



КОМОРБІДНІСТЬ НЕІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

(КЕРІВНИЦТВО ДЛЯ ЛІКАРІВ)



НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ ІМЕНІ Л.Т. МАЛОЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

КОМОРБІДНІСТЬ НЕІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

КЕРІВНИЦТВО ДЛЯ ЛІКАРІВ

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ.....	3
ВСТУП.....	5
Ісаєва Г.С. ФАКТОРИ РИЗИКУ КОМОРБІДНОСТІ	7
Несен А.О. ХРОНІЧНІ НЕІНФЕКЦІЙНІ ЗАХВОРЮВАННЯ У ХХІ СТОЛІТТІ	20
Несен А.О. СЕРЦЕВО-СУДИННА КОМОРБІДНІСТЬ	27
Чернишов В.А. МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ	37
Чернишов В.А. МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ І СЕРЦЕВО-СУДИННІ ЗАХВОРЮВАННЯ	42
Коваль С.М. АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ І ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНІ ЗАХВОРЮВАННЯ (СУДИННА КОМОРБІДНІСТЬ)	48
Коваль С.М. ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ І СЕРЦЕВО-СУДИННА КОМОРБІДНІСТЬ	62
Коваль С.М. АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ, ІШЕМІЧНА ХВОРОБА СЕРЦЯ І КОГНІТИВНІ ПОРУШЕННЯ	79
Шалімова Г.С. АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ І КОГНІТИВНА ДИСФУНКЦІЯ	98
Серік С.А. СТАБІЛЬНА ІХС І ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ	105
Фадєєнко Г.Д., Гріднев О.Є. КОМОРБІДНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНІЙ ЖИРОВІЙ ХВОРОБІ ПЕЧІНКИ	112
Копиця М.П. ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ПОРУШЕНЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У КОМОРБІДНИХ ПАЦІЄНТІВ	123
Крахмалова О.О. ХОЗЛ ТА КОМОРБІДНІСТЬ	131
Топчій І.І. ГІПЕРУРИКЕМІЯ ТА КОМОРБІДНІ ЗАХВОРЮВАННЯ	146
Рудик Ю.С., Меденцева О.О. ФАРМАКОТЕРАПІЯ ПРИ КОМОРБІДНИХ СТАНАХ. КОНТРОЛЬ БЕЗПЕКИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ ТА АЛГОРИТМ ДІЙ ЛІКАРЯ В РАЗІ РОЗВИТКУ НЕСПРИЯТЛИВИХ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ	155
Колеснікова О.В., КОМОРБІДНІ СТАНИ В ОСІБ ПОХИЛОГО І СТАРЕЧОГО ВІКУ	176
Запровальна О.Є. ОСОБЛИВОСТІ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ОКРЕМИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ПАЦІЄНТІВ СТАРШИХ ВІКОВИХ ГРУП	206

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

NICE	Національний інститут здоров'я і якості медичної допомоги Великобританії.
IRCM	Міжнародне наукове товариство мультиморбідності.
Cor pulmonale	легеневе серце
ERS	європейське респіраторне товариство
GATS	Глобальне опитування дорослих щодо вживання тютюну.
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (Глобальна ініціатива з хронічного обструктивного захворювання легень)
HbA1c	глікозильований гемоглобін.
NICE	National Institute for Clinical Excellence (Національний інститут клінічного вдосконалення)
PaCO₂	парціальний тиск вуглекислого газу в артеріальній крові
PaO₂	парціальний тиск кисню в артеріальній крові
PCSK9	proprotein convertase subtilisin/kexin type 9.
SaO₂	насичення (сатурація) артеріальної крові киснем
SCORE	система для оцінки коронарного ризику.
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (Шотландська мережа коледжів з розробки клінічних настанов)
TFEQ	трьохфакторний опитувальник щодо харчування.
TICO	фактор переносу монооксиду вуглецю
WIFI	Wound (рана), Ischaemia (ішемія), and foot Infection (інфекція стопи).
ААБ	альфа-адреноблокатори.
АВ	атріовентрикулярний.
АВК	антагоністи вітаміну К.
АГ	артеріальна гіпертензія.
АІР	агоністи І2-імідазолінових рецепторів.
АКШ	аорто-коронарне шунтування.
АО	абдомінальне ожиріння.
АРГПП-1	агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1.
АСК	ацетилсаліцилова кислота.
АССЗ	атеросклеротичні серцево-судинні захворювання.
АТ	артеріальний тиск.
БАБ	бета-адреноблокатори.
БАКД	b2-агоністи короткої дії
БАТД	b2-агоністи тривалої дії

БКК	блокатори кальцієвих каналів.
БРА	блокатори рецепторів до ангіотензину.
БРАІІ	блокатори рецепторів ангіотензину ІІ.
ВВП	валовий внутрішній продукт.
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я.
ГІ	гіперінсулінемія
ГКС	глюкокортикостероїди
ГКС	гострий коронарний синдром.
ГЛШ	гіпертрофія лівого шлуночка.
ГПІ	гомілково-плечовий індекс.
ГПН	гостре пошкодження нирок.
ГПП-1	глюкагоноподібний пептид-1.
ГРДС	гострий респіраторний дистрес-синдром
ГС	геріатричний синдром.
ГУЕ	гіперурикемія.
ГХ	ангіотензинперетворюючий фермент.
ДАІ	дозований інгалятор
ДГП	дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів.
ДК	депозит кристалів.
ДЛП	дисліпідемія.
ДМАТ	добове моніторування артеріального тиску.
ДТТК	довготривала терапія киснем
ЕКГ	електрокардіографія
ЕКГ	електрокардіограма.
ЕхоКГ	ехокардіографія
ЄРТ	європейське респіраторне товариство
ЗПА	захворювання периферичних артерій.
ІАПФ	інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту.
ІДПП4	інгібітори дипептидил-пептидази-4
ІКС	інгаляційні кортикостероїди
ІМ	інфаркт міокарда.
ІМТ	індекс маси тіла
ІНГКТ-2	інгібітори натрій-глюкозного котранспортеру-2.
ІР	інсулінорезистентність.
ІХС	ішемічна хвороба серця
ІХС	ішемічна хвороба серця.
КВР	кардіоваскулярний ризик.
КГО	комплексна геріатрична оцінка.
КДЛШ	кінцево-діастолічний розмір ЛШ.
КМ	кишкова мікробіота.

КТ	комп'ютерна томографія
КТ	комп'ютерна томографія.
ЛПВЩ	ліпопротеїди високої щільності.
ЛПДНЩ	ліпопротеїди дуже низької щільності.
ЛПНЩ	ліпопротеїди низької щільності.
ЛШ	лівий шлуночок.
МАІ	Medication Appropriateness Index
МАКД	антагоністи мускаринових рецепторів короткої дії
МАТД	антагоністи мускаринових рецепторів тривалої дії
МДР	міжнародна дослідницька рада
МІ	мозковий інсульт.
МКХ-10	міжнародна класифікація хвороб десятого перегляду
МПШ і ЗСЛШ	товщина міжшлуночкової перегородки та задньої стінки ЛШ відповідно.
МР	мітральна регургітація.
МРТ	магнітно-резонансна томографія.
МС	метаболічний синдром.
НАЖБП	неалкогольна жирова хвороба печінки.
НАСГ	неалкогольний стеатогепатит.
НЗТ	нікотинзамісна терапія
НЗТ	нікотинзамісна терапія.
НІВ	неінвазивна вентиляція
НІЗ	неінфекційні захворювання.
НМТ	надлишкова маса тіла
НМТ	незбалансована маса тіла.
НОАК	нові оральні антикоагулянти.
НШТ	нестійка шлуночкова тахікардії
ОГУОМ	обумовлені гіпертензією ураження органів-мішеней.
ОТ	окружність талії.
ОФВ1	об'єм форсованого видиху за 1 секунду
ОФЕКТ	одnofотонна емісійна комп'ютерна томографія.
ПАТТ	подвійна антитромбоцитарна терапія.
ПЕВЛЗ	побічні ефекти відміни лікарських засобів.
ПНЛП	потенційно неприйнятні ЛП.
ПОШвид.	пікова об'ємна швидкість видиху
ППІ	пальцево-плечовий індекс.
ППТ	площа поверхні тіла.
ПР	побічні реакції.
ПРЛЗ	побічні реакції лікарських засобів.
ПТГ	порушення толерантності до глюкози.
ПЯЛЗ	побічні явища лікарських засобів.
РААС	ренін-ангіотензин-альдостеронова система

РКД	рандомізоване контрольоване дослідження
рШКФ	розрахункова швидкість клубочкової фільтрації.
САТ	систоличний артеріальний тиск.
СК	сечова кислота.
СН	серцева недостатність.
СНзбФВ	серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду.
СНзнФВ	серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду.
СНРБ	синдром надлишкового росту бактерій.
СНсФВ	серцева недостатність із середньою фракцією викиду.
СОАС	синдром обструктивного апное сну.
СПІ	сухопорошковий інгалятор
СРБ	С-реактивний білок
СС	серцево-судинні.
ССЗ	серцево-судинні захворювання.
ТГ	тригліцериди.
ТІА	транзиторна ішемічна атака.
ТОХ	тест оцінки ХОЗЛ
ТОХ	тест з оцінки ХОЗЛ.
УЗД	ультразвукове дослідження.
УСК	ураті у сироватці крові
ФВ	фракція викиду.
ФВ ЛШ	фракція викиду лівого шлуночка.
ФЖЕЛ	форсована життєва ємність легень
ФК	функціональний клас.
ФН	фізичні навантаження.
ФНП-а	фактор некрозу пухлини.
ФП	фібриляція передсердь.
ФР	фактори ризику.
ХОЗЛ	хронічне обструктивне захворювання легень
ХОЗЛ	хронічні обструктивні захворювання легень.
ХС	холестерин.
ХС ЛПНЩ	холестерин ліпопротеїдів низької щільності.
ХСН	хронічна серцева недостатність.
ХХН	хронічна хвороба нирок.
ЦВЗ	цереброваскулярні захворювання.
ЦД	цукровий діабет.
ЦД 2	цукровий діабет 2-го типу.
ЧШКВ	чрезшкірне коронарне втручання.
ШЕ	шлуночкові екстрасистоли.
ШКФ	швидкість клубочкової фільтрації.
ШППХ	швидкість поширення пульсової хвилі.
ЯЖ	якість життя.

ВСТУП

Поєднані захворювання внутрішніх органів зустрічаються дуже часто, та особливо збільшуються з віком. Згідно з дослідженнями останніх років чисельність хронічних захворювань з одночасним перебігом сягає близько 3 у хворих до 45 років, до 6 у старших вікових групах (понад 65 років). З урахуванням старіння населення Європи в цілому, а також в Україні, ця категорія хворих потребує спеціального мультидисциплінарного підходу щодо вирішення зокрема медичних проблем.

Діагностика і лікування хворих із одночасним перебігом декількох захворювань є найбільш складним завданням у клінічній практиці і покладається на лікарів первинної ланки.

Визначають три форми взаємного впливу захворювань. Це синтропія — взаємне тяжіння при поєднанні двох або більше патологічних станів, які мають загальні етіопатогенетичні механізми розвитку; дистопія — взаємне відштовхування поєднаних захворювань; нейтропія — нейтральний стан при випадковому поєднанні захворювань.

На цей час загальноприйнятої міжнародної класифікації поєднаних захворювань не існує. Між тим із нашої точки зору, на цей час можна користуватися поширеними та прийнятними для практикуючого лікаря термінами.

Мультиморбідність, поліморбідність — поєднання в одного хворого декількох хронічних захворювань, різних за походженням, без причинно-наслідкових зв'язкових відносин і статистичних характеристик, та не одна з патологій не визначається як основна. У рекомендаціях 2016 року Національного інституту здоров'я і якості медичної допомоги Великобританії (NICE), мультиморбідність визначається як довготривало існуючі два або більше патологічних станів (наприклад, діабет і шизофренія; остеопороз і хронічний біль та ін.).

Під коморбідністю слід вважати наявність двох або більше захворювань в одного пацієнта, що патогенетично і генетично між собою пов'язані або співпадають за появою у часі поза залежністю від активності кожного. Наприклад, артеріальна гіпертензія та ожиріння; цукровий діабет 2 типу та ішемічна хвороба серця. При коморбідних станах частіше виникає синтропія, що обтяжує перебіг кожного із захворювань.

У цьому керівництві розглядається коморбідність захворювань, які найчастіше зустрічаються в клінічній практиці сімейного лікаря або терапевта. За даними ВООЗ, у XXI сторіччі у розвинутих країнах 80% смертей будуть пов'язані з 4-ма групами неінфекційних захворювань. Це серцево-судинні захворювання, онкологічні захворювання, бронхолегеневі захворювання (ХОЗЛ) та цукровий діабет.

Саме пацієнт-орієнтований підхід має суттєві переваги над симптом-орієнтованим і є головною стратегією медицини майбутнього цивілізованого світу. А лікар первинної ланки має виконувати інтегруючі функції відносно виявлення, лікування та спостереження за коморбідними хворими.

Існує Міжнародне наукове товариство мультиморбідності — International Research Community on Multimorbidity (IRCM), яке поєднує дослідників і спеціалістів, що ведуть дослідження в галузі мультиморбідності у первинній ланці охорони здоров'я. Мета товариства полягає у створенні, поширенні та практичному застосуванні нових знань для поліпшення догляду за пацієнтами із мультиморбідністю в первинній ланці з використанням міждисциплінарного підходу. З 2011 року видається міжнародний журнал «Коморбідність» (Journal of Comorbidity), у якому публікуються оригінальні клінічні та експериментальні наукові статті з патофізіології, профілактики,

діагностики і лікування коморбідності/мультиморбідності. Журнал позиціонують як провідний глобальний інформаційний ресурс для лікарів і пацієнтів із коморбідністю/мультиморбідністю.

Проте однією з невирішених проблем сучасної клініки є відсутність єдиних стандартів ведення хворих із поєднаною патологією. Така категорія хворих потребує особливого підходу, широкого лікарського кругозору та глибоких клінічних знань.

Сподіваємося, що це видання стане корисним у практичній роботі лікарів, буде сприяти ефективності їх професійної діяльності та підвищить якість діагностики і лікування на користь хворих.

Для оцінювання коморбідності використовують два підходи: перший заснований на статистичному підсумовуванні захворювань на підставі медичної документації, амбулаторних карт та історій хвороб; другий підхід дозволяє стратифікувати хворих за рівнем коморбідності для прогнозування лікування. Відсутність «золотого стандарту» для оцінки коморбідності дає підстави для використання методів, які прогнозують летальність.

Прогноз перебігу захворювання та життя хворих при коморбідності оцінюється за різними методами і системами. Найбільш розповсюдженим і популярним у клінічній практиці є індекс Carlson для оцінювання віддаленого (довгострокового) прогнозу при поліморбідних станах. Цей індекс за бальною системою оцінки (від 0 до 40) при наявності декількох захворювань дозволяє скласти прогноз летальності за сумою балів, які є відповідними певним захворюванням (табл. 1).

Таблиця 1
Індекс коморбідності Carlson

Захворювання	Бали/за роками	
Інфаркт міокарда	1	
Серцева недостатність	1	
Ураження периферійних судин	1	
Транзиторне порушення мозкового кровообігу	1	
ГПМК із мінімальними залишковими явищами	1	
Деменція	1	
Бронхіальна астма	1	
ХОЗЛ	1	
Дифузні захворювання сполучної тканини, васкуліти	1	
Виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки	1	
Цироз печінки без портальної гіпертензії	1	
Цукровий діабет без ураження органів або кінцівок	1	
ОНМК із геміплегією або параплегією	2	
Хронічна ниркова недостатність із рівнем креатиніну > 265 мкмоль/л	2	
Цукровий діабет з ураженням органів або кінцівок	2	
Злоякісні пухлини без метастазів	2	
Гострі та хронічні лейкози	2	
Лімфоми	2	
Цироз печінки з портальною гіпертензією	3	
Злоякісні пухлини з метастазами	6	
Синдром набутого імунодефіциту	6	
Сума балів		

При розрахунках сумують бали, які відповідають певним захворюванням, додаються по 1 балу на кожні 10 років життя хворого за умови перевищення сорокарічного віку. Крім того, є можливість за допомогою зазначеного індексу при оцінюванні віку пацієнта визначити смертність хворих за відсутності коморбідності, яка зазвичай складає 12%, при 1–2 балах — 26%, при 3–4 балах — 52%, при 5 балах — 85%.

ФАКТОРИ РИЗИКУ КОМОРБІДНОСТІ

ІСАЄВА Г.С.

Концепція оцінювання факторів ризику є основою будь-якого профілактичного напрямку медицини. Перед тим як перейти до розгляду кожного типу факторів ризику і їх ролі у формування коморбідності, слід розглянути два епідеміологічні феномени, які демонструють важливість оцінювання факторів ризику і формують уявлення про коректну розробку профілактичних втручань.

Феномен Джефрі Роуза — найбільша кількість захворювань у популяції виникає в людей з низьким та помірним ризиком. Іншими словами, дії, спрямовані на корекцію факторів ризику в популяції, мають найбільшу користь для кожного індивідуума.

Другим важливим феноменом є те, що одні й ті самі фактори ризику сприяють розвитку різних хронічних неінфекційних захворювань. З цієї позиції корекція одного фактора ризику може запобігати розвитку цілої ланки патологічних станів.

Ці два твердження заклали основу профілактичної медицини і обґрунтовують необхідність дослідження і корекції факторів ризику як на популяційному, так і на індивідуальному рівні.

Коректна оцінка поширеності фактора ризику, розуміння причин його виникнення надає можливість планувати і проводити профілактичне втручання як на популяційному рівні, так і індивідуально. Усі фактори ризику можуть бути розподілені на 5 основних груп: поведінкові, фізіологічні, демографічні, генетичні та вплив навколишнього середовища (табл. 1).

Таблиця 1

Фактори ризику хронічних неінфекційних захворювань

Група факторів ризику	Фактори ризику
Поведінкові	Куріння, зловживання алкоголем, нездорове харчування, низька фізична активність, недотримання правильного режиму сон-бадьорість, зловживання гаджетами і електронними приладами
Фізіологічні	Високий артеріальний тиск, порушення ліпідного обміну, надлишкова вага та ожиріння, порушення обміну глюкози
Демографічні	Вік і стать пацієнта, приналежність до певних соціальних груп, рівень освіти, рівень економічного благополуччя, професія
Генетичні	Ряд хвороб мають доведений зв'язок із певними генами (сімейна гіперхолестеринемія, муковісцидоз)
Вплив навколишнього середовища	Якість води, забруднення повітря, ризику, які пов'язані з робочим місцем

Важливість кожного з наведених факторів ризику неодноразово показана для профілактики серцево-судинних захворювань, ожиріння, цукрового діабету, онкологічних захворювань, хронічних обструктивних захворювань легень. Далі ці фактори ризику будуть розглянуті з позиції формування коморбідності.

ПОВЕДІНКОВІ ФАКТОРИ РИЗИКУ

Куріння

Залежність від куріння є смертельною звичкою. За оцінками, щорічно всі країни світу зазнають витрат, пов'язаних зі споживанням тютюну, у розмірі 500 млрд. дол. США, що перевищує сукупні витрати на охорону здоров'я у всіх країнах із низьким і середнім рівнем доходу.

Куріння протягом усього життя призводить до втрати 10 років життя. Кількість років, втрачених через куріння, значно вища порівняно з високим артеріальним тиском. Так, у середньому тяжка артеріальна гіпертензія призводить до втрати 3 років життя, м'яка гіпертензія — до втрати 1 року життя. Куріння спричиняє 50% смертей від різних хронічних неінфекційних захворювань. У таблиці 2 представлені захворювання, для яких доведено зв'язок із курінням.

Таблиця 2

Хронічні неінфекційні захворювання, для яких доведено значимість куріння як фактора ризику*

Онкологічні захворювання	Рак легенів, сечового міхура, стравоходу, гортані та глотки, ротової порожнини, колоректальний рак, рак печінки, рак нирки, рак підшлункової залози, рак шлунка, гострий мієлоїдний лейкоз
Передракові стани	Аденоматозні колоректальні поліпи
Серцево-судинні захворювання	Ішемічна хвороба серця, інсульт, аневризма черевного відділу аорти
Шлунково-кишковий тракт	Виразкова хвороба шлунка і 12-палої кишки
Захворювання легень	Хронічні обструктивні захворювання легень; загострення бронхіальної астми; підвищення ризику туберкульозної інфекції, пневмонії
Захворювання очей	Вік-залежна макулярна дегенерація, катаракта (age-related macular degeneration, nuclear cataracts)
Аутоімунні захворювання	Ревматоїдний артрит
Захворювання кістково — м'язової системи	Остеопороз
Захворювання ендокринної системи	Цукровий діабет другого типу
Захворювання ротової порожнини	Карієс, захворювання парадонту

*Адаптовано із [Bonnie RJ].

