мієлінізації нервових волокон.

У спектрі психотропної активності уридину відзначено його анксіолітичну, потенційно антидепресивну, протисудомну дії, а також властивість покращувати сон, запобігати зниженню здатності до навчання та погіршенню пам'яті внаслідок депривації швидкої фази сну, виступати дофамінергічним модулятором у центральній нервовій системі.

Крім того, уридин є найважливішим внутрішньоклітинним носієм глюкози, що надходить для синтезу глікогену. Уридин здатний змінювати нормальне споживання глюкози в пацієнтів із цирозом печінки, котрі отримують інсулінотерапію. Дослідження продемонстрували, що уридин стимулює утворення глікогену в м'язах і може проявляти антагоністичну дію щодо деяких ефектів гіпоглікемії, пов'язаної з інсулінотерапією.

Актуальним напрямом є вивчення ефективності уридину в профілактиці та лікуванні периферичних ускладнень ЦД. До останніх належать такі інвалідизуючі стани, як нейропатія, ретинопатія тощо, що розвиваються внаслідок наявності в крові високих концентрацій глюкози. Якщо вміст внутрішньоклітинної глюкози перевищує рівень енергетичних потреб, вона може вступати в реакцію з білками та нуклеїновими кислотами, що стає причиною однієї з форм клітинного старіння. Крім того, надлишок глюкози в клітині може метаболізуватися до фруктози та сорбіту (цукрів, які складно виводяться з клітини, а тому можуть зумовлювати її набряк і втрату функціональної активності), що здатні спричиняти ушкодження клітини.

Для зменшення впливу гіперглікемії на периферичну нервову систему у хворих на ЦД пропонується використовувати низку синтетичних лікарських засобів. Шляхом пригнічення ферменту альдозоредуктази ці препарати перешкоджають перетворенню глюкози на сорбіт. Своєю чергою, це зменшує ушкодження клітин, зумовлене клітинним набряком (Annual Reports in Medicinal Chemistry 19, 169 177, 1984). У короткострокових клінічних дослідженнях ці препарати продемонстрували здатність сповільнювати розвиток діабетичної нейропатії (Lancet II, 758762, 1983; New England Journal of Medicine 316, 599 606, 1987). Проте синтетичні лікарські засоби не позбавлені побічних ефектів, які можуть перешкоджати їх тривалому застосуванню. Водночас пацієнти з ЦД теоретично мають отримувати таке лікування довічно.

Отже, існує потреба в пошуку фізіологічних сполук, у яких висока ефективність поєднувалася би з відсутністю виражених побічних ефектів.

Вивченням цього питання зайнялися італійські науковці. Дослідники Mario Materazzi, Vincenzo Politi, Giovanni Di Stazio, Giovanna De Luca (м. Рим, Італія) провели наукову роботу, що лягла в основу запатентованого методу застосування уридину при периферичних ускладненнях ЦД (Патент США № 5190948. Дата патенту: 2 березня 1993 р.).

Стислий опис винаходу

Під час проведеного дослідження було встановлено, що уридин може бути використаний для зменшення периферичної симптоматики ЦД, не спричиняючи яких-небудь побічних ефектів навіть у разі тривалого лікування. Це відкриття стало предметом винаходу. Отже, уридин можна призначати хворим на ЦД як фармакологічну терапію периферичних ускладнень захворювання, як-от нейропатія, ретинопатія тощо.

Вважається, що уридин здатен легко проникати всередину клітини, а також сприяти відкладенню внутрішньоклітинної глюкози у формі глікогену. З метою оцінки на експериментальному рівні впливу уридину на периферичні симптоми ЦД було проведено наступне випробування.

Таблиця 1. **Середня швидкість рухової провідності ± стандартне відхилення (м/с) по зовнішньому сіднично-підколінному нерву у хворих на ЦД, які отримували як лікування уридин або плацебо**

	Уридин	Плацебо	Тест Стьюдента	Дисперсійний аналіз
На момент включення	38,1±1,8	38,4±2,3	н/з	н/з
До початку лікування	37,4±2,3	38,0±2,7	н/з	н/з
60-й день	37,4±2,2	38,1±2,4	н/з	н/з
120-й день	40,9±2,4	38,2±2,4	p<0,05	p<0,01
180-й день	43,5±1,9	38,6±2,4	p<0,01	p<0,001
Контрольне обстеження	43,0±1,4	38,4±2,5	p<0,05	p<0,001

Примітка: н/з – статистично незначуще.

Таблиця 2. **Середня швидкість рухової провідності ± стандартне відхилення (м/с) по внутрішньому сіднично-підколінному нерву у хворих на ЦД, які отримували як лікування уридин або плацебо**

	Уридин	Плацебо	Тест Стьюдента	Дисперсійний аналіз
На момент включення	34,9±2,1	35,3±2,4	н/з	н/з
До початку лікування	34,8±1,6	34,9±1,8	н/з	н/з
60-й день	35,7±1,8	35,5±1,9	н/з	н/з
120-й день	39,5±2,1	35,4±2,7	p<0,05	p<0,005
180-й день	42,2±1,6	35,8±1,7	p<0,005	p<0,001
Контрольне обстеження	41,3±1,1	35,3±2,1	p<0,001	p<0,001

Примітка: н/з – статистично незначуще.

Таблиця 3. **Середня амплітуда ± стандартне відхилення (мкВ) рухової відповіді внутрішнього сіднично-підколінного нерва у хворих на ЦД, які отримували як лікування уридин або плацебо**

	Уридин	Плацебо	Тест Стьюдента	Дисперсійний аналіз
На момент включення	6,3±3,2	6,2±2,7	н/з	н/з
До початку лікування	6,1±2,6	6,1±2,4	н/з	н/з
60-й день	6,4±2,6	6,3±2,5	н/з	н/з
120-й день	7,4±2,8	6,4±2,2	н/з	p<0,01
180-й день	8,7±3,0	6,2±2,4	p<0,05	p<0,01
Контрольне обстеження	8,5±3,1	6,1±2,2	p<0,05	p<0,01

Примітка: н/з – статистично незначуще.

Таблиця 4. **Середня швидкість рухової провідності ± стандартне відхилення (м/с) по литковому нерву у хворих на ЦД, які отримували як лікування уридин або плацебо**

	Уридин	Плацебо	Тест Стьюдента	Дисперсійний аналіз
На момент включення	32,6±3,0	32,7±3,2	н/з	н/з
До початку лікування	32,8±2,0	33,0±2,5	н/з	н/з
60-й день	34,0±2,3	32,9±2,0	p<0,05	p<0,01
120-й день	37,2±2,2	33,4±2,6	p<0,005	p<0,001
180-й день	41,1±2,2	33,0±2,3	p<0,001	p<0,001
Контрольне обстеження	40,1±1,7	33,2±2,2	p<0,005	p<0,001

Примітка: н/з – статистично незначуще.

Таблиця 5. **Середня амплітуда ± стандартне відхилення (мкВ) потенціалу дії литкового нерва у хворих на ЦД, які отримували як лікування уридин або плацебо**

	Уридин	Плацебо	Тест Стьюдента	Дисперсійний аналіз
На момент включення	4,5±1,9	4,7±2,3	н/з	н/з
До початку лікування	4,4±1,8	4,8±2,4	н/з	н/з
60-й день	4,9±2,0	4,6±2,1	н/з	н/з
120-й день	5,9±2,0	4,7±1,9	н/з	p<0,01
180-й день	7,0±2,4	4,7±2,2	p<0,05	p<0,01
Контрольне обстеження	6,7±1,7	4,9±2,2	p<0,05	p<0,01

Примітка: н/з – статистично незначуще.

