Здоров'я України
Здоров'я нації — добробут держави
ISSN 2412-4451
Здоров'я України XXI сторіччя
МЕДИЧНА ГАЗЕТА
№ 6 (475) березень 2020 р.
Передплатний індекс 35272
Health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ

Доктор медичних наук, професор
Володимир Паньків

Цукровий діабет 2 типу в осіб похилого віку в практиці сімейного лікаря

Читайте в рубриці ***Ендокринологія*** *на сторінці* **18**

Кандидат медицинских наук
Наталия Титаренко

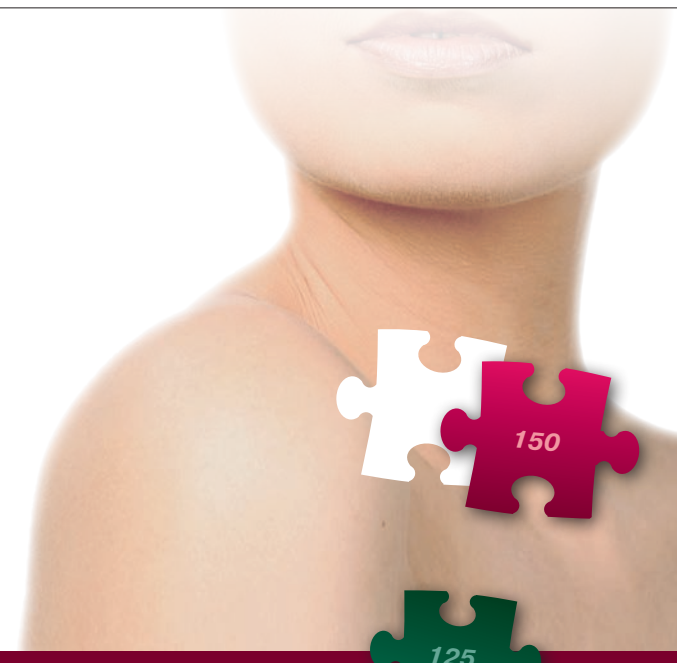
Оценка фракции выброса левого желудочка при помощи эхокардиографии: преимущества и ограничения метода

Читайте на сторінці **28**

Доктор медичних наук, професор
Олексій Корж

Головний біль у практиці сімейного лікаря

Читайте на сторінці **52**



L-ТИРОКСИН

Левотироксину натрію
50/75/100/125/150 мкг
БЕРЛІН-ХЕМІ

БЕЗ лактози[1-4]

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

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

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

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

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

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

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

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Тиреоїдні гормони. Код АТХ Н03А А01.

Показання.

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

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

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

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

Категорія відпуску. За рецептом.

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

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

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

UA_L-Thyro_17-2018_V1_PRESS. Матеріал затверджено 28.12.2018.

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

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

BERLIN-CHEMIE MENARINI

ТРЕСІБА®
БЕЗПЕКА МАЄ ЗНАЧЕННЯ

З МОМЕНТУ МАНІФЕСТАЦІЇ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ*[1]

*** від 1 року**

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

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

Посилання:
1. ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ТРЕСІБА® ФЛЕКСТАЧ® (TRESIBA® FLEXTOUCH®)

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

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

UKR.TR.28.02.2020

novo nordisk®*

TRESIBA®** insulin degludec [rDNA origin] injection

Цукровий діабет 1 типу в дітей: сучасні рішення

28 лютого в м. Києві відбулася Нарада національних експертів із дитячої ендокринології, в ході якої було обговорено питання досягнення глікемічного контролю в дітей, хворих на цукровий діабет (ЦД), сучасні рекомендації з інсулінотерапії та лікування діабетичного кетоацидозу. Учасники наголосили, що важливим є навчання щодо ведення дітей із ЦД не лише дитячих ендокринологів, а й сімейних лікарів і педіатрів, оскільки такі діти потребують спільного ведення цими спеціалістами.

У ході наради учасники прослухали виступ **експерта МОЗ України зі спеціальності «Ендокринологія, дитяча ендокринологія», доктора медичних наук Наталії Борисівни Зелінської** стосовно міжнародних рекомендацій щодо лікування дітей із ЦД та обговорили можливості їх адаптації до вітчизняних реалій.

Згідно зі статистичними даними, у 2017 році понад 1,1 млн дітей у світі мали ЦД. Ці діти потребують відповідного лікування, щоб жити повноцінним життям без стигми, обмежень і ускладнень, пов'язаних із діабетом. В Україні сьогодні майже 10 тис. дітей віком до 18 років живуть із ЦД. У наш час очікувана тривалість життя людей із ЦД 1 типу практично зрівнялася з такою в загальній популяції. Це стало можливим завдяки ретельному моніторингу глікемії, застосуванню сучасних інсулінів, появі високотехнологічних засобів їх уведення, в тому числі інсулінових помп, а також відповідному навчанню дітей, членів їхніх сімей та інших осіб, які піклуються про дитину, засадам контролю глікемії й надання допомоги при діабеті.

Наразі основним документом із лікування ЦД у дітей є узгоджені всіма міжнародними діабетичними організаціями та світовими експертами з діабетології Керівні настанови консенсусу з клінічної практики Міжнародного товариства ЦД у дітей і підлітків (ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines, 2018), створені на засадах доказової медицини. Зазначений документ є оновленням настанов від 2014 року, оскільки за цей час з'явилися нові засоби професійного й самостійного моніторингу глікемії, а також препарати інсулінів, які дають змогу безпечно досягати її цільових показників.

Глікемічний контроль у дітей має здійснюватися за допомогою щоквартального визначення рівня HbA1c та самостійного моніторингу глюкози в крові. Належний глікемічний контроль дає змогу дотримувати оптимального стану здоров'я, зменшити ризик виникнення гострих і хронічних ускладнень діабету; мінімізувати негативні наслідки гіпоглікемії та гіперглікемії на розвиток і функціонування центральної нервової системи, когнітивну й пізнавальну функції, настрій, а також поліпшити якість життя дитини та членів її сім'ї.

Моніторинг глікемії охоплює регулярний самоконтроль глюкози за допомогою глюкометра, систем постійного моніторингу глюкози (CGM) або періодично сканованого моніторингу глюкози (isCGM), та є основною складовою лікування всіх дітей із ЦД. Регулярний аналіз цих показників необхідний для корекції інсулінотерапії, режиму харчування та фізичної активності з метою оптимізації контролю діабету. CGM у реальному часі особливо корисно проводити дітям, які не можуть повідомити про симптоми гіпо- чи гіперглікемії, й тим особам, у яких порушено розпізнавання гіпоглікемії. isCGM може доповнювати самоконтроль глікемії, що проводиться за допомогою глюкометра. Хоча isCGM нагадує CGM, він не має опції попередження користувача сигналом про гіпо- чи гіперглікемію в режимі реального часу.

У Керівних настановах оновлено цільові показники глікемічного контролю для дітей, підлітків і молодих людей, які мають доступ до комплексної допомоги (медичної та психологічної) та зроблено акцент на індивідуалізації показників рівня глюкози. У таких пацієнтів рекомендований цільовий рівень HbA1c ≤7,0% (табл. 1). Орієнтація на такі жорсткі показники контролю глікемії стала можливою завдяки ширшому застосуванню сучасних аналогів інсуліну, помпової інсулінотерапії, високотехнологічних методів самоконтролю діабету й активному навчанню самоконтролю ЦД.

Таблиця 1. Цільові показники глікемічного контролю в дітей із ЦД 1 типу

Показник	Цільові рівні
Рівень HbA1c	≤7,0%
Глюкоза натще / перед їдою	4,0-7,0 ммоль/л
Глюкоза після прийому їжі	5,0-10,0 ммоль/л
Глюкоза перед сном	4,4-7,8 ммоль/л

Вищий цільовий рівень HbA1c – до 7,5% (<58 ммоль/моль) допускається в таких випадках: неспроможність пацієнта описати симптоми гіпоглікемії чи повідомити про них; відсутність розпізнавання гіпоглікемії / тяжка гіпоглікемія в анамнезі; відсутність доступу до аналогів інсуліну та сучасних технологій уведення; відсутність можливості регулярно перевіряти рівень глікемії за допомогою глюкометра та CGM. Цей рівень також рекомендовано пацієнтам, які є високими глікаторами, тобто в яких рівень HbA1c у межах 7,5% відповідає середньому рівню глюкози в крові значно нижчому, ніж 8,6 ммоль/л.

Своєю чергою, нижчий цільовий показник HbA1c на рівні 6,5% (47,5 ммоль/моль) може бути доречним, якщо його можливо досягти без значної гіпоглікемії, порушення якості життя й обтяження догляду за пацієнтом, а також під час «медового місяця» – періоду зменшення потреби в інсуліні.

Самоконтроль діабету являє собою щоденну роботу, оскільки метою лікування є не досягнення цільового рівня HbA1c, а дотримання нормальної варіативності глікемії протягом доби (пре- та постпрандіальної, нічної). Нині розробляються нові критерії глікемічного контролю діабету, що ґрунтуються на тривалості перебування пацієнта в межах нормо-, гіпер- і гіпоглікемії. Отже, акцент в оцінці ефективності лікування хворих на ЦД зміщується з рівня HbA1c на показники глікемії за даними цілодобового моніторингу, зокрема за допомогою систем CGM та isCGM. Так, оцінюється час протягом доби (time in range), коли пацієнт перебуває в межах нормоглікемії (3,9-10 ммоль/л), гіперглікемії (>10 ммоль/л) і гіпоглікемії (≤3,0 ммоль/л). Рекомендована тривалість перебування пацієнта в окремому діапазоні глікемії має бути індивідуалізована та залежить від віку пацієнта й деяких інших особливостей.

У ході дискусії експертів **доктор медичних наук Наталія Андріївна Спринчук** виступила за ширше застосування в дітей в Україні систем CGM та isCGM, оскільки інформація щодо показників глікемії в реальному часі дає змогу досягти кращого контролю діабету. Водночас за відсутності фінансової можливості застосовувати системи CGM та isCGM частота самоконтролю за допомогою глюкометра має становити не менш як 6 разів на добу відповідно до Керівних настанов ISPAD.

Доктор медичних наук Світлана Ігорівна Турчина зазначила, що застосування CGM дає змогу виявити варіативність глікемії протягом доби, що неможливо зробити, спираючись тільки на виміри глікемії за допомогою глюкометра. Вона зауважила, що висока варіативність глікемії негативно впливає на швидкий розвиток ускладнень ЦД, на розвиток дитини. Навчання дітей самоконтролю діабету, особливо в підлітковому віці, необхідно проводити мультидисциплінарною командою з обов'язковим залученням психолога.

Завідувачка відділення ендокринології Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» Наталія Леонідівна Погадаєва додала, що існує також потреба в навчанні батьків дітей із ЦД, оскільки лікарі часто відзначають нехтування ними лікарських рекомендацій або, навпаки, надмірне прагнення знизити глікемію нижче цільових показників, що призводить до частих гіпоглікемій – явних або прихованих, які негативно впливають на розвиток і функціонування мозку дитини.

Експерт МОЗ України зі спеціальності «Ендокринологія, дитяча ендокринологія» Лілія Олексіївна Лантух погодилася, що надзвичайно важливими є підготовка дитини до дорослого життя, соціальна адаптація її як повноцінного члена суспільства, формування відповідальності за власне здоров'я.

Важливість регулярного навчання контролю діабету підкреслили також **експерт департаменту охорони здоров'я Запорізької ОДА з дитячої ендокринології Олена Василівна Слепян, експерт департаменту охорони здоров'я Івано-Франківської ОДА з дитячої ендокринології Наталія Володимирівна Чорна** й **експерт департаменту охорони здоров'я Харківської ОДА з дитячої ендокринології, кандидат медичних наук Наталія Валеріївна Шульга**.

Н.Б. Зелінська розповіла про прогресивний досвід Польщі в досягненні належного контролю ЦД завдяки добре налагодженій системі регулярного (кожні 3 міс) навчання самоконтролю ЦД дітей і молодих хворих віком до 26 років, які перебувають на помповій інсулінотерапії. Завдяки цьому пацієнти мають найкращі показники HbA1c в Європі. Вона запропонувала запровадити в Україні спеціальний інтернет-ресурс щодо навчання самоконтролю дітей із ЦД та їхніх батьків із залученням провідних фахівців із дитячої діабетології, психологів, а також із використанням сучасних міжнародних рекомендацій стосовно проведення такого навчання.

Усі експерти погодилися, що такий проєкт буде корисним, поліпшить обізнаність хворих про ЦД і контроль захворювання, оптимізує витрати часу лікаря на проведення навчання насамперед первинних хворих.

Друга частина наради була присвячена особливостям інсулінотерапії в дітей з акцентом на застосування сучасних аналогів інсуліну, котрі дають змогу досягти ефективного глікемічного контролю ЦД без головного страху лікарів і пацієнтів – розвитку гіпоглікемії. Запобігти гіпоглікемічним станам складніше, ніж гіперглікемії, до того ж вони мають негативний вплив на когнітивну функцію. Отже, обираючи оптимальний препарат інсуліну, слід уникати ризиків гіпер- і гіпоглікемій.

Застосування аналогів інсуліну й ретельний моніторинг рівня глікемії знижують ризик тяжкої гіпоглікемії.

Продовження на стор. 4.

Цукровий діабет 1 типу в дітей: сучасні рішення

Продовження. Початок на стор. 3.

Н.Б. Зелінська навела результати дослідження B. Karges і співавт. (2014) за участю 37 539 дітей та підлітків із ЦД. Результати дослідження показали, що з 1995 р. по 2012 р. спостерігалося значне зменшення частоти тяжкої гіпоглікемії й коми, досягнення кращого контролю діабету (HbA1c – 6,0-6,9% і 7,0-7,9%) саме в групі дітей, які частіше проводили моніторинг глікемії та використовували аналоги інсуліну й інсулінові помпи (p=0,001).

У Керівних настановах консенсусу з клінічної практики ISPAD (2018) уточнено рекомендації щодо інтенсивного режиму інсулінотерапії з диференційованим заміщенням потреби як у базальному, так і в прандіальному інсуліні, а також включено огляд ролі нових аналогів інсуліну та пристроїв для інсулінотерапії в дітей. У всіх вікових групах режим інсулінотерапії має бути максимально наближеним до фізіологічного, щоб забезпечити оптимальний контроль глікемії з використанням доступних базальних і прандіальних інсулінів (табл. 2).

При визначенні режиму інсулінотерапії в дітей необхідно підібрати дозу базального інсуліну для покриття потреби в ньому протягом 24 год і корегувати дозу прандіального/болюсного інсуліну відповідно до глікемічного ефекту їжі. Тобто доза інсуліну має титруватися до досягнення цільових показників глікемії натще та протягом дня. Приклади титрування сучасних інсулінів наведено в таблицях 3-5; такі протоколи титрування використовували в клінічних рандомізованих дослідженнях за участю дітей із ЦД різного віку. Титрування проводять 1-2 рази на тиждень за найнижчим показником глікемії за попередні 3 дні. Це безпечніше для дітей, особливо молодшого віку.

Потреба в інсуліні сильно різниться в окремих осіб і змінюється з часом, тому вона підлягає регулярному перегляду. Особливо це стосується дітей підліткового віку. В умовах збільшення секреції контрінсулярних гормонів у цей період, формування відносної інсулінорезистентності та зниження фізичної активності потреба в екзогенному інсуліні може збільшуватися до 1,5-2,0 ОД/кг, що є фізіологічною й необхідною для нормального росту й розвитку. У підлітковому віці ефективнішою є інтенсивна інсулінотерапія з використанням аналогів інсуліну короткої та тривалої дії, максимально адаптована до особливостей життя підлітка чи молодого дорослого.

Окрім того, інсулінотерапія потребує корекції під час гострих захворювань. Доза базального аналога інсуліну не змінюється. У разі підвищеного рівня глюкози в крові за відсутності кетозу чи його незначного рівня необхідно додати 5-10% загальної добової дози інсуліну (~0,05-0,1 ОД/кг) у вигляді інсуліну короткої дії чи аналога інсуліну швидкої дії (краще) й повторювати цю дозу кожні 2-4 год відповідно до рівня глюкози в крові та клінічного стану. Підвищений рівень глюкози в крові з помірним або значним кетозом свідчить про наявний або ймовірний діабетичний кетоацидоз, який є потенційно небезпечним. У таких випадках слід додати до лікування 10-20% загальної добової дози інсуліну (~0,1-0,2 ОД/кг) у вигляді інсуліну короткої дії чи аналога інсуліну швидкої дії й повторювати цю дозу кожні 2-4 год відповідно до рівня глюкози в крові та клінічного стану.

Частим гострим ускладненням лікування ЦД є гіпоглікемія. Відповідно до сучасної класифікації розрізняють три рівні гіпоглікемії. Рівень 1 – попередження про клінічну гіпоглікемію – вміст глюкози ≤3,9 ммоль/л; це значення, що сповіщає про необхідність уваги для запобігання гіпоглікемії, оскільки можливе подальше зниження рівня глюкози, й потребує лікування. Рівень 2 – клінічно значуща (серйозна) гіпоглікемія – значення глюкози <3 ммоль/л, при якому можливі розлади гормональної контррегуляції, порушення усвідомлення гіпоглікемії, нейрогенні симптоми та когнітивна дисфункція з підвищенням ризику тяжкої гіпоглікемії. Рівень 3 – тяжка гіпоглікемія – асоціюється з тяжкими когнітивними порушеннями (в тому числі комою та судомами) й потребує сторонньої допомоги для активного введення вуглеводів, глюкагону чи інших заходів. Гіпоглікемії можливо уникнути, призначивши від самого початку хвороби препарати інсулінів із низьким ризиком гіпоглікемії та високою прогнозованістю дії.

Менший ризик гіпоглікемії доведено для інсулінів аспарт і лізпро. Згідно з Кокранівським оглядом, зменшення загальної середньої частоти епізодів гіпоглікемії на одного пацієнта на місяць за умови застосування аналогів інсуліну швидкої дії становило -0,2 (95% довірчий інтервал від -1,1 до -0,7).

Аналоги інсуліну швидкої дії краще вводити безпосередньо перед прийомом їжі, оскільки їхня швидка й коротка дії сприяють зменшенню не лише постпрандіальної гіперглікемії, а й ризику нічної гіпоглікемії. За необхідності швидкі аналоги інсуліну можна вводити й після прийому їжі (наприклад, немовлятам і малюкам, які неохоче їдять) або розділити дозу на введення перед і після прийому їжі. Вказані препарати забезпечують швидший ефект у лікуванні гіперглікемії з кетозом або без нього, порівняно зі звичайним інсуліном короткої дії. Завдяки цьому вони розширили кількість варіантів лікування для забезпечення індивідуальних потреб дітей усіх вікових груп і дають змогу цим пацієнтам безпечно досягати не гіршого чи навіть кращого контролю глікемії з більшою гнучкістю в повсякденному житті.

Що стосується базальних інсулінів, то нині доступними аналогами є гларгін (100 ОД/мл), детемір і деглюдек, які мають різні способи пролонгації дії. Усім цим аналогам властива менша щоденна мінливість абсорбції порівняно з інсуліном НПХ. Гларгін (100 ОД/мл) і детемір можна вводити 1-2 рази на добу, а деглюдек – тільки 1 раз на добу. Найбільшою перевагою застосування базальних аналогів інсуліну є не вплив на рівень HbA1c, а зменшення ризику гіпоглікемії. Сьогодні два аналоги базального інсуліну – деглюдек і детемір – дозволені для застосування в дітей віком від 1 року.

Обираючи інсулін для лікування маленьких дітей, окрім вікових обмежень і зниження ризику гіпоглікемій, необхідно також зважати на ймовірність розвитку інших несприятливих станів, які є потенційно небезпечними, а саме на ризик розвитку гіперглікемії з кетозом. Н.Б. Зелінська представила експертам результати фармакоекономічного аналізу порівняльного дослідження (Thalange N. et al., 2019) аналогів інсуліну деглюдек і детемір, в якому було показано, що доза інсуліну деглюдек, за умови досягнення зіставного контролю глікемії, нижча на 0,14 ОД/кг (30%), а ризик гіперглікемії з кетозом менший на 40%. Також вона нагадала інформацію, наведену в Керівних настановах ISPAD (2018), щодо меншої частоти гіперглікемії з кетоацидозом у разі використання інсуліну деглюдек та його переваги в лікуванні пацієнтів зі схильністю до кетоацидозу. При лікуванні цим аналогом інсуліну дитина отримує меншу кількість ін'єкцій; завдяки його значній тривалості дії (до 42 год) сумарна місячна й річна дози істотно менші, ніж у разі введення інших інсулінів й аналогів інсуліну тривалої дії, а термін придатності інсуліну після першої ін'єкції тривальший, що дуже важливо як з медичної, так і з економічної точки зору.

У ході обговорення особливостей інсулінотерапії в дітей експерти поділилися власним досвідом застосовування й титрування аналогів інсуліну в дітей різних вікових категорій. Н.Л. Погадаєва звернула увагу на те, що інсулінотерапія має бути персоніфікована залежно від віку дитини. О.В. Слепян поділилася досвідом застосування аналогів інсуліну в дитини з неонатальним діабетом, зазначивши, що цих засобів не треба боятися, а обережними варто бути з людськими інсулінами, котрі мають непередбачуваний профіль дії. Л.О. Лантух і Н.А. Спринчук підтримали доцільність старту інсулінотерапії у хворих із вперше виявленим ЦД з аналогів інсуліну, оскільки лікар має працювати в інтересах пацієнта та призначати ті препарати, ризик застосування котрих мінімальний. Н.А. Спринчук також зауважила: крім ефективності та безпеки доцільність застосування аналогів інсуліну полягає в тому, що людський інсулін може виступати автоалергеном, здатним погіршити стан пацієнта. Додатково експерти звернули увагу на те, що призначення й корегування доз інсуліну має виконувати дитячий ендокринолог і виконання цих призначень має бути забезпечене на первинному рівні надання медичної допомоги.

Наприкінці наради експерти обговорили оновлені рекомендації Керівних настанов ISPAD (2018) щодо лікування дітей із діабетичним кетоацидозом і гіперглікемічним гіперосмолярним синдромом і рекомендували впровадити їх до протоколів лікування діабетичного кетоацидозу та гіперглікемічного гіперосмолярного синдрому у відділеннях реанімації й інтенсивної терапії.

Підготувала ***Лариса Стрільчук***

Таблиця 2. **Інсуліни, що використовуються в Україні**

Тип інсуліну	Початок дії	Пік дії (год)	Тривалість дії (год)	Вікові обмеження
Людський інсулін короткої дії	0,5-1 год	2-4	5-8	Немає
Інсулін НПХ	2-4 год	4-12	12-24	Немає
Аналоги інсуліну швидкої дії				
Аспарт	15 хв	0,5-2,5	3-4	Від 1 року
Глюлізин	10-20 хв	1-3	3-5	Від 6 років
Лізпро	15 хв	0,5-1	2-5	Від 2 років
Аналоги інсуліну тривалої дії				
Гларгін 100 ОД/мл	Н/д	Не виражений	22-24	Від 2 років
Детемір	Н/д	Не виражений	20-24	Від 1 року
Деглюдек	Н/д	Немає	>42	Від 1 року

Примітка: н/д – немає даних в інструкції для медичного застосування.

Таблиця 3. **Титрування інсуліну аспарт у дітей. Дозу слід змінювати 1 раз на тиждень**

Поточна доза болюсного інсуліну	≤5 ОД	>5 ОД
Найнижчий рівень глікемії перед прийомом їжі чи перед сном за попередні 3 дні, ммоль/л	**Корекція дози, ОД**	
<5,0	-1	-2
5,0-8,0	0	0
8,1-10,0	+½	+1
10,1-15,0	+1	+2
>15,0	+1½	+3

Таблиця 4. **Титрування інсуліну деглюдек у дітей. Дозу слід змінювати 1 раз на тиждень**

Поточна доза базального інсуліну	<5 ОД	5-15 ОД	>15 ОД
Найнижчий рівень глікемії натще за 3 попередні дні, ммоль/л	**Корекція дози, ОД**		
<5,0	-½	-1	-2
5,0-8,0	0	0	0
8,1-10,0	+½	+1	+2
10,1-15,0	+1	+2	+4
>15,0	+1½	+3	+6

Таблиця 5. **Титрування інсуліну детемір у дітей. Дозу слід змінювати 1-2 рази на тиждень**

Рівень глікемії натще чи перед вечерею	Поточна доза базального інсуліну		
	<5 ОД	5-10 ОД	>15 ОД
ммоль/л	**Корекція дози наступного дня**		
<4,0	Знизити дозу згідно з національними рекомендаціями		
4,0-7,0	0	0	0
7,1-10,0	+½	+1	+2
10,1-15,0	+1	+2	+4
>15,0	+1½	+3	+5

ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ НАРАДИ ЕКСПЕРТІВ

РЕЗОЛЮЦІЯ НАРАДИ НАЦІОНАЛЬНИХ ЕКСПЕРТІВ ІЗ ДИТЯЧОЇ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ

від 28 лютого 2020 р.

Із метою поліпшення надання медичної допомоги дітям та підліткам із ЦД в Україні запропоновано проведення таких заходів.

1. Для ознайомлення ендокринологів, зокрема дитячих, сімейних лікарів, інших фахівців, які надають допомогу дітям із ЦД, із сучасними узгодженими міжнародними рекомендаціями щодо лікування дітей та підлітків із ЦД перекласти українською й видати Керівні настанови консенсусу з клінічної практики Міжнародного товариства ЦД у дітей та підлітків (ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines, 2018).

2. Для забезпечення ефективнішого лікування дітей, хворих на ЦД, створити віртуальну комп'ютерну/інтернет-школу з навчання самоконтролю ЦД для хворих дітей і членів їхніх сімей із розробкою структурованої програми навчання.

3. Сприяти створенню на вторинному та третинному рівнях медичної допомоги мультидисциплінарних груп для надання спеціалізованої медичної допомоги дітям із ЦД з обов'язковим залученням психолога.

4. Рекомендувати дітям із ЦД, за потреби – й членам їхніх сімей, кожні 3 міс проходити обов'язкове навчання в школах самоконтролю ЦД.

5. Для забезпечення ефективного лікування дітей із ЦД, запобігання виникненню гострих і хронічних ускладнень проводити регулярні огляди дитини дитячим ендокринологом: протягом першого року після маніфестації захворювання чи протягом року після завершення «медового місяця» діабету – не рідше ніж 1 раз на місяць, надалі (до віку 18 років) – не рідше ніж кожні 2-3 міс.

6. Зважаючи на рекомендації ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines (2018), проводити самоконтроль рівня глюкози в крові дітям із ЦД щонайменше 6 разів на добу.

7. Уникати невиправданих госпіталізацій дітей із ЦД із проведенням корекції їх лікування та комплексного обстеження амбулаторно в лікувальних закладах вторинного чи третинного рівня медичної допомоги. З метою своєчасного виявлення хронічних ускладнень ЦД та запобігання їх прогресуванню проводити планове комплексне обстеження хворих 1 раз на рік (за показаннями – частіше), надто в період пубертату.

8. З огляду на відсутність переваг людських генно-інженерних інсулінів перед сучасними аналогами інсуліну ультракороткої, тривалої й ультратривалої дії, вибір препаратів інсуліну на початку терапії дітей із ЦД та під час подальшого лікування проводити індивідуально, враховуючи вік, особливості харчування, фізичну активність, режим дня, перебіг захворювання, наявність супутніх хвороб. У разі значної варіативності глікемії натще, нічних гіпоглікемій або ризику їх виникнення оптимальним вибором є застосування аналогів інсуліну тривалої/ультратривалої дії. При частих гіпоглікеміях, гіперглікеміях із кетозом або без нього, в тому числі під час приєднання супутніх хвороб, розглянути перехід на лікування аналогами інсуліну з доведеним низьким ризиком гіпо- та гіперглікемій. Під час вибору інсулінотерапії враховувати інформацію, наведену в ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines (2018), щодо меншої частоти гіперглікемії з кетоацидозом при використанні інсуліну деглюдек (аналогу інсуліну ультратривалої дії) та його переваги в лікуванні пацієнтів зі схильністю до кетоацидозу. Зважати також на те, що при лікуванні цим аналогом інсуліну дитина отримує меншу кількість ін'єкцій; завдяки його значній тривалості дії (до 40 год) сумарна місячна й річна дози істотно менші, ніж при введенні інших інсулінів й аналогів інсуліну тривалої дії; термін придатності інсуліну після першої ін'єкції триваліший, що дуже важливо як з медичної, так і з економічної точки зору.

9. Для недопущення летальних випадків у дітей із ЦД із гострими ускладненнями при наданні невідкладної допомоги узгодити з лікарями відділень реанімації й інтенсивної терапії протокол лікування діабетичного кетоацидозу та гіперглікемічного гіперосмолярного синдрому в дітей відповідно до рекомендацій ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines, 2018 (розділ Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state).

***Н.Б. Зелінська**, д.м.н, заслужений лікар України, завідувачка відділу дитячої ендокринології Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, експерт МОЗ України зі спеціальності «Ендокринологія, дитяча ендокринологія»*

***Н.А. Спринчук**, д.м.н., завідувачка відділення дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»*

***Н.Л. Погадаєва**, к.м.н., завідувачка відділення ендокринології НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України, експерт МОЗ України зі спеціальності «Ендокринологія, дитяча ендокринологія»*

***С.І. Турчина**, д.м.н., завідувачка відділення ендокринології ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України»*

***Л.О. Лантух**, завідувачка ендокринологічного відділення дитячої клінічної лікарні № 6 м. Києва, експерт МОЗ України зі спеціальності «Ендокринологія, дитяча ендокринологія», експерт департаменту охорони здоров'я КМДА з дитячої ендокринології*

***О.В. Слепян**, завідувачка ендокринологічного відділення Запорізької обласної клінічної дитячої лікарні, експерт департаменту охорони здоров'я Запорізької ОДА з дитячої ендокринології*

***Н.В. Чорна**, лікар-ендокринолог Івано-Франківської обласної дитячої клінічної лікарні, експерт департаменту охорони здоров'я Івано-Франківської ОДА з дитячої ендокринології*

***Н.В. Шульга**, к.м.н., завідувачка ендокринологічного центру Харківської обласної дитячої клінічної лікарні, експерт департаменту охорони здоров'я Харківської ОДА з дитячої ендокринології*

ОПЕРАТИВНО ПРО ГОЛОВНЕ

НОВИНИ ВООЗ

Нестача засобів індивідуального захисту загрожує працівникам охорони здоров'я в усьому світі

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) попереджає, що серйозний дефіцит засобів індивідуального захисту (ЗІЗ) на світовому ринку в результаті зростання попиту, ажіотажних закупівель, локального накопичення зайвих запасів і неправильного використання таких виробів на тлі нової коронавірусної інфекції й інших інфекційних хвороб ставить під загрозу життя людей.

ЗІЗ необхідні медичним працівникам для уникнення зараження та передання інфекції оточенню. Проте в умовах недостатньої забезпеченості такими засобами, як рукавички, медичні маски, респіратори, окуляри, щитки для захисту обличчя, халати та фартухи, лікарі, медичні сестри й інші працівники первинної ланки наражаються на небезпеку та не можуть надавати належної допомоги пацієнтам із COVID-19.

Від початку спалаху COVID-19 відбулося вибухове зростання цін на цю продукцію. Вартість хірургічних масок підвищилася в 6 разів, респіраторів N95 – у 3 рази, медичних халатів – у 2. Оскільки виготовлення й доставка виробів споживачам іноді потребують кількох місяців, широкого поширення набула практика маніпулювання ринком, за якої наявні запаси нерідко реалізуються замовникам, які пропонують найвищу ціну. ВООЗ уже надіслала майже 500 тис. комплектів ЗІЗ до 47 країн, проте наявні запаси швидко закінчуються.

За даними моделювання, ВООЗ оцінює потреби в медичних масках для реагування на COVID-19 на рівні 89 одиниць щомісяця. Кількість необхідних рукавичок становить 76 млн пар, а щомісячний попит на захисні окуляри у світі сягає 1,6 млн пар.

У нещодавно випущених рекомендаціях ВООЗ закликає до раціонального та правильного застосування ЗІЗ у медичних установах і ефективного управління ланцюгами поставок таких виробів.

ВООЗ взаємодіє з урядами, виробниками та мережею постачання матеріалів для боротьби з пандеміями, нарощування виробництва та забезпечення необхідних поставок до країн, у яких спостерігається критична нестача чи ризик браку ЗІЗ. За оцінками ВООЗ, для задоволення глобального попиту промисловість має збільшити обсяги випуску ЗІЗ на 40%.

Приблизний перелік ВООЗ основних лікарських засобів переходить у цифровий формат

ВООЗ підготувала версію Приблизного переліку основних лікарських засобів у зручному цифровому форматі. Це дасть змогу докорінно змінити звичний спосіб використання вкрай необхідного довідкового інструменту.

Наразі переліком ВООЗ користуються понад 150 країн, які з його допомогою визначають препарати, що найбільше відповідають їхнім національним умовам і пріоритетам у галузі охорони здоров'я, а також складають національні переліки основних лікарських засобів.

Основними лікарськими засобами є такі, що задовольняють першочергові потреби населення в галузі охорони здоров'я. У системі охорони здоров'я, що повноцінно функціонує, – це постійно доступні засоби гарантованої якості, представлені в необхідних лікарських формах. Їх пропонують за прийнятною ціною для окремо взятих людей і населення загалом.

Із 1977 року перелік ВООЗ регулярно раз на 2 роки (востаннє у 2019-му) аналізується й переглядається групою експертів, а згодом публікується у форматі PDF. До нього входять відомості про доступні лікарські форми та вміст активної речовини; категорії осіб, для яких призначений препарат, патологічні стани, для лікування яких його можна застосовувати, а також порядок прийому; клінічні дані, що свідчать на користь пропонованих рекомендацій.

Завдяки новому електронному формату звичний перелік надалі буде доступний із мобільних телефонів і комп'ютерів у вигляді комплексної онлайнової бази даних. Більше не потрібно довго гортати сторінки – відтепер користувачі зможуть здійснювати пошук, наприклад, за найменуванням конкретного препарату чи видом розладу здоров'я. Можливість експорту всього списку чи його частини в форматі Excel або Word дає змогу користувачу створити перелік лікарських засобів.

Офіційний сайт ВООЗ: www.who.int

*Підготувала **Ольга Татаренко***

Тожео*

інсулін гларгін 300 ОД/мл

Тожео СолоСтар знижує ризик гіпоглікемій порівняно з інсуліном деглюдек 100 Од/мл в період титрації**[1]

за даними дослідження Bright

Частота випадків гіпоглікемії

Період титрації

У будь-який час доби
24 години

У нічний час
0:00 – 6:00

Дослідження BRIGHT. Мультицентрове, відкрите, пряме порівняльне дослідження ефективності та безпеки інсуліну гларгін 300 Од/мл та інсуліну деглюдек 100 Од/мл у інсулін-наївних пацієнтів із неконтрольованим цукровим діабетом 2 типу.

Інформація про препарат Тожео СолоСтар (Toujeo® SoloStar®)***

РП № UA/14720/01/01(Тожео СолоСтар), наказ МОЗ України №724 від 04.11.2015 з внесеними змінами від 08.10.2018, наказ МОЗ України № 1828.
Склад. Діюча речовина: інсулін гларгін; 1 мл розчину містить інсуліну гларгіну 10,91 мг, що еквівалентно 300 Од. інсуліну гларгіну; 1 шприц-ручка містить 1,5 мл розчину для ін'єкцій, що еквівалентно 450 Од. інсуліну гларгіну. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Протидіабетичні препарати. Інсуліни та аналоги тривалої дії для ін'єкцій. Код АТХ А10А Е04. **Фармакологічні властивості*.** Інсулін гларгін розроблений як аналог інсуліну людини, який має низьку розчинність у нейтральному середовищі. Інсулін гларгін повністю розчинний у кислому середовищі (pH=4) розчину препарату. Після введення у підшкірні тканини кислий розчин нейтралізується, що призводить до виникнення преципітату, з якого постійно вивільняється невелика кількість інсуліну гларгіну. Найважливішою дією інсуліну, у тому числі інсуліну гларгіну, є регуляція метаболізму глюкози. Інсулін та його аналоги знижують рівень глюкози в крові за рахунок стимуляції його споживання периферичними тканинами, зокрема скелетними м'язами та жировою тканиною, а також пригнічення утворення глюкози у печінці. Інсулін пригнічує ліполіз в адипоцитах та протеоліз, одночасно посилюючи синтез білка. **Показання.** Лікування цукрового діабету у дорослих. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. **Спосіб застосування та дози*.** Препарат Тожео СолоСтар є базальним препаратом інсуліну для введення один раз на добу у будь-який час доби, але бажано кожен день в один і той самий час. Схему введення препарату (дозу та час введення) слід підбирати згідно з індивідуальною відповіддю хворого на лікування. За необхідності пацієнти можуть вводити препарат Тожео СолоСтар в інтервалі до 3 годин до або після їхнього звичайного часу введення препарату. **Побічні реакції*.** Гіпоглікемія, як правило, є найчастішою побічною реакцією, що спостерігається під час інсулінотерапії. Вона виникає тоді, коли доза введеного інсуліну перевищує потребу у ньому. Метаболічні та аліментарні розлади – дуже часто (≥1/10): гіпоглікемія. Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини – часто (≥1/100 – < 1/10): ліпогіпертрофія, нечасто (≥1/1000 – < 1/100): ліпоатрофія. Порушення загального стану та реакції у місці введення – часто (≥1/100 – < 1/10): реакції у місці ін'єкційного введення препарату; рідко (≥1/10 000 до <1/1000): набряк. **Упаковка*.** № 1, № 3: по 1,5 мл у картриджі, вмонтованому в одноразову шприц-ручку; по 1, 3 шприц-ручок в картонній коробці. Голки в упаковку не включені. **Категория відпуску.** За рецептом.

* В Україні зареєстрований як Тожео СолоСтар (Toujeo® SoloStar®)

** Період титрації: тижні 0-12

*** Інформація подана скорочено. Повна інформаціяпро препарат міститься в Інструкції з медичного застосування препарату, затвердженій Наказом МОЗ України №724 від 04.11.2015 з внесеними змінами від 08.10.2018, наказ МОЗ України № 1828. РП №UA/14720/01/01.

1. Rosenstock J. et al. More Similarities Than Differences Testing Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Insulin Degludec 100 Units/mL in Insulin-Naive Type 2 Diabetes: The Randomized Head-to-Head BRIGHT Trial. Diabetes Care. 2018 Oct;41(10):2147-2154

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.
З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції
для медичного застосування препарату Тожео СолоСтар.

ТОВ "Санофі-Авентіс Україна". 01033, м. Київ, вул. Жилянська, 48-50А.
Тел.:+38 044 354 20 00, факс: +38 044 354 20 01

SAUA.TJO.20.02.0125
Feb. 2020

SANOFI BRIGHT

ЗМІСТ

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Цукровий діабет 1 типу в дітей: сучасні рішення
Н.Б. Зелінська, Н.А. Спринчук, С.І. Турчина та ін. **3-5**

Титрація інсуліну – камінь спотикання на шляху до контролю цукрового діабету 2 типу
Л.К. Соколова, Н.М. Жердьова, О.П. Кіхтяк та ін. **8-9**

Вагітність і дисфункція щитоподібної залози
Ю.В. Булдигіна **10**

Рекомендації ADA з лікування цукрового діабету (2020): нові положення
Л.К. Соколова **12**

Конгрес Міжнародної діабетичної федерації – визначна подія в галузі ендокринології **14-15**

Тіоктова кислота: і зміст, і форма мають значення
Л.К. Соколова **17**

Цукровий діабет 2 типу в осіб похилого віку в практиці сімейного лікаря
В.І. Паньків **18-19**

Ендокринологія • Дайджест **22**

Роль лептинорезистентності в патогенезі ожиріння
І.В. Чернявська **23**

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Оперативно про головне **5**

Компанія Doctor Online та Київстар долучилися до боротьби з поширенням коронавірусу в Україні **7**

За 2019 рік в Україні зареєстрували 839 нових ліків у новому, прозорішому, форматі **7**

Індекс здоров'я. Україна – 2019
М. Хренов, В. Захожа, У. Супрун та ін **36-37**

Медична мережа «Добробут» переклала матеріали із запобігання та лікування COVID-19 для українських медичних працівників **37**

Оновлені рекомендації ВООЗ та ЕМА підтверджують відсутність сучасних наукових доказів проти використання ібупрофену для лікування симптомів COVID-19 ..... **37**

Новини МОЗ **41**

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Докази того, що призначення вітаміну D може зменшувати тяжкість перебігу грипу та COVID-19 і зумовлену ними смертність
В.Б. Грант, Г. Лахор, Ш.Л. Макдоннел та ін. **20**

КАРДІОЛОГІЯ

До питання про класовий ефект β-блокаторів: варіабельність фармакокінетики та довгострокова ефективність
І.І. Князькова **25**

Кардіологія • Дайджест **26**

Оценка фракции выброса левого желудочка при помощи эхокардиографии: преимущества и ограничения метода
Н.В. Титаренко **28-29**

Лікування артеріальної гіпертензії та хронічного коронарного синдрому на первинній ланці медичної допомоги
М.М. Долженко **30-31**

Переваги вазодилатуючих β-блокаторів у терапії артеріальної гіпертензії: фокус на небіволол **32**

Подвійні фіксовані комбінації як стартова антигіпертензивна терапія
Дж. Мансія, Ф. Реа, Дж. Коррао, Ґ. Ґрассі **35**

МОВОЮ ЦИФР І ФАКТІВ

Інсульт як один із найбільших медико-соціальних викликів сьогодення **33**

ФІТОМЕДИЦИНА

Гострі респіраторні інфекції в дітей
С.П. Кривопустов, О.Є. Абатуров **39**

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА

Методы лабораторного анализа для диагностики нового коронавируса SARS-CoV-2, вызывающего опасное инфекционное заболевание COVID-19
А.А. Мельник **40-41**

ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

Можливості використання внутрішньовенного імуноглобуліну людини для лікування пневмонії тяжкого ступеня, пов'язаної з COVID-19
О.Ю. Сорокіна **43**

Переваги фітопрепаратів у лікуванні респіраторних захворювань **46**

АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ

Антибіотики при респіраторних інфекціях: коли необхідні та які обирати? **44**

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

COVID-19 • Дайджест **45**

Турбулентні газові хмари та респіраторна передача збудника: потенційні можливості зниження розповсюдження COVID-19 ..... **47**

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

Гострий риносинусит у період вірусної загрози: нагадуємо підходи до діагностики та лікування **48-49**

УРОЛОГІЯ

Роль пробіотиків у профілактиці рецидивної інфекції сечових шляхів
М.В. Хайтович **50-51**

МЕНЕДЖМЕНТ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ

Головний біль у практиці сімейного лікаря
О.М. Корж **52-53**

НЕВРОЛОГІЯ

Цитиколін – ефективна та безпечна нейропротекція **54**

ПРЕСРЕЛІЗ

Компанія Doctor Online та Київстар долучилися до боротьби з поширенням коронавірусу в Україні

На період карантину в мобільному додатку Doctor Online всі консультації з лікарями є безкоштовними, незалежно від місця проживання, національності, соціального статусу, релігії, мови, громадянства й поглядів. Онлайн-консультації в режимі 24/7 сприятимуть дотриманню карантинного режиму громадянами та позитивно впливатимуть на зменшення поширеності захворювання.

Метою цих безкоштовних консультацій є відокремлення тяжких випадків, коли медична допомога життєво необхідна пацієнту, від звичайної застуди та нежиттю. На сьогодні співвідношення випадків «небезпека/безпека» становить 1/99, тобто лише одному пацієнту зі ста дійсно потрібно звернутися до лікаря чи викликати швидку допомогу, решті на момент консультації нічого не загрожує. Доступність контакту з лікарем протидіє паніці та сприяє ізоляції населення в домашніх умовах. Своєю діяльністю Doctor Online зменшує навантаження на медичні установи, щоб лікарі могли приділити час пацієнтам, які дійсно потребують поглибленого огляду й госпіталізації. Жодна система охорони здоров'я у світі не в змозі прийняти всіх занепокоєних своїм самопочуттям громадян одночасно, особливо під час пандемії. Лікарі платформи Doctor Online проводять понад 1 тис. інформаційних консультацій за добу, пояснюючи, які симптоми небезпечні, а які не становлять загрози, й надаючи поради на підставі даних, що можна отримати онлайн. Залучені до Doctor Online фахівці допоможуть розібратися, чи може конкретна ситуація перейти в критичний стан. Це вагомий внесок у стабілізацію епідемічної ситуації в нашій державі, прояв громадянської відповідальності вітчизняної медичної спільноти.

Наразі також усім важливо усвідомлювати необхідність самоізоляції, щоб убезпечити себе від контактів із можливими носіями COVID-19 і захистити людей із хронічними захворюваннями, зниженим імунітетом тощо. У цій ситуації звертаємося до всіх мешканців країни: що рідше ви виходитимете з дому, то менші шанси інфікуватися або інфікувати інших, для кого новий коронавірус може стати смертельним.

Doctor Online працює на ринку України у сфері дистанційних медичних консультацій з осені 2019 року в партнерстві з компанією Київстар. Завантажити додаток можна в AppStore та Google Play. Крім консультацій, у мобільному додатку Doctor Online можна замовити медикаменти за найнижчою ціною з доставкою додому в будь-який населений пункт України.

Doctor Online: актуальні дані

✓ У 99% звернень особистий контакт із медиками був не потрібен.
✓ У 80% пацієнтів ішлося про паніку чи невроз («болі в серці», «горить тіло» при субфебрильній температурі, «тисне в грудях» тощо) на тлі повного здоров'я.
✓ За добу ми обробляємо близько 1 тис. звернень. У більшості випадків це застуда чи ті види ГРВІ, котрі найчастіше не загрожують життю та лікуються в домашніх умовах.
✓ Інформування – наша основна зброя. Нам телефонують і пишуть не тільки з України, а й із-за кордону. У 99% випадків ми рекомендуємо зберігати спокій і залишатися вдома.

Більше інформації про Doctor Online на офіційному сайті: www.doctoronline.care/uk

ПРЕСРЕЛІЗ

За 2019 рік в Україні зареєстрували 839 нових ліків у новому, прозорішому, форматі

За 2019 рік Державний експертний центр (ДЕЦ) Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України зареєстрував на 10% більше нових ліків, аніж у 2018-му, й істотно скоротив заборгованість перед заявниками з розгляду документів: до 90% за окремими напрямами (наприклад, експертиза безпеки). Це стало можливим завдяки запуску нового формату роботи із заявниками – сервісного центру – та впровадження низки електронних послуг. За перший рік роботи сервісний центр прийняв близько 50 тис. відвідувачів – виробників ліків та їхніх представників.

«Минулого року ми працювали над тим, щоб зробити послуги ДЕЦ зручнішими та прозорішими. Відкрито сервісний центр, завдяки якому процеси реєстрації, перереєстрації та внесення змін у реєстраційні документи стали більш дружніми до виробника. Ми також продовжуємо вдосконалювати електронні канали комунікації. Наприклад, у заявників з'явилася можливість надавати в цифровому форматі звіти про побічні реакції на ліки. Для заявників за напрямом клінічних випробувань розроблено електронну систему «Візуалізація». Тепер виробники та спонсори, котрі хочуть провести клінічні випробування ліків в Україні, можуть онлайн відстежувати всі етапи розгляду поданих документів. Усі ці зміни – кроки на шляху до повного переходу на електронний документообіг», – розповіла Тетяна Думенко, директор ДЕЦ МОЗ України.

Сервісний центр обслуговує заявників за напрямом як реєстрації, так і клінічних випробувань ліків. Із заявником тепер працює оператор, завдяки чому експерти позбавилися тягаря прийому документів і консультування заявників, а зі впровадженням електронної заявки на зміни до свідоцтва про реєстрацію ліків (такі звернення в ДЕЦ обробляють найчастіше) експерти більше не мають переносити дані з паперових форм. Це істотно (на 40%) збільшило час, який експерти можуть приділити власне експертизі, та зробило процес зручнішим для заявника, котрий тепер може подавати документи в міру їх готовності.

Завдяки покращенню взаємодії із заявниками у 2019 році погоджено для проведення в Україні найбільшу з 2012-го кількість міжнародних клінічних випробувань – 210. Наразі до 20 тис. українських пацієнтів можуть бути залучені до клінічних випробувань, а отже, отримувати сучасне лікування та всі супутні обстеження безкоштовно під супроводом лікарів-дослідників.

Окрім цього, торік Україна приєдналася до Європейської мережі оцінки медичних технологій. Це дає можливість адаптувати до локальних умов і використовувати сучасні міжнародні методики й інструменти прийняття рішень, які дають змогу обґрунтовано, на основі фармакоекономічного аналізу та розрахунків, обирати ліки для держзакупівель і включення в державні реєстри.

ДЕЦ МОЗ України також прозвітував про свою господарську діяльність: за минулий рік підприємство сплатило до державного бюджету 126 млн гривень податків й інших платежів, перевищивши запланований показник на 20%.

Повний текст звіту ДЕЦ за 2019 рік доступний за посиланням: https://decua2019.wixsite.com/dec2019

Титрація інсуліну – камінь спотикання на шляху до контролю цукрового діабету 2 типу

Ефективність будь-якого медикаментозного лікування залежить не лише від правильного вибору препарату чи комбінації, а й значною мірою від адекватності призначених доз. Є лікарські засоби, доза яких визначається лише віком/вагою пацієнта й залишається сталою протягом усього курсу лікування. Значно складніша ситуація з тими ліками, що потребують так званої титрації, тобто поступового підбору оптимальної дози для кожного конкретного пацієнта. Одним із таких препаратів є інсулін. Його титрація досить непроста, адже на одній шальці терезів – контроль глікемії, а на іншій – ризик виникнення гіпоглікемії. Як титрація інсуліну впливає на подальший контроль цукрового діабету (ЦД) 2 типу? Що заважає ефективно титрувати інсулін і чи можна подолати ці перешкоди? Відповіді на ці запитання шукали учасники наради експертів «Шляхи подолання бар'єрів у титрації інсуліну при лікуванні ЦД 2 типу в Україні», що відбулася 6 березня в м. Києві.

Актуальність проблеми титрації базального інсуліну при ЦД 2 типу висвітлила **керівник відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук Любов Костянтинівна Соколова**. Вона нагадала, що основною метою лікування ЦД є досягнення глікемічного контролю, від цього прямо залежать перебіг і прогноз захворювання. Добре відомо, що навіть короткий період гіперглікемії драматично збільшує ризик розвитку хронічних мікро- й макросудинних ускладнень ЦД. Так, у дослідженні S.K. Paul і співавт. (2015) було чітко показано, як стрімко зростає частота серцево-судинних катастроф при затримці інтенсифікації терапії в пацієнтів із ЦД 2 типу лише на один рік. Учені порівняли групи пацієнтів без посилення лікування (рівень глікованого гемоглобіну, HbA_{1c} >7%) і з його інтенсифікацією (досягнення HbA_{1c} <7%). Виявилося, що вже через рік спостереження ризик інфаркту міокарда в першій групі зріс на 67%, інсульту – на 51%, серцевої недостатності – на 64% порівняно з другою групою.

У зв'язку з прогресивним характером захворювання з часом у багатьох хворих на ЦД 2 типу не вдається підтримувати контроль глікемії за допомогою лише пероральних цукрознижувальних препаратів. Тоді виникає потреба в призначенні інсулінотерапії, і в переважної більшості пацієнтів її розпочинають із базального інсуліну. Цікаво, що за умови адекватної титрації дози значна частка пацієнтів із ЦД 2 типу та початковим рівнем HbA_{1c} ≥8,5% можуть досягти показника <7% при застосуванні лише базального препарату, без додавання прандіального інсуліну (Riddle M. et al., 2003; Yki-Järvinen H. et al., Bretzel R.G. et al., 2008; Janka H. et al., 2005).

У середньому період титрації базального інсуліну на старті інсулінотерапії в пацієнтів із ЦД 2 типу триває 8-12 тиж. Цей період є критично важливим, адже, з одного боку, забезпечує досягнення цільового рівня HbA_{1c}, а з іншого – характеризується високим ризиком гіпоглікемії та визначає подальшу прихильність пацієнтів до інсулінотерапії. Імовірність помилки в цей період має бути зведена до нуля.

На жаль, у реальних умовах неадекватна титрація інсуліну є однією з найчастіших причин недосягнення пацієнтами цільових значень глікемії. Вітчизняні дані, наведені доповідачкою, шокують: рівень HbA_{1c} <7% мають лише 13% хворих на ЦД 2 типу, котрі отримують інсулінотерапію (Кондрацька І.М., 2018).

Адекватна титрація дози базального інсуліну є простим й ефективним методом покращення глікемічного контролю в пацієнтів із ЦД 2 типу без необхідності прийому додаткових препаратів чи інших видів інсулінів.

Про бар'єри на шляху до ефективної титрації інсуліну розповіла **доцент кафедри діабетології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук Надія Миколаївна Жердьова**. На початку доповіді вона наголосила, що проблеми з титрацією інсулінів є не тільки в Україні, а й у всьому світі, включно з економічно розвиненими країнами (Berard L. et al., 2018).

Основними перешкодами на шляху до ефективної титрації інсуліну та, відповідно, досягнення глікемічних цілей при ЦД є недостатній рівень знань лікарів і пацієнтів, страхи в лікарів і пацієнтів, клінічна інертність лікарів, адміністративні бар'єри та відсутність контролю ситуації з лікуванням ЦД із боку держави.

На превеликий жаль, не тільки пацієнти, а й чимало лікарів (переважно первинної та вторинної ланок) не до кінця усвідомлюють ступінь небезпеки гіперглікемії й у зв'язку з цим не встановлюють чітких глікемічних цілей при веденні пацієнтів із ЦД 2 типу. За такого підходу значно рідше постає питання про інтенсифікацію терапії. До того ж чимало лікарів первинної та вторинної ланок недостатньо обізнані зі схемами титрації різних інсулінів. Тому не дивно, що на поліклінічному етапі титрація призначеного в стаціонарі інсуліну часто взагалі не здійснюється й пацієнт залишається на стартовій дозі.

Наступний бар'єр – страхи в лікарів і пацієнтів – частково пов'язаний із недостатнім рівнем знань. Деякі з побоювань, як-от гіпоглікемія, набір ваги, цілком обґрунтовані, але більшість належать до медичних міфів. Серед них основним є небезпечність/небажаність високої дози інсуліну в цілому (без гіпоглікемії). Поширеним є також міф про те, що збільшення дози інсуліну – це ознака погіршення перебігу захворювання чи результат неправильної тактики лікування ЦД.

Щодо клінічної інертності лікарів, то вона має кілька причин. У нашій країні лікарі мають низьку фінансову мотивацію й водночас досить високе навантаження, особливо на первинній ланці. Водночас процес титрації інсуліну потребує активнішої участі лікаря та частіших контактів із хворими. Також слід відзначити відсутність спеціальних інструментів для простішої комунікації з пацієнтами під час періоду титрації.

Основний адміністративний бар'єр пов'язаний із побоюваннями, що підвищення доз інсуліну призведе до більшого навантаження на бюджет.

І нарешті, відсутній контроль із боку держави щодо компенсації хворих на ЦД загалом і ефективної титрації інсулінів зокрема. Держава витрачає значні кошти на інсуліни та пероральні цукрознижувальні засоби, але не відстежує ефективність цих вкладень в аспекті досягнення глікемічного контролю.

Важливо зазначити, що недостатня компенсація ЦД зумовлює високий рівень виникнення тяжких ускладнень та інвалідності. Мікро- й макросудинні ускладнення ЦД збільшують прямі медичні витрати та впливають на загальну вартість лікування. Близько 50% витрат, пов'язаних із ЦД, припадають на лікування ускладнень. Щороку в Україні реєструється близько 5 тис. пацієнтів з інвалідністю внаслідок ЦД, із них 74% осіб працездатного віку, що призводить до втрат ВВП.

Чи створені в Україні сприятливі умови для ефективної інсулінотерапії? Це питання порушила **професор кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктор медичних наук Олеся Павлівна Кіхтяк**. Як вважає доповідачка, загалом в Україні є необхідні умови для ефективної інсулінотерапії, при цьому з часом можливості розширюються. Так, 2017 року була прийнята постанова Кабінету Міністрів України № 439, яка визначала порядок відшкодування вартості препаратів

інсуліну та передбачала можливість співфінансування пацієнтами аналогів інсуліну. Це розширило доступ до сучасних якісних інсулінів для українських пацієнтів. У 2019 році відбувся Форум партнерства держави та бізнесу із залученням представників міжнародних організацій, на якому були задекларовані наміри продовжити політику реімбурсації інсулінів. Управлінням Національної служби здоров'я України було розроблено постанову про реімбурсацію інсулінів, що має набути чинності 1 жовтня поточного року. Постанова стосується всіх інсулінів, у тому числі аналогів.

Отож сьогодні в Україні присутні на ринку та фінансово доступні пацієнтам усі інсуліни, а лікарі забезпечені локальними та міжнародними рекомендаціями з ініціації й титрації інсулінів. Утім, однією з проблем є адміністративний тиск на ендокринологів із боку керівництва щодо занадто частого призначення аналогів інсуліну. Професор О.П. Кіхтяк підкреслила, що нині обов'язок провідних фахівців – допомогти лікарям первинної та вторинної ланок ефективно взаємодіяти з адміністраціями лікувальних закладів і місцевими органами влади. Необхідно доводити до їхнього відома, що призначення аналогів інсуліну дасть змогу зменшити кількість ускладнень і випадків інвалідизації, а отже, збереже бюджетні кошти.

Досвідом ініціації й титрації інсуліну в Ізраїлі поділився в онлайн-форматі гість зустрічі експертів, **завідувач відділення діабетології Інституту ендокринології, метаболізму та гіпертензії при Медичному центрі ім. Сураскі (м. Тель-Авів, Ізраїль) Рой Елдор**. Чому досвід саме цієї країни заслуговує на особливу увагу? В Ізраїлі побудована дуже ефективна система охорона здоров'я, про що свідчать наведені доповідачем цікаві факти. За кількістю госпітальних ліжок, лікарів, медсестер на душу населення та часткою витрат на охорону здоров'я в національному бюджеті Ізраїль відстає від багатьох розвинених країн, водночас випереджаючи їх за тривалістю життя й іншими показниками ефективності роботи системи охорони здоров'я.

Що стосується організації медичної допомоги хворим на ЦД 2 типу, то їх лікуванням, у тому числі інсулінотерапією (ініціацією й титрацією), займаються переважно сімейні лікарі. Вони обов'язково проходять відповідне навчання та тренування, а в їхній повсякденній практиці на прийом пацієнтів із ЦД відводиться окремий час. До ендокринологів пацієнтів із ЦД 2 типу сімейні лікарі направляють лише за потреби, в складних або тяжких випадках.

Ефективність лікування хворих на ЦД 2 типу в Ізраїлі загалом досить висока: середній показник HbA_{1c} становить 7,16%, але в підгрупі пацієнтів, які отримують базальну інсулінотерапію, цей показник дещо гірший – 8,21%, тобто навіть в Ізраїлі проблема титрації інсуліну є актуальною.

Яких помилок найчастіше припускаються лікарі при проведенні титрації інсуліну? По-перше, не всі спеціалісти обговорюють із пацієнтами необхідність титрації інсуліну й особливості процесу. За даними B. Lori та співавт. (2016), таке обговорення проводять у середньому 80% лікарів у Франції, Германії та США. Проте однієї розмови часто буває недостатньо, адже для пацієнта це нова інформація, в нього виникає чимало сумнівів і запитань, тому необхідно повторювати такі обговорення. У тому самому дослідженні автори з'ясували, що після однієї розмови лише 22% пацієнтів запам'ятовують надану інформацію. Отже, навчання хворих є вкрай важливим питанням.

Результат титрації неабияк залежить від вибору препарату. Так, титрація аналогів інсуліну простіша, ніж людських генно-інженерних інсулінів, що зменшує ризик помилок і покращує ефективність і безпеку лікування. В Ізраїлі базальна інсулінотерапія хворих на ЦД 2 типу проводиться виключно аналогами інсуліну (переважно гларгін U100 та U300), тому в лікарів первинної ланки не виникає значних труднощів з їх титрацією. Ба більше, в спеціалізованій діабетологічній клініці, котру очолює Рой Елдор, титрацією базального й болюсного інсулінів узагалі займаються медсестри після ініціації інсулінотерапії лікарем. Спеціально для них розроблено зручний і зрозумілий калькулятор.

Схеми титрації інсуліну гларгін добре вивчені в клінічних дослідженнях. Наприклад, у дослідженні EDITION застосовували схему з підвищенням дози інсуліну гларгін на 3-6 Од кожні 3-4 дні залежно від рівня глюкози крові натще. Це досить складна схема, адже пацієнтам потрібно запам'ятати, при яких показниках підвищувати на 3 Од, а при яких – на 6 Од. Простіша, проте не менш ефективна схема була використана в дослідженні INSIGHT. Відповідно до неї, необхідно було підвищувати дозу інсуліну на 1 Од щодня до досягнення цільового рівня глюкози крові натще. Така схема титрації зрозуміла кожному пацієнту.

Докладніше на практичних аспектах інсулінотерапії, зокрема на ініціації й титрації, зупинилася **завідувачка відділення вікової ендокринології та клінічної фармакології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», доктор медичних наук Олеся Вадимівна Зінич**. Доповідачка ще раз наголосила на необхідності встановлення чітких глікемічних цілей для кожного пацієнта, причому не тільки HbA_{1c}, а й у разі інсулінотерапії – рівня глюкози крові натще та після прийомів їжі. Для більшості пацієнтів цільовий рівень HbA_{1c} дорівнює <7%, глікемія натще – 4,4-7,2 ммоль/л, піковий постпрандіальний рівень глюкози крові – <10 ммоль/л.

Згідно із сучасними рекомендаціями, ініціація інсулінотерапії в пацієнта з ЦД 2 типу передбачає призначення базального інсуліну в дозі 10 Од або 0,1-0,2 Од/кг. Надалі базальний інсулін необхідно титрувати за рівнем глікемії натще за обраною схемою. При цьому пацієнт має проводити визначення рівня глюкози натще з тією частотою, з якою планується підвищувати дозу базального інсуліну.

Одна зі схем титрації передбачає збільшення дози базального інсуліну на 2-4 Од 1-2 рази на тиждень із контролем рівня глікемії натще зранку в день запланованого підвищення дози. У разі розвитку гіпоглікемії доза знижується на 10-20% (2-4 Од). Простішою та зручнішою схемою титрації є щоденне збільшення дози інсуліну на 1 Од із контролем рівня глюкози натще щодня до досягнення цільового показника. Оптимальну схему титрації в кожному конкретному випадку обирає лікар.

Подальша інтенсифікація інсулінотерапії у хворих на ЦД 2 типу з призначенням прандіального інсуліну розглядається в тих випадках, коли не досягнуто цільового рівня HbA_{1c}, незважаючи на адекватну титрацію базального інсуліну (тобто доза базального інсуліну >0,5-1 Од/кг або вже досягнуто цільовий рівень глікемії натще). Прандіальний інсулін призначають спочатку 1 раз на день (в основний прийом їжі) в дозі 4 Од (або 10% від дози базального інсуліну) з підвищенням на 1-2 Од 2 рази на тиждень під контролем постпрандіальної глікемії. Надалі інтенсифікація інсулінотерапії передбачає збільшення кратності введення прандіального інсуліну.

Після активної дискусії учасники наради експертів сформулювали низку рекомендацій, які допоможуть вітчизняним практичним спеціалістам здолати перепони в титрації інсуліну при веденні пацієнтів із ЦД 2 типу.