При роботі з пацієнтом і плануванні заходів щодо припинення куріння є доцільним оцінити мотиваційну готовність до припинення куріння і ступінь ніотинової залежності. У таблиці 3 представлено тест для оцінювання мотивації.

Таблиця 3

Оцінка ступеня мотивації для відмови від куріння

Чи хочете ви відмовитися від куріння?	Так	Ні
Ви вирішили зробити це заради себе або заради інших осіб? («так» — для себе, «ні» — для інших)	Так	Ні
У вас раніше були спроби відмовитися від куріння?	Так	Ні
Чи знаєте ви, чому ви курите тютюн?	Так	Ні
Ви можете розраховувати на допомогу сім'ї, друзів, партнера, якщо захочете відмовитися від куріння?	Так	Ні
Члени вашої родини не є курцями?	Так	Ні
У місці, де ви працюєте, не курять тютюн?	Так	Ні
Ви задоволені своєю роботою і способом життя?	Так	Ні
Чи знаєте ви, як і де шукати допомогу в разі виникнення труднощів при абстинентному синдромі?	Так	Ні
Чи знаєте ви, з якими труднощами можете зіткнутися при абстинентному синдромі (спокуса, бажання, слабкість)?	Так	Ні
Чи знаєте ви, як упоратися з кризовими ситуаціями?	Так	Ні
Результати тесту: кількість «так» ____; кількість «ні» ____		
Якщо сума відповідей «так» більша 7, то мотивація сильна і пацієнт може впоратися самотійно		

Після оцінювання мотивації пацієнта доцільно є оцінити ніотинову залежність за допомогою тесту Фагерстрема (табл. 4).

Таблиця 4

Оцінювання нікотинової залежності за Фагерстремом*

Через якийсь час після пробудження ви закурюєте першу цигарку?	До 5 хвилин	3
	Через 60–30 хвилин	2
	Через 31–60 хвилин	1
	Більше 60 хвилин	0
Утримання від куріння в місцях, де це заборонено, є для вас проблемою?	Так	1
	Ні	0
Від якої цигарки ви не можете легко відмовитися?	Від ранкової	1
	Від наступних	0
Скільки цигароу на добу ви викурюєте?	До 10	0
	11–20	1
	21–30	2
	Більше 30	3
Ви курите частіше в перші години після пробудження, ніж протягом решти дня?	Вранці	1
	Протягом дня	2
Чи ви курите під час хвороби, коли слід дотримуватися постільного режиму?	Так	1
	Ні	0

*Адаптовано за [apps.who.int].

Інтерпретація результатів тесту:

Максимальна сума балів — 10.

Ступінь залежності: 0–2 бали: дуже низька

3–4 бали: низька

5 балів: середня

6–7 балів: висока

8–10 балів: дуже висока

Від 0 до 3 балів — при вирішенні припинити куріння основну увагу слід приділити психологічним факторам.

4–5 балів — бажане використання препаратів заміщення нікотину.

6–10 балів — ризька відмова від куріння може викликати неприємні відчуття в організмі. Потрібні медичні препарати.

Роботу з припинення куріння серед пацієнтів має проводити кожен лікар при контакті з курцем. При цьому ефективність заходів з подолання куріння залишається дуже низькою. Так, за даними Європейської комісії (Special EUROBAROMETER), за дванадцять місяців майже кожен п'ятий із курців намагався кинути палити (19%), а ще 41% намагалися припинити більше року тому. Загалом 59% курців намагалися кинути свою звичку на певному етапі [Special Eurobarometer]. За даними Глобального опитування дорослих щодо вживання тютюну (GATS) 2010 р., 40,5% курців намагалися кинути курити, однак лише 6,7% змогли це зробити [who.int]. Результатами загальноукраїнського опитування курців, проведеного Київським міжнародним інститутом соціології, в Україні існує значна потреба у сервісі з надання професійної допомоги у припиненні куріння: 77% респондентів опитування вважають створення такого сервісу з надання доступної допомоги потрібним. Таку ж думку поділяють навіть 60% тих, хто самі поки що не бажають відмовлятися від куріння. У той же час 69% опитаних курців висловили бажання кинути курити, 70% респондентів-курців вже робили принаймні одну спробу. При цьому 34% курців хотіли б відмовитися від уживання тютюну протягом найближчого місяця, а більше половини з них (або 23% від усіх опитаних) вже самостійно роблять спроби кинути курити або шукають сторонньої допомоги [kiis.com.ua]. За даними 2016 року, найбільша кількість людей, які мали спроби кинути курити була у

Великобританії (46,3% курців), тоді як найменша — в Болгарії (10,6% курців). Із цього приводу слід зазначити, що у Великобританії також встановлено найбільш високий рівень освіченості щодо методів припинення куріння і найчастіше використовувалися медикаментозні засоби при припиненні куріння.

Харчування

Дієтичні звички і традиції харчування формуються ще в дитинстві і протягом усього життя мають суттєвий вплив на формування ризику розвитку хронічних неінфекційних захворювань. Установлено, що зміни більше 2-х складових у харчуванні ведуть до зниження серцево-судинної смертності (RR, 0,56; 95% CI, 0,42 to 0,74). При роботі з пацієнтом найбільш складно оцінити його харчові звички. Для спрощення цього завдання можна використовувати стандартизовані опитувальники. Одним із таких є трьохфакторний опитувальник щодо харчування The three factor eating questionnaire — TFEQ, який використовується як інструмент для вивчення харчової поведінки. Опитувальник складається з 51 запитання для оцінювання трьох когнітивних і поведінкових аспектів харчування:

1. Обмеження (схильність обмежувати споживання їжі для контролю ваги і розмірів тіла), фактор 1, 20 пунктів;
2. Розгальмовування (епізоди втрати контролю над харчовою поведінкою), фактор 2, 16 пунктів;
3. Сприйнятливості до голоду (внутрішнє відчуття сили почуття голоду і тяги до їжі), фактор 3, 15 пунктів.

Валідність опитувальника була підтверджена в подальших дослідженнях. Так, дослідження Marcus і Wing, проведене в 1983 році, підтвердило кореляцію між переїданням і фактором розгальмовування, а також із фактором сприйнятливості до голоду, але не з фактором обмеження. У роботі Shrager та інших було продемонстровано, що за допомогою опитувальника можна прогнозувати реакцію індивідів на експериментальні маніпуляції і події в житті. Результати за опитувальником можуть бути корисними при наданні допомоги з управління харчовою поведінкою. Так, людям з високими показниками за фактором 1 в управлінні їх харчовою поведінкою буде корисна інформаційна допомога — про склад продуктів та їх калорійність, про традиційні поведінкові стратегії при реакції на стимули. Люди з високими показниками за фактором 2, навпаки, найбільшу користь отримують від груп підтримки, які допомагають упоратися з емоційними «розгальмовувачами» на кшталт тривожності, депресії та самотності. Людям із високими показниками за фактором 3 можуть бути корисні техніки з управління голодом або призначення медикаментів, що пригнічують апетит. Далі представлено опитувальник TFEQ (табл. 5).

Таблиця 5
Опитування TFEQ

№	Запитання	Відповідь		№ фактора
		П — правильно;	Н — неправильно	
1	Коли я чую запах стейка, що смажиться або бачу соковитий шматок м'яса, мені дуже складно стриматися, навіть якщо я щойно поїв(-ла)	П	Н	2
2	На громадських заходах, таких як вечірки або пікніки, я зазвичай їм дуже багато	П	Н	2
3	Зазвичай я такий(така) голодний(голодна), що їм більше трьох разів на день	П	Н	3
4	Коли я з'їдаю запланований обсяг калорій, я зазвичай можу стримуватися і не їм більше	П	Н	1
5	Мені дуже складно дотримуватися дієти, тому що я стаю дуже голодний(голодна)	П	Н	3
6	Я навмисно беру маленькі порції, щоб контролювати свою вагу	П	Н	1

Продовження табл. 5

7	Іноді їжа настільки смачна, що продовжую їсти, навіть якщо вже не голодний(голодна)	П	Н	2
8	У зв'язку з тим, що я дуже часто голодний(голодна), іноді мені хочеться, щоб під час їжі спеціаліст міг би мені сказати, що пора зупинитися або що я можу з'їсти ще	П	Н	3
9	Коли я стривожений(стривожена), я уявляю себе за прийомом їжі	П	Н	2
10	Життя дуже коротке, щоб турбуватися про дієту	П	Н	1
11	У зв'язку з тим, що моя вага змінюється, я дотримувався(дотримувалась) дієти для схуднення більше одного разу	П	Н	2
12	Часто я такий(така) голодний(голодна), що мені потрібно щось з'їсти	П	Н	2
13	Коли я поряд із ким-небудь, хто переїдає, я теж переїдаю	П	Н	2
14	Я непогано розбираюсь у тому, скільки калорій міститься у звичайній їжі	П	Н	1
15	Іноді, коли я починаю їсти, я не можу зупинитися	П	Н	2
16	Мені не складно залишити їжу на тарілці	П	Н	2
17	У певний час я стаю голодним(голодною), тому що звук(звукла) їсти в цей час	П	Н	3
18	Якщо я на дієті та з'їм щось недозволене, я спеціально їм менше якийсь час, щоб це коменсувати	П	Н	1
19	Знаходячись поряд із людиною яка їсть, я часто стаю достатньо голодним(голодною), щоб почати їсти	П	Н	3
20	Коли в мене поганий настрій, я часто переїдаю	П	Н	2
21	Я отримую дуже велике задоволення від їжі, щоб псувати його рахуванням калорій або контролем ваги	П	Н	1
22	Коли я бачу справжні смаколики, я стаю настільки голодним(голодною), що мені потрібно почати їх їсти відразу	П	Н	3
23	Я часто припиняю їсти до того, як стаю по-справжньому ситим(ситою), щоб обмежувати об'єм їжі, яку вживаю	П	Н	1
24	Я стаю настільки голодним(голодною), що мій шлунок здається мені бездонною ямою	П	Н	3
25	Моя вага практично не змінювалась останні 10 років	П	Н	2
26	Я завжди настільки голодний(голодна), що мені важко перестати їсти, доки я не з'їм все, що на тарілці.	П	Н	2
27	Коли мені самотньо, я втішаю себе їжею	П	Н	2
28	Я свідомо стримую себе під час прийняття їжі, щоб не набирати вагу	П	Н	1
29	Іноді я стаю дуже голодним(голодною) пізно ввечері або вночі	П	Н	3
30	Я їм все, що хочу, в будь-який час, коли захочу	П	Н	1
31	Взагалі не замислююсь про це, я витрачаю багато часу на їжу	П	Н	2
32	Я підраховую калорії, щоб контролювати свою вагу	П	Н	1
33	Я не їм певну їжу, бо вона робить мене товстим	П	Н	1
34	Я завжди достатньо голодний(голодна), щоб поїсти в будь який час	П	Н	3
35	Я уважно стежу за змінами в моїй фігурі	П	Н	1
36	Коли я на дієті, якщо я з'їм щось заборонене, я часто зриваюсь та їм іншу висококалорійну їжу	П	Н	2

№	Питання і варіанти відповідей				№ фактора і полярність
37	Як часто ви дотримуетесь дієти, щоб контролювати вашу вагу?				+1
	Ніколи	Іноді	Звичайно	Завжди	
38	Чи вплине на ваше життя зміна ваги на 2 кг?				+1
	Зовсім ні	Несуттєво	Середнє	Дуже	
39	Як часто ви відчуваєте себе голодним(голодною)?				+3
	Тільки під час прийому їжі	Іноді між прийомами їжі	Часто між прийомами їжі	Майже завжди	
40	Чи допомагає вам почуття провини за переїдання контролювати споживання їжі?				+1
	Іноді	Рідко	Часто	Завжди	
41	Наскільки тяжко вам було зупинитися посередині обіду і не їсти протягом наступних 4 годин				+1
	Легко	Злегка складно	Середньо складно	Дуже складно	
42	Наскільки вам притаманно спостерігати за тим, що ви їсте?				+3
	Зовсім не притаманно	Злегка	Середнє	Дуже	
43	Як часто ви закупаєте спокусливу їжу про запас?				+1
	Майже ніколи	Рідко	Звичайно	Майже завжди	
44	Наскільки ймовірно для вас закупати низькокалорійну їжу?				+1
	Малоймовірно	Злегка малоймовірно	Злегка ймовірно	Дуже ймовірно	
45	Чи схильні ви їсти стримано в присутності інших і зриватися дома?				+2
	Ніколи	Рідко	Часто	Завжди	
46	Наскільки ймовірно для вас їсти повільно, щоб зменшити кількість їжі, що з'їдена?				+1
	Малоймовірно	Злегка малоймовірно	Злегка ймовірно	Дуже ймовірно	
47	Як часто ви пропускаєте десерт, тому що вже не голодні?				-3
	Майже ніколи	Рідко	Як мінімум раз на тиждень	Майже кожного дня	
48	Наскільки ймовірно для вас навмисно їсти менше, ніж хочеться?				+1
	Мало ймовірно	Злегка малоймовірно	Злегка ймовірно	Дуже ймовірно	
49	Чи їсте ви до відвалу, хоча вже не голодні?				+2
	Ніколи	Рідко	Іноколи	Як мінімум 1 раз на тиждень	
50	За шкалою від 0 до 5, де 0 означає «ніяких обмежень у їжі (ви їсте все що завгодно)», а 5 — «повне обмеження» (постійно обмежуєте себе в їжі й ніколи не розслабляється), який варіант із запропонованих нижче ви би для себе обрали: 0 — їсте все, що хочете і коли хочете 1 — зазвичай їсте все, що хочете і коли хочете 2 — часто їсте все, що хочете і коли хочете 3 — часто обмежуєте себе в їжі і часто розслабляється 4 — зазвичай обмежуєте себе в їжі і рідко розслабляється 5 — постійно обмежуєте себе в їжі і ніколи не розслабляється				+1
	Наскільки правильно таке твердження описує вашу харчову поведінку : «Я починаю дієту зранку, але через усе різне, що трапляється протягом дня, до вечора я здаюся та їм усе, що хочу, але обіцяю собі почати дієту знову на наступний ранок»				
	Схоже на мене	Трохи схоже на мене	Досить схоже на мене	Описує мене в точності	

Інструкція: будь ласка, дайте відповідь на запитання, обводячи номер відповіді, який найбільше вам підходить.

Підрахунок балів: мінімальна кількість балів для трьох факторів 0–0–0, максимальна кількість балів 20–16–15.

Пункти для першої частини оцінюються як 1 для «П» (правильно) і 0 для «Н» (неправильно). Пункти для другої частини всі, окрім запитання №50 оцінюються як 0 для варіантів 1 і 2 та 1 для варіантів 3 і 4, якщо поряд із запитанням стоїть «+». Якщо стоїть «-», то навпаки.

Розроблено для досліджуваних старше 12 років. Існують версії опитувальника зі скороченою кількістю пунктів: TFEQ-R18 і TFEQ-R21.

Дієтичні схеми, які пов'язані з підвищеним ризиком смерті від атеросклеротичних серцево-судинних захворювань (АССЗ), виключають вживання цукру, низькокалорійних підсолоджувачів, раціони з високим/низьким вмістом вуглеводів, споживання продуктів з очищеного зерна, трансжирів, насичених жирів, кухонної солі, червоного м'яса та продуктів його переробки (це бекон, саямі, шинка, хот-доги та ковбаса). Усе доросле населення має дотримуватися здорового раціону з великою кількістю рослинної їжі або середземноморської дієти з високим вмістом овочів, фруктів, горіхів, цільного зерна, нежирного рослинного або тваринного білка (переважно риби) та рослинних волокон, бо таке харчування доказово знижує ризик смертності порівняно зі стандартною дієтою. Численні дієти, у яких основна увага приділяється низькому вживанню вуглеводів і високому споживанню тваринних жирів та білків, а також раціони з високим рівнем вуглеводів пов'язані з підвищеною серцевою і несерцевою смертністю. Підвищення доступності до недорогої, смачної та висококалорійної їжі і в той же час зниження рівня фізичних навантажень сприяє розвитку епідемії ожиріння і внаслідок цього — підвищення розповсюдженості ГХ та ЦД 2 типу.

Для пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями рекомендоване обмеження кухонної солі. Найбільш практичний підхід для виконання цієї рекомендації — використання «раціональної заміни». Для цього можна вживати сік лимона, часник, зелень, готувати домашні соусні суміші. Всесвітньою організацією охорони здоров'я визначено добовий рівень споживання солі для здорових людей — 5 г натрію. Зменшення кількості споживання солі в дієті пов'язане зі зниженням ризику ССЗ і, відповідно, смертності.

DASH-дієта характеризується переважанням у раціоні харчування фруктів, овочів, знежирених або з низьким вмістом жиру молока і молочних продуктів, продуктів із цільного зерна, риби, м'яса птиці, бобових, насіння і горіхів. У цій дієті також особливо обмежено вміст солі та натрію, солодоців, цукру і цукровмісних напоїв, жирів і червоного м'яса. Крім того, для даного раціону харчування обов'язково низьке споживання насичених жирів, трансжирів холестерину і підвищене споживання поживних речовин, які знижують артеріальний тиск, головним чином калію, магнію і кальцію, білка і клітковини. DASH-дієта не вимагає яких-небудь особливих покупок харчових продуктів і складних кулінарних рецептів. Необхідно тільки щодня дотримуватися прийому певних кількостей порцій із різних харчових груп (табл. 6,7). Кількість порцій залежить від кількості калорій, яка необхідна людині щодня. Споживання калорій залежить від віку, і особливо рівня фізичної активності. Потрібно дотримуватися одного принципу: вживати стільки енергії, скільки витрачається.

Рівень фізичної активності може бути трьох типів:

- сидячий, коли наявне легке фізичне навантаження у вигляді звичайної щоденної побутової роботи;
- помірно активний, коли людина має фізичне навантаження, яке дорівнює проходженню 1,5–3 км за добу зі швидкістю 3–4 км на годину, плюс легка фізична активність;
- активний, коли людина має фізичне навантаження, яке дорівнює проходженню більше 3 км за добу зі швидкістю 3–4 км на годину, плюс легка фізична активність.

Таблиця 6.

Енергетичні потреби залежно від рівня фізичної активності

Стать	Вік (роки)	Потреби в калоріях відповідно до кожного рівня активності		
		Сидячий	Помірно активний	Активний
Жінки	19–30	2000	2 000–2 200	2 400
	31–50	1800	2 000	2 200
	51*	1600	1 800	2 000–2 200
Чоловіки	19–30	2400	2 600–2 800	3 000
	31–50	2200	2 400–2 600	2 800–3 000
	51*	2000	2 200–2 400	2 400–2 800

Таблиця 7.

Характеристика складових DASH-дієти

Харчова складова	Денна норма
Жири	27 % від загальної кількості калорій
Насичені жирні кислоти	6 % від загальної кількості калорій
Вуглеводи	55 від загальної кількості калорій
Білок	18 від загальної кількості калорій
Холестерин	150 мг
Волокна	31 г
Калій	4 700 мг
Магній	500 мг
Кальцій	1 240 мг

*Однією з дієт, ефективність яких доведена, є DASH-дієта.

2 варіанти:

1. приймати 1 500 мг (2/3 ч.л.) солі на добу;
2. до 2 300 мг (1 чайна ложка — 5 г) солі на добу.

Таблиця 8.