Модель дослідження

Дослідження мало подвійний сліпий дизайн. У випробуванні взяли участь 40 хворих на ЦД (25 чоловіків і 15 жінок) віком 48,5±3,4 року. Критеріями включення були тривалість анамнезу ЦД не менше 5 років; уповільнення рухової та чутливої провідності щонайменше по одному периферичному нерву; персистуючий біль у нижніх кінцівках; зниження порогу вібраційної чутливості. Після двотижневого періоду «вимивання», протягом якого відміняли всі фармакологічні препарати, що могли вплинути на досліджувані параметри, пацієнтів випадково розподілили на дві групи: перша група отримувала 300 мг уридину 3 р/добу, друга – такі самі на вигляд капсули плацебо. Ні пацієнти, ні лікарі не знали, хто отримував плацебо, а хто – уридин (подвійне сліпе дослідження). Лікування тривало безперервно 180 днів. Клінічне та нейрофізіологічне обстеження проводили на таких етапах: на момент залучення до випробування; після двотижневого періоду «вимивання» (до початку лікування); на 60-й, 120-й і 180-й день лікування; через 90 днів після прийому останньої дози (контрольне обстеження). Лабораторні обстеження включали проведення електрокардіографії (ЕКГ), загальний аналіз крові та сечі, визначення рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) в крові. Статистичний аналіз проводили за допомогою тесту Стьюдента та двобічного дисперсійного аналізу.

Результати

Жоден із пацієнтів не припинив лікування через побічні ефекти, що вказує на оптимальний профіль переносимості уридину. Про це також свідчить відсутність статистично значущих відмінностей між двома групами за результатами аналізу крові, сечі, ЕКГ і HbA_{1c}. Статистичний аналіз виявив відмінності між групами щодо швидкості рухової та чутливої провідності, котрі ставали значущими на 120-й день терапії та залишалися такими як на 180-й день лікування, так і через 90 днів після його закінчення (табл. 1-5).

Висновки

Отримані результати продемонстрували, що уридин може знижувати вираженість ускладнень діабету, при цьому ефективність терапії залежить від дози та тривалості прийому: що вища доза й довший період прийому уридину, то вища його ефективність. За результатами цього дослідження також можна зробити висновок, що уридин зменшує ушкодження, спричинені високими рівнями глюкози, ймовірно, завдяки стимуляції біосинтезу глікогену всередині клітин. Отже, уридин може використовуватися в лікуванні таких периферичних ускладнень ЦД, як ангіопатія (зокрема, ретинопатія) та нейропатія. Добова доза уридину може становити від 500 до 2000 мг, при цьому високий профіль безпеки зберігається.

Довідка «ЗУ»

З огляду на підтверджений у низці досліджень дозозалежний ефект уридину з представлених в аптеках України нуклеотидів* передусім заслуговує на увагу комплекс із найвищим умістом уридину монофосфату (150 мг/капсулу) – **Юнігамма®**.

Юнігамма® – це збалансована комбінація, що крім високої дози уридину монофосфату (150 мг) містить в 1 капсулі: 82,5 мг холіну, 4 мг вітаміну B_6, 2,5 мг вітаміну B_1, 3 мкг вітаміну B_{12} та 400 мкг фолієвої кислоти. Синергетичний ефект компонентів **Юнігамма®** сприяє регенерації нервових клітин і посиленню клітинного метаболізму.

Застосування комплексу з високим умістом уридину монофосфату, що відповідає новітнім світовим дослідженням, стає можливим в Україні завдяки міжнародній фармацевтичній компанії «Юніфарм Лабораторіз Лімітед» (Дублін, Ірландія), що вже майже 30 років забезпечує якісними лікарськими засобами та вітамінно-мінеральними комплексами для відновлення та підтримання балансу здоров'я пацієнтів із різних куточків світу (Детрімакс®, Мультимакс® тощо).

**За даними PharmXplorer компанії «Моріон». Доступ 01.2021.*

Підготував ***В'ячеслав Килимчук***

В.О. Сергієнко, д.м.н., професор, **О.О. Сергієнко**, д.м.н., професор, кафедра ендокринології
Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

Цукровий діабет і хронічний коронарний синдром

В.О. Сергієнко

О.О. Сергієнко

До атеросклеротичних серцево-судинних захворювань (АССЗ) належать ішемічна хвороба серця (ІХС), цереброваскулярні захворювання та патологія периферичних артерій. Висока частота серцево-судинних ускладнень у хворих на цукровий діабет (ЦД) є однією з основних проблем системи охорони здоров'я. Зокрема, ІХС в Україні посідає провідне місце в структурі причин смертності. Результати нещодавніх досліджень свідчать, що частота госпіталізації хворих із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) у 2 рази вища в пацієнтів із ЦД порівняно з особами, котрі не мають цього захворювання в анамнезі (American Diabetes Association – ADA, 2019).

Оцінка ризику розвитку АССЗ у хворих на ЦД

У всіх пацієнтів із ЦД ризик розвитку АССЗ, який визначається як раптова коронарна смерть / нефатальний інфаркт міокарда (ІМ) / інсульт (із летальним або нефатальним наслідком), має систематично оцінюватися принаймні щороку. До чинників ризику виникнення АССЗ належать вік, стать, расові відмінності, наявність в анамнезі ЦД, артеріальної гіпертензії (АГ), дисліпопротеїнемії (ДЛП), куріння, сімейний анамнез передчасної ІХС (до 40 років) та альбумінурія.

Рекомендовано 1 раз на рік оцінювати такі чинники ризику розвитку АССЗ (ADA, 2019):

- збільшена маса тіла;
- АГ;
- ДЛП;
- куріння;
- хронічна хвороба нирок, альбумінурія;
- обтяжений сімейний анамнез щодо ІХС.

До найширше використовуваних методів оцінки загрози АССЗ належать застосування калькулятора ризику АССЗ (Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Estimator Plus), створеного American College of Cardiology (ACC) та American Heart Association (AHA) для визначення 10-річної небезпеки розвитку АССЗ, оцінка ризику за Фрамінгемською шкалою (Framingham scale) та United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Risk Engine (специфічний для хворих на ЦД), який має назву SCORE. ACC/AHA-калькулятор – простий інструмент із 5 клінічними змінними, котрий оцінює ризик серцево-судинної смерті через 10 років без урахування ЦД.

10-річну небезпеку розвитку АССЗ поділяють на:

- низький ризик (<5%);
- пограничний ризик (5-7,4%);
- проміжний ризик (7,5-19,9%);
- високий ризик (≥20%).

Хронічний коронарний синдром

У 2019 р. European Society of Cardiology (ESC) було переглянуто рекомендації щодо особливостей хронічного коронарного синдрому (ХКС) замість визначення ІХС. Згідно з рекомендаціями, клінічні прояви ІХС можуть бути класифіковані як гострий коронарний синдром (ГКС) або ХКС. Визначено 6 клінічних сценаріїв, які найчастіше спостерігаються в пацієнтів із ХКС:

✓ пацієнти з підозрою на ІХС і стабільними ангінальними симптомами та/або задишкою;

✓ особи з новим епізодом ХСН або дисфункції лівого шлуночка (ЛШ) і підозрою на ІХС;

✓ безсимптомні та симптомні пацієнти зі стабілізованими симптомами <1 року після ГКС або особи з недавньою реваскуляризацією;

✓ безсимптомні та симптомні пацієнти >1 року після первинного діагнозу чи реваскуляризації;

✓ хворі зі стенокардією й підозрою на судинні чи мікросудинні ускладнення;

✓ безсимптомні пацієнти, в яких при скринінгу виявляється ІХС.

ХКС визначається як захворювання, що спричиняє розвиток стенокардії, пов'язаної зі стресом або фізичним навантаженням, вторинної до стенозу коронарних артерій (КА) (≥50% у разі змін лівої КА та ≥70% кожної чи кількох КА. Стенокардія при незмінених коронарних артеріях, відома як мікросудинна стенокардія та спазм КА, також включена в це визначення. Мікросудинна стенокардія, або коронарний синдром Х, – окрема форма ІХС, яка характеризується стенокардією, ішемічними порушеннями на електрокардіограмі (ЕКГ), за відсутності змін епікардіальних КА при проведенні коронаровентрикулографії (КВГ).

ХКС характеризується розвитком епізодів ішемії за рахунок дисбалансу між потребами та кровопостачанням міокарда. Зазвичай такі епізоди виникають унаслідок фізичного або емоційного навантаження, у зв'язку з іншими стресовими ситуаціями, проте можуть виникати спонтанно. У деяких випадках захворювання має безсимптомний перебіг і розвивається відразу ГКС. ХКС може мати довготривалий доклінічний період на тлі підтвердженого коронарного атеросклерозу.