Підготував ***В'ячеслав Килимчук***

РЕЗОЛЮЦІЯ НАРАДИ ЕКСПЕРТІВ

ЩОДО ШЛЯХІВ ПОДОЛАННЯ БАР'ЄРІВ У ТИТРАЦІЇ ІНСУЛІНУ ПРИ ЛІКУВАННІ ЦД 2 ТИПУ В УКРАЇНІ

6 березня, м. Київ

1. Звернути увагу ендокринологів на необхідність встановлення індивідуальних глікемічних цілей усім пацієнтам із ЦД 2 типу. Це забезпечить чітке розуміння, до якого рівня глюкози натще титрувати інсулін, а також дасть змогу зменшити ризик макро- та мікросудинних ускладнень.

2. Звернути увагу ендокринологів установ первинної ланки медичної допомоги на необхідність продовження титрації дози інсуліну пацієнтам із ЦД 2 типу, котрим у стаціонарі була ініційована чи змінена інсулінотерапія, до тієї дози, що забезпечить досягнення індивідуальних глікемічних цілей.

3. Звернути увагу ендокринологів установ первинної медичної ланки на наявність простих схем титрації інсулінів. Титрація аналогів інсуліну є простішою й ефективнішою порівняно з такою людських інсулінів.

4. Для подолання страхів перед збільшенням дози інсуліну необхідно пояснювати пацієнтам такі ключові моменти:

§ інсулін – це лікарський засіб, який потребує поступового підбору дози;

§ ефективність інсулінотерапії визначається не лише фактом застосування інсуліну, а й підбором найоптимальнішої його дози;

§ поступовий підбір дози інсуліну потрібний для підвищення ефективності лікування, що дасть змогу досягти індивідуальних цільових рівнів глікемії та зменшити ризик ускладнень ЦД;

§ підвищення дози інсуліну є особливістю цього виду терапії та в жодному разі не є результатом погіршення перебігу захворювання чи недосконалого попереднього лікування;

§ поняття «висока доза інсуліну» є часто помилковим, оскільки доза інсуліну є індивідуальною для кожного пацієнта та взагалі може не мати верхньої межі;

§ правильний вибір стартової дози й алгоритму титрації інсулінів, а також застосування сучасних аналогів інсуліну дадуть змогу мінімізувати ризик гіпоглікемій і збільшення ваги.

5. Звернути увагу очільників Міністерства охорони здоров'я України на необхідність розроблення та впровадження в систему надання медичної допомоги пацієнтам із ЦД спеціальних інструментів для простішої комунікації між лікарями та пацієнтами для проведення ефективної титрації інсулінів.

6. Звернути увагу очільників Міністерства охорони здоров'я України, Національної служби здоров'я України, обласних управлінь охорони здоров'я та лікувальних установ на необхідність розроблення системи контролю за ефективністю терапії хворих на ЦД. Адже підвищення ефективності терапії пацієнтів сприятиме зменшенню рівня ускладнень, госпіталізації, інвалідності, а отже, витрат держави на лікування пацієнтів із ЦД та втрат ВВП.

Вагітність і дисфункція щитоподібної залози

За матеріалами Школи ендокринолога, 20-22 лютого, м. Київ

Функція щитоподібної залози (ЩЗ) має важливе значення для формування плода та перебігу вагітності. Відомо, що неконтрольований перебіг патології ЩЗ під час вагітності збільшує ризик виникнення порушень розвитку плода, акушерських і неонатальних ускладнень. Однак при веденні вагітності із супутньою патологією ЩЗ у лікаря нерідко виникає чимало запитань, вирішення котрих неможливе без новітніх даних доказової медицини.

Про основні положення рекомендацій Американської тиреоїдної асоціації (АТА) щодо діагностики та ведення патології ЩЗ під час вагітності та в післяпологовому періоді розповіла **старший науковий співробітник ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), кандидат медичних наук Юлія Валеріївна Булдигіна.** На початку своєї доповіді вона нагадала, що як гіпо-, так і гіпертиреоз у період гестації може зумовлювати низку ускладнень із боку матері та плода, тому потребує адекватної корекції. Тактика ведення вагітності при гіпо- й гіпертиреозі докладно описана в розділах 5 і 6 рекомендацій АТА (2017). Це досить об'ємний документ, тому доповідач розглянула найважливіші для практичних лікарів положення та прокоментувала їх. Пропонуємо нашим читачам ознайомитися з ключовими тезами виступу Ю.В. Булдигіної.

Гіпотиреоз і вагітність

Рекомендація 27

При гіпотиреозі під час вагітності рекомендується замісна терапія **(сильна рекомендація, середній рівень доказів).**

Доза L-тироксину залежить від концентрації тиреотропного гормону (ТТГ). У разі вмісту ТТГ >10 мМО/л доза левотироксину (L-тироксину) має становити 2,33 мкг/кг/добу; 4,2-10 мМО/л – 1,42 мкг/кг/добу; <4,2 мМО/л – 1,2 мкг/кг/добу.

Метою лікування є підтримання рівня ТТГ у межах референтних значень. АТА рекомендує такі цільові рівні ТТГ залежно від триместру вагітності: I триместр – 0,1-2,5 мМО/л, II триместр – 0,2-3 мМО/л, III триместр – 0,3-3 мМО/л.

Рекомендація 29

У разі субклінічного гіпотиреозу під час вагітності слід узяти до уваги таке:

а) терапія препаратами L-тироксину рекомендована для:

- жінок із наявністю антитіл до тиреопероксидази (АТ-ТПО) (носіїв антитіл або хворих на автоімунний тиреоїдит з еутиреозом або гіпотиреозом), у яких рівень ТТГ перебуває поза межами специфічного для вагітності діапазону **(сильна рекомендація, середній рівень доказів)**;
- АТ-ТПО-негативних жінок із рівнем ТТГ >10 мМО/л **(сильна рекомендація, низький рівень доказів)**;

б) терапія левотироксином може бути розглянута для:

- АТ-ТПО-позитивних жінок, у яких концентрація ТТГ >2,5 мМО/л, але нижча за верхню межу специфічного для вагітності діапазону **(слабка рекомендація, середній рівень доказів)**;
- АТ-ТПО-негативних жінок із концентрацією ТТГ, що перевищує верхню межу специфічного для вагітних референтного діапазону, але <10 мМО/л **(слабка рекомендація, низький рівень доказів)**;

в) терапія левотироксином не рекомендована для:

- АТ-ТПО-негативних жінок із нормальною концентрацією ТТГ (нижчою за специфічний для вагітності референтний інтервал або <4,0 мМО/л) **(сильна рекомендація, високий рівень доказів)**.

Рекомендація 36

Гіпотиреоїдні пацієнтки, котрі отримують лікування L-тироксином у разі передбачуваної чи вже підтвердженої вагітності (наприклад, позитивний результат тесту на вагітність), повинні самостійно збільшити дозу L-тироксину на 25-30% і терміново повідомити про це свого лікаря для швидкого тестування та подальшої оцінки **(сильна рекомендація, високий рівень доказів)**.

Важливим питанням є вибір препарату для замісної терапії. АТА рекомендує розпочинати лікування з брендового препарату L-тироксину чи продовжити його використання. Під час вагітності не слід переходити з одного препарату L-тироксину на інший, оскільки така заміна може призвести до необхідності корекції дози лікарського засобу та зумовити труднощі в її титруванні.

У зв'язку з неможливістю точного дозування багатьох препаратів L-тироксину лікарі часто змушені призначати по 125 і 100 мкг препарату через день замість щоденної дози 112,5 мкг або 75 і 50 мкг через день замість щоденної дози 62,5 мкг.

Використання оригінального препарату L-Тироксин Берлін-Хемі позбавляє подібних проблем, що зручно як для лікаря, так і для пацієнта. Технологія Snap-Tab дає змогу дозувати таблетки з кроком 12,5 мкг.

Необхідно пам'ятати, що деякі лікарські засоби (наприклад, карбонат кальцію, сульфат заліза) порушують абсорбцію L-тироксину. Отже, прийом цих препаратів необхідно розділяти в часі. Традиційно рекомендується витримувати 4-годинну перерву між їх уживанням.

Гіпотиреоз і грудне вигодовування

Рекомендація 74

Оскільки материнський гіпотиреоз може несприятливо впливати на лактацію, в жінок зі зниженням продукції грудного молока за відсутності інших встановлених причин доцільно провести визначення концентрації ТТГ для оцінки функції ЩЗ **(слабка рекомендація, низька якість доказів)**.

Рекомендація 75

У зв'язку з негативним впливом на лактацію субклінічний, тим більше маніфестний гіпотиреоз у жінок, які годують груддю, потребує замісної терапії **(слабка рекомендація, низька якість доказів)**.

Рекомендація 76

Вплив тиреотоксикозу матері на лактацію остаточно не зрозумілий. Отож на сьогодні немає рекомендації щодо лікування тиреотоксикозу в жінок, які годують груддю **(рекомендація відсутня, недостатньо доказів)**.

Рекомендація 78

У жінок у періоді лактації застосовують ті самі принципи лікування гіпотиреозу, що розроблені для жінок, які не годують груддю. Виняток становить вирішення питань, пов'язаних із поліпшенням лактації **(сильна рекомендація, низька якість доказів)**.

Рекомендація 81

Усі жінки, котрі годують груддю, мають отримувати приблизно 250 мкг йоду з їжею щодня **(сильна рекомендація, висока якість доказів)**.

Рекомендація 82

Усі жінки, котрі годують груддю, мають доповнювати свій раціон пероральними добавками, що містять 150 мкг йоду. Оптимально це робити за рахунок йодиду калію, що входить до складу вітамінних комплексів, оскільки препарати на основі водоростей не можуть забезпечити стабільне щоденне надходження йоду в потрібній кількості **(сильна рекомендація, середня якість доказів)**.

Фіксовану дозу йодиду калію 100 та 200 мкг містить добре відомий препарат Йодомарин®.

Рекомендація 84

Як у період вагітності, так і під час грудного вигодовування слід уникати надходження в організм жінки йоду в кількості понад 500-1100 мкг/добу, оскільки такий надлишок йоду може спричинити розвиток гіпотиреозу в новонародженого **(сильна рекомендація, середня якість доказів)**.

Тиреотоксикоз і вагітність

Якою є належна тактика ведення гестаційного транзиторного тиреотоксикозу?

Тактика ведення жінок із гестаційним транзиторним тиреотоксикозом залежить від тяжкості симптомів. У хворих із hyperemesis gravidarum лікувальна тактика полягає в контролі блювання та регідратаційній терапії за допомогою внутрішньовенного введення рідини. Жінки з тяжкою hyperemesis gravidarum потребують частих медичних оглядів для лікування дегідратації й електролітних порушень.

У деяких випадках потрібна госпіталізація. Антитиреоїдні препарати не показані, оскільки рівень Т4 нормалізується на 14-18-й тиждень гестації, а використання тиреостатиків на ранніх термінах вагітності збільшує ризик вроджених дефектів. Важливо зазначити, що акушерський результат не покращується в окремих випадках, коли для лікування транзиторного тиреотоксикозу використовують антитиреоїдні препарати.

Медикаментозне лікування тиреотоксикозу під час вагітності (АТА, 2017)

Вибір антитиреоїдного препарату залежить від терміну вагітності. Так, у I триместрі призначають пропілтіоурацил, а в II та III – метимазол або карбімазол. Це пов'язано з тим, що пропілтіоурацил при тривалому використанні може мати негативні гепатотоксичні ефекти. Початкова доза препарату залежить від тяжкості симптомів і ступеня гіпертироксинемії.

Загалом початкові дози антитиреоїдних препаратів під час вагітності є такими: метимазол – 5-30 мг/добу (типова доза в середньому становить 10-20 мг/добу); карбімазол – 10-40 мг/добу (типова доза дорівнює 30 мг/добу); пропілтіоурацил – 100-600 мг/добу (типова доза в середньому становить 200-400 мг/добу).

При переході з одного препарату на інший необхідно обов'язково враховувати еквівалентність дозувань. Так, метимазол у дозі 5 мг відповідає 100 мг пропілтіоурацилу чи 7,5 мг карбімазолу.

Рекомендація 48

А). У жінок, які отримують терапію антитиреоїдними препаратами під час вагітності, рівні $T4_{віл.}$/$T4_{заг.}$ і ТТГ слід контролювати орієнтовно кожні 4 тиж **(сильна рекомендація, докази середньої якості)**.

Б). Антитиреоїдні препарати під час вагітності мають призначатись у найнижчій ефективній дозі (метимазол або пропілтіоурацил) з орієнтацією на значення $T4_{віл.}$/ТТГ матері на верхній межі референтних значень або дещо вищі **(сильна рекомендація, докази високої якості)**.

Оскільки ЩЗ плода сильніше реагує на терапію антитиреоїдними препаратами, ніж материнська ЩЗ, матерям, які отримують ці лікарські засоби в другій половині вагітності та за стандартами для невагітних перебувають у стані еутиреозу, слід зменшувати дозу антитиреоїдних препаратів для захисту плода.

В окремих пацієнток хоріонічний гонадотропін залишається дуже активним і рівень $T3_{заг.}$ сироватки може бути підвищеним, навіть якщо рівні $T4_{віл.}$ стають нормальними чи й низькими. Збільшення дози антитиреоїдних препаратів для нормалізації рівня $T3_{заг.}$ матері призведе до підвищення рівня ТТГ у сироватці крові в дитини при народженні, тому необхідний баланс у дозуванні антитиреоїдних препаратів із ретельною клінічною оцінкою стану плода й матері.

Часто після пологів відбувається посилення активності захворювання з потребою в збільшенні дози антитиреоїдних препаратів або рецидив захворювання, що перебувало в стані ремісії. У зв'язку з цим необхідно проводити відповідний моніторинг. Жінки мають бути поінформовані про цей ризик.

Бета-блокатори, такі як пропранолол у дозі 10-40 мг кожні 6-8 год, можуть використовуватися для контролю гіперметаболічних симптомів, поки пацієнтки не досягнуть еутиреозу завдяки терапії антитиреоїдними препаратами. Надалі їх дозу слід зменшити, орієнтуючись на клінічні показники. У переважній більшості випадків препарат можна відмінити через 2-6 тиж. Було показано, що тривале лікування бета-адреноблокаторами пов'язане з внутрішньоутробною затримкою росту, фетальною брадикардією та неонатальною гіпоглікемією.

Хірургічне лікування тиреотоксикозу під час вагітності (АТА, 2017)

Хірургічне лікування тиреотоксикозу під час вагітності показане при великих розмірах зоба з компресією трахеї, за неможливості компенсації гіпертиреозу, включно з непереносимістю тиреостатичних препаратів, у разі серцево-судинних ускладнень.

Хворих із тиреотоксикозом, які не переносять антитиреоїдні препарати чи не реагують на них, рекомендується готувати до хірургічного втручання бета-блокаторами та розчином йодиду калію (50-100 мг/добу). Призначення йодиду калію також рекомендується пацієнткам з іншими ознаками активного захворювання, що дає змогу зменшити кровотечу під час операції.

Рекомендація 50

Тиреоїдектомія під час вагітності може бути показана в особливих випадках. Оптимальним часом для тиреоїдектомії за її необхідності є II триместр вагітності. Якщо концентрація антитіл до рецепторів ТТГ у матері є високою (понад триразове збільшення від референтних значень), слід ретельно стежити за станом плода протягом вагітності, оскільки можливий розвиток гіпертиреозу плода навіть за умови еутиреозу в матері після тиреоїдектомії **(сильна рекомендація, висока якість доказів)**.

Ведення вагітних із патологією ЩЗ вимагає від лікаря особливої уваги та відповідальності, адже від обраної тактики лікування залежить здоров'я не лише жінки, а й майбутньої дитини. Сподіваємося, що вищенаведені дані сприятимуть покращенню якості ведення цієї категорії пацієнток.

Підготував ***В'ячеслав Килимчук***

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

Редакційна колегія

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Засновник – Ігор Іванченко

ВИДАВЕЦЬ – ТОВ «РЕКЛАМНЕ АГЕНТСТВО «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

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

Свідоцтво КВ № 15650-4122ПР від 03.09.2009

Передплатний індекс: 35272

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Тетяна Черкасова**

Контактні телефони

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

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

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

Адреса для листів

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

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

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

Підписано до друку 10.04.2020.

Замовлення № 617203. 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).

Українська діабетологічна асоціація

MSCIENCE ADVISORY

Ювілейна науково-практична конференція

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СУЧАСНОЇ ДІАБЕТОЛОГІЇ

Accredited By The European Accreditation Council For Continuing Medical Education EACCME®

4-6 червня 2020 року
Bristol Hotel Odessa
м. Одеса, вулиця Пушкінська, 15

Основні напрями

- Успіхи та невирішені питання сучасної діабетології
- Гострі та хронічні ускладнення цукрового діабету
- Клінічний досвід та сучасні можливості діагностики та лікування цукрового діабету та його ускладнень
- Супутні захворювання у хворих на цукровий діабет
- Майстер-класи різноманітної тематики практичної клінічної діабетології

Українська Асоціація клінічних ендокринологів

www.iem.net.ua
www.lavconsult.com.ua
facebook.com/EndoSchool

Науково-освітній Проект

Школа ендокринолога

Щорічний цикл регіональних заходів

ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЕКТУ:
ГО «Українська Асоціація клінічних ендокринологів»

ДУ «Інстит ут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН У країни» (м. Київ)

Кафедра ендокринології НМАПО ім. П.Л. Шупика

Головні позаштатні лікарі-ендокринологи обласних ДОЗ

ТОВ «ЛАВ КОНСАЛТ» (ТЕХНІЧНИЙ ОРГАНІЗАТОР)

ФОРМАТ:
інтерактивні лекції, дискусії, майстер -класи, розбір клінічних випадків

ФАХ УЧАСНИКІВ:
ендокринологи, терапевти, лікарі загальної практики

Календар попередній ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА-2020:

- 20-22.02.20 – Київ
- 23-25.04.20 – Ужгород
- 04-06.06.20 – Івано-Франківськ
- 10-12.09.20 – Львів
- 29-31.10.20 – Одеса

ДЕТАЛІ ЩОДО УЧАСТІ:

044 33 77 951
www.lavconsult.com.ua
facebook.com/EndoSchool
endoschool@ukr.net

Заплановано також Школи ендокринології для сімейних лікарів

Рекомендації ADA з лікування цукрового діабету (2020): нові положення

Діабетологія – це галузь науки, що швидко й безперестанно змінюється. На початку цього року Американська діабетична асоціація (ADA) представила оновлені рекомендації щодо класифікації, діагностики та лікування цукрового діабету (ЦД), корекції рівня глікемії залежно від наявності супутньої соматичної патології.

Ми звернулися до **завідувачки відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), доктора медичних наук Любові Костянтинівни Соколової** з проханням прокоментувати основні положення настанови.

Які зміни відбулися в оновлених рекомендаціях ADA?

– Ця настанова містить 16 розділів, які висвітлюють дії лікарів залежно від клінічної ситуації – наявності супутніх серцево-судинних захворювань або хвороб нирок, розвитку мікроваскулярних ускладнень або синдрому діабетичної стопи. Описуються нюанси ведення літніх хворих, дітей і підлітків, вагітних і жінок, які годують грудьми. Тому мої відповіді можна порівняти з картиною, виконаною широкими мазками, котрі розкриють фундаментальні положення оновлених рекомендацій.

Чи змінилася класифікація ЦД?

– Класифікація ЦД не зазнала значних змін. Експерти пропонують використовувати терміни «ЦД 1 типу» (спричинений автоімунною деструкцією β-клітин, що зазвичай призводить до абсолютного дефіциту інсуліну) та «ЦД 2 типу» (спровокований прогресивною втратою секреції інсуліну β-клітинами, як правило, на тлі наявної інсулінорезистентності). Окремим підтипом є гестаційний ЦД, діагностований у другому чи третьому триместрі вагітності, що не був виявлений до гестації. Серед специфічних типів діабету, зумовлених іншими причинами, виділяють моногенні синдроми (діабет новонароджених і MODY-діабет), захворювання екзокринної частини підшлункової залози (муковісцидоз, панкреатит), а також діабет, індукований наркотичними чи хімічними речовинами (наприклад, у разі застосування глюкокортикоїдів, при лікуванні ВІЛ/СНІД або після трансплантації органів).

Які критерії необхідно використовувати для встановлення діагнозу ЦД?

– Відповідно до рекомендацій ADA, діагноз ЦД слід установлювати на підставі таких критеріїв: глікемія натщесерце ≥7,0 ммоль/л або глікемія через 2 год після їди 11,1 ммоль/л на тлі перорального глюкозотолерантного тесту. Крім того, діагностувати ЦД можна на підставі рівнів глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c} ≥6,5%) або глюкози плазми крові (≥11,1 ммоль/л) у хворих із класичними ознаками гіперглікемії чи гіперглікемічним кризом. Слід підкреслити: спрямовуючи пацієнта на аналіз крові для визначення рівня глікемії, необхідно пояснювати значення терміна «натщесерце» (відсутність прийому їжі протягом останніх 8 год), а глюкозотолерантний тест виконувати згідно з рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я, використовуючи стандартизовану кількість глюкози (75 г).

Чи зазнали змін діагностичні критерії прediабету?

– В оновлених рекомендаціях наведено такі критерії прediабету: глікемія натщесерце 5,6-6,9 ммоль/л, або глікемія через 2 год після прийому 75 г глюкози в рамках глюкозотолерантного тесту 7,8-11,0 ммоль/л, або HbA_{1c} 5,7-6,4%. Тести на гестаційний ЦД слід проводити на 24-28-му тижні вагітності в жінок, у яких раніше діабет не був виявлений (рівень доказів А). Через 4-12 тиж після пологів необхідно проводити скринінг на гестаційний ЦД та прediабет, використовуючи пероральний тест на толерантність до глюкози й діагностичні критерії для невагітних дорослих (В).

Коли слід запідозрити прediабет, особливо в осіб, які не мають жодних клінічних ознак? Чи змінився перелік факторів ризику?

– Прediабет в асимптоматичних хворих слід запідозрити в разі надлишкової маси тіла чи ожиріння (індекс маси тіла, ІМТ ≥25 кг/м^2), особливо за наявності одного чи декількох із таких факторів ризику:

- родичі першого ступеня споріднення, хворі на ЦД;
- приналежність до раси/народності високого ризику (афроамериканці, латиноамериканці);
- обтяжений анамнез щодо кардіоваскулярної патології чи наявність гіпертензії (≥140/90 мм рт. ст. або прийом антигіпертензивних препаратів);
- рівень холестерину ліпопротеїнів високої густини <0,90 ммоль/л та/або концентрація тригліцеридів ≥2,82 ммоль/л;
- синдром полікістозних яєчників у жінок;
- фізична гіподинамія, інші клінічні стани, асоційовані з інсулінорезистентністю (морбідне ожиріння, чорний акантоз).

З якою частотою необхідно проводити скринінг пацієнтів із прediабетом?

– Експерти ADA приділяють велике значення періодичності обстеження хворих на ЦД. Так, пацієнтів із прediабетом (HbA_{1c} ≥5,7%; порушення толерантності до глюкози) слід обстежувати щорічно, тоді як жінок із гестаційним ЦД слід обов'язково наглядати протягом щонайменше 3 наступних років із визначенням перелічених показників. Тестування пацієнтів, які мають інші фактори ризику розвитку ЦД, варто розпочинати із 45-річного віку. При отриманні результатів, які відповідають нормативним значенням, обстеження слід повторювати щонайменше з 3-річними інтервалами з огляду на первинні дані та ступінь ризику.

Які особливості обстеження дітей і підлітків у разі підозри на ЦД?

– Розроблена спеціальна стратегія тестування ЦД 2 типу чи прediабету в асимптоматичних дітей і підлітків у клінічних умовах. Експерти ADA пропонують проводити обстеження дітей із надлишковою масою тіла (≥85-й перцентиль) або ожирінням (≥95-й перцентиль), які мають один або більше додаткових факторів ризику, зважаючи на значний зв'язок показників ІМТ із ЦД (А). Потрібно також брати до уваги обтяжений анамнез із гестаційного ЦД у матері протягом вагітності (А) й обтяжений сімейний анамнез із ЦД 2 типу в родичів першого та другого ступенів споріднення (А), приналежність до певної раси/народності (корінні американці, афроамериканці, латиноамериканці) (А). Велике значення має виявлення ознак інсулінорезистентності чи станів, асоційованих із нею (чорний акантоз, гіпертонія, дислипідемія, синдром полікістозних яєчників, мала вага протягом гестації чи при народженні) (В).

Яких заходів слід уживати з метою профілактики розвитку ЦД?

– Американськими фахівцями запропоновано низку дій, які умовно можна поділити на дві групи: нефармакологічні та фармакологічні. Зокрема, варто проводити щонайменше щорічний скринінг на ЦД 2 типу в осіб із прediабетом. Таким хворим слід рекомендувати приєднатися до програми інтенсивної зміни способу життя. Метою є досягнення й підтримання зниження маси тіла на 7% від початкової та збільшення фізичної активності середньої інтенсивності (наприклад, швидка ходьба) принаймні до 150 хв/тиж. Окрім того, експерти ADA називають інші можливі шляхи зниження рівня постпрандіальної глікемії: скорочення загальної калорійності харчування (добової та прандіальної), зменшення споживання вуглеводів, повільний прийом їжі/напоїв, сповільнення спорожнення шлунка, збільшення споживання клітковини, пригнічення ензиматичного перетворення полісахаридів на моносахариди. Уже на цій стадії в пацієнтів із прediабетом рекомендовано застосовувати фармакотерапевтичну профілактику ЦД 2 типу за допомогою метформіну, особливо в осіб з ІМТ ≥35 кг/м^2, віком <60 років і в жінок із гестаційним ЦД. Слід пам'ятати, що тривале використання метформіну може бути пов'язане з виникненням дефіциту вітаміну B_{12}, тому рекомендовано періодичне вимірювання рівня цього вітаміну в пацієнтів, які отримували метформін, особливо у хворих на анемію чи периферичну нейропатію.

Що нового стосовно медикаментозної корекції гіперглікемії? Який препарат є нині золотим стандартом для старту гіпоглікемічної терапії?

– Найкращим початковим фармакологічним засобом для лікування ЦД 2 типу є метформін (А). Експерти рекомендують продовжувати прийом метформіну доти, доки він переноситься та відсутні протипоказання до застосування; метформін можна комбінувати з іншими гіпоглікемічними засобами, в тому числі з інсуліном (А). Метформін доступний у різних дозах – 600, 800 і 1000 мг, що дає змогу підібрати індивідуальну терапію для кожного хворого. Передбачається можливість проведення ранньої комбінованої терапії в деяких пацієнтів на початку лікування з метою подовження часу до розвитку його недостатності (А). Слід розглянути можливість раннього застосування інсуліну, якщо є ознаки тривалого катаболізму (зниження маси тіла), симптоми гіперглікемії чи при значному підвищенні рівнів HbA_{1c} (>10%) або глюкози в крові (16,7 ммоль/л) (Е).

Як оцінюється ефективність фармакотерапевтичних заходів для корекції гіперглікемії?

– Ефективність фармакотерапії слід оцінювати на підставі визначення рівня HbA_{1c} не рідше ніж 2 рази на рік у пацієнтів, які досягають цільових показників глікемії та мають стабільний глікемічний контроль. Визначати рівень HbA_{1c} у пацієнтів, у яких необхідно змінити гіпоглікемічні препарати чи показники глікемії не відповідають цільовим, потрібно щоквартально. В оновлених рекомендаціях наведено такі цільові значення глікемії для невагітних дорослих із ЦД: HbA_{1c} <7,0%, препрандіальний рівень глюкози в капілярній крові – 4,4-7,2 ммоль/л, пік постпрандіального вмісту глюкози в капілярній крові <10,0 ммоль/л. Слід підкреслити, що зазначені рівні не є константою, вони можуть змінюватися з огляду на потенційні ризики, асоційовані з гіпоглікемією, й інші побічні дії, тривалість захворювання, очікувану тривалість життя, наявність значущої супутньої патології та судинних ускладнень, доступні ресурси.

На який параметр слід насамперед орієнтуватися, призначаючи гіпоглікемічні препарати?

– Якщо раніше експерти націлювали лікарів обирати стартову терапію залежно від рівня глікемії, то нині домінує пацієнт-орієнтований підхід. Перед призначенням фармакологічних засобів необхідно оцінити наявність супутніх серцево-судинних захворювань, ризик розвитку гіпоглікемії, вплив гіпоглікемічних препаратів на масу тіла, вартість лікування, ризик виникнення побічних ефектів і побажання пацієнта (Е).

Чи змінюється підхід до вибору гіпоглікемічних препаратів за наявності коморбідної патології?

– У разі наявності у хворих на ЦД 2 типу атеросклеротичного ураження серцево-судинної системи чи виявлення факторів високого ризику, супутньої хвороби нирок або серцевої недостатності рекомендується віддавати перевагу інгібіторам натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу або агоністам рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 із доведеними кардіоваскулярними перевагами. Призначення цих препаратів є частиною підходу, спрямованого на зниження рівня глюкози, незалежно від концентрації HbA_{1c}, що ґрунтується на врахуванні індивідуальних особливостей пацієнтів (А).

Якщо компенсація глікемії недостатня на тлі застосування монотерапії, необхідно відразу призначати інсулін або підвищувати дозу перорального гіпоглікемічного засобу?

– У настанові ADA (2020) зауважують перевагу агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 над інсуліном (коли це можливо) у хворих на ЦД 2 типу, котрі потребують більшого зниження рівня глюкози, ніж цього можна досягти, приймаючи лише пероральні гіпоглікемічні засоби (В). Американські фахівці пропонують не відкладати інтенсифікацію терапії пацієнтів із ЦД 2 типу, котрі не відповідають достатньою мірою на лікування та не досягають цільових рівнів глікемії (В). Призначаючи фармакотерапію, необхідно пам'ятати про оцінку прихильності хворих до лікування: її слід проводити через регулярні проміжки часу (що 3-6 міс) і коригувати за потреби; при цьому необхідно намагатися визначити конкретні фактори, що можуть впливати на комплаєнс (Е).

Підготувала ***Тетяна Можина***

Глюкофаж® Глюкофаж®XR

Метформіну гідрохлорид

Профілактика
ЦД 2 типу

Багатогранність ефектів у терапії ЦД 2 типу

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

Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Глюкофаж®, Глюкофаж® XR **Діюча речовина:** metformin hydrochloride. **Лікарська форма.** Глюкофаж®: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, по 500 мг, 850 мг, 1000 мг. Глюкофаж® XR: 1 таблетка пролонгованої дії по 500 мг, 1000 мг. **Фармакотерапевтична група.** Пероральні гіпоглікемічні засоби, за виключенням інсулінів. **Фармакологічні властивості.** Метформін – бігуанід з антигіперглікемічним ефектом. Знижує рівень глюкози 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. **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 розповсюдження 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

Конгрес Міжнародної діабетичної федерації – визначна подія в галузі ендокринології

Захворюваність на цукровий діабет (ЦД) нині є глобальною медико-соціальною проблемою людства. Конгрес Міжнародної діабетичної федерації (International Diabetes Federation, IDF) – один із наймасштабніших традиційних медичних заходів і важлива подія для всіх зацікавлених стосовно проблеми діабету. Захід відбувся з 3 по 6 грудня 2019 р. у Бусані (Південна Корея) та став платформою для обміну теоретичними та практичними знаннями щодо профілактики, діагностики й лікування діабету.

IDF об'єднує понад 240 національних асоціацій діабету в 168 країнах світу. Конгрес IDF допомагає активізувати співпрацю, налагодити тісні зв'язки та посилити політичні дії, необхідні для боротьби з діабетом, удосконалення сфери охорони здоров'я та покращення життя пацієнтів.

Ефективність аналогів інсуліну при схильності до нічних гіпоглікемій

Гіпоглікемія, особливо нічна, залишається головним обмежувальним фактором досягнення контролю захворювання при ЦД 1 типу. R.M. Agesen і співавт. порівняли інсуліни деглюдек і гларгін U100 в пацієнтів із ЦД 1 типу та схильністю до вираженої нічної гіпоглікемії. Було проведено дворічне багатоцентрове проспективне рандомізоване перехресне відкрите дослідження, щоб з'ясувати, чи інсулін деглюдек порівняно з гларгіном U100 знижує ризик виникнення гіпоглікемії в пацієнтів із рецидивною тяжкою нічною гіпоглікемією. Основною кінцевою точкою визначено число симптоматичних нічних гіпоглікемічних епізодів, які потребували лікування. Критерії включення: ЦД 1 типу тривалістю >5 років, ≥1 епізод вираженої нічної гіпоглікемії в попередні 2 роки, вік >18 років, негативний тест на вагітність. Критерії виключення: діагностований гіпокортицизм, недостатність гормону росту чи нелікована гормональна недостатність щитоподібної залози (ЩЗ). У результаті стабільно нижчі показники частоти виникнення гіпоглікемії в нічний час отримано щодо інсуліну деглюдек. Відносна різниця в лікуванні мала тенденцію до збільшення зі зростанням тяжкості гіпоглікемії. Так, у пацієнтів із ЦД 1 типу, схильних до нічної тяжкої гіпоглікемії, інсулін деглюдек (порівняно з інсуліном гларгін U100) забезпечує клінічно значуще зниження ризику виникнення симптоматичної нічної гіпоглікемії.

Кардіо- та нефропротекторні властивості інгібітора натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу дапагліфлозину

Вплив дапагліфлозину на серцево-судинну систему та нирки в пацієнтів із ЦД аналізувався в дослідженні DECLARE-TIMI 58, виконаному H.S. Bajaj і співавт. У роботі взяли участь пацієнти з ЦД 2 типу (n=17 160) як зі встановленим атеросклерозом, так і без нього. Учасників поділили на категорії за тривалістю ЦД на момент випробування: ≤5 років (22,4%); >5-10 років (27,6%); >10-15 років (23,0%), >15-20 років (14,2%); >20 років (12,9%). У межах кожної групи обчислювали вплив дапагліфлозину на частоту виникнення таких подій: смерть через серцево-судинну патологію / госпіталізація внаслідок серцевої недостатності (CVD/HHF), основні несприятливі серцево-судинні події (MACE), зниження на ≥40% швидкості клубочкової фільтрації до <60 мл/хв/1,73 м^2, термінальна стадія хвороби нирок або смерть унаслідок ниркової патології. Для розрахунку різниці ризиків виникнення кардіоренальних подій у всіх групах використовувалася модель пропорційних ризиків Кокса. За результатами дослідження, дапагліфлозин знижував ризик CVD/HHF і ренальних ускладнень у всіх групах (p=0,780 і p=0,235 відповідно). Значна гетерогенність між групами була достовірною для MACE, інфаркту міокарда й ішемічного інсульту (p=0,004; p=0,019 і p=0,015 відповідно) зі значним зниженням частоти їх виникнення при використанні дапагліфлозину в пацієнтів із тривалим ЦД. Отже, дапагліфлозин поступово знижував ризик розвитку CVD/HHF незалежно від тривалості ЦД, тоді як вплив на виникнення MACE відрізнявся між групами зі значним зниженням під дією дапагліфлозину в пацієнтів із тривалішим ЦД, а саме зменшенням частоти розвитку інфаркту міокарда й ішемічного інсульту.

Результати застосування агоніста рецепторів ГПП-1 ліраглутиду

Клінічне дослідження застосування ліраглутиду в пацієнтів із ЦД 2 типу за попередніми результатами випробування Lira-SPD надали J. Silva-Nunes і співавт. Ліраглутид є агоністом рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1). Метою цього дослідження була оцінка результатів 12-місячної терапії ліраглутидом на рівень глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}), ліпідний профіль, рівень артеріального тиску й антропометричні параметри у хворих на ЦД 2 типу в клінічній практиці на базі португальської амбулаторії. Було виконано ретроспективне багатоцентрове обсерваційне дослідження (n=183) без застосування будь-якого іншого гіпоглікемічного препарату. Результати показали, що ліраглутид при добовій дозі 1,2 або 1,8 мг ефективний для поліпшення глікемічного контролю при ЦД 2 типу в клінічній практиці, а також сприяє зниженню маси тіла, нормалізації артеріального тиску та ліпідного профілю. Вплив ліраглутиду на показники глікемії, артеріального тиску, ліпідного профілю й антропометрії в пацієнтів, які перейшли на період дослідження з інших агоністів рецепторів ГПП-1 на ліраглутид, були такі самі, як і в тих, хто приймав ліраглутид як додаткову терапію.

Дозування інсуліну в пацієнтів на гемодіалізі

Пацієнти з ЦД на гемодіалізі мають непередбачуваний режим харчування через уремічну симптоматику та зміни гемодинаміки. Раніше медичні сестри відділення гемодіалізу призначали дози прандіального інсуліну без підрахунку кількості вжитих вуглеводів. Траплялися часті випадки гіпоглікемії, особливо після введення прандіального інсуліну. Наразі не існує рекомендацій щодо дозування прандіального інсуліну, що враховували б як поточний рівень глюкози в крові, так і кількість вуглеводів, яка споживається хворим на ЦД, котрий перебуває на гемодіалізі. E.E. Yang і співавт. запропонували інноваційний алгоритм дозування прандіального інсуліну в пацієнтів із ЦД на гемодіалізі. Огляд наявних доказів показує, що потреби в інсуліні зменшуються зі зниженням функції нирок (Abe M. et al., 2015; Lyengar R. et al., 2018). Нирки очищують, виводиться до 25% ендогенного інсуліну. Знижений катаболізм інсуліну компенсує резистентність до нього, а його порушена деградація сприяє тривалому періоду напіввиведення. Потреба в інсуліні часто знижується на 50% у термінальній стадії хвороби нирок. Також відомо, що діалізати впливають на рівень глюкози в крові (Abe M. et al., 2015). Більшість розчинів діалізату містять 100 мг/дл, або 5,6 ммоль/л, глюкози. Глюкоза легко дифундує між розчинами крові та діалізу. У пацієнтів із гіперглікемією може спостерігатися зниження рівня глюкози в крові при гемодіалізі. Тестування нового алгоритму проводиться з червня 2016 р. дотепер. Нова методика полягає в уведенні прандіального інсуліну хворим на гемодіалізі лише при вживанні >30 г вуглеводів. Результати показали відсутність істотної різниці (28,6 проти 22,5%) показників гіпоглікемії. Обмеження цього дослідження полягає в малій вибірці (n=47). Алгоритму можна безпечно дотримуватися, доки ефективність не буде встановлена проспективним дослідженням у 2020 р.

Нестандартні методи лікування ЦД

I Gusti Ayu Prita Sari Melati та співавт. провели метааналіз на тему «Мезенхімальні стовбурові клітини в лікуванні ЦД», що мав на меті оцінити клінічний вплив мезенхімальних стовбурових клітин (МСК) при ЦД обох типів. Роль МСК у терапії ЦД 1 та 2 типів пояснюється кількома шляхами: диференціювання в інсулін-продукувальні клітини; захист острівцевих клітин підшлункової залози (ПЗ); відновлення острівцевих клітин; зменшення запального процесу.

Здатність МСК трансформуватися в інсулін-продукувальні клітини дає змогу збільшувати виділення інсуліну залежно від рівня глюкози. Щодо безпеки терапії МСК дослідження показали, що трансплантація МСК є безпечною та добре переноситься (Lee et al., 2006; Ho et al., 2012; Gabr et al., 2013; Hu et al., 2015; Xie et al., 2016). До метааналізу входили дослідження англійською мовою, котрі тривали понад 1 міс, і плацебо-контрольовані, опубліковані після 2008 р. Середнє значення HbA_{1c} порівнювалося до та після лікування, тоді як ≥50% зниження потреби в інсуліні порівнювалося між контрольною групою та групою втручання. Аналіз середніх значень і різниці ризику проводився з використанням фіксованої моделі ефектів, щоб уникнути неоднорідності. Гетерогенність визначали як значущу при p<0,10. Середній вік учасників втручання та контрольної групи становив 36,83±18,08 року та 36,5±18 років, при цьому тривалість ЦД дорівнювала 11,4±2,67 та 12,7±5,65 року. Діабетичний статус контролювали відповідно до рівня HbA_{1c} та спостерігали протягом 2 років. У більшості досліджень застосовували одноразове введення алогенних МСК із кісткового мозку, жирової тканини та плаценти. МСК вплинули на зниження рівнів HbA_{1c}, С-пептиду, індексу HOMA та зменшували потребу в інсуліні до 50%. Результати були статистично значущими (p<0,05) порівняно з такими до втручання. Отже, МСК здатні диференціюватися в інсулін-продукувальні клітини та брати участь у регенерації β-клітин ПЗ шляхом секреції цитокінів і факторів росту. Інсулін-продукувальні клітини МСК можуть запобігти автоімунній реакції проти β-клітин ПЗ. Si та співавт. у дослідженні 2012 р. показали, що інфузія МСК значно збільшує ендогенну регенерацію β-клітин у щурів із діабетом (поряд із покращеною чутливістю до інсуліну). У метааналізі, виконаному Gan і співавт. (2018), було доведено, що терапія МСК є ефективною для зниження рівня HbA_{1c} порівняно з контрольною групою в рандомізованому контрольованому дослідженні (стандартизована середня різниця (ССР) 0,56; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,06-1,06 та ССР 1,63; 95% ДІ 0,92-2,34 відповідно).

Оперативні втручання для досягнення ремісії ЦД

Згідно з рекомендаціями Американської діабетичної асоціації (ADA), боротьба з ЦД спрямована на запобігання ускладненням, зокрема розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ). Наразі провідним методом для досягнення цієї мети вважається баріатрична хірургія, що сприяє схудненню та зміні вивільнення гормонів кишечнику. Неінвазивні втручання (наприклад, модифікація способу життя) залишаються на першому місці, оскільки мають мінімальний ризик ускладнень. I.B. Paulus і співавт. провели метааналіз на тему «Шлунковий байпас: святий грааль для досягнення ремісії ЦД 2 типу?» з метою оцінити клінічні дослідження щодо часткової чи повної ремісії ЦД 2 типу при використанні баріатричної хірургії чи в разі модифікації способу життя. Було відібрано 11 досліджень із загальною кількістю учасників 3226. Середній вік учасників групи, де застосовувався метод шлункового байпасу, й контрольної групи становив 49,92±4,22 та 50,79±4,46 року відповідно, тривалість ЦД 2 типу – 8,69±3,85 та 7,59±3,84 року відповідно. Діабетичний статус контролювали за допомогою рівня HbA_{1c} та спостерігали від 1 міс до 5 років. Контрольній групі було призначено стандартну протидіабетичну терапію (наприклад, інсулін і пероральний антибіотик) поряд із дієтою з низьким умістом жиру та фізичними вправами високої інтенсивності. Результати показали, що в 10 дослідженнях 229 пацієнтів із 964 у групі оперативного втручання досягли ремісії, тоді як у контрольній групі – лише 49 із 2262 пацієнтів. Ремісія виникала через 4 міс і тривала до 5 років після лікування. Середня тривалість ЦД статистично не відрізнялася від такої для контрольної групи (p=0,94).

Взаємозв'язок ЦД з іншими органами та системами

Люди з ЦД мають більший ризик розвитку ССЗ, особливо чоловіки. T. Abdulai та співавт. провели дослідження гендерної залежності розвитку ЦД та ССЗ, що висвітлює розподіл ССЗ і факторів ризику в осіб із ЦД 2 типу й гендерну залежність ЦД та ССЗ у сільських мешканців. Використовувалися основні дані з дослідження (n=39 184) серед населення провінції Хенань (Китайська Народна Республіка). Середній вік учасників становив 55,60±12,19 року, 60% – жінки. Спостерігалася гендерна відмінність щодо поширеності ССЗ (жінки – 9,85%, чоловіки – 11,18%; p<0,001), однак не помічено її щодо поширеності ЦД (жінки – 9,68%, чоловіки – 9,10%; p=0,056). Особи з раніше встановленим діагнозом ЦД мали більшу ймовірність виникнення ССЗ, аніж ті, в кого підтримувався нормальний рівень глюкози (скориговане відношення шансів (сВШ) 1,95; 95% ДІ 1,73-2,18). Жінки з раніше діагностованим ЦД мали вищий ризик розвитку інсульту порівняно з чоловіками (сВШ 2,30; 95% ДІ 1,94-2,72 проти сВШ 1,74; 95% ДІ 1,40-2,17).

Інсулін діє як фактор росту, що стимулює клітинну проліферацію. Так, найбільші розміри та вузлуватість ЩЗ спостерігалися саме серед хворих на ЦД 2 типу. A.G. Canpolat і співавт. дослідили вплив різних протидіабетичних методів лікування на об'єм ЩЗ у хворих на ЦД за допомогою перехресного дослідження. Прийом метформіну асоціювався з меншим розміром ЩЗ і зниженим ризиком формування вузлів у ній. У дослідження було включено 211 пацієнтів із ЦД 2 типу, 60,5% – жінки. Критерії виключення – захворювання ЩЗ, медикаментозне чи оперативне лікування ЩЗ в анамнезі. Пацієнтів розподілили на підгрупи відповідно до протидіабетичної терапії: лише дотримання дієти, прийом препаратів сульфонілсечовини, метформіну, інсуліну, комбінацій метформіну з інгібіторами дипептидилпептидази-4, агоністами рецепторів ГПП-1, інгібіторами натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу, інсуліном або препаратами сульфонілсечовини. Середній рівень тиреотропного гормону (ТТГ) становив 1,7 (0,1-11) мМО/л, середній об'єм ЩЗ – 11,5 (1-70) мл. Не виявлено статистичної різниці між підгрупами протидіабетичної терапії за середнім значенням об'єму ЩЗ (p=0,2) та рівня ТТГ (p=0,4), але найменші показники реєструвалися як у групі, що приймала лише інсулін, так і в групі комбінації агоніста рецепторів ГПП-1 із метформіном.

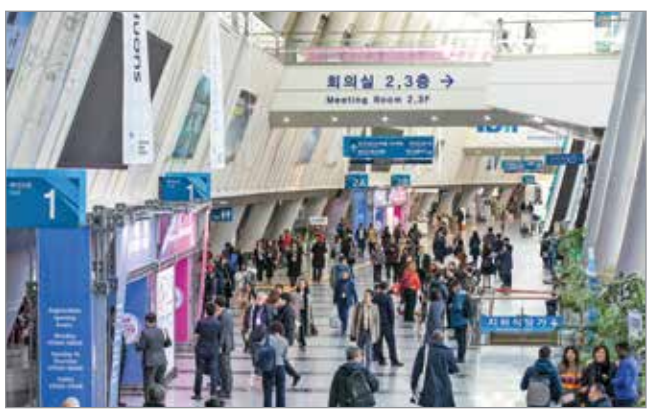
ЦД 1 типу – одне з найчастіших автоімунних і обмінних порушень у дитячому, підлітковому та юнацькому віці, що розвивається внаслідок автоімунного руйнування β-клітин ПЗ, а це призводить до абсолютної недостатності інсуліну. Постійне зростання захворюваності на ЦД 1 типу відбувається в усьому світі. Накопичені дані свідчать про те, що кишечна мікробіота (КМ) може спричиняти розвиток ЦД, впливаючи на імунну відповідь, у якій беруть участь ферменти, що метаболізують аргінін, зокрема аргіназа. Зміни КМ і метаболізму аргініну в пацієнтів із ЦД 1 типу аналізували A.M. Melkonyan і співавт. Досліджувався зв'язок між КМ і цитоплазматичними та мітохондріальними ізоформами аргінази (AI й AII відповідно) в лейкоцитах хворих на ЦД 1 типу. Кількість *Escherichia coli, Bifidobacterium spp., Lactobacillus spp.* різко зменшилася із супутнім збільшенням *Candida albicans* і *Staphylococcus aureus*. *E. coli* має протекторні властивості для КМ, натомість культури *C. albicans* згубно впливають, зумовлюючи десквамацію дрібних фрагментів пептидогліканових шарів клітинної стінки та повне руйнування цитоплазми лактобацил. Зміни в КМ були пов'язані з підвищенням активності цитоплазматичної та мітохондріальної ізоформ аргінази в 1,3 та 1,5 раза у хворих із нещодавно діагностованим ЦД 1 типу та збільшенням в 1,6 та 1,7 раза в пацієнтів із тривалістю ЦД 1 типу понад 1 рік. Одночасно в тих самих групах спостерігається статистично значущий спад у кількості метаболітів оксиду азоту (NO). Відомо, що аргіназа сприяє зниженню доступності L-аргініну в організмі, особливо NO-синтази, а це може спричинити подальше скорочення продукції NO-синтази/NO, що належить до патологічних процесів, пов'язаних із ЦД. Отже, були зафіксовані кількісні та якісні зміни вмісту КМ у хворих на ЦД 1 типу. Виявлено вплив ізоформ аргінази в цитоплазмі та мітохондріях лейкоцитів, пов'язаний зі зниженням рівня нітратів, що свідчить про причетність цих процесів до патогенезу захворювання.

Застосування смартфонів для контролю глікемії

Поширеність ЦД у Кореї неухильно зростає, але далеко не в усіх пацієнтів удається належно контролювати рівень глюкози в крові. ЦД потребує контролю протягом усього життя, а для запобігання виникненню ускладнень необхідні ретельний самоконтроль і часті контакти з медичним персоналом. Однак керувати такою ситуацією нелегко, тому проводяться дослідження контролю глюкози в крові за допомогою смартфонів. Tae Ho Kim і співавт. представили досвід використання спеціальної програми на смартфоні, пов'язаної із системою онлайн-карток пацієнтів із ЦД. Хворі відвідували клініку як завжди, протягом дослідження вони вимірювали рівень глюкози в крові та записували ці показники в мобільний додаток. Через 3 та 6 міс досліджували кінцеві точки: рівні HbA_{1c} та глюкози в крові (натще чи через 2 год після прийому їжі). Було проаналізовано дані 68 пацієнтів, які завершили дослідження. Спостерігалося статистично значуще зниження рівнів HbA_{1c} та глюкози в крові натще через 3 та 6 міс від початку застосування додатка. Залежно від частоти використання додатка користувачів було поділено на три групи. Через 3 міс рівень HbA_{1c} значно знизився в групі осіб, які часто використовували додаток, порівняно з тими, хто заносив свої дані до нього час від часу (p=0,025). Наведені результати доводять, що використання мобільних додатків допомагає краще контролювати рівень глюкози в пацієнтів із ЦД.

Наступна зустріч IDF відбудеться 3-5 грудня 2020 р. у Лісабоні, Португалія. Такі заходи допомагають налагодити зв'язки, сприяють плідній співпраці та є активаторами політичних дій, необхідних для вдосконалення боротьби з діабетом і покращення якості життя людей, які страждають на цю недугу. IDF запрошує до Лісабону для отримання нових даних з останніх досліджень щодо методів терапії й інструментів для контролю ЦД, а також щодо запобігання та лікування ускладнень діабету.

Підготувала ***Тетяна Олійник***



Тіокт Q10®

NEW

Максимальне дозування тіоктової кислоти 800 мг[1]

Ацетил-L-карнітину 500 мг

Коензиму Q10 25 мг

Тіоктової кислоти 800 мг

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

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

Зручна форма випуску саше[4]

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

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

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

acino

Тіоктова кислота: і зміст, і форма мають значення

Тіоктова (α-ліпоєва) кислота є одним із рекомендованих засобів для лікування діабетичної нейропатії з переконливою доказовою базою. Ще більше підвищити ефективність цього засобу можна за допомогою вибору оптимальної дози, форми, комбінації тощо.

Чому тіоктова кислота?

Гіперглікемія, що є незмінною ознакою цукрового діабету (ЦД), запускає цілий каскад патологічних процесів практично в усіх органах і тканинах нашого організму. Зокрема, це накопичення т. зв. кінцевих продуктів глікозилювання, утворення вільних кисневих радикалів на тлі одночасного зниження антиоксидантного захисту тощо. Дуже вразливими до цих патологічних впливів є периферичні нерви, через що нейропатія лідирує в структурі ускладнень ЦД.

Тіоктова кислота – це вітаміноподібна речовина ендогенного походження, що виконує функцію коензиму в оксидантному декарбоксилюванні α-кетокислот. В експериментальних роботах було доведено, що вона сприяє зменшенню утворення кінцевих продуктів глікозилювання, поліпшенню ендоневрального кровотоку, підвищенню рівня антиоксидантів, як-от глутатіон.

Численні клінічні дослідження підтвердили ефективність тіоктової кислоти в профілактиці та лікуванні діабетичної нейропатії. Без перебільшення, саме вона має сьогодні найпотужнішу доказову базу клінічної ефективності серед засобів патогенетичного лікування діабетичної нейропатії – масштабні контрольовані дослідження ALADIN I, ALADIN II, ALADIN III, ORPIL, SYDNEY, SYDNEY II, DEKAN, NATHAN I, NATHAN II. У деяких із цих випробувань тіоктова кислота продемонструвала здатність зменшувати не лише позитивну симптоматику (біль і парестезії), а й неврологічний дефіцит. Так, метааналіз Ziegler і співавт., що об'єднав 4 дослідження (ALADIN I, ALADIN III, SYDNEY, NATHAN II) за участю загалом 1258 пацієнтів, показав поліпшення показника NIS-LL (шкала оцінки неврологічного дефіциту) на 16% порівняно з плацебо всього через 3 тиж терапії. Ці дані доводять здатність тіоктової кислоти захищати нервові волокна та навіть відновлювати їхню функцію.

Сфера застосування тіоктової кислоти не обмежується лікуванням діабетичних ускладнень. Було виконано чимало робіт, які підтверджують ефективність тіоктової кислоти при інших неврологічних захворюваннях, патології печінки, серця та судин, нирок, порушеннях обміну речовин, генетичних і мітохондріальних захворюваннях, вітиліго, остеопорозі тощо (Pagano et al., 2014).

Тіоктова кислота & Co: які речовини посилюють її ефективність?

У комбінації з іншими біологічно активними речовинами від тіоктової кислоти можна отримати ще більше користі, особливо при захворюваннях, у патогенезі яких значну роль відіграють мітохондріальна дисфункція та пов'язаний із нею оксидативний стрес (Richter et al., 1991; Sohal et al., 1992).

Серед причин мітохондріальної дисфункції слід зазначити дефіцит коензиму Q10 (кофактора в шляху окисного фосфорилювання) та L-карнітину (амінокислоти, що необхідна для перенесення жирних кислот у мітохондрії, де відбувається вивільнення з них енергії). В організмі людини L-карнітин не синтезується, тому потреба в ньому забезпечується виняткова за рахунок продуктів харчування.

Mattiazzi та співавт. (2004) в експерименті in vitro показали, що комбіноване використання мітохондріальних кофакторів, які ще називають мітохондріальними нутрієнтами (тіоктова кислота, коензим Q10 і L-карнітин), істотно покращує мітохондріальну функцію.

Ефективність перерахованих мітохондріальних нутрієнтів була вивчена в низці клінічних випробувань. Важливо зазначити, що комбінація цих чинників продемонструвала кращі результати, ніж монотерапія (Pagano et al., 2014). Зокрема, Rodriguez і співавт. (2007) вказують на ефективність комбінованого використання тіоктової кислоти, коензиму Q10 і креатину в пацієнтів із різними мітохондріальними захворюваннями. У дослідженні Palacka та співавт. (2010) поєднане застосування тіоктової кислоти та коензиму Q10 забезпечило не тільки зниження рівня пероксидів ліпідів у плазмі крові, а й покращення клінічної картини у хворих на ЦД 2 типу. Такі самі дані отримано й у випробуванні Leong і співавт. (2010) за участю пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями.

На українському ринку представлена дієтична добавка Тіокт Q10®, яка містить тіоктову кислоту (800 мг), L-карнітин (500 мг) і коензим Q10 (25 мг). Разом компоненти, що входять до її складу, сприяють підтриманню нормального енергетичного метаболізму, обміну глюкози та ліпідів, мають цитопротекторні властивості, покращують дезінтоксикаційну функцію печінки. Тіокт Q10® може бути рекомендований як дієтична добавка до раціону харчування, додаткове джерело α-ліпоєвої кислоти, L-карнітину та коензиму Q10, що особливо актуально для хворих на ЦД.

Безпека компонентів зазначеної дієтичної добавки підтверджується даними наукової літератури: на сьогодні не виявлено жодного випадку серйозного побічного ефекту внаслідок уживання α-ліпоєвої кислоти, L-карнітину чи коензиму Q10. Утім, не слід її вживати при підвищеній чутливості до складових компонентів, а також дітям до 12 років, жінкам під час вагітності та грудного вигодовування через брак клінічних даних у цих групах пацієнтів. Також варто зауважити, що надмірне вживання може спричинити послаблювальний ефект.

Біодоступність: камінь спотикання

Однією з проблем використання тіоктової кислоти є її біодоступність. За літературними даними, вона становить приблизно 30% і характеризується значною варіабельністю. Покращення біодоступності досягається за рахунок сучасних фармакологічних технологій. Зокрема, при виготовленні дієтичної добавки Тіокт Q10® використовується технологія M.A.T.R.I.S.® (Multiform Administration Timed Release Ingredients System), що передбачає покриття мікрочастинок активних інгредієнтів (розміром від 200 до 600 мк) одним або декількома шарами полімерної мембрани. Ця технологія повністю виключає потребу в інертному ядрі підтримки, що дає можливість досягти високої концентрації основної речовини та додавати інші активні інгредієнти. Крім того, зазначена технологія забезпечує контрольоване вивільнення активних компонентів протягом заздалегідь визначеного проміжку часу, рівномірне їх поширення по всій поверхні шлунково-кишкового тракту із закономірним покращенням біодоступності.

Важливе значення має не тільки біодоступність (кількість діючої речовини, що всмокчеться в кров і потрапить до мішеней), а й інші показники фармакокінетики: швидкість і рівномірність усмоктування, що впливають на досягнення та підтримання необхідної концентрації препарату в крові. Цікавим є дослідження Yadav і співавт. (2005), у якому значну увагу було приділено фармакокінетиці тіоктової кислоти. У цьому подвійному сліпому плацебо-контрольованому рандомізованому клінічному випробуванні порівнювали 3 дози тіоктової кислоти та плацебо. Було помічено, що рівень діючої речовини в крові чітко корелює з рівнями біомаркерів захворювання (в цьому випадку – розсіяного склерозу, в схемі лікування котрого призначали тіоктову кислоту). Отже, препарати, які краще поглинаються, можуть забезпечити стабільніший рівень у крові та потенційно вищу ефективність терапії.

Поряд із цим Yadav і співавт. (2005) відзначили істотно вищий піковий рівень тіоктової кислоти в сироватці крові в разі прийому дози 1200 мг порівняно з 600 мг. Окрім того, при застосуванні в дозі 600 мг препарат швидше елімінувався з крові. Отже, дози 600 мг або нижчої може бути недостатньо для підтримання адекватного рівня тіоктової кислоти в крові, тому раціональним є використання вищих доз.

У дієтичній добавці Тіокт Q10® доза тіоктової кислоти становить 800 мг (Листок-вкладиш до дієтичної добавки Тіокт Q10®), що дає змогу досягти необхідного її рівня в крові. При цьому завдяки технології M.A.T.R.I.S.® (United States Patent; Pasotti et al.; Patent No.: US 9,333,170, B2; Date of Patent: May 10, 2016) необхідна концентрація тіоктової кислоти в крові підтримується протягом 8 год, тоді як без зазначеної технології цей час істотно менший – лише 20-40 хв.

Органолептичні властивості та комплаєнс

Ще одна перевага технології M.A.T.R.I.S.® – маскування неприємного смаку та запаху активних інгредієнтів. Добре відомо, що органолептичні властивості ліків для тривалого прийому впливають на комплаєнс, а отже, й на ефективність терапії. Так, Hubbard і співавт., проаналізувавши причини недостатньої прихильності до прийому біологічно активних добавок (2012), встановили, що дуже важливими є запах, текстура й особливо смак. Darmon і співавт. (2008) також продемонстрували, що комплаєнс пацієнтів істотно змінюється залежно від смаку.

Водночас добре відомо, що тіоктова кислота є речовиною з вираженим неприємним смаком і специфічним запахом, отож їх маскування дуже важливе. Звісно, діючу речовину можна сховати в капсули, але ковтання останніх також є одним із проблемних аспектів у контексті комплаєнсу. Тіокт Q10® представлений у вигляді порошку (саше) для приготування приємного на смак розчину, тому може бути рекомендований пацієнтам похилого віку, особам із дисфагією тощо.

Підготував ***В'ячеслав Килимчук***

UA-TIOK-PIM-042020-007

ПОГЛЯД ЕКСПЕРТА

Керівник відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук Любов Костянтинівна Соколова:

– У 2019 році Американська діабетична асоціація (ADA) опублікувала консенсусний звіт «Нутритивна терапія для дорослих із діабетом або прediабетом», у якому розглядаються ефективність й економічна доцільність консультацій із питань харчування, котрі спрямовані на покращення чи підтримання глікемічних цілей, досягнення цілей контролю маси тіла та поліпшення серцево-судинних факторів ризику (наприклад, артеріальний тиск, рівень ліпідів тощо) в рамках індивідуальних цілей лікування, що рекомендується всім дорослим із прediабетом/діабетом. Тому застосування різноманітних дієтичних добавок і мінерально-вітамінних комплексів є доцільним.

На ринку України присутні дієтичні добавки, котрі можуть застосовуватися додатково в пацієнтів із ЦД й особливо в осіб із прediабетом. Наприклад, Тіокт Q10®, що з'явився на нашому ринку зовсім недавно, містить у своєму складі α-ліпоєву (тіоктову) кислоту (800 мг), яку ми призначаємо пацієнтам із ЦД 1 та 2 типу при діабетичній полінейропатії. Крім того, Тіокт Q10® містить іще дві складові, котрі мають антиоксидантні властивості, – ацетил-L-карнітин (500 мг) і коензим Q10 (25 мг). Дуже зручно, що ця дієтична добавка випускається в саше, тобто її можна розчинити в будь-якій рідині (сік, вода, теплий чай) і використовувати як додаткову активну речовину, що сприятиме уповільненню прогресування діабетичних ускладнень і подовженню життя, оскільки містить 3 дуже потужні антиоксиданти.

За матеріалами доповіді «Міфи лікування», що була представлена в рамках науково-освітнього проєкту «Школа ендокринології» 20 лютого в м. Києві.

В.І. Паньків, д.м.н., професор, завідувач відділу профілактики, лікування цукрового діабету та його ускладнень Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

Цукровий діабет 2 типу в осіб похилого віку в практиці сімейного лікаря

В.І. Паньків

Останніми роками у світі відзначають істотні зміни вікової структури населення. Найхарактернішим демографічним явищем сучасної епохи залишається прогресивне постаріння людей. Натепер на планеті проживають 8,5% осіб (617 млн) віком понад 65 років; за прогнозами, до 2050 року цей показник збільшиться до 17% (1,6 млрд) (www.nia.nih.gov/news/worlds-older-population-grows-dramatically).

Попри пропозиції різних варіантів класифікації вікових періодів життя людини, включаючи його пізній етап, досі немає загальноприйнятого визначення похилого віку. Відповідно до класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я, люди віком 60-74 роки вважаються літніми, із 75 років настає період старості, а довгожителями є особи віком понад 90 років.

При збільшенні віку значно зростає поширеність цукрового діабету (ЦД) 2 типу, чому сприяє й більша тривалість життя населення. У зв'язку з цим заслуговують на увагу питання ведення пацієнтів із ЦД 2 типу не тільки похилого, а й старечого віку. Показники поширеності ЦД 2 типу в Україні (станом на 2015 рік) також найбільші в старших вікових групах. За даними 9-го видання Атласу діабету Міжнародної діабетичної федерації (2019), одна людина з п'яти віком понад 65 років має ЦД.