Приклад розрахунку DASH-дієти

Група продуктів	Порцій на день			Розмір порції	Приклади	Значення кожної групи в раціоні DASH
	1600 ккал	2000 ккал	2600 ккал			
Зерна	6	6–8	10–11	1 скибочка хліба або 1 унція сухого хлібного злаку 28,34 г, 1/2 склянки вареного рису, макаронних виробів або крупи	Хліб із цільної пшениці і булочки, макарони з цільної пшениці, англійська булочка, лаваш, бублики, пластівці, крупи, вівсянка, коричневий рис, несолоні кренделі і попкорн	Основні джерела енергії і волокон
Овочі	3–4	4–5	5–6	1 чашка сирих листових овочів, 1/2 склянки порізаних сирих або приготованих овочів, 1/2 чашки овочевого соку	Броколі, морква, капуста, зелена квасоля, зелений горох, капуста, боби ліми, картопля, шпинат, сквош, солодка картопля, помідори	Багаті джерела калію, магнію і волокон
Фрукти	4	4–4	5–6	1 середній фрукт, 1/4 чашки сухофруктів, 1/2 склянки свіжих, заморожених або консервованих фруктів, 1/2 склянки фруктового соку	Яблука, абрикоси, банани, фініки, виноград, апельсини, грейпфрути, грейпфрутовий сік, манго, дині, персики, ананаси, родзинки, полуниця, мандарини	Важливі джерела калію, магнію і волокон
Знежирене або нежирне молоко і молочні продукти	2–3	2–3	3	1 стакан молока або йогурту, 1 1/2 унції сиру 42,5 г	Знежирене або з низьким вмістом жиру (1%) молоко або пахта (кисле молоко); незжирений, нежирний сир; незжирений або з низьким вмістом жиру йогурт або заморожений йогурт	Основні джерела кальцію і білка

Закінчення табл. 8

Пісне м'ясо, птиця і риба	3–6	6 і менше	6	1 унція приготованого м'яса птиці або риби, 1 яйце	Тільки пісне; зрізати видимий жир; печене або варене, з птиці видаляти шкіру	Багаті джерела білка і магнію
Горіхи, насіння, і бобові	3 на тиждень	4–5 на тиждень	1	1/3 чашки, або 11/2 унції горіхів (≈42,5 г), 2 столові ложки арахісової олії, 2 ст.л. або 1/2 унції насіння, 1/2 склянки, приготованих бобових	Мигдаль, фундук, суміш горіхів, арахіс, волоські горіхи, насіння соняшника, арахісове масло, квасоля, сочевиця, горох	Багаті джерела енергії, магнію, білка, і волокон
Жири та олії	2	2–3	3	1 чайна ложка м'якого маргарину, 1 чайна ложка рослинної олії, 1 столова ложка майонезу, 2 столові ложки салатного соусу	М'який маргарин, рослинна олія (наприклад, рапсова, кукурудзяна, оливкова або соняшникова), майонез із низьким вмістом жиру, легкий соус для салату	27 відсотків калорій у вигляді жиру, у тому числі жиру, доданого в харчові продукти
Солодощі і цукор	0	5 або менше на тиждень	≤2	1 столова ложка цукру, 1 столова ложка желе або джему, 1/2 склянки сорбету, желатину, 1 стакан лимонаду	Фруктово-ароматизований желатин, фруктовий пунш, карамель, желе, кленовий сироп, сорбет і фруктовий лід, цукор	Солодощі повинні бути з низьким вмістом жиру

Приклад раціону харчування, розроблений на основі DASH-дієти (табл. 9):

Чоловік 47 років

Зріст 182 см

Вага 106,3 кг

ІМТ 32,09 кг/м²

Діагноз: Гіпертонічна хвороба II ст. 3 ст. Ризик 3 (високий).

Ожиріння 1 ступеня.

Таблиця 9.

Приклад раціону DASH-дієти

Найменування	Вага, г	Білки, г	Жири, г	Вуглеводи, г	Ккал
Сніданок					
Каша вівсяна в'язка на воді	150	4,5	2,55	22,5	132
Волоський горіх	30	4,14	18,39	3,06	194,40
Чорнослив	30	0,69	0,21	17,7	76,8
Курага	30	1,56	0,09	15,3	69,6
Оливкова олія 1 ч. л.	5	-	4,80	-	44,95
Кава 1 ч. л.	7	1,05	0,25	0,49	8,31
Молоко 2,5%	20	0,56	0,50	0,94	10,60
Цукор 1 ч. л.	7	-	-	6,9	27,86
2-й сніданок					
Кефір 2,5 %	250	7,25	6,25	10	132,5
Банан	100	1,5	0,5	21	96
Обід					
Суп овочевий	400	6,8	7,2	24,8	172
Гречана каша розсипчаста	150	8,85	2,4	44,94	244,5
Олія соняшникова	5	0,03	5,00	-	44,95
Кролик відварений	100	24,6	7,7	-	170

Салат: капуста білокачанна	100	1,8	0,1	4,7	27
морква	100	1,3	0,1	6,9	35
солодкий червоний перець	100	1,3	-	5,3	26
олія оливкова	5	-	4,80	-	44,95
зелень (кріп, петрушка, рукола, базилік та ін.)	20	0,3	0,08	0,46	5
сік лимона 1 ст. ложка	20	0,12	-	0,78	6,6
спеції за смаком	-	-	-	-	-
Хліб житньо-пшеничний	30	2,1	0,33	12,09	57,9
Чай з лимоном	250	-	-	-	-
Цукор 1 ч.л.	7	-	-	6,99	27,86
Вечеря					
Лосось атлантичний (сьомга) відварений/ запечений/на пару	100	20	8,1	-	153
Картопля печена	200	4	0,8	32,6	154
Салат: горошок зелений	50	2,5	0,1	6,4	36,5
кукурудза	50	0,66	0,12	3,36	17,4
солодкий червоний перець	100	1,3	-	5,3	26
олія оливкова	5	-	4,80	-	44,95
цибуля ріпчаста	100	0,6	0,3	4,6	41
томати	100	0,88	0,2	6,55	18
зелень (кріп, петрушка, рукола, базилік і ін.)	20	0,3	0,08	0,46	5
Відвар із шипшини	250	0,75	0,25	11	47
Цукор 1 ч.л.	7	-	-	6,99	27,86
Хліб житньо-пшеничний	30	2,1	0,33	12,09	57,9
		93,81	76,67	350,04	2 283,18
Всього в добовому раціоні солі:	Не більше 5 г на добу (усі страви готуються без солі, потім її додають за потребою)				

Надлишкова вага/ожиріння

Дорослі з діагностованим ожирінням (індекс маси тіла (ІМТ) > 30 кг/м²) або надлишкова вага ((ІМТ 25–29,9 кг/м²), схильні до підвищеного ризику розвитку АССЗ, серцевої недостатності та фібриляції передсердь порівняно з людьми, які мають нормальну вагу. Крім того, надлишковий кардіометаболічний ризик спостерігається в осіб із підвищеним значенням окружності талії. Тому особам з ожирінням і надлишковою вагою рекомендовано брати участь у комплексних 5-місячних програмах модифікації способу життя, які допомагають дотримуватися низькокалорійної дієти (зниження добової калорійності раціону на 500 ккал, або 800–1500 ккал/добу) та високого рівня фізичної активності (200–300 хв на тиждень). Клінічно значуща втрата ваги (5% вихідної ваги) пов'язана зі зниженням рівня АТ, ХС ЛПНЩ, тригліцеридів та глюкози при ожирінні/надлишковій вазі та затримує розвиток ЦД 2 типу. Додатково до дієти та фізичних вправ у деяких пацієнтів можуть використовуватися фармакологічні методи коригування ваги, схвалені FDA, баріатричні операції.

Фізична активність

Хоча організації охорони здоров'я активно пропонують регулярні фізичні навантаження як метод, який значно знижує ризик АССЗ, інтенсивність фізичної активності близько 50% дорослих у США не відповідає навіть мінімальному рекомендованому рівню. Це при тому, що доведено міцний зворотний зв'язок між рівнем фізичної активності (помірної і високої інтенсивності) та ризиком розвитку АССЗ/смерті від АССЗ. Відповідно до сучасних рекомендацій, тижневий рівень фізичної активності для дорослого складає мінімум 150 хв для навантажень помірної інтенсивності або 75 хв для активних навантажень (включаючи силові). При цьому слід ураховувати, що сама по собі боротьба з сидячим способом життя і мінімальні навантаження (менше

150/75 хв помірно інтенсивних/високоінтенсивних навантажень) певною мірою теж запобігають розвитку АССЗ, тому мають бути рекомендовані тим людям, які не можуть виконувати рекомендовану тижневу норму вправ. Під сидячим способом життя розуміють час, проведений у положенні сидячи, напівлежачи або лежачи; легку фізичну активність визначають як повільну прогулянку, приготування їжі, легку роботу в домі; до категорії помірної активності відносять енергійну ходу (3–6 км/год), їзду на велосипеді (8–15 км/год), бальні танці, активну йогу, оздоровче плавання; інтенсивним навантаженням вважається біг (у тому числі підтюпцем), велоспорт (≥ 16 км/год), гра в теніс, плавання на швидкість.

Порушення сну

Порушення сну є однією з найчастіших скарг серед пацієнтів з гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом [Tianyi Huang and Susan]. Крім того, деякі вчені розглядають порушення сну як окремий фактор ризику гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу.

Епідеміологічні дані свідчать про те, що тривалість сну і поганий сон пов'язані з ризиком розвитку передчасної смерті, а також із великою різноманітністю несприятливих наслідків для здоров'я [Silva-Costa A.; Griep R.H.]. Дослідження The Sleep Heart Study було проведене для визначення зв'язку між порушеннями сну, у тому числі безсонням або неякісним сном, переважанням швидкого сну над глибоким та ризиком розвитку серцево-судинних захворювань і смертності в загальній популяції. Дослідження виявило, що ризик розвитку серцево-судинних захворювань був на 29% більшим у пацієнтів, які мали інсомнію або скорочення сну порівняно з групою контролю. Таким чином, дослідники зробили висновок, що об'єктивно вимірюваний короткочасний сон був пов'язаний із більшим ризиком розвитку серцево-судинних захворювань [Bertisch S.M.; Pollock].

Для діагностики інсомнії використовують опитувальник, розроблений Міжнародною Академією порушень сну. (2014)

Діагностичні критерії інсомнії за Міжнародною класифікацією розладів сну-3

A. Пацієнт або його родичі відзначають один пункт чи більше із зазначеного:

1. Труднощі при засинанні
2. Важко дотримуватися безперервного сну (часті пробудження)
3. Остаточне пробудження раніше запланованого часу
4. Неможливість дотримуватись звичайного графіка сну.

B. Наявність однієї або більше проблем протягом дня, пов'язаних із порушенням нічного сну:

1. Нудота/блювота
2. Порушення уваги, концентрації або погіршення пам'яті
3. Порушення в соціальних, сімейних відносинах, наявність труднощів у роботі або навчанні
4. Порушення настрою, дратівливість
5. Денна сонливість
6. Поведінкові розлади (наприклад, гіперактивність, імпульсивність, агресія)
7. Зниження мотивації, енергії, ініціативності
8. Схильність до помилок
9. Концентрація на незадоволеності своїм сном.

C. Вищезазначені скарги не можуть бути пов'язані із незадовільними умовами для сну.

D. Порушення сну та супутні денні симптоми визначаються не менше ніж 3 рази на тиждень.

E. Порушення сну та супутні денні симптоми визначаються не менше ніж 3 місяці (для хронічної інсомнії).

F. Порушення сну та супутні денні симптоми не можна пояснити наявністю іншого порушення сну.

Для постановки діагнозу хронічної інсомнії у пацієнта повинен бути хоча б один прояв із кожної підгрупи (A, B, C, D, E, F).

Таблиця 10.

Ефективність профілактичних заходів із модифікації способу життя

		Мета	ГХ	Нормотензія
Зниження ваги	Зменшення маси тіла та кількості жирової тканини	Ідеальна вага. За прогнозами, зниження ваги на 1 кг супроводжується зниженням АД на 1 мм рт. ст.	- 5 мм рт. ст.	-2–3 мм рт. ст.
Раціональна дієта	Дієта DASH	Дієта з великим вмістом фруктів, овочів, цільних зернових та молочних продуктів з низьким вмістом жиру, а також зі зниженим вживанням насичених жирів та загальної кількості усіх жирів	- 11 мм рт. ст.	-3 мм рт. ст.
Зменшення вживання кухонної солі	Зменшення вживання кухонної солі	Оптимальна мета — < 1 500 мг/доба, але більшість дорослих можуть знизити показник до 1000 мг/доба	-5–6 мм рт. ст.	-2–3 мм рт. ст.
Збільшення вживання калію	Збільшення споживання продуктів з високим вмістом калію	Цільовий показник 3 500–5 000 мг/доба	-4–5 мм рт. ст.	-2 мм рт. ст.
Фізична активність	Аеробні навантаження	90–150 хв/доба, ЧСС — 65–75% від резерву ЧСС	-5–8 мм рт. ст.	-2–4 мм рт. ст.
	Динамічні навантаження з подоланням опору	90–150 хв/доба, ЧСС — 50–80% від резерву ЧСС, по 6 вправ, 3 підходи, 10 повторів	- 4 мм рт. ст.	-2 мм рт. ст.
	Ізометричні навантаження з подоланням опору (кистьовий жим)	Чотири повтори по дві хвилини з хвилиним відпочинком у проміжках, 3 рази на тиждень, 8–10 тижнів	- 5 мм рт. ст.	-4 мм рт. ст.
Зменшення вживання алкоголю	Вживання алкогольних напоїв	Пацієнти, які вживають алкоголь повинні зменшити його вживання до ≤ 2 одиниць* на добу для чоловіків і ≤ 1 одиниці на добу для жінок	- 4 мм рт. ст.	-3 мм рт. ст.

* — Стандартна одиниця містить приблизно 14 г чистого алкоголю та відповідає 12 унціям (354,9 мл) звичайного пива (вміст алкоголю 5%), 5 унціям (147,8 мл) вина (вміст алкоголю 12 %) або 1,5 унціям (44,3 мл) 40 % спиртних напоїв.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Bonnie R.J., Stratton K., Kwan L.Y., editors. The Effects of Tobacco Use on Health Cover of Public Health Implications of Raising the Minimum Age of Legal Access to Tobacco Products. Committee on the Public Health Implications of Raising the Minimum Age for Purchasing Tobacco Products. Board on Population Health and Public Health Practice. Institute of Medicine. Bonnie R.J., Stratton K., Kwan L.Y., editors. Washington (DC). National Academies Press (US). 2015 Jul 23.
2. HHS (Department of Health and Human Services). The health consequences of smoking — 50 years of progress: A report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health. 2014.

3. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/253188/9789244505410-part-3-service-providers-rus.pdf;jsessionid=75BEDA58959CA178929C9B7A7BACECA6?sequence=3>.
4. Special Eurobarometer 385. Attitudes of Europeans towards Tobacco. Available at: http://ec.europa.eu/public_opinion/archives/ebs/ebs_385_en.pdf. Updated 2012 (23 August 2013, date last accessed).
5. http://www.who.int/tobacco/surveillance/en_tfi_gats_ukraine_report_2010.pdf.
6. <http://www.kiis.com.ua/?lang=ukr&cat=reports&id=659&page=3>.
7. Karin Hummel Gera E. Nagelhout 1,2,3, Geoffrey T. Fong 4,5, Constantine I. Vardavas 6,7, Sophia Papadakis et al. Quitting activity and use of cessation assistance reported by smokers in eight European countries: Findings from the EUREST-PLUS ITC Europe Surveys. *Tob. Induc. Dis.* 2018. 16(Suppl 2). A6.
8. Iestra J.A. 1, Kromhout D., van der Schouw Y.T., Grobbee D.E., Boshuizen H.C., van Staveren W.A. Effect size estimates of lifestyle and dietary changes on all-cause mortality in coronary artery disease patients: a systematic review. *Circulation.* 2005, Aug. 9. 112(6):924–34.

ХРОНІЧНІ НЕІНФЕКЦІЙНІ ЗАХВОРЮВАННЯ У ХХІ СТОЛІТТІ

НЕСЕН А.О.

Згідно з визначенням ВООЗ поняття «здоров'я» означає повне відчуття фізичного, психологічного і соціального благополуччя, що включає не лише відсутність захворювань, але й можливість людини повноцінно жити і працювати в соціумі (сім'ї, суспільстві). Отже, «здоров'я індивідуума» — це характеристика психоемоційного, фізичного і соціального функціонування, що базується на суб'єктивному світосприйнятті. Безумовно, сприятливе оточуюче екологічне, психологічне середовище та соціально-економічні чинники відіграють провідну роль у збереженні повноцінної функціональної спроможності організму людини. Вплив будь-якого хронічного неінфекційного захворювання (зокрема серцево-судинної або ренальної патології, хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), цукрового діабету (ЦД), онкопатології та ін.) призводить до конститутивних змін повсякденного стилю життя і формування нового життєвого стереотипу, змін соціального статусу і значущості у суспільстві.

Протягом останніх років хронічні неінфекційні захворювання (НІЗ) є центром уваги вчених та практичних лікарів усього світу. Для України ця проблема має першочергове значення у зв'язку з високою поширеністю хронічних НІЗ їх коморбідністю (мультиморбідністю) й частою інвалідизацією та високою летальністю. НІЗ є основною причиною смертності у розвинених країнах світу: на їх долю припадає до 63% усіх щорічних випадків смерті (що складає 36 млн. випадків), 30% призводять до первинної інвалідності дорослого населення. За визначенням ВООЗ, НІЗ у ХХІ столітті стали однією із головних проблем для систем охорони здоров'я, вони негативно впливають на сталий розвиток і соціально-економічну структуру країн світу. Одночасно хронічні НІЗ є також найбільш поширеною причиною смерті. У 2012 році із 56 мільйонів смертей — 38 (68 %) обумовлені НІЗ, з яких 16 мільйонів (40%) були передчасними (померлі до 70 років). Боротьба з епідемією НІЗ й факторами ризику (ФР) їх розвитку дозволяє врятувати мільйони людських життів і зменшити стрімко зростаючі витрати на медичну допомогу. Без розробки ефективної стратегії й у разі бездіяльності, за прогнозами фахівців, до 2030 року, НІЗ та їх коморбідність (мультиморбідність) щорічно будуть спричиняти понад 52 мільйонів смертей.

Нині в Україні на очікувану тривалість життя впливають не рівень дитячої смертності, як це було в першій половині минулого століття, а смертність дорослого населення від хронічних НІЗ. На початку ХХІ століття у зв'язку зі складною соціально-економічною ситуацією Україна очолила сумний список за показниками загальної смертності та кідькістю смертей від серцево-судинних захворювань (ССЗ), випереджаючи країни Європи і багато країн світу. Загальний показник смертності в Україні у 2 рази вищий, ніж у Європі, у 4 рази — ніж в Японії. Саме ССЗ займають кардинальне місце (67,3%) в структурі летальності, і коморбідність (мультиморбідність) виступає обтяжуючим визначальним фактором. З урахуванням того, що в розвинутих країнах світу, а також в Україні смертність від ССЗ займає фронтальне місце в структурі загальної смертності народонаселення, саме кардіоваскулярний ризик (КВР) і коморбідність (мультиморбідність) є гострими проблемами погіршення загального стану здоров'я сучасного суспільства.

Сьогодні зазначається, що дослідження коморбідності (мультиморбідності) або хронічних НІЗ, які є спільними (поєднаними), — це провідна надважлива робота галузей охорони здоров'я економічно розвинутих країн світу. Поліпшення якості життя (ЯЖ) та збереження гідності

пацієнтів з кінцевою стадією хронічних прогресуючих захворювань є однією з важливих медико-соціальних проблем сучасної медицини.

У плані дій ВООЗ щодо профілактики й боротьби з НІЗ беруться до уваги новітні фактичні досягнення, останні дослідження, дані країнами-членами зобов'язання та наводяться пріоритетні напрямки дій на ближчі десять років (2016–2025 рр.), які допоможуть досягнути глобальних та європейських цілей зі скорочення передчасної летальності й тягаря хвороб, підвищення ЯЖ та очікуваної тривалості здорового життя. НІЗ та їх коморбідність (мультиморбідність) є суттєвим тягарем для економіки та здоров'я населення України, що вимагає пошуку ефективних шляхів вирішення цієї надскладної проблеми. Сьогодні на дослідженні коморбідності (мультиморбідності) зосереджені практично всі провідні науково-практичні медичні установи світу. Соціально-економічні втрати від НІЗ (особливо від кардіоренальної коморбідності) чинять масштабний негативний вплив на економіку країн і можуть знижувати ВВП до 7%. Прогнозується, що показник летальності у світі від ССЗ до 2030 року зросте до 25 млн.