Зазвичай у пацієнтів із ЦД та ХКС спостерігаються атипові прояви, як-от атиповий біль у грудях або задишка нез'ясованого генезу. Деякі хворі на ЦД можуть мати безсимптомний ХКС із позитивними тестами на ішемію (табл.). У всіх пацієнтів із ЦД та підозрою на ХКС ризик розвитку АССЗ слід оцінити з використанням попереднього тесту, що базується на простих клінічних результатах, таких як статеві відмінності та вік. Зазвичай у разі низької (<15%) імовірності немає потреби в проведенні додаткових діагностичних тестів; у хворих із середньою (15-85%) імовірністю використовуються неінвазивні дослідження, що спричиняють стенокардію; пацієнтам із високою ймовірністю (>85%) рекомендується якомога швидше провести інвазивну КВГ.

Особливості перебігу ХКС у пацієнтів із ЦД

1. Перебіг ХКС на тлі ЦД визначається не стільки ступенем тяжкості, скільки тривалістю ЦД.

2. ХКС у хворих на ЦД часто має безсимптомний перебіг, що ускладнює своєчасну діагностику.

3. ХКС на тлі ЦД часто ускладнюється нестабільною стенокардією, а також порушеннями ритму.

4. ІМ часто має характер трансмурального, а ускладнення ІМ спостерігаються частіше, ніж у загальній популяції.

5. При ХКС на тлі ЦД швидше розвивається ХСН, у тому числі в постінфарктний період.

6. При ХКС на тлі ЦД часто виявляють дифузне ураження КА із залученням дистальних ділянок, що ускладнює проведення балонної ангіопластики та хірургічної реваскуляризації міокарда.

У пацієнтів із тривалим перебігом ЦД ХКС часто може протікати у вигляді «німої» (безбольової) ішемії міокарда (ББІМ) із можливістю розвитку безбольового ІМ. ББІМ – поширене явище, що спостерігається, за деякими джерелами, у 2-5% усього населення, а серед практично здорових осіб, які мають чинники ризику ІХС, – у 15-20% випадків. ББІМ розвивається в пацієнтів із ХКС та ЦД у 2-7 разів частіше, ніж за їх відсутності. Це зумовлено розвитком кардіоваскулярної форми автономної нейропатії. ББІМ діагностують у 20-35% пацієнтів із різними формами ЦД. ББІМ («тиха», «мовчазна» ішемія) – це епізоди транзиторної короткочасної ішемії серцевого м'яза з виникненням змін метаболізму, скорочувальної функції та/або електричної активності міокарда, що об'єктивно виявляються за допомогою інструментальних методів, але не супроводжуються нападами стенокардії або її еквівалентами (задишкою, аритмією й іншими неприємними відчуттями).

Таблиця. **Класифікація ІХС (Канадське кардіоваскулярне товариство, 1976)**

Функціональний клас I	Звичайна фізична активність (ходьба, підйом сходами) не спричиняє стенокардію. Стенокардія виникає при значних, раптових або тривалих навантаженнях
Функціональний клас II	Незначні обмеження звичайної фізичної активності. Стенокардія може виникати внаслідок швидкої ходьби чи при підйомі сходами, при фізичних навантаженнях після прийому їжі, в холодну, вітряну погоду, після емоційних стресів або тільки в перші години після пробудження. Рівень тривалості фізичного навантаження — ходьба >2 кварталів* / підйом сходами вище ніж на 1-й поверх у звичайному темпі й за нормальних умов
Функціональний клас III	Суттєві обмеження звичайної фізичної активності. Стенокардія виникає при подоланні відстані 1-2 квартали* рівною поверхнею чи при підйомі на 1-й поверх у звичайному темпі й за нормальних умов
Функціональний клас IV	Неможливість виконувати будь-які фізичні навантаження без дискомфорту – синдром стенокардії може виникати в стані спокою

*Примітка: * еквівалент 100-200 м.*

Класифікація ББІМ (за P.H. Cohn, 1985)

I тип – найчастіший, повністю асимптомний, тільки «німа» ішемія міокарда, в тому числі безбольовий ІМ. Спостерігається у хворих із вираженою обструкцією КА, котрі не мають в анамнезі нападів стенокардії. У таких пацієнтів наявні дефекти сприйняття болю.

II тип – відзначається в осіб, які перенесли верифікований ІМ.

III тип – спостерігається у хворих, які мають інші форми ХКС (стабільну, нестабільну, вазоспастичну стенокардію). Результати добового ЕКГ-моніторування (холтер-ЕКГ) свідчать, що протягом однієї доби в цих пацієнтів відзначаються епізоди як больової ішемії міокарда, так і ББІМ.

Діагноз

Проведення діагностики для виявлення ХКС рекомендовано в пацієнтів, які мають будь-яку з наведених ознак:

- атипові кардіальні симптоми (задишка нез'ясованого генезу, дискомфорт у грудях тощо);
- ознаки чи симптоми, пов'язані з патологією судин (транзиторні ішемічні атаки, переміжна кульгавість, патологія периферичних артерій);
- зміни на ЕКГ (наприклад, патологічні зубці Q).

ІМ при ЦД, особливо в осіб похилого віку, пов'язаний із високою летальністю на госпітальному етапі. Зокрема, збільшення летальності серед пацієнтів із гострим ІМ, асоційоване з показниками глікемії >8,0 ммоль/л. При глікемії ≥11,0 ммоль/л значно підвищується частота фібриляції шлуночків, набряку легень і різко збільшується показник летальності. У хворих на ЦД, які перенесли аортокоронарне шунтування (АКШ), висока варіативність рівня глікемії (ВГ) асоційована з ризиком ускладнень у післяопераційний період. Однак низький (<4,5 ммоль/л) рівень глікемії та висока ВГ у пацієнтів із ЦД протягом 1 року після перенесеного ІМ також значно збільшують ризик несприятливих подій.

Для ідентифікації ішемії в більшості хворих із підозрою на ХКС реєстрація ЕКГ під час навантажувальних проб – більш чутливий і специфічний метод, аніж у стані спокою. Навантажувальні, а також фармакологічні тести спричиняють ішемію міокарда за допомогою підвищення потреби міокарда в кисні (тредміл-тест, велоергометрія – ВЕМ, стрес-ехокардіографія – стрес-ехоКГ із добутаміном або зниження транспорту кисню до міокарда – стрес-ехоКГ із дипіридамолом або аденозином). При цьому виявити ішемію можна за допомогою різних методів на рівні специфічних порушень перфузії та метаболізму міокарда (площинна комп'ютерна томографія – КТ з отриманням площинного й об'ємного зображення, однофотонна емісійна КТ – ОФЕКТ, магнітно-резонансна томографія – МРТ, регіонарна скоротливість міокарда – стрес-ехоКГ, КВГ) або з урахуванням ЕКГ-змін (ВЕМ, тредміл-тест) і клінічних симптомів. Більш ранньою й точною вважається неінвазивна діагностика, що ґрунтується на реєстрації регіонарних порушень перфузії, метаболізму та скоротливості міокарда.

Необхідно провести додаткові дослідження щодо верифікації ХКС у всіх хворих на ЦД із:

- типовими або атиповими серцевими симптомами;
- ознаками чи симптомами супутнього захворювання судин, такими як шум сонної артерії, транзиторні ішемічні атаки, інсульт, кульгавість або захворювання периферичних артерій;
- порушеннями на ЕКГ у стані спокою з патологічними змінами зубця Q, сегмента ST або зубця T, що свідчить про ішемію міокарда.

Найширше використовують ЕКГ-дослідження, проте чутливість цього методу становить лише 50%, тому сьогодні перевагу віддають іншим неінвазивним методам дослідження, що індукують ішемію:

- дозованому фізичному навантаженню (ВЕМ, тредміл-тесту) чи стрес-тестам;

• ОФЕКТ;
• стрес-ехоКГ із добутаміном;
• стрес-МРТ із добутаміном;
• позитронно-емісійній томографії (ПЕТ) із застосуванням радіоактивних маркерів.