Особливості клінічного перебігу ЦД 2 типу в людей похилого віку

Зважаючи на збільшення частки осіб похилого віку, лікування ЦД 2 типу в цієї вікової категорії є однією з важливих медико-соціальних проблем. Антигіперглікемічна терапія в цій популяції становить труднощі через підвищений ризик гіпоглікемії, наявність поліорганної та коморбідної патологій, що істотно впливає на перебіг ЦД 2 типу.

У пацієнтів із ЦД 2 типу похилого віку частіше діагностують такі супутні серцево-судинні захворювання (ССЗ), як артеріальна гіпертензія, порушення серцевого ритму, ішемічна хвороба серця, цереброваскулярні розлади. При цьому в літніх пацієнтів із ЦД 2 типу смертність є вдвічі вищою, ніж серед літніх людей без діабету (Raghavan S. et al., 2019). На тлі менеджменту як ЦД 2 типу, так і коморбідної патології формується проблема поліпрагмазії (Mordarska K. et al., 2017).

ЦД 2 типу в літньому віці асоційований не лише зі збільшенням числа супутніх захворювань (частіше хронічного перебігу), а й із розвитком низки геріатричних синдромів, на які слід зважати, призначаючи цукрознижувальну терапію (табл.).

Таблиця. **Основні геріатричні синдроми у хворих на ЦД 2 типу (Kalra S. et al., 2018)**

- Гіпоглікемічні стани
- Когнітивні порушення
- Дементні стани (хвороба Альцгеймера, сенільний психоз)
- Зниження слуху та зору
- Запаморочення
- Саркопенія
- Падіння, остеопороз, переломи
- Синдром недостатності харчування
- Порушення сну
- Нетримання сечі
- Стареча астенія

У хворих на ЦД 2 типу старшої вікової категорії набагато частіше, ніж у літніх осіб без цього захворювання, відзначаються когнітивні порушення. Зазвичай вони полягають у швидкій утомлюваності, неадекватних емоційних реакціях, погіршенні пам'яті, уваги, повільнішому засвоєнні нових навичок тощо. На поступове прогресування когнітивної дисфункції впливають тривалість ЦД 2 типу, незадовільний контроль глікемії, явища гіпоглікемії (Маньковський Б.М. і співавт., 2019). Важливо підкреслити, що когнітивна дисфункція є фактором низької прихильності до будь-якої терапії (в т. ч. цукрознижувальної), погіршення глікемічного контролю, що, безумовно, потребує простішої схеми лікування. Раціональна, безпечна щодо гіпоглікемій цукрознижувальна терапія уповільнює процес розвитку когнітивної дисфункції.

До 25-35% хворих на ЦД 2 типу в літньому віці страждають на епізоди депресії, що набагато перевищує аналогічний показник у загальній популяції. Наявність депресивних станів погіршує глікемічний контроль. Це зумовлено зниженням фізичної активності, збільшенням маси тіла, а також недостатнім виконанням рекомендацій лікарів.

У людей похилого та старечого віку (частіше в жінок) нерідко спостерігається нетримання сечі, що також негативно впливає на якість життя. У дослідженні T.V. Huyen (2018) за участю 322 пацієнтів із ЦД 2 типу (середній вік – 74,8±8,28 року) виявлено високу поширеність нетримання сечі (65,2%). Встановлено, що похилий вік, тривалість ЦД 2 типу, рівень глікемії натще, глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}), когнітивні порушення й наявність поліпрагмазії пов'язані з підвищеним ризиком нетримання сечі в літніх хворих на ЦД 2 типу.

Із віком збільшується ризик зневоднення, чому сприяють зменшення кількості води в організмі на тлі старіння, зниження порогу сприйняття спраги в гіпоталамусі, зміни та хвороби сечовидільної системи. Хронічна гіперглікемія, поліурія додатково можуть посилювати порушення водного балансу в літніх пацієнтів із ЦД 2 типу.

Старіння організму супроводжується вегетативною дисрегуляцією: зниженням чутливості барорецепторів, α-адренергічної вазоконстрикторної відповіді при компенсаторній симпатичній активації, тонусу блукаючого нерва, а також підвищенням рівня натрійуретичного пептиду та зниженням активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Описані механізми спричиняють розвиток ортостатичної гіпотензії – незалежного предиктора смерті від усіх причин і несприятливих серцево-судинних подій (Gupta V. et al., 2007). Вищий ризик розвитку ортостатичної гіпотензії в пацієнтів із ЦД 2 типу (порівняно із загальною популяцією) зумовлений автономною кардіальною нейропатією (Сергієнко В.О. та співавт., 2018).

Літні пацієнти з ЦД 2 типу схильні до вищого ризику розвитку гіпоглікемії порівняно з особами молодшого віку. Добре відомо, що вік пацієнта сам по собі є важливим фактором ризику гіпоглікемії. Згідно з результатами досліджень ACCORD і ADVANCE, на кожен додатковий рік життя частота тяжкої гіпоглікемії збільшується на 3 та 5% відповідно. Особливо високий ризик гіпоглікемії відзначається в осіб старечого віку. Зокрема, у великому популяційному ретроспективному дослідженні (n=20 000) виявлено, що в пацієнтів віком понад 70 років відносний ризик тяжкої гіпоглікемії збільшується на 10% порівняно з хворими вікової групи 65-69 років, а в пацієнтів віком понад 75 років і 76-80 років – уже на 50 і 80% відповідно.

Гіпоглікемія в будь-якому віці збільшує ризик кардіоваскулярної та загальної смерті, але зазвичай особливо чутливими залишаються пацієнти літнього та старечого віку, для яких навіть легка чи безсимптомна гіпоглікемія є серйозною небезпекою. Гіпоглікемічні епізоди можуть мати несприятливі наслідки не лише для серцево-судинної системи (гострий інфаркт міокарда, інсульт, гіпертонічний криз, порушення серцевого ритму); вони часто супроводжуються падіннями та їх наслідками (переломи, травми голови, субдуральні гематоми тощо), погіршують когнітивну функцію, спричиняють деменцію (Bloomfield H.E. et al., 2012).

Причини високого ризику розвитку гіпоглікемії в літньому віці

У процесі старіння зазвичай знижуються апетит і смакова чутливість до їжі, формується синдром швидкого насичення, при якому зменшується обсяг спожитої їжі через підвищену чутливість центру насичення гіпоталамуса. Крім того, ризик гіпоглікемії підвищується внаслідок порушення функції нирок, печінки, наявності синдрому мальабсорбції, а також у зв'язку з порушенням розпізнавання гіпоглікемії (вікове зниження активності симпатоадреналової системи) (Piątkiewicz P., 2016). До того ж наявність низки геріатричних синдромів також може призводити до високого ризику гіпоглікемії в літніх пацієнтів із ЦД 2 типу.

Наявність у людей літнього віку декількох захворювань є об'єктивною передумовою поліпрагмазії. Одночасне застосування декількох лікарських препаратів може посилювати побічну дію деяких із них. Так, саліцилати й інші нестероїдні протизапальні препарати, що широко використовуються в клінічній практиці, підсилюють цукрознижувальну активність похідних сульфонілсечовини (ПСС) і можуть спровокувати гіпоглікемічні явища.

Підходи до лікування ЦД 2 типу

Лікування ЦД 2 типу в літніх людей потребує ретельного розгляду супутніх геріатричних синдромів і станів, які збільшують ризик ускладнень, включаючи тяжку гіпоглікемію. Проте попри небезпеку гіпоглікемії в літньому віці глікемічний контроль залишається важливим чинником запобігання діабетичним ускладненням (часто летальним), продовження життя, а також поліпшення його якості. Відомо, що ризик розвитку макросудинних ускладнень у літніх пацієнтів значно вищий, аніж у хворих молодого та середнього віку з ЦД 2 типу (Meneilly G.S. et al., 2018). На сьогодні наявна все ще обмежена кількість опублікованих досліджень із вивчення впливу антигіперглікемічної терапії на серцево-судинні й інші ускладнення, смертність у цій популяції пацієнтів. Зокрема, навіть у дослідження UKPDS не були включені особи віком понад 65 років.

До цукрознижувальних препаратів, які застосовуються в осіб літнього та старечого віку, є особливі вимоги: мінімальний ризик розвитку гіпоглікемії, серцево-судинна безпека, відсутність нефро-, гепатотоксичності, простий і зручний режим прийому; побічні ефекти терапії мають бути незначними (Bansal N. et al., 2015). До того ж у літніх хворих значно частіше трапляється хронічна хвороба нирок (ХХН), що обмежує вибір цукрознижувального препарату. При цьому також слід зважати на супутні захворювання та способи їх лікування.

Сучасні рекомендації пропонують підхід для індивідуалізованого вибору завдань терапії за рівнем HbA_{1c}, з огляду на вік пацієнта та його клінічні характеристики: наявність атеросклеротичних ССЗ і ризик тяжкої гіпоглікемії.

Низький ризик гіпоглікемії, ефективність, позитивний вплив на ССЗ, низька вартість залишають метформін першим вибором для літніх пацієнтів. До факторів, які обмежують застосування препарату в цій популяції пацієнтів, належать шлунково-кишкові побічні ефекти. Проте, розпочинаючи лікування з невеликої дози (500 мг/добу), можна мінімізувати небажані ефекти метформіну з боку шлунково-кишкового тракту, повільно збільшуючи дозу препарату протягом декількох тижнів. Використання метформіну обмежується порушенням функції нирок, він протипоказаний за швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) <30 мл/хв/1,73 м^2. Також слід пам'ятати, що добова доза метформіну не має перевищувати 1000 мг у разі ШКФ 30-44 мл/хв/1,73 м^2.

Стани, що супроводжуються гіпоксією (гостра недостатність мозкового кровообігу, серцева/легенева недостатність, інфаркт міокарда, анемія тощо), печінкова недостатність, хронічний алкоголізм, гострі стани з порушенням функції нирок (дегідратація, гостра інфекція, шок), ацидоз будь-якого генезу є протипоказаннями для застосування метформіну (Inzucchi S.E. et al., 2014; Markowicz-Piasecka M. et al., 2017). Слід пам'ятати, що в частини хворих похилого віку тривале лікування метформіном асоціюється зі зниженням сироваткових концентрацій вітаміну B_{12}, а це потенційно може призводити до збільшення наявних когнітивних порушень (De Jager J. et al., 2010).

За непереносимості чи наявності протипоказань для призначення метформіну альтернативою зазвичай є призначення ПСС. Також їх найчастіше використовують для інтенсифікації цукрознижувальної терапії в разі неефективності монотерапії метформіном. Як уже зазначалося, вкрай небезпечним побічним ефектом цієї групи цукрознижувальних препаратів для хворих старшої вікової категорії є розвиток гіпоглікемії. Водночас показано, що ризик гіпоглікемії залежить від тривалості дії й особливостей метаболізму ПСС (Sircar M. et al., 2016).

Інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2 типу, котрі блокують реабсорбцію глюкози в нирках і збільшують глюкозурію, мають високу ефективність і низький ризик розвитку гіпоглікемічних станів. Згідно з рекомендаціями, ці препарати в літньому віці слід застосовувати з обережністю й уникати поєднання з діуретиками. Необхідний ретельний контроль лікування, з огляду на ризик розвитку дегідратації й ортостатичної гіпотензії, а також особливої обережності повинні дотримуватися літні пацієнти з підвищеним ризиком сечостатевих інфекцій і нетриманням сечі.

Концепція зниженого ефекту інкретинів при ЦД 2 типу стала підґрунтям для впровадження в клінічну практику інгібіторів дипептидилпептидази-4 – іДПП-4 (Drucker D.J., 2018). Увага до цих препаратів не слабшає. Наявність у іДПП-4 передбачуваного цукрознижувального ефекту без ризиків гіпоглікемій, добра переносимість, сприятливий серцево-судинний потенціал дають змогу широко використовувати їх у пацієнтів із ЦД 2 типу літнього та старечого віку (Deacon C.F. et al., 2013). При цьому пацієнти похилого віку, крім метформіну, віддають перевагу препаратам із групи іДПП-4, які мають найсприятливіший профіль безпеки, в т. ч. щодо розвитку гіпоглікемії та можливості застосування при будь-якій стадії ХХН.

Механізм дії іДПП-4 полягає в пригніченні активності ферменту ДПП-4, завдяки чому сповільнюється руйнування глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1) і глюкозозалежного інсулінотропного поліпептиду (ГІП), пролонгується взаємодія цих гормонів зі специфічними рецепторами й дія на рівні органів-мішеней (Drucker D.J., 2018). Для клінічної практики важливо, що іДПП-4 мають глюкозозалежний механізм дії, завдяки чому їх прийом асоційований із низьким ризиком гіпоглікемії. Це є незаперечною перевагою для осіб похилого віку, особливо з макросудинною патологією, пацієнтів із високим ризиком гіпоглікемії (наприклад, у разі ХХН).

Усе ще залишається відкритим питання про можливі плейотропні ефекти іДПП-4, незалежні від впливу на глікемію. Вони можуть мати певне клінічне значення для запобігання розвитку хронічних ускладнень ЦД 2 типу та втілитися в поліпшення прогнозу захворювання. Інгібування ГПП-1 і ГІП за допомогою ДПП-4 – не єдиний процес, де задіяний цей фермент. До його субстратів належать й інші молекули, в т. ч. нейропептиди, хемокіни, вазоактивні пептиди, цитокіни (нейропептид Y, пептид Y, стромальний клітинний фактор 1α/SDF-1α та 1β/CXCL12, хемотаксичний білок гранулоцитів-2/CXCL6, макрофагальний хемокін CCL22/MDC тощо), котрі беруть участь у різних біологічних процесах, серед яких особливо важливі запальні, імунні реакції, регенерація, чутливість тканин до інсуліну.

Поряд із контролем глікемії зазначені ефекти в довгостроковій перспективі можуть чинити позитивний вплив на кардіопротекторні механізми (Kim N.H. et al., 2014). Опубліковані відомості про здатність іДПП-4 покращувати ендотеліальну функцію, збільшувати кількість й активність ендотеліальних клітин, знижувати концентрації прозапальних маркерів, вираженість окислювального стресу, зменшувати альбумінурію (Chrysant S.G. et al., 2012).

Водночас оцінка й аналіз реальної клінічної практики лікування ЦД 2 типу дають змогу визначити пріоритети лікарів у виборі тактики для пацієнтів похилого та старечого віку, зважаючи на різноманітність цукрознижувальних засобів.

На підставі даних, отриманих за допомогою електронної бази США (MarketScan, Medicare Supplemental Database), ініційовано дослідження з метою отримання інформації про рутинну практику ведення хворих на ЦД 2 типу похилого віку на старті цукрознижувальної терапії (Wang T. et al., 2018). Критеріями включення пацієнтів були підтвердження діагнозу ЦД 2 типу, вік понад 65 років, наявність електронної картки пацієнтів у базі даних не менш як 1 рік до початку призначення цукрознижувальних препаратів. У дослідження не включали пацієнтів, які отримують ін'єкційну цукрознижувальну терапію. Пацієнти (n=155 388) були розподілені на три категорії залежно від лікування: початок монотерапії, перехід до подвійної та потрійної комбінованої терапії.

Оцінка структури цукрознижувальної терапії, призначеної вперше хворим на ЦД 2 типу, показала, що більшості (52,1%, n=80 929) була призначена монотерапія. Аналіз цукрознижувального лікування у хворих, які раніше отримували таку терапію, показав, що в 36,8% випадків (n=57 206) призначали подвійну цукрознижувальну терапію, з них іДДП-4 – 7652 пацієнтам. Потрійна цукрознижувальна терапія використовувалася в 11,1% випадків (n=17 253), із них іДПП-4 – у 4429 пацієнтів. У рамках кожної категорії цукрознижувальної терапії проводилося порівняння іДПП-4 з іншими цукрознижувальними препаратами в пацієнтів різних вікових груп: 65-74 роки, 75-84 роки й понад 85 років.

У хворих кожної групи ретельно аналізували супутні захворювання та стани (аритмія, застійна серцева недостатність, інсульт / транзиторні ішемічні атаки, когнітивні дисфункції, переломи, втрата слуху, артеріальна гіпертензія, інфаркт міокарда, нейропатія, захворювання периферичних судин, протеїнурія, ниркова недостатність, ретинопатія, захворювання очей, гіпоглікемія), зареєстровані протягом 12 міс до дати початку чи посилення цукрознижувальної терапії.

У результаті встановлено пріоритети лікарів у виборі пероральних антигіперглікемічних препаратів у пацієнтів похилого віку: іДДП-4 без вагань призначали літнім пацієнтам, включаючи осіб старечого віку, а також тим, хто мав тяжку супутню патологію в анамнезі (аритмії, застійна серцева недостатність, ниркова недостатність, інсульт).

Це дослідження з великою вибіркою пацієнтів дало змогу отримати цінні дані про реальну клінічну практику, що сформувалася при лікуванні хворих на ЦД 2 типу похилого віку.

Певний інтерес викликають результати нещодавно опублікованого відкритого дослідження за участю 115 пацієнтів похилого віку, в якому оцінювали не тільки ефективність іДПП-4, але й задоволеність пацієнтів лікуванням, використовуючи опитувальник задоволеності лікуванням при діабеті (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire, DTSQ) (Singh H. et al., 2018). У цьому одноцентровому перехресному порівняльному обсерваційному дослідженні хворі на ЦД 2 типу похилого віку (котрі отримували цукрознижувальні препарати не менш як 3 міс до включення в дослідження) були розподілені на дві групи терапії.

Група 1 (n=42, середній вік – 64,9±5,6 року) отримувала іДПП-4 у вигляді монотерапії чи у складі комбінованої терапії (метформін, ПСС, піоглітазон, інсулін), група 2 (n=73, середній вік – 63,5±3,5 року) – інші цукрознижувальні препарати (крім іДПП-4) у вигляді монотерапії (метформін, ПСС, піоглітазон, інсулін) або у складі комбінованої терапії.

Через 2 міс лікування між групами була отримана статистично значуща різниця за рівнем HbA_{1c} (група 1 – 7,07±1,22%, група 2 – 7,68±1,48%; p=0,034). Різниці за рівнем HbA_{1c} між різними препаратами з групи іДПП-4 не було відзначено. Крім того, достовірно більше пацієнтів групи 1 досягли HbA_{1c} <7% порівняно з групою 2 (62 та 33% відповідно; p=0,002; 95% довірчий інтервал 11,8-48,1%). Важливо зауважити, що згідно з опитувальником DTSQ відзначена статистично значуща позитивна динаміка задоволеності лікуванням у групі 1.

Серйозну небезпеку для хворих на ЦД 2 типу похилого та старечого віку становить ХХН, оскільки з віком її поширеність різко зростає. Відомо, що кожен четвертий пацієнт віком 65-74 роки та більш як 50% осіб віком понад 75-77 років мають III-V стадії ХХН (Russo G.T. et al., 2018).

Порушення функції нирок є додатковим фактором, який спричиняє виникнення частих гіпоглікемій, обмежує у виборі препаратів через протипоказання до терапії, що значно ускладнює лікування будь-якого захворювання. При зниженні ШКФ неухильно зростає кількість коморбідних станів. Цей взаємозв'язок особливо відчутний саме у хворих на ЦД 2 типу старших вікових груп. Наявність ХХН значно погіршує прогноз життя в цих пацієнтів, визначає високу ймовірність фатальних серцево-судинних ускладнень. Окрім того, альбумінурія та зниження ШКФ є незалежними предикторами дисфункції головного мозку в літньому віці (Umemura T. et al., 2013).

Особливості фармакодинаміки (80% екскретується нирками в незміненому вигляді) дають змогу безпечно застосовувати іДПП-4 за наявності ниркової недостатності (Liu W. et al., 2018).

Зі збільшенням кількості людей похилого віку з ЦД 2 типу чисельність пацієнтів із когнітивною дисфункцією також зростає (Ostroumova O.D. et al., 2018). Порівняно із загальною популяцією в осіб, які страждають на ЦД 2 типу, ризик деменції зростає не менш ніж у 1,5 раза. Дані експериментальних і клінічних досліджень указують, що деякі іДПП-4 можуть чинити позитивний вплив на когнітивні функції.

Висновки

Останнім часом відбуваються істотні зміни в підходах до лікування пацієнтів із ЦД 2 типу літнього віку. Сучасні знання про патогенетичні механізми ЦД 2 типу дають змогу запропонувати нові схеми лікування. У літніх хворих, у т. ч. із коморбідною патологією, при лікуванні ЦД 2 типу важлива роль належить терапії іДПП-4. Препарати цієї групи добре вивчені, мають доведений низький ризик гіпоглікемії, сприятливий профіль переносимості, що забезпечує поліпшення прогнозу захворювання.

В.Б. Грант, Г. Лахор, Ш.Л. Макдоннел, К.А. Баґґерлі, К.Б. Френч, Дж.Л. Елайно, США; Г.П. Баттоа, Угорщина

Докази того, що призначення вітаміну D може зменшувати тяжкість перебігу грипу та COVID-19 і зумовлену ними смертність

В.Б. Грант

Нині світ переживає третю велику епідемію коронавірусних інфекцій. Нова інфекція COVID-19, спричинена вірусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 – тяжкий гострий респіраторний синдром, зумовлений коронавірусом 2), розпочалася в м. Ухань (провінція Хубей, Китай) і поширилася на всі країни світу. Попередні коронавірусні епідемії SARS-CoV і MERS-CoV розпочалися в Китаї (2002 р.) і на Близькому Сході (2012 р.) відповідно. Крім COVID-19, дотепер найбільшу кількість смертельних випадків серед гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) спричиняв грип. Згідно з даними Центрів із контролю та профілактики захворювань США (CDC), у період 2011-2019 рр. у США щорічна захворюваність на грип сягала 45 млн випадків, що супроводжувалося 810 тис. госпіталізацій і 61 тис. летальних наслідків. У цьому огляді обговорюються роль вітаміну D у зменшенні ризику гострих респіраторних захворювань, епідеміологія грипу й COVID-19, а також наводяться докази того, що призначення вітаміну D може зменшувати тяжкість перебігу грипу та COVID-19 й асоційовану з ними смертність.

Вітамін D та противірусний імунітет

На сьогодні добре вивчено низку механізмів, завдяки яким вітамін D зменшує ризик вірусних інфекцій. Так, вітамін D допомагає підтримувати щільні, щілинні й адгезійні міжклітинні контакти, що є фізичним бар'єром для потрапляння вірусу в клітину.

Вітамін D посилює вроджений клітинний імунітет шляхом індукції протимікробних пептидів, включно з кателіцидином, LL-37 і дефензинами. Ці пептиди мають прямі протимікробні властивості проти широкого спектра бактерій, вірусів і грибів, запобігають потраплянню вірусів у клітини, нейтралізують біологічну активність ендотоксинів.

Вітамін D також є модулятором адаптивного імунітету: він пригнічує відповіді Т-хелперів 1 типу, підвищує продукцію цитокінів Т-хелперами 2 типу, забезпечує індукцію Т-регуляторних клітин, що пригнічує запальний процес.

У відповідь на вірусну інфекцію вроджена імунна система продукує про- та протизапальні цитокіни – так званий цитокіновий шторм, який спостерігають у пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19. Вітамін D може зменшувати продукцію прозапальних цитокінів, зокрема фактора некрозу пухлини (TNF) й інтерферону-γ, та підвищувати вироблення протизапальних цитокінів макрофагами.

Сироваткові концентрації вітаміну D зменшуються з віком, що пояснюється віковим зниженням рівня 7-дегідрохолестерину в шкірі (субстрат для синтезу вітаміну D під дією ультрафіолетових променів із середньою довжиною хвилі – UVB). Окрім того, люди похилого віку загалом менше часу проводять на відкритому повітрі та з приводу хронічних захворювань часто приймають ліки (антигіпертензивні, протизапальні, протипухлинні та ін.), які зменшують сироваткові концентрації вітаміну D шляхом активації прегнан-Х-рецептора (PXR). Отже, висока смертність від COVID-19 серед людей похилого віку та пацієнтів із хронічною патологією може бути пов'язана з ослабленням імунітету, частково внаслідок зниження рівнів вітаміну D.

Призначення вітаміну D також посилює експресію генів, пов'язаних з антиоксидантною системою (глутатіонредуктази та ін.). Підвищена продукція глутатіону запобігає надмірним втратам аскорбінової кислоти (вітаміну С), яка має протимікробні властивості та пропонувалася для профілактики й лікування COVID-19.

Сезонний грип і COVID-19

У середніх широтах Північної півкулі пік захворюваності на грип припадає на зимові місяці. На думку багатьох дослідників, це пов'язано зі зменшеною експозицією до сонячних променів у зимові місяці, а отже, з дефіцитом вітаміну D. У клінічних дослідженнях встановлено, що підвищення сироваткових концентрацій 25(OH)D шляхом призначення вітаміну D_3 узимку може зменшувати ризик захворіти на грип й інші ГРВІ.

Нещодавні дані свідчать: інфекція COVID-19 асоціюється з підвищеною продукцією прозапальних цитокінів і С-реактивного білка, підвищеним ризиком пневмонії, сепсису, гострого респіраторного дистрес-синдрому й серцевої недостатності. У Китаї в пацієнтів із кардіоваскулярними захворюваннями, хронічними захворюваннями дихальних шляхів, діабетом та/або артеріальною гіпертензією показник CFR* дорівнював 6-10%. Окрім того, китайська провінція Хубей та італійська адміністративна область Ломбардія, котрі найбільше постраждали на початку пандемії, є промисловими регіонами з високим забрудненням повітря. Потенційний зв'язок вітаміну D із цими й іншими характеристиками нової коронавірусної хвороби наведено в таблиці.

Експерти погоджуються, що зростання смертності від COVID-19 із віком пацієнтів зумовлене віковим збільшенням тягаря хронічної патології. З іншого боку, в численних дослідженнях було доведено, що хронічні захворювання асоціюються зі зниженням рівня вітаміну D.

Непрямі докази потенційної ролі вітаміну D при COVID-19 отримані в попередніх дослідженнях із подібними оболонковими вірусами. Зокрема, корисні ефекти від призначення вітаміну D або підтримання його адекватних концентрацій (запобігання розвитку та сповільнення прогресування захворювання, зменшення вірусного навантаження, запалення, симптомів) відзначені для вірусів лихоманки денге, гепатиту С, ВІЛ, грипу H9N2, респіраторно-синцитіального вірусу, ротавірусу тощо.

Пневмонія

Перші докази ролі вітаміну D у зменшенні ризику смерті від ГРВІ були отримані при вивченні CFR під час пандемії так званого іспанського грипу в 1918-1919 рр. у США. Частота розвитку пневмонії як ускладнення грипу становила 6,8%. Було встановлено, що смертність від пневмонії зворотно корелювала із середньорічною дозою UVB і була нижчою в південних штатах порівняно з північними. Надалі було продемонстровано, що вищі дози UVB і вищі концентрації 25(OH)D зменшують цитокіновий шторм і сприяють загибелі бактерій і вірусів, які спричиняють пневмонію.

У клінічному дослідженні, проведеному в Нью-Йорку за участю пацієнтів із середньою вихідною концентрацією 25(OH)D 19±8 нг/мл, призначення вітаміну D_3 у дозі 2000 МО/добу значно зменшувало частоту гострих респіраторних інфекцій, зокрема грипу, порівняно з плацебо чи дозою 800 МО/добу. У пацієнтів із пневмонією, котрі були госпіталізовані у відділення інтенсивної терапії (ВІТ) й отримували вентиляцію легень, високодозова терапія вітаміном D зменшувала середню тривалість госпіталізації з 36 днів (контрольна група) до 18 днів (p=0,03). У пацієнтів, які приймали вітамін D до госпіталізації у ВІТ, імовірність померти була нижчою, ніж у хворих, які не отримували вітаміну D. В іншому дослідженні за участю пацієнтів у тяжкому стані на механічній вентиляції легень було встановлено, що призначення високих доз вітаміну D_3 значно підвищує концентрацію гемоглобіну та зменшує рівень гепсидину, що покращує метаболізм заліза та здатність крові транспортувати кисень.

Таблиця. **Як вітамін D пов'язаний із клінічними й епідеміологічними характеристиками COVID-19**

Характеристики COVID-19	Зв'язок із 25(OH)D
Клінічні	
Тяжкі випадки, асоційовані з пневмонією	Зворотна кореляція з ПЛП
Підвищення продукції прозапальних цитокінів, як-от інтерлейкіну-8	Зворотна кореляція
Підвищення рівня С-реактивного білка	Зворотна кореляція
Підвищений ризик сепсису	Зворотна кореляція
Ризик розвитку ГРДС	Зворотна кореляція
Ризик серцевої недостатності	Зворотна кореляція
Ризик цукрового діабету	Зворотна кореляція
Епідеміологічні	
Епідемія розпочалася в грудні 2019 р. у Китаї, поширилася переважно на середні широти Північної півкулі	Низькі рівні 25(OH)D узимку
У чоловіків спостерігаються вища захворюваність і значно вищий показник CFR	Куріння зменшує рівень 25(OH)D
Показник CFR зростає з віком	Частота хронічних хвороб зростає з віком; вітамін D зменшує ризик хронічних хвороб
Вищий показник CFR у пацієнтів із діабетом	Пацієнти з діабетом мають нижчі рівні 25(OH)D; нестача вітаміну D асоціюється з ризиком розвитку діабету
Вищий показник CFR у пацієнтів з артеріальною гіпертензією	Нижні рівні вітаміну D асоціюються з підвищеним ризиком розвитку гіпертензії
Вищий показник CFR у пацієнтів із кардіоваскулярними захворюваннями	Нижні рівні вітаміну D асоціюються з підвищеними кардіоваскулярними захворюваністю та смертністю
Вищий показник CFR у пацієнтів із хронічними респіраторними захворюваннями	У пацієнтів із ХОЗЛ рівень 25(OH)D зворотно корелює з частотою й тяжкістю загострень
Вища захворюваність у регіонах із підвищеним забрудненням повітря	Забруднення повітря асоціюється з нижчими рівнями 25(OH)D

Примітки: 25(OH)D – 25-гідроксивітамін D; ПЛП – позалікарняна пневмонія; ГРДС – гострий респіраторний дистрес-синдром; ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень.

Рекомендації

Наявні на сьогодні дані свідчать про важливу роль адекватних сироваткових концентрацій 25(OH)D у зменшенні ризику інфекції та смерті від ГРВІ, включно з грипом, коронавірусною хворобою та пневмонією. Зокрема, нещодавній огляд показав, що терапія високими дозами вітаміну D_3 може зменшувати ризик і тяжкість перебігу COVID-19 (Wimalawansa S.J., 2020).

Діапазоном концентрації 25(OH)D, який забезпечує оптимальний захист, є 40-60 нг/мл (100-150 нмоль/л). Щоб досягти цих рівнів, приблизно половина популяції потребує призначення вітаміну D_3 у дозі принаймні 2000-5000 МО/добу. За даними літератури, для швидкого підвищення циркулюючих рівнів 25(OH)D можна безпечно застосувати навантажувальну дозу вітаміну D_3 10 000 МО/добу протягом 1 міс із подальшим переходом на тривалий прийом 2000-4000 МО/добу.

Важливо пам'ятати, що під час прийому високих доз вітаміну D_3 не можна застосовувати надто високі дози кальцію через ризик гіперкальціємії. Отже, комбіновані препарати кальцію та вітаміну D_3 не підходять для швидкого досягнення адекватних рівнів 25(OH)D.

З іншого боку, лікування вітаміном D_3 доцільно доповнювати магнієм (наприклад, у вигляді магнію оротату). Магній допомагає активувати вітамін D; крім того, всі ферменти, що метаболізують вітамін D, потребують магнію, котрий діє як кофактор у ферментних реакціях у печінці та нирках. Рекомендована добова доза магнію становить 250-500 мг.

Отже, вітамін D відіграє важливу роль у регуляції імунної системи, може захищати від респіраторних захворювань і зменшувати їх тяжкість. Додаткове призначення вітаміну D може захистити вразливі групи населення від розвитку й тяжких наслідків інфекції COVID-19 та інших респіраторних інфекцій без значущих побічних ефектів. Доцільним є щоденний прийом холекальциферолу (вітаміну D_3) в адекватних дозах (2000-4000 МО/добу).
Наразі тривають рандомізовані контрольовані дослідження, в яких вивчають ефективність вітаміну D_3 у профілактиці й лікуванні COVID-19 (ClinicalTrials.gov NCT04334005; NCT04335084); перші результати планують отримати вже в червні цього року.

Стаття друкується в скороченні.
Список літератури знаходиться в редакції.

Grant W.B., Lahore H., McDonnell S.L. et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. Nutrients, 2020, 12 (4): 988.

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

* CFR (від англ. case fatality rate) – летальність, розрахована за підтвердженими випадками.

Кожен день стане сонячним!

ВІТАГАМА D_3 2000

НОВИНКА!

- Нормалізує метаболічну функцію організму[1]
- Підтримує функцію кісток та м'язів[1]
- Позитивно впливає на імунну систему[1]

Не містить[2]:

- консервантів
- барвників
- глютену
- лактози

1. В.Поворознюк, П.Плудовскі «Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика та лікування». **2.** Листок-вкладиш до використання для споживача Вітагама D_3 2000.

СКОРОЧЕНА ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ ВІТАГАМА D_3 2000. Дієтична добавка до раціону харчування, яка містить 2000 міжнародних одиниць (IU) вітаміну D_3 (холекальциферол). 50 таблеток. **Склад:** Вітагама D_3 2000 містить 2000 міжнародних одиниць (IU) вітаміну D_3 (холекальциферол). **Рекомендації до застосування:** рекомендується в якості дієтичної добавки до раціону харчування як додаткове джерело вітаміну D_3. Перед застосуванням рекомендується проконсультуватися з лікарем. **Протипоказання:** не застосовувати при індивідуальній непереносимості будь-якого з компонентів добавки, алергічні реакції. Продукт не призначений для діагностики, лікування або профілактики захворювань. Також не застосовується при гіпермагнезіємії, гіперкальціурії та при гіпервітамінозі D_3. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза: дорослим:** приймати кожної другої доби по 1 таблетці (першу добу приймають 1 таблетку Вітагама D_3 2000, другу добу роблять перерву, третю добу приймають 1 таблетку Вітагама D_3 2000). В подальшому потрібно дотримуватись вищезгаданої схеми прийому, якщо лікар не призначив іншої схеми для застосування. У період вагітності або годування груддю вітамін D_3 повинен надходити до організму у необхідній кількості. Перевищення дози може погано позначитися на здоров'ї матері та дитини. Слід уникати довготривалого передозування вітаміном D. У період вагітності вітамін D_3 слід застосовувати тільки після рекомендацій лікаря. ДІЄТИЧНА ДОБАВКА. НЕ Є ЛІКАРСЬКИМ ЗАСОБОМ.

Представництво компанії «Вьорваг Фарма ГмбХ і Ко.КГ», Німеччина:
04112, Київ, вул. Дегтярівська, 62.
E-mail: info@woerwagpharma.kiev.ua,
www.woerwagpharma.kiev.ua

НІМЕЦЬКА ЯКІСТЬ

WÖRWAG PHARMA

Ефективність, безпека та переносимість вілдагліптину чи комбінації вілдагліптин/метформін у пацієнтів із неконтрольованим ЦД 2 типу, котрі отримують інсулін

Метою цього дослідження було оцінити ефективність і безпеку вілдагліптину чи комбінації вілдагліптин/метформін у пацієнтів із неконтрольованим цукровим діабетом (ЦД) 2 типу, котрі отримують інсулінотерапію.

Методи. Первинною кінцевою точкою 12-тижневого проспективного обсерваційного дослідження було зниження рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) через 12 тиж. Вторинною – зменшення маси тіла та дозування інсуліну, а також безпека застосування вілдагліптину після 12 тиж спостереження.

Результати. Дослідження завершили 88 (93,6%) із 90 пацієнтів. Середній вік учасників – 54,7 року, 51,1% становили чоловіки. Середній індекс маси тіла – 31,6 кг/м^2. Середня тривалість ЦД 2 типу становила 89,8 міс, середня доза інсуліну – 55,14 МО/добу. Через 12 тиж спостереження виявили значне зниження рівня HbA_{1c} як у пацієнтів, яким призначали вілдагліптин разом із метформіном (-1,3±0,9%; p<0,0001), так і в тих, у кого застосовували лише вілдагліптин (-1,1±0,9%; p=0,0001). Зниження рівня HbA_{1c} <7% було відзначено у 27,1% пацієнтів групи вілдагліптин/метформін і в 11,1% хворих групи вілдагліптину. Крім того, в пацієнтів, у яких застосовували вілдагліптин разом із метформіном, спостерігалося значне зниження маси тіла (-2,5±7,3 кг; p=0,0055) і дози інсуліну (-24,11±22,3 МО; p<0,0001). Усього 8 (8,9%) учасників повідомили про розвиток 11 (12,2%) побічних реакцій, серед яких гіпоглікемічні стани не відзначалися.

Висновки. Додаткове застосування вілдагліптину, в тому числі в комбінації з метформіном, поліпшувало глікемічний контроль і характеризувалося доброю переносимістю. Крім того, таке лікування не супроводжувалося ризиком розвитку гіпоглікемічних подій.

El Ebrashy I. et al. Effectiveness, safety, and tolerability of vildagliptin or vildagliptin/metformin combination in patients with type 2 diabetes uncontrolled on insulin therapy in a real-world setting in Egypt: The OMEGA study. Diabetes Research and Clinical Practice. 2020 Apr.

Автоімунний інсуліновий синдром: клінічний випадок клопідогрель-індукованої автоімунної гіпоглікемії

Автоімунний інсуліновий синдром (AIC) характеризується наявністю гіперінсулінемічної гіпоглікемії, що супроводжується підвищеним рівнем антитіл до інсуліну. Найчастіше захворювання діагностують серед населення Японії, рідко – в інших країнах. Розвиток AIC пов'язують з автоімунними захворюваннями, дискразіями плазматичних клітин і застосуванням препаратів, які містять сульфгідрильні групи. В огляді повідомляється про клінічний випадок AIC, зумовленого впливом активного метаболіту клопідогрелю, що, як відомо, містить у своєму складі сульфгідрильну групу.

Клінічний випадок. У 67-річного чоловіка виникла тяжка гіперінсулінемічна гіпоглікемія. Задля підтримки еуглікемії проводилася постійна внутрішньовенна інфузія 10% розчину декстрози. Симптоми гіпоглікемії вперше виникли 9 міс тому: після встановлення діагнозу ішемічної хвороби серця пацієнту було призначено подвійну антитромбоцитарну терапію (ацетилсаліцилова кислота + клопідогрель). Подальше дослідження виявило, що розвиток гіпоглікемічного стану був пов'язаний із підвищеними титрами інсуліну, проінсуліну, С-пептиду, антиінсулінових антитіл, а також із наявністю гаплотипу HLA-DRB1*04.

На підставі результатів проведених досліджень і виключення інсуліноми встановлено діагноз AIC. Незважаючи на те що прийом клопідогрелю було відмінено та призначено пероральні форми дексаметазону та діазоксиду, пацієнт усе ще потребував інфузійної терапії розчином декстрози. Надалі було вирішено питання щодо проведення плазмаферезу, що в підсумку забезпечило позитивний терапевтичний ефект.

Висновки. Розвиток AIC є рідкісним побічним ефектом клопідогрелю. Це варто пам'ятати кожному лікарю, котрий призначає вказаний препарат.

Calder G.L. et al. Insulin autoimmune syndrome: a case of clopidogrel-induced autoimmune hypoglycemia. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2020 Apr.

Поширеність первинного альдостеронізму серед пацієнтів із вперше виявленим ЦД 2 типу та супутньою артеріальною гіпертензією

Попри широку розповсюдженість артеріальної гіпертензії (АГ) серед пацієнтів із ЦД та тісний взаємозв'язок між первинним альдостеронізмом (ПА) та метаболізмом глюкози, існує недостатньо даних щодо поширеності ПА серед пацієнтів, які страждають на ЦД із супутньою АГ.

Метою цього дослідження було вивчити розповсюдженість ПА серед хворих із вперше виявленим ЦД 2 типу та супутньою АГ, а також оцінити наявність зв'язку між ПА та ЦД.

Методи. Шляхом визначення концентрації альдостерону плазми (КАП) та активності реніну плазми (АРП) на ПА обстежували 256 амбулаторних пацієнтів із діагнозом уперше встановленого ЦД 2 типу та супутньою АГ. У хворих, у яких показник альдостерон-ренінового співвідношення (АРС) становив ≥30 нг/дл/нг/мл/год і КАП ≥15 нг/дл, надалі виконували тест із каптоприлом. Діагноз ПА встановлювали за умови, якщо застосування каптоприлу зумовлювало зменшення КАП на 30%. Останній мав становити ≥11 нг/дл, тоді як АРС – підтримуватися на рівні ≥30 нг/дл/нг/мл/год.

Результати. Позитивні скринінгові біохімічні маркери ПА мали 99 учасників (39%), з яких діагноз ПА було встановлено всього 49 особам (19%). Більшість хворих на ПА мали вищі показники систолічного артеріального тиску (≥160 мм рт. ст.), необтяжений сімейний анамнез стосовно АГ та нижчі рівні калію в сироватці крові, порівняно з особами, в яких діагноз ПА не підтвердився. Крім того, виявлено позитивний взаємозв'язок між показником HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance – гомеостатична модель оцінки інсулінорезистентності) та КАП у пацієнтів із ЦД 2 типу.

Висновки. Поширеність ПА серед пацієнтів із вперше встановленим ЦД 2 типу та супутньою АГ становила приблизно 19%. Отже, вказані дані свідчать про ймовірний зв'язок між високим рівнем альдостерону плазми й інсулінорезистентністю.

Hu Y. et al. Determining the prevalence of primary aldosteronism in patients with new-onset type 2 diabetes and hypertension. Clin. Endocrinol. Metab. 2020 Apr.

Раннє виявлення діабетичної хвороби нирок шляхом проведення аналізу протеому сечі й ефективність подальшого застосування спіронолактону для запобігання прогресуванню патологічного процесу

Мікроальбумінурія є ранньою ознакою ураження нирок у хворих на ЦД. Окрім того, її поява вказує на підвищений ризик розвитку серцево-судинних захворювань. У цьому дослідженні вивчали асоціацію між показником ризику відповідно до класифікатора білків протеому сечі (CKD273) та розвитком мікроальбумінурії. Також автори дослідження мали на меті оцінити, чи здатна терапія антагоністом мінералокортикоїдних рецепторів спіронолактоном запобігти подальшому прогресуванню мікроальбумінурії.

Методи. У ході цього проспективного багатоцентрового спостережного дослідження було додатково проведено рандомізоване контрольоване випробування (PRIORITY). Загалом 15 спеціалізованих центрів із 10 європейських країн запросили до участі пацієнтів із ЦД 2 типу, нормальною екскрецією альбуміну із сечею та збереженою функцією нирок. Усім учасникам (група спостереження) було проведено аналіз протеому сечі. Згідно з CKD273, пацієнтів відносили до категорії високого (CKD273 >0,154) або низького ризику (CKD273 ≤0,154). Учасників, які належали до категорії високого ризику, було включено до експериментальної групи рандомізованого контрольованого дослідження (РКД), що порівнювало ефективність використання спіронолактону в дозі 25 мг і плацебо в запобіганні прогресуванню мікроальбумінурії. Первинною кінцевою точкою було прогресування мікроальбумінурії, підтвердженої протеомним методом, серед осіб групи спостереження. Вторинною – зниження частоти розвитку мікроальбумінурії на тлі застосування спіронолактону чи плацебо (експериментальна група) та зв'язок між показником ризику, визначеного за допомогою класифікатора CKD273, та ступенем ниркової недостатності згідно з розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ; група спостереження). Крім того, в пацієнтів експериментальної групи фіксували виникнення всіх побічних реакцій (зокрема, гінекомастії та гіперкаліємії) та серйозних небажаних явищ, які потенційно могли бути пов'язані із застосуванням спіронолактону.

Результати. Дослідження проводилося в період між 25 березня 2014 року та 30 вересня 2018 року. До групи спостереження увійшли 1775 осіб, з яких 1559 (88%) належали до категорії низького ризику та 216 (12%) – до категорії високого ризику (відповідно до CKD273, визначеного за допомогою аналізу протеому сечі). Усього 209 хворих високого ризику було включено до РКД та розподілено на дві терапевтичні групи: спіронолактону – 102 пацієнти, плацебо – 107 пацієнтів. Середня тривалість спостереження становила 2,51 року (інтерквартильний розмах – 2,0-3,0). Розвиток мікроальбумінурії зафіксовано в 61 (28%) із 216 хворих групи високого ризику та 139 (9%) із 1559 хворих групи низького ризику (відносний ризик, ВР 2,48; 95% довірчий інтервал, ДІ 1,80-3,42; p<0,0001, після коригування базових показників віку, статі, HbA_{1c}, систолічного артеріального тиску, ретинопатії, співвідношення альбумін/креатинін сечі (САКС) і ШКФ). Ниркова недостатність (рШКФ <60 мл/хв/1,73 м^2) відзначалася в 48 (26%) зі 184 пацієнтів, які мали високий ризик, і в 119 (8%) із 1423 пацієнтів, які мали низький ризик (ВР 3,50; 95% ДІ 2,50-4,90, після коригування базових показників). Зменшення рШКФ на 30% проти базового рівня (проміжна кінцева точка) спостерігалося в 42 (19%) із 216 учасників групи високого ризику та 62 (4%) із 1559 учасників групи низького ризику (ВР 5,15; 95% ДІ 3,41-7,76; p<0,0001, після коригування базових показників рШКФ і САКС). У ході РКД було виявлено, що прогресування мікроальбумінурії траплялося в 35 (33%) зі 107 хворих групи плацебо й у 26 (25%) зі 102 хворих групи спіронолактону (ВР 0,81; 95% ДІ 0,49-1,34; p=0,41). Розвиток гіперкаліємії (>5,5 ммоль/л) було зафіксовано в 13 (13%) зі 102 учасників групи спіронолактону та в 4 (4%) зі 107 учасників групи плацебо. У жодного пацієнта з групи плацебо не було зареєстровано гінекомастію, натомість у групі спіронолактону цей побічний ефект спостерігали в 3 осіб (3%). Смерть унаслідок серцево-судинної патології мала місце в 1 пацієнта групи плацебо, що, можливо, й стало причиною летального наслідку. У групі спіронолактону також було зафіксовано 1 смерть – унаслідок онкологічного захворювання, тому цей випадок вирішили не пов'язувати з призначеною терапією.

Висновки. Показник високого ризику (згідно з CKD273, визначеного за допомогою аналізу протеому сечі) в пацієнтів із ЦД 2 типу та нормоальбумінурією асоціювався з підвищеним ризиком прогресування мікроальбумінурії в середньому протягом 2,5 років, незалежно від клінічних характеристик. Окрім того, в таких пацієнтів застосування спіронолактону не запобігало подальшому розвитку мікроальбумінурії.

Tofte N. et. al. Early detection of diabetic kidney disease by urinary proteomics and subsequent intervention with spironolactone to delay progression (PRIORITY): a prospective observational study and embedded randomised placebo-controlled trial. The Lancet. 2020 Mar 2.

Підготувала ***Лілія Нестеровська***

Роль лептинорезистентності в патогенезі ожиріння

27-28 лютого в м. Харкові відбулася науково-практична конференція «Досягнення й перспективи експериментальної та клінічної ендокринології» (19-ті Данилевські читання). Протягом двох днів фахівці активно обговорювали найактуальніші питання ендокринології.

Одному з них, а саме ролі лептинорезистентності в патогенезі ожиріння, сучасним принципам лікування проявів цієї патології, присвятила свій виступ **старший науковий співробітник відділення фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» (м. Харків), кандидат медичних наук Ірина Вікторівна Чернявська**.

Проблема ожиріння в наш час набуває дедалі більшої актуальності та становить економічну, медико-соціальну небезпеку для життя людей незалежно від соціального чи професійного розподілу, місця проживання, віку чи статі. Сучасне трактування ожиріння звучить як надмірне акумулювання енергії у вигляді жиру, що негативно впливає на здоров'я людини. У різних країнах близько 10% бюджету охорони здоров'я спрямовується на лікування ожиріння та супутніх патологій. Лише 50% населення України має нормальну вагу. Натомість понад 22% страждають на ожиріння. Згідно з даними статистики, смертність молодих людей унаслідок зайвої ваги у 12 разів перевищує цей показник для людей із нормальною масою тіла.

Порівняно з 1960 роком калорійність харчування зросла на 24-26%, імовірно, внаслідок підвищення кількості споживання рафінованих вуглеводів, трансгенних жирів, натрію, калію, клітковини, недотримання водного режиму, рухової активності. Велику роль у цьому відіграє підвищення рівня гормонів стресу, мутацій сигнальних рецепторів до молекул інсуліну та лептину, що є одними з причин розвитку ожиріння. Інші фактори – гедоністичне споживання їжі, котре приносить задоволення, знижує рівень стресових чинників, а також генетична схильність до ожиріння, що (за даними літератури) становить 40-70% усіх причин, малорухомий спосіб життя, куріння, психосоціальні чинники. На сьогодні актуальною залишається теорія економного генотипу, основою котрої є гіперінсулінемія в умовах підвищеного споживання їжі та, як результат, виникнення надлишкової маси тіла.

Ключову роль у патогенезі розвитку ожиріння відіграє пептидний гормон жирової тканини – лептин, який регулює апетит, масу тіла й енергетичний гомеостаз. Цей гормон продукується жировими клітинами, структурно належить до імунних факторів (цитокінів) і має тривимірну будову. Рецептори лептину належать до суперсімейства цитокінів. Патофізіологічна роль цього гормона полягає в тому, що підвищення рівня пептиду знижує апетит, у результаті чого зменшується маса тіла. Крім цього, лептин відновлює імунні порушення, спричинені голодуванням: підвищує фагоцитарну активність макрофагів, у 10 разів збільшує кількість Т-лімфоцитів. Дія лептину відбувається за центральним (гіпоталамус) і периферичним (секреція інсуліну, метаболічні ефекти, кровоток, гемопоез) механізмами. Через гіпоталамус гормон впливає на енергетичний гомеостаз – знижує нейропептид Y (NP-Y), тим самим забезпечує швидке відчуття насичення та зменшує апетит. За нормального рівня лептину в крові в організмі активуються катаболічні ефекторні системи (зниження апетиту чи анорексигенна дія, стимуляція витрат енергії) та пригнічуються анаболічні (орексигенна дія – ліполіз жирової тканини) (рис. 1).

Отже, підвищення рівня лептину в умовах голодування активує симпатичну нервову систему, при цьому підвищує орексигенний (анаболічний) вплив гормона, ліпогенез і внаслідок цього апетит. Протилежні явища відбуваються при зниженні рівня гормона.

Лептин – основний маркер ожиріння, оскільки він відповідає певним критеріям:

– його рівень у крові пропорційний умісту жиру в організмі;

– транспортується до головного мозку (ГМ) через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ);

– рецептори представлені в гіпоталамусі;

– у разі потрапляння до ГМ викликає дозозалежне зниження прийому їжі, посилює розподіл енергії та зменшує масу тіла. Зниження рівня лептину в крові призводить до зворотних ефектів;

– період півжиття гормона становить 45 хв, що забезпечує ГМ стабільною інформацією щодо запасів жиру в організмі.

За словами доповідачки, найважливішу роль у патогенезі ожиріння відіграє дисбаланс лептину, що призводить до лептинорезистентності. Суть її полягає в зниженні анорексичного ефекту лептину, незважаючи на зростання його концентрації при ожирінні. Резистентність розвивається, ймовірно, внаслідок порушення чутливості рецепторів гіпоталамуса до лептину, проникнення його через ГЕБ, пошкодження чи дисфункції цих рецепторів, патології/дефіциту/надлишку транспортних білків. Основну роль у ланці патогенезу цих порушень відіграє ожиріння як наслідок хронічного стресу та хронічної системної відповіді. При цих патологічних станах в організмі підвищується рівень медіаторів запалення – цитокінів, що атакують лептинові рецептори та пошкоджують їх.

Згідно з американськими джерелами, досі невідомо, як ефективно оцінювати чутливість до лептину в клінічних умовах. Можна припустити, що вона безпосередньо пов'язана з ожирінням і об'ємом жирової тканини. Для пацієнтів із надлишковою масою тіла характерні підвищення концентрації лептину та надлишкова експресія гена ob у жировій тканині, тому чимало авторів розглядають гіперлептинемію як ключовий маркер лептинорезистентності. Низкою робіт було продемонстровано асоціацію між абдомінальним ожирінням і високою концентрацією лептину, що пояснює факт лептинорезистентності. Проте чіткі критерії виявлення її в клінічних умовах так і не були продемонстровані в жодному з досліджень (Posey K.A., Clegg D.J., Printz R.I. et al., 2016).

Лептинорезистентність за механізмом розвитку нагадує інсулінорезистентність (рис. 2).

Хоча лептин знижує апетит, у людей, які страждають на ожиріння, його концентрація в периферичній крові незвично висока. Ці люди резистентні до дії лептину майже так само, як і хворі на цукровий діабет (ЦД) 2 типу резистентні до інсуліну. Високий рівень лептину, що виділяється з жирових депо, зберігається тривалий час і призводить до лептинової десенсибілізації.

Для пояснення феномена лептинорезистентності було запропоновано використовувати теорію «сигнал – шум». Її суть полягає в тому, що надмірне споживання калорій викликає активацію лептину, котрий зменшує голод, і таким чином запобігає перевантаженню запальною реакцією, спричиненою споживанням калорій. Була також запропонована теорія, згідно з котрою в людей, які страждають на ожиріння, активація лептину у відповідь на споживання калорій інгібована внаслідок хронічного зниження продукції лептину. У такій моделі лептинорезистентності коефіцієнт «сигнал – шум» зменшується так, що вплив продукції лептину на організм стає меншим за фізіологічний.

У політичній декларації, ухваленій у вересні 2011 року на зібранні Генеральної Асамблеї Організації Об'єднаних Націй,

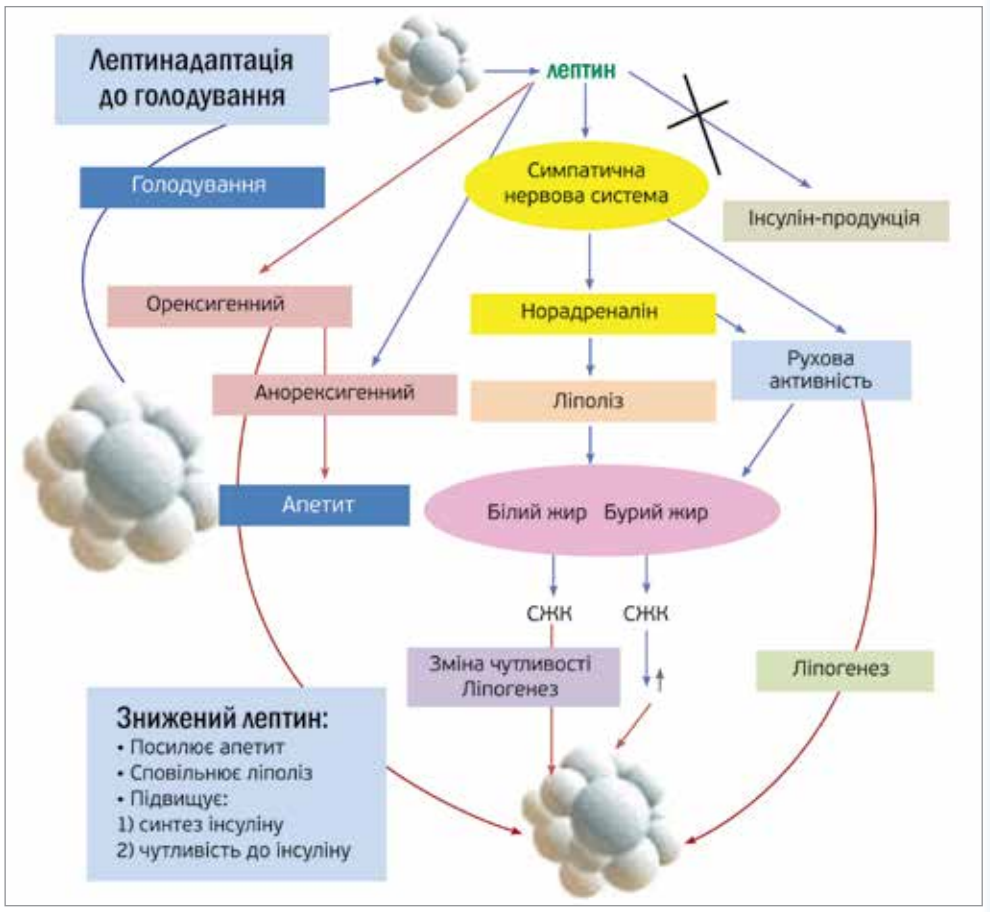


Рис. 1. Схема лептинадаптації в умовах голодування й ефекти лептину при зниженні його рівня

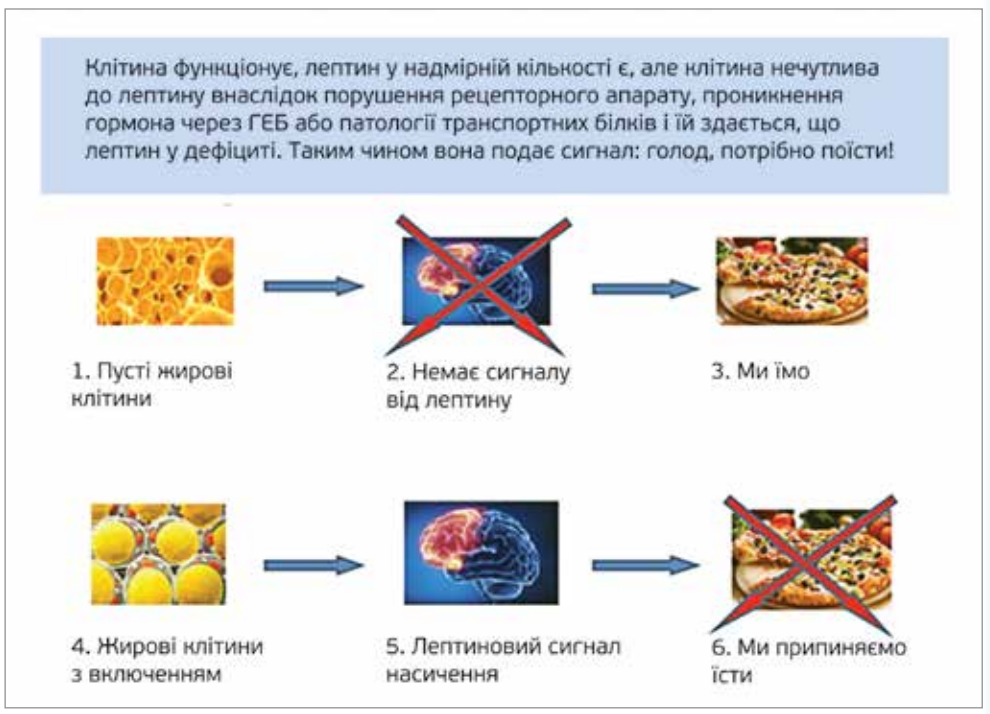


Рис. 2. Розвиток лептинорезистентності в умовах підвищеної концентрації лептину

підтверджується прихильність щодо подальшого втілення Глобальної стратегії Всесвітньої організації охорони здоров'я з питань фізичної активності та здоров'я, в т. ч. (за потреби) шляхом утілення політичних заходів і виконання дій, спрямованих на пропаганду здорового харчування й підвищення рівня фізичної активності населення.

Важливо прицільно підходити до методів лікування ожиріння як основного фактора лептинорезистентності. Обсяг та ефективність надання допомоги залежать від:

➔ вираженості надлишкової маси тіла: дієтотерапія, режим фізичної активності;

➔ поведінкової терапії, призначення фармакологічних препаратів (анорексигенної дії, блокаторів гідролізу та всмоктування жирів тощо) й хірургічних методів лікування.

Згідно з новими клінічними рекомендаціями США 2015 року щодо лікування осіб з ожирінням, препарати, здатні зменшувати масу тіла, неефективні як монотерапія. Лише в комбінації з поведінковою терапією вони здатні посилити ефект лікування. Додаткове включення цих препаратів до програми модифікації способу життя сприяє зменшенню маси тіла та стабілізації досягнутих результатів (Obesity Medicine Association).

Ефективність фармакотерапії слід оцінювати після 3 міс лікування. Якщо досягнуто задовільної відповіді (зниження маси тіла >5% в осіб без ЦД та >3% в осіб із ЦД), то терапію продовжують. В іншому разі препарати відміняють. Можлива заміна схеми лікування чи хірургічне втручання.

Відповідно до рекомендацій Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA), всі нові препарати для лікування ожиріння при вживанні їх протягом року мають забезпечити зниження маси тіла на ≥5% порівняно з плацебо чи втрату понад 5% маси тіла щонайменше в 35% пацієнтів. В Україні таких препаратів зареєстровано мало, зокрема орлістат, сибутрамін, метформін, ексенатид тощо.

І.В. Чернявська підсумувала, що ожиріння є найважливішим пусковим фактором, який зумовлює підвищення рівня лептину в крові, хронічне запалення, стрес ендоплазматичного ретикулуму гіпоталамуса, порушення автофагії, а згодом – розвиток пошкодження рецепторного апарату та, як наслідок, лептинорезистентності.

Зміна способу життя, правильне харчування, заняття спортом й адекватний підбір лікувальних засобів ефективно впливають на фізичний і психологічний стан хворого, а отже, сприяють зменшенню проявів лептинорезистентності в пацієнтів із надлишковою масою тіла.

Підготувала ***Христина Воськало***

Конкор® Конкор® Кор

Бісопрололу фумарат

Працює на **результат**

- Надійний контроль АТ[1]
- Зменшення нападів ішемії та ризику коронарних подій у пацієнтів з ІХС[1, 3]
- Конкор Кор для індивідуального підбору дози у пацієнтів з ХСН[2]
- Покращує прогноз у пацієнтів із ХСН[1, 2, 4]

Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Конкор, Конкор Кор

Склад: 1 таблетка містить 2,5 (Конкор Кор), 5 або 10 (Конкор) мг бісопрололу фумарату. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група:** селективні блокатори бета-адренорецепторів. **Показання.** Конкор Кор і Конкор: ХСН із систолічною дисфункцією лівого шлуночка в комбінації з інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту, діуретиками, при необхідності — серцевими глікозидами. Конкор: АГ, ІХС (стенокардія). **Фармакологічні властивості.** Селективний ß1-адреноблокатор. Чинить антиангінальну та гіпотензивну дію. Зменшує потребу міокарда в кисні завдяки зменшенню ЧСС і зменшенню серцевого викиду та зниженню артеріального тиску, збільшує постачання міокарда киснем за рахунок зменшення кінцево-діастолічного тиску і подовження діастоли. **Побічні реакції:** брадикардія, погіршення серцевої недостатності, відчуття холоду або оніміння кінцівок, артеріальна гіпотензія, запаморочення, головний біль, нудота, блювання, діарея, запор, астенія, втомлюваність. Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. п. МОЗ України:** №UA/3322/01/01, №UA/3322/01/02, №UA/3322/01/03. **Виробник:** Мерк КГаА, Німеччина/Merck KGaA, Germany. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

АГ — артеріальна гіпертензія, ІХС — ішемічна хвороба серця, ХСН — хронічна серцева недостатність.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Конкор. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Конкор Кор. 3. TIBBS, Von Armin et al., JACC Vol. 25, No. 1 231 January 1995:231–8. 4. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. — Lancet 1999; 353; 9–13.