Україна входить до п'ятірки країн лідерів за темпами скорочення населення. За прогнозами організації, до 2050 року населення нашої країни становитиме приблизно 36,4 млн. осіб, тобто прогнозується скорочення на 18%. За оцінками ООН, усі країни, на які насуваються найбільші проблеми з населенням, розташовані в Східній Європі. Населення Болгарії, Латвії, Молдови, України, Хорватії, Литви, Румунії, Сербії, Польщі, Угорщини скоротиться на 15% і більше до 2050 року. Болгарія та Латвія до 2050 року ризикують втратити майже чверть населення. Визначені три основні фактори, які сприяють популяційному зменшенню в країнах: відносно висока смертність; зниження рівня народжуваності; масова міграція. Згідно з підрахунками Держстату, щороку чисельність українців зменшується приблизно на 180 тис. Це так, ніби кожен рік з мапи України зникають умовні Ужгород разом із Коломиєю. У західноєвропейських країнах цей показник в середньому складає 10 смертей на 1 тис. населення.

У середньому європейські чоловіки живуть на 12–15 років довше за українських, а європейки — на 7–8 років довше від українок. Інший важливий показник — народжуваність, яка за коефіцієнтом смертності не встигає. За висновками провідних фахівців-демографів, для стабільної демографічної ситуації необхідно є умова — на 10 жінок має бути не менше ніж 23 дитини, тоді покоління дітей компенсує покоління батьків і дитячу смертність. В Україні ж на 10 жінок припадає лише 15 дітей; на 100 смертей припадає лише 63 новонароджених. Через економічну кризу, військові дії та падіння рівня достатку ситуація протягом останніх років стрімко погіршується.

Згідно з даними Державної служби статистики України [7] за період 1990–2019 рр. спостерігається тенденція скорочення міського й сільського населення. Так, станом на 01.01.2019 р. чисельність наявного населення України складала — 42 153,2 тис. осіб, з яких сільське населення — 12 896,5 тис. осіб (30,6%) та міське населення — 29 256,7 тис. осіб (69,4%). Залишається суттєвим перевищення кількості померлих над кількістю живонароджених: на 100 померлих — 54 живонароджені. Станом на 01.01.2018 р. чисельність наявного населення України складала 42 386,4 тис. осіб, з яких сільське населення — 13 015,4 тис. осіб (30,7%) та міське населення — 29 371,0 тис. осіб (69,3%). Чисельність наявного населення на 01.10.2018 р. становила — 42 220,8 тис. осіб. Упродовж 2018–2017 рр. чисельність населення зменшилася на 198,1 тис. осіб, у тому числі міського — на 111,3 тис., сільського — на 86,8 тис. Упродовж січня-вересня 2018 р. чисельність населення скоротилася на 165,6 тис. осіб. Рівень природного скорочення сільського населення (7,4%) майже удвічі перевищує рівень природного скорочення міського населення (3,8%). У 1990 році чисельність наявного населення України складала 51 838,5 тис. осіб, з яких сільське населення — 16 969,3 тис. осіб (32,7%) та міське населення — 34 869,2 тис. осіб (67,3%). У 2000 році чисельність наявного населення України складала 49 429,8 тис. осіб, з яких сільське населення — 16 091,2 тис. осіб (32,55%) та міське населення — 33 338,6 тис. осіб (67,45%) (рис. 1).

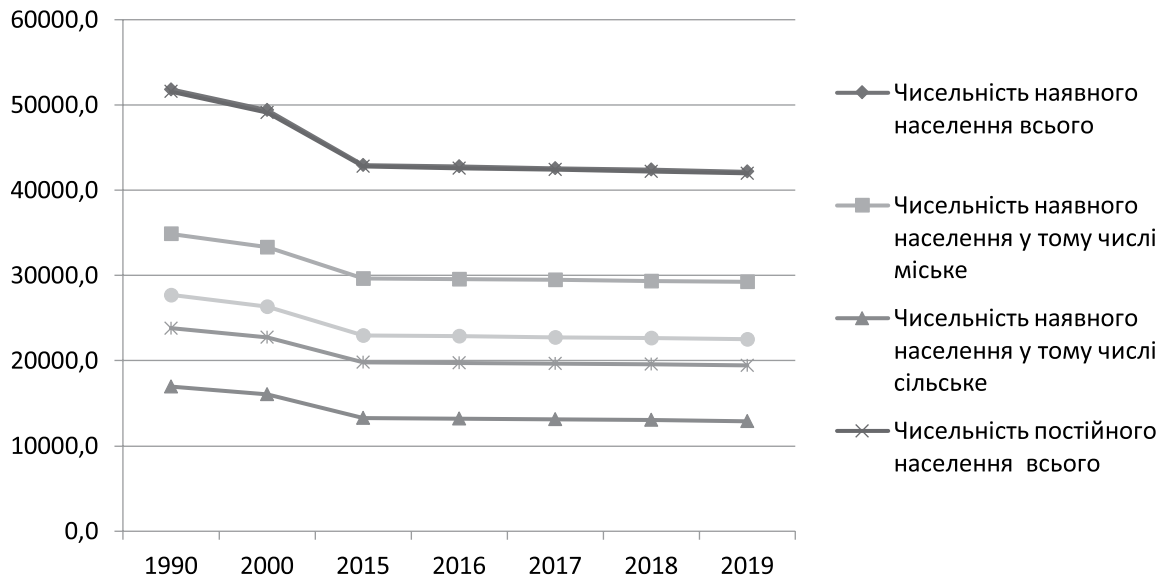


Рис. 1

Динаміка чисельності наявного й постійного населення України (1990–2019 рр.). 2015–2019 рр. без урахування тимчасово окупованої території АР Крим, м. Севастополя та частини територій у Донецькій та Луганській областях

У складі населення України визначається суттєва гендерна диспропорційна складова — з 36 років спостерігається чисельна перевага жінок над чоловіками, яка з віком збільшується. Станом на 01.01.2018 р. чисельність чоловіків — 19 558,2 тис. осіб, а жінок — 22 658,6 тис. осіб; на 1 000 чоловіків припадає 1 159 жінок (у сільській місцевості — 1 112; у міських поселеннях — 1 180). Сформувалася структура населення, яка характерна і для Європейських країн: висока питома вага осіб похилого віку і низька — молодшого, залишається істотним перевищення чисельності померлих над кількістю новонароджених (на 100 померлих 59 новонароджених). Станом на 01.01.2018 р. чисельність осіб віком 0–15 років становила 16,3% від загальної чисельності постійного населення, віком 16–59 років — 60,8%, віком 60 років і старше — 22,9%.

Тенденція скорочення міського й сільського населення у період 1990–2019 рр. притаманна й для Харківського регіону (табл. 1).

Таблиця 1

Чисельність населення по м. Харкову й Харківській області 1990–2018 рр. (за даними ГУС)

Роки	Райони	м. Харків	Харківська область
1990	1 572 000	1 622 800	3 194 800
2000	1 465 200	1 484 400	2 949 600
2015	1 282 346	1 433 320	2 715 666
2016	1 272 815	1 430 165	2 702 980
2017	1 266 083	1 419 469	2 685 552
2018	1 247 856	1 430 515	2 678 371

Негативна динаміка показника чисельності населення визначена за період 1990–2018 рр. по Харківській області, м. Харкову та районах — Ме 0,8461; 0,8815; 0,8097 відповідно). Поступова динаміка до визначених періодів: 1990–2000 рр. — -7,67%; -8,53%; -6,79%; 2000–2015 рр. — -7,93%; -3,44%; -12,48%; 2015–2016 рр. — -0,47%; -0,22%; -0,74%; 2016–2017 рр. — -0,64%; -0,75%; -0,53%; 2017–2018 рр. — -0,27%; -0,78%; -1,44%. Структура населення динамічно змінюється в бік переваги питомої ваги осіб похилого віку над питомою вагою осіб молодшого віку, й визначається перевищення чисельності померлих над кількістю народжених.

В Україні у структурі усіх хвороб ССЗ посідають перше місце і складають: захворюваність 34,54% (2017 р.) й 34,36% (2018 р.) та поширеність 34,54% (2017 р.) й 34,36% (2018 р.); далі йдуть захворювання дихальних органів та хвороби органів травлення. У клінічній практиці відсоток хворих із коморбідністю (мультиморбідністю) хронічних НІЗ у декілька разів перевищує відсоток хворих з одиначною нозологією, але сучасні статистичні дані про структуру, рівень та поширеність захворювань, як правило, подаються з урахуванням лише основної патології, що значно нівелює загальні дані.

В Україні смертність від НІЗ становить 82% у загальній структурі смертності, значну частку в структурі смертності складають хвороби системи кровообігу — 67,3%, злоякісні новоутворення — 13,1%, хвороби шлунково-кишкового тракту — 4% й хвороби дихальної системи — 4%. Серед хронічних НІЗ (рис. 2) у період 1995–2017 рр. пік захворюваності на хвороби системи кровообігу припадав на 2008 рік (+98,41%; Ме 1,860); на хвороби органів травлення та хвороби ендокринної системи, розлади харчування, порушення обміну речовин на 2000 рік (+11,78%; Ме 0,982 та +127,87%; Ме 2,076 відповідно); на новоутворення на 2013 рік (+51,96%; Ме 1,371). У порівнянні до 2017 року з піковими значеннями намітилося поступове зниження захворюваності на хвороби системи кровообігу на 21,74%; на хвороби органів травлення та хвороби ендокринної системи, розлади харчування, порушення обміну речовин на 11,51% та 23,31% відповідно; на новоутворення на 10,81%. Але наявні статистичні дані суттєво різняться від фактичних, зокрема завдяки труднощам при інтерпретуванні даних із коморбідністю, а саме — верифікації її різних модифікацій (дистропії, синтропії, інтерференції). Саме коморбідність у хворих підвищеного КВР виступає одним з найскладніших діагностично-лікувальних та профілактичних завдань, що пов'язано з більш швидким розвитком ураження органів-мішеней.

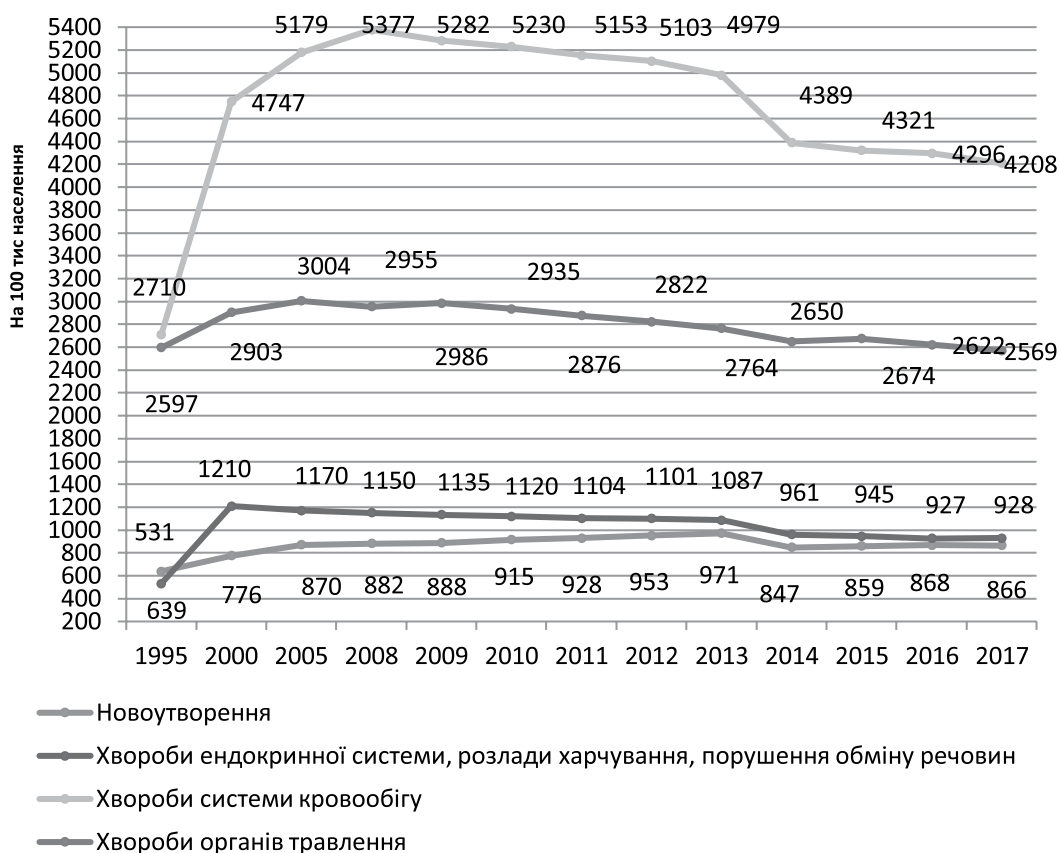


Рис. 2

Динаміка показників захворюваності населення України (назва класів хвороб відповідно до МКХ-10) за даними Державної служби статистики України [1–4]

Фактичний стан поширеності захворюваності та смертності від НІЗ дещо нівелює матеріали офіційної статистичної звітності, що пов'язано з низкою факторів, зокрема значними труднощами та невизначеністю при інтерпретуванні даних із коморбідністю (мультиморбідністю) НІЗ; суттєвими прогалинами в законодавчому супроводі процесу реформування медичної галузі; економічно-фінансовою неспроможністю чи самолікуванням хворих, малодоступністю медичної допомоги в умовах реформування галузі.

Означення та вибір ФР ґрунтувався на висновках щодо методології оцінки стану здоров'я населення за даними ВООЗ [6]; Європейських рекомендаціях (ESH/ESC, 2015, 2018, 2019; ESC/EAS, 2016); рекомендаціях Асоціації кардіологів та нефрологів України; отриманих власних даних дослідженнях. Для боротьби з НІЗ на глобальному рівні у травні 2013 року на 66-й сесії Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я погоджено Глобальний план дій з профілактики НІЗ та боротьби з ними. На регіональному рівні впроваджується План дій з профілактики з НІЗ в Європейському регіоні ВООЗ. Обидва документи відокремлюють комунікації і промоцію здоров'я як важливий елемент боротьби з НІЗ. У боротьбі з НІЗ Україна орієнтується на вищезгадані документи, а також на Шанхайську декларацію зі зміцнення здоров'я в рамках Порядку денного у сфері сталого розвитку до 2030 року та Оттавську хартію за здоровий спосіб життя.

Зважаючи на реалії сьогодення — тривалість і ЯЖ, як правило, обумовлюються не тільки наявністю моноозологічного хронічного НІЗ, але мають більш складний, інтегративний характер, у зв'язку зі значним збільшенням хворих із коморбідністю (мультиморбідністю). Тому нині, у загальносвітовій медичній практиці саме коморбідність (мультиморбідність) не тільки виступає глобальною проблемою і визначає індивідуальний прогноз для кожного хворого (тривалість і ЯЖ, функціональні можливості, інвалідність та летальність), але й має масштабні соціальні наслідки на популяційному рівні. Найчастіше коморбідність (мультиморбідність) пов'язують із загальними ФР, синергізмом патогенетичних механізмів та генетичною адаптацією індивідуумів і популяції до сучасних змін навколишнього середовища.

Скорочення чи відсутність фінансування загальнодержавних медичних програм (зокрема коморбідність НІЗ, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, діабетична нефропатія тощо), психоемоційний стрес, шкідливе харчування, надмірне вживання алкоголю та паління, відсутність регулярних фізичних навантажень, ігнорування проблем зі здоров'ям та запізніле звернення за медичною допомогою — значно скорочують тривалість життя українців.

З метою поліпшення демографічного становища в країні й продуктивного реформування медичної галузі необхідні розробка та впровадження ефективної стратегії на державному рівні та відродження загальнодержавних медичних програм (лікувально-профілактичних та реабілітаційних).

Перехід до здорового способу життя та відмови від шкідливих звичок можна підтримати за допомогою масової комунікації. Інформаційні кампанії в засобах масової інформації мають бути важливим елементом стратегічних підходів до пропаганди здорової поведінки населення. Крім того, після впровадження на індивідуальному й популяційному рівнях новітніх профілактично-лікувальних програм можна контролювати поширеність НІЗ за допомогою відповідних високоякісних і безпечних послуг, що мають бути доступні усім верствам населення завдяки ефективній та справедливій системі охорони здоров'я.

Формальні ФР хронічних НІЗ розподіляються за класами: середовищні (забрудненість ґрунтів, води, повітря тощо); соціально-економічні (глобалізація, урбанізація, воєнні конфлікти, старіння населення, рівень доходів, освітній статус, житлові умови тощо); професійні (канцерогени, пил, вібрація, шум тощо); метаболічні (підвищений артеріальний тиск, надлишкова маса тіла, підвищений рівень глюкози, зниження швидкості клубочкової фільтрації, дисліпідемія, інсульт, інфаркт міокарда, серцева недостатність, ниркова недостатність тощо); поведінкові (нераціональне харчування, низька фізична активність, куріння, зловживання алкогольними напоями тощо). Поведінкові ФР можуть підлягати найбільшій модифікації.

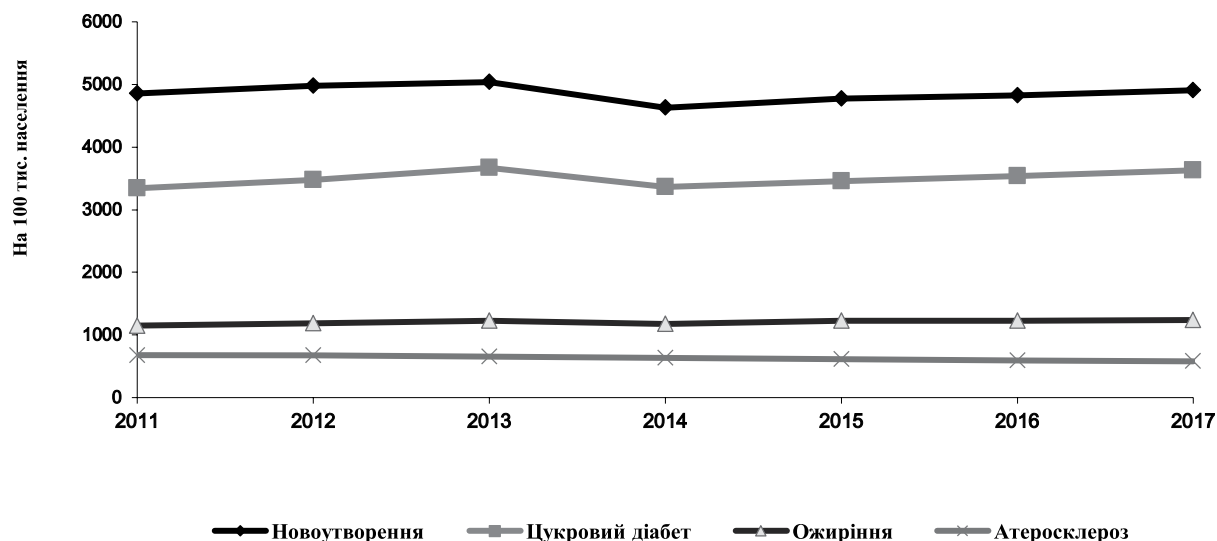


Рис. 3

Динаміка поширеності факторів ризику хронічних неінфекційних захворювань (доросле населення 18 років і старше)

На сьогодні управління та менеджмент у сфері профілактики та лікування НІЗ потребують найскорішого суттєвого вдосконалення, особливо з урахуванням хронізації та коморбідності (мультиморбідності), подальшого погіршення демографічної ситуації в країні та старіння нації. Усі аспекти мають розглядатися в контексті входження країн до міжнародного безпекового середовища й загальнолюдських інтересів. Лікувально-профілактична спрямованість сучасної наукової й практичної медицини обумовлює специфічний підхід до проблеми коморбідності (мультиморбідності), яка, за даними багатьох світових досліджень, являє собою глобальний феномен.

Законодавчі документи повинні бути актуалізовані та здатні ефективно працювати на збереження здоров'я всіх верств населення (дітей, молоді, людей середнього та похилого віку). Україні необхідно відродити проведення цільових Національних програм із широким залученням науково-дослідних медичних установ (розробка й впровадження новітніх діагностично-лікувальних методів; дослідження патогенетичних механізмів НІЗ; розробка новітніх лікарських багатокомпонентних сполук тощо). З урахуванням катастрофічної демографічної ситуації в країні необхідне опрацювання конкретного алгоритму дій та розподілу функцій як між центральними органами виконавчої влади, так і між їхніми структурними підрозділами.

НІЗ потребують постійної медичної допомоги багатьох фахівців та вузькоспеціалізованих медичних установ, й доволі часто повідомляють про відсутність комплексної ефективної допомоги. Треба визначити необхідні заходи, спрямовані на допомогу пацієнтам із коморбідністю (мультиморбідністю), у тому числі до яких вузьких спеціалістів у галузі охорони здоров'я вони звертаються за допомогою, як забезпечується співпраця фахівців, як здійснити ефективне міжпрофесійне, міжвідомче медичне обслуговування. Отримані різнобічні практичні дані ілюструють надвисоку складність щоденного міжпрофесійного та міжвідомчого догляду при коморбідності (мультиморбідності) НІЗ. Хоча консультації є найчастішим способом професійної взаємодії, цілеспрямована координована та спільна взаємодія (включаючи пацієнта) є надзвичайно ефективною.