Визначення життєздатності міокарда за допомогою МРТ може виконуватися двома способами: функціональним і морфологічним. За рахунок оптимального просторового й тимчасового дозволу МРТ серця сьогодні визнається золотим стандартом для оцінки глобальної скоротливої функції ЛШ, а також щодо виявлення локальних порушень скоротливості міокарда. Одним із методів оцінки життєздатності міокарда є МРТ серця з відтермінованим контрастуванням сполуками гадолінію. Парамагнетики (сполуки гадолінію) мають властивість накопичуватися в позаклітинній речовині (що характерно для рубця), а висока роздільна здатність МРТ-візуалізації дає змогу визначити ступінь накопичення контрастної речовини в кожному сегменті міокарда для оцінки його життєздатності.

Із метою діагностики метаболічних змін при ХКС розроблено методи із застосуванням радіоактивних маркерів. Залежно від характеристик ізотопу використовують два основні методи візуалізації міокарда: ОФЕКТ (застосовуються мічені ^{131}J-вільні жирні кислоти) та ПЕТ. Для її проведення синтезовано велику кількість сполук: ^{14}C-пальмітат (дослідження метаболізму жирних кислот); ^{18}F-фтордезоксиглюкозу (оцінка споживання міокардом глюкози); мічений радіоактивним азотом аміак (оцінка регіонарного кровотоку). Із метою визначення площі та глибини дефекту перфузії міокарда використовують ОФЕКТ. За допомогою методу ПЕТ можна визначити метаболічну активність міокарда – оцінити ступінь утилізації глюкози та/або жирних кислот.

Уміст кальцію у вінцевих артеріях вимірюється за допомогою КТ, яка є неінвазивною альтернативою скринінгу на ішемію, що забезпечує чутливість 95-99%. Збільшення вмісту кальцію має велике негативне прогностичне значення, а також тісно корелює з результатами інвазивної коронарної ангіографії з огляду на анатомічні особливості КА.

Кожен із цих діагностичних тестів дає можливість провести стратифікацію пацієнтів із низьким, середнім або високим ризиком і прийняти рішення щодо початку медикаментозної терапії чи необхідності проведення інвазивної КВГ із можливістю черезшкірного коронарного втручання й АКШ.

Лікування

Сучасні настанови вказують на важливість контролю чинників ризику, зокрема моніторингу рівня глюкози в крові та лікування статинами, блокаторами рецепторів ангіотензину / інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) і проведення антитромбоцитарної терапії. ADA/ACC/AHA (2019) рекомендують таку стратегію профілактики ХКС у хворих на ЦД:

• артеріальний тиск ≤130/80 мм рт. ст.;
• рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) <1,8 ммоль/л для пацієнтів із ХКС;
• негайна відмова від куріння.

Для індивідуального вибору терапії використовують алгоритм, у якому рівень цільового глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) залежить від віку пацієнта, очікуваної тривалості життя, наявності тяжких ускладнень і ризику розвитку тяжкої гіпоглікемії.

На сьогодні як стартова терапія ЦД 2 типу за відсутності специфічних протипоказань рекомендується метформін. За результатами 10-річного спостереження після завершення дослідження UKPDS у групі лікування метформіном продемонстровано сприятливий вплив терапії на серцево-судинні наслідки, відзначено зниження ризику ІМ на 39% і загальної смертності – на 36%. Водночас навіть максимальні дози метформіну не завжди дають змогу досягнути цільового рівня HbA_{1c}. Найраціональнішими комбінаціями є поєднання метформіну та натрій-глюкозного котранспортера 2 типу (SGLT2), які забезпечують позитивний ефект незалежно від наявності/відсутності інсуліну в крові; агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 та інгібіторів дипептидилпептидази-4, похідних сульфонілсечовини чи глінідів.

Консервативна терапія в пацієнтів із ХКС на тлі ЦД включає призначення антиагрегантів, β-адреноблокаторів (БАБ), блокаторів кальцієвих каналів (БКК), нітратів, ІАПФ, статинів, міокардіальних цитопротекторів. Однак лікування хворих на ЦД 2 типу цими препаратами має свої особливості. Консервативну терапію ХКС у пацієнтів із ЦД 2 типу, як і в усіх хворих на ХКС, потрібно вчасно доповнювати інвазивними методами – механічною реваскуляризацією та ін., а за відсутності реваскуляризації в перші 6 год від початку нападу – тромболітичною терапією.

Антиагреганти

Антиагреганти посідають провідне місце в лікуванні пацієнтів із ХКС при консервативному підході, а також у разі проведення ангіопластики або АКШ. За сучасними уявленнями, всі пацієнти з ХКС повинні протягом усього життя отримувати препарати ацетилсаліцилової кислоти (АСК), а протягом перших 12 міс після ГКС додатково ще один антиагрегант – клопідогрель, тикагрелор або прасугрель.

Рекомендації ADA (2019):

• пацієнтам із ЦД й ССЗ необхідне застосування АСК у дозі 75-162 мг/добу з метою вторинної профілактики;
• якщо хворий має алергію на АСК, рекомендовано призначити клопідогрель у дозі 75 мг/добу;
• застосування подвійної антитромбоцитарної терапії (з низькими дозами АСК та інгібітора $P2Y_{12}$-рецепторів тромбоцитів) доцільне протягом 1 року в пацієнтів після виникнення ГКС;
• у хворих із ЦД із високим ризиком розвитку ССЗ необхідно розглянути питання про призначення АСК (75-162 мг/добу) для первинної профілактики.

β-адреноблокатори

На сьогодні встановлено, що різні антиангінальні препарати неоднаково впливають на загальну кількість і тривалість епізодів ББІМ. Зокрема, застосування БАБ зменшує кількість епізодів «німої» ішемії в середньому на 70-75%, тоді як призначення БКК – на 40-45%. Індивідуально підібране лікування антиангінальними препаратами в разі повного запобігання ББІМ може в ≥5 разів знизити ризик розвитку ускладнень ХКС. Використання БАБ у пацієнтів із ХКС супроводжується в 59% випадків зниженням частоти та в 69% – зменшенням тривалості ББІМ. Отже, в лікуванні ХКС у пацієнтів із ЦД цим препаратам має віддаватися перевага.

Блокатори кальцієвих каналів

БКК ефективно запобігають ББІМ, особливо це стосується дигідропіридинів короткої дії (ДГП-БКК), однак останні можуть призводити до рефлекторної тахікардії, збільшення рівня катехоламінів, епізодів периферичної вазодилатації та проішемічного ефекту. У лікуванні ІХС рекомендують застосовувати недигідропіридинові БКК (НДГП-БКК) і ДГП-БКК II (ісрадипін, фелодипін тощо) та БКК III (амлодипін, лацидипін і лерканідипін) поколінь. ДГП-БКК за здатністю розширювати КА значуще перевершують верапаміл і дилтіазем. Окрім того, ці препарати практично не впливають на вегетативний статус, метаболічно нейтральні, що проявляється відсутністю впливу на пуриновий, вуглеводний, ліпідний та електролітний обміни. Це дає їм безсумнівні переваги при виборі лікарського засобу для хворих на ЦД. До того ж БКК покращують реологічні властивості крові, знижують агрегацію тромбоцитів, гальмують прогресування атеросклерозу (завдяки поліпшенню ендотеліальної дисфункції – зменшення впливу ендотеліну-1 і покращання ендотелійзалежного розслаблення).

Органічні нітрати

Органічні нітрати знижують потребу міокарда в кисні (зменшують перед- і післянавантаження за рахунок розширення системних вен і артерій); збільшують і перерозподіляють коронарний кровоток на користь ішемізованого міокарда (за рахунок зменшення внутрішньоміокардіального напруження й усунення ішемічної контрактури міокарда); частково компенсують порушення ендотеліальної дисфункції в процесі вивільнення оксиду азоту; покращують реологічні властивості крові (підвищують пластичність еритроцитів і пригнічують агрегаційну й адгезивну активність тромбоцитів); чинять опосередковану оксиду азотом антиатеросклеротичну дію. Препарати ізосорбіду динітрату мають доведений антиангінальний ефект у пацієнтів із ХКС. Нітрати пригнічують як больову форму ішемії міокарда, так і ББІМ, і не поступаються за ефективністю БКК. Встановлена протиішемічна дія пролонгованих форм цих препаратів, що супроводжується скороченням тривалості больових і «німих» епізодів ішемії міокарда.