RUS-CIS / КОНКО / 0219/0023

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

MERCK

acino

Швейцарські стандарти якості

І.І. Князькова, д.м.н., професор, завідувачка кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини Харківського національного медичного університету

До питання про класовий ефект β-блокаторів: варіабельність фармакокінетики та довгострокова ефективність

І.І. Князькова

Блокатори β-адренорецепторів є важливою складовою стандартних стратегій профілактики та лікування багатьох кардіоваскулярних захворювань, як-от інфаркт міокарда, серцева недостатність, аритмії й артеріальна гіпертензія. У рекомендаціях із ведення пацієнтів зі шлуночковими аритміями та профілактики раптової смерті Європейського товариства кардіологів зазначено, що при серцевій недостатності β-блокатори мають «виражений корисний вплив на серцеву функцію, захворюваність і виживаність» (ESC, 2015). Утім, ці клінічні ефекти можуть значно відрізнятися для окремих β-блокаторів і в різних пацієнтів.

Фармакокінетична варіабельність β-блокаторів

Кишкова проникність, ефект першого проходження через печінку та ступінь печінкової недостатності є важливими факторами, що визначають ефективність і безпеку β-блокаторів. Приміром, метаболізм метопрололу відбувається переважно печінковим цитохромом CYP2D6; низька активність CYP2D6 асоціюється з підвищеним ризиком побічних ефектів, а висока активність – із неефективністю метопрололу в стандартних дозах. Встановлено, що недиференційоване призначення β-блокаторів значно підвищує смертність у пацієнтів із хронічною систолічною серцевою недостатністю порівняно з індивідуалізованим підходом (до досягнення цільової дози чи цільової частоти серцевих скорочень) (Corletto A. et al., 2018).

Починаючи з 1965 року було проведено багато досліджень із вивчення фармакокінетики β-блокаторів. Нещодавно вчені з Данії опублікували аналіз, який узагальнює цей досвід (Agesen F.N. et al., 2019).

В аналіз включили 192 дослідження фармакокінетики 13 β-блокаторів у здорових добровольців після одноразового та багаторазового прийому. Середній вік учасників становив 21-37 років. Для кожного β-блокатора розрахували коефіцієнт варіабельності (CV) максимальної плазмової концентрації (C_{max}) та площі під фармакокінетичною (ФК) кривою (AUC) в окремих пацієнтів. Варіабельність вважали низькою при CV <40% і високою при CV >40%.

Результати показали, що β-блокатори значно відрізняються за ФК-варіабельністю. Найвища варіабельність спостерігалася для метопрололу, пропранололу, карведилолу й небівололу, при цьому для метопрололу максимальні та мінімальні AUC відрізнялися в понад 30 разів. Найменшу ФК-варіабельність мав бісопролол, за яким розташувалися (в порядку зростання варіабельності) атенолол, соталол, лабеталол, надолол і піндолол.

Чому ФК-варіабельність β-блокаторів так відрізняється?

Біодоступність β-блокаторів значною мірою залежить від ефекту першого проходження через печінку. Цей ефект є вираженим для карведилолу, лабеталолу, метопрололу, небівололу, окспренололу, пропранололу й тимололу. Крім того, прийом препарату з їжею на 20% зменшує біодоступність атенололу та підвищує цей показник для метопрололу (на 40%) і пропранололу (на 53%). Бісопролол, який продемонстрував найменшу ФК-варіабельність, практично не піддається ефекту першого проходження через печінку й має високу біодоступність (понад 90%) незалежно від прийому їжі.

Метаболізм й елімінація β-блокаторів частково визначаються тим, чи є β-блокатор ліпофільним (у цьому разі він практично повністю метаболізується в печінці) чи гідрофільним (елімінація залежить передусім від клубочкової фільтрації). В обговорюваному аналізі гідрофільні β-блокатори, як-от бісопролол, атенолол і соталол, мали загалом низьку ФК-варіабельність, натомість усі β-блокатори з помірною чи високою розчинністю в ліпідах (окрім небівололу) продемонстрували високу ФК-варіабельність. Небіволол, попри низьку ліпофільність, мав високу варіабельність ФК-параметрів, що може пояснюватися вираженим ефектом першого проходження через печінку та дуже значними (12-96%) коливаннями біодоступності після перорального прийому.

Клінічні аспекти ФК-варіабельності

Оптимальний β-блокатор забезпечує, з одного боку, ефективне зниження ризику інфаркту міокарда й раптової серцевої смерті, а з іншого – мінімізацію частоти небажаних подій, як серйозних, так і легких. У реальній практиці пацієнти, котрі потребують лікування β-блокатором, часто мають коморбідні захворювання, а отже, отримують низку супутніх препаратів, що може призводити до ФК-взаємодій із подальшою зміною концентрації препарату в крові. Прикладом такої взаємодії є поєднане застосування метопрололу та селективного інгібітора зворотного захоплення серотоніну флуоксетину (інгібітора CYP2D6), який підвищує концентрацію метопрололу зі зростанням ризику брадикардії.

Відомо, що печінковий метаболізм значною мірою залежить від фенотипу людини, і так звані повільні метаболізатори теоретично є більш схильними до побічних ефектів порівняно зі швидкими метаболізаторами. Проте на практиці

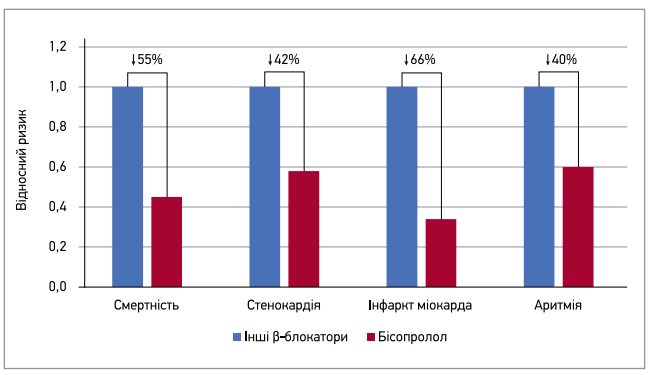


Рис. 1. Довготривала ефективність бісопрололу порівняно з іншими β-блокаторами

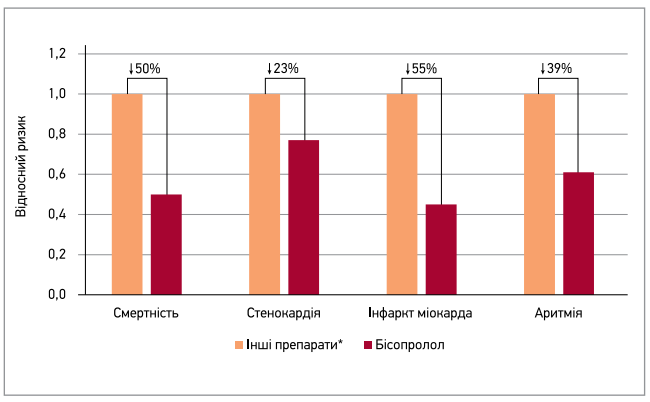


Рис. 2. Довготривала ефективність бісопрололу порівняно з іншими препаратами

*Примітка: * інші препарати, що застосовують у разі стенокардії (крім β-блокаторів).*

ця теорія не завжди підтверджується. Одними з імовірних пояснень є неоднаковий симпатичний тонус у пацієнтів і відносно пласка крива «доза – відповідь» у деяких β-блокаторів. Утім, це питання ще потребує вивчення.

У більшості досліджень, включених до ФК-аналізу, брали участь особи молодого чи середнього віку, через що справжня ФК-варіабельність може бути недооціненою. На практиці β-блокатори призначаються переважно пацієнтам старшого віку, в яких з огляду на коморбідність і супутні захворювання ця варіабельність, імовірно, є значно більшою. Приміром, у дослідженні Castleden і співавт. була встановлена залежність ФК пропранололу від віку: в літніх пацієнтів після одноразового прийому C_{max} була у 2,3 раза вищою, а після досягнення рівноважного стану плазмова концентрація в 3,1 раза перевищувала таку в молодих пацієнтів. Це може пояснюватися віком, зменшенням печінкового кровотоку й ефекту першого проходження через печінку.

Важливим фактором, який необхідно враховувати під час вибору β-блокатора, є β_1-селективність. Антагонізм до β_1-адренорецепторів зменшує симпатичну активацію з подальшим зниженням частоти серцевих скорочень й іншими корисними ефектами, натомість блокада β_2-адренорецепторів може зумовити вазоконстрикцію непосмугованих м'язів бронхів і кровоносних судин (через це пацієнтам з астмою слід уникати лікування неселективними β-блокаторами). Неселективні β-блокатори також можуть маскувати симптоми гіпоглікемії в пацієнтів із діабетом. Примітно, що бісопролол, який продемонстрував найнижчу варіабельність ФК, одночасно є одним із найбільш β_1-селективних β-блокаторів. Та чи реалізуються ці теоретичні переваги на практиці?

Відповідь на це запитання дав аналіз британського клінічного реєстру CRPD (Sabido M. et al., 2019). В аналіз включили дані дорослих пацієнтів зі стенокардією, діагностованою у 2000-2014 рр., які протягом щонайменше 1 року отримували монотерапію бісопрололом (n=987), іншими β-блокаторами (n=1348) або іншими препаратами, показаними при стенокардії (крім β-блокаторів; n=5272). Протягом періоду спостереження тривалістю до 14 років бісопролол значно зменшував ризик стенокардії, інфаркту міокарда, аритмії та смерті порівняно з іншими β-блокаторами й іншими антиангінальними препаратами (рис. 1, 2). За висновком дослідників, довготривале значне зниження ризику кардіоваскулярних подій і смерті при лікуванні бісопрололом порівняно з іншими β-блокаторами, а також із препаратами інших класів іще раз підтверджує відсутність «класового ефекту» в цього β-блокатора та підтримує сучасну рекомендацію стосовно того, що бісопролол особливо добре підходить як перша лінія терапії стенокардії в умовах первинної медичної практики.

Список літератури знаходиться в редакції.

UA-CONC-PUB-042020-020

КЛЮЧОВІ МОМЕНТИ

Що було відомо раніше?

- β-блокатори є неоднорідним класом препаратів і суттєво відрізняються за фармакологічними властивостями, як-от біодоступність, ліпо- й гідрофільність, селективність до β_1-адренорецепторів, внутрішня симпатоміметична активність, наявність додаткових ефектів (блокада α_1-адренорецепторів, судинорозширювальна дія, антиоксидантний ефект, вплив на оксид азоту) тощо.
- β-блокатори нового покоління (бісопролол, небіволол, карведилол) мають більш сприятливий метаболічний профіль і краще співвідношення «ефективність/безпека».
- Лікування β-блокаторами має бути індивідуалізованим, із титруванням до досягнення певної цілі (дози, рівня артеріального тиску, частоти серцевих скорочень або серцевого ритму).

Що показали останні дослідження?

- β-блокатори значно відрізняються за своєю міжіндивідуальною ФК-варіабельністю (тобто варіабельністю ФК-параметрів у різних пацієнтів).
- Серед 13 проаналізованих препаратів класу β-блокаторів високу ФК-варіабельність мали метопролол, пропранолол, карведилол і небіволол, найменшу ФК-варіабельність продемонстрував бісопролол.
- У реальній клінічній практиці в пацієнтів зі стенокардією бісопролол значно знижував довгостроковий ризик кардіоваскулярних подій і смерті порівняно з іншими β-блокаторами й іншими антиангінальними препаратами.

Що це означає для клінічної практики?

- Немає «класового ефекту» β-блокаторів.
- Висока ФК-варіабельність β-блокаторів при застосуванні стандартних доз може призводити до надмірних побічних реакцій або відсутності клінічної відповіді.
- ФК-варіабельність β-блокаторів залежить від багатьох факторів, які важко оцінити в конкретного пацієнта, тому раціональним є призначення β-блокатора з найнижчою міжіндивідуальною варіабельністю.

Білі кров'яні клітини та рівень артеріального тиску

Високий артеріальний тиск (АТ) вважається одним із найсерйозніших факторів ризику серцево-судинних захворювань і смерті. Відомо, що рівень АТ залежить насамперед від функції нирок, симпатичної нервової системи та тонусу стінок кровоносних судин. Однак останні експериментальні дані свідчать про те, що імунні клітини також можуть брати безпосередню участь у процесах регуляції АТ і відігравати значну роль у розвитку артеріальної гіпертензії.

Методи. Під час дослідження вивчали вплив різних типів лейкоцитів на рівні АТ. За допомогою методу менделівської рандомізації (МР) було здійснено аналіз даних приблизно 750 тис. учасників досліджень біобанку Великої Британії (UK Biobank) / Міжнародного консорціуму з досліджень асоціації геномів АТ (International Consortium of Blood Pressure-Genome-Wide Association Studies).

Результати. Виявлено позитивний взаємозв'язок між квінтилями лімфоцитів, моноцитів, кількістю нейтрофілів і підвищеним рівнем систолічного (САТ), діастолічного (ДАТ) і пульсового АТ. Скоригований середній показник САТ ± стандартна похибка для 1-го та 5-го квінтилів лейкоцитів становили відповідно 140,13±0,08 та 141,62±0,07 мм рт. ст. для лімфоцитів, 139,51±0,08 та 141,84±0,07 мм рт. ст. для моноцитів і 137,96±0,08 та 142,71±0,07 мм рт. ст. для кількості нейтрофілів ($p<0,05$ для всіх випадків). Під час аналізу 121-го однонуклеотидного поліморфізму за методом МР із використанням оцінки зворотної дисперсії (inverse-variance weighted, IVW) було виявлено потенційний причинно-наслідковий зв'язок між кількістю лімфоцитів і рівнями САТ і ДАТ (оцінка причинно-наслідкового зв'язку 0,69 (95% довірчий інтервал (ДІ) 0,19-1,20) та 0,56 (95% ДІ 0,23-0,90) мм рт. ст. на одне стандартне відхилення генетично зумовленого підвищеного рівня лімфоцитів), що загалом відповідало результатам спостереження. За допомогою методу МР, здійсненого в зворотному порядку, було виявлено позитивний вплив показників АТ на кількість моноцитів, нейтрофілів й еозинофілів. Однак такого ефекту не спостерігалося щодо кількості лімфоцитів і базофілів. Подальший аналіз кількості лімфоцитів у контексті генетичного взаємозв'язку з функцією нирок або частотою серцевих скорочень у спокої чи після фізичного навантаження за допомогою методу МР виявив наявність позитивного зв'язку між кількістю лімфоцитів і співвідношенням альбумін/креатинін сечі.

Висновки. Результати спостережних і генетичних аналізів демонструють конкордантний, позитивний і потенційно причинно-наслідковий зв'язок між кількістю лімфоцитів і рівнями САТ і ДАТ.

Siedlinski M. et al. White blood cells and blood pressure: a mendelian randomization study. Circulation. 2020 Mar 9.

Порівняння апіксабану з варфарином у пацієнтів із фібриляцією передсердь і хронічною хворобою нирок на пізніх стадіях

Пацієнти з хронічною хворобою нирок (ХХН) пізніх стадій мають приблизно в 10 разів вищий ризик розвитку фібриляції передсердь (ФП), аніж у загальній популяції. Проте дані щодо оптимального застосування вітамін-К-незалежних пероральних антикоагулянтів у пацієнтів цього профілю обмежені.

Методи. Безпеку застосування апіксабану та варфарину порівнювали у 269 пацієнтів із ФП та ХХН пізніх стадій (кліренс креатиніну (КК) – 25-30 мл/хв), які були залучені до дослідження ARISTOTLE. Відносний ризик (ВР) розвитку масивних кровотеч або клінічно значущих немасивних кровотеч оцінювали із застосуванням моделі пропорційних ризиків Кокса. Фармакокінетичний профіль апіксабану було охарактеризовано шляхом оцінки відмінностей щодо експозиції досліджуваних препаратів із використанням нелінійних моделей змішаних ефектів.

Результати. У пацієнтів із КК 25-30 мл/хв застосування апіксабану характеризувалося меншою частотою масивних кровотеч (ВР 0,34; 95% ДІ 0,14-0,80) і клінічно значущих немасивних кровотеч (ВР 0,35; 95% ДІ 0,17-0,72) порівняно з варфарином. Водночас спостерігалася тенденція до зниження частоти кровотеч у хворих із КК 25-30 мл/хв, які отримували апіксабан ($p=0,08$ і 0,05 відповідно), порівняно з учасниками, в яких КК становив >30 мл/хв. Площа під кривою концентрація/час у стаціонарному стані (AUCss) апіксабану (в дозі 5 мг 2 р/добу серед пацієнтів із КК 25-30 і >30 мл/хв) становила 5512 нг/мл×год і 3406 нг/мл×год відповідно. Середня експозиція апіксабану (в дозі 2,5 мг 2 р/добу в учасників із КК 25-30 мл/хв) становила 2780 нг/мл×год. Натомість показники площі під кривою концентрація/час (AUC) апіксабану були однаковими для пацієнтів із КК 25-30 і >30 мл/хв.

Висновки. Порівняно з варфарином застосування апіксабану в пацієнтів із КК 25-30 мл/хв і супутньою ФП супроводжувалося меншою частотою розвитку кровотеч. Однак у хворих із КК >30 мл/хв, які отримували апіксабан, такий ризик був вищим. Окрім того, серед пацієнтів із ХХН пізніх стадій або без такої спостерігався суттєвий збіг терапевтичного діапазону апіксабану в дозі 5 мг 2 р/день. Отримані дані свідчать про необхідність подальших досліджень безпеки й ефективності апіксабану на пізніх стадіях ХХН, включаючи пацієнтів на діалізі.

Stanifer J.W. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and advanced chronic kidney disease. Circulation. 2020 Mar 12.

Підготувала ***Лілія Нестеровська***

ПЕРЕДПЛАТА НА 2020 РІК!

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

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

Для редакційної передплати на видання необхідно:

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

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

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

НАШІ РЕКВІЗИТИ:
ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2.
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419790, П/р UA743510050000026000628915800
у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

www.health-ua.com

Тематичні номери

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

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

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

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

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

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

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

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

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

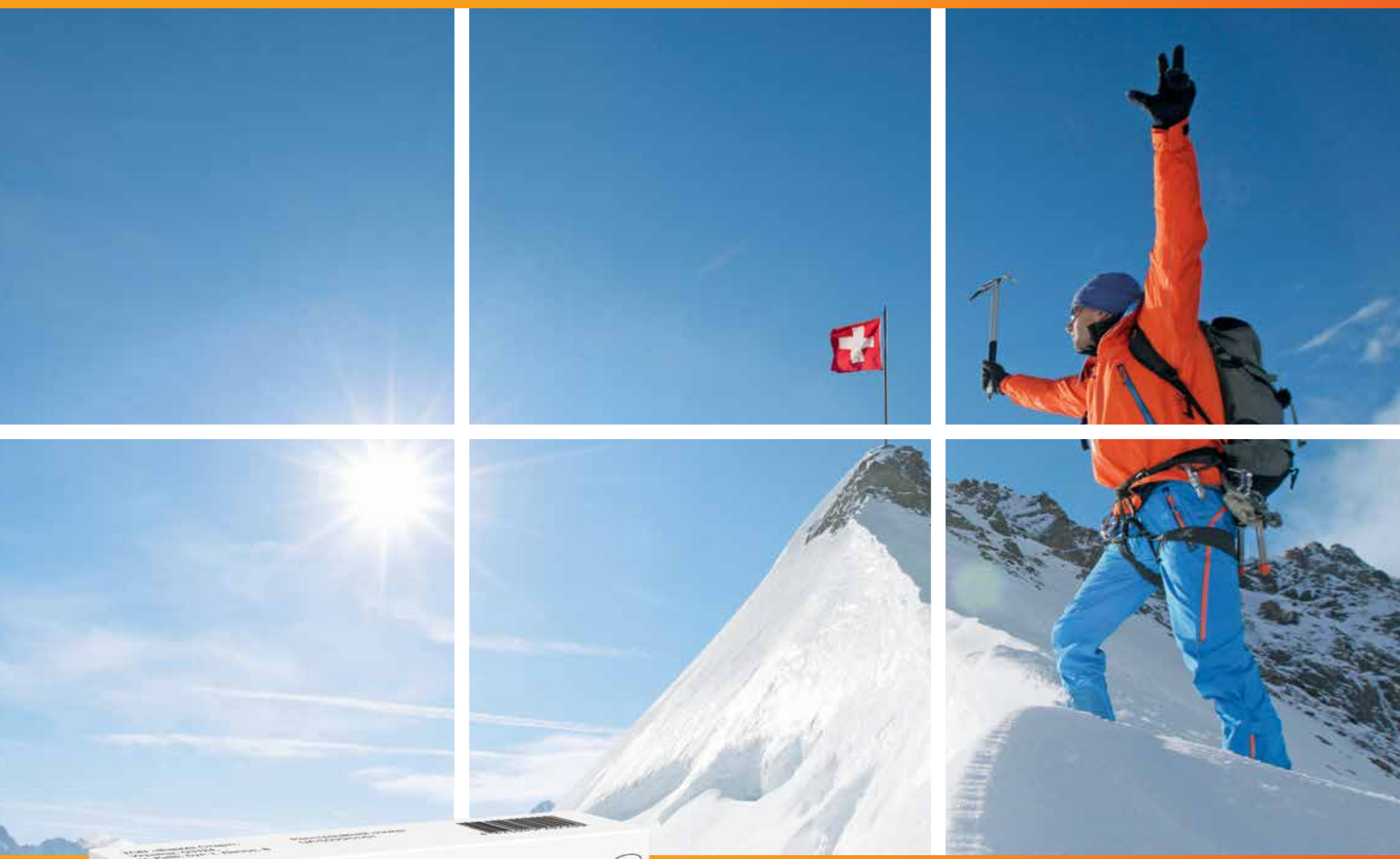
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»
Передплатний індекс – **86683**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 380 грн на півріччя – 190 грн

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

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

Тридуктан МВ

Триметазидин МВ • 35 мг



ЕНЕРГІЯ для серця

- Знижує частоту нападів стенокардії[1]
- Доступніше завдяки соціальній програмі[2]

1. Makolkin VI, Osadchiy KK. Trimetazidine Modified Release in the Treatment of Stable Angina: TRIUMPH Study TRImetazidine MR in Patients with Stable Angina: Unique Metabolic PatH. Clin Drug Investig. 2004;24(12):731-8.

2. Соціальна програма — можливість придбання упаковок №10 і №20 за спеціальною ціною в рамках акцій, що проводяться спільно з дистриб'юторами ТОВ «Асіно Україна».

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

TRID-PIM-072017-011

ТОВ «Асіно Україна» | бульвар Івана Лепсе, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | Телефон: +38 044 281 2333
www.acino-pharma.com

acino

Н.В. Титаренко, к.м.н., ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

Оценка фракции выброса левого желудочка при помощи эхокардиографии: преимущества и ограничения метода

Н.В. Титаренко

В настоящее время эхокардиографическая оценка фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) является самым информативным, доступным и безопасным методом оценки функции ЛЖ в рутинной практике, несмотря на его субъективность.

Сердце в человеческом организме – это насос. Подобно тому как для определения производительности техники используют разные параметры, такие как мощность в лошадиных силах, количество и размер цилиндров, ФВ ЛЖ является одним из показателей оценки функции сердца. Как и любой другой метод, оценка ФВ ЛЖ имеет свои преимущества и ограничения.

В соответствии с текущими рекомендациями (2015) ФВ ЛЖ (соотношение количества крови, выбрасываемой ЛЖ в аорту в каждый сердечный цикл, к объему ЛЖ, выраженное в процентах) рассчитывается по методу Simpson в двух позициях – четырех- и двухкамерной верхушечных позициях (рис. 1) [11, 12].

Одним из ограничений является плохое качество изображения, даже при условии выполнения 3D-эхокардиографии, так как метод основан на оконтуривании внутренней границы эндокарда. Тем не менее ФВ ЛЖ является одним из самых часто используемых показателей в повседневной клинической практике, его измерение введено во все национальные руководства по эхокардиографии в качестве порогового значения для множества терапевтических стратегий [7].

В то же время дальнейшее изучение говорит о том, что данный показатель не является идеальным для оценки функции ЛЖ. Оценка ФВ не дает представления о сердечном выбросе (СВ) – количестве крови, которое сердце как насос перекачивает за единицу времени (часто рассчитывают за 1 мин). В норме СВ составляет 3-4 л за 1 мин. На рисунке 2 представлены влияющие на данный показатель факторы.

ФВ ЛЖ – это суррогатный индекс сократимости миокарда, который не в полной мере отражает систолическую функцию ЛЖ, поскольку зависит от пред-, постнагрузки, объемов ЛЖ, ЧСС, клапанной патологии и не является прямым аналогом УО или СВ. Значение ФВ должно быть интерпретировано в каждом конкретном клиническом случае.

Ограничения метода

1. Контрактильный резерв. ФВ ЛЖ традиционно рассчитывается в покое, поэтому не известно, увеличится ли она при нагрузке (контрактильный резерв сердца). Клиницист не может использовать этот показатель для ответа на вопрос, почему у пациента одышка при физической нагрузке. Такая возможность появляется при проведении стресс-эхокардиографии либо спекл-трекинг стресс-эхокардиографии: ФВ ЛЖ или глобальная продольная деформация оцениваются изначально в покое, а затем во время физической или фармакологической нагрузки [3].

2. Клиническая ситуация, при которой у пациента «маленький ЛЖ» (концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ).

Проиллюстрировать это можно следующим образом.

Случай 1. У пациента А. КДО = 100 мл, КСО = 50 мл.

УО = 100 – 50 = 50 мл. ФВ = 50/100 × 100% = 50%.

Случай 2. У пациента В. КДО = 50 мл, КСО = 25 мл.

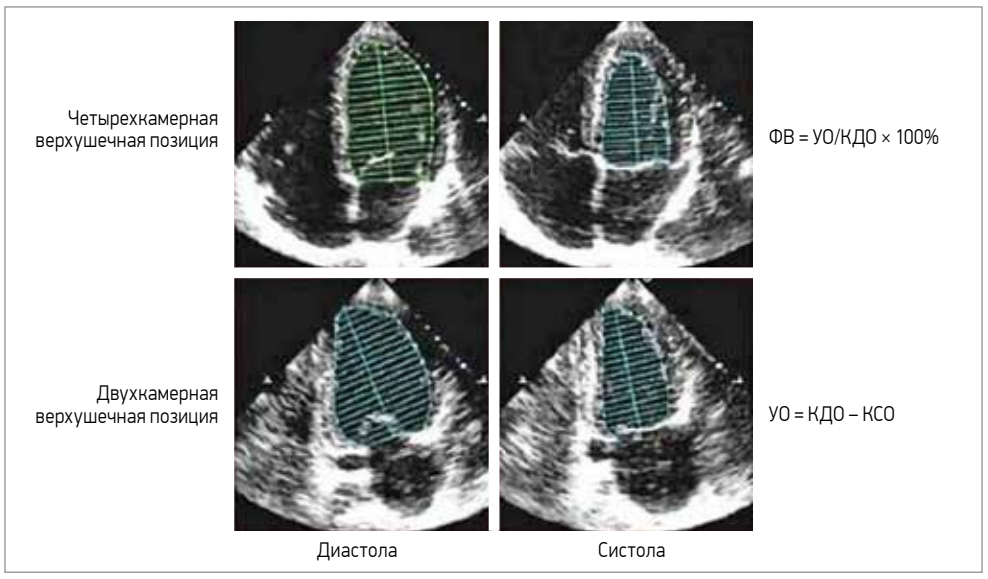


Рис. 1. Расчет ФВ ЛЖ по методу Simpson

Примечания: КДО – конечно-диастолический объем; КСО – конечно-систолический объем; УО – ударный объем.

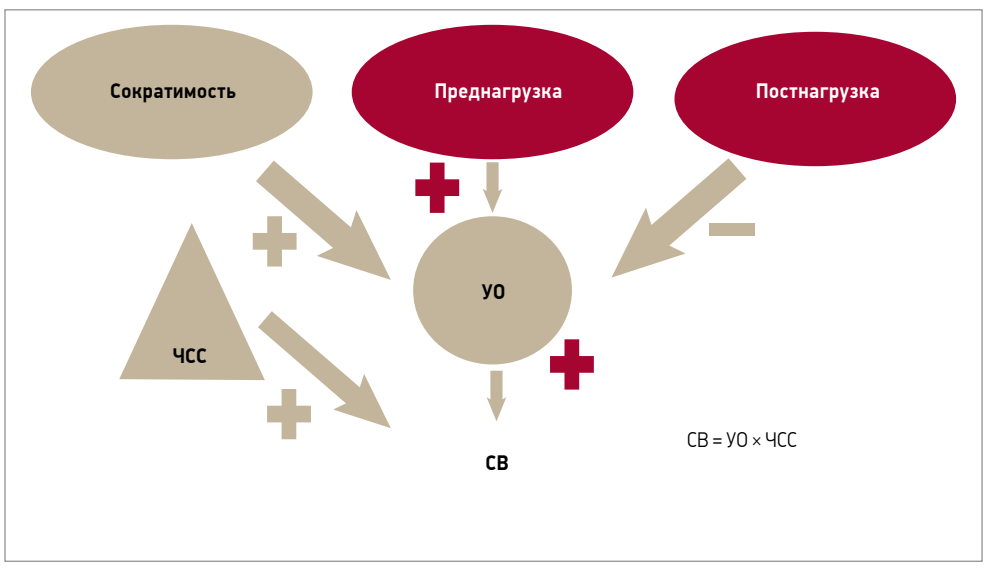


Рис. 2. Факторы, влияющие на сердечный выброс

Примечания: СВ – сердечный выброс; ЧСС – частота сердечных сокращений.

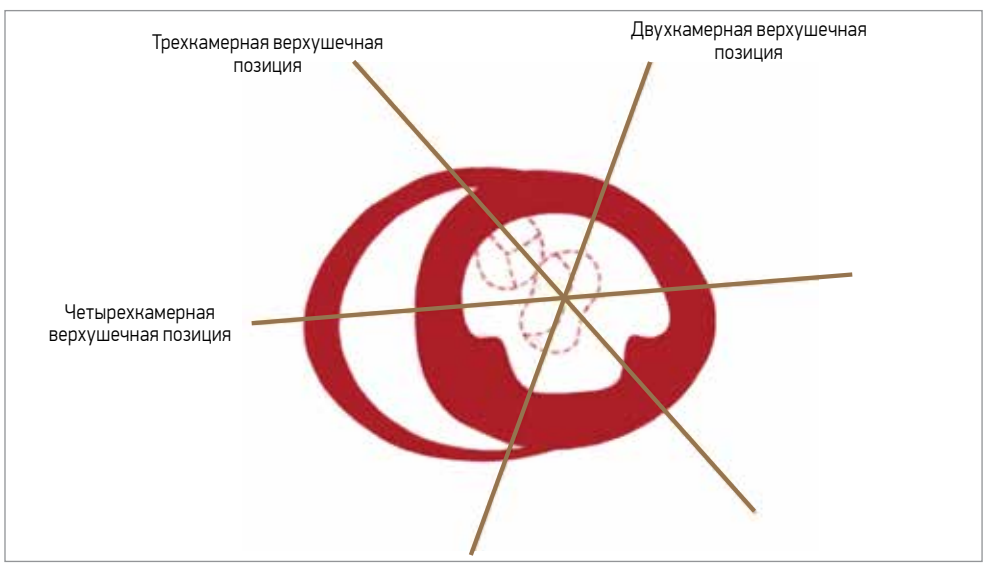


Рис. 3. Сегменты, попадающие в основные верхушечные позиции

УО = 50 – 25 = 25 мл. ФВ = 25/50 × 100% = 50%.

Пациенты с разными объемами ЛЖ имеют одинаковую ФВ. Означает ли это, что у них одинаковая функция ЛЖ? ЧСС у обоих составляет 70 уд./мин. Даже при одинаковой ФВ ЛЖ пациенты имеют разный СВ.

Случай 1. У пациента А. СВ = 50 × 70 = 3500 мл/мин.

Случай 2. У пациента В. СВ = 25 × 70 = 1750 мл/мин.

Исходя из приведенных расчетов, у пациента В. гораздо худшая функция сердца, чем у пациента А.: даже при увеличении ЧСС до 110 уд./мин при нагрузке УО составит 1750 мл/мин, то есть больной не имеет резерва для улучшения функции сердца при нагрузке.

Таким образом, ФВ у пациентов с небольшими объемами ЛЖ не может служить адекватным показателем оценки функции. УО снижен у больных с концентрической гипертрофией ЛЖ и удовлетворительной ФВ, что очень важно для интерпретации показателя ФВ ЛЖ в клинической практике [13].

3. Положение «вне игры». При оценке ФВ ЛЖ по методу Simpson в двух позициях – четырех- и двухкамерной верхушечных – в измерение не включается трехкамерная верхушечная позиция (apical long-axis view); соответственно, антеросептальные и заднелатеральные сегменты ЛЖ не оцениваются при таком способе расчета ФВ (рис. 3).

Если у пациента имеют место нарушения локальной сократимости в вышеуказанных сегментах, измеренная ФВ ЛЖ будет выше реальной, а значит, не будет отражать истинную картину [5].

4. Изменение пред- и постнагрузки. Уменьшение постнагрузки отмечается при выраженной митральной недостаточности. Часть крови возвращается обратно в левое предсердие, часть – направляется в аорту. Сопротивление выбросу снижается, и значение ФВ ЛЖ оказывается значительно выше реального, при этом УО может быть снижен. Закрытие дефекта (устранение митральной недостаточности) обычно снижает абсолютное значение ФВ [8, 9].

На рисунке 4 митральная регургитация выглядит как сине-желтый поток (элайзинг-эффект) в полости левого предсердия.

Повышение постнагрузки обычно фиксируется при аортальном стенозе, поскольку существует препятствие выбросу крови. В этой клинической ситуации после оперативного лечения по поводу аортального стеноза ФВ ЛЖ может увеличиваться. На рисунке 5 представлена эхограмма тяжелого аортального стеноза с систолическим градиентом давления 64 мм рт. ст.

5. Точность и воспроизводимость измерений. Точность измерений зависит от вида и производителя ультразвукового сканера, опыта оператора. Существуют достаточно большие внутри- и межлабораторные расхождения в оценке данного показателя не только при регистрации, но и при анализе записанных изображений. Ошибка измерения ФВ ЛЖ может достигать 10%, поэтому исследования в динамике рекомендуют проводить по возможности на одном приборе и одним оператором.

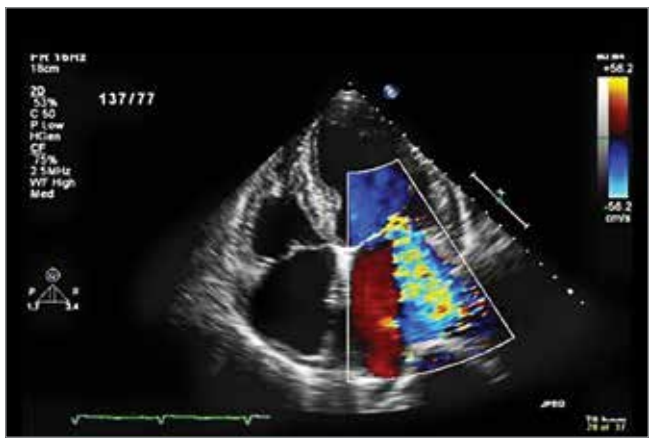


Рис. 4. Эхограмма с цветным допплеровским исследованием пациента с тяжелой митральной регургитацией в четырехкамерной верхушечной позиции ЛЖ

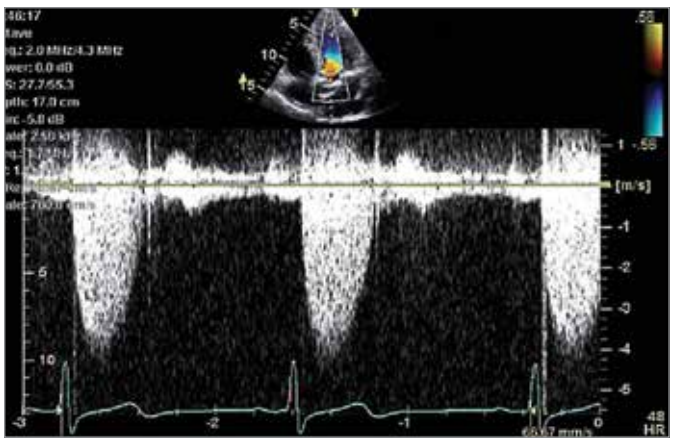


Рис. 5. Эхограмма с постоянноволновым допплеровским исследованием пациента с тяжелым аортальным стенозом

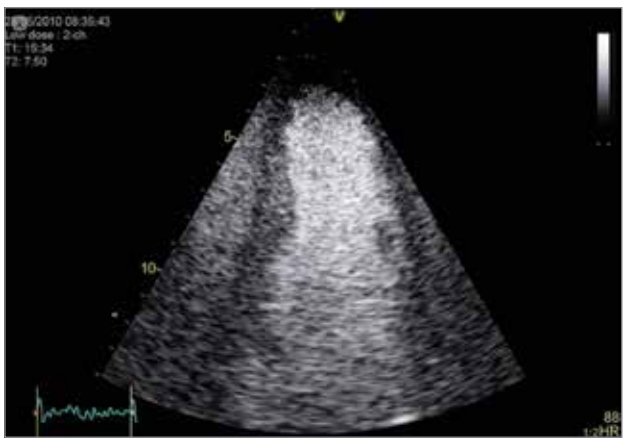


Рис. 6. Контрастная эхокардиография ЛЖ

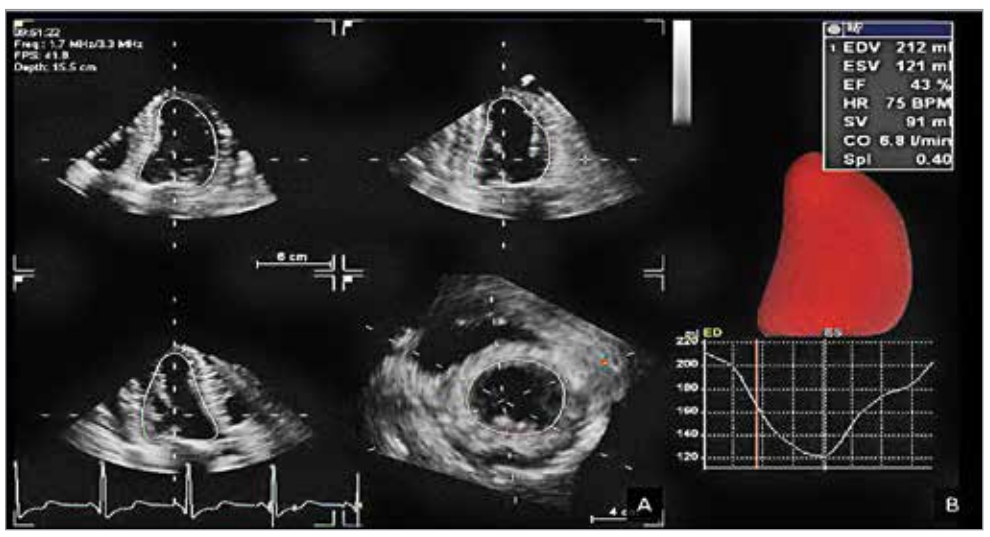


Рис. 7. Оценка ФВ ЛЖ посредством 3D-эхокардиографии

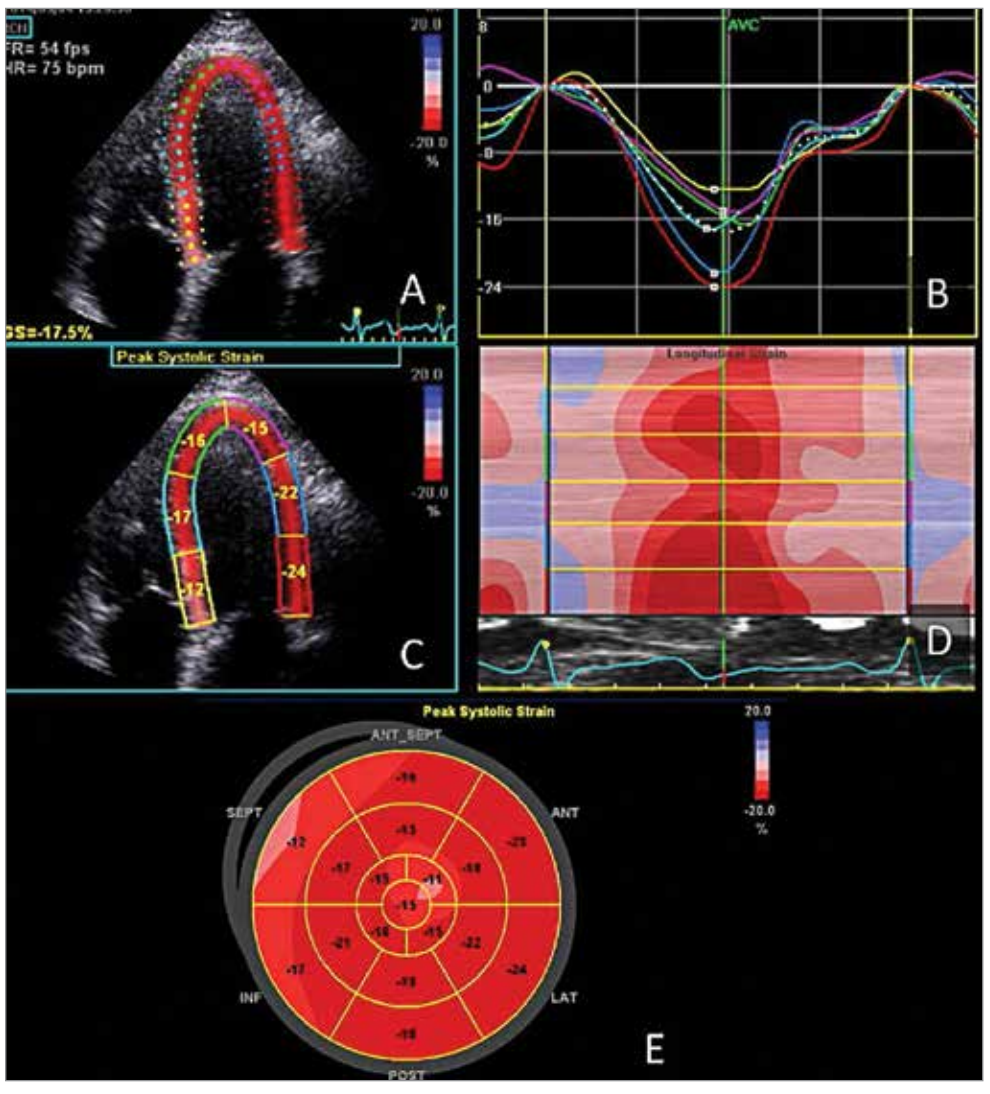


Рис. 8. Оценка функции ЛЖ посредством спекл-трекинг-эхокардиографии

Поскольку определение ФВ ЛЖ находится в пределах такой ошибки измерения, раннее снижение функции ЛЖ, вероятно, можно упустить [11].

Точность исследования можно повысить путем контрастирования полости ЛЖ – с помощью так называемой контрастной эхокардиографии. На рисунке 6 представлена эхограмма ЛЖ при контрастном исследовании, полость ЛЖ заполнена белым (при ультразвуковом сканировании) контрастным веществом, при этом более четко контурируют стенки ЛЖ (черным цветом), в особенности эндокард.

Качество и воспроизводимость исследования значительно повышает трехмерная (3D) эхокардиография, которая лишена недостатков двухмерного исследования и учитывает сегменты, визуализируемые в верхушечной трехкамерной позиции (рис. 7). Измерение ФВ ЛЖ путем трехмерной эхокардиографии является наиболее точным и перспективным методом при адекватном качестве визуализации, однако требует специальных программ постобработки и/или специального датчика [10].

6. Значительно сниженная ФВ ЛЖ. При дилатации полости и сниженной ФВ ЛЖ показатель УО может быть сохранен. Поэтому для оценки тяжести состояния пациентов с выраженной сердечной недостаточностью и сниженной ФВ рекомендуют ориентироваться на абсолютные размеры объемов и их динамику. По данным исследования [3], индексы КДО и КСО тяжелых больных дилатационной кардиомиопатией с низкой ФВ более чувствительны к выраженности сердечной недостаточности, чем показатель ФВ. Таким образом, целесообразно использовать конечные объемы в качестве показателей сердечной недостаточности. Адекватная количественная оценка тяжести сердечной недостаточности должна включать ЧСС (длительность сердечного цикла).

7. ФВ не учитывает продольную деформацию ЛЖ. Продольную деформацию ЛЖ оценивают с помощью спекл-трекинг-эхокардиографии (рис. 8). Принцип метода основан на отслеживании траекторий движения (tracking) в ходе сердечного цикла акустических маркеров миокарда (speckle) в серошкальном двухмерном ультразвуковом изображении с помощью специализированного программного обеспечения.

В результате компьютерной обработки траектории движения акустических пятен получают цифровые значения, графики и диаграммы деформации, а также значения ее скорости (глобальная деформация или глобальный продольный стрейн) и сегментов ЛЖ (региональная деформация или региональный стрейн) [1, 12, 15].

Деформация (S) – это величина, отражающая изменение длины мышечного волокна относительно исходного значения: S (%) = ΔL/L0, где L0 – исходная длина, ΔL – ее изменение. Деформация является положительной при удлинении либо утолщении волокна, отрицательной – при укорочении либо истончении.

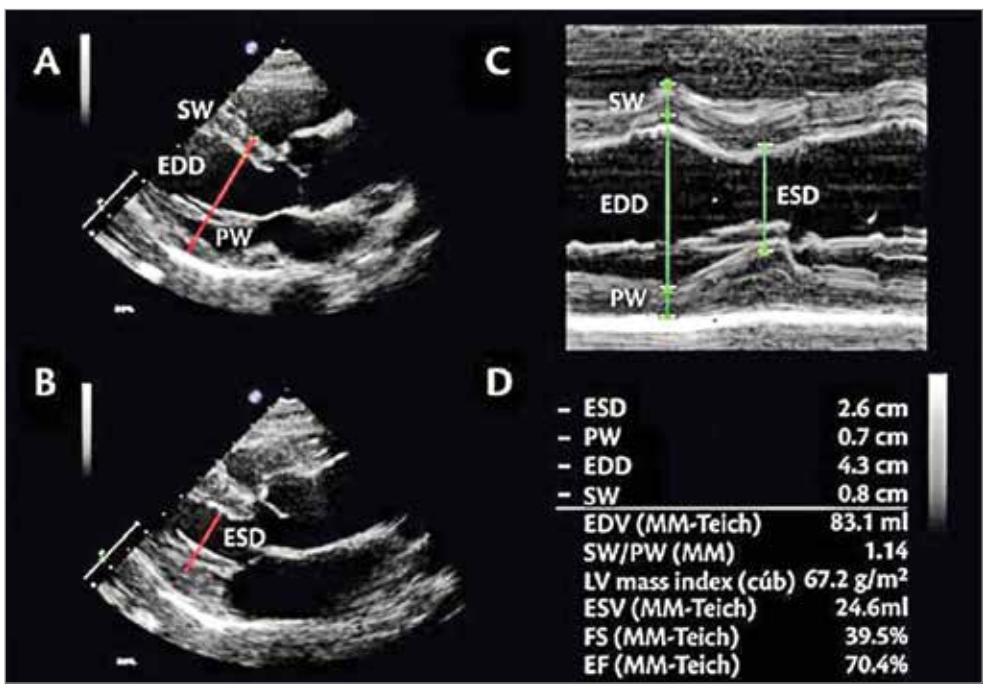


Рис. 9. Измерение линейных размеров ЛЖ в М- и В-режимах

Большинство экспертов придерживаются мнения, что продольное сокращение миокарда ЛЖ фактически отражает его насосную функцию по продольной оси, поэтому снижение данного показателя наступает значительно раньше, чем ФВ ЛЖ [11].

* * *

Существует еще один метод измерения ФВ ЛЖ – оценка по линейным размерам в М- или В-режиме согласно формуле Teichholz (рис. 9). Рассчитывается следующим образом:

КДО = 7 × КДР³/2,4 + КДР

КСО = 7 × КСР³/2,4 + КСР

УО = КДО – КСО

ФВ = УО/КДО × 100%

Этот способ предполагает измерение внутренних размеров ЛЖ (конечно-диастолического и конечно-систолического) и толщины стенок на уровне кончиков створок митрального клапана. В то же время следует отметить, что оценка объемов и массы трехмерных структур по линейным или двухмерным измерениям несовершенна, так как основана на определенных геометрических моделях и допущениях, необходимых для преобразования линейных измерений в объемы [4].

Несмотря на то что расчет ФВ по формуле Teichholz часто используется в практике, оценка систолической функции ЛЖ с помощью линейных измерений некорректна при значительных нарушениях регионарной функции миокарда и не рекомендуется для применения в подобных случаях [5].

Исходя из приведенных данных, будущее оценки систолической функции ЛЖ состоит в совместном использовании и оценке ФВ и глобальной продольной деформации (глобального продольного стрейна).

Список литературы находится в редакции.

Лікування артеріальної гіпертензії та хронічного коронарного синдрому на первинній ланці медичної допомоги

Наприкінці лютого у Львові відбувся симпозіум «Серцево-судинна допомога в практиці сімейного лікаря: діагностика, лікування, профілактика», під час якого учасники ознайомилися із сучасними поглядами на зазначені питання.

Завідувачка кафедри кардіології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор Марина Миколаївна Долженко розглянула основні аспекти лікування пацієнта з артеріальною гіпертензією (АГ) і хронічним коронарним синдромом (ХКС) відповідно до європейських рекомендацій 2018-2019 рр. На початку виступу вона нагадала результати дослідження EUROASPIRE V, яке виявило, що оптимальна антигіпертензивна терапія в Україні призначається приблизно аналогічно іншим проаналізованим країнам (у 71% випадків; середній показник у дослідженні – 78%). Показник контролю артеріального тиску (АТ) у нашій країні становить 65%, тоді як середній рівень включених у дослідження країн є значно нижчим (49%). Утім, увага до контролю АТ має постійно бути пріоритетом сімейних лікарів. Одним із детермінантів успішного досягнення та підтримання цільового рівня АТ є прихильність пацієнта до лікування, котра безпосередньо залежить від комбінації призначених препаратів.

Професор М.М. Долженко проілюструвала свій виступ цікавим клінічним випадком. Пацієнтка Є., 82 роки, скаржилася на головний біль протягом останнього року, підвищення АТ до 160/100 мм рт. ст., кілька гіпертензивних кризів із підвищенням АТ до 180/100 мм рт. ст., відчуття дискомфорту за грудиною, задишку при фізичному навантаженні. Про порушення ритму серця не повідомлялося. Анамнез хвороби: страждає на АГ упродовж останніх 25 років. Сімейний анамнез: мати страждала на АГ, батько помер у 55 років від онкологічного захворювання легень; сестра страждала на АГ, курила. Пацієнтка заперечує куріння, вживання алкоголю. На ногах хворої помітні набряки та синці, що дає змогу припустити наявність хронічної венозної недостатності й навіть тромбозу, а також хронічної серцевої недостатності (СН).

Рекомендаціями щодо рутинного лабораторного обстеження в цьому випадку є визначення гемоглобіну та/або гематокриту, глюкози крові натще та глікованого гемоглобіну, ліпідів крові (загальний холестерин, ліпопротеїни високої та низької щільності, тригліцериди), калію, натрію, сечової кислоти, креатиніну з розрахунком швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), печінкових ферментів. Водночас слід виконати загальний аналіз сечі з мікроскопічним дослідженням осаду; визначити співвідношення альбумін/креатинін.

Із метою оцінки ушкодження органів-мішеней рекомендовано проводити електрокардіографію (ЕКГ) у 12 відведеннях (виявлення гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ) й інших можливих порушень серцевої діяльності, реєстрація частоти серцевих скорочень (ЧСС) і серцевого ритму) та фундоскопію (виявлення гіпертензивної ретинопатії). Для визначення функції нирок застосовується співвідношення альбумін/креатинін і ШКФ.

Основною ЕКГ-ознакою гіпертрофії ЛШ виступає критерій Соколова-Лайона – сума висоти зубця S у відведенні V_1 і зубця R у відведенні V_5 ≥35 мм. Іншими вольтажними критеріями гіпертрофії ЛШ є висота зубця R у відведенні aVL ≥11 мм і сума S у V_3 та R у aVL >28 мм (чоловіки) або >20 мм (жінки). Останній критерій дістав назву «індекс Корнелла».

У 2019 р. було видано нові рекомендації Європейського товариства кардіологів із лікування ХКС. Але слід зазначити, що Асоціація кардіологів України на конгресі у вересні 2019 року залишила термін «ішемічна хвороба серця» (ІХС). Клінічні портрети хворих на ХКС є такими: це особи зі стабільними ангінозними симптомами та/або задишкою; пацієнти з новим епізодом виникнення СН або дисфункції ЛШ і підозрою на ХКС; безсимптомні та симптомні хворі зі стабілізацією симптомів після гострого коронарного синдрому (<1 року тому) чи після нещодавньої реваскуляризації; безсимптомні чи симптомні пацієнти після первинної діагностики або реваскуляризації (>1 року тому); хворі зі стенокардією та підозрою на вазоспастичну чи мікросудинну стенокардію; безсимптомні пацієнти, в яких під час скринінгу було виявлено ХКС.

Біохімічні дослідження в разі ХКС включають повторні вимірювання тропоніну при нестабільному ХКС, розгорнутий загальний аналіз крові, вимірювання креатиніну з оцінкою ШКФ, визначення ліпідного профілю, обстеження щодо цукрового діабету (ЦД) 2 типу (глюкоза, глікований гемоглобін, за потреби – тест толерантності до глюкози). За клінічної підозри на порушення функції щитоподібної залози рекомендується її оцінка.

Еходоплерографія призначається для виключення інших причин стенокардії, визначення відхилень руху ділянок стінки ЛШ, вимірювання фракції викиду з метою стратифікації ризику, оцінки діастолічної функції. У разі непереконливих результатів ехокардіографії може розглядатися проведення магнітно-резонансної томографії серця. За підозри на ХКС без установленого атеросклерозу рекомендовано виконання ультразвукового дослідження (УЗД) сонних артерій.

Отже, стандартний план обстеження пацієнта з АГ та ІХС включає офісне й домашнє визначення АТ; загальні аналізи сечі та крові; біохімічний аналіз крові (креатинін із визначенням ШКФ, сечовина, сечова кислота, електроліти, глюкоза, глікований гемоглобін, ліпідограма, печінкові проби); ЕКГ, холтерівське моніторування ЕКГ; ехокардіографію; ультразвукову доплерографію судин шиї; УЗД нирок і ниркових артерій; офтальмоскопію; аналіз крові на тиреотропний гормон.

Імовірний попередній діагноз у представленому клінічному випадку такий: «Гіпертонічна хвороба II стадії, 2 ступеня, ризик дуже високий. ІХС. Дифузний кардіосклероз. Стабільна стенокардія. СН IIA стадії». Лікарські рекомендації в цьому випадку мають включати дотримання здорового способу життя (обмеження кількості алкоголю до <100 г/тиж, здорове харчування, фізичні навантаження 30-60 хв/добу) та прийом призначених ліків (статин, антитромбоцитарна терапія, β-блокатор (ББ), блокатор кальцієвих каналів (БКК), діуретик, блокатор ренін-ангіотензинової системи – РАС). Стратегію медикаментозної терапії АГ у пацієнтів з ІХС відповідно до сучасних рекомендацій докладно представлено на рисунку 1, а лікування ХКС – у таблиці.

Таблиця. **Лікування ХКС**

Крок	Стандартна терапія	Висока ЧСС (>80 уд./хв)	Низька ЧСС (<50 уд./хв)	Дисфункція ЛШ або СН	Низький рівень АТ
1	ББ або БКК	ББ або недигідропіридиновий БКК	Дигідропіридиновий БКК	ББ	ББ у низькій дозі чи недигідропіридиновий БКК у низькій дозі
2	ББ + дигідропіридиновий БКК	ББ + недигідропіридиновий БКК	Нітрати тривалої дії	Додати нітрати тривалої дії чи івабрадин	Додати нітрати тривалої дії в низькій дозі
3	Додати препарат 2-ї лінії	Додати івабрадин	Дигідропіридиновий БКК + нітрати тривалої дії	Додати інший препарат 2-ї лінії	Додати івабрадин, ранолазин або триметазидин
4	Додати івабрадин, ранолазин або триметазидин				

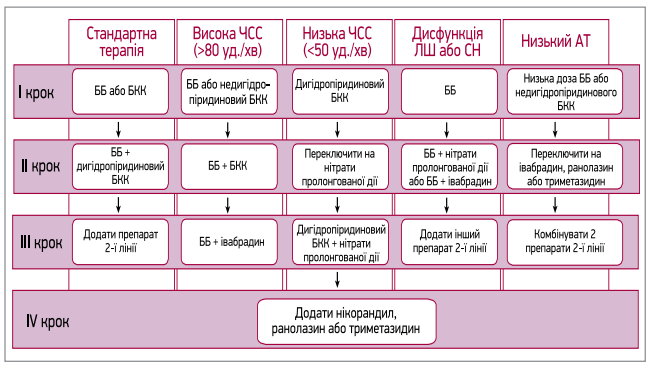


Рис. 1. Медикаментозна терапія ХКС

Рекомендації щодо лікування АГ при ХКС:

1. Рекомендується контролювати офісний АТ до цільових значень систолічного АТ 120-130 мм рт. ст. і 130-140 мм рт. ст. у пацієнтів віком >65 років.
2. Гіпертензивним пацієнтам після інфаркту міокарда рекомендовано призначати ББ та блокатори РАС.
3. Пацієнтам зі стенокардією рекомендовані ББ/БКК.
4. Не рекомендована комбінація інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) і блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА).

Загалом до рекомендацій входять усі 5 класів основних антигіпертензивних препаратів з акцентом на фіксовані комбінації. Патогенетично обґрунтованим є застосування комбінацій БРА валсартану з діуретиком гідрохлортіазидом (**Тіара Дуо**, ПрАТ «Фармацевтична компанія «Дарниця») та валсартану з гідрохлортіазидом і БКК амлодипіном (**Тіара Тріо**®, ПрАТ «Фармацевтична компанія «Дарниця»). Важливо, що для генеричних препаратів **Тіара Дуо** та **Тіара Тріо**® доведена біоеквівалентність референтним оригінальним препаратам валсартану/гідрохлортіазиду та валсартану/гідрохлортіазиду/амлодипіну.

Крім антигіпертензивних засобів, лікування ХКС потребує призначення статинотерапії. У програмі «Доступні ліки» є симвастатин, який зменшує рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності на 30%. Однак більшість пацієнтів із ХКС потребує зниження цього показника на 40-50%, що можливо лише за умови прийому потужніших статинів – розувастатину й аторвастатину. З метою збільшення доступності оптимальної ліпідознижувальної терапії було створено вітчизняний препарат розувастатину **Превентор** (ПрАТ «Фармацевтична компанія «Дарниця»), що характеризується доведеною біоеквівалентністю оригінальному розувастатину, а це значно підвищує його позицію серед аналогічних генеричних засобів.

Слід зауважити, що разом із програмою конференції учасники отримали запрошення стати членами громадської організації «Асоціація серцево-судинної допомоги сімейної медицини», що є гілкою Європейського кардіоваскулярного товариства первинної ланки медичної допомоги (European Primary Care Cardiovascular Society), метою якого є підвищення рівня допомоги хворим кардіоваскулярного профілю сімейними лікарями. Однією з цілей товариства та його вітчизняного аналога є адаптація

рекомендацій із ведення пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) до умов роботи сімейного лікаря. Такі заходи необхідні, оскільки 4 з 10 пацієнтів лікаря первинної ланки мають хвороби серця та судин.

Професор М.М. Долженко надала слухачам рекомендації щодо профілактики інсультів на основі відповідних документів Американської асоціації серця / Американської асоціації інсульту, Європейського товариства кардіологів і Європейського кардіоваскулярного товариства первинної ланки медичної допомоги. Найвагомішими факторами ризику інсультів є АГ, гіперхолестеринемія, куріння, недостатня фізична активність, ожиріння (Straus et al., 2002). Перше питання в онлайн-калькуляторі ризику інсульту – рівень АТ, що підкреслює важливість цього аспекту для цереброваскулярних хвороб.

Цільові показники холестерину ліпопротеїнів низької щільності в останніх рекомендаціях порівняно з попередніми знизилися. Це зумовлює необхідність застосування статинів у максимальній допустимій дозі, а в разі їх неефективності – комбінації статинів з езетимібом або призначення інгібіторів пропротеїнової конвертази субтилізин-кексинового типу 9 (PCSK-9).

Проте ще до призначення фармакотерапії слід звернути увагу хворого на його спосіб життя. Так, фізична активність пов'язана зі зниженням ризику інсульту. Здорові дорослі повинні виконувати аеробні фізичні навантаження середньої/високої інтенсивності принаймні 40 хв 3-4 р/тиж.

Для виявлення людей із підвищеним ризиком інсульту можуть бути корисними збір сімейного анамнезу та скерування пацієнтів із рідкісними генетичними причинами інсультів у родині на генетичне консультування. Результати такого консультування можуть впливати на лікарську тактику (наприклад, може бути доцільним неінвазивний скринінг на незруйновані внутрішньочерепні аневризми в пацієнтів із ≥2 родичами першого ступеня із систолічною АГ або внутрішньочерепними аневризмами). Доцільність цього скринінгу також може бути розглянута в пацієнтів з автосомно-домінантною полікістозною хворобою нирок і наявністю ≥1 родича з аналогічним діагнозом і систолічною АГ або внутрішньочерепною аневризмою. Скринінг загальної популяції з метою запобігання першому інсульту не рекомендований.

Окремою проблемою є ССЗ у комплексі з ЦД. Пацієнтам із ЦД 1 та 2 типу рекомендовано підтримувати АТ на рівні <130/80-120/70 мм рт. ст. Лікування хворих на ЦД статинами дає змогу знизити ризик першого інсульту. Додавання до статинів фібрату не сприяє додатковому зниженню ризику інсультів. Користь аспірину для первинної профілактики інсульту в пацієнтів із ЦД і низьким 10-річним ризиком розвитку ССЗ є невідомою.

Факторами ризику інсульту є похилий вік, неєвропеоїдна раса, жіноча стать, наявність симптоматичних атеросклеротичних бляшок, стеноз судин >70% або його прогресування, виявлення мікроемболій при проведенні транскраніальної доплерографії, внутрішньобляшкові крововиливи, поява неоваскулатури чи тромбів, гемодинамічні ознаки стенозу, екстракраніальний стеноз сонних артерій, відсутність колатерального кровообігу, множинні чи субкортикальні гострі інфаркти, наявність ≥2 уражених судин, ЦД, АГ, дисліпідемії, метаболічного синдрому (Tsivgoulis G. et al., 2018). Цікаво, що фактором ризику інсульту також може бути маса тіла при народженні <2500 г, оскільки в такої дитини менша кількість клубочків у нирках, а це є передумовою дисрегуляції АТ.

Основа лікування АГ у наш час – це фіксована комбінована терапія. На жаль, до програми «Доступні ліки» включено лише монопрепарати, хоча думка всіх експертів одностайна: комбінації необхідні для пацієнтів як із неускладненою АГ (рис. 2), так і з фібриляцією передсердь. В останніх рекомендаціях початковою терапією для хворого на ХКС виступає подвійна комбінація ІАПФ/БРА з ББ або недигідропіридиновим БКК чи комбінація ББ із БКК. У разі неефективності призначається потрійна комбінація ІАПФ/БРА + ББ + дигідропіридиновий БКК / діуретик або ББ + дигідропіридиновий БКК + діуретик (**Tiapa Tpio®**, ПрАТ «Фармацевтична компанія «Дарниця»). Крім того, відповідно до ризику за шкалою CHA_2DS_2-VASc призначаються антикоагулянти (якщо немає протипоказань). Рутинне одночасне застосування ББ разом із недигідропіридиновими БКК не рекомендовано через значний ризик зниження ЧСС.