З метою удосконалення менеджменту коморбідністю (мультиморбідністю) хронічних НІЗ та контролю ФР фахівцями ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» розроблено покроковий алгоритм цільових заходів на регіональному рівні:

- Підвищення обізнаності населення щодо індивідуального профілю КВР, широке інформування, мотивація і популяризація здорового способу життя.
- Розробка й впровадження регіональних профілактичних програм.

- Створення кодованого реєстру пацієнтів з НІЗ та мультиморбідністю, які віднесені до категорії підвищеного КВР.
- Дослідження розповсюдженості популяційно значущих ФР, що сприяють становленню та виникненню хронічних НІЗ та їх мультиморбідності.
- Скринінг пацієнтів підвищеного ФР з НІЗ й мультиморбідністю для участі в індивідуальних і групових комплексних профілактичних та реабілітаційних програмах.
- Дослідження патогенетичних механізмів НІЗ та впровадження винаходів й охороноздатних рішень.
- На підставі отримання та аналізу даних — розробка ефективних методів медикаментозної та немедикаментозної корекції найпоширеніших ФР при хронічних НІЗ й мультиморбідності.
- Для поліпшення демографічного становища в країні й продуктивного реформування медичної галузі необхідні розробка та впровадження ефективної стратегії на державному рівні та відродження загальнодержавних медичних програм (лікувально-профілактичних та реабілітаційних).

Крім того, спільні ФР, які пов'язані зі стилем життя (зокрема, поведінкові та кардіометаболічні) при індивідуалізації терапії в значній мірі можуть модифікуватися. Сьогодні для медичного фахівця головною задачею постає не лікування одиначної нозології, а лікування конкретного хворого з врахуванням всіх наявних мультиморбідних станів та максимальної модифікації ФР.

В даний час одним із важливих з ФР захворюваності в Україні на НІЗ є суттєве зменшення можливості і доступності надання спеціалізованої медичної й консультативної допомоги (кадрове й транспортне забезпечення, особливо у сільській місцевості); зменшення кількості спеціалізованих відділень (кабінетів), а також ліжок для даної категорії хворих. При подальшому зниженні інтенсивності діагностично-профілактичних заходів на загальнодержавному рівні (відсутність національних програм) на тлі погіршення соціально-економічних умов життя населення виникають сприятливі умови для розповсюдження НІЗ та їх коморбідності, подальше катастрофічне погіршення демографічної ситуації в країні.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Global action plan for the prevention and control of non-communicable diseases 2013–2020. WHO Library Cataloguing-In-Publication Data World Health Organization
2. Заклади охорони здоров'я та захворюваність населення України у 2017 році: статистичний збірник / Державна служба статистики України. — Київ, 2018. — С.35.
3. Заклади охорони здоров'я та захворюваність населення України у 2014 році: статистичний збірник / Державна служба статистики України. — Київ, 2015. — С.15.
4. Заклади охорони здоров'я та захворюваність населення України у 2013 році: статистичний збірник / Державна служба статистики України. — Київ, 2014. — С.15.
5. Заклади охорони здоров'я та захворюваність населення України у 2010 році: статистичний збірник / Державна служба статистики України. — Київ, 2011. — С.15.
6. Профілактика неінфекційних захворювань в Україні до 2030 року (Global action plan for the prevention and control of non-communicable diseases 2013–2020. WHO library cataloguing-in-publication data World Health Organization).
7. Державна служба статистики України. www.ukrstat.gov.ua (1990–2018).

СЕРЦЕВО-СУДИННА КОМОРБІДНІСТЬ

НЕСЕН А.О.

З урахуванням того, що сьогодні летальність від серцево-судинних захворювань (ССЗ) в Україні посідає перше місце в структурі загальної смертності населення, саме підвищений кардіоваскулярний ризик (КВР) і коморбідність виступають першорядними проблемами вітчизняної медицини [7–11; 14–16].

На сучасному етапі однією з головних умов профілактики ССЗ на індивідуальному, сімейному і популяційному рівнях є своєчасне виявлення і корекція кардіоренальних ФР. Зокрема, артеріальна гіпертензія (АГ) — найважливіший модифікований ФР з доведеним зв'язком підвищеного артеріального тиску (АТ) і збільшенням ризику розвитку фатальних і нефатальних інфарктів міокарда і мозкових інсультів, а також із прискоренням прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН).

Вважається, що поглиблене вивчення ліпідного та вуглеводного обмінів, їх вплив на судинне ушкодження в динаміці терапевтичних заходів дасть змогу ретельніше підходити до лікування хворих підвищеного КВР і відокремити найвагоміші ФР розвитку і прогресування серцево-судинної патології. Серйозним напрямком профілактики ССЗ є стратифікація КВР та його зниження завдяки впливу на модифіковані ФР і проведення раціональної фармакотерапії [1–8].

У зв'язку з вищезазначеним була розроблена концепція розвитку медичної науки і основні напрями наукових досліджень у наукових установах України. А саме: проведення науково-дослідних робіт у напрямку ранньої діагностики і прогнозування розвитку НІЗ на підставі комплексного вивчення змін метаболічних показників, біологічно-активних субстанцій, вікових, гендерних особливостей, які беруть участь у формуванні захворювань і передбачають їх розвиток, з метою індивідуалізації профілактичних і лікувальних заходів; створення і реалізація єдиної Програми моніторингу і модифікації ФР основних НІЗ (серцево-судинних, хвороб органів травлення, дихання, сечовидільної системи, ЦД та ін.) на популяційному, сімейному та індивідуальному рівнях; визначення патогенетичних основ формування коморбідної патології, яка взаємообтяжує перебіг захворювання, ініціює розвиток супутніх патологічних станів, погіршує прогноз, і на цій основі розробка принципово нових методів первинної і вторинної профілактики, яка дозволить стримувати ФР маніфестації коморбідної патології та поліпшити ЯЖ хворих [9].

Гострота і необхідність вирішення проблеми визначається таким:

- сучасний пацієнт — це екстраординарний клінічний феномен з точки зору наявності коморбідності (мультиморбідності) різноманітних за характером і течією патологій, які конкурують за своєю діагностико-прогностичною значимістю;
- коморбідність (мультиморбідність) представляє собою серйозну задачу, оскільки лікування декількох захворювань потребує значного збільшення коштів і вельми обтяжливе в умовах вузької спеціалізації лікувально-профілактичних закладів;
- коморбідність (мультиморбідність) вимагає призначення значної кількості медикаментів, що підвищує ризик медикаментозних ускладнень (розвиток побічних ефектів) і можливу поліпрагмазію;
- виражена супутня патологія належить до критеріїв виключення з наукових досліджень лікарських препаратів, тому переконливих даних про особливості діагностики і лікування коморбідних (мультиморбідних) захворювань дуже незначна кількість;
- коморбідність (мультиморбідність) протягом певного часового терміну може радикально визначати маркери ризику, ФР, тотальний ризик, кінцеві точки та фатальну подію;

- важливим профілактичним напрямком ССЗ є стратифікація КВР та ефективний вплив на модифіковані ФР;
- для первинної профілактики ССЗ першочергові заходи — це зниження споживання жирів тваринного походження, помірне фізичне навантаження, контроль ваги, обов'язкова відмова від паління;
- при ССЗ та коморбідності (мультиморбідності), окрім заходів щодо модифікації поведінкових ФР, обов'язкове призначення гіпотензивної, ренопротекторної та гіполіпідемічної терапії.

При дослідженні особливостей поширеності коморбідності (мультиморбідність) серед хворих підвищеного (високого та дуже високого) КВР (n=237) визначено, що практично у жодного пацієнта немає монозоологічної патології, а виявляється коморбідність двох, або більше патологій (рис. 1).

Слід зазначити, що з віком, як правило, першорядною причиною коморбідності (мультиморбідності) виступає атеросклероз, виникненню якого сприяють АГ, ЦД, дисліпідемія (ДЛП), куріння, ожиріння тощо.

На жаль, сьогодні на практиці кожний із ФР як об'єкт втручання частіше за все розглядається ізольовано всупереч тому, що кардіоренальні хвороби — багатофакторні й складні за визначенням. Отже стратегія ведення пацієнтів підвищеного КВР із коморбідністю (мультиморбідністю) являє досить серйозну проблему, у вирішенні якої провідну роль відіграє одночасний вплив на всі ланки патогенезу цих захворювань і численні кардіоренальні ФР, що суттєво відображається на прогностичних показниках ЯЖ.

Розроблені заходи щодо вторинної профілактики у пацієнтів із наявністю атеросклерозу, АГ, ДЛП мають передбачати зміну способу життя з медикаментозним (гіпотензивним і гіполіпідемічним) втручанням. Вони є набагато ефективнішими порівняно з ізольованою модифікацією способу життя і дають змогу нормалізувати ліпідний профіль у 44% пацієнтів проти 26%, досягти цільових рівнів АТ у 53% хворих проти 35% та знизити загальний КВР у середньому на 3% проти 1% протягом року.

Для даної категорії пацієнтів тільки заходів щодо модифікації способу життя недостатньо для ефективного зниження ліпідів крові, АТ і в цілому загального КВР та тотального ризику.

Виконання рекомендацій щодо зміни способу життя при спостереженні за пацієнтами протягом року не призводять до істотного зниження незбалансованої маси тіла (НМТ), окружності талії (ОТ), а також кількості курців. Навіть суворе дотримання рекомендацій щодо зміни характеру харчування і фізичної активності упродовж річного спостереження дозволяє уникнути приймання гіполіпідемічних препаратів лише у 14 % пацієнтів з АГ і ДЛП.

Поєднання куріння зі споживанням алкоголю у пацієнтів з ГХ призводить до посилення атерогенних зрушень у ліпідному спектрі крові переважно за рахунок підвищення рівня тригліцеридів (ТГ).

Серед обстежених пацієнтів підвищеного КВР ДЛП спостерігається у переважній кількості випадків, серед яких ізольована гіперхолестеринемія виявляється практично у третини хворих, а в інших випадках — змішана ДЛП.

З урахуванням установлених кореляційних зв'язків між показниками ліпідного обміну та ФР для первинної профілактики ССЗ у популяції пацієнтів підвищеного КВР необхідно, окрім заходів щодо модифікації способу життя (відмова від куріння, дієтичне харчування, боротьба з гіподінамією, зниження маси тіла) обов'язкове призначення гіпотензивної та гіполіпідемічної терапії.

Стаж куріння, надмірне вживання тваринних жирів та надлишкова маса тіла сприяють найбільшому впливу на показники ліпідного обміну у хворих підвищеного КВР, тому для первинної профілактики першочергові заходи — це зниження споживання жирів тваринного походження, помірне фізичне навантаження, контроль ваги, обов'язкова відмова від паління.

При хронічній серцевій недостатності (ХСН) порушення функції нирок здебільшого відзначається серед хворих похилого віку, крім того, серед хворих на ХСН з наявністю ХХН у похилому віці

переважають жінки, тоді як при ХСН зі збереженою функцією нирок — чоловіки. Наявність у хворого ХХН обтяжує клінічний перебіг ХСН у похилому віці, що підтверджується існуванням зворотного кореляційного зв'язку між швидкістю клубочкової фільтрації і віком ($r=-0,41$; $p<0,001$), а також функціональним класом ХСН ($r=-0,39$; $p<0,001$). Особливостями клінічного перебігу ХСН, поєднаної з ХХН у хворих похилого віку, є більш часте виникнення мітральної регургітації (МР) і фібриляції передсердь (ФП) на тлі протеїнурії. У нашому дослідженні за даними аналізу історій хвороб середній вік пацієнтів із ХХН складав ($63,4\pm 3,1$) років, однак результати регресійного аналізу свідчать про наявність незалежного від віку зв'язку між ФП і ХХН, а також між МР і ХХН. У нашому дослідженні відмінностей у показниках САТ і ДАТ, рівнів гемоглобіну між групами пацієнтів із ХСН залежно від наявності ХХН не виявлено. Однак у групі осіб із наявністю ХХН спостерігалася тенденція до зниження вмісту гемоглобіну в крові. В той же час рівень гемоглобіну у хворих на ХСН з ФП не мав вірогідних відмінностей від пацієнтів з синусовим ритмом ($143,4\pm 17,7$) г/л та ($140,1\pm 16,8$) г/л відповідно; $p=0,71$). Отже, результати проведеного нами дослідження свідчать про наявність особливостей перебігу в похилому віці ХСН, що асоціюється з ХХН, а саме — порушення функції нирок веде до більш частого виникнення МР і ФП — чинників, що пояснюють погіршення прогнозу у хворих на ХСН, асоційовану з ХХН.

У ДУ «Національній інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» було проведено ретроспективну оцінку історій хвороб пацієнтів підвищеного (високого й дуже високого) КВР з коморбідністю (мультиморбідністю), які проходили стаціонарне лікування.

Загальна кількість пацієнтів із коморбідною патологією склала 900 осіб. За гендерними ознаками хворі були розподілені: чоловіки — 377 (41,9%) і жінки — 523 (58,1%). На рисунку 1 показана поширеність різних форм ІХС серед обстежених пацієнтів, що обумовила СН. Загальна поширеність ІХС склала — 80%. Найчастіше виявлявся дифузний кардіосклероз (32,4%), дещо рідше — стабільна стенокардія (27,8%), і перенесений ІМ та нестабільна стенокардія відзначалися у 19,8%.

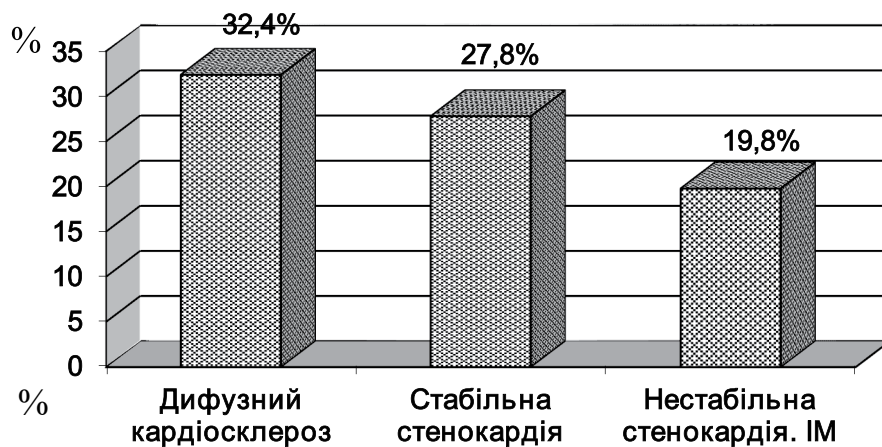


Рис. 1

Частота виявлення ІХС, що обумовила наявність СН серед обстежених за річний період спостереження

Практично у всіх обстежених пацієнтів із коморбідною патологією відзначається АГ (98,4%) (рис. 2), з них 41,9% склали чоловіки і 58,1% — жінки.

Серцева недостатність відзначалася у 84,7% пацієнтів (рис. 2), із них у чоловіків — 41,9%, жінок — 58,1%.

У пацієнтів підвищеного (середнього, високого й дуже високого) КВР із коморбідною патологією нерідко виникають ускладнення серцево-судинних захворювань: інфаркт міокарда, інсульт, порушення ритму серця. Ускладнення у вигляді ФП відзначалося у 17,4% пацієнтів (рис. 2), із них значно частіше у жінок (73,1%), у той час як у чоловіків — 26,9%. Мозковий інсульт в анамнезі встановлено у 13,7% обстежених пацієнтів (рис. 2), серед них практично з однаковою частотою у чоловіків (48,8%) і у жінок (51,2%).

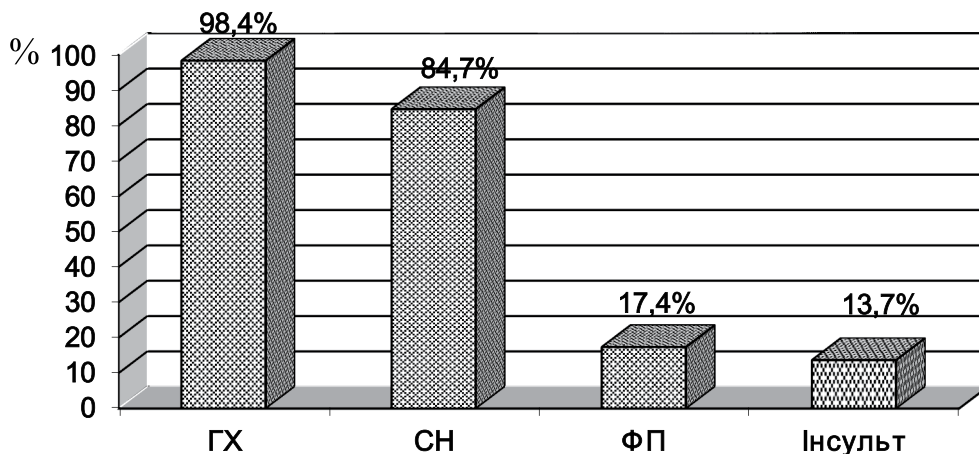


Рис. 2

Частота ускладнень ССЗ серед пацієнтів за річний період спостереження

З боку патології шлунково-кишкового тракту серед обстежених пацієнтів частіше зустрічалася патологія печінки: НАЖБП виявлено у 78%, а саме: 47% у чоловіків і 31% у жінок. Жовчнокам'яна хвороба відзначалася у 10,3% (5,8% — у жінок, 4,5% — у чоловіків). Хронічний панкреатит зустрічався у 15,8% обстежених з однаковою частотою у чоловіків і жінок. Виразкова хвороба була діагностована у 7,4% випадків (5,3% — у чоловіків, 2,1% — у жінок). Випадки колоректального раку — діагностовано у 0,3% (рис. 3).

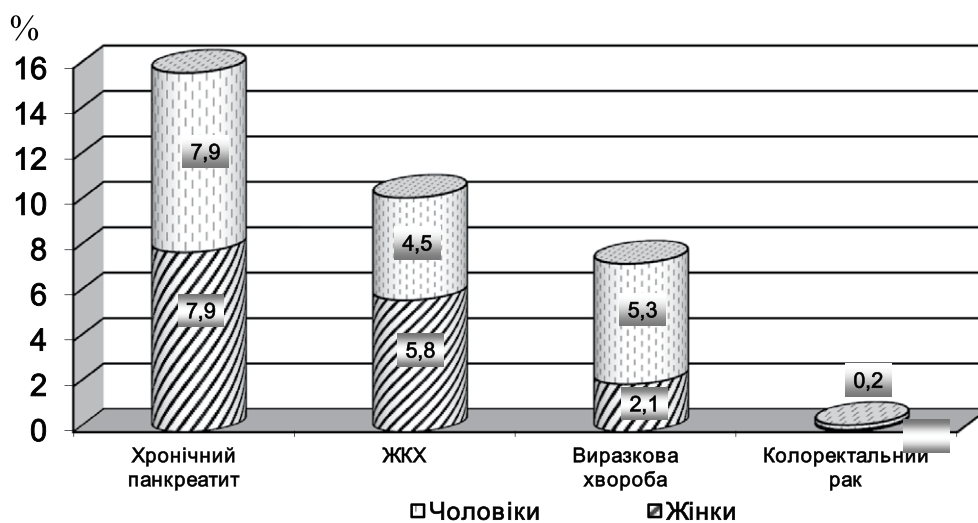


Рис. 3

Частота виявлення патології шлунково-кишкового тракту серед обстежених пацієнтів за річний період спостереження

Особливе місце при вивченні коморбідної патології у хворих високого КВР відводиться ЦД та ожирінню. Стратегія ведення цієї категорії пацієнтів становить досить серйозну проблему, у вирішенні якої значну роль відіграє одночасний вплив на всі ланки патогенезу коморбідних патологій і множинні ФР. При обстеженні пацієнтів стаціонару — ЦД (переважно 2 типу) зустрічався у 27,4% обстежених (16,8% — чоловіки і 10,6% — жінки). Ожиріння відзначалося у 19,2% (13,2% — чоловіки, 6% — жінки) (рис. 4).