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту

ІАПФ, окрім профілактики ремоделювання ЛШ, мають широкий спектр позитивних ефектів і суттєво знижують летальність хворих на ХКС. Ці препарати часто застосовують як у першу добу, так і в наступні дні ГКС. Особливо ефективні ІАПФ у лікуванні хворих з обширним некрозом міокарда, зниженою функціональною здатністю ЛШ (при фракції викиду <40%), симптомами ХСН і ЦД 2 типу. ІАПФ здатні чинити антиішемічну дію не тільки при больовій ішемії міокарда, але й у разі ББІМ. Лікування ХКС ІАПФ у хворих на ЦД 2 типу варто продовжувати якомога довше, оскільки це забезпечує поліпшення прогнозу не тільки за рахунок профілактики прогресування ХСН, а й завдяки зменшенню ймовірності розвитку повторного ІМ.

Міокардіальні цитопротектори

До основних напрямів лікування хворих на ХКС поряд із використанням загальновідомих антиангінальних засобів належить і застосування міокардіальних цитопротекторів (триметазидину). Триметазидин, оптимізуючи метаболізм кардіоміоцитів, не тільки має антиангінальну дію, але й сприяє збереженню життєздатності та функціональної активності хронічно ішемізованого міокарда. Триметазидин має здатність посилювати антиангінальну ефективність БАБ, БКК і нітратів, забезпечує додатковий клінічний ефект і підвищує толерантність до фізичного навантаження в пацієнтів із ХКС та ЦД 2 типу.

Гіполіпідемічна терапія

У широкомасштабних дослідженнях, у яких порівнювалися ефективність реваскуляризації й інтенсивного лікування (COURAGE, BARI-2D і FREEDOM), однорічний показник відповідності цілі досягнення рівня ХС ЛПНЩ <2,5 ммоль/л, систолічного артеріального тиску <130 мм рт. ст., HbA_{1c} <7,0%, відмови від куріння становили відповідно 18, 23 та 8%.

Для покращення ліпідного профілю та зниження ризику розвитку ССЗ у пацієнтів із ЦД рекомендовано:

• модифікацію способу життя з акцентом на зменшення маси тіла (за необхідності);
• застосування середземноморської дієти;
• зменшення споживання насичених жирів і трансізомерів жирних кислот;
• збільшення в раціоні ω_3-поліненасичених жирних кислот, в'язких харчових волокон, рослинних фітостеролів (станолів і стеролів);
• підвищення фізичної активності;
• корегувати ліпідний профіль у пацієнтів із ЦД, в яких визначили підвищений рівень тригліцеридів (≥1,7 ммоль/л) та/або зниження концентрації ліпопротеїнів високої щільності в сироватці крові (<1,0 ммоль/л для чоловіків, <1,3 ммоль/л – для жінок);
• визначати ліпідний профіль кожні 5 років, якщо вік становить <40 років або хворий не застосовує гіполіпідемічних засобів і не потребує додаткового визначення показників ліпідного профілю;
• додатково визначати ліпідний профіль у разі призначення гіполіпідемічних препаратів через 4-12 тиж від початку прийому чи в разі зміни дози лікарських засобів та надалі 1 раз на рік із метою контролю відповіді (реакції) хворого на призначену терапію.

Статини (ADA/ACC/AHA, 2019)

1. Призначати статини необхідно пацієнтам із ЦД та супутнім ССЗ або з високим 10-річним ризиком розвитку ССЗ (>20%).
2. Пацієнтам із ЦД та віком <40 років, які мають додаткові чинники ризику ССЗ, необхідно також розглянути питання про призначення статинів помірної інтенсивності та заходи щодо модифікації способу життя.
3. Хворим на ЦД та віком ≥40 років, у яких не діагностовано ССЗ, слід розглянути питання про призначення статинів помірної інтенсивності з модифікацією способу життя.
4. Пацієнтам із ЦД, в яких визначають кілька чинників ризику розвитку ССЗ, необхідно розглянути питання про призначення статинів високої інтенсивності.
5. Якщо показник ХС ЛПНЩ становить ≥1,8 ммоль/л у сироватці крові в пацієнтів із ЦД та супутнім ССЗ, рекомендовано призначити додаткову терапію, що знижує рівень ХС ЛПНЩ (езетиміб або інгібітори пропротеїнконвертази субтилізину/кексину 9 типу).
6. Комбінована терапія (статини та фібрати) не покращує стан пацієнтів з ССЗ, а отже, в ній немає потреби.
7. Призначення статинів вагітним протипоказано.
8. Застосування комбінованої терапії (статини / нікотинова кислота) неефективне порівняно з монотерапією статинами у хворих з ССЗ. Також комбінована терапія може підвищити ризик виникнення інсульту.

Рекомендації ADA (2019)

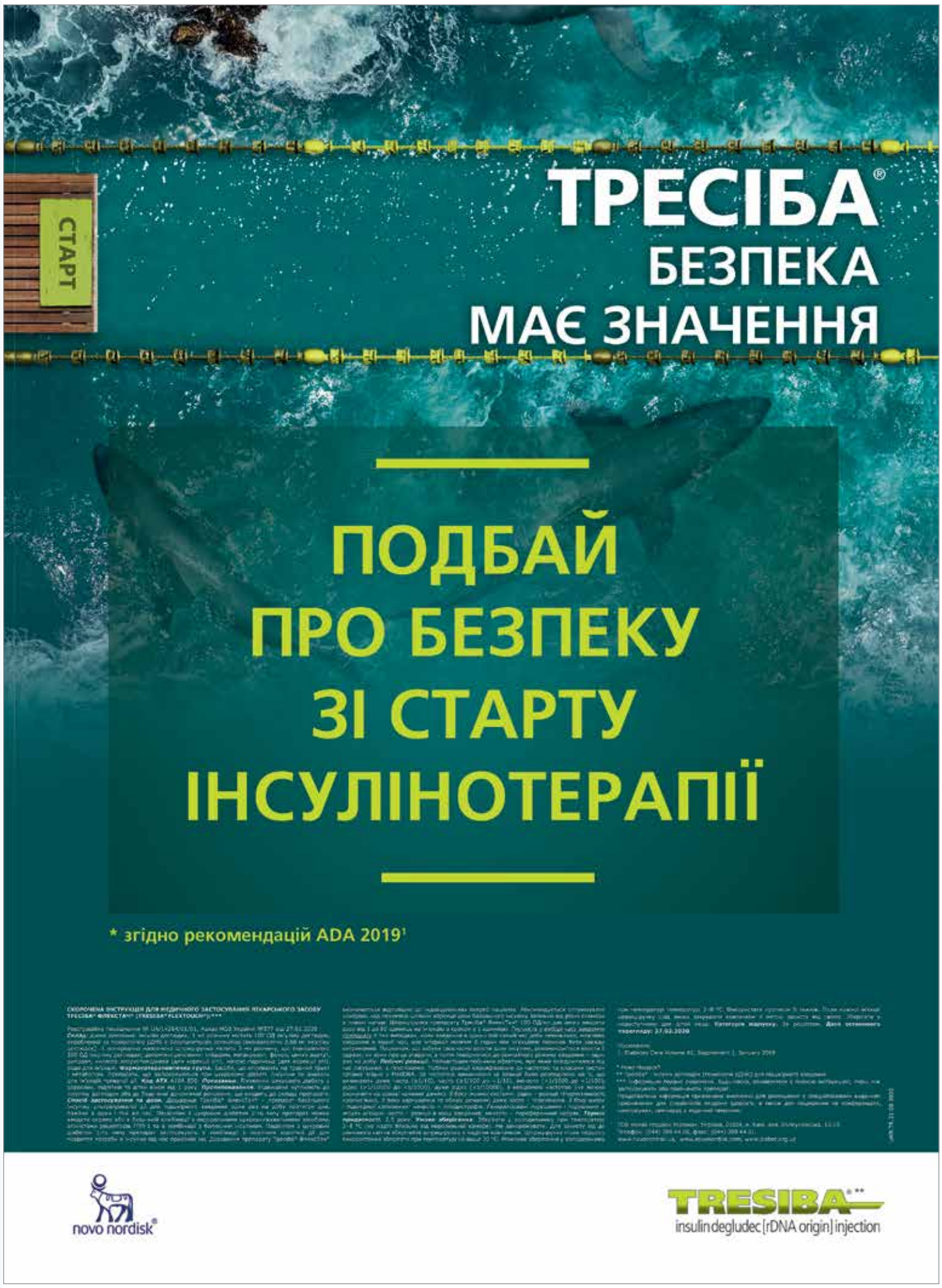
1. Слід розглянути питання про призначення ІАПФ або БРА хворому зі встановленим діагнозом ССЗ для зниження ризику іншої серцево-судинної патології.
2. Пацієнтам із перенесеним ІМ необхідно продовжити застосування БАБ протягом не менш як 2 років.
3. Хворим на ЦД 2 типу та зі стабільною ХСН рекомендовано призначити метформін, якщо швидкість клубочкової фільтрації становить >30 мл/хв. Однак метформін не можна призначати пацієнтам, які мають нестабільний стан, або хворим із застійною серцевою недостатністю.
4. Пацієнтам із ЦД 2 типу та супутнім ССЗ рекомендовано призначити інгібітори SGLT2 або агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1.
5. Хворим на ЦД 2 типу, з ССЗ та високим ризиком виникнення серцевої недостатності рекомендовано призначити інгібітори SGLT2.