Розглянувши патогенез АГ та функціонування РАС, можна побачити, що однією з основних ланок підвищення АТ є вазоконстрикція, опосередкована дією

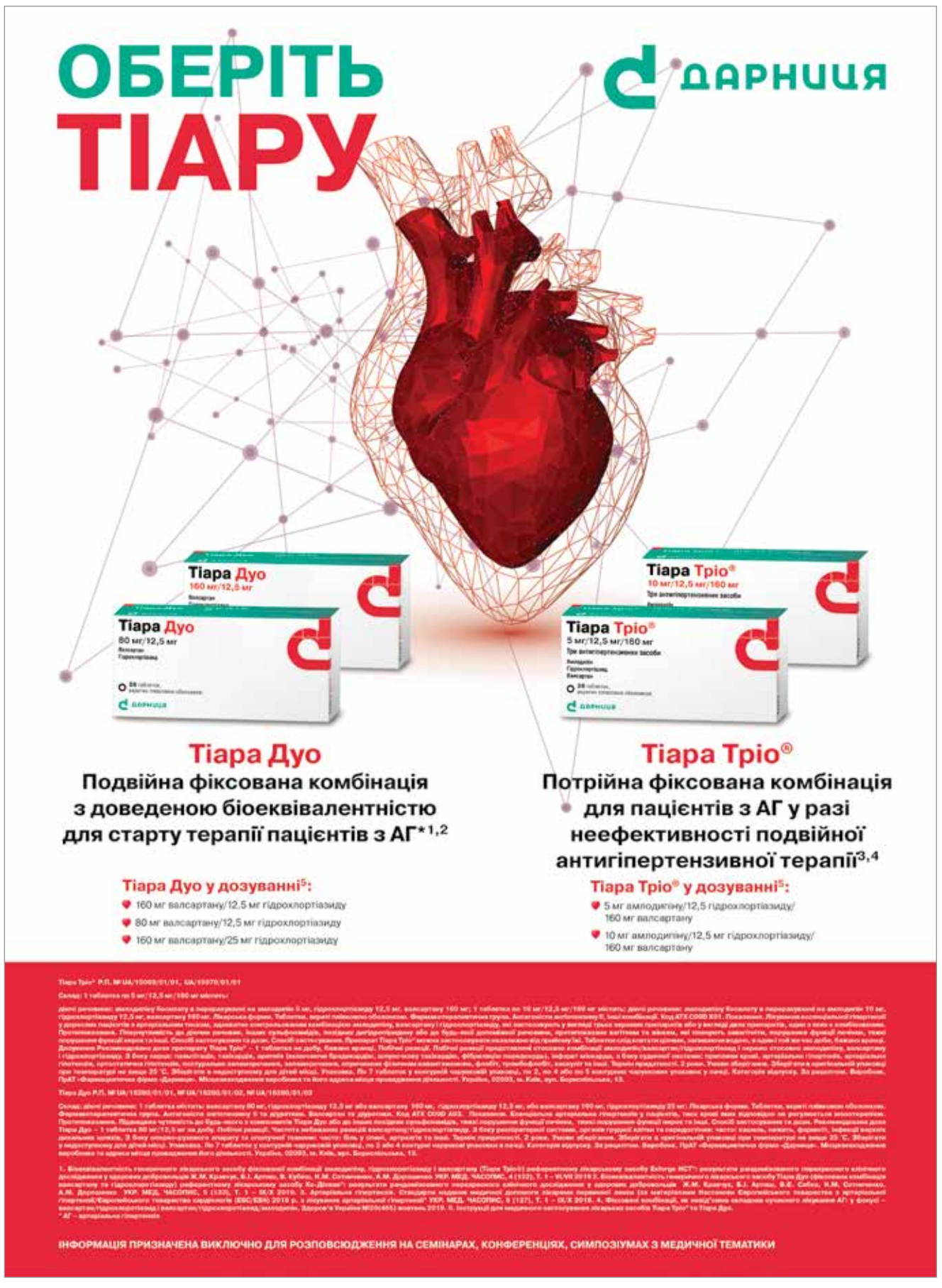
Рис. 2. Медикаментозна терапія неускладненої АГ

ангіотензину II. Це зумовлює застосування блокаторів РАС при АГ. Утім, при включенні в лікування ІАПФ блокується лише ангіотензинперетворювальний фермент, а тканинна хімаза, ендопептидаза та тканинний фактор плазміногену, котрі також здатні перетворювати ангіотензин I на ангіотензин II, залишаються незаблокованими. Повну блокаду всіх шляхів реалізації несприятливих ефектів РАС забезпечують лише БРА, котрі перекривають патогенетичні шляхи на рівні рецепторів.

БРА надзвичайно широко досліджені при різних клінічних станах, у т. ч. при передгіпертензії (TROPHY), стрес-індукованій АГ (STARLET), ЦД із порушенням функції нирок (RENAAL, IDNT, IRMA-2, MARVAL), СН (Val-HeFT, ELITE II), після інфаркту міокарда (OPTIMAAL, VALLANT, VALUE) тощо. У дослідженні VALVACE було показано, що застосування валсартану в дозі 80 мг супроводжується значно меншою частотою рестенозів після реваскуляризації, ніж призначення раміприлу, каптоприлу або еналаприлу (Peters S. et al., 2005). Дослідження ValPrest підтвердило, що валсартан (80 мг) здатен запобігати рестенозам: у групі лікування показник повторного стенозування дорівнював 19,2%, а в групі плацебо – 38,6% (p<0,005). Високі дози валсартану (160-320 мг) є ефективнішими в профілактиці рестенозів. БКК, зокрема амлодипін, також є високоефективними засобами для профілактики інсультів та інфарктів. Наведені дані обґрунтовують доцільність призначення сполучення валсартану й амлодипіну. Валсартан/амлодипін/гідрохлортіазид (**Tiapa Tpio®**, ПрАТ «Фармацевтична компанія «Дарниця») є практично універсальним другим кроком лікування при АГ, у т. ч. із різними коморбідними станами. Біоеквівалентність лікарських засобів **Tiapa Дуо** та **Tiapa Tpio®** оригінальним препаратам дає змогу довіряти цим лікарським засобам щодо показників ефективності та безпеки.

Наприкінці виступу професор М.М. Долженко порівняла призначення різних препаратів кардіоваскулярної спрямованості неврологами, кардіологами та терапевтами, зазначивши, що неврологи недостатньо призначають статини, натомість профілі призначень кардіологів і терапевтів практично не відрізняються.

Підготувала ***Лариса Стрільчук***



Переваги вазодилатуючих β-блокаторів у терапії артеріальної гіпертензії: фокус на небіволол

Стримане ставлення до β-блокаторів як до засобів лікування артеріальної гіпертензії (АГ) поступається місцем новій концепції, суть якої полягає у відданні переваги вазодилатуючим β-блокаторам, які, на відміну від «класичних», здатні ефективно знижувати не тільки периферичний, а й центральний артеріальний тиск. Небіволол* належить до третього покоління β-блокаторів і поєднує найвищу вибірковість блокади β_1-адренорецепторів міокарда з унікальною властивістю посилювати вивільнення оксиду азоту (NO).

Кардіоселективність небівололу пояснює його сприятливий профіль переносимості, вільний від небажаних ефектів, які спричиняли β-блокатори перших поколінь через клінічно значущу взаємодію з β_2-адренорецепторами в різних органах. Ендотелійзалежна вазодилатація дає ще більше переваг для пацієнтів і, як показують нові дослідження, може трансформуватися в покращення клінічного прогнозу [1].

«Некласичний» β-блокатор

β-блокатори були й залишаються одними з основних антигіпертензивних засобів. Але цей клас препаратів неоднорідний. В останній редакції рекомендацій Європейського товариства кардіологів із лікування гіпертензії (2018) експерти закликають до ширшого застосування β-блокаторів третього покоління з вазодилатуючими властивостями. Особливо виділяють небіволол, який чинить сприятливіші ефекти на центральний артеріальний тиск (цАТ), еластичність аорти, ендотеліальну дисфункцію та при цьому має покращений профіль безпеки порівняно з класичними кардіоселективними β-блокаторами.

За результатами серії великих досліджень [2-4] і метааналізів [5-7], β-блокатори другого покоління без вазодилатуючих властивостей, такі як атенолол, метопролол, бісопролол, недостатньо знижували цАТ, серцево-судинний ризик і підвищували ризик виникнення цукрового діабету (ЦД) порівняно з іншими антигіпертензивними засобами.

На зміну їм прийшли препарати третього покоління, зокрема небіволол, який має суттєві відмінності фармакокінетики та фармакодинаміки й тому повністю відповідає всім вимогам до сучасних антигіпертензивних засобів [1, 8].

Небіволол – ефективний антигіпертензивний засіб тривалої дії, тому порушення комплаєнсу пацієнтом не загрожує піковим зростанням тиску: пропуск однієї дози не призводить до значного підвищення АТ [1]. За співвідношенням безпеки й ефективності в досягненні цільового АТ небіволол демонструє суттєву перевагу у своєму класі та не поступається блокаторам рецепторів ангіотензину II (БРА, або сартани).

Метааналіз Van Bortel і співавт. [8] включав результати 12 рандомізованих контрольованих досліджень, у яких небіволол у дозі 5 мг/добу порівнювали з іншими β-блокаторами, лосартаном, ніфедипіном й інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту. За підсумками метааналізу, більше число пацієнтів досягли цільових показників АТ на терапії небівололом, аніж у групах терапії лосартаном, блокаторами кальцієвих каналів, а також порівняно з усіма іншими антигіпертензивними засобами разом. На підставі результатів метааналізу автори віднесли небіволол до «некласичних» β-блокаторів.

Небіволол і центральна гемодинаміка

У низці досліджень було показано, що цАТ є більш достовірним показником серцево-судинного ризику, ніж тиск на плечовій артерії [9]. У кількох дослідженнях, а згодом і в метааналізі C.H. Manisty та співавт. (2013) було показано, що β-блокатори серед інших антигіпертензивних засобів меншою мірою знижували цАТ, незважаючи на досягнення цільового брахіального АТ [10]. Проте небіволол завдяки потужній вазодилатації забезпечує виражене зниження цАТ [11]. Polonia та співавт. [12] встановили, що за здатністю знижувати цАТ небіволол не поступається БРА. Отже, небіволол чинить позитивний вплив на центральну гемодинаміку. Клінічне значення цього ефекту полягає насамперед у зниженні ризику виникнення одного з найбільш небезпечних ускладнень АГ – інсульту.

Небіволол і метаболічний синдром

Протягом тривалого періоду застосування β-блокаторів двох попередніх поколінь у лікуванні АГ з'явилися дані, що ці препарати спричиняють метаболічні порушення й підвищують ризик розвитку ЦД 2 типу [13]. Причиною цього є негативний вплив β-блокаторів на вуглеводний обмін, пов'язаний із їхнім впливом на 2-й і 3-й підтипи β-адренорецепторів підшлункової залози, що призводить до порушень вивільнення інсуліну, посилення глюконеогенезу, погіршення захоплення глюкози периферичними тканинами.

Завдяки кардіоселективності та вазодилатуючим властивостям небіволол вирізняється з-поміж інших β-блокаторів нейтральним, а за висновками деяких авторів – навіть сприятливим, метаболічним профілем [1]. Так, у дослідженні YESTONO за участі понад 2 тис. пацієнтів з АГ [16] небіволол протягом 3 міс не лише відзначився ефективним зниженням АТ, а й покращував більшість метаболічних параметрів, зокрема рівень глюкози натще та ліпідний профіль, істотно знижував рівень глікозильованого гемоглобіну. В іншому дослідженні Ladage та співавт. уже в значно більшій (n=5031) групі пацієнтів із коморбідністю АГ та ЦД 2 типу підтвердили метаболічні переваги небівололу, зокрема перед невазодилатуючими β-блокаторами, що проявлялися в його здатності статистично значущо зменшувати індекс маси тіла [17].

Небіволол оберігає якість життя

Небіволол має покращений профіль безпеки, відмінний від такого класичних β-блокаторів. Серед найчастіших побічних ефектів – головний біль, утомлюваність, парестезії та запаморочення. У високих дозах можливі брадикардія, атріовентрикулярна блокада та синдром Рейно, але ці явища рідкісні порівняно з відповідними показниками для β-блокаторів першого та другого поколінь. Завдяки найвищій у класі кардіоселективності небіволол не чинить таких ефектів, як бронхоспазм, медикаментозно індукована астма й метаболічні порушення. Уже згадуваний метааналіз Van Bortel і співавт. (2008) підтвердив переваги профілю переносимості небівололу порівняно з іншими β-блокаторами, ніфедипіном і лосартаном.

Пацієнти, котрі отримують терапію β-блокаторами, часто скаржаться на швидку втомлюваність від фізичних навантажень. Але це не характерно для небівололу, тому що він, на відміну від метопрололу, не порушує дилатацію прекапілярних судин скелетних м'язів [18], отож лікування цим β-блокатором не завадить повсякденній фізичній активності.

Існують дані про покращення еректильної функції на тлі терапії небівололом, найперше завдяки посиленню синтезу NO. У дослідженні Gur і співавт. [19] частота еректильної дисфункції становила 7,1% у групі метопрололу й лише 1,61% у групі небівололу. Схоже дослідження Aldemir і співавт. [20] виявило протекторний ефект небівололу: тоді як у групі метопрололу відбувалося погіршення еректильної функції, на тлі прийому небівололу пацієнти відзначали стабільність. Згідно з даними дослідження Fogari та співавт. (2001), карведилол зумовлює хронічне погіршення сексуальної активності, натомість валсартан не лише не погіршує, а й навіть може покращити її. Зазначені ефекти небівололу позитивно впливають на якість життя та рішення пацієнта продовжувати терапію.

Небіволол у комбінованій терапії

У 2017 році були оприлюднені нові дослідження небівололу в складі комбінацій з іншими антигіпертензивними препаратами. У дослідженні NEHIS небіволол у комбінації з гідрохлортіазидом забезпечував контроль тиску, еквівалентний такому на тлі прийому комбінації ірбесартану з гідрохлортіазидом, за результатами як офісних, так і домашніх вимірювань АТ у пацієнтів похилого віку з ізольованою систолічною АГ [21].

Нещодавно комбінація небівололу з валсартаном продемонструвала відмінні результати в терапії АГ із відчутним адитивним ефектом компонентів на діастолічний і систолічний АТ. При цьому додавання небівололу до БРА не підвищувало частоту побічних явищ. На підставі результатів низки досліджень фіксована комбінація 5 мг небівололу з 80 мг валсартану була схвалена Управлінням із контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) й виведена на американський ринок [22, 23]. Отже, вибір небівололу для комбінованої терапії АГ визнаний раціональним завдяки високим показникам безпеки й ефективності щодо пропорційного зниження периферичного та центрального тиску.

Покращення ендотеліальної функції та прогнозу

Триває вивчення додаткових ефектів небівололу, зокрема вплив на ендотелій. За даними Duprez і співавт. [24], небіволол покращує еластичність артерій малого калібру в асимптомних пацієнтів із граничними показниками АТ. Такого ефекту не відзначалося в препарату порівняння – класичного β-блокатора атенололу, незважаючи на зіставний антигіпертензивний ефект. Автори дійшли висновку, що небіволол може бути ефективнішим для профілактики майбутніх серцево-судинних подій у пацієнтів із прегіпертензією. Diehl і співавт. [25] довели, що небіволол при тривалому лікуванні АГ покращує ендотеліальну функцію шляхом протидії ендотелін-1-зумовленій вазоконстрикції.

Ендотеліальна дисфункція є визнаним чинником у патогенезі есенціальної гіпертензії й інших серцево-судинних ускладнень. На відміну від інших β-блокаторів, антигіпертензивний ефект небівололу супроводжується впливом на ендотелій, еластичність судин і тромбогенез. Stauffer і співавт. [26] досліджували антитромботичні властивості небівололу й виявили, що постійна терапія небівололом, але не метопрололом, супроводжується підвищенням рівня тканинного активатора плазміногену (tPA) – ключового фактора фібринолізису тромбів. У низці ранніх досліджень [27-29] також було виявлено антитромботичні властивості небівололу, що пов'язували з вивільненням NO. Цей механізм потребує подальшого вивчення, оскільки може мати важливе значення в лікуванні пацієнтів з АГ на тлі ішемічної хвороби серця чи серцевої недостатності, котрі поживтєво отримують політерапію з антитромботичними засобами. Так, у дослідженні Ignjatovic і співавт. (2015) пацієнти з ішемічною хворобою серця на подвійній антиагрегантній терапії, котрі використовували небіволол, мали значно нижчі рівні агрегації тромбоцитів, індукованої залишковою АДФ, порівняно з вихідним рівнем, аніж пацієнти, котрі використовували бісопролол.

З'являються докази того, що сприятливі ефекти небівололу реалізуються в покращення прогнозу пацієнтів. У ретроспективному дослідженні [30] протягом року вивчали катамнез понад 80 тис. пацієнтів із неускладненою АГ, які в умовах первинної практики приймали в режимі монотерапії різні β-блокатори. Було встановлено, що ризик госпіталізацій із серцево-судинними подіями істотно нижчий при лікуванні небівололом порівняно з β-блокаторами без вазодилатуючих властивостей. Комбінована кінцева точка – госпіталізація з інфарктом, інсультом, стенокардією чи серцевою недостатністю – реєструвалася на 68% рідше в когорті небівололу порівняно з атенололом і вдвічі рідше порівняно з метопрололом.

Висновки

1. В останніх настановах Європейського товариства кардіологів із лікування гіпертензії рекомендується вибір небівололу на підставі доказів більш сприятливих ефектів на цАТ, еластичність судин, ендотеліальну дисфункцію, а також покращеного профілю безпеки порівняно з класичними β-блокаторами.
2. Переваги профілю переносимості небівололу особливо відчутні для пацієнтів із супутніми захворюваннями, такими як ЦД 2 типу, метаболічний синдром, а також для чоловіків.
3. Ендотелійзалежні ефекти небівололу можуть трансформуватися в профілактику серцево-судинних подій.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував ***Андрій Петренко***

** Небіволол представлений на ринку України під торговою назвою Небілет (компанія «Берлін-Хемі»). – Прим. ред.*

Інсульт як один із найбільших медико-соціальних викликів сьогодення

Актуальність проблеми мозкового інсульту пояснюється високою частотою захворювання, тяжкими наслідками та недостатньою ефективністю лікування. У глобальному масштабі інсульт зумовлює близько 6-6,5 млн летальних наслідків і за питомою вагою в структурі смертності поступається лише ішемічній хворобі серця.

Інсульт – провідна причина стійкої втрати працездатності та здатності до самообслуговування в повсякденному житті. У 2017 році Європейським альянсом боротьби з інсультом (SAFE) спільно з Європейською організацією інсульту (ESO) було виконано всебічний огляд цієї проблеми. За результатами їхнього звіту «Тягар інсульту в Європі», до 2035 року через старіння населення очікується зростання кількості випадків інсульту на 34%.

В Україні, згідно з даними Центру громадського здоров'я МОЗ України, щороку стається 100-110 тис. інсультів, 30-40% хворих помирають у перші 30 днів після церебральної катастрофи, до 50% – упродовж першого року від початку захворювання; 20-40% пацієнтів, які вижили, стають залежними від сторонньої допомоги (12,5% первинної інвалідності), до повноцінного життя повертаються лише близько 10%. Відповідно до наведених у профільному уніфікованому клінічному протоколі медичної допомоги статистичних показників, захворюваність на ішемічний інсульт в Україні становить 280-290 випадків на 100 тис. населення та перевищує середній показник у розвинених країнах Європи (200 випадків на 100 тис. населення). За даними МОЗ, у 2015 році в Україні було офіційно зареєстровано 96 319 інсультів (274,1 випадку на 100 тис. населення), у 2016 році – 97 805 (279,6 випадку на 100 тис. населення), у 2017 році – 96 978 (278,7 випадку на 100 тис. населення). Унаслідок мозкового інсульту в Україні щороку помирають 40-45 тис. осіб (понад 87 випадків смерті на 100 тис. населення). У Європі цей показник набагато нижчий – 37-47 випадків на 100 тис. населення.

Типові прояви інсульту

- Раптове порушення чіткості зору в одному чи в обох очах
- Раптове запаморочення, втрата координації рухів, нудота, блювання, іноді зомління
- Раптове порушення мовлення: людина не може говорити чи не розуміє того, що їй кажуть
- Раптовий інтенсивний головний біль («найжахливіший у житті», за словами багатьох пацієнтів з інсультом)
- Раптова слабкість, заніміння, параліч половини тіла або обличчя, руки, ноги
- Раптова втрата контролю над кінцівками: неможливо одночасно підняти обидві руки

	У світі	В Україні
Стається один інсульт	що 2 секунди (близько 17 млн на рік)	що 4 хвилини (близько 140 тис. на рік)
Одна людина помирає	що 10 секунд (близько 6,5 млн на рік)	що 10 хвилин (близько 50 тис. на рік)
Живуть із наслідками інсульту	26 млн осіб	кілька сотень тисяч

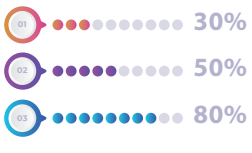
Джерело: Центр громадського здоров'я МОЗ України.

Джерело: Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги при ішемічному інсульті.

У **30%** випадків інсульт призводить до **смерті** пацієнта

У **50%** випадків інсульт призводить **до інвалідизації**

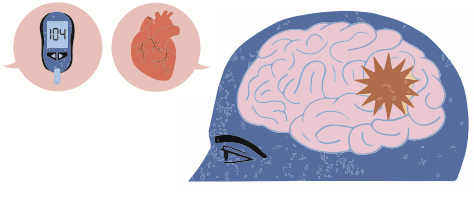
80% випадків інсульту **можна запобігти**



Джерело: Центр громадського здоров'я МОЗ України.

При зниженні систолічного артеріального тиску лише на 2 мм рт. ст. **ризик смерті** від інсульту **зменшується**

на 7-10%



Джерело: European Stroke Organisation. Neal B. et al., 2010; He J. et al., 2017.

Які симптоми можуть свідчити про ризик розвитку інсульту в майбутньому?

Одним із ранніх проявів, який може свідчити про високий ризик інсульту, є транзиторна ішемічна атака (ТІА). Це стан, при якому раптово виникають порушення мови, слабкість м'язів кінцівки з одного боку тіла, що зберігаються деякий час, а потім зникають із відновленням усіх функцій. Залежно від тяжкості ТІА може тривати від декількох хвилин до години. Таке транзиторне порушення кровообігу головного мозку може свідчити про потенційну загрозу інсульту. Слід пам'ятати, що так само, як і інсульт, ТІА є невідкладним станом і потребує відповідної медичної допомоги.

Як можна запобігти інсульту?

Для забезпечення ефективної профілактики інсульту необхідно оцінити індивідуальний профіль ризику. До заходів, які можуть знижувати ризик інсульту, належать контроль артеріального тиску, зниження рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності, контроль рівня глюкози, підтримання нормальної маси тіла, збалансоване харчування, дозована фізична активність, відмова від куріння.

Чому в жінок захворюваність і смертність, пов'язані з інсультом, вищі, ніж у чоловіків?

Це пояснюється багатьма факторами. Ризик розвитку інсульту підвищується при вагітності, прееклампсії, застосуванні протизаплідних препаратів, замісній гормональній терапії та фібриляції передсердь. У жінок молодого віку мігрені з аурою можуть бути асоційовані з підвищеним ризиком інсульту. Відомо також, що ризик інсульту підвищується з віком, а в жінок середня тривалість життя більша, ніж у чоловіків.

Чому інсульт молодшає?

Здоров'я людини значною мірою пов'язане зі способом життя. Куріння, зловживання алкоголем, надмірна вага, гіподинамія – це основні чинники, що підвищують ризик інсульту. Якщо в молодому віці, наприклад у 20 років, у житті людини присутні зазначені фактори, то, цілком імовірно, вже за 10 років у неї трапиться інсульт. Із віком ризик інсульту зростає. Утім, інсульт не можна вважати виключно хворобою похилого віку, адже випадки інсульту трапляються навіть у немовлят на першому році життя.

Як диференціювати інсульт і невралгію?

Інсульт – це ураження центральної нервової системи, а саме головного та спинного мозку. Невралгія – це ураження окремого периферичного нерва. При інсульті порушується робота однієї з частин тіла, хворий починає погано говорити. Прояви невралгії включають різкий біль у певній частині тіла без порушення її функції.

Підготувала ***Надія Тарас***

- Європейські стандарти GMP та швейцарський контроль їх дотримання[1]
- Бренд №1 протягом 12 років[2]
- Переможець премії «Панацея» в номінації «Препарат року» 2016, 2017, 2019[3]

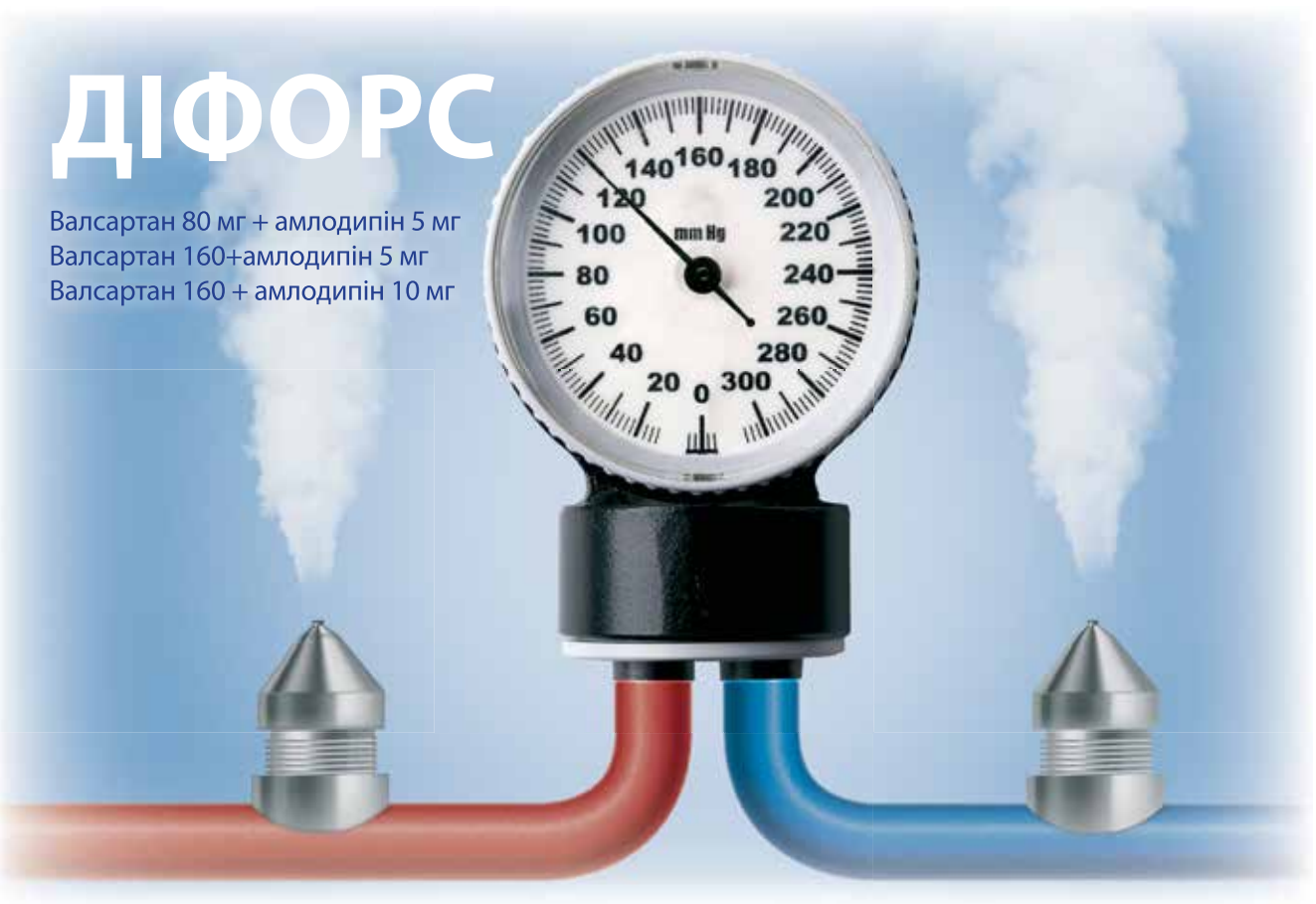
ШВЕЙЦАРСЬКА ГАРАНТІЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПІДТВЕРДЖЕНА ДОСВІДОМ

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу ДІОКОР 80 ДІОКОР 160 (DIOCOR 80) (DIOCOR 160) Р.с. UA/8318/01/02, UA/8318/01/01. Діюча речовина: валсартан, гідрохлоротіазид; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить: 80 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду (Діокор 80) або 160 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду (Діокор 160). Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину **II**. Валсартан та діуретики. Код АТХ С09D А03. Фармакологічні властивості. Діокор **–** антигіпертензивний препарат, до складу якого входять антагоніст рецепторів ангіотензину **II** і тіазидний діуретик. Валсартан **–** активний та специфічний антагоніст рецепторів ангіотензину **II**, призначений для внутрішнього застосування. Він діє вибірково на рецептори підтипу АТ1, які відповідають за ефекти ангіотензину **II**. У пацієнтів із гіпертензією препарат спричиняє зниження артеріального тиску, не впливаючи при цьому на частоту пульсу. Точкою дії тіазидних діуретиків є корковий відділ дистальних звивистих ниркових канальців, Внаслідок діуретичної дії спостерігається зменшення об'єму циркулюючої крові, у результаті чого підвищується активність реніну, секреція альдостерону, виведення з сечею калію і, отже, зниження концентрації калію у сироватці крові. Показання. Артеріальна гіпертензія у пацієнтів, для яких неефективна монотерапія. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого із компонентів препарату та до інших лікарських засобів, що є похідними сульфонаміду. Тяжкі порушення функції печінки, біліарний цироз і холестаз. Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв), анурія. Рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіперкальціємія, симптоматична гіперурикемія. Вагітні та жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Одночасне застосування антагоністів рецепторів ангіотензину, включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту з аліскіреном пацієнтам з цукровим діабетом або з порушенням функції нирок (швидкість гломерулярної фільтрації (ШГФ) < 60 мл/хв/1,73 м2). Побічні реакції. Тахікардія, артеріальна гіпотензія, васкуліти. нейтропенія, тромбоцитопенія, головний біль, запаморочення, гіпестезія, парестезія, синкопе, безсоння, сонливість, шум/дзвін у вухах, вертиго, середній отит,порушення зору, назофарингіт, кашель, закладеність носа, бронхіт, гострий бронхіт, біль у грудях, задишка, фаринголарингеальний біль, синусит; діарея, абдомінальний біль, диспепсія, сухість у роті, гастроентерит, нудота, гіперкаліємія, зневоднення, полакіурія, підвищене потовиділення, висипання, свербіж; реакція гіперчутливості/алергії, включаючи сироваткову хворобу, біль у спині, артралгія, судоми м'язів, розтягнення м'язів, біль у шиї, біль у кінцівках, розтягнення зв'язок, міалгія, артрит, стомленість, нервозність, астенія, підвищення температури, вірусні інфекції, набряк, периферичний набряк, ангіоневротичний набряк, гіпокаліємія, гіпонатріємія, підвищення рівнів білірубіну, креатиніну і азоту сечовини, зниження рівня гемоглобіну та показника гематокриту (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом.
1. Внутрішня інформація компанії Асіно-Україна. **2.** PharmExplorer, Ukraine Q3 2008 **–** Q2 2019. **3.** Panaceja.ua.

ТОВ «Асіно-Україна» | Україна | 03124 | м. Київ | бульвар В. Гавела, 8 |
тел.: +38 (044) 281-23-33 | www.acino.ua

acino

UA-DIOC-IMI-082019-010



- Ефективно знижує тиск при артеріальній гіпертензії [1]
- Забезпечує високу органопротекторну дію [2]
- Не має ефекту «вислизання»[3]

ПОДВІЙНА ПРОТИДІЯ ТИСКУ

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу ДІФОРС 80, ДІФОРС 160, ДІФОРС XL (DIFORS 80) (DIFORS 160) (DIFORS XL). Діючі речовини: амлодипіну бесілат та валсартан; 1 таблетка містить амлодипіну бесілату 6,94 мг у перерахуванні на амлодипін 5 мг та 80 мг валсартану або амлодипіну бесілату 6,94 мг у перерахуванні на амлодипін 5 мг та 160 мг валсартану, або амлодипіну бесілату 13,88 мг у перерахуванні на амлодипін 10 мг та 160 мг валсартану. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину **II**. Код АТХ С09D В01. Фармакологічні властивості. Діфорс містить два антигіпертензивні компоненти з додатковими механізмами контролю артеріального тиску у пацієнтів з есенціальною гіпертензією: амлодипін належить до класу антагоністів кальцію, а валсартан **–** до класу антагоністів ангіотензину **II**. Комбінація цих інгредієнтів проявляє адитивний антигіпертензивний ефект, знижуючи артеріальний тиск більшою мірою, ніж кожен із компонентів окремо. Показання. Есенціальна гіпертензія у пацієнтів, артеріальний тиск яких не регулюється за допомогою монотерапії амлодипіном або валсартаном. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної субстанції, похідних дигідропіридину або до будь**-** якого з компонентів препарату. Тяжкі порушення функції печінки, біліарний цироз печінки або холестаз. Тяжкі порушення функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв/1,73 м2). Протипоказано пацієнтам, які перебувають на діалізі. Протипоказане одночасне застосування антагоністів рецептора ангіотензину (АРА), включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) з аліскіреном пацієнтам із цукровим діабетом або порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв/1,73 м2). Вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Тяжка гіпотензія. Шок (включаючи кардіогенний шок). Обструкція вивідного тракту лівого шлуночка (наприклад, гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія і стеноз аорти тяжкого ступеня). Гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда. Побічні реакції. Назофарингіт, грип, гіпокаліємія, головний біль, набряки, набряк м'яких тканин, набряк обличчя, периферичний набряк, підвищена втомлюваність, почервоніння обличчя, припливи, астенія, гіперемія, блювання, сонливість, запаморочення, відчуття серцебиття, абдомінальний біль, нудота, припухлість щиколотки (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. ТОВ «Фарма Старт».
1. Trenkwalder P., Schaetzl R., Borbas E et al. Combination of amlodipine 10 mg and Valsartan 160 mg lowers blood pressure in patients with hypertension not controlled by an ACE inhibitor CCB combination // Blood Press. 2008. № 2. P. 13-21.
2. А.А. Бова Место антагонистов рецепторов ангиотензина II в клинической практике Медицинские новости. **–** 2009. **–** №6. **–** С. 11-15. Dzau V, Arch Intern Med 153 (1993). **3.**Biollaz J, et al. J Cardiovasc Pharmacol. 1982;4(6):966-972.

ТОВ «Асіно-Україна» | Україна | 03124 | м. Київ | бульвар В. Гавела, 8 |
тел.: +38 (044) 281-23-33 | www.acino.ua

acino

UA-DIFO-IMI-082019-005

Дж. Мансія, Ф. Реа, Дж. Коррао, Ґ. Ґрассі, Італія

Подвійні фіксовані комбінації як стартова антигіпертензивна терапія

Дж. Мансія

На сьогодні загальновизнано, що найважливішою проблемою лікування артеріальної гіпертензії (АГ) є низький контроль артеріального тиску (АТ) у реальній практиці. Цільових рівнів АТ <140/90 мм рт. ст. досягають лише 15-20% загальної світової популяції хворих на АГ; серед осіб, які потребують нижчих цільових рівнів (а такі пацієнти становлять досить велику частку хворих на АГ), показник контролю АТ ще гірший. Недосягнення цільових рівнів АТ асоціюється зі значним підвищенням ризику кардіоваскулярних подій і смерті; низька частота контролю АТ є головним поясненням того, чому АГ залишається провідною причиною смерті у світовій популяції. Своєю чергою, основними перешкодами успішному контролю АТ є низька прихильність до лікування й терапевтична інертність.

Стратегії, що ґрунтуються на монотерапії

Нині доступна велика кількість антигіпертензивних препаратів, здатних ефективно знижувати АТ. У клінічних дослідженнях при застосуванні в монотерапії чи в комбінації ці препарати можуть контролювати АТ у переважної більшості пацієнтів з АГ, крім 5-10% осіб із резистентною АГ. Отже, проблема незадовільного контролю АТ у реальному житті зумовлена не відсутністю ефективних препаратів, а іншими факторами, що заважають реалізації терапевтичного потенціалу ліків. Як наголошується в чинних рекомендаціях Європейського товариства кардіології та Європейського товариства гіпертензії (ESC/ESH, 2018), найважливішим таким фактором можуть бути стратегії лікування, рекомендовані в минулому, через їх фокусування на стартовій монотерапії.

⇨ **Монотерапія з підвищенням дози.** Перші настанови з лікування АГ, створені наприкінці 1970-х – на початку 1980-х років, радили повністю використовувати АТ-знижувальний потенціал монотерапії шляхом поступового підвищення дози початково призначеного препарату, аж поки АТ більше не знижуватиметься. Утім, на сьогодні доведено, що поступове підвищення дози препарату хоча й може дещо посилити зниження АТ, але при цьому значно збільшує ймовірність побічних ефектів, особливо при застосуванні діуретиків, β-блокаторів або блокаторів кальцієвих каналів. Оскільки, по-перше, побічні ефекти є найчастішою причиною припинення лікування, а по-друге, припинення лікування асоціюється з підвищенням кардіоваскулярного ризику, ця терапевтична стратегія вже не розглядалася в подальших настановах і сьогодні не застосовується у веденні АГ навіть в окремих групах пацієнтів.

⇨ **Послідовна монотерапія.** Формально послідовна монотерапія ніколи не рекомендувалася настановами, але часто використовувалась як початкова стратегія в клінічній практиці. Вона полягає в переведенні з одного препарату в монотерапії на інший у намаганнях знайти один лікарський засіб, який контролюватиме підвищений АТ. Це має певний сенс, оскільки в окремого пацієнта ступінь зниження АТ може відрізнятися для різних класів препаратів. Окрім того, зміна однієї монотерапії іншою може знадобитися в разі виникнення серйозних (а в деяких хворих – навіть легких) побічних ефектів на початково призначений препарат. При цьому послідовна монотерапія потребує багато часу, що може непокоїти пацієнта, зумовлювати втрату довіри до лікаря та, зрештою, припинення лікування. До того ж немає різниці, який препарат або доза препарату застосовуються, – монотерапія не здатна контролювати АТ у багатьох пацієнтів з АГ, її ефективність особливо обмежена у важливих групах пацієнтів, як-от хворі з ізольованою систолічною гіпертензією, ураженням органів-мішеней або цукровим діабетом. Отже, широке застосування стратегії послідовної монотерапії може бути значущою причиною поганого контролю АТ у реальній практиці.

⇨ **Покрокова стратегія.** Початкова монотерапія з подальшим додаванням другого, третього або навіть четвертого чи п'ятого препарату, відома як покрокова терапія, була головною терапевтичною стратегією, рекомендованою настановами з АГ упродовж останніх двохтрьох десятиліть. Ця стратегія має чітке патофізіологічне підґрунтя: по-перше, АГ майже завжди розвивається внаслідок дії декількох факторів, а по-друге, АТ регулюється багатьма механізмами (нервовими, гуморальними, локальними), що працюють узгоджено або один проти одного для зміни чи підтримання певного рівня АТ. Цим пояснюється той факт, що комбінована терапія препаратами різних класів є значно ефективнішою, ніж застосування засобів одного класу. За результатами клінічних досліджень, на монотерапію відповідають лише 40% пацієнтів (і тільки 30% досягають контролю АТ), на 2 препарати – 75-80%, на ≥3 препарати – 90-95% хворих. Проблема полягає в тому, що в контрольованих умовах клінічних досліджень забезпечується висока прихильність до призначеного лікування (й низька терапевтична інертність) у разі покрокової стратегії, що дуже відрізняється від реальної практики. Про важливу роль терапевтичної інертності свідчать дані про те, що в США та країнах Європи більшість пацієнтів з АГ залишаються на монотерапії, що суперечить сучасній рекомендації щодо необхідності комбінованої терапії в 3 із 4 пацієнтів для досягнення контролю АТ.

Комбінована терапія як початкова стратегія

Американські рекомендації 2003 року та європейські рекомендації 2007 року радили початкове призначення 2 антигіпертензивних препаратів лише певним категоріям пацієнтів. Також зазначалося, що застосування комбінованої терапії вже на старті забезпечує більш своєчасний захист у пацієнтів, у яких високий або дуже високий кардіоваскулярний ризик може призводити до виникнення ранніх кардіоваскулярних подій.

Настанови з лікування АГ, нещодавно опубліковані в США та Європі, розширили ці рекомендації й тепер радять розпочинати лікування з комбінації 2 препаратів у більшості пацієнтів з АГ. Це ґрунтується на нових доказах, згідно з якими початкова комбінована терапія не лише збільшує часове вікно для захисту пацієнтів із високим кардіоваскулярним ризиком, а й має додаткові короткочасні та довгострокові переваги в загальній популяції хворих на АГ. Початкове застосування 2 антигіпертензивних препаратів дає змогу швидше знизити АТ із меншою варіабельністю відповіді між пацієнтами, легше титрувати дози, є зручнішим і частіше досягає успіху. Проте найважливішими є отримані докази, що початкова комбінована терапія забезпечує вирішальні довгострокові переваги в гіпертензивній популяції загалом, зокрема частіше досягнення цільових рівнів АТ через 1 рік від початку лікування та значно нижчу частоту припинення лікування порівняно з монотерапією. Швидша відповідь АТ на початкову комбіновану терапію, ймовірно, пов'язана з позитивним психологічним впливом на пацієнтів, що може підвищувати їхню вмотивованість до продовження лікування. Своєю чергою, довгострокове підвищення прихильності до антигіпертензивної терапії асоціюється з прогресивним зменшенням ризику кардіоваскулярних і цереброваскулярних подій, тобто з покращенням прогнозу.

Нещодавно в італійському дослідженні було продемонстровано, що стартова двокомпонентна комбінована терапія ефективно долає терапевтичну інертність. Якщо пацієнтам початково призначали один антигіпертензивний препарат, монотерапія залишалася найчастішим варіантом протягом 3-річного періоду спостереження. Натомість у разі стартового призначення двокомпонентної комбінованої терапії через 3 роки більшість пацієнтів продовжували отримувати комбіновану терапію, що супроводжувалося кращим контролем АТ.

Ще одним важливим питанням є те, чи має початкова двокомпонентна комбінація призначатися у вигляді окремих препаратів або фіксованої комбінації. Є думка, що фіксовані комбінації менш гнучкі в титруванні дози. Проте у великій кількості досліджень було показано, що зменшення кількості таблеток, які пацієнт мусить приймати щодня, асоціюється з покращенням прихильності до лікування незалежного від вихідного кардіоваскулярного ризику, тривалості терапії, супутніх захворювань і віку пацієнта. Ці безперечні докази пояснюють, чому всі сучасні рекомендації віддають перевагу фіксованим комбінаціям. Зокрема, настанови ESC/ESH 2018 року для початкового лікування АГ рекомендують призначати двокомпонентні комбінації в одній таблетці з огляду на широку доступність таких комбінацій (приміром, блокатор ренін-ангіотензинової системи + блокатор кальцієвих каналів) із різними дозами компонентів, що покращує гнучкість терапії.

Нещодавно були опубліковані результати 3 досліджень, які використовували медичну базу даних 10 млн жителів Ломбардії (адміністративна область на півночі Італії. – *Прим. ред.*), а отже, вивчали це питання в умовах реальної практики. Виявилося, що серед 2 млн хворих, які перебували на антигіпертензивній терапії, найнижча частота кардіоваскулярних подій спостерігалася в пацієнтів, які розпочинали та продовжували лікування двокомпонентною комбінацією. Це забезпечило зниження ризику госпіталізації з приводу ішемічної хвороби серця, інсульту й серцевої недостатності на 20% порівняно з пацієнтами, котрим початково призначали монотерапію (навіть якщо потім їх переводили на комбіноване лікування).

Отож призначення подвійної комбінації вже на початку антигіпертензивної терапії є раціональною стратегією й рекомендується сучасними міжнародними настановами. Порівняно зі стартовою монотерапією така стратегія має важливі клінічні переваги, серед яких ефективніший контроль АТ і більше зменшення ризику кардіоваскулярних подій. Застосування фіксованих комбінацій замість призначення окремих препаратів сприяє подоланню терапевтичної інертності, значно покращує прихильність пацієнтів до лікування, а отже, й довгостроковий прогноз.

Обґрунтування початку лікування АГ з подвійної фіксованої комбінації

- Кращий гіпотензивний ефект порівняно з монотерапією
- Вираженіша залежність ефективності лікування від дози
- Відсутність (або дуже незначне) підвищення епізодів гіпотензії
- Вища ймовірність досягнення контролю АТ
- Краща прихильність пацієнтів до лікування
- Зменшення терапевтичної інертності

КОМЕНТАР ЕКСПЕРТА

О.М. Радченко, д.м.н., професор, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького:

– Двокомпонентну антигіпертензивну терапію як початкове лікування сьогодні розглядають як основану стратегію для більшості пацієнтів з уперше діагностованою АГ. При цьому перевагу віддають саме фіксованим комбінаціям, які забезпечують кращий комплаєнс і є зручнішими в застосуванні.

Раціональні комбінації для початкового лікування складаються з блокатора ренін-ангіотензинової системи (інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) або блокатора рецепторів ангіотензину II – БРА) та недигідропіридинового блокатора кальцієвих каналів, зазвичай амлодипіну, чи діуретика, як правило, гідрохлортіазиду.

На сьогодні доведено, що ІАПФ і БРА (сартани) мають однакову клінічну ефективність стосовно зниження ризику кардіоваскулярних подій і нефропротекції, але БРА не мають ефекту вислизання та краще переносяться: при їх застосуванні ймовірність побічних ефектів подібна до такої плацебо. Натомість ІАПФ часто спричиняють появу сухого кашлю, через який багато пацієнтів відмовляються від лікування. Відповідно до сучасних міжнародних рекомендацій, БРА слід розглядати не як альтернативу, а як рівноцінну заміну ІАПФ із кращою переносимістю як додатковою перевагою.

Прикладами двокомпонентних комбінацій, які можуть застосовуватися для початкового й подальшого лікування АГ, є валсартан + амлодипін (Діфорс) і валсартан + гідрохлортіазид (Діокор), доступні в різних дозуваннях. Валсартан покращує переносимість амлодипіну (зменшується частота набряків) і протидіє зниженню сироваткового рівня калію, котре може зумовити гідрохлортіазид. Ці корисні фармакодинамічні взаємодії, а також супутні захворювання пацієнта варто враховувати, обираючи між двома фіксованими комбінаціями.

Стаття друкується в скороченні.

Список літератури знаходиться в редакції.

Mancia G., Rea F., Corrao G., Grassi G. Two-drug combinations as first-step antihypertensive treatment. Circ. Res. 2019 Mar 29; 124 (7): 1113-1123.

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

UA-DIFO-PUB-042020-006

Індекс здоров'я. Україна – 2019

Із метою відстеження позитивних і негативних тенденцій у системі охорони здоров'я з погляду громадян, а також впливу впровадження медичної реформи на досвід і задоволеність населення вже 4 роки поспіль проводиться щорічне Всеукраїнське дослідження «Індекс здоров'я. Україна», засноване Міжнародним фондом «Відродження», Київським міжнародним інститутом соціології та Школою охорони здоров'я Національного університету «Києво-Могилянська академія» за прототипом європейського дослідження індексу споживачів охорони здоров'я (Euro Health Consumer Index). Дизайн дослідження враховував трансформацію системи охорони здоров'я в Україні, зміну принципів фінансування, запровадження нових програм. Розрахунок ведеться на основі даних соціального опитування. Презентація результатів Всеукраїнського дослідження «Індекс здоров'я. Україна – 2019» відбулася 26 лютого в Українському кризовому медіацентрі. За період дослідження (2019 рік) опрацьовано понад 10 тис. інтерв'ю (від 400 респондентів із кожної області України).

У 2019 році загальноукраїнське значення «Індекс здоров'я. Україна» становить 63 бали, що практично не відрізняється від значень 2018 та 2017 років (62 бали), тоді як у базовому 2016 році індекс дорівнював 56 балам. Найвищим є цьогорічний показник для Волинської області (73 бали), котра впродовж попередніх років перебувала в середині списку. Найбільш сталий і позитивний результат демонструє Луганська область, адже протягом усіх 4 років вона трималася в трійці лідерів за показником індексу в регіональному розрізі. Найменше балів індексу отримала Миколаївська область, яка у 2016 та 2017 роках посідала друге й перше місця серед усіх областей за загальним показником індексу.

В аспекті динаміки лише для 4 регіонів значення індексу скоротилося за останній рік: Харківська (-12 балів), Миколаївська (-5 балів), Львівська (-5 балів) і Донецька (-3 бали) області. Зростання на понад 3 бали зафіксовано для 10 областей – найбільше в Хмельницькій (+22 бали) та Сумській (+12 балів) областях (рис. 1).

Експерт Офісу реформ при МОЗ України, консультант проєкту USAID «Підтримка реформи охорони здоров'я» Матвій Хренов підтвердив, що отримані у 2019 році результати дослідження яскраво ілюструють реальний стан справ. Рівень задоволеності медичними послугами сімейних лікарів і дільничних терапевтів досяг 73%, а це означає, що реформа спрацювала як для пацієнтів, так і для закладів первинної ланки.

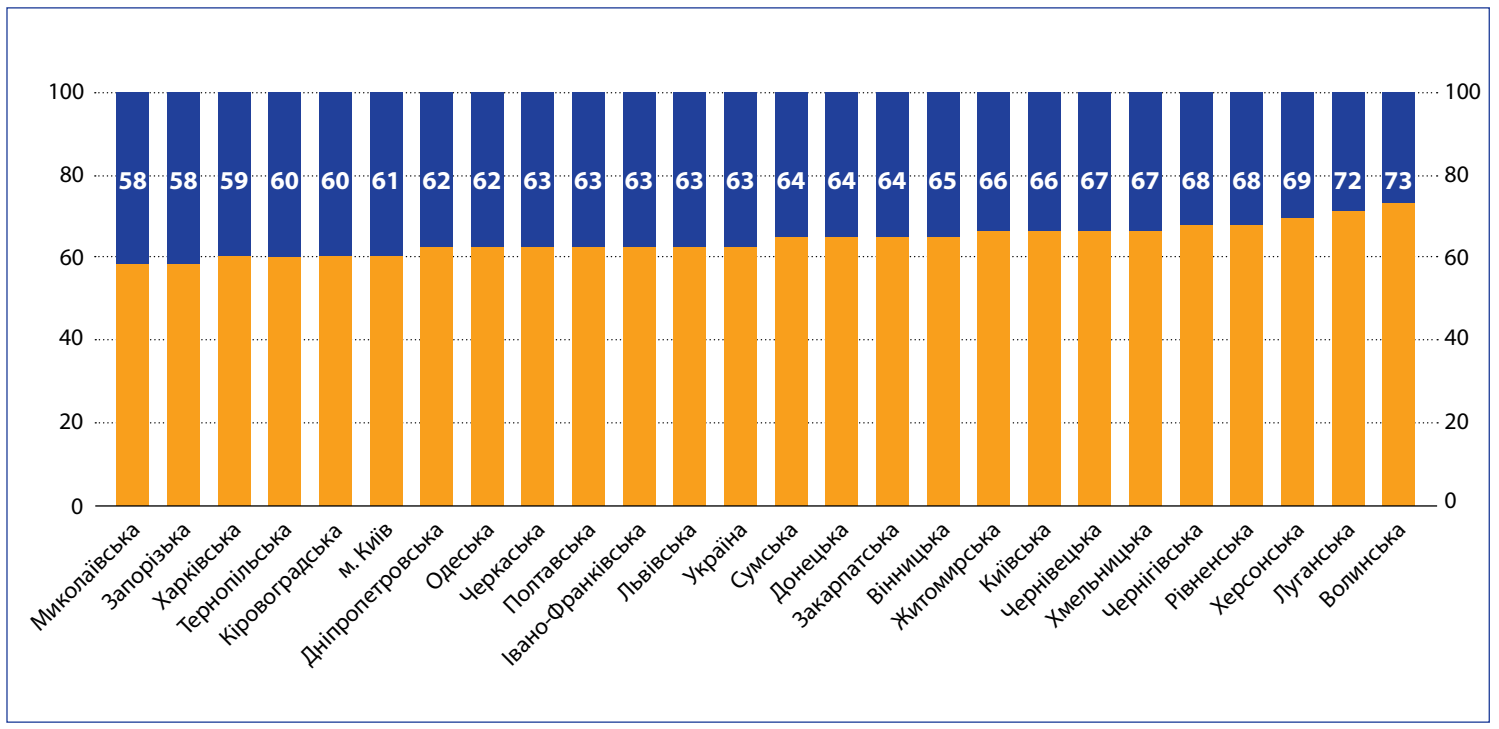


Рис. 1. Значення «Індекс здоров'я. Україна – 2019»

Задоволеність дільничним терапевтом / сімейним лікарем

Загалом у 2019 році 73% населення були цілком або радше задоволені послугами сімейного лікаря чи дільничного терапевта, що несуттєво відрізняється від показників попередніх років. **Заступник директора Київського міжнародного інституту соціології Вікторія Захожа** зазначила, що цей показник упродовж усіх років дослідження перевищує 70%, тобто довіра до сімейного лікаря є доволі високою. Розбіжності між областями за цим показником у 2019 році скоротилися. Вони сягають від мінімальних 57% до максимальних 86%, тобто в усіх областях радше задоволеними є понад половина дорослих жителів. Традиційно одне

з перших місць за вказаним показником посідає Волинська область – 86% (96% у 2018 році, 88% у 2017-му). Також про високий показник задоволеності продовжують повідомляти Херсонська, Тернопільська та Житомирська області. На думку **Уляни Супрун, в. о. міністра охорони здоров'я у 2016-2019 роках**, нині набагато більше людей знають своїх сімейних лікарів, що сприяє формуванню довіри пацієнта до лікаря.

Задоволеність медичною допомогою в стаціонарі

Загалом по Україні рівень задоволеності допомогою в стаціонарі становить 52%. Як повідомила Вікторія Захожа, цей показник зберігає тенденцію до зниження. Розбіжності між областями значні: від 23 до 73%. Матвій Хренов зауважив: ці показники підтверджують той факт, що зміни на вторинній ланці назріли. У найближчій перспективі від цього показника можна відштовхуватись, оцінюючи успішність другого етапу медичної реформи.

Звернення до лікаря

Дві третини (66%) тих, хто повідомив про хворобу чи травму, котру мав протягом останніх 12 міс, звернулися по допомогу до медичного працівника. Цей показник продовжує скорочуватися порівняно із 71% у 2018 році та 77% у 2017-му. Традиційно частіше звертаються до лікаря жінки (69% проти 62% серед чоловіків) і люди старшого віку (71% серед осіб віком ≥60 років). Вікторія Захожа наголосила, що необхідно докладніше розглянути це питання для з'ясування основних причин незвернення.

Запобігання хворобам

Цей показник відображає частку опитаних, які відповіли ствердно хоча б на одну із запропонованих опцій скринінгу: кардіограма з профілактичною метою, огляд стоматолога, огляд гінеколога для жінок та огляд уролога для чоловіків. Загалом 63% опитаних повідомили про проходження хоча б одного із зазначених видів скринінгу. Найпопулярнішим видом профілактичного обстеження залишається флюорографія. Про її проходження протягом останнього року повідомили 57% опитаних. Частка жінок, які зверталися до гінеколога з профілактичною метою, також залишається близькою до половини – 52%.

Витрати на ліки

Частка опитаних, які повідомляють про купівлю ліків упродовж 30 днів перед інтерв'ю, залишається сталою (близько 55%), а от сума, котру в середньому такий споживач за місяць залишає в аптеці, зростає. У 2019 році вона становила 704 грн (572 грн у 2018-му, 570 грн у 2017-му та 550 грн у 2016 році).

У регіональному розрізі на першому місці за обсягом середньомісячних витрат залишається Тернопільська область – 1625 грн у 2019 році (близько 1100 грн у 2018 та 2017 роках). Натомість одні з найнижчих витрат у країні зберігають Житомирська та Херсонська області (менш як 400 грн). Уляна Супрун вважає, що варто розібратися в причинах зростання витрат, адже держава витрачає великі гроші на фінансування програми «Доступні ліки». На її думку, проблема може критися в необізнаності пацієнтів про наявність державних програм, нераціональному використанні препаратів і коливанні курсу валют. Матвій Хренов додав, що, можливо, відіграє роль поширене ставлення до співвідношення ціна/якість – «чим дорожче, тим краще».

Витрати на медичну допомогу

Другим індикатором фінансової доступності медичної допомоги є відкладання звернення по медичну допомогу через брак коштів (рис. 2, 3). У середньому по країні 73% дорослих вказали на те, що не відмовлялися від лікування через фінансові обмеження. Отже, 27% опитаних вирішили не звертатися до лікаря чи відмовитися від госпіталізації через відсутність грошей. Загалом дослідження демонструє позитивну динаміку щодо цього питання (2% у 2018-му, 30% у 2017-му, 42% у 2016 році). У розрізі регіонів позитивний результат залишається в Кіровоградській, Тернопільській і Закарпатській областях.

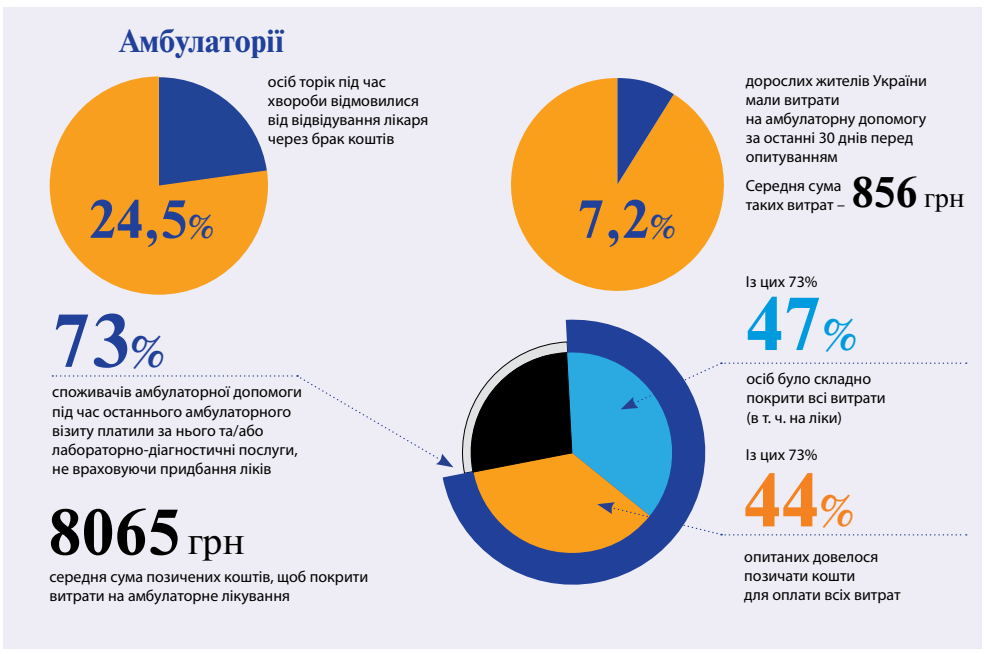


Рис. 2. Фінансовий тягар лікування в амбулаторії у 2019 році

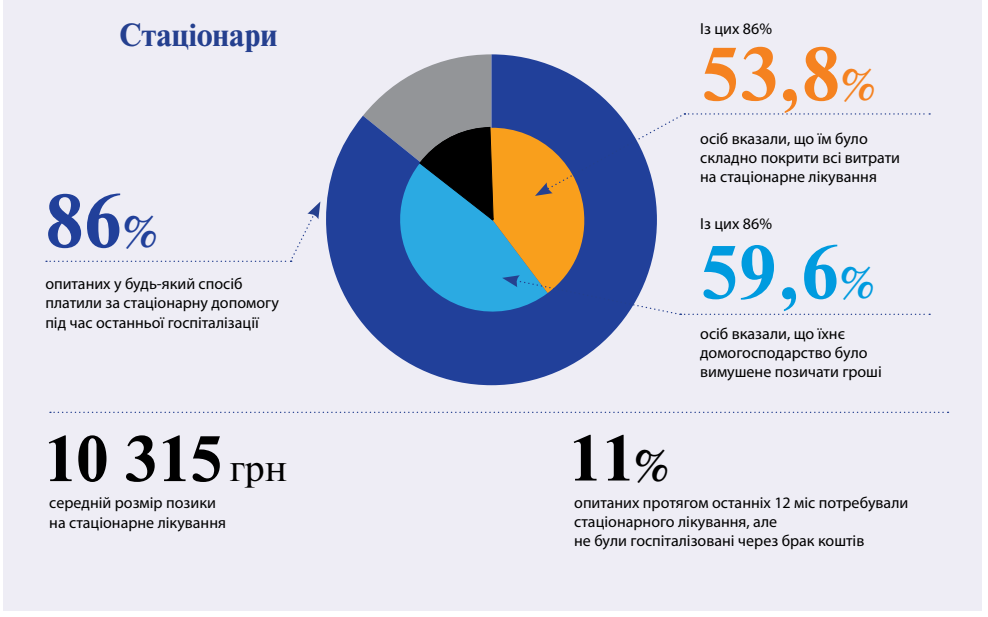


Рис. 3. Фінансовий тягар лікування в стаціонарі у 2019 році

Відмова від щеплень дитини

Старший радник із питань якості в охороні здоров'я проєкту USAID «Підтримка реформи охорони здоров'я» Владислав Ординський зазначив, що розуміння важливості вакцинації серед населення зросло, в т. ч. завдяки правильній комунікації з боку держави. У 2019 році 18% учасників відмовлялися від обов'язкових щеплень для дітей. Цей показник дещо поліпшився порівняно з попередніми роками опитувань (22% у 2018-му та 25% у 2016 році). Найскладнішою можна назвати ситуацію зі ставленням батьків до вакцинації в Івано-Франківській області (32%). Також одні з найвищих показників відмов спостерігалися в сусідніх Львівській (30%) і Тернопільській (29%) областях. Натомість найбільшу прихильність до щеплень декларують батьки Луганської (1% відмов), Сумської (3%), Кіровоградської (4%) і Херсонської (6%) областей. Ці області й раніше демонстрували високий рівень лояльності до вакцинації дітей.

Обізнаність щодо симптомів інсульту

До обрахунку було включено осіб, які змогли правильно назвати щонайменше 2 симптоми інсульту. У 2019 році цей показник дорівнював 68%, тоді як у 2018-му – 54%, у 2017-му – 59%, а у 2016-му – 50%. Як і попередніми роками, найвідомішим симптомом інсульту залишається раптове оніміння або втрата рухливості обличчя, руки чи ноги, особливо з одного боку тіла. Наступними за частотою згадування є труднощі артикуляції чи сприйняття мови, тексту, котрі з'явилися несподівано, та раптове порушення координації рухів, хитість ходи, запаморочення, непритомність. Найменш згадуваним симптомом залишається раптовий різкий головний біль незрозумілого походження. Не дали відповіді на це запитання 22% опитуваних, а відповіді 6% респондентів виявилися неправильними. Владислав Ординський підкреслив, що обізнаність щодо проявів інсульту зростає щороку, але все ще потребує покращення. У разі інсульту вирішальним є вчасне надання медичної допомоги. Щодня понад 100 людей в Україні помирають від інсульту, а здатність розпізнавати симптоми може врятувати комусь життя.