Серед найбільш поширених патологій в обстежуваній групі виявилися захворювання нирок — 67,1%, з них 39,6% — у чоловіків і 27,5% — у жінок. Так само відзначається висока поширеність цереброваскулярних захворювань — 61,1%, рівною мірою, у чоловіків і жінок. Захворювання

периферичних судин діагностовано в 37,5% випадків, частіше у чоловіків. Серед коморбідної патології потрібно відзначити захворювання легень — 12,8%, захворювання сполучної тканини — 5,5% і захворювання щитоподібної залози — 5,5% (рис. 2.5). Слід зазначити, що серед обстежених осіб були й пацієнти зі злякисними твердими пухлинами (2,6%) та СНІДом (0,5%) (рис. 6).

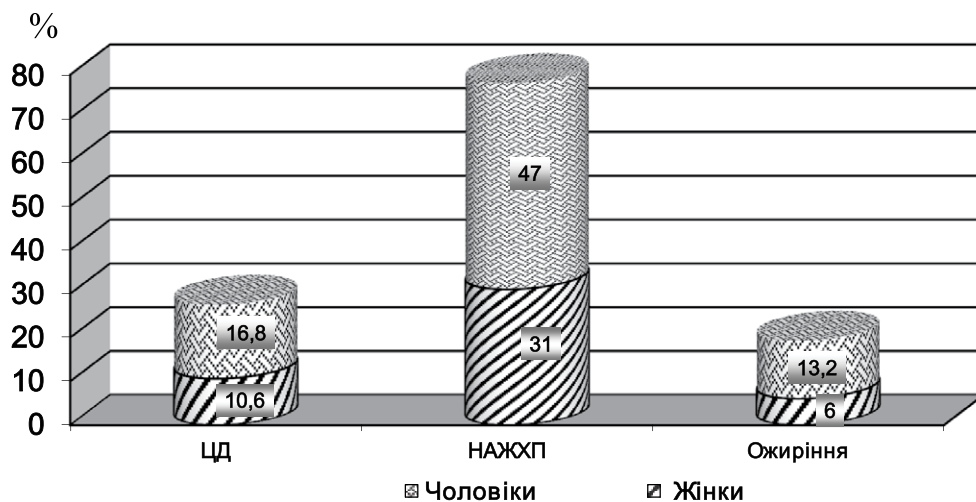


Рис. 4

Частота виявлення коморбідної патології серед обстежених пацієнтів за річний період спостереження

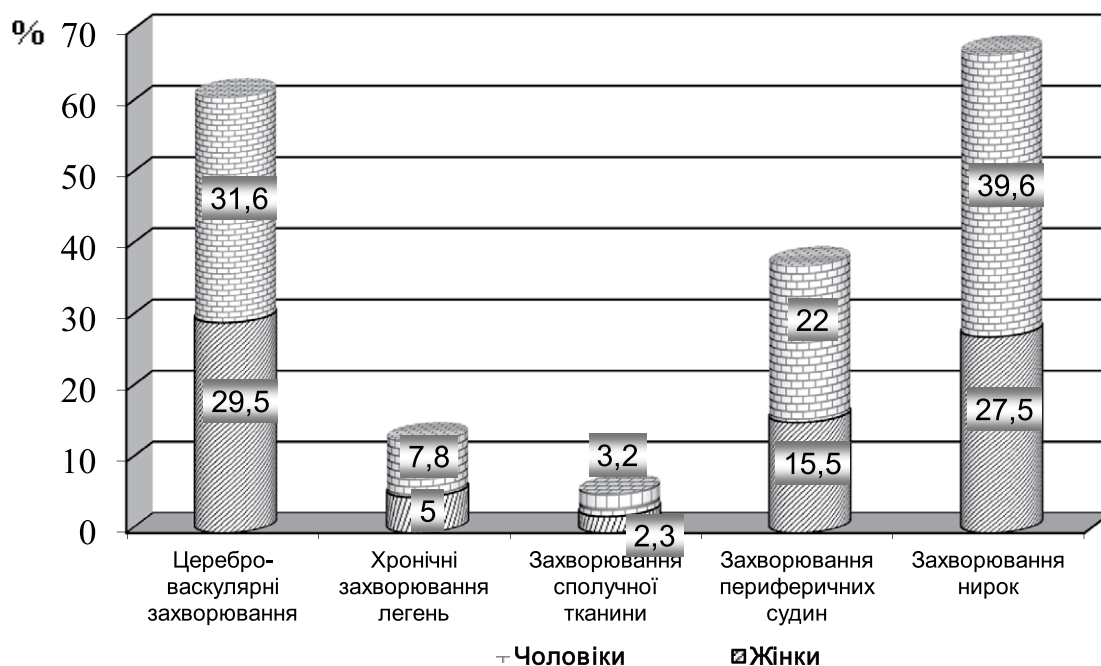


Рис. 5

Частота виявлення коморбідної патології серед обстежених пацієнтів за річний період спостереження

У рамках вивчення коморбідності серед обстежених осіб проводили оцінку таких досліджуваних показників: індексу коморбідності (індекс Charlson), індексу «комбіновані стани та вікові оцінки» та показник десятирічної виживаності. Індекс Charlson запропонований для оцінки віддаленого прогнозу коморбідних хворих у 1987 році вченим М.Е. Charlson. Даний індекс являє собою бальну систему оцінки (від 0 до 40) наявності певних супутніх захворювань і використовується для прогнозу летальності. При його розрахунку підсумовуються бали, відповідні супутнім захворюванням,

а також додається один бал на кожні десять років життя при перевищенні пацієнтом сорокарічного віку (тобто 50 років — 1 бал, 60 років — 2 бали і т.д.). Основною відмінною рисою індексу Charlson є можливість оцінити вік пацієнта та визначити смертність хворих, яка за відсутності коморбідності становить 12%, при 1–2 балах — 26%; при 3–4 балах — 52%, а при сумі понад 5 балів — 85%. Так, індекс коморбідності в обстежених чоловіків склав $(4,97 \pm 0,11)$ бали і був достовірно вищим порівняно із даними для жінок $(4,6 \pm 0,12)$ бали, $p=0,031$ (рис. 7).

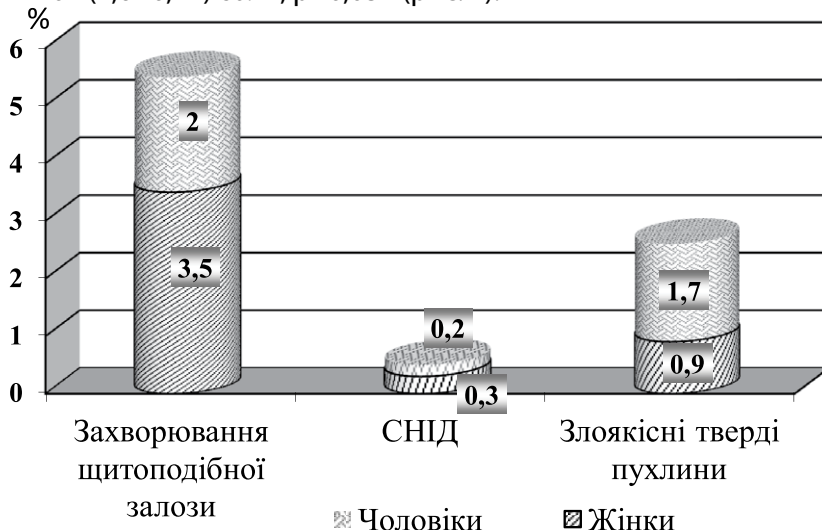


Рис. 6

Частота виявлення коморбідної патології серед обстежених пацієнтів за річний період спостереження

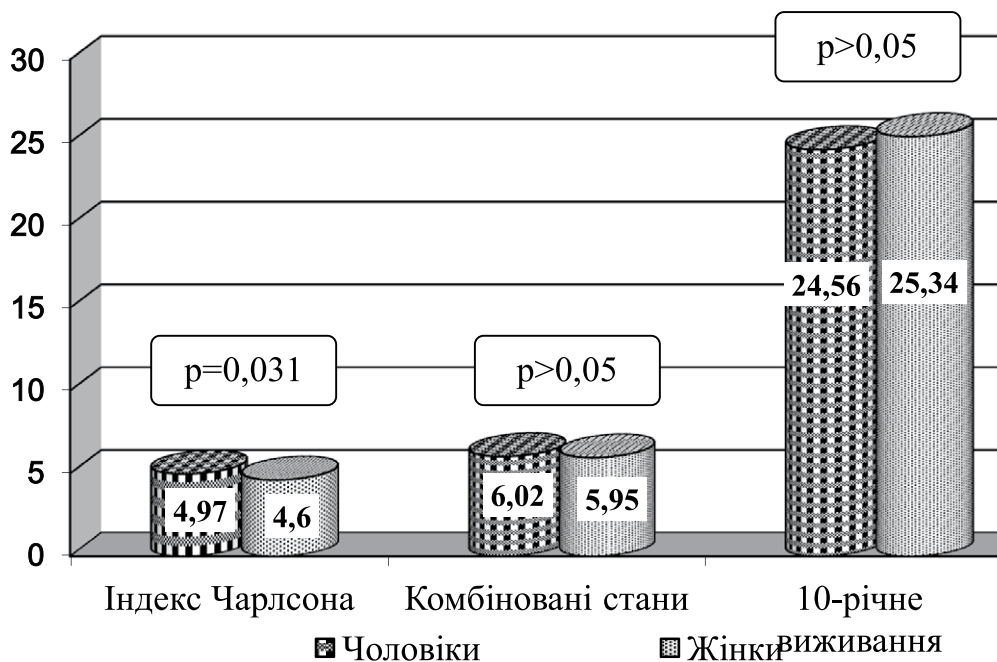


Рис. 7

Оцінка коморбідності серед обстежених осіб за специфічними коефіцієнтами коморбідності

Щодо оцінки індексу «комбіновані стани та вікові оцінки», то в залежності від статі достовірних відмінностей не встановлено: для чоловіків — $(6,02 \pm 0,12)$ бали, для жінок — $(5,95 \pm 0,14)$, $p>0,05$. Десятирічна виживаність склала $(24,6 \pm 1,4)$ % у чоловіків і $(25,3 \pm 1,6)$ % у жінок, $p>0,05$. Слід зазначити, що середній вік у жінок був дещо вищим $(59,27 \pm 0,38)$ роки порівняно із чоловіками $(55,91 \pm 0,34)$ роки, $p<0,001$. За ІМТ порівнювані групи достовірно не відрізнялися (у чоловіків — $(30,19 \pm 0,27)$ кг/м², у жінок — $(29,83 \pm 0,33)$ кг/м², $p>0,05$).

Таким чином, встановлена висока частота виявлення коморбідної (мультиморбідної) патології серед обстежених пацієнтів підвищеного (середнього, високого та дуже високого) КВР, що підтверджується розрахованими індексами коморбідності (індекс Charlson, індекс «комбіновані стани та вікові оцінки», показник десятирічної виживаності). Застосування перерахованих показників дозволяє об'єктивізувати оцінку ефективності терапії (до і після лікування) даної категорії хворих.

Наявність коморбідної (мультиморбідної) патології може суттєво впливати на тотальний ризик та рівень КВР. Так, хворих з наявністю підвищеного АТ та супутньої патології, такої як ХХН, ЦД, ССЗ відносять до пацієнтів високого та дуже високого КВР (табл. 1).

Таблиця 1

Артеріальна гіпертензія і оцінка КВР з урахуванням коморбідності

Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b
Оцінка серцево-судинного ризику за допомогою системи SCORE рекомендована для пацієнтів з АГ, які ще не мають високого або дуже високого ризику у зв'язку зі встановленим серцево-судинним захворюванням, захворюванням нирок, діабетом, значно підвищеним єдиним фактором ризику (наприклад, холестерин) або гіпертрофією лівого шлуночка внаслідок артеріальної гіпертензії	I	B

^a — клас рекомендацій. ^b — рівень доказів.

Звичайно, що пацієнт підвищеного (середнього, високого та дуже високого) КВР потребує прийому певних медичних препаратів для проведення вторинної профілактики ускладнень, що можуть виникнути (табл. 2).

Таблиця 2

Рекомендації Європейського товариства кардіологів (ESC) з кардіоваскулярної профілактики 2015, 2016, 2018 рр. [17]

Керівництво	Клас препаратів	Коментар	Клас рекомендацій / Рівень доказу
Вторинна профілактика Pieroli, 2016	Інгібітор АПФ	Ініціювання і підтримка антигіпертензивної терапії	I A
	Статин	Пацієнтам високого і дуже високого серцево-судинного ризику	I A
	Ацетилсаліцилова кислота (АСК)	Всім пацієнтам з виявленими серцево-судинними захворюваннями	I A
	Поліпілл	Застосовувати поліпілл або комбіновану терапію для підвищення прихильності до лікування	Клас 2b Рівень B

Для досягнення цільових значень артеріального тиску при кардіоренальній коморбідності монотерапія малоефективна, ефективним є призначення фіксованих комбінацій, зокрема інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ) або блокаторів рецепторів до ангіотензину II (AII) з тiazидними/тiazидоподібними діуретиками або антагоністами кальцію. Завдяки своєчасній та ефективній терапії ХХН термін від початку перших ознак хронічної ниркової недостатності до замісної терапії може подовжитися від декількох місяців до років повноцінного життя.

Реальна ефективність серцево-судинної профілактики дуже різниться з даними клінічних досліджень і становить за даними деяких авторів 21% проти 75%, тобто більше ніж у 3 рази [13], і обумовлено це перш за все низькою прихильністю пацієнтів до терапії, банальною відмовою

приймати ліки, що призначені. Дані дослідження EUROASPIRE довели, що призначення лікарів у країнах Європи, які відповідають існуючим рекомендаціям — не призводять до досягнення цільових рівнів АТ та рівня ХС ЛПНЩ у пацієнтів високого та дуже високого КВР, оскільки відбувається самостійна відміна пацієнтом призначеної терапії. Серед основних причин того, що відбувається, — недостатня усвідомленість про необхідність постійного приймання ліків, соціально-економічна складова та навіть простий людський фактор — заклопотаність та забуття прийому медичних препаратів.

На сьогодні це питання вирішене шляхом розроблення багатокомпонентних лікарських засобів. Поліпіл — капсули до складу яких входить декілька препаратів різних фармакологічних груп, які можуть прийматися одночасно і лише один раз на добу. Концепція поліпіл базується на спрощенні прийому декількох препаратів, що призводить до підвищення прихильності до лікування. Так, призначення поліпіл приводить, по-перше, до підвищення довіри до лікаря, оскільки він, зважаючи на наявність коморбідності (мультиморбідності), не призначив цілий список медикаментів, а лише один препарат, якій вирішує одночасно кілька проблем пацієнта, що веде до спрощення терапії, підвищення її доступності та ефективності, не призводить до поліпрагмазії.

За останнє десятиріччя у світі зареєстровано кілька варіантів поліпіл, до складу яких входять три основні препарати для вторинної профілактики серцево-судинної патології: це ацетилсаліцилова кислота (АСК) у дозі 100 мг; інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) раміприл у відповідних дозах — 2,5; 5 та 10 мг, а також статини: аторвастатин у дозі 20 мг або симвастатин у дозі 40 мг. Препарат зареєстрований в Україні з 2017 р. під назвою «Триномія», до складу препарату входить аторвостатин. Біоеквівалентність поліпіла монопрепаратам, безпечність застосування, економічна складова, вплив на прихильність до прийому медикаментів доведена в декількох клінічних дослідженнях, які завершені або ще тривають.

На сьогодні поліпіл розглядається як один з інструментів для досягнення досить амбітної мети Всесвітньої федерації серця (WHF) — зниження ризику передчасної смерті від НІЗ на 25 % до 2025 року (25by25 Global Target WHF). «Триномія» вперше була схвалена в 2014 р. для застосування з метою вторинної кардіоваскулярної профілактики у пацієнтів, які адекватно контролюють фактори ризику шляхом прийому трьох активних компонентів полікапсули у вигляді окремих препаратів. У глобальному масштабі застосування поліпіл сприятиме підвищенню доступності фармакотерапії в усьому світі; сприятиме досягненню ефективності та економічності терапії за рахунок підвищення прихильності пацієнтів до лікування; дозволить дотримуватися стандартів лікування без упередженості і відмінностей у лікарських призначеннях; допоможе уникнути поліпрагмазії при коморбідності (мультиморбідності).

Отже, соціально-економічні втрати від хронічних НІЗ і мультиморбідності (особливо кардіоренальної) чинять масштабний негативний вплив на економіку країни, що потребує негайного вирішення цієї складної проблеми. Удосконалення менеджменту лікування коморбідності (мультиморбідності) НІЗ може відбуватися за рахунок максимальної модифікації ФР.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Актуальні питання кардіології: монографія /за ред. О.М. Біловола / Н.М. Андон'єва, О.М. Біловол, А.М. Біловол, М.О. Гончарь, О.А. Гуц, М.Я. Дубовик, А.В. Жадан, В.Ю. Жарінова, В.М. Жебель, І.І. Князькова, О.М. Ковалева, О.І. Коцюба, Н.А. Кравчун, І.В. Лахно, С.Й. Липовецька, В.М. Лісовий, С.Е. Лозинський, В.В. Мазій, Г.Р. Муратов, А.О. Несен, Л.Г. Полозова, О.О. Сакович, Ю.І. Карпенко, О.І. Бохонко, Гармазі Сабер, Л.В. Радецька, І.П. Савченко, Г.С. Сенаторова, О.Л. Старжинська, О.Б. Тверетінов, Г.Д. Фадєєнко, А.І. Хоміцька, О.І. Циганков, Н.І. Ярема // Харків: ХНМУ, 2018. 400 с.
2. Бильченко А.В. Коррекция гиперурикемии как фактора риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности // Новости медицины и фармации. — 2011. №389, Кардиология. — С. 53–58.
3. Бойко Е.Р., Овечкин А.О., Конева А.М. и др. Корреляционная связь концентрации мочевой кислоты, Апо-Е и АпоС-3 в условиях нормо- и гиперлипидемии // Тер. архив. — 2007. — №12. — С. 51–54.
4. Долженко М.М., Базилевич А.Я., Поташев С.В. Стан центральної гемодинаміки, міокардіальної функції та ремоделювання лівих відділів серця у хворих з постінфарктним кардіосклерозом та неалкогольною жировою хворобою печінки // Ліки України. — 2010. — №3(12). — С. 65–68.
5. Дядык А.И., Багрий А.Э., Хоменко М.В. и др. Артериальная гипертензия в 2014 г.: классификации, диагностика, лечение // Новости медицины и фармации. — 2013. — №18 (472). — С. 26–32.
6. Концепція розвитку медичної науки і основні напрями наукових досліджень в наукових установах НАМН на 2013–2015 роки // Новости медицины и фармации. — 2013. — №15 (466). — С. 3–4.
7. Несен А.О. Хронічні неінфекційні захворювання: акцент на мультиморбідні патологічні стани та кардіоваскулярний ризик / А.О. Несен, В.А. Чернишов, В.Л. Шкапо, І.А. Валентинова // Український терапевтичний журнал. Випуск журналу присвячений 100-річчю від дня народження академіка Любові Трохимівни Малої — 2019. — №1. — С. 25–32.
8. Несен А.О. Застосування сучасних електронних калькуляторів при визначенні рівня кардіоваскулярного ризику й коморбідності / А.О. Несен, В.Л. Шкапо, В.І. Валентинова, А.А. Несен // Збірник наукових праць. II Міжнародна науково-практична конференція «Інформаційні системи та технології в медицині» (ІСМ-2019), 28–29 листопада 2019 р., Харків, Україна — X. — С. 146–148.
9. Топчій І.І., Циганков О.І., Кірієнко О.М. та ін. Показники центральної гемодинаміки у хворих на хронічну хворобу нирок // Загальнотерапевтична практика: нові технології та міждисциплінарні питання: матеріали наук.-практ. конф. з міжнарод. участю, 7 листопада 2013 р., м. Харків — X., 2013. — С. 308.
10. Фадєєнко Г.Д., Гріднев О.Є., Несен А.О. та ін. Коморбідність і високий кардіоваскулярний ризик — ключові питання сучасної медицини // Український терапевтичний журнал. — 2013. — №1. — С. 102–107.
11. Фадєєнко Г.Д. Механізми формування коморбідності гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та ішемічної хвороби серця / Г.Д. Фадєєнко, А.О. Несен, О.О. Крахмалова, О.В. Ізмайлова // Сучасна гастроентерологія. — 2018. — №3(101). — С. 7–13.
12. Aktas M.K., Ozduran V., Pothier C.E., Lang R., Lauer M.S. Global risk scores and exercise testing for predicting all-cause mortality in a preventive medicine program. JAMA 2004; 292: 1462–1468.
13. J. Global Heart. — 2015. — Vol. 10 (2). — P. 99–110.
14. Nesen A.A. Trigger risk factors in metabolic syndrome and comorbidity / Nesen A.A., Chernyshov V.A. / Ukrainian Journal of Cardiology // XX National Congress of Ukrainian Cardiology, 25–27 September 2019, Kyiv. — 2019. — V. 26 (1). — P. 91.
15. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A.I., Cooney M.T., Corra U., Cosyns B., Deaton C., Graham I., Hall M.S., Hobbs F.D.R., Locher M.I., Lollgen H., Marques-Vidal P., Perk J., Prescott E., Redon J., Richchter D.J., Sattar N., Smulders Y., Tiberi M. van der Worp H.B. van Dis I. Verchuren W.M.M., Binno S. ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Preventions in Clinical Practice (constituted by representative of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur. Heart. J. 2016; 37: 2315–2381.