Отже, лікування пацієнтів із поєднанням ЦД і ХКС буде ефективним лише в тому випадку, якщо призначено адекватну, безпечну щодо гіпоглікемій і можливих серцево-судинних ризиків цукрознижувальну терапію, з одного боку, й метаболічно нейтральну антиангінальну терапію – з іншого. Без сумніву, необхідно звернути увагу на корекцію чинників ризику серцево-судинних захворювань, АГ і ХСН.

Цукровий діабет: два обличчя одного захворювання?

А.М. Урбанович

Незважаючи на вагомий арсенал цукрознижувальних препаратів, більшість пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу так і не досягають контролю захворювання. Звісно, що ризик ускладнень діабету за такого його перебігу значно зростає. Зі збільшенням тривалості ЦД 2 типу та подальшим його прогресуванням ситуація тільки погіршується, оскільки ефективність дії пероральних цукрознижувальних препаратів починає знижуватися. Виходом із цієї ситуації є своєчасне призначення інсулінотерапії, проте на цьому етапі з'являються значні труднощі. Про сучасні можливості інтенсифікації цукрознижувальної терапії розповіла на черговому засіданні «Школи ендокринолога» завідувачка кафедри ендокринології Львівського медичного університету ім. Данила Галицького, доктор медичних наук, професор Аліна Мечиславівна Урбанович.



На початку доповіді спікерка нагадала, що метою лікування ЦД 1 та 2 типів є максимальне зниження ризику ускладнень діабету за рахунок досягнення та підтримання цільового рівня глікемії. Проте методи лікування ЦД 1 та 2 типів значно відрізняються. У пацієнтів із ЦД 1 типу спостерігається абсолютна недостатність інсуліну, тому метою лікування цього захворювання є відтворення фізіологічної секреції інсуліну. Цього можна досягти тільки при застосуванні інтенсифікованої базально-болюсної схеми введення інсуліну. При ЦД 2 типу терапевтичні можливості дещо ширші. Зазвичай лікування такого типу діабету розпочинають із призначення пероральних цукрознижувальних препаратів, але з часом цього стає недостатньо, адже пацієнти можуть потребувати терапії інсуліном (як і пацієнти із ЦД 1 типу). Розглянемо, чому так відбувається.

У розвитку ЦД 2 типу основну роль відіграють два ключові дефекти – порушення синтезу інсуліну β-клітинами острівців Лангерганса підшлункової залози й інсулінорезистентність. Вклад кожного з них змінюється в міру прогресування захворювання. Так, на початкових етапах розвитку ЦД 2 типу відбувається поступове наростання інсулінорезистентності, що тривалий час компенсується гіперінсулінемією. Це стадія прediабету, тривалість якої може сягати 5-10 років. Згодом зі зниженням резервних можливостей підшлункової залози рівень інсуліну починає падати, а отже, розвивається явний ЦД.

Останніми роками були детально вивчені й інші патогенетичні ланки ЦД 2 типу, зокрема зниження інкретинового ефекту, підвищення реабсорбції глюкози нирками, посилення ліполізу, порушення обміну нейротрансмітерів, посилення секреції глюкагону. Водночас при ЦД 1 типу цього не спостерігається, і тому лікування ЦД 2 типу потребує зовсім інших підходів, а саме не тільки досягнення цільової глікемії без епізодів гіпоглікемії, а й зниження маси тіла та запобігання розвитку серцево-судинних захворювань.

Сучасні стратегії інтенсифікації лікування ЦД 2 типу передбачають поєднане застосування агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1) і базального інсуліну. Згадана комбінація здатна впливати на більшість патогенетичних механізмів ЦД 2 типу.

Зокрема, агоністи рецепторів ГПП-1 стимулюють центр насичення в гіпоталамусі, що спричиняє зменшення споживання їжі, пригнічують синтез глюкагону, а отже, й глюконеогенез у печінці, зменшують інсулінорезистентність. Застосування базального інсуліну дає змогу досягти активації рецепторів інсуліну в жировій тканині, пригнічує глюкогеноліз і глюконеогенез у печінці, підвищує утилізацію глюкози в скелетних м'язах.

Досить відомим аналогом ендогенного ГПП-1 є препарат ліраглутид, амінокислотний склад якого на 97% аналогічний ГПП-1 людини. Завдяки модифікації молекули нативного ГПП-1 ліраглутид менш схильний до деградації, а його період напіввиведення становить 13 год, що дає можливість застосовувати препарат 1 р/добу.

Ефективність і безпека ліраглутиду були продемонстровані в клінічних дослідженнях LEAD і LEADER. Зокрема, було доведено, що терапія ліраглутидом здатна забезпечити:

- зниження рівня HbA_{1c} на 1,1-1,6%;
- зниження рівня глюкози в плазмі натще та після прийому їжі протягом 24 год;
- значуще зниження маси тіла.

Крім того, було продемонстровано низьку частоту розвитку гіпоглікемій, безпеку при довготривалому застосуванні (зокрема, кардіоваскулярну безпеку).

У дослідженні LEADER ліраглутид довів здатність знижувати ризик серцево-судинної смерті, включаючи пацієнтів, які вже мали серцево-судинні захворювання на момент включення.

Говорячи про новітні інсуліни, варто згадати деглюдек. Це базальний інсулін нового покоління, що утворює при підшкірному введенні депо з розчинних мультигексамерів; саме це забезпечує тривалість його дії до 42 год. На сьогодні він є одним із найбезпечніших аналогів інсуліну тривалої дії. Деглюдек характеризується пласким цукрознижувальним профілем дії, при цьому період його напіввиведення вдвічі довший, аніж в інсуліну гларгін 100 Од/мл (25,4 та 12,5 год відповідно). Суттєвою перевагою інсуліну деглюдек (порівняно з інсуліном гларгін 100 Од/мл) є незначна варіативність цукрознижувального ефекту протягом 24 год, що забезпечує передбачувану дію з низьким ризиком гіпоглікемій.