Суб'єктивне сприйняття власного здоров'я

Загалом 50% жителів України вважають своє здоров'я добрим або дуже добрим (48% у 2018-му та 47% у 2017 році). Ще 38% оцінюють його як посереднє, 12% – як погане чи дуже погане. У 2019 році найпесимістичніше оцінюють стан свого здоров'я мешканці Запоріжжя. Добрим своє здоров'я вважають ⅔ населення Луганської, Рівненської, Хмельницької та Закарпатської областей. Найбільший прогрес за рік продемонстрували Хмельницька та Сумська області.

Дослідження «Індекс здоров'я. Україна» дає можливість отримати інформацію з багатьох напрямів, у яких працюють фахівці сфери охорони здоров'я. Результати використовуються для планування інформаційних кампаній, формування політик як на національному, так і на регіональних рівнях. Дослідження триває, а це дає змогу використовувати його і для планування, і для моніторингу й оцінювання ефективності впроваджених заходів у сфері охорони здоров'я.

Підготувала ***Тетяна Олійник***

ПРЕСРЕЛІЗ

Медична мережа «Добробут» переклала матеріали із запобігання та лікування COVID-19 для українських медичних працівників

Лікарі й інтерни медичної мережі «Добробут» переклали українською й опублікували матеріали з діагностики, лікування та профілактики COVID-19. Це посібники, клінічні настанови та рекомендації, а також відеоматеріали, котрі допоможуть українським медикам вивчити міжнародний досвід для ефективної боротьби з коронавірусним захворюванням в Україні, а саме:

- Настанови з ведення тяжкохворих дорослих пацієнтів із коронавірусною хворобою, опубліковані Спілкою інтенсивної медицини (SCCM);
- Керівні принципи з ведення COVID-19 під час вагітності та в післяпологовий період Міжнародного товариства ультразвуку в акушерстві та гінекології (ISUOG);
- відеопрезентація щодо особливостей КТ-діагностики в пацієнтів із COVID-19 доктора Джосефа Оувена з відділення радіології Університету Кентуккі (США);
- практичний посібник фахівців Першої клінічної лікарні Медичного факультету Чжецзянського університету (КНР) із протидії COVID-19.

Над Настановами з ведення тяжкохворих дорослих пацієнтів із коронавірусною хворобою SCCM працювали 36 експертів із 12 країн. Спільно вони розробили рекомендації для медичних працівників стосовно догляду за тяжкохворими пацієнтами з COVID-19 у відділеннях інтенсивної терапії.

Керівні принципи з ведення COVID-19 під час вагітності та в післяпологовий період поєднують тимчасові рекомендації ISUOG щодо нової коронавірусної інфекції у вагітних і породіль. У документі викладено клінічні рекомендації та настанови, що можуть застосовуватися під час епідемії COVID-19, а також алгоритми роботи з інфікованими пацієнтками, враховуючи різні можливості перебігу захворювання й ускладнення.

У відеопрезентації із субтитрами українською мовою доктор Джосеф Оувен розповідає про особливості КТ-діагностики в пацієнтів із COVID-19-асоційованою пневмонією. Цей матеріал допоможе медикам визначити й описати повний спектр КТ-ознак вірусної пневмонії для пацієнтів із гострим ураженням легень при COVID-19.

Медична мережа «Добробут» не завжди поділяє позицію щодо методів лікування, наведених у настановах, і зазначає, що українські переклади не адаптовані до вітчизняної системи охорони здоров'я. Фахівці мережі закликають використовувати ці матеріали виключно з навчальною метою разом з іншими джерелами достовірної інформації щодо надання допомоги при COVID-19. Наявний міжнародний досвід допоможе українським медикам та управлінцям у сфері охорони здоров'я сформувати правильний підхід у наданні допомоги хворим, а також у захисті медичного персоналу, що є критично важливим в умовах пандемії.

Про медичну мережу «Добробут»

Медична мережа «Добробут» – приватна багатопрофільна лікарня, що успішно працює в Києві з 2001 року та надає широкий спектр медичної допомоги як на первинному рівні, так і на рівні високоспеціалізованої медицини. Мережа об'єднує поліклініки та стаціонари для дорослих і дітей, службу невідкладної допомоги, стаціонар для дорослих із центром неврології, кардіологічний центр, клінічний центр онкології, експертний медичний центр, центр вертебрології, стоматологію та послуги з діджитал-медицини: мобільний додаток й онлайн-роз'яснення лікаря. В усіх медичних центрах мережі «Добробут» лікарі працюють за єдиним стандартом якості надання послуг, адже піклування про здоров'я та комфорт людей, які довірили своє здоров'я, – головне завдання, що ставить перед собою колектив мережі.

Більше інформації: www.dobrobut.com

ІНФОРМАЦІЯ

Оновлені рекомендації ВООЗ та ЕМА підтверджують відсутність сучасних наукових доказів проти використання ібупрофену для лікування симптомів COVID-19

Виробнику Нурофєн®, компанії Reckitt Benckiser, відомо про нещодавні публікації в соціальних медіа, котрі викликають занепокоєння щодо використання стероїдів і нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), включно з ібупрофеном, для полегшення симптомів COVID-19.

Наразі не існує підтверджених наукових доказів, які пов'язують використання безрецептурного ібупрофену із загостренням перебігу COVID-19.

У своєму зверненні Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) підтвердила (www.facebook.com/WHO/posts/2993742374004459), що:

- на основі наявної на поточний момент інформації не надає рекомендацій проти застосування ібупрофену;
- консультується з лікарями, котрі ведуть пацієнтів із COVID-19, і не має від них повідомлень про будь-які негативні ефекти ібупрофену, крім уже відомих побічних явищ, які обмежують його використання в певних груп пацієнтів.

У настановах Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА) зазначається, що «нині немає наукових доказів, які встановлювали би зв'язок між ібупрофеном і погіршенням стану при COVID-19». Повна заява ЕМА доступна за посиланням: www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19 і містить такі пункти.

- Розпочинаючи лікування лихоманки чи болю при COVID-19, пацієнти та медичні працівники повинні розглянути всі доступні варіанти лікування, включно з парацетамолом і НПЗП.
- Відповідно до національних рекомендацій ЄС щодо лікування, пацієнти та медичні працівники можуть продовжувати використовувати НПЗП (наприклад, ібупрофен) відповідно до затвердженої інформації про продукт.
- Наразі немає причин, щоб пацієнти, котрі приймали ібупрофен, перервали лікування, зважаючи на вищезазначене. Це особливо важливо для пацієнтів, які приймають ібупрофен або інші НПЗП при хронічних захворюваннях.

Безпека споживачів є нашим найголовнішим пріоритетом. Ібупрофен – це добре вивчена та широко відома діюча речовина, що протягом багатьох років безпечно використовується проти жару та болю й уже понад 30 років доступна як безрецептурний лікарський засіб.

Як і для будь-яких інших ліків, ми нагадуємо нашим споживачам про необхідність уважно читати інструкції для медичного застосування лікарських засобів і дотримуватися їх. У разі виникнення додаткових запитань проконсультуйтеся з лікарем.

Як відповідальна та науково-орієнтована компанія, ми співпрацюємо з відповідними органами охорони здоров'я й обіцяємо передавати будь-яку додаткову інформацію, необхідну для безпечного використання нашої продукції.

У разі потреби ви можете звернутися на гарячу лінію: **+380 800 300 338**
або написати на електронну адресу: **UkraineDSO@rb.com**

Bionorica®

Захворювання органів дихання?

Імупрет®

7 рослинних компонентів

- перешкоджає поширенню інфекції[1]
- зміцнює імунітет[2]
- захищає від рецидивів та ускладнень[3]

Розкриваючи силу рослин

Імупрет®. Показання до застосування: Захворювання верхніх дихальних шляхів (тонзиліт, фарингіт, ларингіт). Профілактика ускладнень та рецидивів при респіраторних вірусних інфекціях внаслідок зниження захисних сил організму. **Спосіб застосування та дози:** В залежності від симптомів захворювання, препарат застосовують в таких дозах: гострі прояви: Дорослі та діти від 12 років по 25 крапель або по 2 табл. 5-6 разів на день, діти 6-11 років по 15 крапель або по 1 табл. 5-6 разів на день, діти с 2 до 5 років по 10 крапель 5-6 разів на день. Після зникнення гострих проявів доцільно приймати ще протягом тижня. **Протипоказання:** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Не рекомендується застосовувати у період вагітності та годування груддю. **Побічні ефекти:** рідко можуть виникати шлунково-кишкові розлади, алергічні реакції.

1. Стан імунологічної резистентності і ефективність профілактики і лікування ускладнень ГРВІ у дітей. (Є. Прохоров) «Здоров'я України» 29 № 3 (88) лютий 2004.
2. Імуномодулюючі властивості препарату Тонзилгон Н (О. Мельников) «Здоров'я України» № 5 (136) Лютий 2006; Експериментальне дослідження імуномодулюючих властивостей Тонзилгона Н in vitro (О. Мельников, О.Рильская), ЖУНГБ № 3/2005, (стр 74-76).
3. Стан імунологічної резистентності і ефективність профілактики і лікування ускладнень ГРВІ у дітей. (Є. Прохоров) «Здоров'я України» 29 № 3 (88) Лютий 2004; саногенетична корекція стану мукозального імунітету у дітей з використанням сучасних рослинних імуномодуляторів (О. Цодікова, К. Гарбар) «Сучасна педіатрія» № 3 (43) / 2012; Здоров'я у сезон застуд завдяки комбінованому рослинному препарату (M. Rimmele) Naturamed 5/2010, Medical Nature № 5/2011.

Імупрет® краплі: Р.П. №UA/6909/01/01 від 28.08.17. **Імупрет® таблетки:** Р.П. №UA/6909/02/01 від 28.08.17.

ТОВ «Біонорика», 02095, м. Київ, вул. Княжий Затон, 9, тел.: (044) 521-86-00, факс: (044) 521-86-01, e-mail: info@bionorica.ua.

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

корінь алтея | квітки ромашки | трава хвоща | листя грецького горіха | трава тисячолітника | кора дуба | трава кульбаби

Гострі респіраторні інфекції в дітей

Відомо, що гострі респіраторні інфекції (ГРІ) є найпоширенішими захворюваннями. Їх частка становить до 30% усієї та до 90% інфекційної патології. Навіть у міжепідемічний період на ГРІ хворіє 1/6 частина населення. В етіології ГРІ домінують віруси: риновіруси, аденовіруси, респіраторно-синцитіальні віруси, метапневмовірус, грип, парагрип та ін. Які підходи до лікування та профілактики цієї патології в дітей і чим може допомогти сучасна фітотерапія?

С.П. Кривопустов

О.Є. Абатуров

Із такими запитаннями ми звернулися до відомих експертів у галузі педіатрії – **заслуженого лікаря України, доктора медичних наук, професора Сергія Петровича Кривопустова (м. Київ)** і **заслуженого діяча науки та техніки України, доктора медичних наук, професора Олександра Євгеновича Абатурова (м. Дніпро)**.

Наскільки актуальна проблема ГРІ в практиці надання медичної допомоги дітям і які проблеми при цьому найбільше вас непокоять?

Професор С.П. Кривопустов. ГРІ в дітей є вкрай актуальною проблемою, насамперед через їх поширеність. ГРІ часто трапляються в дітей, причому чим молодша дитина, тим частіше вона хворіє (в ранньому віці – до 6-8 епізодів на рік), особливо під час сезонного підвищення захворюваності. Також це залежить від відвідування дитячого садочка, ясел. Домінує вірусна етіологія ГРІ. Важливо дуже вдумливо ставитися до їх лікування без діагностичної та терапевтичної поліпрагмазії, пам'ятати, що здебільшого ГРІ є самолімітованими. Водночас під час спостереження за дитиною з інфекційною патологією органів дихання лікар має уважно ставитися до виключення, зокрема, пневмонії, гострого середнього отиту, гострого бактеріального риносинуситу, загострення бронхіальної астми. Хочу особливо наголосити на неприпустимості необґрунтованого застосування антибіотиків (АБ) при неускладненій гострій респіраторній вірусній інфекції (ГРВІ). Якщо ж антибактеріальна терапія необхідна, слід фокусуватися на раціональному використанні протимікробних засобів.

Як ви ставитеся до проблеми антибіотикорезистентності? Чи впроваджуватимуться інноваційні технології в цьому напрямі?

Професор О.Є. Абатуров. У структурі гострої респіраторної інфекційної патології значне місце займають хвороби, зумовлені вірусами грипу, парагрипу, герпесвірусами, аденовірусами, людськими метапневмовірусами, коронавірусами, бокавірусами тощо. Позагоспітальна пневмонія в дітей у 40-70% випадків також асоціюється з вірусними агентами.

Респіраторнотропні віруси дедалі частіше ідентифікуються у хворих із тяжким гострим респіраторним дистрес-синдромом (ГРДС), в основі якого лежить виражене дифузне запалення легеневої тканини. Запальний процес легеневої тканини при ГРДС призводить до різкого збільшення проникності альвеолярних капілярів, набряку інтерстицію та рестрикції площі газообміну легень.

Діагностика та лікування вірусних пневмоній і ГРДС є окремою дуже складною клінічною проблемою. За останні 15 років особливу увагу привернули 3 респіраторнотропні віруси, інфікування котрими часто спричиняє тяжкий, із загрозою для життя пацієнта, перебіг захворювання. Йдеться про віруси грипу, особливо грипу A(H1N1) pdm09, і 2 нові коронавіруси – коронавірус тяжкого гострого респіраторного синдрому (severe acute respiratory syndrome coronavirus – SARS-CoV) і коронавірус Близькосхідного респіраторного синдрому (Middle East respiratory syndrome – MERS-CoV). У місті Ухань провінції Хубей (КНР) 9 лютого 2020 р. розпочався спалах захворювань, спричинених новим коронавірусом SARS-CoV-2. Ця коронавірусна інфекція (COVID-19) характеризується досить високим рівнем летальності.

Проте навіть тяжкий перебіг ГРВІ не є показанням для призначення антибіотикотерапії. При лікуванні ГРВІ як етіологічна терапія показані виключно противірусні засоби, для патогенетичного лікування використовуються лікарські речовини, що опосередковано сприяють елімінації вірусних агентів, і регідратаційні розчини для внутрішнього чи парентерального застосування (залежно від тяжкості захворювання). Для досягнення оптимального терапевтичного ефекту при лікуванні ГРВІ в дітей необхідні препарати, що впливають на стан імунної системи. Цю групу препаратів представляють імуномодулятори – лікарські засоби природного чи синтетичного походження, котрі при застосуванні в терапевтичних дозах відновлюють функції імунної системи.

З огляду на домінування вірусної етіології захворювань респіраторного тракту в дітей, які рекомендації в лікуванні ви вважаєте обґрунтованими й найважливішими для практики?

Професор С.П. Кривопустов. Насамперед важливі такі заходи, як консультування осіб, які доглядають за дитиною, рекомендації з питного режиму (достатня гідратація), харчування, належного зволоження повітря в приміщенні, іригаційної терапії носової порожнини сольовими розчинами. Застосовують симптом-орієнтовану терапію (наприклад, за показаннями місцеві засоби при оталгії). Центральне місце посідає контроль лихоманки – парацетамол або ібупрофен за показаннями. Розглядають фітотерапію з доведеною ефективністю, розраховуючи на її комплексну активність, що виявляється насамперед у протизапальній і противірусній дії. Дітям віком понад 1 рік, які мають кашель, можна рекомендувати перед сном мед, звичайно, за відсутності протипоказань. Сама назва – вірусні інфекції – не передбачає використання АБ. При грипі важливе значення має інгібітор нейрамінідази озельтамівір.

Наскільки широко рослинна терапія застосовується в педіатричній практиці? Чи можна вважати цей напрям таким, що відповідає вимогам доказової медицини?

Професор О.Є. Абатуров. Рослинна терапія в лікуванні дітей посідає особливе місце та застосовується лікарями протягом століть. Сучасними методами доказової медицини, зокрема за допомогою метааналізу, показано ефективність використання препаратів рослинного походження при лікуванні ГРВІ в дітей (Wagner L. et al., 2015; Anheyer D. et al., 2018). Нині в педіатричній практиці особливе значення отримали фітопрепарати як найбезпечніші імуномодулятори (Зупанец И.А. и соавт., 2014). Імуномодулювальні фітопрепарати мають широкий терапевтичний діапазон, їх клінічне застосування практично не супроводжується несприятливими реакціями. Фітопрепарати з імуномодулювальною дією активують неспецифічні ланки імунітету, сприяючи розпізнаванню й елімінації патоген-асоційованих молекулярних структур і самих патогенів. Неспецифічна дія імунотропних фітопрепаратів забезпечує їхню здатність запобігати розвитку ГРВІ незалежно від етіології захворювання.

Які засоби рослинної терапії з доведеною ефективністю ви могли б порадити для клінічного застосування при веденні дитини з ГРІ?

Професор С.П. Кривопустов. Стратегічне завдання зазначеного напряму лікування – ефективний і при цьому безпечний терапевтичний вплив на вірус-індуковану запальну реакцію з боку дихальних шляхів. Я розглядав би стандартизовані фітопрепарати з чітко визначеною (достатньою та стабільною) кількістю біологічно активних речовин лікарських рослин у кожній дозі незалежно від партії та року врожаю, котрі мають докази щодо їхньої ефективності й безпеки в педіатрії.

Хочу зупинитися на засобах, розроблених відповідно до концепції фітонірингу, що передбачає поєднання потенціалу фітотерапії з новітніми науковими технологіями. Насамперед, це Імупрет® (екстракт BNO 1030), який містить стандартизовані за вмістом ключових біологічно активних речовин компоненти лікарських рослин: корінь алтею, квітки ромашки, траву хвоща, листя грецького горіха, траву деревію, кору дуба, траву кульбаби. Добре відомий досвід його застосування в педіатрії.

Крім того, слід зазначити, що дитина має перебувати під динамічним спостереженням лікаря, й у разі встановлення топічного діагнозу ураження дихальних шляхів у вигляді гострого вірусного риносинуситу доцільним є використання фітонірингового препарату Синупрет®, а гострого бронхіту, котрий у переважній кількості випадків має вірусну етіологію, – препарату Бронхипрет®. До речі, якщо діагностовано гострий вірусний назофарингіт, рекомендовано саме BNO 1030 (Імупрет®), починаючи з першого дня захворювання (Попович В.І., Кошель І.В., 2014). Якщо має місце гострий небактеріальний (вірусний) тонзиліт, теж показаний BNO 1030 (Імупрет®) як безпечний та ефективний засіб, що доведено професором В.І. Поповичем і співавторами й опубліковано в American Journal of Otolaryngology (номер за березень – квітень 2019 р.).

Який механізм дії препарату Імупрет® відіграє важливу роль при вірусній патології?

Професор О.Є. Абатуров. Згідно з даними літератури та власних досліджень, фітонірінговий рослинний препарат Імупрет® характеризується як терапевтичною, так і профілактичною активністю, в основі якої лежить імуномодулювальна дія. Застосування препарату Імупрет® під час ГРВІ забезпечує активацію механізмів елімінації патогенів, а в період відносного клінічного здоров'я індукує протизапальні ефекти за рахунок пригнічення активності фактора транскрипції NF-κB. Зокрема, в гострий період ГРВІ препарат Імупрет® сприяє збільшенню кількості клітин з оксидативним вибухом, тим самим посилюючи фагоцитоз патогенів, зумовлений дією кілерних Т-лімфоцитів. Препарат Імупрет® індукує секрецію інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), який відіграє ключову роль у формуванні довготривалого імунного захисту організму від чужорідних агентів, й активність макрофагів, при високих концентраціях – активність нейтрофілів. Цей дозозалежний ефект знайшов своє відображення в рекомендаціях щодо застосування препарату: високі дози рекомендуються в гострий період (6 р/добу), низькі (3 р/добу) – в пізніший термін розвитку інфекційних захворювань (Мельников О.Ф. і співавт., 2012). Препарат Імупрет® сприяє збільшенню кількості CD56⁺-клітин, CD8⁺ Т-лімфоцитів як у тканинах мигдаликів, так і в периферичній крові, індукції синтезу α- та γ-інтерферону в культурі клітин й активності антитілогенезу in vivo в експериментальних тварин (Абатуров А.Е., Крючко Т.А., 2018).

З огляду на здатність підвищувати активність механізмів, які беруть участь в елімінації збудників, і посилювати антитілогенез, препарат Імупрет® може бути рекомендований для застосування в лікуванні ГРВІ з перших днів захворювання. У періоді одужання препарат Імупрет® пригнічує активність фактора транскрипції NF-κB, який зумовлює продукцію прозапальних цитокінів, молекул адгезії, хемокінів (Абатуров А.Е., Крючко Т.А., 2018). Зокрема, показано, що препарат Імупрет® пригнічує секрецію ІЛ-8 і β-дефензинів-2 у культурі епітеліальних клітин A549 (Hostanska K. et al., 2011).

Що можна порадити для профілактики розвитку респіраторних захворювань у дитини, особливо в сезон підвищеної захворюваності чи в разі, коли дитина, на думку батьків та/або лікарів, часто хворіє?

Професор С.П. Кривопустов. Перш за все слід розглядати модифікацію способу життя дитини (режим дня, загартовування, фізична активність, повноцінний сон), харчування (підтримка грудного вигодовування у відповідному віці, адекватне споживання білка, мікро- та макроелементів, вітамінів). За можливості треба намагатися уникати контактів із хворими, грамотно використовувати маски, підтримувати оптимальні характеристики повітря (виключити пасивне куріння, забезпечити оптимальні показники температури та вологості). Надзвичайно велике значення має миття рук. Акцент у протиінфекційному захисті дитини має бути зроблений на ролі неспецифічних механізмів, догляді за слизовою оболонкою порожнини носа. Розглядають застосування бактеріальних лізатів. Що стосується фітотерапевтичних стратегій зниження ймовірності захворювання в дитини, то цікавим є досвід професорів О.Є. Абатурова та Т.О. Крючко (2018) щодо використання BNO 1030 (Імупрет®) для неспецифічної профілактики ГРІ. На мою думку, він заслуговує на широке впровадження в практику педіатрії та сімейної медицини.

Ви докладно розповіли про терапевтичний потенціал Імупрету, а яким є механізм його профілактичної дії?

Професор О.Є. Абатуров. Профілактичний ефект препарату Імупрет®, імовірно, пов'язаний із його здатністю підвищувати рівень адаптації організму дитини. Так, О.О. Цодікова (2012) встановила, що в результаті застосування фітопрепарату Імупрет® у більшості дітей (близько 80%) відновлюється фізіологічний тип неспецифічних механізмів адаптації. Відповідно до теорії адаптації, розробленої Л.Х. Гаркаві, Є.Б. Квакіною, адаптаційні реакції організму визначають як можливості неспецифічної резистентності організму, так і стан здоров'я. Девіації адаптаційних реакцій лежать в основі розвитку хвороби (Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., 1996). Згідно з нашими даними, застосування препарату Імупрет® у дітей знижує частоту розвитку ГРІ, сприяє легшому й неускладненому перебігу подальших респіраторних епізодів, зменшуючи ймовірність застосування антибактеріальних засобів. У передепідемічний період із профілактичною метою ми рекомендуємо дітям призначати препарат Імупрет® протягом 1 міс.

Дякую за розмову. Підбиваючи підсумки обговорюваних тем, можливо, ви хотіли б щось додати?

Професор С.П. Кривопустов. Думаю, застосування стандартизованих фітопрепаратів із доведеною ефективністю, зокрема фітонірингового екстракту BNO 1030 (Імупрет®), для лікування гострих респіраторних захворювань у дітей робить свій внесок у зменшення частоти необґрунтованого використання АБ, а це надзвичайно важливо для стримання росту антибіотикорезистентності, котра, як відомо, становить глобальну загрозу людству. Крім того, хочеться підкреслити роль вакцинації в роботі лікаря, зокрема активної імунізації проти кору, грипу, *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* типу b.

Професор О.Є. Абатуров. Раннє призначення правильного лікування лежить в основі сприятливого наслідку ГРВІ. Зважаючи на особливості розвитку вірусної інфекції, її лікування слід розпочинати до лабораторного визначення збудника. При грипі, незалежно від історії імунізації, етіологічне лікування озельтамівіром має бути призначене якомога раніше, особливо дітям із групи ризику несприятливого перебігу. Застосування препаратів рослинного походження сприяє саногенезу вірусних інфекцій і мінімізує ймовірність виникнення несприятливих побічних ефектів терапії.

Підготувала ***Олеся Миколенко***

А.А. Мельник, к.б.н., г. Киев

Методы лабораторного анализа для диагностики нового коронавируса SARS-CoV-2, вызывающего опасное инфекционное заболевание COVID-19

Несмотря на огромные усилия и значительные достижения в области общественного здравоохранения, борьба с инфекционными заболеваниями остается сложной задачей. Инфекционные заболевания создают значительный риск для здоровья человека и обусловливают четверть смертельных случаев во всем мире [1, 2].

Коронавирусы являются представителями обширного порядка Nidovirales из семейства Coronaviridae подсемейства Orthocoronavirinae рода Betacoronavirus и могут вызывать респираторные заболевания [3]. Первый коронавирус был открыт в 1932 году (вирус инфекционного бронхита, IBV – infectious bronchitis virus, или коронавирус птиц), а в 1965 году открыты коронавирусы человека (HCoV – human coronaviruses). До настоящего времени идентифицированы шесть коронавирусов человека, а именно HCoV-229E, HCo-HKU1, HCoV-OC43, HCoVNL63, а также вирусы, относящиеся к особо опасным, – SARS-CoV (коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома) и MERS-CoV (коронавирус ближневосточного респираторного синдрома) [4, 5].

Первый случай появления нового коронавируса SARS-CoV-2 выявлен 12 декабря 2019 года в городе Ухань (провинция Хубей, Китайская Народная Республика). Он представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус и относится к семейству Coronaviridae линии Beta-CoV B. Как и другие представители этого семейства, SARS-CoV и MERS-CoV, относится ко 2-й группе патогенности. Генетическая последовательность SARS-CoV-2 сходна с последовательностью SARS-CoV по меньшей мере на 70%. По состоянию на конец марта 2020 года SARS-CoV-2, вызывающий опасное инфекционное заболевание COVID-19, проник уже в 168 стран и территорий мира, им заразились около 300 тыс. человек, более 13 тыс. скончались.

Морфология вирионов коронавирусов

Оболочечные вирусные частицы имеют округлую плеоморфную форму. Булавовидные поверхностные пепломеры формируют «зубцы короны» длиной из тримеров гликопротеина S. Белок M является трансмембранным. Пентамеры белка E формируют ионные каналы и представляют собой важный фактор вирулентности коронавирусов. Нуклеокапсид спиральной симметрии формируется фосфорилированным белком N в комплексе с геномной вирионной РНК [6] (рис. 1).

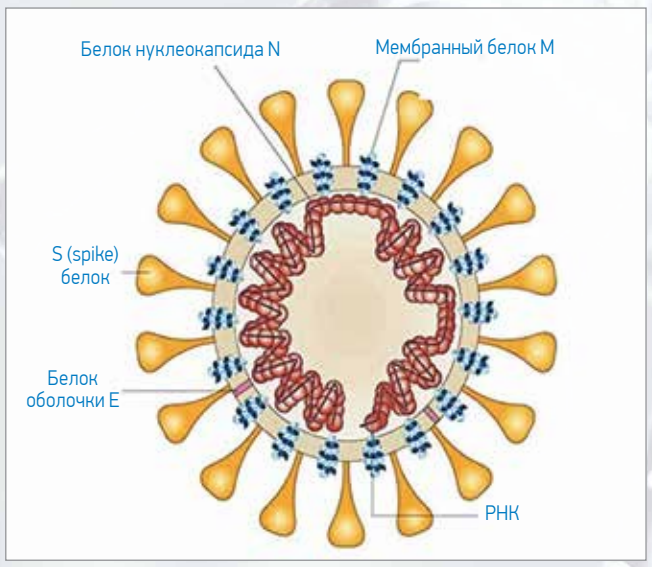


Рис. 1. Принципиальная схема структуры коронавируса SARS

Сферические частицы диаметром 120 нм; оболочка вириона содержит булавовидные отростки (S-поверхностный гликопротеин обеспечивает проникновение в клетку); белки оболочки E (сборка и выход); мембранный белок M (форма вириона); нуклеокапсидный белок N; геном + РНК длиной примерно 30 тыс. нт; РНК содержит кэпструктуру и поли-А последовательность, чтобы не распознаваться системами внутриклеточного иммунного ответа, разрушающими РНК, не имеющими таких структур.

Жизненный цикл коронавирусов представлен на рисунке 2.

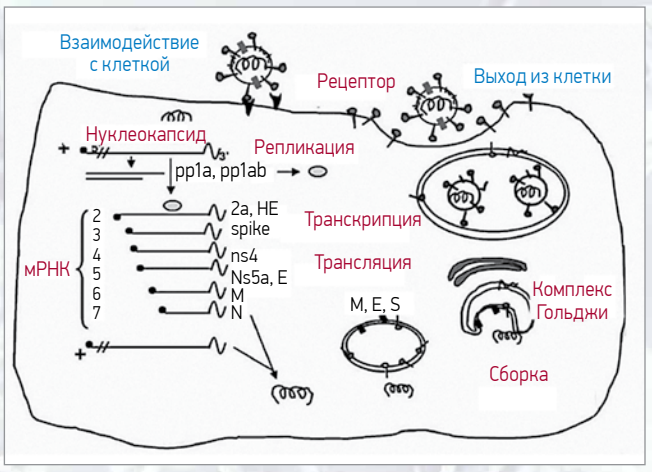


Рис. 2. Жизненный цикл коронавирусов

Проникновение вируса в клетку с помощью S-белка (рецептор для 2019-nCoV-ангиотензин-связывающего белка); трансляция полипротеинов и процессинг репликативного комплекса; репликация и транскрипция вируса; синтез структурных белков; сборка и отпочковывание вирусных частиц от ЭПР и комплекса Гольджи; выход вируса посредством экзоцитоза.

С помощью сканирующего трансмиссионного электронного микроскопа представлено изображение вируса SARS-CoV-2, выделенного у пациента из США (рис. 3).

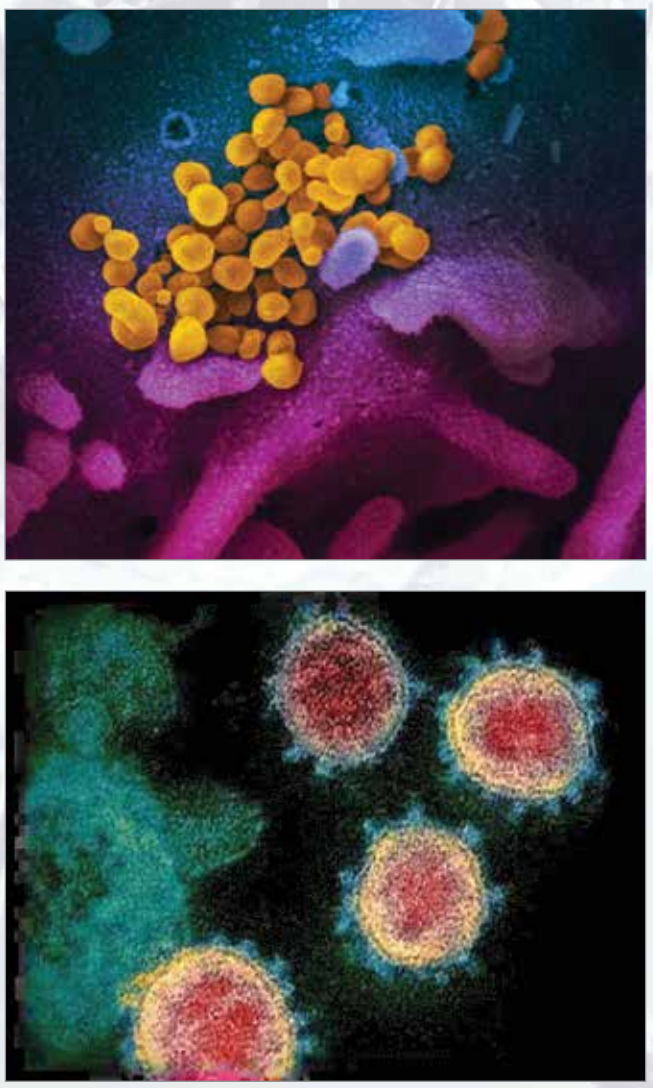
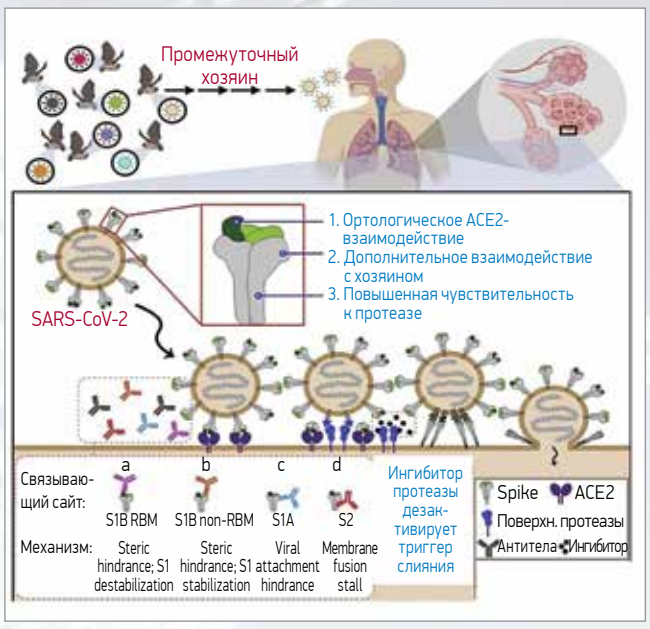


Рис. 3. Вирус SARS-CoV-2, вызывающий COVID-19 (желтый), на поверхности культивируемых клеток (синий/розовый)

Патогенез новой коронавирусной инфекции COVID-19

Размножение вируса происходит в эпителии верхних и нижних дыхательных путей с диффузным повреждением альвеолоцитов и развитием пневмонии. При этом вирус вызывает повышение проницаемости клеточных мембран и усиленный транспорт жидкости, богатой альбумином, в интерстициальную ткань легкого и просвет альвеол с развитием интерстициального и альвеолярного отека. Разрушается сурфактант, что вызывает коллапс альвеол. В результате резкого нарушения газообмена развивается острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС).

Предполагается, что SARS-CoV-2 (рис. 4) (вверху слева) передается через промежуточного хозяина для заражения дыхательных путей человека (вверху справа). При инфекции (нижняя панель) происходит взаимодействие шипов S-белка с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента (ACE-2). Впоследствии поверхностные протеазы расщепляют S2, опосредующую слияние субъединицы S, которая запускает серию конформационных изменений, что приводит к слиянию между вирусной оболочкой и мембраной клетки-мишени [7].



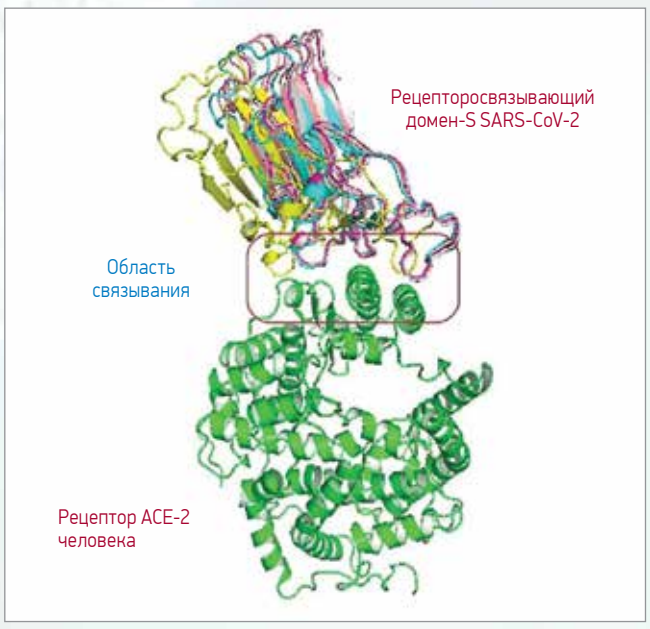


Рис. 4. Механизм проникновения SARS-CoV-2 в клетку и связывание с рецептором ACE-2

Клинические особенности коронавирусной инфекции COVID-19 представлены в таблице 1.

В группу риска тяжелого течения заболевания входят люди в возрасте >60 лет, пациенты с сахарным диабетом, болезнями органов дыхания, сердечно-сосудистой системы и онкологическими заболеваниями. Летальность составляет от 1 до 4%.

В настоящее время основным источником инфекции является больной человек, в т. ч. находящийся в инкубационном периоде заболевания. Коронавирус имеет относительно низкую вирулентность, т. е. для инфицирования необходимо достаточно продолжительное время контакта с больным человеком (>15 мин). Больной может заразить

Таблица 1. **Клинические особенности коронавирусной инфекции COVID-19**

Степени тяжести течения	Клинические симптомы	Клинические варианты и проявления
– ***легкая*** (с поражением только верхних дыхательных путей); – ***среднетяжелая*** (пневмония без дыхательной недостаточности); – ***тяжелая*** (пневмония с развитием дыхательной недостаточности, частота дыхательных движений ≥30/мин, сатурация ≤93%, PaO_2/FiO_2 <300 или появление инфильтратов в виде «матового стекла», занимающих >50% легких в течение 24-48 ч); – ***очень тяжелая / критическая*** (пневмония, ОРДС, сепсис, септический шок, полиорганная недостаточность)	– повышение температуры тела (>90%); – кашель (сухой или с небольшим количеством мокроты) в 80% случаев; – одышка (55%); – миалгии и утомляемость (44%); – ощущение заложенности в грудной клетке (>20%). Наиболее тяжелая одышка развивается к 6-8-му дню с момента заражения. Среди первых симптомов могут быть головные боли (8%), кровохарканье (5%), диарея (3%), тошнота, рвота, учащенное сердцебиение	– острая респираторная вирусная инфекция легкого течения; – пневмония без дыхательной недостаточности; – пневмония с острой дыхательной недостаточностью; – ОРДС; – сепсис; – септический (инфекционно-токсический) шок; – гипоксемия (снижение SpO_2 до <88%), развивается более чем у 30% пациентов

Таблица 2. **Общая и специфическая лабораторная диагностика COVID-19**

Общая лабораторная диагностика	Специфическая лабораторная диагностика
Общий анализ крови (лейкопения – 33,7%, лимфопения – 82,1%, тромбоцитопения – 36,2%)	Латеральный проточный иммуноанализ (экспресс-тесты)
Биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, электролиты, печеночные ферменты, билирубин, глюкоза, альбумин). Этот метод не дает какой-либо специфической информации, но обнаруживаемые отклонения могут указывать на наличие органной дисфункции. Имеет определенное прогностическое значение, оказывает влияние на выбор лекарственных средств и/или режим их дозирования	Выявление РНК SARS-CoV-2 методом ОТ-ПЦР (полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией)
Газы артериальной крови с определением PaO_2, $PaCO_2$, pH, бикарбонатов, лактата, коагулограмма (ПВ, АЧТВ) у пациентов с признаками острой дыхательной недостаточности	Микрочиповая технология
С-реактивный белок >10 мг/мл (60,7%)	Петлевая изотермическая амплификация нуклеиновых кислот (LAMP)
D-димер (увеличение до >1000 нг/мл), прокальцитонин, IL-4, IL-6, IL-10, TNF-α, TNF-γ	Микробиологическая диагностика (культуральное исследование)
Пульсоксиметрия	Новые перспективные методы

Таблица 3. **Сбор и хранение образцов для тестирования COVID-19**

Тип образца	Сбор материала	Температура хранения до тестирования в лаборатории	Рекомендуемая температура хранения до отправки в соответствии с ожидаемым временем отправки
Носоглоточный и ротоглоточный мазок	Тампоны с дакроном и полиэстером*	2-8 °С	2-8 °С, если ≤5 дней; -70 °С (сухой лед), если >5 дней
Бронхоальвеолярный лаваж	Стерильный контейнер*	2-8 °С	2-8 °С, если ≤2 дней; -70 °С (сухой лед), если >2 дней
Эндотрахеальный аспират, носоглоточный смыв / аспират	Стерильный контейнер*	2-8 °С	2-8 °С, если ≤2 дней; -70 °С (сухой лед), если >2 дней
Мокрота	Стерильный контейнер	2-8 °С	2-8 °С, если ≤2 дней; -70 °С (сухой лед), если >2 дней
Биопсия ткани, в т. ч. из легкого	Стерильный контейнер с физиологическим раствором	2-8 °С	2-8 °С, если ≤24 ч; -70 °С (сухой лед), если >24 ч
Сыворотка	Пробирки для отделения сыворотки (взрослые: собрать 3-5 мл, цельная кровь)	2-8 °С	2-8 °С, если ≤5 дней; -70 °С (сухой лед), если >5 дней
Цельная кровь	Пробирки для сбора	2-8 °С	2-8 °С, если ≤5 дней; -70 °С (сухой лед), если >5 дней
Кал	Контейнер для кала	2-8 °С	2-8 °С, если ≤5 дней; -70 °С (сухой лед), если >5 дней
Моча	Контейнер для сбора мочи	2-8 °С	2-8 °С, если ≤5 дней; -70 °С (сухой лед), если >5 дней

*Примечания: * для транспортировки образцов с целью обнаружения вируса используйте транспортную среду (VTM), содержащую противогрибковые и антибиотические добавки. Избегайте повторного замораживания и оттаивания образцов. Если VTM недоступен, можно использовать стерильный физиологический раствор (в этом случае продолжительность хранения образца при температуре 2-8 °С может отличаться от указанной выше).*

от 0 до 11 других людей. Средний инкубационный период – 5-6 дней, однако он может затянуться до 14 дней, а по некоторым данным и до 24. Скрининг на коронавирусную инфекцию при помощи бесконтактного измерения температуры не очень эффективен, потому что во время инкубационного периода (т. е. уже после заражения, но еще до начала появления клинических симптомов) температура у зараженного остается нормальной. По опубликованным литературным данным, у 81% заболевших клиника легкая (они могут лечиться дома, главное – носить маску для ограничения инфицирования других, не выходить на улицу, не ходить в магазины и другие людные места). У 14% больных клиника тяжелая (они требуют госпитализации и, возможно, ингаляции кислорода для насыщения им крови), у 5% – критическая (их госпитализируют в реанимационные отделения). У заболевших коронавирусом людей средняя длительность от момента диагностики до прекращения выделения вируса составляет 20 дней (интерквартильный размах – от 17 до 24 дней, максимальная длительность – 37 дней), поэтому перед выпиской (вне зависимости от наличия или отсутствия симптомов) необходимо лабораторное тестирование для определения того, перестал ли выделяться коронавирус.

Алгоритм обследования пациента с подозрением на новую коронавирусную инфекцию, вызванную SARS-CoV-2

Диагноз устанавливается на основании наличия клинических признаков COVID-19, данных эпидемиологического анамнеза, клинического обследования и результатов лабораторных исследований.

Лабораторная диагностика коронавирусной инфекции COVID-19

Лабораторная диагностика COVID-19 подразделяется на общую и специфическую (табл. 2).

Отбор и транспортировка образцов для лабораторной диагностики COVID-19

Рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по сбору и хранению образцов для лабораторного тестирования на COVID-19 представлены в таблице 3 [8].

Рекомендуется использование образцов материала из верхних дыхательных путей, например, носоглоточных и ротоглоточных мазков, для выявления вируса. Однако необходимо следить за тем, чтобы носоглоточные мазки брались не из ноздрей, а непосредственно из носоглотки. Для взятия мазков из носоглотки и ротоглотки должны использоваться предназначенные для этой цели зонды, снабженные пробиркой с вирусологической транспортной средой. По возможности следует брать пробы как из верхних, так и из нижних дыхательных путей. Для подтверждения отсутствия вируса у клинически выздоровевших пациентов следует продолжать отбор образцов материала из дыхательных путей вплоть до получения двух подряд отрицательных результатов исследования. Частота взятия образцов зависит от конкретных обстоятельств. Тем не менее их следует отбирать не реже 1 раза в 2-4 дня. Если для перевода пациента из изолятора требуется несколько отрицательных результатов ПЦР-диагностики подряд, отбор образцов может выполняться ежедневно. Для выявления антител и подтверждения инфекции требуется анализ парных образцов сыворотки, однако одинарные образцы могут также быть использованы для выявления случаев с подозрением на заражение. По возможности парные образцы сыворотки следует отбирать с промежутком от 14 до 21 дня, при этом первый образец должен быть взят в течение первой недели заболевания. При использовании только одной пробы сыворотки ее необходимо брать по меньшей мере через 14 дней после обнаружения симптомов заболевания.

Продолжение следует.

НОВИНИ МОЗ

Віктор Ляшко: «Превентивні заходи в Україні практично не відрізняються від заходів, запроваджених країнами Європейського Союзу та США»

Заступник міністра охорони здоров'я – головний державний санітарний лікар України Віктор Ляшко повідомив останню інформацію щодо ситуації в країні у зв'язку з протидією поширенню коронавірусної інфекції. «Наша динаміка показує, що найбільша кількість госпіталізацій відбувається на 3-7-й день від появи симптомів», – зазначив Віктор Ляшко і закликав звертатися до сімейного лікаря чи на 103 одразу при появі симптомів і не вдаватися до самолікування.

Загалом станом на 8 квітня в Україні було зареєстровано 1668 лабораторно підтверджених випадків COVID-19, 35 пацієнтів одужали, 52 – померли. Наразі асоційована з COVID-19 летальність в Україні становить 3,1%. Для порівняння: в Іспанії цей показник дорівнює 9,9%, в Італії – 12,6%, у Франції – 9,5%, натомість у Німеччині не досягає й 2%.

Заступник міністра наголосив: виконуючи всі карантинні заходи, запроваджені в Україні, можна перемогти епідемію коронавірусної хвороби. Він додав, що превентивні заходи в Україні майже не відрізняються від тих, які запроваджені країнами Європейського Союзу та США, та спрямовані на запобігання передачі збудника COVID-19 від людини до людини й, відповідно, зменшення кількості випадків реєстрації коронавірусної хвороби.

Віктор Ляшко вважає, що в Україні потужності лабораторій, тест-систем і реактивів достатньо для того, щоб проводити тестування всім, хто його потребує. При цьому працює гаряча лінія МОЗ 0800505201, на яку можна повідомити про відмову в тестуванні. За результатми аналізу дзвінків і повідомлень на гарячу лінію 8 квітня було проведено нараду з вірусологами, на якій розглядався кожен окремий випадок щодо проблем із тестуванням, у тому числі випадки в Харкові та Миколаєві, щоб встановити, де саме алгоритми дають збій. За оцінками, лабораторії готові виконувати 30 тис. досліджень методом ПЛР на тиждень.

Окрім того, Віктор Ляшко повідомив, що запропоновано ухвалити рішення здійснювати закупівлю апаратів штучної вентиляції легень (ШВЛ) централізовано через ДП «Медичні закупівлі України»: «Саме це підприємство готове заключати контракти з виробниками апаратів ШВЛ, приймати заявки з областей і здійснювати централізовано закупки». Заступник міністра сподівається, що вітчизняні підприємства згодом також зможуть налагодити виробництво апаратів ШВЛ, адже деякі світові виробники відкрили технічні характеристики цих апаратів і МОЗ України розсилає їх усім, хто в цьому зацікавлений.

Максим Степанов: «Ми забезпечимо достатню кількість Плаквенілу – препарату для лікування пацієнтів із системними захворюваннями»

МОЗ України працює над забезпеченням хворих на системний червоний вовчак (СЧВ) препаратом Плаквеніл, що є основним засобом для терапії цієї хвороби. Під час спалаху пандемії коронавірусу Плаквеніл почали використовувати також для лікування COVID-19, що призвело до ажіотажу навколо цього засобу в аптеках.

«Хворих на СЧВ у країні близько 14 тис. Ми розробили механізм, який дасть можливість уникнути нестачі цього препарату навіть на тлі його використання під час епідемії коронавірусу, – наголосив міністр охорони здоров'я України Максим Степанов. – МОЗ уже домовилося з компанією – виробником Плаквенілу про поставку додаткової партії препарату. Компанія здійснюватиме безперебійні поставки препарату й надалі, протягом усього 2020 року. Ця партія буде доступною саме для хворих на СЧВ й іншу системну патологію. Препарат буде включено в програму «Доступні ліки», і його можна буде придбати лише за електронним рецептом та у визначених аптеках по всій країні».

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

БІОВЕН

З НАРОДЖЕННЯ

ПОРЯТУНОК ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ

Імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення 10% IV покоління

Витяг з інструкції для медичного застосування препарату **БІОВЕН® Р. п. UA/14526/01/02 Наказ МОЗ України № 610 від 21.06.2016[3].**
Лікарська форма. Розчин для інфузій. **Діюча речовина.** Human normal immunoglobulin for intravenous administration. 1 мл препарату містить імунологічно активної білкової фракції імуноглобуліну G — 0,1 г. **Фармакотерапевтична група.** Імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення. **Форма випуску.** По 1 0, 25, 50 або 100 мл у пляшці або флаконі. **Показання.** Препарат застосовувати для замісної імунотерапії у процесі лікування первинних і вторинних імунодефіцитних станів і пов'язаних із ними захворювань, а також для лікування та профілактики захворювань, спричинених бактеріальною та вірусною інфекціями. Препарат застосовувати дорослим пацієнтам. Застосовувати при лікуванні: синдромів первинного імунодефіциту, вторинного синдрому дефіциту антитіл, аутоімунних захворювань, трансплантації кісткового мозку. **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату. **Побічні реакції.** Лри використанні можливі побічні ефекти. **Має застереження до застосування. Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від дії світла при температурі від 2 до 8 0С. Не заморожувати. За умов зберігання при температурі не вище 25 «С термін придатності — 6 місяців. Після закінчення цього терміну препарат не можна поміщати в холодильник, його необхідно утилізувати. **Термін придатності.** 2 роки. Термін придатності за умов зберігання при температурі не вище 25ºС — 6 місяців. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ТОВ «БІОФАРМА ПЛАЗМА», Україна. Адреса. Юридична адреса: Україна, 09100, Київська обл., м. Біла Церква, вул. Київська, 37.

Витяг з інструкції для медичного застосування препарату **БІОВЕН МОНО® Р. п. UA/14526/01/01 Наказ МОЗ України № 973 від 15.09.2016[4].**
Лікарська форма. Розчин для інфузій. **Діюча речовина.** Human normal immunoglobulin for intravenous administration. 1 мл препарату містить імунологічно активної білкової фракції імуноглобуліну G — 0,05. **Фармакотерапевтична група.** Імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення. **Форма випуску.** По 25, 50 або 100 мл у пляшці. **Показання.** Замісна терапія: синдроми первинного імунодефіциту, синдроми вторинного імунодефіциту; імуномодулююча терапія. Протипоказання. Гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату. **Побічні реакції.** При використанні можливі побічні ефекти. **Має застереження до застосування. Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці за температури від 2 до 8°С. Зберігати в недоступному для дітей місці. **Термін придатності.** 2 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ТОВ «БІОФАРМА ПЛАЗМА»,Україна. **Адреса.** Юридична адреса: Україна, 09100, Київська обл., м. Біла Церква,вул. Київська, 37.
Перед використанням ознайомитись з повною інструкцією.

bioven_immuno/22.03.2019

Про випадок побічної реакції або відсутності ефективності в результаті прийому лікарських засобів, виробництва компанії БІОФАРМА, ви можете повідомити:
1. Онлайн форма: http://www.biofarma.ua/karta-soobshchenie-dlya-meditsinskikh-spetsialistov.html
2. По телефону цілодобової "гарячої лінії" фармаконагляду: +38 (044) 390-36-84

Інформація призначена для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників для росповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики або для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ і лікарів.

Повна інформація про лікарські засоби Біовен/Біовен моно міститься в інструкціях для медичного застосування.

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою:
03680, м. Київ, вул. Миколи Амосова, 12, БЦ «Горизонт Парк», буд. 2, поверх 4
Тел.: +38 (044) 277-36-10, факс: +38 (044) 275-80-24
www.biofarma.ua

biopharma

О.Ю. Сорокіна, д.м.н., професор, завідувачка кафедри медицини катастроф і військової медицини
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Можливості використання внутрішньовенного імуноглобуліну людини для лікування пневмонії тяжкого ступеня, пов'язаної з COVID-19

О.Ю. Сорокіна

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) дала офіційну назву хворобі, спричиненій новим типом коронавірусу SARS-CoV-2, що був уперше зареєстрований у Китаї, – COVID-19 (Coronavirus Disease 2019). Кодування за Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду поки що не визначено. На сьогодні ВООЗ оголошена пандемія COVID-19 [1].

Виокремлюють такі ступені тяжкості захворювання [2]:
• легкий – клінічні симптоми легкі, пневмонія відсутня клінічно та на рентгенограмі;
• середній – лихоманка, респіраторні симптоми, на рентгенограмі можлива пневмонія;
• тяжкий – частота дихання ≥30/хв, сатурація ≤93% у стані спокою, індекс оксигенації <100, прогресування інфільтратів на рентгенограмі >50% за 24-48 год;
• критичний – будь-яка з ознак: гостра дихальна недостатність, що потребує механічної підтримки, септичний шок, поліорганна дисфункція.

Небезпека нового збудника полягає в тому, що він має високу контагіозність, передається повітряно-крапельним шляхом і часто зумовлює летальні випадки в літніх людей, а також у тих, у кого є коморбідна патологія. До факторів ризику належать серцево-судинні, онкологічні захворювання, імунодефіцит, астма та цукровий діабет.

Клінічні синдроми, пов'язані з COVID-19, чітко окреслені в Наказі МОЗ України від 28.03.2020 № 722 [3], де виділяють такі клінічні варіанти перебігу: пневмонія легкого (за відсутності ознак дихальної недостатності) й тяжкого ступенів (з ознаками дихальної недостатності), гострий респіраторний дистрес-синдром, сепсис, септичний шок.

Системи охорони здоров'я загалом та окремі клініцисти розробляють універсальну основу для визначення поетапного прогресування COVID-19 із метою проведення цільової терапії, котра може врятувати життя, та подальшого її дослідження. Визначено, що в 5% хворих на COVID-19 спостерігаються дихальна недостатність, септичний шок і поліорганна дисфункція, що призводить до летального наслідку в половині таких випадків. Отже, саме в цих пацієнтів проведення заходів із врятування життя може бути найдоречнішим. H.K. Siddiqi та M.R. Mehra (2020) пропонують використовувати класифікацію, за якою виокремлюють три ступені тяжкості COVID-19, що відповідають реакції на терапію й чітким клінічним результатам [4]. Залежно від фази вірусної відповіді чи запальної відповіді організму хазяїна виділяють три стадії захворювання:
• I стадія (легка) – рання фаза інфікування. Здебільшого включає інкубаційний період, пов'язаний із легкими та часто неспецифічними симптомами, такими як нездужання, лихоманка й сухий кашель. У цей період SARS-CoV-2 розмножується та встановлює місце проживання в організмі хазяїна, зосереджуючись головним чином на дихальній системі [4]. SARS-CoV-2 прив'язується до своєї мішені, використовуючи рецептори ангіотензинперетворювального ферменту-2 на клітинах людини, що рясно присутні в легенях, епітелії тонкого кишечнику й ендотелії судин [5]. Клінічно це зазвичай проявляється незначними дихальними та системними симптомами – легким загальним нездужанням, температурою тіла >37,5 °C, сухим кашлем, діареєю та головним болем. Клінічний аналіз крові може виявити лімфопенію та наростання нейтрофілії без інших істотних порушень. Лікування на цій стадії насамперед орієнтоване на симптоматичне полегшення, прогноз сприятливий.
• II стадія (помірна) – легенева фаза без гіпоксії (IIa) та з гіпоксією (IIb) [4]. Характеризується виникненням локалізованого запалення в легенях на тлі подальшого розмноження вірусу. Розвивається вірусна пневмонія з кашлем, лихоманкою та, можливо, гіпоксією (визначається як PaO_2/FiO_2 <300 мм рт. ст.). Візуалізація проводиться за допомогою рентгенографії грудної клітки чи комп'ютерної томографії, коли виявляються двобічні інфільтрати чи непрозорість ґрунтового скла. Аналізи крові свідчать про наростання лімфопенії. Можуть бути підвищеними маркери системного запалення. На цьому етапі більшість пацієнтів із COVID-19 потребують госпіталізації для ретельного спостереження та лікування, що переважно полягає в застосуванні підтримувальних заходів. На стадії IIa (без значної гіпоксії) можна уникнути використання кортикостероїдів [5], але за наростання гіпоксії та необхідності проведення штучної вентиляції легень (ШВЛ) застосування протизапальної терапії, такої як кортикостероїди, може бути корисним.
• III стадія (тяжка) – системне гіперзапалення, відповідає фазі запальної відповіді організму хазяїна [4]. Маркери системного запалення підвищені, кількість хелперів, супресорів і регуляторів Т-клітин знижується [7]. У пацієнтів із тяжчим перебігом захворювання запальні цитокіни та біомаркери, такі як інтерлейкін (ІЛ)-2, ІЛ-6, ІЛ-7, гранулоцитарний колонієстимулювальний фактор, макрофагальний запальний білок-1α, фактор некрозу пухлини, С-реактивний білок (СРБ), феритин і D-димер, значно підвищені [8]. Ця стадія характеризується виникненням дихальної та серцевої недостатності. Виявляються системне ураження органів, міокардит із розвитком сепсису та септичного шоку. За даними авторів, терапія на III стадії залежить від використання імуномодулювальних засобів для зменшення системного запалення до того, як воно призводить до дисфункції багатьох органів [4]. Призначення кортикостероїдів може бути виправдано разом із застосуванням інгібіторів цитокінів (інгібітори ІЛ-6 або антагоністи рецепторів ІЛ-1) [9]. Внутрішньовенний імуноглобулін (ВВІГ) також може відігравати роль у модуляції імунної системи, що перебуває у фазі гіперзапалення.

На превеликий жаль, нині не існує специфічної вакцини або єдиної ефективної терапії COVID-19. Вони перебувають на стадії оцінювання й розроблення. Наразі ми можемо лише активно впроваджувати заходи з інфекційного контролю для запобігання поширенню SARS-CoV-2 при передачі від людини до людини [10].

Імуноглобулінова терапія є допоміжною при лікуванні інфекції. Тому застосування імунотерапії ВВІГ може рекомендуватися для нівелювання COVID-19. Загалом імунотерапію IgG у поєднанні з використанням противірусних препаратів розглядають як альтернативне лікування COVID-19 [11].

Препарати імуноглобулінів 5% і 10% містять специфічні антитіла проти різних бактерій, токсинів і вірусів. У поєднанні з антигеном імуноглобулін чинить опсонічну дію й активує комплемент, нейтралізує активність токсинів і вірусів, пригнічує протизапальні цитокіни, має антитілозалежну функцію підвищення бактерицидної активності та збільшує сприйнятливість до протимікробних препаратів, безпосередньо діючи на клітинну стінку патогенних мікроорганізмів [12, 13].

У японській Клінічній настанові з ведення пацієнтів із сепсисом і септичним шоком (2016) шляхом експертної оцінки рефератів було проаналізовано шість робіт [14]. Показано, що рівень смертності внаслідок усіх причин у групі використання ВВІГ був значно нижчим порівняно з таким у контрольній групі (відношення ризиків, ВР 0,7; 95% довірчий інтервал, ДІ 0,56-0,95). Вірогідно нижчими були рівень смертності (ВР 0,71; 95% ДІ 0,60-0,84) та термін перебування в стаціонарі (ВР -3,71; 95% ДІ від -7,32 до -0,09). При цьому не спостерігалося значного збільшення коефіцієнту ризику виникнення побічних ефектів унаслідок уведення ВВІГ (ВР 1,63; 95% ДІ 0,65-4,11). Застосування ВВІГ у дорослих пацієнтів із сепсисом сприяло поліпшенню клінічних результатів без збільшення частоти побічних ефектів порівняно з контрольною групою [15, 16].

За даними Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA), практичних посібників, оглядів професійних товариств, рандомізованих контрольованих досліджень, ВВІГ рекомендовано при низці інфекційних захворювань [17]. Ефективність ВВІГ при тяжких бактеріальних інфекціях і сепсисі була доведена метааналізами 43 систематичних оглядів, проведеними фахівцями Кокранівської бази даних із 1988 по 2012 р. [18]. Зроблено висновки, що ВВІГ сприяв зменшенню смертності серед дорослих людей із сепсисом, але ця користь не спостерігалась у випробуваннях із низьким ризиком.

Первинний дефіцит антитіл потребує довічної замісної терапії імуноглобуліном G для зменшення захворюваності й тяжкості перебігу інфекцій [19]. Внутрішньовенне введення IgG 5% і 10% є ефективним і добре переноситься. Схеми лікування можуть бути індивідуалізовані для забезпечення оптимальних результатів у дітей, дорослих і осіб похилого віку.

У роботі, що продемонструвала ефективність використання ВВІГ у хворих на COVID-19 із пневмонією, було проаналізовано три клінічні випадки з лікарні в Ухані, Китай [20]. У двох госпіталізованих пацієнтів спочатку діагностували легкий ступінь COVID-19, але загальний стан швидко погіршився до тяжкого. Третій хворий відповідав критеріям тяжкого стану вже при госпіталізації. В усіх трьох пацієнтів була встановлена прогресивна фаза захворювання, спричинена вірусом, що характеризувалася значною лімфоцитопенією та підвищенням показників маркерів запалення, а саме швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) та рівня СРБ крові. ВВІГ уводили після посилення тяжкості стану в дозі 25 г/добу протягом 5 днів.

Перший пацієнт став афебрильним на 6-й день після початку ВВІГ, клінічний стан поступово поліпшувався, на 7-й день його відключили від апарату ШВЛ. Після початку введення ВВІГ кількість лімфоцитів відновилася, знизився показник ШОЕ (до 31 мм/год) і нормалізувався рівень СРБ. Тести на COVID-19 на 6-й і 7-й дні після початку ВВІГ були негативними, тож на 9-й день хворого виписали. Другий і третій пацієнти мали схожі погіршення стану, але після введення ВВІГ були виписані протягом декількох днів із негативними результатами ПЛР-тестів. При цьому автори зауважили, що їхній звіт обмежений невеликою кількістю пацієнтів і для підтвердження результатів необхідні додаткові докази.

Доступний в Україні препарат Біовен 10% демонструє високу ефективність у разі призначення в комбінації з протимікробними засобами в лікуванні пацієнтів із тяжким перебігом грипу, ускладненим пневмонією. У дослідженні показник ефективності терапії становив 96,67% порівняно з таким у контрольній групі [21].

Спосіб застосування та дози

Біовен слід уводити внутрішньовенно краплинно з початковою швидкістю 0,5-1,0 мл/кг/год протягом 30 хв. За відсутності небажаних побічних реакцій швидкість уведення можна поступово збільшувати (рекомендовано збільшення на 0,5-1,5 мл/кг/год кожні 10 хв). Максимальна швидкість уведення дорівнює 8,5 мл/кг/год.

За результатами досліджень, застосування ВВІГ по 0,4-0,5 г/кг/добу протягом 4-5 днів у хворих, у яких противірусна й антибактеріальна терапії є неефективними, здатне значно покращити прогноз захворювання. Показано ефективність ВВІГ у разі застосування в комплексі з базисною терапією в осіб із тяжкими формами грипу та позалікарняною пневмонією. Важливо, що вітчизняний препарат Біовен за своїми властивостями й показниками біоеквівалентності не відрізняється від препаратів іноземного виробництва, добре переноситься, не спричиняє побічних ефектів.