16. Shkapo V.L. Impact of antihypertensive therapy on quality of life in high cardiovascular risk patients with comorbid pathology / V.L. Shkapo, A.O. Nesen, T.G. Starchenko, V.V. Zlatkina // Science and technology of the present time: priority development directions of Ukraine and Poland./ International Multidisciplinary Conference, Republic of Poland (Wolomin) — 2018. — P. 75–78.
17. www.escardio.org. ESC/ESH, 2013–2019.

МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ

ЧЕРНИШОВ В.А.

Метаболічний синдром (МС) — це сукупність метаболічних факторів ризику (ФР) виникнення серцево-судинних захворювань (ССЗ) атеросклеротичного ґенезу, асоційованих з абдомінальним ожирінням (АО) та інсулінорезистентністю (ІР).

В економічно розвинутих країнах МС зустрічається у 10–25% населення. Наявність МС збільшує частоту раптової смерті та розвитку ССЗ у 2–4 рази. У пацієнтів із МС у 2–4 рази збільшується ризик виникнення мозкового інсульту (МІ), інфаркту міокарда (ІМ) та вдвічі підвищується ризик смерті від цих захворювань порівняно з особами без МС незалежно від серцево-судинного анамнезу. Ризик розвитку цукрового діабету (ЦД) при наявності МС зростає в 5–9 разів.

Клінічне значення МС для практикуючих лікарів полягає в тому, що вплив на його компоненти виступає основою заходів із первинної профілактики ССЗ.

Критерії діагностики МС (IDF, 2009) [1]:

- абдомінальне ожиріння (окружність талії > 80 см у жінок і > 94 см у чоловіків);
- артеріальна гіпертензія (артеріальний тиск \geq 135/85 мм рт. ст. або застосування антигіпертензивних препаратів);
- підвищення рівня тригліцеридів \geq 150 мг/дл (1,7 ммоль/л);
- зниження концентрації холестерину ліпопротеїдів високої щільності <40 мг/дл (1,0 ммоль/л) у чоловіків і <50 мг/дл (1,3 ммоль/л) у жінок;
- гіперглікемія натще \geq 110 мг/дл (5,6 ммоль/л) або встановлений раніше ЦД 2 типу.

Наявність у пацієнта АО і будь-яких двох із додаткових критеріїв є підставою для підтвердження МС.

ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ МС

Немедикаментозні заходи є найбільш складною проблемою в лікуванні МС. Серед них — раціональне харчування, підвищення фізичної активності, відмова від шкідливих звичок, тобто складові здорового способу життя.

Дієта повинна містити вуглеводи у кількості менше 7% від загальної калорійності. Насичені жири, харчові волокна та продукти із цільного зерна повинні складати половину раціону. Не рекомендуване вживання харчових добавок, до складу яких входять антиоксиданти, вітаміни Е, С, каротин, хром, оскільки їх ефективність не підтверджується достатньою доказовою базою [2].

Завданням лікаря є необхідність переконати пацієнта відмовитись від паління, обґрунтовуючи такі дії збільшеним ризиком виникнення серцево-судинних катастроф при вживанні тютюну. Стосовно алкоголю, слід рекомендувати обмежити його споживання до 30 мл етанолу в чоловіків і до 15 мл — у жінок щоденно [3].

Важливим компонентом зміни способу життя є фізичні навантаження (ФН), які доповнюють обмежену за калорійністю дієту і створюють негативний енергетичний баланс. Помірні ФН поліпшують чутливість тканин до інсуліну, знижують вміст у сироватці крові тригліцеридів (ТГ) та підвищують рівень холестерину (ХС) ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) [4]. Перед початком тренувань необхідно оцінити толерантність пацієнта до ФН, використавши велоергометрію або тредміл-тест. Проведення навантажувального тесту є обов'язковим у всіх пацієнтів після 40 років, а також в осіб з ФР ССЗ (артеріальна гіпертензія (АГ), ЦД, куріння та дисліпідемія (ДЛП)) [3].

У разі недостатньої ефективності немедикаментозних заходів розпочинають медикаментозні втручання, спрямовані на корекцію тих компонентів МС, які виявлено у пацієнта. Приєднання

медикаментозного лікування не виключає немедикаментозних заходів, вони мають застосовуватися паралельно.

ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Крок 1. Передбачає немедикаментозні заходи: зниження маси тіла, регулярні ФН, виключення куріння і споживання алкоголю. Слід пам'ятати, що пацієнтам з артеріальною гіпертензією (АГ) протипоказані статичні силові навантаження, оскільки вони збільшують ризик розвитку ускладнень [5]. Бажаним є зниження споживання натрію до 2–2,5 г на добу (одна чайна ложка), споживання рідини у вигляді чистої негазованої води (30 мл рідини на кожен кілограм маси тіла при відсутності протипоказань) [6]. Немедикаментозне лікування АГ при МС вважається виключно важливим заходом, оскільки зниження маси тіла самостійно знижує артеріальний тиск (АТ).

Крок 2. Медикаментозне лікування АГ проводиться за такими ж принципами, як і для всіх хворих з АГ та залежить від ступеня підвищення АТ, стадії АГ, наявності ФР і асоційованих станів. Рекомендований особливо ретельний вибір препаратів, оскільки деякі з лікарських засобів спроможні посилити метаболічні порушення. Перевагу слід віддавати препаратам, які не погіршують чутливість тканин до інсуліну: інгібіторам ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ), блокаторам рецепторів до ангіотензину (БРА), блокаторів кальцієвих каналів (БКК) (як дигідропіридиновим так і недигідропіридиновим) та агоністам I₂-імідазолінових рецепторів. Ці групи препаратів не чинять негативного впливу на вуглеводний і ліпідний обмін, ефективно знижують АТ, покращують прогнозу, в тому числі за рахунок зменшення частоти виникнення нових випадків ЦД 2 типу [5,7].

Препаратами першої лінії при МС вважаються БРА, ІАПФ і БКК (як дигідропіридиновим так і недигідропіридиновим). У разі неефективності монотерапії цими класами гіпотензивних препаратів доцільно їх комбінувати: БРА+БКК або ІАПФ+БКК. Комбіноване застосування ІАПФ разом із БРА не рекомендоване.

Якщо перелічені комбінації виявилися неефективними, до них додають агоністи I₂-імідазолінових рецепторів (моксонідин, рилменідин) або сечогінні (індапамід, хлорталідон, гіпотіазид), або кардіоселективні бета-адреноблокатори (БАБ) (небіволлол, бісопролол, метопрололу сукцинат уповільненого вивільнення) чи БАБ з вазодилатуючими властивостями (небіволлол або неселективний БАБ — карведілол).

У пацієнтів із МС, що перебігає з резистентною АГ, виникає потреба в багатокомпонентній гіпотензивній терапії зазначеними вище препаратами з обов'язковим додаванням до них блокаторів мінералокортикоїдних рецепторів (еплеренону або верошпірону).

Рідше призначаються альфа-адреноблокатори (ААБ) (доксазозин, празозин), котрі знижують ІР, покращують вуглеводний і ліпідний обмін, але можуть спричинити постуральну гіпотензію, у зв'язку з чим їх доцільно комбінувати з БАБ.

При багатокомпонентній терапії перевагу слід віддавати фіксованим комбінаціям. Важливо стежити за споживанням кухонної солі, по можливості уникати приймання препаратів, котрі підвищують АТ: нестероїдні протизапальні засоби, гормони та ін.

Антитромбоцитарна терапія при МС. Застосування дезагрегантів для первинної профілактики ССЗ при МС і АГ залишається остаточно не вирішеним питанням. Якщо пацієнта з МС за шкалою SCORE віднесено до категорії дуже високого кардіоваскулярного ризику (КВР) ($\geq 10\%$), рекомендовано розглянути питання про призначення ацетилсаліцилової кислоти (АСК) при умові гарного контролю АТ. При наявності ФР ерозивно-виразкових уражень шлунково-кишкового тракту АСК може застосовуватися під прикриттям інгібіторів протонної помпи і/або ребамініду — універсального гастроентеропротектора. У разі непереносимості АСК у якості альтернативної антитромбоцитарної терапії рекомендований клопідогрел [5,7].

Корекція дисліпідемії при МС. Корекція порушень ліпідного обміну при МС проводиться за загальними принципами з урахуванням сумарного КВР і рівня холестерину (ХС) ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ).

Крок 1. Зниження маси тіла, раціональне харчування, визначення КВР за шкалою SCORE.

Крок 2. Оскільки пацієнти з МС, як правило, належать до категорії високого КВР (за шкалою SCORE, 5–10%), їм показана медикаментозна корекція дисліпідемії (ДЛП) з використанням у першу чергу статинів (інгібіторів гідроксиметил-глутарил-коензиму А (ГМГ-КоА редуктази) для досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ $\leq 2,6$ ммоль/л або зниження рівня ХС ЛПНЩ на 50% від вихідного, якщо до призначення статинів він був у межах 2,6–5,2 ммоль/л [8].

Крок 3. У разі необхідності інтенсифікувати зниження ХС ЛПНЩ до статинів додається езетиміб, дія якого спрямована на пригнічення всмоктування ХС в кишечнику [8].

Крок 4. У разі неможливості досягти цільових рівнів ХС ЛПНЩ або при збереженні високого рівня тригліцеридів (ТГ) призначаються фібрати (фенофібрат, гемфіброзил). При необхідності їх можна комбінувати зі статинами (тільки фенофібрат, а не гемфіброзил!). При наявності жовчнокам'яної хвороби застосування фібратів не рекомендоване. Для тривалої корекції ДЛП при МС не рекомендовано також використовувати препарати нікотинової кислоти і секвестранти жовчних кислот.

ПОРУШЕННЯ ТОЛЕРАНТНОСТІ ДО ГЛЮКОЗИ

Порушення толерантності до глюкози (ПТГ) підтверджується рівнем глюкози у межах 7,8–11,1 ммоль/л через 2 години після перорального тесту толерантності до глюкози.

Крок 1. Раціональне харчування з обмеженням легкозасвоєваних вуглеводів і тваринних жирів, ФН.

Крок 2. Медикаментозна терапія (метформін у якості препарату вибору, можливо також використання акарбози). Ефективність нових поколінь цукрознижувальних препаратів у пацієнтів з МС не вивчалася.

АБДОМІНАЛЬНЕ ОЖИРІННЯ

Крок 1. Зниження маси тіла за допомогою немедикаментозних методів (дієта, ФН) до досягнення індексу маси тіла 18–24,9 кг/м², окружності талії < 94 см у чоловіків і < 80 см у жінок.

Оптимальним зниженням маси тіла вважається 2–4 кг, але не більше 5 кг щомісяця. Зниження маси тіла на 5–10% від вихідної упродовж 6–12 місяців зменшує ризик для здоров'я і є реальним у здійсненні для більшості пацієнтів [6].

Необхідно знизити загальний калораж їжі на 20%, але не нижче 1 200 ккал на добу. Збалансування дієти за основними компонентами повинно бути таким: білки — 15%, жири <30%, вуглеводи — 55–60% від загальної кількості калорій. Важливо, щоб основна частина споживаних жирів припадала на рослинні та рибні жири. У білковому складі їжі бажано переважають нежирних сортів риби, молока, кисломолочних продуктів і сиру над м'ясом. Рекомендована кількість клітковини для щоденного споживання має бути не менше 40 г за рахунок ширшого включення в дієту висівкових і зернових сортів хліба, а також овочів і фруктів. Рекомендовано проводити кефірні, яблучні, сирно-кефірні розвантажувальні дні (двічі на тиждень). Необхідно вживати їжу часто і дрібними порціями (3 основних і 2 додаткових прийоми їжі на добу). Кількість рідини, що вживається протягом доби, має становити в середньому 1,5–2,0 л, сіль обмежується до 5 г на добу [6, 9, 10].

Із ФН рекомендовані аеробні вправи, це так звані циклічні види спорту: ходьба, плавання, біг, ковзани, лижі, велосипед, теніс, баскетбол, танці та фітнес. ФН рекомендовано починати з нетривалого (10–15 хвилин) навантаження низької інтенсивності (наприклад, ходьба) і поступово збільшувати їх інтенсивність до 40–60 хвилин на день. Рекомендовані щоденні, але не менше 3–6 разів на тиждень ФН загальною тривалістю не менше 150 хвилин на тиждень [6].

Крок 2. Медикаментозне лікування (орлістат, метформін, акарбоза, ліраглутид).

Орлістат (ксенікал) — інгібітор шлунково-кишкової ліпази уповільнює всмоктування жирів, що створює дефіцит енергії та сприяє зниженню маси тіла. Втрата ваги на тлі терапії орлістатом супроводжується зменшенням вмісту інсуліну в крові, що позитивно впливає на рівень АТ,

сприяє зменшенню ОТ, сповільненню атерогенезу, попередженню розвитку ЦД 2 типу, а при його наявності — досягненню нормоглікемії і зменшенню потреби в цукрознижувальних препаратах на 23%. Орлістат у добовій дозі 360 мг знижує ризик розвитку ССЗ і передчасної смерті на 20%, покращує глікемічний і ліпідний профіль у хворих з ожирінням [11].

Метформін — представник класу бігуанідів, які знижують рівень глікемії екстрапанкреатичним шляхом (без стимуляції секреції власного інсуліну β -клітинами підшлункової залози) не посилює гіперінсулінемію при МС і завдяки анорексигенній дії чинить непрямий ефект — знижує масу тіла і ступінь ожиріння [11]. Доведено, що метформін у дозі 850 мг двічі на добу при прийманні упродовж 3 років знижує ризик розвитку ЦД 2 типу на 31% у порівнянні з плацебо. У пацієнтів віком до 45 років з вираженим ожирінням ($\text{ІМТ} > 35 \text{ кг/м}^2$) застосування препарату знижує ризик розвитку ЦД 2 типу на 44–53% [2, 12].

Акарбоза — α -глюкозидний інгібітор, що пригнічує всмоктування оліго- і дисахаридів у тонкому кишечнику, сприяє зменшенню маси тіла, глікемії й інсулінемії, знижує рівень глікозильованого гемоглобіну, ТГ. Застосовується перорально під час їжі в добовій дозі 150–600 мг [11, 12].

Ліраглутид — аналог людського глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1) — фізіологічного регулятора апетиту і споживання їжі. Ліраглутид активує рецептори до ГПП-1 в гіпоталамусі, посилюючи сигнали про насичення і послаблюючи сигнали про відчуття голоду, що призводить до зменшення ваги. Препарат знижує масу тіла за рахунок зменшення маси жирової тканини. Ліраглутид рекомендовано вводити під шкіру живота, стегна або плеча з початкової дози 0,6 мг/добу. Дозу збільшують на 0,6 мг щотижнево до досягнення 3,0 мг/добу. Перебільшувати добову дозу 3 мг не рекомендовано. Терапію ліраглутидом припиняють, якщо після 12 тижнів застосування в дозі 3 мг/добу втрата ваги складає менше ніж 5% [3, 12].

Крок 3. Баріатрична хірургія. Предметом баріатричної хірургії, тобто хірургії ожиріння, є в першу чергу морбідне ожиріння, на тлі якого спостерігається розвиток МС. Показання до хірургічного лікування:

- $\text{ІМТ} > 40 \text{ кг/м}^2$, поява перших ознак синдрому Піввіка, початкові стадії недостатності кровообігу, прогресуюче збільшення ваги, незважаючи на сувору дієту [13];
- $\text{ІМТ} \geq 35 \text{ кг/м}^2$ і наявність супутніх захворювань, на які можна вплинути шляхом зниження маси тіла [14].

Хірургічні втручання, які виконуються при ожирінні: ліпоектомія, ліпосакція, рестриктивна вертикальна чи горизонтальна гастропластика, гастроєюнальне біліопанкреатичне шунтування, гастроаплікація (ушивання стінки шлунка), поздовжня резекція шлунка, внутрішньошлунковий балон, бандажування шлунка [14].

Як правило, після хірургічного втручання маса тіла зменшується впродовж першого року на 50–70%, причому найбільш інтенсивно — у перші 6 місяців. Варто пам'ятати, що хірургічне лікування не є фізіологічним або патогенетичним, воно нерідко супроводжується значними ускладненнями, а тому, не вирішує проблеми ожиріння.

Протипоказаннями до хірургічного лікування ожиріння є загострення виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки, вагітність і годування груддю, онкологічні захворювання, психічні розлади, тяжкі соматичні захворювання (цироз печінки, печінкова і ниркова недостатність та ін.) [14].

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Kassi E., Pervanidou P., Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies // BMC Med. — 2011. — Vol. 9. — P. 48. Published online 2011, May 5. doi:10.1186/1741-7015-9-48.
2. Ткаченко В.Й., Багро Т.О., Видиборець Н.В., Бондар О.К. Метаболічний синдром: діагностика та профілактика в практиці сімейного лікаря // Ліки України. — 2016. — №1–2 (197–198). — С. 43–46.
3. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу». Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 21 грудня 2012 р. №1118. — Режим доступу: http://www.dec.gov.ua/mtd/reestr_r.html.

4. Трибрат Т.А., Шуть С.В., Сакевич В.Д. Метаболічний синдром в практиці сімейного лікаря // Вісник проблем біології і медицини. — 2015. — Вип. 2. — Т. 4(121). — С. 36–38.
5. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія». Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 24 травня 2012 р. №384. — Режим доступу: http://www.dec.gov.ua/mtd/reestr_r.html.
6. Трибрат Т.А., Шуть С.В., Сакевич В.Д. Метаболічний синдром і здоровий образ життя // Вісник проблем біології і медицини. — 2017. — Вип. 2(136). — С. 30–33.
7. Коваленко В.М., Талаєва Т.В., Козлюк А.С. Метаболічний синдром: механізми розвитку, значення як фактора серцево-судинного ризику, принципи діагностики та лікування // Український кардіологічний журнал. — 2013. — №5. — С. 80–87.
8. 2016 ESC/EAS. Guidelines for the Management of Dyslipidaemias // Eur. Heart J. — 2016. — Vol. 37. — P. 2999–3058.
9. Карпенко П.О., Федорова Д.В., Бикова Т.Л. Аліментарний чинник у комплексному лікуванні хворих при метаболічному синдромі // Проблемы старения и долголетия. — 2016. — Т. 25, №1. — С. 105–113.
10. Костіна В.М., Зюкін В.О., Зінченко Т.М. Метаболічний синдром: методи діагностики та реабілітації // Екологія. Наукові праці. — 2011. — Т. 152. — Вип. 140. — С. 76–78.
11. Целуйко В.Й., Чернышов В.А., Малая Л.Т. Метаболический синдром X. — X.: Гриф, 2002. — 250 с.
12. Пятница-Горпинченко Н. Ведение пациентов с сахарным диабетом в амбулаторной практике // Здоров'я України. — 2013. — №3(304). — С. 1–3.
13. Єрмакович І.І., Чернышов В.А., Березняков І.Г., Богун Л.В. Ожиріння: сучасні підходи до лікування. Методичні рекомендації. — Харків, 2006. — 21 с.
14. Беловол А.Н., Школьник В.В., Фадеенко Г.Д., Тверитинов А.Б. Гипертоническая болезнь и ожирение: монография. — Тернополь: ТГМУ «Укрмедкнига», 2013. — 344 с.

МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ І СЕРЦЕВО-СУДИННІ ЗАХВОРЮВАННЯ

ЧЕРНИШОВ В.А.