Високі ефективність і безпека інсуліну деглюдек були підтверджені за допомогою багатьох клінічних випробувань, зокрема дослідження DEVOTE, в якому вивчалася серцево-судинна безпека різних аналогів інсуліну. До випробування було залучено 7500 пацієнтів із наявними серцево-судинними захворюваннями чи з високим серцево-судинним ризиком, яких спостерігали протягом майже 4 років. Пацієнти були рандомізовані на застосування інсуліну деглюдек або гларгін 100 Од/мл. Аналогічне зниження рівня HbA_{1c} при застосуванні обох інсулінів дало змогу порівняти серцево-судинну безпеку та ризик розвитку глікемії при однаковому рівні глікемічного контролю. Дослідження DEVOTE підтвердило серцево-судинну безпеку інсуліну деглюдек – співвідношення ризику серйозних серцево-судинних подій при його застосуванні становило 0,91 порівняно з інсуліном гларгін 100 Од/мл ($p<0,001$), тоді як частота тяжких гіпоглікемій при застосуванні інсуліну деглюдек була меншою на 40%, а нічних тяжких гіпоглікемій – на 53% порівняно з інсуліном гларгін 100 Од/мл ($p<0,001$).

Що можна очікувати при поєднанні аналогів ГПП-1 і базального інсуліну?

За допомогою монотерапії базальним інсуліном або ліраглутидом можна ефективно контролювати рівень HbA_{1c}, а також показники глікемії натще. Водночас базальний інсулін не завжди дає можливість утримати в межах цільових значень показники постпрандіальної глікемії, проте з цим завданням добре справляється ліраглутид. Застосовуючи комбінацію базального інсуліну з ліраглутидом, можна досягти посилення цукрознижувального ефекту та надійного контролю глікемії натще та після прийому їжі. Проте це не всі переваги цієї комбінації.

Відомо, що при застосуванні лише інсулінотерапії в більшості пацієнтів спостерігається збільшення маси тіла, а терапія ліраглутидом дозволяє знизити масу тіла в середньому на 4 кг, хоча нерідко в клінічній практиці трапляються випадки її зниження близько 10 кг. Тому додавання ліраглутиду до аналога базального інсуліну дає змогу нівелювати набір маси тіла в пацієнтів із ЦД 2 типу. Це також дуже важливо, оскільки майже 90% таких пацієнтів мають надлишкову масу тіла або ожиріння, а ще більше збільшення ваги призводить до зростання інсулінорезистентності та кардіоваскулярного ризику.

Зрозуміло, що фіксована комбінація базального інсуліну деглюдек й аналога ГПП-1 ліраглутиду має значні переваги, тому вже протягом кількох років широко використовується в країнах Європи та США. Нещодавно така комбінація була зареєстрована в Україні під назвою Ксалтофай.

Наскільки безпечною вона є та на які результати може очікувати лікар при її призначенні? Відповіді на ці запитання надають результати клінічних досліджень.

Багатоцентрове відкрите 26-тижневе дослідження DUAL VII було присвячено порівнянню ефективності та безпеки двох ін'єкційних режимів терапії ЦД 2 типу – базально-болюсної інсулінотерапії та фіксованої комбінації базального інсуліну деглюдек з аналогом ГПП-1 ліраглутидом, яка вводилася 1 р/добу. До випробування залучили 506 пацієнтів із ЦД 2 типу з незадовільним контролем захворювання за допомогою метформіну та базального інсуліну (HbA_{1c} 7-10%). Учасники були рандомізовані у дві групи, в одній з яких до інсуліну гларгін додавали до 4 ін'єкцій інсуліну аспарт перед їжею, а в другій – замінювали інсулін гларгін на фіксовану комбінацію інсулін деглюдек + ліраглутид. Пацієнти обох груп продовжували приймати метформін.

Як довели результати дослідження, комбінація інсулін деглюдек + ліраглутид забезпечила практично таке саме зниження рівня HbA_{1c}, як і базально-болюсна інсулінотерапія (1,48 vs 1,46% відповідно, p для відсутності переваги активного компаратора над досліджуваним препаратом <0,0001). Водночас у групі фіксованої комбінації частота гіпоглікемії виявилася в рази меншою порівняно з групою базально-болюсної інсулінотерапії (19,8 vs 52,6%; $p<0,0001$). І нарешті, пацієнти, які отримували комбінацію інсулін деглюдек + ліраглутид, втратили в середньому 0,93 кг за 26 тиж, тоді як в учасників групи порівняння маса тіла збільшилася на 2,64 кг ($p<0,0001$).

Доповідачка зазначила, що добова доза інсуліну в обох групах істотно відрізнялася. Так, у групі фіксованої комбінації доза інсуліну становила 40 Од, тоді як у групі базис-болюсної терапії середня доза виявилася більш ніж удвічі вищою – 84 Од.

Ще однією вагомою перевагою фіксованої комбінації інсулін деглюдек + ліраглутид була значно менша кількість ін'єкцій і потреба в засобах самоконтролю рівня глюкози в крові. Так, у групі порівняння 66,5% пацієнтів після завершення дослідження отримували ≥3 ін'єкцій болюсного інсуліну на добу, а 24,3% – 2 ін'єкції на добу. Кожна ін'єкція болюсного інсуліну потребує проведення моніторингу рівня глюкози крові та розрахунку дози відповідно до кількості спожитих хлібних одиниць і передбачуваної фізичної активності. Безперечно, це завдає певного дискомфорту в житті пацієнтів і знижує його якість. Свідченням нижчої задоволеності пацієнтів базально-болюсною інсулінотерапією в дослідженні DUAL VII були дані психологічного анкетування.

Підбираючи схему інтенсифікації лікування ЦД 2 типу, бажано застосовувати фізіологічні для кожного пацієнта дози цукрознижувальних препаратів. Фіксована комбінація інсулін деглюдек + ліраглутид (Ксалтофай), що містить у 1 мл розчину 100 Од інсуліну деглюдек і 3,6 мг ліраглутиду, дозволяє з легкістю це зробити. Стартова доза при переведенні пацієнта з пероральних цукрознижувальних препаратів зазвичай складає 10 Од інсуліну деглюдек і 0,36 мг ліраглутиду. Стартова доза при переведенні з базального інсуліну чи агоніста рецепторів ГПП-1 має становити 16 Од інсуліну деглюдек і 0,57 мг ліраглутиду.

Титрувати препарат Ксалтофай рекомендується поступово (2 р/тиж) до досягнення цільової глікемії натще. Максимальна доза складає 50 Од інсуліну деглюдек і 1,8 мг ліраглутиду.

На завершення своєї доповіді спікерка нагадала, що ЦД 2 типу є хронічним і постійно прогресуючим захворюванням. Саме тому рано чи пізно пероральних цукрознижувальних препаратів стає недостатньо для його контролю. Настає час, коли необхідно застосувати ін'єкційну цукрознижувальну терапію. Це складний момент як для пацієнта, так і для лікаря, тому її призначення може тривалий час відтерміновуватися. Основними причинами клінічної інертності є складність режиму дозування та ризик гіпоглікемії, проте ці побоювання пов'язані насамперед з інсулінотерапією.

Простий спосіб інтенсифікації терапії – застосування фіксованої комбінації базального інсуліну з аналогом ГПП-1. Такий підхід дає змогу забезпечити суттєве додаткове зниження рівня HbA_{1c} з низьким ризиком гіпоглікемії та без збільшення маси тіла порівняно з базально-болюсною терапією. Пацієнти, які застосовують фіксовану комбінацію інсулін деглюдек + ліраглутид, повідомляють про краще задоволення лікуванням, а це має вагомий вплив на прихильність до терапії. За даними досліджень реальної клінічної практики, більшість пацієнтів дотримуються призначеної терапії фіксованою комбінацією.