Наразі триває одноцентрове рандомізоване відкрите контрольоване дослідження з оцінки ефективності та безпеки терапії ВВІГ у пацієнтів із тяжкими формами респіраторного захворювання, пов'язаного з COVID-19. Вивчається поєднання ВВІГ зі стандартним лікуванням хворих на тяжку пневмонію, зумовлену COVID-19 [22]. Автори зазначають: упродовж останніх десятиліть було показано, що ВВІГ покращує ефект лікування та прогноз тяжкої інфекції завдяки здатності активувати пасивний імунітет і чинити протизапальну й імуномодулювальну дії.

Список літератури знаходиться в редакції.

Антибіотики при респіраторних інфекціях: коли необхідні та які обирати?

Загалом на респіраторні інфекції припадає близько 75% амбулаторних призначень антибіотиків (Shappert S.M., 1992), причому більшість із них є необґрунтованими чи неадекватними. Клініцистам слід пам'ятати, що раціональне застосування протимікробних засобів є запорукою не тільки терапевтичного ефекту «тут і зараз», а й збереження потенціалу антибактеріальних препаратів для майбутнього в умовах невпинного зростання антибіотикорезистентності. Не зайвим буде нагадати ще раз основні принципи раціональної антибіотикотерапії інфекцій верхніх і нижніх дихальних шляхів.

Чи потрібний антибіотик?

Переважна більшість випадків ЛОР-інфекцій і значна кількість інфекцій нижніх дихальних шляхів зумовлені вірусами та не потребують антибіотикотерапії. Ба більше, профілактичне застосування протимікробних засобів при вірусній інфекції має значно більше ризиків, аніж переваг, і тому вважається помилковим.

Як визначити етіологію респіраторної інфекції? Здебільшого шляхом ретельного аналізу клінічної картини, адже лабораторна діагностика потребує певного часу. Крім того, далеко не всі мікроорганізми можуть бути висіяні на стандартних поживних середовищах, у зв'язку з чим майже в половині випадків збудника просто не вдається ідентифікувати. Що стосується експрес-тестів, то їх широке використання обмежується високою вартістю та водночас високою частотою хибнопозитивних результатів.

Якщо узагальнити, то на наявність бактеріальної респіраторної інфекції вказують такі ознаки:

- тривалість фебрильної лихоманки понад 3-4 дні;
- збереження інших симптомів протягом ≥10 днів без поліпшення;
- погіршення клінічної картини (повторне підвищення температури тіла, різке погіршення загального стану, поява нових симптомів) після типової вірусної інфекції, що тривала 5-6 днів з ознаками поліпшення;
- гнійний або слизово-гнійний характер виділень (із носа, мокротиння, наліт на мигдаликах тощо);
- лейкоцитоз зі зсувом формули вліво (нейтрофільоз).

Критерії вибору антибіотика

Як зазначалося вище, мікробіологічна діагностика не є рутинною процедурою при позалікарняних респіраторних інфекціях, тому вибір протимікробного засобу здійснюється емпіричним шляхом. Мікробіологічне дослідження з визначенням чутливості патогена до антибіотиків доцільне в тих випадках, коли при явно бактеріальній інфекції немає відповіді на стартову терапію антибіотиками.

Емпіричний вибір антибіотика означає, що препарат підбирають з огляду на основні збудники того чи іншого захворювання, їхню природну чутливість і набуту стійкість до антибіотиків, фармакокінетику (біодоступність, накопичення у вогнищі інфекції), ефективність і безпеку за результатами контрольованих клінічних досліджень.

Не варто забувати й про правило пацієнт-специфічної ротації: якщо протягом останніх 3 міс у конкретного хворого вже застосовувався антибіотик, слід вибрати препарат іншої групи.

Основні збудники бактеріальних респіраторних інфекцій та їхня чутливість до антибіотиків

Найбільш значущими збудниками більшості бактеріальних респіраторних інфекцій є *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* і *Moraxella catarrhalis*, а при тонзилофарингіті на перше місце виходить *Streptococcus pyogenes*. Відповідно, антибіотик вибору має бути активним насамперед щодо цих мікроорганізмів.

Зважаючи на співвідношення протимікробної активності та безпеку в міжнародних і вітчизняних рекомендаціях як основні препарати вибору для лікування позалікарняних бактеріальних інфекцій дихальних шляхів і середнього вуха визначені β-лактами (цефалоспорини й амінопеніциліни), макроліди та респіраторні фторхінолони.

Важливо пам'ятати, що аміноглікозиди майже неактивні щодо основного респіраторного збудника – пневмокока, тому їх застосування при позалікарняних інфекціях дихальних шляхів є необґрунтованим.

Обов'язково слід ураховувати рівень набутої антибіотикорезистентності. При інфекціях дихальних шляхів не рекомендується призначати тетрациклін і триметоприм/сульфаметоксазол саме через високий рівень стійкості до них респіраторних патогенів. Також останніми роками стрімко зростає резистентність *S. pneumoniae* та *H. influenzae* до макролідів, що підтверджується й вітчизняними даними (дослідження SOAR).

Що стосується цефалоспоринів, то перевагу слід віддавати препаратам III покоління. Вони активні не тільки щодо *S. pneumoniae* та *S. pyogenes*, а й, на відміну від цефалоспоринів II покоління, щодо грамнегативних збудників (*H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*). Останні досить актуальні при інфекційних загостреннях хронічного обструктивного захворювання легень.

Цефіксим (Сорцеф) – один із цефалоспоринів III покоління для перорального застосування, що успішно використовується для лікування респіраторних інфекцій. Його особливістю є висока стабільність у присутності β-лактамаз. Саме тому мікроорганізми, стійкі до пеніцилінів і деяких цефалоспоринів, можуть зберігати чутливість до цефіксиму.

Доказова база цефіксиму при респіраторних інфекціях

Ефективність і безпека цефіксиму підтверджені в багатьох клінічних дослідженнях. Одне з найбільших було проведено в Німеччині T. Hausen і співавт. (1995) за участю 9568 дорослих і дітей з інфекціями дихальних шляхів. Воно продемонструвало, що призначення цефіксиму в дозі 400 мг/добу (дорослі) чи 8 мг/кг (діти) дає змогу досягти клінічного успіху в 98,7 та 98% випадків відповідно. Середня тривалість курсу лікування становила 6 днів. Легкі небажані явища спостерігалися лише в 1,12% дорослих учасників і в 1,92% дітей.

E. Ludwig (1998) повідомляє, що в міжнародному європейському дослідженні застосування цефіксиму у формі пероральної суспензії забезпечило повне клінічне вилікування в 45/45 (100%) дітей із гострим синуситом і 48/50 (96%) дітей із гострим середнім отитом. Цей антибіотик також продемонстрував високу ефективність у дорослих пацієнтів із загостреннями хронічного бронхіту (59/60; 98%) і позагоспітальною пневмонією (12/12; 100%).

Метааналіз R. Quintiliani (1996) включив 8 досліджень, проведених у США за участю хворих із гострими інфекціями нижніх дихальних шляхів і присвячених порівнянню цефіксиму з іншими антибіотиками з групи амінопеніцилінів. Аналіз показав, що цефіксим забезпечує клінічний успіх у середньому в 94% пацієнтів, натомість один з антибіотиків порівняння – амоксицилін/клавуланат – лише в 79%.

Комплаєнс як критично важлива умова успішного лікування

Погана прихильність пацієнта до лікування може нівелювати всі переваги обраного препарату й істотно знизити ефективність терапії. За даними M.S. Niederman (2003), 54% пацієнтів не завершують призначений лікарем курс антибіотикотерапії. Найчастіше вони припиняють прийом препарату через покращення самопочуття. Проте нерідко хворі порушують режим і через елементарну забудькуватість, що особливо характерно для осіб похилого віку.

Одним з основних критеріїв, що визначають прихильність до антибіотикотерапії, є кратність прийому препарату. Ще в 1987 році J. Cockburn і співавт. показали, що комплаєнс за необхідності прийому препарату 1 раз на добу становить 85%, двічі на день – 69%, тричі на день – лише 38%. Отже, з метою забезпечення високої прихильності до лікування, за можливості, слід обирати препарати для прийому 1-2 рази на добу.

Цефіксим при пероральному застосуванні добре всмоктується й серед усіх пероральних цефалоспоринів характеризується найбільшим періодом напіввиведення – 3-4 год, що дає змогу приймати його в режимі 1 раз на добу. Для порівняння: аналогічний показник у цефаклору дорівнює 30 хв, у цефалексину – 1,5 год (Markham A., Brogden R.N., 1995).

Тривалість антибіотикотерапії є важливим фактором, що впливає на комплаєнс і селекцію стійких штамів збудників. Небажаним є як дострокове припинення лікування, так і надмірна його тривалість. Оптимальний курс антибіотикотерапії при позагоспітальних інфекціях дихальних шляхів становить 5-7 днів для більшості антибіотиків, у тому числі для цефіксиму. Через 48-72 год від початку лікування необхідно оцінити його ефективність і в разі потреби скоригувати схему терапії.

Завдяки високій клінічній і мікробіологічній ефективності та безпеці, що доведені в клінічних дослідженнях, Сорцеф (цефіксим) може розглядатись як препарат вибору для лікування бактеріальних інфекцій верхніх і нижніх дихальних шляхів. Пероральний спосіб застосування, одно- чи щонайбільше дворазовий режим дозування, незалежність від прийому їжі забезпечують високу прихильність пацієнтів до антибіотикотерапії за умови призначення саме цього препарату.

Підготував ***В'ячеслав Килимчук***

Дані КТ ОГК у пацієнтів із COVID-19 і зв'язок між ступенем легеневого запалення та тяжкістю клінічного перебігу захворювання

Метою цього дослідження було проаналізувати результати комп'ютерної томографії органів грудної клітки (КТ ОГК) у пацієнтів із підтвердженою коронавірусною хворобою (COVID-19). Оцінювався взаємозв'язок між інтенсивністю запальних змін легеневої тканини, виявлених за допомогою КТ, і ступенем тяжкості перебігу захворювання.

Методи. Проведено аналіз результатів КТ ОГК, основних клінічних і лабораторних даних 80 пацієнтів із підтвердженим діагнозом COVID-19.

Результати. Згідно з даними КТ ОГК найпоширенішими симптомами ураження легень у 80 пацієнтів, інфікованих COVID-19, були: затемнення у вигляді «матового скла» (n=73; 91%), консолідовані затемнення (n=50; 63%) та потовщення міжчасточкових перегородок (n=47; 59%). Окрім того, на КТ ОГК більшості учасників відзначали множинні ураження легень: до запального процесу в середньому залучалося 12±6 легеневих сегментів. Найчастіше спостерігали ураження медіобазального (n=69; 86%), задньобазального (n=68; 85%), латеробазального сегментів нижньої частки правої легені (n=64; 80%), медіобазального (n=61; 76%) та задньобазального сегментів нижньої частки лівої легені (n=65; 81%). Середнє значення індексу запалення легень (pulmonary inflammation index, PII) становило 34±20% для всіх пацієнтів. Виявлено кореляцію між значенням PII та рівнем лімфоцитів і моноцитів, С-реактивного білка та прокальцитоніну, кількістю днів від початку хвороби, а також температурою тіла (p<0,05).

Висновки. На КТ ОГК більшості пацієнтів із COVID-19 було виявлено множинні затемнення у вигляді «матового скла», ущільнення та переважно субплевральне потовщення міжчасточкових перегородок обох легень. Спостерігався значний кореляційний зв'язок між ступенем легеневого запалення, виявленого на КТ ОГК, і вираженістю основних клінічних симптомів захворювання, а також рівнем основних маркерів запалення та кількістю клітин, які беруть участь у противірусних механізмах імунного захисту. Отже, КТ ОГК відіграє важливу роль у діагностиці й оцінці тяжкості перебігу COVID-19.

Jiong W. Chest CT findings in patients with corona virus disease 2019 and its relationship with clinical features. Investigative Radiology. 2020 Feb 21.

Очні симптоми в пацієнтів, інфікованих COVID-19

Незважаючи на те що на сьогодні COVID-19 інфіковано вже понад 1 млн осіб у світі, наявно недостатньо даних щодо зв'язку між тяжким гострим респіраторним синдромом, спричиненим вірусом SARS-CoV-2, й ураженнями очей. Тому ознайомлення офтальмологів і лікарів інших спеціальностей з основними очними проявами COVID-19 дасть змогу полегшити діагностику хвороби та запобігти її подальшому поширенню.

Метою цього дослідження було вивчити основні офтальмологічні прояви COVID-19 та оцінити їх поширеність.

Методи. Серед пацієнтів із COVID-19, які лікувалися з 9 по 15 лютого 2020 року в медичному центрі м. Ухань (провінція Хубей, КНР), ретроспективно оцінювалася наявність різноманітних клінічних ознак і симптомів ураження очей. Було проаналізовано також основні показники загального аналізу крові та результати тестувань за методом полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією (ЗТ-ПЛР) на наявність COVID-19 у мазках із носоглотки та кон'юнктиви.

Результати. До випробування було залучено 38 пацієнтів (середній вік – 65,8±16,6 року; 25 (65,8%) – чоловіки) з клінічно підтвердженим діагнозом COVID-19. SARS-CoV-2 було виявлено в назофарингеальних мазках 28 пацієнтів (73,7%) за методом ЗТ-ПЛР, із них у 2 осіб (5,2%) – й у мазках із кон'юнктиви. У 12 із 38 хворих (31,6%; 95% довірчий інтервал (ДІ) 17,5-48,7) спостерігалися симптоми кон'юнктивіту (включаючи гіперемію та набряк кон'юнктиви, хемоз, епіфору чи збільшення виділень із кон'юнктивального мішка). За допомогою уніваріантного аналізу виявили, що більшість пацієнтів з очними симптомами мали вищі показники загальної кількості лейкоцитів і нейтрофілів, прокальцитоніну, С-реактивного білка та лактатдегідрогенази, ніж хворі без ураження очей. Окрім того, в 11 із 12 пацієнтів (91,7%; 95% ДІ 61,5-99,8) з офтальмологічними порушеннями було виявлено SARS-CoV-2 у назофарингеальних мазках. Із них 2 особи (16,7%) мали позитивні результати ЗТ-ПЛР як у кон'юнктивальних, так і в носоглоткових мазках.

Висновки. Третина хворих на COVID-19 мали очні симптоми, що частіше спостерігалися при тяжкому перебігу захворювання. До того ж, попри низьку частоту виявлення SARS-CoV-2 у мазках із кон'юнктиви, варто зважати на можливість поширення цієї інфекції через слизову оболонку очей.

Wu P. et al. Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei province, China. JAMA Ophthalmol. 2020 Mar 31.

Стан психічного здоров'я медичних працівників, задіяних у лікуванні пацієнтів із COVID-19

Надання допомоги хворим на COVID-19 може негативно вплинути на стан психічного здоров'я та призвести до значного психоемоційного виснаження.

Метою дослідження було оцінити стан психічного здоров'я та виявити основні фактори, що негативно впливають на психоемоційну сферу медичних працівників, задіяних у лікуванні й догляді пацієнтів із COVID-19.

Методи. У поперечному дослідженні зібрано демографічні дані та показники оцінки психічного здоров'я 1257 медичних працівників, які надавали медичну допомогу хворим на COVID-19 на базі 34 лікарень КНР за період із 29 січня по 3 лютого 2020 року. Оцінку тяжкості депресії, тривоги, безсоння та стресу здійснювали за китайською версією опитувальника про стан здоров'я пацієнта з 9 пунктами (Patient Health Questionnaire, PHQ-9), 7-бальною шкалою оцінки генералізованого тривожного розладу (General Anxiety Disorder-7-item, GAD-7), 7-пунктовим індексом тяжкості безсоння (The 7-item Insomnia Severity Index, ISI-7) та 22-бальною шкалою впливу травматичної події (Impact of Events Scale-Revised, IES-R). Для виявлення основних факторів, пов'язаних із несприятливим впливом на стан психічного здоров'я, проведено багатофакторний логістичний регресійний аналіз.

Результати. Віком 26-40 років були 813 (64,7%) учасників, 964 (76,7%) – жінки. Медичними сестрами працювали 764 (60,8%) учасники, лікарями – 493 (39,2%); 760 (60,5%) надавали допомогу в лікарнях провінції Ухань; 522 (41,5%) – на «передовій лінії». Значна кількість учасників повідомляли про наявність симптомів депресії (n=634; 50,4%), тривоги (n=560; 44,6%), безсоння (n=427; 34,0%) та стресу (n=899; 71,5%). Виміряні значення симптомів порушення психічного здоров'я були вищими серед медсестер, учасників жіночої статі, медичних працівників «передової лінії» та медиків, які працювали в лікарнях м. Ухань. Так, середній показник за PHQ-9 серед лікарів і медсестер становив 4,0 (міжквартильний інтервал – 1,0-7,0) та 5,0 (2,0-8,0) відповідно (p=0,007); середнє значення за шкалою GAD-7 серед чоловіків і жінок – 2,0 (0-6,0) та 4,0 (1,0-7,0) відповідно (p<0,001); середні показники ISI-7 у працівників «передової» та «другої лінії» – 6,0 (2,0-11,0) та 4,0 (1,0-8,0) відповідно (p<0,001); середні значення IES-R серед медиків м. Ухань дорівнювали 21,0 (8,5-34,5), медичних працівників, які працювали поза м. Ухань у межах провінції Хубей – 18,0 (6,0-28,0) і тих, хто надавав допомогу за межами провінції Хубей – 15,0 (4,0-26,0); p<0,001. За допомогою багатофакторного логістичного регресійного аналізу було виявлено, що учасники, котрі надавали медичну допомогу за межами провінції Хубей, мали нижчий ризик розвитку симптомів порушення психічного здоров'я, порівняно з тими, хто працював у межах м. Ухань (відносний ризик (ВР) 0,62; 95% ДІ 0,43-0,88; p=0,008). Окрім того, серед медиків «передової лінії», котрі були напряму залучені до діагностики, лікування та догляду за пацієнтами з COVID-19, відзначався вищий ризик розвитку симптомів депресії (ВР 1,52; 95% ДІ 1,11-2,09; p=0,01), тривоги (ВР 1,57; 95% ДІ 1,22-2,02; p<0,001), безсоння (ВР 2,97; 95% ДІ 1,92-4,60; p<0,001) та стресу (ВР 1,60; 95% ДІ 1,25-2,04; p<0,001).

Висновки. Серед медичних працівників КНР, які надавали медичну допомогу хворим на COVID-19, високому ризику розвитку несприятливих наслідків для психічного здоров'я піддавалися особи жіночої статі, медсестри, медики, котрі працювали в м. Ухань, і медичні працівники «передової лінії». Тому вказані групи медичних працівників потребують першочергової психологічної підтримки.

Lai J. et al. Factors associated with mental health outcomes among health care workers exposed to coronavirus disease 2019. JAMA Netw. Open. 2020 Mar 23.

Зміна кількості субпопуляцій лімфоцитів периферичної крові у хворих на пневмонію, спричинену COVID-19

Методи. Рівні субпопуляцій лімфоцитів периферичної крові вимірювалися в 60 госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 за методом проточної цитометрії до та після лікування. Проаналізовано зв'язок між кількістю субпопуляцій лімфоцитів і клінічними характеристиками інфікованих пацієнтів та ефективністю проведеного лікування.

Результати. У хворих на COVID-19 спостерігалося зменшення загальної кількості лімфоцитів, рівнів CD4+ Т-клітин, CD8+ Т-клітин, В- та NK-клітин. Пацієнти з тяжким перебігом захворювання мали нижчі рівні вказаних клітин, порівняно з тими, хто мав легку форму COVID-19. Було виявлено значну асоціацію між рівнем CD8+ Т-клітин, значенням CD4+/CD8+ й активністю запального процесу. У 37 пацієнтів (67%) спостерігалася позитивна клінічна відповідь на проведене лікування у вигляді збільшення кількості CD8+ Т- та В-клітин. Натомість серед хворих, у яких лікування не покращило перебіг захворювання, значних змін рівнів кількості субпопуляцій лімфоцитів не відзначалося. Зниження кількості CD8+ Т- та В-клітин і збільшення показника CD4+/CD8+ після проведених терапевтичних заходів визначено як незалежні предиктори поганої відповіді на лікування.

Висновки. Виявлено зв'язок між зміною кількості основних субпопуляцій лімфоцитів периферичної крові та клінічним перебігом й ефективністю лікування пацієнтів із COVID-19. Окрім того, рівень CD8+ Т-клітин був визначений як незалежний предиктор тяжкості перебігу хвороби й ефективності її лікування.

Wang F. et al. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia. J. Infect. Dis. 2020 Mar 30.

Підготувала ***Лілія Нестеровска***

Переваги фітопрепаратів у лікуванні респіраторних захворювань

Гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) є найпоширенішою інфекційною патологією. Серед дорослих частота випадків ГРЗ становить 2-5 епізодів на рік, а в дітей цей показник майже удвічі вищий. Типовою скаргою в пацієнтів із ГРЗ є кашель, що здебільшого стає безпосередньою причиною звернень по медичну допомогу. На жаль, лікарі в таких досить простих випадках часто припускаються помилок, призначаючи непотрібні чи малоефективні препарати. Як правильно лікувати кашель при ГРЗ і чи потрібно його лікувати взагалі? Спробуємо докладно розглянути ці аспекти терапії ГРЗ.

Антибіотики: доцільність призначення під питанням

Досить поширеним призначенням при неускладненому бронхіті є антибактеріальні засоби. З одного боку, бажання лікаря перестрахуватися, щоб не пропустити бактеріальну інфекцію, цілком зрозуміле, з іншого – вірогідність ГРЗ бактеріальної етіології досить мізерна. Відомо, що найпоширенішими збудниками ГРЗ є віруси, зокрема аденовірус, вірус парагрипу, респіраторно-синцитіальний вірус і риновірус. За даними низки авторів, віруси спричиняють приблизно 90-95% випадків ГРЗ, тоді як бактеріальні збудники – лише 5-10% випадків. Отже, в найкращому разі одне з десяти призначень антибіотика може бути ефективним із незначним уточненням – збудник виявиться чутливим до призначеного препарату. Не слід забувати, що необґрунтоване застосування антибактеріальних препаратів може призводити до розвитку таких побічних ефектів, як дисбактеріоз, токсичні й алергічні реакції, неспецифічна імуносупресія, що спричиняє значне зростання антибіотикорезистентності.

Ще однією причиною призначення антибіотиків є бажання запобігти приєднанню бактеріальної інфекції. Це хибне припущення, адже доведено, що профілактичне призначення антибактеріальних препаратів при ГРЗ не протидіє розвитку бактеріальних ускладнень і не прискорює одужання. Знижувати ризик цих ускладнень дійсно потрібно, але не за рахунок антибіотиків.

Лікування кашлю

Розглядаючи питання терапії кашлю, нагадаємо, що цей рефлекторний акт виконує захисну функцію. Вона полягає у виведенні з дихальних шляхів сторонніх тіл або надлишку бронхіального секрету. У нормі відбувається постійне утворення бронхіального секрету (від 10-15 до 100-150 мл/добу), що захищає епітелій від мікроорганізмів і має бактеріостатичну дію. У фізіологічних умовах кашель відіграє лише допоміжну роль у процесі очищення дихальних шляхів, оскільки основним механізмом їх санації є мукоциліарний кліренс.

У разі запалення фізіологічний механізм очищення бронхів уже не спрацьовує. Гіперпродукція слизу та підвищення його в'язкості на тлі зниження мукоциліарної активності призводить до надлишкового накопичення бронхіального секрету. Густий бронхіальний секрет зі зниженими бактерицидними властивостями є хорошим середовищем для мікроорганізмів і створює сприятливі умови для приєднання бактеріальної інфекції з подальшим розвитком гострого бронхіту. Крім того, порушення відтоку бронхіального секрету сприяє швидкому поширенню інфекції до нижніх відділів респіраторного тракту. Кашель у разі утворення в'язкого слизу погано виконує свою захисну функцію. Саме тому для покращення відходження слизу рекомендовано застосовувати секретолітичні та відхаркувальні лікарські засоби. У сучасному терапевтичному арсеналі досить багато синтетичних муколітиків. Дія більшості з них обмежується лише розрідженням мокротиння, а цього не завжди достатньо.

Переваги рослинних препаратів

Порівняно із синтетичними секретолітиками перевагу мають комбіновані рослинні лікарські засоби. Саме до них належить відомий препарат Бронхипрет®, що виготовляється за сучасною технологією фітонірингу. Вона передбачає вирощування спеціальних сортів лікарських рослин у контрольованих умовах і стандартизацію всіх етапів виробництва. Це гарантує постійну концентрацію активних речовин, що зумовлюють лікувальні властивості, а отже, стабільний клінічний ефект при застосуванні препарату.

Діючими речовинами сиропу Бронхипрет® є рідкі екстракти трави чебрецю й листя плюща. Ефективність екстракту листя плюща забезпечують сапоніни та флавоноїди. Сапоніни впливають на β_2-адренорецептори бронхів, що забезпечує спазмолітичний ефект, а також стимулюють відкашлювання шляхом рефлекторного впливу на блукаючий нерв (гастропульмональний мукокінетичний рефлекс). Секретолітична дія екстракту листя плюща реалізується завдяки активації протеїнкінази А, а також участі в синтезі сурфактанту.

Екстракт чебрецю має властивість збуджувати секреторну активність залоз слизової оболонки бронхів. Також продемонстрована його здатність стимулювати рухову активність миготливого епітелію бронхів і прискорювати евакуацію бронхіального секрету. Експериментально були доведені антибактеріальні, противірусні властивості трави чебрецю.

Поєднання відхаркувального, секретолітичного, бронхолітичного та протизапального ефектів дає можливість призначати Бронхипрет® як універсальний препарат (у разі як вологого, так і сухого кашлю). Слід зазначити, що протизапальні, противірусні й антибактеріальні властивості препарату дають змогу вчасно локалізувати запальний процес і запобігти розвитку гострого бронхіту.

Особливості препарату Бронхипрет® надають йому низку переваг над синтетичними представниками цієї групи як щодо клінічного ефекту, так і щодо ризику побічних ефектів, що важливо в педіатричній практиці.

Доказова база препарату Бронхипрет®

Було проведено чимало клінічних досліджень, які підтверджують ефективність і безпеку препарату Бронхипрет® у лікуванні респіраторних захворювань.

Ismail і співавт. (2003) провели багатоцентрове когортне дослідження, метою якого було порівняти ефективність і безпеку комбінованого фітопрепарату Бронхипрет® і синтетичних муколітичних засобів (амброксол і ацетилцистеїн) у пацієнтів із гострим неускладненим бронхітом або загостренням хронічного бронхіту з продуктивним кашлем. У ньому взяли участь понад 7 тис. дорослих і дітей.

Як основні клінічні критерії ефективності терапії оцінювали температуру тіла й аускультативні дані. Крім того, пацієнтів попросили оцінити кашель (за частотою денних і нічних нападів, больовими відчуттями, характером) і мокротиння (кількість, вигляд, в'язкість), а також загальний стан за 3-бальною шкалою (без покращення, покращення, одужання). Паралельно реєстрували повідомлення про небажані ефекти лікування.

При застосуванні препарату Бронхипрет® у пацієнтів дитячого віку було відзначено його достовірну перевагу щодо впливу на якість, кількість і в'язкість мокротиння порівняно з амброксолом. Схожа тенденція зберігалася стосовно ацетилцистеїну, проте вона не досягла рівня статистичної достовірності.

Бронхипрет® також продемонстрував вищу ефективність у лікуванні дорослих із гострим неускладненим бронхітом або загостренням хронічного бронхіту (за такими критеріями, як аускультативна картина, частота кашлю вночі та вдень, болісність кашлю, кількість і в'язкість мокротиння). Побічні ефекти (переважно з боку шлунково-кишкового тракту) при застосуванні препарату Бронхипрет® відзначалися значно рідше порівняно із синтетичними муколітиками.

На підставі отриманих результатів автори дослідження дійшли висновку, що застосування препарату Бронхипрет® є сприятливішим з огляду на співвідношення користь/ризик, аніж використання синтетичних муколітиків амброксолу й ацетилцистеїну.

Ефективність і безпека застосування сиропу Бронхипрет® у дитячому віці були вивчені в проспективному обсерваційному дослідженні O. Marzian (2007). До нього залучили 1234 дитини віком від 2 до 17 років, які відповідали таким критеріям включення: встановлений за допомогою огляду та фізикальних методів діагноз гострого бронхіту, наявність продуктивного кашлю тривалістю ≤2 доби, частота нападів кашлю ≥10 на добу, що передували початку лікування, тяжкість захворювання ≥5 балів за шкалою BSS.

Усі учасники дослідження приймали сироп Бронхипрет® у відповідних вікових дозуваннях (2-5 років – по 3,2 мл; 6-11 років – по 4,3 мл, 12-17 років – по 5,4 мл 3 р/добу). Водночас був дозволений прийом інших лікарських засобів, включаючи антибіотики (за потреби). Оцінку стану здоров'я пацієнтів проводили тричі: перед включенням у дослідження, на четверту (проміжна оцінка) та десяту (фінальна оцінка) добу терапії.

Основним критерієм оцінки ефективності сиропу Бронхипрет® вважали зміну клінічної симптоматики за шкалою BSS на першу, четверту та десяту добу прийому препарату, а також динаміку частоти нападів кашлю протягом доби (реєстрація щодня). На момент початку дослідження показник BSS становив у середньому 8,8±3,0 бала за всіма віковими групами. На 4-ту добу лікування показник BSS знизився у середньому до 4,8±2,9 бала, а на 10-ту – до 1,3±2,2 бала. Також було відзначено клінічно значуще зниження частоти нападів кашлю. На підставі отриманих результатів О. Marzian вважає, що сироп Бронхипрет® є ефективним і безпечним засобом лікування гострого бронхіту з продуктивним кашлем у дітей і підлітків.

Висновки

Доведені в дослідженнях ефективність і безпека дають можливість призначати Бронхипрет® як стартову терапію кашлю та бронхіту на тлі ГРЗ.

Підготував ***В'ячеслав Килимчук***

Турбулентні газові хмари та респіраторна передача збудника: потенційні можливості зниження розповсюдження COVID-19

Ефективність і доцільність використання засобів індивідуального захисту (ЗІЗ) не тільки серед медичних працівників, а й серед усього населення спричинили особливо гострі дискусії під час епідемії COVID-19. Точка зору офіційних джерел у різних країнах світу поступово еволюціонує від застосування ЗІЗ лише медичними працівниками, хворими, а також тими, хто контактує з хворими, до рекомендації носити захисну маску кожному в публічних місцях. На жаль, цей поступ триває занадто довго, адже перші дані щодо асимптомної передачі COVID-19 з'явилися ще на початку лютого нинішнього року.

У статті L. Bourouiba (Массачусетський технологічній інститут, США) пропонується модель передачі вірусних інфекцій за рахунок вивільнення турбулентної газоаерозольної хмари. Така хмара може формуватись як при чханні, так і при звичайному сильному видиханні повітря та переміщуватися на досить великі відстані, що в декілька разів перевищують загальнорекомендовані 1-2 м. Аерозольна хмара після випаровування дрібних крапель може тривалий час залишатися в підвішеному стані.

Теперішній спалах коронавірусної хвороби – 2019 (COVID-19) яскраво демонструє труднощі, що виникли з розповсюдженням респіраторних інфекцій у тісно пов'язаному світі. Впроваджено безпрецедентну політику стримування та пом'якшення наслідків із метою локалізації розповсюдження COVID-19, включаючи обмеження подорожей, перевірку й тестування тих, хто подорожує, ізоляцію та карантин, а також закриття навчальних закладів.

Ключовою метою таких дій є зменшення взаємодії між інфікованими та сприйнятливими особами й уповільнення швидкості передачі збудника. Хоча такі стратегії соціального дистанціювання є критичними під час пандемії, може здатися дивним, що сучасне розуміння шляхів передачі збудника від людини до людини при респіраторних інфекційних захворюваннях ґрунтується на моделі, розробленій у 1930-ті роки, тому, за сучасними мірками, видається надмірно спрощеним. Реалізація рекомендацій щодо охорони здоров'я на основі цих застарілих моделей може обмежити ефективність запропонованих заходів.

Механізм передачі респіраторних інфекційних захворювань

У 1897 році Карл Флюгге виявив, що краплі, котрі людина виділяє при видиху, з присутнім у них збудником мають досить великі розміри, щоб осісти навколо інфікованої особи. «Крапельна передача» при контакті з виділеннями й інфікованими краплями рідини вважалася основним способом розповсюдження респіраторних захворювань. Цей погляд був досить поширений до того, як Вільям Ф. Уеллс зосередився на темі передачі туберкульозу в 1930-х роках і дихотомізував виділення дихальних крапель на великі та дрібні.

Згідно з В.Ф. Уеллсом, окремі краплі виділяються при видиху. Великі краплі осідають швидше, ніж випаровуються, забруднюючи безпосереднє оточення інфікованої особи. Натомість дрібні крапельки випаровуються швидше, ніж осідають. У цьому випадку дрібні крапельки, переходячи з теплих і вологих умов дихальної системи до холоднішого та сухішого зовнішнього середовища, випаровуються й утворюють залишкові частинки, що складаються з висушеного матеріалу від початкових крапель. Такі залишкові частинки називають *краплинними ядрами,* або *аерозолями.* Ці ідеї стали результатом дихотомічної класифікації між великими та дрібними крапельками чи крапельками й аерозолем, які можуть потім опосередковувати передачі респіраторних захворювань. Розроблення стратегій боротьби з інфекціями базувалося на передачі респіраторного інфекційного захворювання шляхом великих або дрібних крапель.

Розподіл на великі та дрібні краплі залишається в основі класифікацій шляхів передачі респіраторних захворювань, розроблених Всесвітньою організацією охорони здоров'я й іншими установами, як-от Центри з контролю та профілактики захворювань США. Ці класифікації використовують різноманітні мінімальні діагностичні діаметри крапель (від 5 до 10 мкм) для категоризації передачі інфекції від людини до людини краплинним або аерозольним шляхом. Такий послідовний розподіл на дві частини продовжує лежати в основі поточного управління ризиками, рекомендацій і розподілу ресурсів управління діями у відповідь, пов'язаних із контролем інфікування, в т. ч. для COVID-19. Навіть при застосовуванні стратегії максимального стримування швидке міжнародне розповсюдження COVID-19 дає змогу припустити, що використання умовного мінімального діагностичного розміру крапель може не відображати достовірної оцінки того, що насправді відбувається з респіраторними виділеннями, можливо, спричиняючи неефективність деяких процедур, які застосовуються для обмеження поширення респіраторних захворювань.

Нова модель респіраторної передачі

Нещодавні дослідження виявили, що видихи, чхання та кашель містять не тільки слизово-слинні краплі, що розповсюджуються виділеннями на короткі відстані напівбалістичних траєкторій, але, що важливо, здебільшого складаються з багатофазної турбулентної газової (дихальної) хмари, котра охоплює навколишнє повітря та пастки, формуючи нерозривне скупчення крапель із великою різноманітністю варіантів розмірів (рис.).

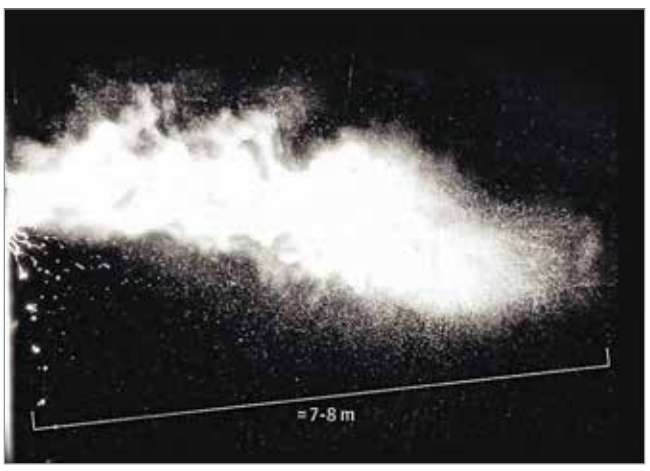


Рис. Багатофазна турбулентна газова (дихальна) хмара при чханні людини

Локальне вологе тепле середовище всередині турбулентної газової хмари дає змогу краплям уникати випаровування набагато довше, ніж це відбувається з ізольованими краплями. За таких умов період існування краплі може бути істотно подовжений (до 1000 разів) – від частки секунди до хвилини.

Унаслідок спрямованої швидкості хмари крапельки з патогенним збудником просуваються набагато далі. Цього не відбулося б, якби вони виділялися ізольовано, без захоплення в турбулентну газову хмару, й не переносилися б уперед. Зважаючи на різноманітність поєднання фізіологічних особливостей окремого пацієнта й умов навколишнього середовища, як-от вологість і температура, газова хмара та її навантаження патогенумісними краплями всіх розмірів може розповсюджуватися на відстань від 23 до 27 футів (7-8 м). Важливо, що ділянка розповсюдження всіх крапель (великих і дрібних) розширюється за рахунок їх взаємодії й охоплення турбулентною газовою хмарою порівняно із загальноприйнятою дихотомізованою моделлю крапель, яка не враховує можливостей теплої вологої газової хмари. Крім того, впродовж усього переміщення краплі всіх розмірів осідають або випаровуються зі швидкістю, що залежить не тільки від їхнього розміру, а й від ступеня турбулентності та швидкості газової хмари (в поєднанні з властивостями навколишнього середовища – температура, вологість повітря та повітряний потік).

Крапельки, котрі осідають уздовж лінії руху, можуть забруднювати поверхні, тоді як решта залишається захопленою та скупченою в рухомій хмарі. З часом хмара та її краплинне навантаження втрачають темп й узгодженість, краплі всередині хмари випаровуються, утворюючи залишки чи краплинні ядра, що можуть утримуватися в підвішеному стані в повітрі годинами, рухаючись за повітряними потоками, спричиненими вентиляцією чи системами кліматичного контролю. Механізми випаровування крапель із великим умістом патогенного фактора в поєднанні з біологічними рідинами вивчені недостатньо. Ступінь і швидкість випаровування багато в чому залежать від температури та вологості навколишнього середовища, а також від внутрішньої динаміки турбулентного потоку хмари в поєднанні зі складом рідини, що видихається пацієнтом.

Звіт із Китаю за 2020 рік показав, що частинки коронавірусу тяжкого гострого респіраторного синдрому-2 (SARS-CoV-2) можуть бути знайдені у вентиляційних системах лікарняних палат пацієнтів із COVID-19. Виявлення вірусних частинок у цих системах більше узгоджується з гіпотезою передачі хвороби через турбулентну газову хмару, ніж за рахунок дихотомічної моделі, оскільки вона пояснює, як життєздатні вірусні частинки можуть подолати великі відстані від пацієнтів. Чи мають ці дані клінічні наслідки щодо COVID-19, достеменно невідомо.

Заходи для запобігання та профілактики

Хоча дослідження цілеспрямованої оцінки біофізики крапель та утворення газової хмари в пацієнтів, інфікованих вірусом SARS-CoV-2, відсутні, деякі властивості газової хмари, що видихається, та респіраторної передачі можуть застосовуватися до цього збудника хвороби. Якщо так, то ця можливість може вплинути на поточні рекомендації, спрямовані на мінімізацію ризику передачі захворювання. В останніх рекомендаціях Всесвітньої організації охорони здоров'я щодо COVID-19 медичним працівникам та іншому персоналу рекомендується тримати відстань у 3 фути (1 м) від людини, в якої виявляються симптоми захворювання, як-от кашель і чхання. Центри з контролю та профілактики захворювань США рекомендують дистанцію в 6 футів (2 м), однак ці відстані базуються на оцінці інтервалів, які не враховують можливої наявності хмари високого імпульсу, що переносить краплі на великі відстані. Зважаючи на динамічну модель турбулентного виділення хмари, рекомендації щодо дистанції в 3-6 футів (1-2 м) можуть занижувати відстань, період часу та стійкість, під час якої хмара та її патогенний уміст рухаються, формуючи недооцінений діапазон потенційного ризику для медичного працівника. Із цих та інших причин носіння відповідних ЗІЗ є життєво важливим для медичних працівників, які доглядають за пацієнтами, котрі можуть бути інфікованими, навіть якщо вони перебувають на відстані 6 футів від пацієнта. Динамічні характеристики турбулентної газової хмари мають впливати на дизайн і рекомендоване використання хірургічних та інших масок. Ці маски можна використовувати як для контролю над джерелом (для зменшення розповсюдження патогена від інфікованої людини), так і для захисту власника (запобігання поширенню патогена на неінфіковану особу). Захисна ефективність респіраторів N95 залежить від їхньої здатності фільтрувати повітря, що надходить у вигляді аерозолю краплинних ядер, однак ці маски розроблені лише для певного діапазону екологічних і місцевих умов та обмежені в тривалості використання. Ефективність маски як контролю джерела залежить від її здатності захоплювати чи змінювати виділення турбулентної хмари з високим імпульсом та патогенним умістом. Максимальна швидкість видиху може досягати від 33 до 100 футів на секунду (10-30 м/с), створюючи хмару, що може охопити відстань від 23 до 27 футів (7-8 м). Захисні маски та засоби мають бути здатними до багаторазової стійкості в разі багатофазних турбулентних газових хмар, які можуть викидатися під час чхання чи кашлю, та потраплянь від них. Наразі хірургічні маски та респіратори N95, що використовуються, не перевіряються на вищезазначені потенційні характеристики респіраторної передачі.

Необхідно дослідити біофізику передачі респіраторних захворювань від людини до людини, що враховує фізіологію приймаючого організму, патогенез та епідеміологічне поширення хвороби. Стрімке поширення COVID-19 підкреслює необхідність кращого розуміння динаміки передачі респіраторних захворювань за допомогою вдосконаленого вивчення шляхів передачі, ролі фізіології пацієнтів у їх формуванні та найоптимальніших підходів до контролю джерел для потенційного покращення захисту працівників першої лінії та запобігання поширенню хвороби серед найуразливіших верств населення.

При підготовці публікації використано матеріали:
Bourouiba L. Turbulent gas clouds and respiratory pathogen emissions. JAMA. Published online: March 26, 2020. doi: 10.1001/jama.2020.4756.

Підготувала ***Марія Ільницька***

Гострий риносинусит у період вірусної загрози: нагадуємо підходи до діагностики та лікування

Гострий риносинусит (ГРС) – чи не найчастіша недуга, з якою люди або намагаються впоратися самотужки, або відвідують отоларинголога, сімейного лікаря. Звертаються по медичну допомогу задля отримання лікарняного, але ж і на професійну пораду сподіваються, щоб лікар допоміг якнайшвидше «повернутись у стрій».

Професіоналу, котрий себе поважає та сподівається на повагу від пацієнтів, потрібно насамперед визначитися стосовно того, що саме він збирається лікувати та чи потребує це взагалі втручання, адже неускладнений риносинусит має доброякісний і самолімітований перебіг; антибіотики показані лише в окремих випадках у разі бактеріальної етіології; симптоматична терапія має полегшувати стан хворого, але не шкодити фізіологічним процесам санації. Розставити всі крапки над «і» допомагає Уніфікований клінічний протокол МОЗ України «Гострий риносинусит» [1], що базується на консенсусі європейських експертних товариств EPOS (2012) [2].

Ключові дефініції для швидкої діагностики

Діагноз риносинуситу встановлюється на підставі скарг, анамнезу та лікарського огляду – за типовими симптомами (табл.). Додаткові методи обстеження застосовуються в клінічно складних випадках, у разі рецидивних або нетипових риносинуситів і наявності ускладнень.

Таблиця. **Критерії клінічного діагнозу риносинуситу**

Риносинусит – це запалення слизової оболонки носа та приносових пазух. Діагноз встановлюють за наявності ≥2 симптомів, один з яких належить до великих	
Великі симптоми: закладеність носа; виділення з носа	**Малі симптоми:** біль або тиск у ділянці обличчя чи головний біль; послаблення чи втрата нюху

За тривалістю перебігу риносинусити поділяють на гострий (ГРС) і хронічний. ГРС включає вірусний і поствірусний. У європейських рекомендаціях EPOS термін «звичайна застуда» (англ. common cold) застосовують як синонім терміна «гострий вірусний риносинусит». Це зумовлено тим, що більшість випадків ГРС починаються саме як прояв вірусної інфекції верхніх дихальних шляхів. Симптоми запалення приносових пазух зазвичай минають разом з іншими симптомами застуди. Якщо ж вони тривають >10 днів або посилюються після полегшення, такий стан слід класифікувати як гострий поствірусний риносинусит.

Щодо нинішньої ситуації з коронавірусною пандемією, то, на жаль, не існує клінічних ознак, які дали би змогу відрізнити COVID-19 від звичайної ГРВІ в перші дні захворювання. Такий висновок зроблено з практики італійських і французьких лікарів, які зіткнулися з масовим поширенням COVID-19 на тлі сезонного грипу.

Лише в невеликої частини пацієнтів (5-10%) гострий поствірусний риносинусит зумовлений бактеріальними збудниками та визначається як гострий бактеріальний риносинусит (ГБРС).

ГБРС має додаткові діагностичні критерії – в пацієнта наявні щонайменше 3 симптоми з таких:

- безколірні (більше з одного боку) та гнійні виділення в порожнині носа;
- виражений біль у ділянці обличчя (більше з одного боку);
- лихоманка (температура тіла >38 °С);
- дві хвилі (погіршення стану після початкової, легшої фази захворювання);
- підвищення ШОЕ, рівня С-реактивного білка.

Не забуваймо й про так звані червоні прапорці – ознаки ускладнення ГРС. Періорбітальний набряк або гіперемія, порушення зору, набряк шкіри в ділянці лоба, порушення свідомості, менінгеальні знаки чи інша неврологічна симптоматика – за наявності цих симптомів (згідно з клінічним протоколом) пацієнта впродовж 3 год слід направити/госпіталізувати до відділення оториноларингології.

Вибір лікування

Ми живемо в епоху доказової медицини, тому не можемо нехтувати цим надбанням людства, що є не менш важливим, аніж аналгетики й антибіотики. Результати клінічних досліджень часом суперечать традиційним уявленням про терапію. В основу уніфікованого клінічного протоколу українськими експертами покладено доказово обґрунтовані рекомендації з європейських настанов EPOS. Їх сформульовано окремо для лікування дітей і дорослих із ГРС.

Аналгетики та нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) рекомендовані для зменшення інтенсивності головного болю, дискомфорту, пов'язаного з лихоманкою, при вірусному та поствірусному ГРС у дорослих (клас рекомендації А, рівень доказів Ib).

Заслужену популярність серед лікарів первинної ланки здобув німесулід (Німесил). Це селективний НПЗП, що переважно блокує циклооксигеназу 2 типу. Крім того, німесулід має інші механізми впливу на різні медіатори запалення: інгібує продукцію та вивільнення гістаміну, індуцибельну NO-синтазу, інтерлейкін-6. Завдяки цим властивостям німесулід особливо ефективний у лікуванні гострого болю, пов'язаного із запаленням [3].

Фармакокінетичні особливості німесуліду, швидка абсорбція та накопичення в тканинах відповідають головній місії цього лікарського засобу – швидкому полегшенню болю. Початок антигіпералгетичного ефекту після прийому німесуліду в дозі 100 мг спостерігається вже через 15 хв [3]. Більш як 200 клінічних досліджень підтвердили ефективність і безпеку німесуліду при численних запальних і больових синдромах [3], зокрема й у ЛОР-практиці, при лікуванні пацієнтів із гострим отитом, тонзилітом, фарингітом [4].

Отже, найперше завдання лікаря – полегшити біль. Німесил є раціональним НПЗП для полегшення симптомів ГРС завдяки численним точкам впливу на запалення та набряк, швидкій аналгетичній дії, добре вивченим ефективності та безпеці.

Промивання носа ізотонічними чи гіпертонічними сольовими розчинами має обмежений позитивний ефект у дорослих із ГРС, але ефективність не доведена в дітей.

Назальні деконгестанти (α-адреноміметики) широко використовуються в лікуванні застуди та риносинуситу з метою покращення носового дихання, проте в клінічних дослідженнях їх застосування не супроводжувалося полегшенням або прискоренням перебігу ГРС. Усупереч надзвичайно частому використанню для самолікування EPOS не рекомендує назальні деконгестанти при ГРС ані дітям, ані дорослим.

Деконгестанти системної дії в комплексі з антигістамінними засобами й аналгетиками (комбіновані розчинні порошки від грипу та застуди) забезпечують деякий загальний позитивний ефект зменшення тривалості й послаблення симптомів при вірусному ГРС (звичайній застуді) в дорослих, однак немає доказів ефективності такої терапії в дітей.

Назальні глюкокортикоїди (ГК) чинять протизапальну та протинабрякову дії. Рекомендовані для лікування ГРС за умови помірної тяжкості симптомів і тяжкого перебігу, в тому числі в разі ГБРС.

Пероральні антигістамінні засоби не рекомендовані для лікування як дорослих із ГРС, так і дітей.

Що стосується рослинних препаратів, то, незважаючи на тисячолітню історію емпіричної терапії, для оцінки ефективності цих засобів було виконано всього кілька рандомізованих контрольованих досліджень, які не демонструють повний спектр рослинних препаратів, що використовуються для лікування ГРС у різних країнах. Однак експерти EPOS дійшли

висновку, що окремі лікарські рослини чинять помірний лікувальний ефект при вірусному та поствірусному ГРС у дорослих. До них належать, наприклад, пеларгонія (герань) очіткова (*Pelargonium sidoides*), цикламен європейський (*Cyclamen europaeum*). Експерти EPOS вважають, що традиційні, особливо в українській культурі самолікування, вірування в ефективність часнику ґрунтуються на низькоякісних доказах.

Гарячі парові інгаляції здавна використовуються тими, хто страждає на звичайну застуду. Теоретична база полягає в тому, що пара може сприяти кращому відтоку застійного слизу, проте в дослідженнях парові інгаляції не довели позитивного ефекту при лікуванні звичайної застуди. Саме тому EPOS не рекомендує парові інгаляції при ГРС.

Стосовно інших засобів терапії (вітамін С, ехінацея, бактеріолізати, антилейкотрієни), то при ГРС їх застосування не обґрунтоване контрольованими дослідженнями.

Рецепт і подальша тактика

Отже, яким може бути призначення лікаря первинної ланки при типовому ГРС, якщо не так уже й багато засобів довели свою ефективність?

Якщо симптоми ГРС спостерігаються до 10 днів (за умови відсутності погіршення після 5-го дня), встановлюється діагноз «гострий вірусний риносинусит». У цьому разі пацієнта можна відпустити з призначенням НПЗП для полегшення симптомів і рекомендацією промивати ніс сольовим розчином. Також додатково можливе призначення рослинного препарату з переліку рекомендованих. Через 10 днів після початку лікування слід оцінити його ефективність. Якщо стан пацієнта не відповідає критеріям одужання, його необхідно направити до отоларинголога.

Якщо симптоми ГРС спостерігаються >10 днів або якщо стан хворого погіршився після 5-го дня, то встановлюється діагноз «гострий поствірусний риносинусит». У цьому разі до НПЗП, сольових зрошень і фітотерапії можна додати назальний ГК. Якщо через 14 днів стан пацієнта не покращується, його потрібно направити до отоларинголога.

Антибактеріальна терапія

Антибіотики, згідно з клінічним протоколом і рекомендаціями EPOS, призначаються емпірично лише тим пацієнтам, які відповідають критеріям ГБРС, або тим, які мають тяжкий перебіг хвороби, особливо за наявності високої температури чи сильного (однобічного) болю в ділянці обличчя.

Натомість у реальній практиці ми маємо справу з неналежним використанням антибіотиків мало не кожним пацієнтом через некоректне уявлення про ГРС як про інфекційний процес і занепокоєність стосовно ускладнень. Насправді ГРС – самолімітоване захворювання, що завершується одужанням протягом 2-3 тиж і в типових випадках не ускладнюється. Симптоми зумовлені більшою мірою порушенням відтоку з приносових пазух, анатомічними особливостями носової порожнини, ніж інфекцією, тому здебільшого призначення антибіотиків не потрібне. Ускладнення виникають украй рідко – ≈3 випадки на 1 млн людей упродовж року. Крім того, доведено, що антибіотики при вірусному риносинуситі не запобігають виникненню ускладнень. Гнійні виділення з носа лікарі загальної практики часто вважають ознакою необхідності антибіотикотерапії, проте вони не є специфічною ознакою ГБРС, оскільки трапляються й при вірусному ГРС.

Рецидивний ГРС в анамнезі в дорослих не є ознакою бактеріальної етіології захворювання та не має розцінюватись як самостійне показання до призначення антибіотикотерапії. Якщо запальний процес у приносових пазухах не піддається санації чи рецидивує, то причину слід шукати насамперед у дисфункції або анатомічних аномаліях остіомеатального комплексу (в ділянці вивідних співусть синусів).

Резистентність збудників стала глобальною проблемою в результаті зловживання антибіотиками, тому для початкової терапії необхідно використовувати засіб найвужчого спектра проти ймовірних патогенів. Основними збудниками ГБРС є *Streptococcus pneumoniae* (пневмокок) і *Haemophilus influenzae* (гемофільна паличка). Для успішного подолання цієї інфекції достатньо застосування захищеного амінопеніциліну – амоксициліну в комбінації з клавулановою кислотою. Макроліди як препарати першої лінії розглядаються тоді, коли є підтвердження етіологічної ролі атипової флори у виникненні ГБРС або наявні протипоказання для призначення захищених амінопеніцилінів. Препаратами другої лінії є цефалоспорини III покоління чи фторхінолони (левофлоксацин). У разі амбулаторного лікування перевагу слід віддавати пероральним формам антибактеріальних лікарських засобів. Оцінювати ефективність антибіотикотерапії необхідно через 48 год. За відсутності ефекту (зменшення лихоманки, полегшення стану) хворого слід направити до отоларинголога.

Висновки

У типових випадках ГРС необхідну допомогу пацієнт може отримати в сімейного лікаря. Полегшити стан допоможе звичний і перевірений часом Німесил або парацетамол; у разі тяжкого перебігу до боротьби із запаленням додатково залучається топічний ГК. Перш ніж виписати антибіотик, слід перевірити відповідність клінічним критеріям ГБРС. За ускладненого перебігу бактеріального риносинуситу на вторинній ланці можуть бути запропоновані хірургічне лікування та парентеральна антибіотикотерапія. Пацієнтів із рецидивним ГРС також слід направляти на консультацію до оториноларинголога для виключення анатомічних аномалій.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував ***Андрій Петренко***

Міністерство охорони здоров'я України
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
ГО «АРМЕД»

МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ:
культурно-діловий центр «Менора»
(вул. Шолом-Алейхема, 4/26).

ОСНОВНІ НАПРЯМИ:
- Сучасні питання діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів залежно від клінічних проявів, гендерних і вікових особливостей
- Актуальні проблеми сучасної ревматології
- Клінічна нефрологія
- Обрані питання серцево-судинних захворювань і васкулярної патології
- Пульмонологія та її алергологічні аспекти
- Діагностика та лікування гастроентерологічної патології

ОРГКОМІТЕТ
Професор Курята О.В.
Тел.: **+380 (56) 756-95-29**
Факс: **+380 (56) 713-53-34**
E-mail: **gt1@dsma.dp.ua**
https://**armed.org.ua/terapiya2020/**

УКРАЇНСЬКА ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНА АСОЦІАЦІЯ
НАЦІОНАЛЬНА ШКОЛА ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІВ ГЕПАТОЛОГІВ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА 1918

УВАГА ЗМІНА ДАТ ПРОВЕДЕННЯ
28 - 29 травня - XXII Національна Школа гастроентерологів, гепатологів України
30 травня - тренінг в симуляційному класі

Шановні колеги!

Запрошуємо Вас взяти участь у роботі наукового симпозіуму з міжнародною участю – **XXII Національна Школа гастроентерологів, гепатологів України «Профілактична гастроентерологія і дієтологія з позицій доказової медицини»**, який відбудеться **28 - 29 травня 2020 р.** в м. Києві. Початок о 09:00

30 травня буде проведено **тренінг** в симуляційному класі НМАПО імені П.Л. Шупика.

Продовжить роботу секція з ендоскопії, секція «Академія здорового харчування».

У роботі симпозіуму братимуть участь провідні фахівці Європи та України. Більшість доповідей присвячено проблемним питанням та не містять рекламної інформації.

Науковий керівник Національної школи гастроентерологів, гепатологів України, ч**лен-кор. НАМН України, професор Н.В.Харченко.**

Місце проведення: Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика за адресою: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. Актова зала.

Запрошуються лікарі-гастроентерологи, сімейні лікарі, терапевти, ендоскопісти, педіатри, дієтологи, інфекціоністи та лікарі інших спеціальностей.
Слухачі отримають сертифікат з післядипломної освіти.
Телефон для довідок: (067) 113-93-29, (067) 209-69-07
Електронна адреса: gastro_endo@ukr.net

Online реєстрація https://gastroukr.org
Реєстрація перед початком заходу 29 травня з 8:00

М.В. Хайтович, д.м.н., професор, завідувач кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Роль пробіотиків у профілактиці рецидивної інфекції сечових шляхів

М.В. Хайтович

Інфекція сечових шляхів (ІСШ) – поліетіологічний синдром, який змушує мільйони жінок щороку страждати від частого та болісного сечовипускання, відчуття тиску в надлобковій зоні й термінової потреби в сечовипусканні [10]. Рекурентна (рецидивна) ІСШ передбачає виникнення трьох епізодів ІСШ протягом 1 року чи двох епізодів протягом 6 міс [22].

Епідеміологія

ІСШ – одна з найпоширеніших у наш час бактеріальних інфекцій. Хоча чоловіки також мають ризик захворіти на ІСШ, частота її виникнення в жінок на рівень вища, ніж у чоловіків [10]. Так, у США ІСШ виявляють у 25-40% жінок віком 20-40 років, щороку 6 млн пацієнтів із приводу ІСШ звертаються до лікаря [13]. Збільшення кількості рецидивів ІСШ і складність їх профілактики й лікування пояснюють нераціональним використанням антибіотиків і зростанням антибіотикорезистентності, збільшенням кількості інструментальних втручань на сечовивідних шляхах, розширенням контингенту жінок із девіантною сексуальною поведінкою, частими супутніми гінекологічними захворюваннями, самолікуванням тощо [8].

Застосування антибіотиків сприяє зменшенню проявів епізоду ІСШ, однак рецидиви інфекції уражають багатьох жінок [22]. Саме тому розробляють альтернативні щодо протимікробної терапії підходи.

Класифікація

За локалізацією ІСШ поділяють на інфекції верхніх (пієлонефрит) і нижніх (цистит, уретрит, безсимптомна бактеріурія) відділів сечовивідних шляхів [4]. Також ІСШ класифікують на неускладнені й ускладнені. Неускладнена ІСШ – це захворювання, що виникає в молодої жінки без попередньої урологічної патології [4]. Фактори, що ускладнюють ІСШ: анатомічні порушення (вроджені аномалії розвитку та/або розташування); полікістоз нирок, стриктури сечоводів, уретри; сечокам'яна хвороба; функціональні порушення (гіперактивний сечовий міхур, міхурово-сечовідний рефлюкс, сечовідно-мисковий рефлюкс); тяжкі супутні захворювання (цукровий діабет, серцева недостатність, ниркова недостатність, СНІД, нейтропенія різного генезу). Незважаючи на те що вагітність є фізіологічним станом, вона також визнана фактором, який ускладнює перебіг ІСШ [4].

Етіологія та патогенез

У жінок ІСШ часто починається як вагінальна інфекція, що піднімається через уретру до сечового міхура. Переважна більшість уропатогенів – грамнегативні бактерії. В їхній структурі домінувальними (80%) збудниками є уропатогенні штами *Escherichia coli*. На частку грампозитивної флори (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus agalactiae*) припадає 10-15% [6].

Патогенез рецидивних ІСШ, збудником яких виступає *E. coli*, включає такі фази: колонізація *E. coli* періуретральної та вагінальної ділянок; сходження в просвіт сечового міхура та ріст клітин *E. coli* в сечі у вигляді планктону; прилипання до поверхні та взаємодія з системою захисту епітелію сечового міхура; формування біоплівки; інвазія та реплікація шляхом утворення внутрішньоклітинних бактеріальних колоній у сечовому міхурі; колонізація нирок і пошкодження тканин із підвищеним ризиком бактеріємії/септицемії [28].

В Україні за результатами комплексного клініко-мікробіологічного обстеження 39 жінок віком від 18 до 39 років із хронічними рецидивними циститами та хронічними запальними захворюваннями органів малого таза встановлено, що в етіологічному спектрі хронічних рецидивних циститів частіше визначаються мікроорганізми (переважно *E. coli* – 82,1%) у монокультурі з критичним і високим мікробним числом, у 17 (43,5%) – мікст-інфекція. Відзначено збіг мікрофлори в біоматеріалі з уретри та геніталій [9].

Роль мікробіоти

Відомо, що організм людини колонізує ≈500 видів мікроорганізмів. Сечовивідний тракт здорових осіб містить мікробіом, який може змінюватися при розвитку захворювань. Порушення нормального складу мікрофлори організму людини виникають під впливом багатьох факторів і переважно у зв'язку з масивним і нераціональним застосуванням антибактеріальних засобів. Також зміни уринарного мікробіому спостерігалися в пацієнтів із такими урологічними порушеннями, як нетримання сечі, рак сечового міхура та передміхурової залози, нейрогенний сечовий міхур, інтерстиційний цистит, інфекції, що передаються статевим шляхом, хронічний простатит / синдром хронічного тазового болю [5]. Самі по собі кількісні зрушення мікробіоти ще не можуть вважатися патологічним станом, але вони є основою для розвитку патології.

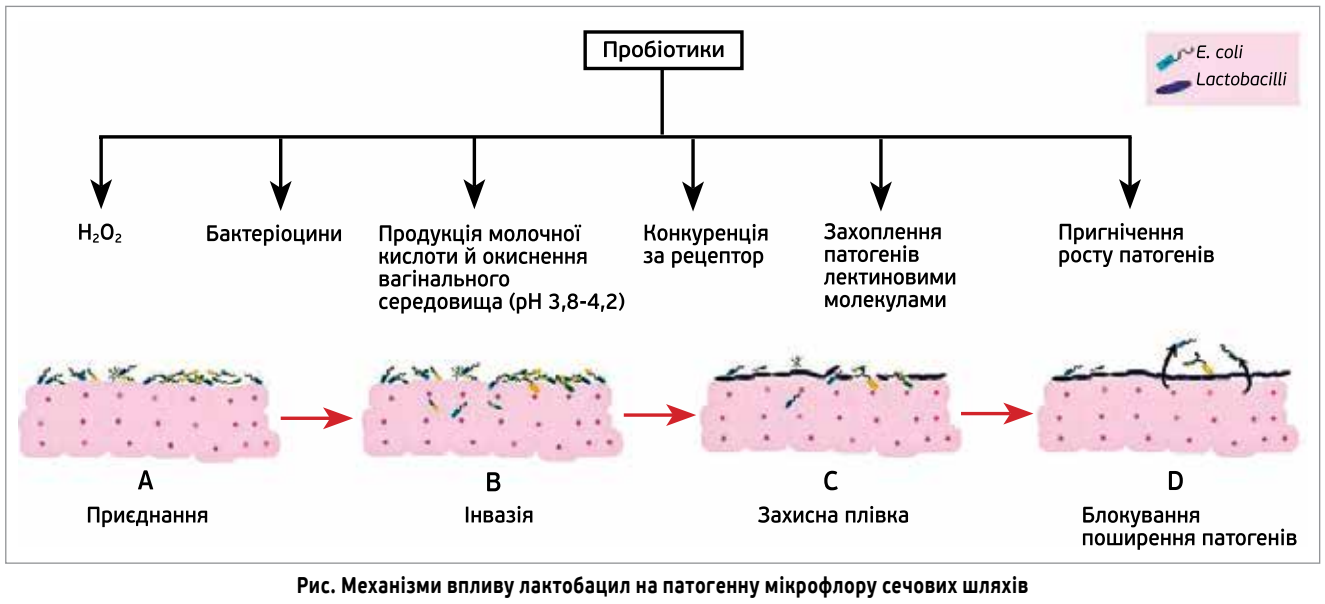


Рис. Механізми впливу лактобацил на патогенну мікрофлору сечових шляхів

Пробіотики як засіб профілактики ІСШ

Пробіотики розглядають як альтернативний або додатковий підхід у лікуванні багатьох захворювань [7, 12], у тому числі загострень ІСШ [22]. Незважаючи на суперечливі думки щодо використання пробіотиків у лікуванні урологічних захворювань, дедалі частіше з'являються дані про можливість їх використання як перший етап нормалізації уринарного мікробіому з метою лікування чи зниження ризику розвитку захворювань сечових шляхів [5]. Оскільки первісно патогеном, який спричиняє ІСШ, є *E. coli*, покращення кишечної та вагінальної флори забезпечує результат і щодо сечового тракту [22].

Результати досліджень із позицій доказової медицини

У наш час накопичено достатньо даних щодо результатів клінічних досліджень застосування пробіотиків для профілактики рецидивів ІСШ. Так, іще у 2006 році показано ефективність лактобацил у запобіганні рецидивам ІСШ у жінок [18]. Однак на початку XXI століття розглядалися різні шляхи введення пробіотиків. За результатами деяких досліджень доводилася доцільність саме вагінального застосування. Було показано, що швидкість рецидиву ІСШ може бути значно зниженою за умови використання 1 або 2 капсул на тиждень вагінально протягом 1 року [25]. Проте системні, в тому числі Кокранівські, огляди в середині другої декади XXI століття вказували на те, що не виявлено достатньо переконливих даних щодо ефективності пробіотиків для профілактики ІСШ [14, 27, 29]. Насамперед це пояснювалося відсутністю єдиних підходів у пробіотикотерапії, застосуванні різних шляхів уведення пробіотиків, використанні різних пробіотичних штамів тощо.

Ефективність комбінації лактобацил і біфідобактерій оцінювалася в декількох дослідженнях [11, 19, 26, 30]. Результати були неоднозначними. За даними рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження, не виявлено впливу комбінації пробіотичних штамів лактобацил і біфідобактерій у профілактиці ІСШ у пацієнтів із пошкодженням спинного мозку [30].

Під час іншого дослідження 162 жінки були рандомізовані у співвідношенні 1:1. Пацієнтки дослідної групи отримували антибіотик і симбіотик, групи порівняння – лише антибіотик. Середній вік учасниць становив 43,42±10,85 року. Через 6 міс спостереження рецидив інфекції спостерігався у 18 пацієнток групи порівняння та лише у 2 пацієнток дослідної групи [19].

Оскільки в здоровій вагінальній мікробіоті домінують лактобактерії, ключову роль у зниженні ризику рекурентної ІСШ має відігравати екзогенне застосування пробіотичних штамів лактобацил. Доведено, що *Lactobacillus acidophilus* найбільший інгібувальний вплив виявляють щодо *Enterococcus faecalis*, а *Lactobacillus fermentum* – щодо *E. coli* [15]. Особливо лактобацили корисні в жінок із рецидивами ускладненої ІСШ або при тривалому застосуванні антибіотиків [22]. Було обстежено 30 жінок із гестаційним пієлонефритом і 15 жінок із люпус-нефритом. Критерієм включення в дослідження була наявність

хоча б одного клінічного симптому (біль у ділянці нирок, дизурія, біль над лоном) у поєднанні з мікробіологічними критеріями: кількість лейкоцитів у сечі >10-15 у полі зору; кількість колонієутворювальних одиниць мікроорганізму >104; чутливість до левофлоксацину за результатами посіву сечі. Комплекс лікування включав левофлоксацин упродовж 5-7 діб і пробіотичний засіб, який містив лактобацили (протягом 14 діб). Відзначено високу ефективність комплексу лікування, зроблено контрольні посіви сечі через 10 діб після лікування та через місяць – росту патогенної мікрофлори виявлено не було [3]. Ефективність лактобацил при лікуванні гострого гнійного пієлонефриту зауважили й інші дослідники [2].

Донедавна було проведено мало досліджень щодо ролі пробіотиків у профілактиці ІСШ у дітей. У 2004 році було представлено результати дослідження, в якому доведено елімінувальний вплив *L. acidophilus* щодо уропатогенної *E. coli* в дітей [21]. У 2019 році за результатами рандомізованого клінічного плацебо-контрольованого дослідження, в якому взяли участь 181 дитина віком від 4 міс до 5 років, не спостерігалося аномалій сечовивідного тракту. Пробіотик (комплекс *L. acidophilus, Lactobacillus rhamnosus, Bifidobacterium bifidum*) призначався після першого епізоду фебрильної ІСШ тривалістю 18 міс. Доведено, що пробіотики були ефективнішими за плацебо в зниженні ризику рецидиву ІСШ у дітей після першого епізоду. Не відзначено специфічних побічних ефектів в експериментальній групі [26].

Механізми дії лактобацил

Лактобацили здатні очищувати потенційні резервуари уропатогенної *E. coli*. Вони пригнічують уропатогени за рахунок конкуренції за рецептори та поживні речовини, прямого бактерицидного впливу, імунної модуляції та вироблення інгібіторних метаболітів. Серед механізмів дії лактобацил виокремлюють утворення пероксиду водню, ацидифікацію сечі та зміну pH в інтерстиції нирок, утворення поверхнево-активних речовин і антиадгезивних молекул, стимуляцію місцевого імунітету тощо (рис.) [22].

За результатами експериментального дослідження, пероральне застосування пробіотичного штаму *Lactobacillus plantarum* профілактично протягом 7 днів знижувало ризик рецидиву ІСШ, спричиненої *E. coli* [16]. У тварин, інфікованих мультирезистентними *E. coli* та *Klebsiella pneumoniae*, котрих потім лікували *L. plantarum*, кількість збудників у сечі значно зменшилася ($p<0,005$), тоді як профілактична колонізація сечового міхура *L. plantarum* перед інфікуванням забезпечила повне пригнічення уропатогенів [17].

Синергічна дія лактобацил та екстракту журавлини

Давно відомо про ефективність застосування фітопрепаратів на основі соку журавлини для лікування ІСШ. Екстракт журавлини значущо знижує частоту рецидивів ІСШ [20, 24]. Зокрема, доказову базу має використання журавлиного соку в дозі 36 мг/добу. Це пояснюється тим, що антоціанідини журавлини допомагають усунути патогенні бактерії з сечовивідних шляхів. За результатами клінічного дослідження виявлено, що в комплексі з пробіотичними штамами екстракт журавлини сприяв відновленню кишечного та вагінального мікробіоценозів, пригнічував ріст і розвиток патогенної мікрофлори, блокував адгезію патогенів до уротелію, підвищував неспецифічну резистентність організму, запобігав ІСШ [1].

Фармацевтична компанія «Фармак» запропонувала комбінований препарат Лактіалє® Уро, капсула котрого містить пробіотичні культури *Lactobacillus acidophilus* і *Lactobacillus plantarum* по 5×108 колонізувальних одиниць зі 160 мкг вітаміну А та 254 мг екстракту журавлини (18 мг проантоціанідину).

Цей комплекс був апробований у рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні. Оцінювали ефективність комбінації двох пробіотичних штамів лактобацил та екстракту журавлини для профілактики рецидивів ІСШ у жінок у постменопаузальному періоді протягом 26 тиж. Кінцевою точкою була кількість пацієнток із рецидивом ІСШ. Скринінг включав 115 пацієнток, до дослідження було залучено 90 учасниць, 81 жінка завершила дослідження. Значущо нижчий відсоток рецидивів ІСШ спостерігався в пацієнток дослідної групи порівняно з групою плацебо (9,1 проти 33,3%; $p=0,0053$). Також у пацієнток дослідної групи нижчими виявилися такі показники: тривалість активності ІСШ (5 проти 12 діб; $p=0,009$), кількість пацієнток, які отримували антибіотики (3 проти 11; $p<0,05$), середня тривалість антибіотикотерапії (4 проти 7 діб; $p=0,09$). Водночас у дослідній групі була більша кількість пацієнток, які не мали загострення ІСШ (90 проти 67%; $p<0,05$). Тривалість часу до першого загострення – 174 проти 90 діб; $p=0,001$ [23].

Отже, проблема рецидиву ІСШ залишається надзвичайно актуальною. Вживання пробіотичних штамів лактобацил є важливим напрямом профілактики цієї інфекції з позиції доказової медицини, тому доцільно для профілактики рецидивів ІСШ застосовувати комплекс лактобацил та екстракту журавлини з вітаміном А (Лактіалє® Уро).

Лактіалє Уро – допоможе захистити сечовидільну систему!*

* *Згідно з листком-вкладишем до Лактіалє Уро.*

Реклама дієтичної добавки. Не є лікарським засобом. Декларація про відповідність продукції Лактіалє® Уро вимогам українського законодавства в галузі харчових продуктів від 31 липня 2019 року.

Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63. Тел.: +38 (044) 239-19-40; факс: +38 (044) 485-26-86; e-mail: info@farmak.ua; веб-сайт: www.farmak.ua

Література

1. Герасимова Т.В., Гопчук Е.Н. Пробиотик с уроантисептическим действием в терапии заболеваний органов малого таза. Здоровье женщины. 2013; 82 (6): 116-120.
2. Кочерова Е.В. Эффективность применения пробиотиков в комплексном лечении больных острым гнойным пиелонефритом [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://medical-diss.com/medicina/effektivnost-primeneniya-probiotikov-v-kompleksnom-lechenii-bolnyh-ostrym-gnoynym-pielonefritom.
3. Лиманская А.Ю., Шевчук Е.В., Огородник А.А., Давыдова Ю.В. Преконцепционная профилактика инфекций мочевых путей у женщин группы высокого риска: резерв снижения перинатальных и акушерских осложнений. Перинатология и педиатрия. 2016; 2 (66): 28-31. doi: 10.15574/PP.2016.66.28.
4. Медведь В.И. Инфекции мочевых путей у беременных: что нового? Медичні аспекти здоров'я жінки, 2017. Спеціальний випуск. Інфекційно-запальні захворювання в акушерстві та гінекології, 11-16.
5. Микробиом мочевыводящего тракта в норме и патологии (по материалам: Aragon I.M. et al. The urinary tract microbiome in health and disease. European Urology Focus, 2018; 4: 128-138). Медичні аспекти здоров'я чоловіка. 2018; 31 (4): 22-27.
6. Никонов А.П., Асцатурова О.Р. Инфекции мочевыводящих путей и беременность: практические рекомендации по диагностике и антимикробной химиотерапии. Фарматека. 2013; 12 (265): 50-53. https://medi.ru/info/2828.
7. Привольнев В.В., Родин А.В. Перспективы применения пробиотиков для снижения риска послеоперационных осложнений. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2016; 15 (4): 142-149.
8. Ребров Б.А. Современные подходы к ведению рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей у женщин. Альманах клинической медицины. 2017; 45 (8): 665-673. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-8-665-673.
9. Ромащенко О.В., Григоренко В.Н., Билоголовская В.В., Лебедь Л.А., Волков С.С. Подходы к лечению инфекций нижних мочевыводящих путей у женщин репродуктивного возраста. Здоровье женщины. 2017; 122 (6): 81-92.
10. Фоксман Б. Інфекції сечових шляхів. Новини медицини та фармації. 2010. http://www.mif-ua.com/archive/article/15096.
11. Beyitler I., Kavukcu S. Probiotics for prophylaxis and treatment of urinary tract infections in children. Iranian Journal of Pediatrics. 2016; 27 (2); e7695. DOI: 10.5812/ijp.7695.
12. Borchert D. et al. Prevention and treatment of urinary tract infection with probiotics: review and research perspective. Indian Journal of Urology. 2008, 135-140.
13. Brusch J.L. Urinary tract infection (UTI) and cystitis (bladder infection) in females, 2020. https://emedicine.medscape.com/article/233101-overview.
14. Canales J., Rada G. Are probiotics effective in preventing urinary tract infection? Medwave. 2018 Mar-Apr; 18 (2): e7185. doi: 10.5867/medwave.2018.02.7185.
15. Chapman C.M., Gibson G.R., Todd S., Rowland I. Comparative in vitro inhibition of urinary tract pathogens by single- and multi-strain probiotics. Eur. J. Nutr. 2013 Sep; 52 (6): 1669-77. doi: 10.1007/s00394-013-0501-2.
16. De Arellano A.R. et al. Effect of orally-administered Lactobacillus plantarum LPLM-01 strain in an immunosuppressed mouse model of urinary tract infection. Benef. Microbes. 2012; 3 (1): 51-59.
17. Ezeonu I.M. et al. Direct instillation of Lactobacillus plantarum into rat bladder inhibits urinary tract infection (UTI) and protects the integrity of urinary organs. Microbiology Research International. 2020; 8 (1): 1-9. DOI: 10.30918/MRI.81.19.036.
18. Falagas M.E., Betsi G.I., Tokas T., Athanasiou S. Probiotics for prevention of recurrent urinary tract infections in women. Drugs. 2006; 66: 1253-61. DOI: 10.2165/00003495-200666090-00007.
19. Heidari F. et al. Evaluation effect of combination probiotics and antibiotics in the prevention of recurrent urinary tract infection (UTI) in women. Biomedical & Pharmacology Journal. 2017; 10 (2): 691-698.
20. Hisano M. et al. Cranberries and lower urinary tract infection prevention. Clinics (Sao Paulo), 2012 Jun; 67 (6): 661-667. doi: 10.6061/clinics/2012(06)18.
21. Gerasimov S.V. Probiotic prophylaxis in pediatric recurrent urinary tract infection. Clin. Pediatr. 2004; 43: 95-8. https://www.researchgate.net/publication/ 8690230_Probiotic_Prophylaxis_in_Pediatric_Recurrent_Urinary_Tract_Infections.
22. Gupta V., Nag D., Garg P. Recurrent urinary tract infections in women: how promising is the use of probiotics? Indian. J. Med. Microbiol. 2017; 35 (3): 347-354. http://www.ijmm.org/text.asp?2017/35/3/347/216616.
23. Koradia P. et al. Probiotic and cranberry supplementation for preventing recurrent uncomplicated urinary tract infections in premenopausal women: a controlled pilot study. Expert Review of Anti-infective Therapy. 2019; 17 (9): 733-740. DOI: 10.1080/14787210.2019.1664287.
24. Luís Â., Domingues F., Pereira L. Can cranberries contribute to reduce the incidence of urinary tract infections? A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of clinical trials. J. Urol. 2017 Sep; 198 (3): 614-621. doi: 10.1016/j.juro.2017.03.078. Epub 2017 Mar 10.
25. Reid G., Bruce A.W. Urogenital infections in women: can probiotics help? Postgrad. Med. J. 2003; 79: 428-432.
26. Sadeghi-Bojd S., Naghshizadian R., Mazaheri M. et al. Efficacy of probiotic prophylaxis after the first febrile urinary tract infection in children with normal urinary tracts. Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society. 2019, https://doi.org/10.1093/jpids/piz025.
27. Schwenger E.M., Tejani A.M., Loewen P.S. Probiotics for preventing urinary tract infections in adults and children. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2015, Issue 12. Art. No.: CD008772. DOI: 10.1002/14651858.CD008772.pub2.
28. Terlizzi M.E., Gribaudo G., Maffei M.E. Uropathogenic Escherichia coli (UPEC) infections: virulence factors, bladder responses, antibiotic, and non-antibiotic antimicrobial strategies. Front Microbiol. 2017 Aug 15; 8: 1566. doi: 10.3389/fmicb.2017.01566. eCollection, 2017.
29. Toh S.L., Boswell-Ruys C.L., Lee B.S.B., Simpson J.M., Clezy K.R. Probiotics for preventing urinary tract infection in people with neuropathic bladder. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2017; 9: CD010723. DOI: 10.1002/14651858.CD010723.pub2.
30. Toh S.L. et al. Probiotics [LGG-BB12 or RC14-GR1] versus placebo as prophylaxis for urinary tract infection in persons with spinal cord injury [ProSCIUTTU]: a randomised controlled trial. Spinal Cord. 2019, 57: 550-561. https://doi.org/10.1038/s41393-019-0251-y.

О.М. Корж, д.м.н., професор, завідувач кафедри загальної практики – сімейної медицини
Харківської медичної академії післядипломної освіти

Головний біль у практиці сімейного лікаря

О.М. Корж

Головний біль (ГБ) є однією з найчастіших скарг пацієнтів у практиці сімейного лікаря. Це будь-який біль та/або відчуття дискомфорту, локалізовані в ділянці голови, а саме догори від брів і до нижньої потиличної ділянки. Лицевим болем є больові відчуття в ділянці обличчя, а саме донизу від брів і до краю нижньої щелепи.

Зазвичай джерелом больових відчуттів у ділянці голови виступають такі структури: великі судини основи мозку, базальні відділи твердої та м'якої мозкових оболонок, венозні синуси й черепні нерви, що містять сенсорні волокна (трійчастий, язикоглотковий, блукаючий), а також екстракраніальні структури (м'язи, шкіра, слизові оболонки, вегетативні ганглії, перший і другий шийні спинномозкові корінці). Речовина (паренхіма) головного мозку (ГМ), епендима й судинні сплетення шлуночків мозку, кістки черепа з їхніми диплоїчними венами позбавлені ноцицепції та не можуть служити джерелом больових відчуттів.

Класифікація

Міжнародне товариство з вивчення ГБ (IHS) у 1988 р. запропонувало класифікацію цефалгій, краніальних невралгій і лицевих болів (прозопалгій), у якій усі ГБ поділяються на первинні та вторинні. У доповненій 2004 р. класифікації виділяють понад 160 різновидів цефалгій.

Первинні ГБ трапляються значно частіше та є наслідком ідіопатичних розладів вазомоторної й нервової регуляції за відсутності анатомічних змін краніальних структур. Це самостійні нозологічні форми, в яких ГБ – це первинна й основна скарга. Вторинні (симптоматичні) ГБ, причиною яких є будь-які специфічні захворювання, виникають унаслідок ураження краніальних структур (черепно-мозкова травма, судинна патологія мозку, пухлини й інфекції ГМ). Діагноз вторинного ГБ встановлюється, коли ГБ вперше з'являється в тісному зв'язку з іншим захворюванням і полегшується при лікуванні чи спонтанній ремісії останнього.

Поширеність вторинних цефалгій необґрунтовано переоцінюється у вітчизняній амбулаторній практиці, що суперечить міжнародним даним і призводить до гіпердіагностики різних видів судинної патології ГМ, особливо дисциркуляторної енцефалопатії. Не тільки для лікарів амбулаторної ланки, а й для багатьох пацієнтів характерно пов'язувати ГБ з патологією чи спазмом артерій ГМ або брахіоцефальних судин, що зумовлює додаткові витрати на інструментальне обстеження й невиправдане використання вазоактивних і ноотропних препаратів. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, вторинні ГБ є приводом для консультації фахівців у 5-12% випадків і зворотно залежні від рівня економічного розвитку країни. При цьому близько 50% осіб із ГБ займаються самолікуванням, що призводить до зловживання лікарськими препаратами та розвитку абузусного ГБ, який посідає перше місце серед усіх причин вторинного ГБ, досягаючи в низці країн 1% у популяції.

Насправді найпоширенішими цефалгіями є первинні, при яких не вдається виявити органічну причину болю. В амбулаторній практиці саме первинні ГБ становлять близько 95% усіх випадків цефалгій, тоді як вторинні трапляються лише в 5% пацієнтів. При цьому серед первинних ГБ мігрень виникає у 12-16% осіб у загальній популяції, а ГБ напруження (ГБН) – більш ніж у 80%, 2-3% з яких мають хронічну форму.

Коротку класифікацію ГБ можна представити так:

I. Первинні ГБ:

- мігрень;
- ГБН;
- пучковий (кластерний) ГБ та інші тригемінальні вегетативні (автономні) цефалгії;
- інші первинні ГБ.

II. Вторинні ГБ:

- пов'язані з травмою голови та/або шиї;
- пов'язані з несудинними внутрішньочерепними ураженнями;
- пов'язані із судинними ураженнями черепа та шийного відділу хребта;
- пов'язані з прийомом різних препаратів або їх відміною;
- пов'язані з інфекціями;
- пов'язані з порушенням гомеостазу;
- головні та лицеві болі, пов'язані з порушенням структур черепа, шиї, очей, вух, носової чи ротової порожнини, пазух, зубів або інших структур черепа й обличчя;
- пов'язані з психічними захворюваннями.

III. Краніальні невралгії, центральні та первинні лицеві болі й інші ГБ:

- краніальні невралгії та центральні лицеві болі;
- інші ГБ, краніальні невралгії, центральні чи первинні лицеві болі.

Епідеміологія

Поширеність ГБН протягом життя в загальній популяції варіює від 30 до 78%, а серед інших видів ГБ йому належить провідне місце (до 85% випадків), при цьому в жінок трапляється в 3 рази частіше.

Розповсюдженість мігрені, за даними різних епідеміологічних досліджень, коливається в жінок від 11 до 25% (частіше – 17-18,2%), у чоловіків – від 4 до 10% (частіше – 6-6,5%).

Частота кластерного (пучкового) ГБ у популяції невисока та становить 0,5-1%. Від 4 до 6% населення розвинених країн скаржаться на хронічні ГБ, а в спеціалізованих центрах із лікування цефалгій частка таких хворих варіює від 35 до 85%.

Обстеження пацієнта з ГБ

В основі діагностики первинного ГБ – ретельний збір скарг, уточнення анамнезу й уважний соматичний і неврологічний огляд. При цьому, як правило, немає необхідності в консультації фахівців (невролог, офтальмолог, нейрохірург та ін.) і проведенні інструментальної діагностики, оскільки результати обстеження не виявляють специфічних змін. Діагностика та лікування більшості форм первинного ГБ можуть бути здійснені лікарем загальної практики, за винятком випадків зі специфічними насторожливими симптомами – «сигналами небезпеки».

Під час збору анамнезу в пацієнта з ГБ необхідно уточнити:

- обтяженість сімейного анамнезу щодо ГБ;
- вік початку ГБ, частоту та тривалість нападів;
- характеристики ГБ: локалізація, постійний або пароксизмальний, час початку болю протягом дня, швидкість наростання, характер, провокувальні фактори, тривалість нападу, супутні прояви;
- інтенсивність ГБ і функціональні обмеження;
- лікувальні та профілактичні заходи, що виконуються пацієнтом із ГБ: частота застосування, доза й ефективність протибольових засобів;
- наявність інших симптомів: порушення пам'яті, неврологічні симптоми, нейропсихологічні розлади, епілептичні напади, синкопальні епізоди, загальні симптоми (стомлюваність, зниження маси тіла, ознаки серцево-судинних захворювань);
- оцінку особистості пацієнта (характер, професія, куріння, вживання алкоголю та наркотиків, застосовувані лікарські препарати).

Основні запитання, адресовані пацієнту з ГБ:

1. Скільки різновидів ГБ ви відчуваєте? (слід докладно розпитати про кожний із них).
2. Час виникнення та тривалість ГБ:
2.1. Чому звернулися до лікаря саме зараз?
2.2. Як давно почалися ГБ?
2.3. Як часто вони виникають?
2.4. Який характер болю: епізодичний або хронічний (постійний або майже постійний)?
2.5. Як довго він триває?
3. Характер ГБ:
3.1. Інтенсивність.
3.2. Характер (якість) болю.
3.3. Локалізація та поширення.
3.4. Передвісники (продром).
3.5. Супутні симптоми.
3.6. Стан після нападу ГБ (постдром).
4. Причини ГБ:
4.1. Сприятливі фактори.
4.2. Фактори, що збільшують і полегшують ГБ.
4.3. Історія схожих ГБ у сім'ї.
5. Вплив ГБ на пацієнта та вжиті заходи:
5.1. Поведінка пацієнта під час нападу ГБ.
5.2. Ступінь порушення повсякденної активності та працездатності під час нападу.
5.3. Що ви приймаєте від ГБ і наскільки це ефективно?
6. Стан між нападами:
6.1. Чи зберігаються будь-які симптоми або самопочуття нормальне?
6.2. Інші супутні (коморбідні) порушення.
6.3. Емоційний стан.

У пацієнтів із первинним ГБ проводять тільки загальносоматичне фізикальне та клінічне неврологічне обстеження. Діагноз ґрунтується виключно на скаргах, даних анамнезу та клінічного огляду.

Загальносоматичне фізикальне обстеження пацієнта з ГБ передбачає огляд і пальпацію голови з метою визначення ознак травми, м'язово-сухожилкових ущільнень, дослідження обсягу рухів у шийному відділі хребта, пульсації та хворобливих ущільнень у ділянці поверхневої скроневої та сонних артерій, аускультацію сонних артерій, визначення хворобливих тригерних зон у м'язах шийно-комірцевої зони, дослідження ротової порожнини, язика, піднебіння, скронево-нижньощелепних суглобів, очей, вух, шийних лімфовузлів, вимірювання артеріального тиску та частоти серцевих скорочень, температури тіла.

Клінічне неврологічне обстеження включає оцінку рівня свідомості, менінгеальних симптомів, ознак підвищення внутрішньочерепного тиску й порушення венозного відтоку з порожнини черепа, дисфункцій вегетативної нервової системи, нейропсихологічного статусу, вищих коркових функцій, черепних нервів, осередкової неврологічної симптоматики (обстеження пірамідної, екстрапірамідної, мозочкової, чутливої та сегментарної систем, а також функції периферичної нервової системи).

Для об'єктивізації ГБ в амбулаторних умовах використовують різні візуальні аналогові шкали (оцінка болю за 10- чи 100-бальною шкалою-лінійкою) та спеціальні опитувальники

(комплексний больовий, опитувальник Освестрі, Мак-Гілла, опитувальник QVM – оцінка якості життя при мігрені), що дають змогу оцінити інтенсивність болю та ступінь функціональних обмежень, спричинених больовим синдромом.

У пацієнтів зі вторинним ГБ після консультації фахівця (невролога) за показаннями проводяться додаткові обстеження: ехоенцефалоскопія, електроенцефалографія, ультразвукова доплерографія, дуплексне сканування судин шиї та ГМ, рентгенографія черепа, шийного відділу хребта, нейровізуалізація (комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія), магнітно-резонансна чи рентгеноконтрастна ангіографія. У пацієнта може бути одночасно кілька типів ГБ, які визначаються декількома діагнозами, що встановлюються в порядку їх значущості для пацієнта.

Тактика ведення

Первинні ГБ успішно ведуться лікарем загальної практики. За наявності в пацієнта декількох типів ГБ для уточнення їх природи пропонується вести щоденник цефалгій. Щоденник ГБ дисциплінує пацієнта й допомагає йому відрізняти один тип ГБ від іншого. Лікарю такий щоденник корисний для встановлення діагнозу й об'єктивної оцінки кількості знеболювальних препаратів, які приймає пацієнт.

Основні етапи діагностики й лікування ГБ:

1) збір анамнезу та скарг із виділенням провідних симптомів;

2) визначення спектра супутніх симптомів;

3) групування симптомів у синдроми з визначенням етіопатогенетичних чинників;

4) встановлення попереднього чи синдромального діагнозу (при первинних ГБ можливо визначення нозології);

5) проведення інструментальних і додаткових методів обстеження з диференційною діагностикою (особливо при вторинних ГБ);

6) визначення нозологічного діагнозу;

7) формування індивідуальної комплексної схеми лікування;

8) динамічне спостереження та визначення профілактичної тактики.

Лікування в невролога показано в таких випадках: неефективність терапії первинного ГБ, необхідність підбору профілактичного лікування, вторинний ГБ. У рекомендаціях Європейської федерації ГБ наводяться такі підстави для консультації лікаря-невролога:

• діагноз неясний навіть після повного обстеження;

• діагноз кластерного ГБ (здебільшого краще, якщо таких пацієнтів ведуть фахівці з ГБ);

• підозра на вторинний ГБ як прояв серйозного захворювання чи потреба в додаткових дослідженнях для виключення серйозної патології;

• будь-який випадок знову виниклого чи нехарактерного для конкретного пацієнта ГБ;

• насторожливі симптоми в анамнезі чи виявлені при об'єктивному огляді: вперше виниклий «громоподібний» ГБ (інтенсивний із гострим або «вибухоподібним» початком); уперше виниклий ГБ в особи віком понад 50 років; у дитини віком до 10 років; у пацієнта з онкологічним захворюванням, ВІЛ-інфекцією або імунодефіцитом в анамнезі;

• атипова мігренозна аура, зокрема тривалість аури понад 1 год; аура, що виявляється руховою слабкістю; аура без ГБ у пацієнта без мігрені з аурою в анамнезі; аура, що вперше виникла на тлі прийому комбінованих пероральних контрацептивів;

• прогресивне погіршення ГБ протягом декількох тижнів і довше;

• ГБ, пов'язаний зі зміною пози, що призводить до зниження чи підвищення тиску ліквору;

• ГБ у поєднанні з лихоманкою неясного генезу;

• ГБ у поєднанні з неврологічною симптоматикою неясного генезу;

• резистентність до проведеного лікування;

• коморбідні порушення, що потребують консультації фахівця;

• наявність факторів ризику ішемічної хвороби серця може бути показанням для консультації кардіолога перед призначенням триптанів.

У разі виявлення індикаторів серйозного захворювання в пацієнта із гострим ГБ необхідні негайна консультація невролога й госпіталізація в стаціонар для проведення ретельного обстеження, а також своєчасного диференційного лікування.

Ознаки серйозного захворювання («сигнали небезпеки») при ГБ:

• раптова поява сильного «громоподібного» ГБ;

• раптово змінилися характер та частота нападів хронічного ГБ або вони стали значно інтенсивніше (за оцінкою хворого, це найінтенсивніший ГБ, який він коли-небудь відчував);

• ГБ, що постійно посилюється, в пацієнта віком понад 50 років;

• постійний ГБ з нудотою, що посилюється вночі та вранці чи при зміні положення голови, при навантаженнях, пов'язаних із підвищенням внутрішньочерепного тиску (фізичне напруження, кашель, чхання);

• ГБ поєднується з раптовим розвитком будь-якої вогнищевої неврологічної симптоматики чи пригніченням свідомості;

• гострий ГБ, що поєднується з менінгеальним синдромом і лихоманкою;

• інтенсивний ГБ розвивається через кілька годин, днів або тижнів після травми голови;

• ГБ з атиповою аурою (тривалістю понад 1 год або із симптомами слабкості в кінцівках);

• аура, що вперше виникла на тлі прийому гормональних контрацептивів;

• уперше виниклий ГБ у пацієнта з раковим процесом, ВІЛ-інфекцією або імунодефіцитним станом в анамнезі;

• уперше виниклий ГБ у дитини.

Короткі клінічні характеристики найсерйозніших вторинних ГБ:

• субарахноїдальний крововилив – раптовий гострий, інтенсивний, дифузний ГБ, значне підвищення артеріального тиску, блювання, менінгеальний синдром, пригнічення свідомості;

• внутрішньомозковий крововилив – гострий однобічний, давлячий або розпираючий ГБ протягом днів, осередкові неврологічні симптоми, підвищення артеріального тиску, блювання, пригнічення свідомості;

• спонтанна дисекція сонної чи хребетної артерії – гострий колючий, стискаючий, нерідко пульсуючий біль у шийно-лицевій і скроневій, шийно-потиличній ділянках, часто розвивається після різкого руху головою, синдром Горнера, пульсуючий шум у вухах, непритомність, розвиток гострого ішемічного порушення мозкового кровообігу;

• менінгіт – дифузний розпираючий ГБ, посилюється при пробах, які підвищують внутрішньочерепний тиск, менінгеальний синдром, лихоманка, блювання, пригнічення свідомості, лейкоцитоз і підвищення ШОЕ;

• енцефаліт – дифузний і локалізований ГБ, пригнічення свідомості, осередкові неврологічні симптоми, судомні напади, лейкоцитоз і підвищення ШОЕ, відсутність менінгеальних симптомів, зміна психічного статусу;

• тромбоз мозкових вен і синусів – тупий розпираючий або давлячий ГБ, який поступово наростає, збільшення болю при фізичному навантаженні та в положенні лежачи, нудота чи блювання, менінгеальні симптоми, застійні диски зорових нервів, підвищення температури тіла, ШОЕ, пригнічення свідомості, судомні напади, осередкові неврологічні симптоми, при інфекційному венозному тромбозі – раптове погіршення клінічного стану та поява постійного ГБ на тлі вогнища інфекції (навколоносових пазух, середнього вуха, орбіти, шкіри носогубного трикутника);

• внутрішньочерепний об'ємний процес (пухлина) – частіше дифузний постійний розпираючий гіпертензійного-гідроцефальний ГБ, посилюється вночі та в положенні лежачи, при напруженні й кашлі, застійні явища на очному дні, нудота чи блювання в поєднанні зі збільшенням інтенсивності болю, прогресивне поступове збільшення кількості та вираженості вогнищевих неврологічних симптомів.

При виявленні лікарем загальної практики клінічних ситуацій, які супроводжуються характеристиками, зазначеними вище, доцільні консультація невролога та госпіталізація.

Головний біль напруження

Це найчастіший вид ГБ, який пов'язаний із нервовим напруженням, тривогою й іншими неврозами, нерідко поєднується з хронічним скороченням м'язів скальпа, шийно-комірцевої ділянки, жувальних м'язів. У літературі трапляються різні синоніми ГБН: ГБ м'язового напруження, тензіонний ГБ, психоміогенний, стресорний, міалгічний, есенціальний (ідіопатичний). Як правило, ГБН супроводжується станом фізичного й розумового стомлення, психоемоційного перенапруження та відзначається в осіб, діяльність яких пов'язана з тривалою концентрацією уваги, емоційним напруженням у поєднанні з гіподинамією. Біль зазвичай непароксизмальний, монотонний, симетричний, здавлювальний, помірної інтенсивності, двобічний, не супроводжується нудотою чи блюванням, іноді спостерігаються фото- й фонофобія. Щодо нейропсихологічного статусу, то для епізодичного ГБН (ЕГБН) характерне переважання тривоги, для хронічного (ХГБН) – депресії.

Класифікація ГБН:

• нечастий ЕГБН – 1 день і менше на місяць;

• частий ЕГБН – від 1 до 14 днів на місяць;

• ХГБН – понад 15 днів на місяць (або понад 180 днів протягом року).

Залежно від наявності м'язової дисфункції розрізняють ЕГБН і ХГБН із напруженням і без напруження перикраніальних м'язів. Цей симптом визначається за допомогою пальпації м'язів краніоцервікальної зони. За відсутності одного чи більше діагностичних критеріїв ГБН може бути встановлений діагноз «можливий ГБН».

Фактори ризику та тригери:

• нездатність до психологічного та м'язового розслаблення;

• недостатній нічний сон;

• емоційний стрес (гострий або хронічний);

• напруження, пов'язане з положенням тіла (тривале перебування голови та шиї у вимушеній незручній позі).

Чинниками ризику хронізації больових епізодів ГБН є лікарський абузус (надмірне застосування знеболювальних препаратів) і психічні порушення (насамперед депресія, тривожні й соматоформні розлади).

Терапія ГБН передбачає купірування больових епізодів і профілактику. Проводиться комплексне лікування, спрямоване на нормалізацію емоційного стану пацієнта, усунення м'язового напруження, корекцію інших коморбідних порушень і лікарського абузусу.

Купірування больових епізодів – ключовий момент лікування ГБ. Рівень рекомендацій А мають прості аналгетики та нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Ці засоби можуть застосовуватися в пацієнтів з ЕГБН при частоті нападів не більш як 2 рази на тиждень (не більш як 8 больових днів на місяць). У разі більшої частоти больових епізодів виникає ризик лікарського абузусу та розвитку лікарсько-індукованого ГБ.

НПЗП ефективніші за ацетилсаліцилову кислоту, котра, своєю чергою, ефективніша за парацетамол. Аналгетики слід обирати з огляду на їх ефективність і побічні ефекти. Комбіновані аналгетики не варто призначати при ГБН через їх високу здатність спричиняти залежність.

Профілактичне лікування показано пацієнтам із ХГБН і частим ЕГБН. Мінімальний термін для досягнення терапевтичного ефекту – 2-3 міс, отож профілактика спочатку може здаватися неефективною, проте не слід її переривати. Тривалість терапії становить від 6 до 12 міс. Для оцінки ефективності та підвищення комплаєнсу рекомендується ведення щоденника.

Із метою профілактики ГБН найчастіше призначають антидепресанти. Препаратом першого вибору є амітриптилін. Як додаткову терапію ХГБН, особливо в пацієнтів із вираженим напруженням перикраніальних м'язів, застосовують міорелаксанти – тизанідин (із титруванням дози до 6-8 мг/добу) чи толперизон (450 мг/добу). Тривалість терапії міорелаксантами в середньому становить 2 міс.

Цитиколін – ефективна та безпечна нейропротекція

Цитидин-5′-дифосфатхолін – це ендогенна речовина, що в нормі виробляється організмом. Вона також використовується у формі ліків під назвою цитиколін. Як щодо тварин, так і щодо людей цитиколін має доведені нейропротекторні властивості. Ефективність цитиколіну в лікуванні когнітивних порушень різної етіології, цереброваскулярних захворювань, травм голови доведено низкою досліджень. У кількох європейських країнах цитиколін є лідером із-поміж засобів лікування когнітивних порушень (Secades J.J., Frontera G., 1995; Fioravanti M., Yanagi M., 2005; Hurtado O. et al., 2011).

Механізми дії

Механізмами дії цитиколіну є гальмування апоптозу та потенціювання нейропластичності. Крім того, цитиколін є природним попередником фосфоліпідів, передусім фосфатидилхоліну, в мембранах нейронів і джерелом холіну в біосинтезі ацетилхоліну (Secades J.J., Frontera G., 1995; Fioravanti M., Yanagi M., 2005; Hurtado O. et al., 2011). Цитиколін здатен активувати метаболізм у мозковій тканині, підвищувати рівень норадреналіну й допаміну в центральній нервовій системі, запобігати втраті кардіоліпіну – цінного мітохондріального фосфоліпіду (Secades J.J., Frontera G., 1995). Ці ефекти пояснюють нейропротекторні властивості цитиколіну в умовах гіпоксії й ішемії. В експериментальних моделях старіння мозку показано, що цитиколін сприяє зменшенню набряку мозку, покращує пам'ять і хист до навчання (Secades J.J., Frontera G., 1995; Hurtado O. et al., 2011). Нещодавно з'ясували ще одну важливу функцію цитиколіну – підвищення експресії білка під назвою сиртуїн-1 (SIRT1, silent information regulator, регулятор замовчування інформації), котрий має нейропротекторну дію.

Надзвичайно важливим аспектом уживання цитиколіну є тривалість лікування, бо процес захисту клітинних мембран, нейропластичність, посилення біосинтезу ацетилхоліну потребують тривалого прийому препарату. Слід зауважити, що цитиколін забезпечує нейропротекцію, підсилюючи ендогенні захисні шляхи (Hurtado O. et al., 2011).

Цитиколін у дослідженнях

Показано, що цитиколін є ефективним у разі судинних когнітивних порушень і деменції (Alvarez-Sabín J. et al., 2013). Цей засіб покращує порушені когнітивні функції після інсульту, зокрема часову орієнтацію й увагу (Alvarez-Sabín J. et al., 2013). Продемонстровано, що цитиколін поліпшує негайне й відтерміноване пригадування слів та об'єктів; поліпшує поведінковий і емоційний контроль; сприяє відновленню вербальної пам'яті (García-Cobos R. et al., 2010).

У мультицентровому подвійному сліпому рандомізованому дослідженні за участю 509 пацієнтів із помірними судинними когнітивними порушеннями вивчали ефект цитиколіну в дозі 1000 мг внутрішньом'язово 1 р/добу. Виявлено, що в групі лікування достовірно покращувалися відтерміноване пригадування й загальний стан пам'яті порівняно з групою плацебо. Автори зафіксували й покращення стану емоційної сфери. Частотою побічних ефектів групи лікування та плацебо не різнилися (Fioravanti M., Yanagi M., 2005). Схожі результати здобуто й у дослідженні, в якому брали участь пацієнти з хворобою Альцгеймера (ХА). На думку авторів, покращення когнітивних здібностей під дією цитиколіну можна пояснити посиленням холінергічної нейротрансмісії, активацією відновлення нейронів, регуляцією імунологічної відповіді тощо (Franco-Maside A. et al., 1994).

Пероральне вживання цитиколіну (1000 мг/добу протягом 1 міс) також має сприятливий ефект, а саме покращує когнітивні здібності відповідно до опитувальника Mini-Mental State Examination (MMSE). Холінергічні ефекти цитиколіну можуть впливати на продукування цитокінів, а також на імунні та нейротрофічні процеси на мікроваскулярному рівні (Caamaño J. et al., 1994).

Цікаво, що цитиколін зменшує базальний рівень гістаміну, котрий бере участь у патогенезі ХА (Fernández-Novoa L. et al., 1994). R. Cacabelos і співавт. (1993) продемонстрували, що вживання цитиколіну в дозі 1000 мг/добу протягом 3 міс покращувало оцінку за MMSE та шкалою депресії Гамільтона в пацієнтів із ХА та мультиінфарктною деменцією.

Ефекти тривалого призначення цитиколіну й ефективність препарату в запобіганні післяінсультному зниженню когнітивних здібностей у пацієнтів після першого інсульту вивчали J. Alvarez-Sabín і співавт. (2013). Учасників було рандомізовано до групи цитиколіну (1 г/добу протягом 12 міс) і до контрольної групи, де застосовували стандартну терапію. У хворих із групи активного лікування відзначено виразніше покращення уваги, виконавчих функцій, орієнтації в просторі, вищу оцінку за модифікованою шкалою Ренкіна.

У дослідженні VITA вивчали ефективність, безпечність і переносимість цитиколіну в дозі 2000 мг/добу внутрішньовенно повільно на 500 мл ізотонічного розчину натрію хлориду протягом 5 днів із переходом на внутрішньом'язове введення в дозі 1000 мг/добу. Пацієнтам контрольної групи вводили ізотонічні розчини без цитиколіну (Putignano S. et al., 2012). Автори з'ясували, що засіб ефективно покращував стан пацієнтів із комплексним геріатричним синдромом відповідно до оцінки за шкалою інсультів Національного інституту здоров'я, шкалами Ренкіна й ADL (оцінка виконання рутинних справ, як-от одягання, купання, а також мобільності тощо). У пацієнтів із підгострими формами ішемічної цереброваскулярної хвороби призначення цитиколіну внутрішньовенно покращувало функціональну незалежність і зменшувало навантаження на осіб, які їх доглядали. Ключові показники когнітивних функцій у 80% випадків покращувалися вже через 5 днів застосування. Найвагоміший позитивний вплив зафіксовано в найстаршій віковій групі. Жодного статистично значущого побічного ефекту не виявлено (Putignano S. et al., 2012).

Відкриття сиртуїнової нейропротекції

Нещодавно з'ясували, що нейропротекторну дію цитиколіну частково зумовлено впливом на експресію сиртуїнів. Сиртуїни – це нікотинамідаденіндинуклеотидозалежні білки з деацетилазною активністю, що беруть участь у регулюванні процесів старіння (Bellizzi D. et al., 2007; Donmez G., 2013; Donmez G., Guarente L., 2010). У ссавців виявлено 7 сиртуїнів, які експресуються в різних тканинах і мають відмінну ферментну активність (Donmez G., 2013; Donmez G., Guarente L., 2010).

Під оглядом нейродегенеративних захворювань найкраще вивчено SIRT1 і SIRT2, що характеризуються протилежними ефектами. Нещодавні дослідження свідчать, що SIRT1 є важливим регулятором самовідновлення зрілих стовбурових клітин гіпокампу та зрілих клітин-попередників нейронів (Ma C.Y. et al., 2014). SIRT3 також має нейропротекторний ефект, протидіючи ексайтотоксичному ушкодженню нейронів, проте даних щодо цього замало (Kim S.H. et al., 2011). Ген білка SIRT3 у людини містить інтрон, мінливість якого пов'язана з тривалістю життя (Bellizzi D. et al., 2007). В одному з досліджень виявили, що експресія гена SIRT3 є ланкою між уродженим варіантом мітохондріальної ДНК й окисним стресом. Автори повідомили про зв'язок між SIRT3, варіабельністю мітохондріальної ДНК і функціональністю мітохондрій (D'Aquila P. et al., 2012).

SIRT1 активно вивчають під оглядом таких нейродегенеративних захворювань, як ХА, хвороби Паркінсона й Гантінгтона. Є цікаві розвідки про роль SIRT1 у разі бічного аміотрофічного склерозу, множинного склерозу, антероградної дегенерації, пріонових захворювань та ішемії мозку (Zhang F. et al., 2011). Практично за всіх зазначених захворювань SIRT1 виконує нейропротекторну роль у відповідних тваринних моделях і на клітинних лініях, отож будь-яке посилення експресії SIRT1 може ефективно впливати на лікування низки хвороб нервової системи.

Ефекти SIRT1 вивчали на різних тваринних моделях ХА. Виявлено, що надмірна експресія SIRT1 знижувала утворення β-амілоїдних бляшок, покращувала пам'ять і здатність до навчання, тоді як делеція гена SIRT1 у тій самій моделі мала протилежну дію (Donmez G. et al., 2010; Donmez G., Outeiro T.F., 2013).

Слід зазначити, що SIRT1 бере участь у деацетилюванні β-рецептора ретиноєвої кислоти (RAR-β) й активує транскрипцію т. зв. хорошої секретази ADAM10 – головного ферменту, що бере участь у метаболізмі білків-попередників β-амілоїду (Zhang F. et al., 2011). Це знижує продукування останнього (Donmez G., Outeiro T.F., 2013).

Протекторні ефекти SIRT1 підтверджено in vitro (Zhang F. et al., 2011; Donmez G., 2012). Так, SIRT1 запобігає мікроглієзалежній токсичності β-амілоїду шляхом гальмування сигнального шляху ядерного фактора каппа B. Останній являє собою комплекс білків, який контролює транскрипцію ДНК і бере участь у підтриманні синаптичної пластичності й пам'яті (Albensi B.C., Mattson M.P., 2010).

Показано, що надмірна експресія SIRT1 знижує вміст α-синуклеїнових агрегатів у мозку мишей, а делеція гена цього білка, навпаки, підвищує. SIRT1 деацетилює фактор теплового шоку-1, але лише в мишей з експресією A53T та SIRT1, тобто SIRT1 відповідає на стрес, індукований агрегацією α-синуклеїнів, шляхом активації білків-шаперонів (протекторна функція) (Donmez G. et al., 2012).

Роль SIRT2 у разі ХА вивчено значно менше. Відомо, що в певних генетичних варіантах поліморфізм SIRT2 rs10410544 є фактором ризику розвитку ХА (Polito L. et al., 2013). Також відомо, що SIRT2 має несприятливий вплив за хвороб Паркінсона й Гантінгтона (Donmez G., 2013), а його гальмування чинить нейропротекторну дію. Вважають, що SIRT1 і SIRT2 реалізують свої функції, впливаючи на різні мішені й біохімічні каскади. Загалом активація SIRT1 може бути сприятливою в разі багатьох неврологічних і нейродегенеративних захворювань.

О. Hurtado та співавт. нещодавно показали, що цитиколін підвищує експресію SIRT1 у мозку щурів, у культурі нейронів і циркулювальних мононуклеарів (Hurtado O. et al., 2013).

Отже, нейропротекторні ефекти цитиколіну можуть пояснюватися запобіганням вивільненню жирних кислот, стимуляцією синтезу фосфатидилхоліну, підтриманням достатнього рівня кардіоліпіну та сфінгомієліну, зростанням синтезу глутатіону й активності глутатіонредуктази, відновленням активності Na^+/K^+-АТФази й антиапоптотичним ефектом (Hurtado O. et al., 2011). Інші сприятливі впливи, ймовірно, пов'язані з модуляцією активності/експресії певних протеїнкіназ, які беруть участь у загибелі нейронів, зокрема мітохондріальної активованої протеїнкінази та позаклітинної сигнал-регульованої кінази 1/2 (Krupinski J. et al., 2005).

Дослідження IDEALE

Метою італійського відкритого багатоцентрового дослідження IDEALE (Studio di intervento nel decadimento vascolare lieve) була оцінка ефективності й безпеки перорального цитиколіну в дозі 1 г/добу в 349 осіб похилого віку з помірними когнітивними розладами судинного генезу. Учасників рандомізували до групи цитиколіну (500 мг натще 2 р/добу) та до групи без лікування. Клінічне оцінювання стану хворих проводили на початку дослідження, через 3 та 9 міс. Протягом терміну спостереження оцінка за MMSE в групі цитиколіну залишилася незмінною (22,4±4 бали на початку; 22,7±4 бали через 3 міс; 22,9±4 бали через 9 міс). Щодо контрольної групи, то в ній зафіксовано зниження когнітивних здібностей за MMSE (21,5; 20,4 та 19,6 бала відповідно). Різниця була достовірною вже через 3 міс.

Зафіксовано тенденцію до покращення оцінки пацієнтів групи лікування за геріатричною шкалою депресії, що можна пояснити зростанням рівнів норадреналіну й допаміну під дією цитиколіну. Значущих побічних ефектів лікування не виявлено (Cotroneo A.M. et al., 2013).

Профіль безпеки

Холін характеризується низьким рівнем токсичності, а в разі призначення з цитидином, тобто у формі цитиколіну, індекс токсичності знижується у 20 разів (D'Orlando K.J. et al., 1995). Є окремі повідомлення про шлунково-кишкові розлади, головний біль, що минає сам собою, відчуття поколювання чи заніміння (Secades J.J., 2011; Dinsdale J.R. et al., 1983). Застосування цитиколіну не супроводжувалося відхиленнями на електрокардіограмі чи електроенцефалограмі. У дослідженні за участю 2817 пацієнтів, із-поміж яких переважали особи віком 60-80 років, побічні ефекти (здебільшого розлади травної системи) траплялися лише в 5,01% випадків і в жодному з цих випадків не потребували припинення лікування (Lozano-Fernandez R., 1983). Цікаво, що одночасне застосування цитиколіну та леводопи дає змогу значно знизити дозу останнього препарату й мінімізувати його побічні ефекти (Secades J.J., 2002).

Отже, цитиколін чинить сприятливий фізіологічний вплив на функції клітин. Цитиколін і продукти його гідролізу відіграють важливу роль у синтезі фосфоліпідів і відновленні нейронів. Нещодавно з'ясували, що цей засіб підвищує експресію білка SIRT1, а це може виступати механізмом нейропротекції. Велика кількість опублікованих досліджень свідчить, що цитиколін є ефективним у лікуванні когнітивних розладів різного генезу (насамперед судинного). Лікування цитиколіном (пероральні, внутрішньом'язові та внутрішньовенні форми) в дозі 500 мг – 2 г/добу має добрий профіль безпеки, адже не було повідомлень про значущі побічні ефекти чи зміни результатів інструментальних обстежень.

ДОВІДКА «ЗУ»

На фармацевтичному ринку України оригінальний цитиколін представлено європейським препаратом Цераксон® (Ferrer International, Іспанія). Показаннями до призначення Цераксону є когнітивні порушення; розлади функціонування мозку внаслідок судинних і дегенеративних захворювань центральної нервової системи, а також черепно-мозкових травм; інсульти. Цераксон® добре вивчений у вітчизняних і закордонних клінічних дослідженнях (Шахпаронова Н.В. і співавт., 2011; Парфьонов В.А. та співавт., 2010; Прокопів М.М., 2013; Віничук С.М. і співавт., 2008). Включення Цераксону до комплексних схем лікування вищезазначених патологічних станів сприяє відновленню неврологічних і когнітивних функцій.

При підготовці огляду використано матеріал:

Gareri P., Castagna A., Cotroneo A.M., Putignano S., De Sarro G., Bruni A.C. The role of citicoline in cognitive impairment: pharmacological characteristics, possible advantages, and doubts for an old drug with new perspectives. Clinical Interventions in Aging. 2015; 10: 1421-1429.

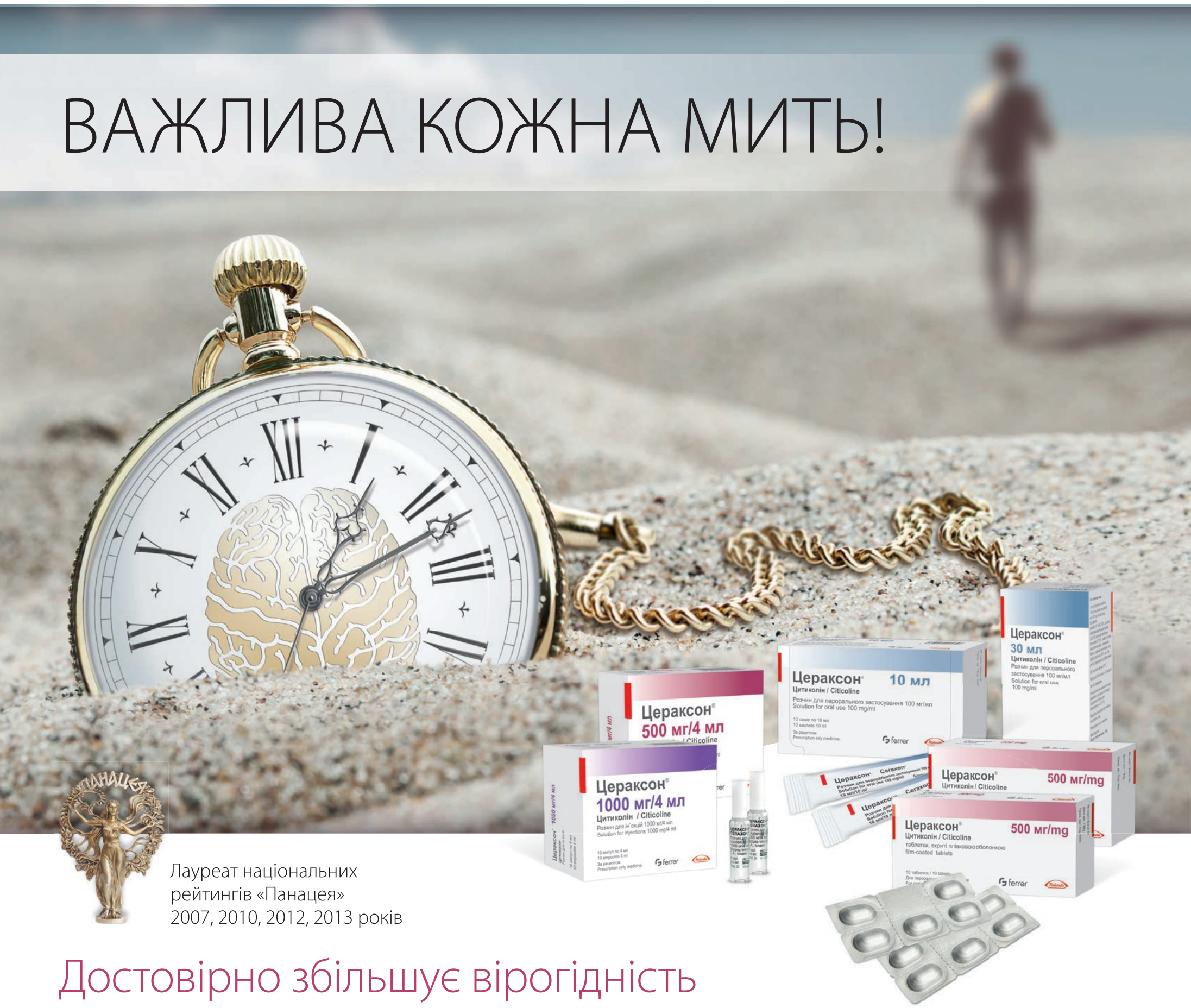
Підготувала ***Лариса Стрільчук***

За сприяння ТОВ «Такеда Україна».
UA/CITI/0220/0011

ЦЕРАКСОН®

ЦИТИКОЛІН

ВАЖЛИВА КОЖНА МИТЬ!



Лауреат національних
рейтингів «Панацея»
2007, 2010, 2012, 2013 років

Достовірно збільшує вірогідність повного відновлення пацієнтів після ішемічного інсульту[1] та черепно-мозкової травми[2, 3]

Діюча речовина: citicoline. **Лікарська форма:** розчин для ін'єкцій; розчин для перорального застосування; таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Психостимулятори, засоби, що застосовуються при синдромі дефіциту уваги та гіперактивності (СДУГ), ноотропні засоби. Код АТХ N06B X06. **Фармакологічні властивості.** Цитиколін стимулює біосинтез структурних фосфоліпідів мембран нейронів, що підтверджено даними магнітно-резонансної спектроскопії. Завдяки такому механізму дії цитиколін стимулює функціонування таких мембранних механізмів, як робота іонообмінних насосів та рецепторів, модуляція яких необхідна для нормального проведення нервових імпульсів. Завдяки стабілізуючій дії на мембрану нейронів цитиколін виявляє протинабрякові властивості, які сприяють реабсорбції набряку мозку. **Показання.** Інсульт, гостра фаза порушень мозкового кровообігу та їх неврологічні наслідки. Черепно-мозкова травма та її неврологічні наслідки. Когнітивні порушення та порушення поведінки внаслідок хронічних судинних і дегенеративних церебральних розладів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до цитиколіну або інших компонентів препарату. Високий тонус парасимпатичної нервової системи. **Побічні реакції.** Побічні реакції виникають дуже рідко (<1/10000), включаючи поодинокі випадки. З боку психіки: галюцинації. З боку нервової системи: сильний головний біль, запаморочення. З боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія. З боку дихальної системи: диспное. З боку травного тракту: нудота, блювання, епізодична діарея. З боку шкіри та підшкірної клітковини: алергічні реакції, включаючи висипання, свербіж, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок, почервоніння, кропив'янку, екзантему, пурпуру. Загальні розлади: озноб, набряк. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник:** «Феррер Інтернаціональ, С.А.», Іспанія. **Р. п. МОЗ України:** №UA/4464/01/01, №UA/4464/01/02, №UA/4464/02/01, №UA/4464/03/01. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел.: (044) 390 0909.

1. Davalos A. et al. Stroke 2002; 33:2850–2857. 2. Cohadon F. et al. Neurochirurgie 1982; 28:287–290. 3. Galletti P. et al. J Neurol Sci 1991; 103:519–525. 4. Інструкція для медичного застосування препарату Церакс он®.

ТОВ «Такеда Україна»: 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11,
тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua

UA/CITI/1219/0035

Takeda ferrer

Є тільки одна Віагра®, і це Віагра® Pfizer

Зустрічайте **НОВУ** упаковку

ВІАГРА® (силденафіл), таблетки вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг – 1 або 4 таблетки в упаковці; 100 мг – 1, 2, 4, 8 таблеток в упаковці.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

Показання. Препарат Віагра® рекомендується застосовувати чоловікам із еректильною дисфункцією, яка визначається як нездатність досягти або підтримати ерекцію статевого члена, необхідну для успішного статевого акту. Для ефективної дії препарату Віагра® потрібне сексуальне збудження. Спосіб застосування та дози. Рекомендована доза препарату Віагра® становить 50 мг та застосовується у разі необхідності приблизно за годину до сексуальної активності. Залежно від ефективності та переносимості препарату дозу можна збільшити до 100 мг або знизити до 25 мг у таблетках. Максимальна рекомендована доза становить 100 мг. Частота застосування максимальної рекомендованої дози препарату становить 1 раз на добу. Більш детально – див. інструкцію. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини або будь-якої з допоміжних речовин препарату. Одночасне застосування із донорами оксиду азоту (такими як амілнітрит) або нітратами у будь-якій формі протипоказане, оскільки відомо, що силденафіл має вплив на шляхи метаболізму оксиду азоту/циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) та потенціює гіпотензивний ефект нітратів. Одночасне застосування інгібіторів ФДЕ5 (у тому числі силденафілу) зі стимуляторами гуанілатциклази, такими як ріоцигуат, протипоказане, оскільки може призвести до симптоматичної гіпотензії. Стани, при яких не рекомендована сексуальна активність (наприклад, тяжкі серцево-судинні розлади, такі як нестабільна стенокардія або серцева недостатність тяжкого ступеня). Втрата зору на одне око внаслідок неартеріальної передньої ішемічної невропатії зорового нерва незалежно від того, пов'язана ця патологія із попереднім застосуванням інгібіторів ФДЕ5 чи ні. Наявність таких захворювань, як порушення функції печінки тяжкого ступеня, артеріальна гіпотензія (артеріальний тиск нижче 90/50 мм рт. ст.), нещодавно перенесений інсульт або інфаркт міокарда та відомі спадкові дегенеративні захворювання сітківки, такі як пігментний ретиніт (невелика кількість таких пацієнтів має генетичні розлади фосфодіестераз сітківки), оскільки безпека силденафілу не досліджувалася у таких підгрупах пацієнтів. Побічні реакції. Найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції, як головний біль, припливи крові до обличчя, диспепсія, закладеність носа, запаморочення, нудота, приливи жару, порушення зору, порушення сприйняття кольору та затьмарення зору. Більш детально – див. інструкцію. Особливості застосування. Оскільки сексуальна активність супроводжується певним ризиком з боку серця, до початку будь-якого лікування еректильної дисфункції лікар має оцінити стан серцево-судинної системи пацієнта. Засоби для лікування еректильної дисфункції, у тому числі й силденафіл, слід призначати з обережністю пацієнтам із анатомічними деформаціями пеніса (такими як ангуляція, кавернозний фіброз або хвороба Пейроні), або пацієнтам зі станами, що сприяють розвитку пріапізму. Більш детально – див. інструкцію. Взаємодія з іншими лікарськими засобами. При дослідженні in vitro силденафіл – слабкий інгібітор ізоформ цитохрому Р450. Дослідження in vivo: силденафіл має вплив на метаболізм оксиду азоту/циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), було встановлено, що цей препарат потенціює гіпотензивну дію нітратів, тому його одночасне застосування з донорами оксиду азоту або з нітратами в будь-якій формі протипоказане. Більш детально – див. інструкцію. Фармакологічні властивості. Силденафіл є потужним та селективним інгібітором цГМФ-специфічної фосфодіестерази 5 (ФДЕ5) у кавернозних тілах, де ФДЕ5 відповідає за розпад цГМФ. Більш детально – див. інструкцію. Категорія відпуску. За рецептом.

Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією для медичного застосування та проконсультуватись з лікарем.

Інформація для лікарів і фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозіумах, конференціях з медичної тематики.

Реєстраційні посвідчення № UA/0313/01/02 та UA/0313/01/03 від 26.02.2018р., затверджено Наказом МОЗУ № 343зі змінами, затвердженими Наказом МОЗУ № 236 від 04.02.2020 р.

За додатковою інформацією звертайтесь до:

Представництва «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні: 03038, м. Київ, вул. Амосова, 12. Бізнес-центр «Горизонт парк», тел.: (044) 391-60-50.

PP-VIA-UKR-0054

Таблетки Віагри, вкриті плівковою оболонкою блакитного кольору, у формі діаманту, із заокругленими краями, з тисненням «Pfizer». Таблетку зображено не в натуральний розмір.
Всі інші таблетки зображено лише з ілюстративною метою.