Підготував ***В'ячеслав Килимчук***

VICTOZA®
ВІКТОЗА® ліраглутид

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

Істотне зниження маси тіла[2]

Глюкозозалежне зниження HbA1c[2]

Зниження ризиків серцево-судинних катастроф[1,2]*

Для пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу 2019 ADA*/EASD консенсус рекомендує арГПП-1 з доведеним серцево-судинними перевагами[3]**

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

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

UKR.VIC.10.10.2019

Література

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

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

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

novo nordisk®**

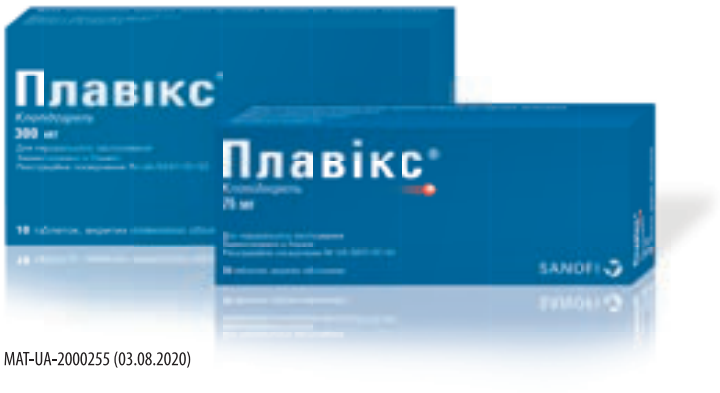
VICTOZA®*** ВІКТОЗА® ліраглутид

Інформація про препарат ПЛАВІКС® таблетки, вкриті оболонкою.
РП МОЗ України UA/9247/01/01. Наказ МОЗ України №2249 від 30.11.2018
Склад. *діюча речовина*: клопідогрель; 1 таблетка містить клопідогрелю гідросульфату у вигляді основи 75 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Інгібітори агрегації тромбоцитів, крім гепарину. Код АТХ В01А С04. **Показання.** *Вторинна профілактика проявів атеротромбозу у дорослих:*
• хворих, які перенесли інфаркт міокарда (початок лікування — через кілька днів, але не пізніше ніж через 35 днів після виникнення), ішемічний інсульт (початок лікування — через 7 днів, але не пізніше ніж через 6 місяців після виникнення) або у яких діагностовано захворювання периферичних артерій (ураження артерій і атеротромбоз судин нижніх кінцівок);
• хворих із гострим коронарним синдромом:
– із гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q), у тому числі у пацієнтів, яким було встановлено стент у ході проведення черезшкірної коронарної ангіопластики, у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою (АСК);
– із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST, у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою.
Профілактика атеротромботичних та тромбоемболічних подій при фібриляції передсердь. Клопідогрель у комбінації з АСК показаний дорослим пацієнтам з фібриляцією передсердь, які мають щонайменше один фактор ризику виникнення судинних подій, у яких існують протипоказання до лікування антагоністами вітаміну К (АВК) і які мають низький ризик виникнення кровотеч, для профілактики атеротромботичних та тромбоемболічних подій, у тому числі інсульту. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента препарату. Тяжка печінкова недостатність. Гостра кровотеча. **Спосіб застосування та дози.** У хворих із гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q на ЕКГ) лікування клопідогрелем розпочинати з одноразової навантажувальної дози 300 мг, а потім продовжувати дозою 75 мг 1 раз на добу (з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) у дозі 75-325 мг на добу). Оскільки застосування більш високих доз АСК підвищує ризик кровотечі, рекомендується не перевищувати дозу ацетилсаліцилової кислоти 100 мг. Оптимальна тривалість лікування формально не встановлена. Результати клінічних досліджень свідчать на користь застосування препарату до 12 місяців, а максимальний ефект спостерігався через 3 місяці лікування. Хворим із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST клопідогрель приймати по 75 мг 1 раз на добу, починаючи з одноразової навантажувальної дози 300 мг у комбінації з АСК, з застосуванням тромболітичних препаратів або без них. Лікування хворих віком від 75 років починати без навантажувальної дози клопідогрелю. Комбіновану терапію слід розпочинати якомога раніше після появи симптомів і продовжувати принаймні 4 тижні. Пацієнтам з фібриляцією передсердь клопідогрель застосовувати в однократній добовій дозі 75 мг. Разом із клопідогрелем слід розпочати та продовжувати застосування АСК (у дозі 75-100 мг на добу). **Застосування у період вагітності або годування груддю.** *Вагітність.* Через відсутність клінічних даних про застосування клопідогрелю у період вагітності небажано призначати препарат вагітним жінкам. *Годування груддю.* Невідомо, чи екскретується клопідогрель у грудне молоко людини. У дослідженнях на тваринах було показано, що він екскретується в грудне молоко, тому під час лікування препаратом Плавікс® годування груддю слід припинити. **Діти.** Клопідогрель не слід застосовувати дітям, оскільки не має даних щодо ефективності препарату для цієї вікової категорії пацієнтів. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник** САНОФІ ВІНТРОП ІНДАСТРІА, Франція **Заявник:** ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна.

Інформація про препарат ПЛАВІКС® таблетки, вкриті плівковою оболонкою.
РП МОЗ України UA/9247/01/02. Наказ МОЗ України №629 від 21.03.2019.
Склад: *діюча речовина:* клопідогрель; 1 таблетка містить клопідогрелю гідросульфату у вигляді основи 300 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Інгібітори агрегації тромбоцитів, за винятком гепарину. Клопідогрель. Код АТХ В01А С04. **Показання.** *Вторинна профілактика проявів атеротромбозу у дорослих пацієнтів:*
— які перенесли інфаркт міокарда (початок лікування — через кілька днів, але не пізніше ніж через 35 днів після виникнення), ішемічний інсульт (початок лікування — через 7 днів, але не пізніше ніж через 6 місяців після виникнення) або у яких діагностовано захворювання периферичних артерій (ураження артерій і атеротромбоз судин нижніх кінцівок);
— із гострим коронарним синдромом:
– із гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q), у тому числі у пацієнтів, яким було встановлено стент у ході проведення черезшкірної коронарної ангіопластики, у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою (АСК)
— із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST, у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою.
Профілактика атеротромботичних та тромбоемболічних подій при фібриляції передсердь. Клопідогрель у комбінації з АСК показаний дорослим пацієнтам з фібриляцією передсердь, які мають щонайменше один фактор ризику виникнення судинних подій, у яких існують протипоказання до лікування антагоністами вітаміну К (АВК) і які мають низький ризик виникнення кровотеч, для профілактики атеротромботичних та тромбоемболічних подій, в тому числі інсульту. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента препарату. Тяжка печінкова недостатність. Гостра кровотеча. **Спосіб застосування та дози.** *Дорослі та хворі літнього віку.* Таблетка 300 мг призначена для застосування як навантажувальна доза пацієнтам з гострим коронарним синдром. Лікування клопідогрелем хворих із гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q на ЕКГ) починають з одноразової навантажувальної дози 300 мг, а потім продовжують застосовувати Плавікс® в іншому дозуванні 75 мг один раз на добу (ацетилсаліциловою кислотою у дозі 75–325 мг на добу). Оскільки застосування більш високих доз ацетилсаліцилової кислоти підвищує ризик кровотечі, рекомендується не перевищувати дозу ацетилсаліцилової кислоти 100 мг. Оптимальна тривалість лікування формально не встановлена. Результати клінічних досліджень свідчать на користь застосування препарату до 12 місяців, а максимальний ефект спостерігався через 3 місяці лікування. Хворим із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST клопідогрель призначають по 75 мг один раз на добу, починаючи з одноразової навантажувальної дози 300 мг у комбінації з АСК, із застосуванням тромболітичних препаратів або без них. *Лікування хворих віком понад 75 років починають без навантажувальної дози клопідогрелю.* Комбіновану терапію слід починати якомога раніше після появи симптомів і продовжувати принаймні чотири тижні. *Пацієнтам з фібриляцією передсердь* клопідогрель застосовують у одноразовій добовій дозі 75 мг. Разом із клопідогрелем слід розпочати та продовжувати застосування АСК (у дозі 75-100 мг на добу). **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Через відсутність клінічних даних про застосування клопідогрелю у період вагітності небажано призначати препарат вагітним (застережний захід). Невідомо, чи екскретується клопідогрель у грудне молоко. **Діти.** Клопідогрель не слід застосовувати дітям (віком до 18 років), оскільки дослідження ефективності препарату не проводилися. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник** САНОФІ ВІНТРОП ІНДАСТРІА, Франція **Заявник:** ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна.

Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Перед призначенням препарату обов'язково ознайомтеся із повною інструкцією для медичного застосування препарату.
Інформація для розміщення на семінарах, конференціях, у спеціалізованих медичних виданнях, на семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

ТОВ «Санофі-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жилянська 48-50а, тел.: +380 (44) 354 20 00.
www.sanofi.ua



MAT-UA-2000255 (03.08.2020)