Сьогодні метаболічний синдром (МС) визнано «пандемією XXI століття». Як свідчать результати великих епідеміологічних досліджень, для країн Західної Європи поширеність МС складає до 20%, для Індії — до 45% населення [1].

Великий вплив на популяційну частоту МС чинять певні демографічні показники, серед яких акцент сьогодні робиться на етнічну належність, стать, вік, соціально-демографічні показники, спосіб життя. Останнім часом спостерігається «омолодження» МС, про що свідчить стрімке зростання його частоти серед дітей і підлітків у великих індустріальних містах [2].

У разі розвитку МС спостерігається 5-разове збільшення ризику виникнення цукрового діабету (ЦД) 2 типу і 2-разове підвищення ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) упродовж наступних 5–10 років. Крім того, у пацієнтів з МС у 2–4 рази збільшується ризик мозкового інсульту (МІ), у 3–4 рази — інфаркту міокарда (ІМ), вдвічі підвищується ризик смерті від цих захворювань порівняно з пацієнтами без МС незалежно від анамнезу серцево-судинних подій [3].

У 2009 році Міжнародна федерація з вивчення ЦД сумісно з Американським національним інститутом серця, легенів і крові, Американською асоціацією серця, Міжнародним товариством з атеросклерозу прийняли єдиний консенсус з діагностики МС. Відповідно до критеріїв, які використовуються дотепер, діагноз МС може бути встановлений при наявності будь-яких трьох ознак із п'яти: гіпертригліцеридемія (ГТГ); низький рівень ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ); порушення толерантності до глюкози (ПТГ) або раніше виявлений ЦД 2 типу; абдомінальне ожиріння (АО) і артеріальна гіпертензія (АГ).

Отже, МС — це сукупність метаболічних і гемодинамічних розладів, які підвищують схильність до розвитку серйозної серцево-судинної патології та ЦД. Тому експерти ВООЗ ще у 2008 році запропонували не відносити МС до нозологічних форм і не встановлювати такий діагноз. З цієї причини в Міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду такого діагнозу не існує. Разом із тим у реальній клінічній практиці та наукових дослідженнях даний термін увесь цей час широко використовується.

В економічно розвинутих країнах світу більша поширеність МС пояснюється тим, що населення зловживає висококалорійною їжею і веде малорухомий спосіб життя. За даними ВООЗ, приблизно 30% мешканців планети мають надлишкову масу тіла (НМТ), із них 16% — це жінки і 14% — чоловіки, причому кількість людей, які страждають на ожиріння, зростає кожні 10 років на 10% [4]. Результати багато центрових досліджень продемонстрували дворазове збільшення розповсюдженості ожиріння в світі за останні роки, в тому числі серед дітей та підлітків (у 2012 році нараховувалося приблизно 40 млн дітей із цією патологією) [5].

Проблема НМТ і ожиріння є надзвичайно актуальною для України. За даними популяційного дослідження, що проводилося в місті Дніпропетровську (2009–2013 рр.), нормальну масу тіла мали лише 29,3% населення, а в 70,7% виявлено сумарно НМТ та ожиріння I–III ступенів. Спостерігалася тенденція до збільшення поширеності НМТ і ожиріння з віком обстежених як серед чоловіків, так і серед жінок [6].

Патогенез МС складається із взаємодії низки чинників, із котрих провідними виступають спадкові (генетичні) фактори і певні умови оточуючого середовища (набуті фактори).

Серед генетичних чинників, які призводять до розвитку МС і АО, виступають мутації генів адипонектину, лептину, бета-3-адренорецептора, меланокортину 4-го типу і цілої низки інших генів. Для реалізації генетичної прихильності до МС важливе значення мають набути фактори, зокрема нераціональне харчування і малорухомий спосіб життя [2].

На думку більшості дослідників, провідним механізмом патогенезу МС вважається інсуліно-резистентність (ІР), яка об'єднує і пов'язує між собою різні компоненти МС. ІР являє собою зниження чутливості периферичних тканин до інсуліну, яке призводить до розвитку компенсаторної гіперінсулінемії (ГІ) [7].

Окрім ССЗ і ЦД 2 типу, МС сприяє розвитку таких захворювань, як неалкогольна жирова хвороба печінки (стеатоз, стеатогепатит), жовчнокам'яна хвороба, синдром обструктивного апное сну (СОАС) [8]. МС асоціюється також із розвитком полікістозу яєчників та деякими формами раку грудей, простати, підшлункової залози, колоректального раку [9].

МС І АГ

ІР і компенсаторна ГІ відіграють провідну роль у патогенезі МС. Сьогодні встановлено декілька патогенетичних механізмів, за допомогою яких порушення чутливості тканин до інсуліну веде до формування АГ. Отримано докази активації симпатичної нервової системи (СНС) в умовах ІР і встановлено дозозалежне підвищення вмісту норадреналіну в крові при збільшенні концентрації інсуліну. Посилення активності СНС призводить до розвитку вазоконстрикції, підвищення серцевого викиду, периферичного судинного опору і затримки іонів натрію в нирках. Інсулін володіє антинатрійуретичним ефектом, оскільки на 30–40% посилює реабсорбцію іонів натрію на рівні проксимальних і дистальних каналців нефрона [10].

МС, АТЕРОСКЛЕРОЗ ТА ІШЕМІЧНА ХВОРОБА СЕРЦЯ

Розвиток атеросклерозу й ішемічної хвороби серця (ІХС) тісно асоціюється зі впливом декількох важливих факторів ризику (ФР), серед яких провідні позиції посідають АГ і атерогенна дисліпідемія (ДЛП). Ліпідний профіль при МС характеризується ГТГ, підвищеним вмістом в крові холестерину (ХС) ліпопротеїдів дуже низької і низької щільності (ЛПДНЩ і ЛПНЩ), зниженням концентрації ХС ЛПВЩ, а також підвищенням рівня аполіпопротеїду В і зниженням рівня аполіпопротеїду А-І. Поєднання підвищеної концентрації тригліцеридів (ТГ) з низьким рівнем ХС ЛПВЩ підвищує ризик ССЗ [11]. Однак вплив МС на судини не обмежується тільки формуванням атерогенної ДЛП і АГ. Продемонстровано вплив вісцерального ожиріння на гемореологічні чинники та схильність до тромботичних станів [12].

Суттєву роль у розвитку атеросклерозу при МС відіграє ендотеліальна дисфункція, яка виникає у відповідь на дію прозапальних цитокінів і оксидативного стресу, що призводить до зниження біодоступності оксиду азоту (NO), а пероксинітрат, який утворюється при вільнорадикальних реакціях, позбавлений ефектів NO. Висока концентрація в плазмі крові фактора некрозу пухлини (ФНП- α) при ІР пригнічує активність NO-синтази і сприяє посиленню дисбалансу між ендотеліальною релаксацією і вазоконстрикцією [13].

МС І ХРОНІЧНА СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ

Неішемічна міокардіальна дисфункція і хронічна серцева недостатність вважаються небезпечними наслідками МС і розвиваються в результаті так званої дисметаболічної кардіоміопатії. У їх патогенезі важливу роль відіграє поєднаний вплив метаболічних (ІР) і гемодинамічних чинників, пов'язаних з надлишковим накопиченням в організмі вісцеральної жирової тканини, у тому числі в епікардіальній ділянці. У цих умовах ІР сприяє зниженню продукції аденозинтрифосфornoї кислоти кардіоміоцитами внаслідок порушення поглинання глюкози клітинами міокарда. В останніх відбувається накопичення продуктів окиснення вільних жирних кислот, порушується робота іонних каналів. У свою чергу, ендотеліальна дисфункція, яка виникає внаслідок ІР, веде до розвитку мікроvasкулярних розладів і порушення перфузії міокарда [14].

МС І МОЗКОВІ ІНСУЛЬТИ

В усіх етнічних групах збільшення кількості вісцерального жиру при МС розглядається сьогодні як незалежний ФР ішемічного МІ. Гадають, що це пов'язано з протромботичним станом, запальними факторами, оксидативним стресом і ендотеліальною дисфункцією — складовими патологічного стану ІР. Мета-аналіз 16 проспективних досліджень свідчить, що МС є потужним предиктором гострого порушення мозкового кровообігу переважно ішемічного типу частіше серед жінок [15].

МС І ГІПЕРУРИКЕМІЯ

Сьогодні гіперурикемія (ГУЕ) — підвищення рівня сечової кислоти (СК) у жінок > 360 мкмоль/л і у чоловіків > 420 мкмоль/л вважається невід'ємною складовою МС. Добре відомий взаємозв'язок ГУЕ з ПТГ, АГ, АО, ГТГ і низьким рівнем ХС ЛПВЩ [16]. Як головний патогенетичний механізм ГУЕ при МС розглядається ПІ, яка призводить до посилення реабсорбції СК у проксимальних ниркових канальцях. Доведено негативний вплив підвищеної концентрації СК у крові на біодоступність NO в периферичних тканинах, який призводить до зниження чутливості останніх до інсуліну і розвитку ендотеліальної дисфункції. ГУЕ вважається не тільки ФР розвитку подагри, але й предиктором підвищеного ризику ССЗ і смертності [17].

МС І СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЕ СНУ

Являє собою патологічний стан, що характеризується розвитком під час сну обструкції верхніх дихальних шляхів на рівні глотки з припиненням легеневої вентиляції при збережених дихальних зусиллях, що веде до виникнення храпу, зниження рівня кисню крові, грубої фрагментації сну й підвищеної денної сонливості. АО тісно асоціюється з СОАС. Так, збільшення маси тіла на 10% призводить до 6-разового підвищення ризику виникнення цього синдрому [18].

СОАС характеризується активацією СНС і призводить до розвитку АГ, у тому числі резистентної, сприяє виникненню МІ, ІМ, порушенню серцевого ритму, а також раптової смерті [19]. Хворі з АО повинні обстежуватися на наявність у них СОАС, котрий суттєво погіршує якість життя. З цією метою проводиться анкетування, кардіореспіраторне моніторування й полісомнографічне дослідження. При відповідних показниках призначається лікування, яке полягає у нічній респіраторній підтримці за допомогою спеціальних апаратів [18, 19].

КОГНІТИВНІ ПОРУШЕННЯ (МЕТАБОЛІЧНИЙ «КОГНІТИВНИЙ СИНДРОМ»)

АО і МС виступають вагомими чинниками розвитку когнітивних порушень і деменції, частота виявлення яких може досягати 76%.

Когнітивні порушення — це порушення однієї або декількох когнітивних функцій (пам'яті, праксису (обміну інформацією, побудови і здійснення програми дій), гнозису (сприйняття інформації), мовлення, регуляції виробничої діяльності) у результаті будь-якого захворювання, включаючи АГ. Когнітивні порушення у хворих з АГ — погіршення пам'яті й уваги, сповільнення мислення, зниження ініціативи, активності настрою, можливі збудження і агресивність, коливання настрою [20].

Існує прямий зв'язок між рівнем систолічного артеріального тиску (САТ) у середньому віці і високим ризиком когнітивних порушень у похилому віці. Як свідчать результати досліджень, підвищення САТ на кожні 10 мм рт. ст. збільшує ризик розвитку помірних когнітивних порушень на 7%, тяжких — на 9%. Тривало існуюча АГ часто супроводжується тяжкими порушеннями вищих психічних функцій аж до деменції у пацієнтів похилого віку [21]. Розвитку деменції може передувати малосимптомне ураження головного мозку з помірними когнітивними порушеннями і феноменом «німих» лакун і/або лейкоареозу за даними магнітно-резонансної томографії [20]. Виникнення гострого порушення мозкового кровообігу, у свою чергу, збільшує ризик виникнення деменції в 5–9 разів [21]. Варто пам'ятати про вагомість оцінки когнітивного статусу і ранню діагностику когнітивних дисфункцій, оскільки більшість пацієнтів з АГ і МС є особами

працездатного віку і порушення когнітивних функцій можуть мати для них серйозні соціальні наслідки.

Для оцінки наявності й тяжкості когнітивних порушень є як кількісні нейропсихологічні методики, так і клінічні шкали, за допомогою яких виявляють ознаки когнітивних порушень чи деменції [20].

ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ МС В УМОВАХ КОМОРБІДНОСТІ

Лікування МС починається з немедикаментозних методів — правильне харчування, підвищення фізичної активності, відмова від шкідливих звичок, тобто формування здорового способу життя. При недостатній ефективності перелічених заходів розпочинають медикаментозні втручання, спрямовані на корекцію АО, ДЛП, ПТГ та корекцію інших ФР [22].

ОСОБЛИВОСТІ ТЕРАПІЇ ССЗ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ МС

Гіпотензивна терапія

Цільовий рівень АТ за рекомендаціями ESC/ESH (2018) залишається нижче 140/90 мм рт. ст. (I, B). При високому нормальному АТ гіпотензивна терапія не призначається [23].

При МС перевагу слід віддавати антигіпертензивним препаратам, які спроможні покращити але не погіршити чутливість тканин до інсуліну. До таких лікарських засобів відносять блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) — блокатори рецепторів до ангіотензину (БРА), інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) і блокатори кальцієвих каналів (БКК) (як дигідропіридинової, так і недегідропіридинової). Із групи БКК найбільш вираженою профілактичною дією стосовно когнітивних розладів і деменції володіє нітрендипін. Блокатори РААС не чинять негативного впливу на ліпідний і вуглеводний обмін, ефективно знижують АТ, покращують прогноз, у тому числі за рахунок зменшення частоти нових випадків ЦД 2 типу. Одночасне призначення двох блокаторів РААС (включаючи інгібітор реніну — аліскірен) не рекомендоване.

Бета-адреноблокатори (БАБ) і діуретики розглядаються як додаткові лікарські засоби в лікуванні АГ при МС. Рекомендовано віддавати перевагу тільки кардіоселективним БАБ, які не погіршують показники ліпідного і вуглеводного обміну, не посилюють ІР і не маскують симптоми гіпоглікемії. Серед кардіоселективних БАБ при МС рекомендовані небіволлол, бісопролол, метопрололу сукцинат сповільненого вивільнення або препарати цієї групи з вазодилатуючими властивостями: небіволлол і неселективний БАБ — карведилол. Останній покращує чутливість тканин до інсуліну і ниркову клубочкову фільтрацію та завдяки комбінованій блокаді альфа- і бета-адренорецепторів знижує загальний периферичний судинний опір.

Окрім гіпотензивного ефекту, тіазидні діуретики можуть чинити несприятливий вплив на вуглеводний і ліпідний обмін, підвищуючи вміст у сироватці крові ХС ЛПНЩ і ТГ та спричиняючи гіперглікемію. Однак гіперволемія, що виникає при МС внаслідок підвищеної реабсорбції натрію і води в проксимальних канальцях нефрона, часто робить необхідним використання діуретиків при МС. Рекомендовано призначати тіазидоподібний діуретин індапамід. Необхідно уникати застосування петльових діуретиків через їхню спроможність спричинити ПТГ, глюкозурію, розвиток гіперосмолярних станів.

Властивістю покращувати чутливість тканин до інсуліну і знижувати масу тіла володіють агоністи I₂-імідазолінових рецепторів (AIP) (моксонідин, рилменідин), які рекомендовані як додаткові антигіпертензивні препарати у пацієнтів із МС.

Можна також використовувати альфа-адреноблокатори (ААБ) (празозин, доксазозин), які також зменшують ІР, покращують вуглеводний і ліпідний обмін. Однак через поступальну гіпотензію, яку можуть спричинити ААБ, останні слід призначати в комбінації з БАБ.

Пацієнтам із МС, ураховуючи більш виражену варіабельність АТ, більш сильне навантаження АТ в нічні години, більш раннє ураження органів-мішеней та відносно часту рефрактерність до проводимої гіпотензивної терапії, варто призначати комбіновану антигіпертензивну терапію

одразу після виявлення підвищеного АТ. Рекомендовано комбінувати БРА або ІАПФ з БКК (як дигідропіридиновим так і недигідропіридиновим). У разі недостатньої ефективності до обраної комбінації додають діуретик. Якщо має місце непереносимість БКК, а АГ при цьому перебігає не в об'єм-залежній формі, раціональними вважаються комбінації ІАПФ або БРА з АІР. Двокомпонентної комбінованої антигіпертензивної терапії, яка включає БАБ і діуретик, слід уникати.

Якщо поєднане застосування двох антигіпертензивних препаратів не сприяє досягненню цільового рівня АТ, призначаються трьохкомпонентні комбінації: ІАПФ + БКК (дигідропіridини або недигідропіridини) + діуретик; БРА + БКК (дигідропіridини) + БАБ або ІАПФ + БКК (дигідропіridини) + БАБ.

У випадках із резистентною АГ у пацієнтів з МС проводять комбіновану антигіпертензивну терапію, що може включати від 4 до 6 антигіпертензивних препаратів: ІАПФ або БРА, БКК, діуретик, АІР, БАБ, а також блокатори мінералокортикоїдних рецепторів (спіронолактон або еплеренон).

Гіполіпідемічна терапія

Застосування статинів (інгібіторів гідроксиметил-глутарил-коензим А(ГМГ-КоА) редуктази) рекомендоване у пацієнтів із МС і високим серцево-судинним ризиком. Пацієнти з МС, як правило, мають високий ризик розвитку ССЗ, тому рекомендований для них цільовий рівень ХС ЛПНЩ становить $\leq 2,6$ ммоль/л або має бути знижений на 50% від вихідного, якщо останній перебуває у межах 2,6–5,2 ммоль/л [24].

При необхідності інтенсифікувати зниження ХС ЛПНЩ до статину додається езетиміб — інгібітор кишкової абсорбції ХС, котрий блокує переносник екзогенного ХС в епітеліальних клітинах тонкої кишки. Однак досі відсутні дані клінічних досліджень, які б свідчили про значущий вплив такої комбінації на серцево-судинні наслідки.

Здатність фібратів (фенофібрат, безафібрат, гемфіброзил) знижувати рівні ТГ, підвищувати ХС ЛПВЩ і активність ліпопротеїдліпази та посилювати дію гіпоглікемічних препаратів робить їх цінними в корекції метаболічних порушень, у тому числі і ДЛП, при МС. Фібрати спроможні знизити вміст ХС ЛПНЩ на 10–15%, ТГ — на 40–50% та підвищити ХС ЛПВЩ на 20–25%, що значно зменшує ризик ІМ, МІ і смерті внаслідок ІХС. Фібрати зазвичай добре переносяться, однак у 5–10% випадків їх застосування може викликати диспепсичні розлади у вигляді закрепів, діареї, метеоризму. Ці небажані явища, як правило, перебігають у легкій формі і не потребують припинення лікування. При жовчнокам'яній хворобі застосування фібратів не рекомендоване.

Антитромбоцитарна терапія

Питання про призначення дезагрегантів у якості первинної профілактики ССЗ остаточно не вирішене. При умові гарного контролю АТ питання про призначення пацієнту з МС ацетилсаліцилової кислоти (АСК) може бути розглянуто у разі дуже високого серцево-судинного ризику (більше 10% за шкалою SCORE). При наявності у пацієнта з МС ФР ерозивно-виразкових уражень шлунково-кишкового тракту АСК може призначатися під «прикриттям» інгібіторів протонної помпи і/або ребаміпиду — універсального гастроентеропротектора. При непереносимості АСК у якості альтернативної антитромбоцитарної терапії рекомендоване застосування клопідогрелю [22, 23].

КЛЮЧОВІ ПОЛОЖЕННЯ

1. Розповсюдженість МС у всьому світі неухильно зростає, що робить необхідним проведення його своєчасної діагностики і лікування.
2. МС являє собою сукупність патогенетично пов'язаних між собою ФР ССЗ і ЦД 2 типу.
3. Для діагностики МС необхідна наявність АО у поєднанні з 2 і більше із 4 компонентів (гіперглікемія, АГ, ГТГ і низький рівень ХС ЛПВЩ).
4. Практичне значення виділення МС полягає в тому, що вплив на його компоненти може стати основою для заходів із первинної профілактики ССЗ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Samson S.L., Garben A.J. Metabolic syndrome // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* — 2014. — Vol. 43, №1. — P. 1–23.
2. Чернышов В.А., Ермакович И.И. Генетические детерминанты кардиометаболического риска и феномен синдрома инсулинорезистентности // *Кардиология: от науки к практике.* — 2015. — №4(17). — С. 49–68.
3. Kaur J. A comprehensive review of metabolic syndrome // *Cardiology research and practice.* — 2014. doi.org/10.1155/2014/943162.
4. Митченко Е.И. Ожирение как мультидисциплинарная проблема: диагностика, лечение и профилактика осложнений // *Укр. мед. часопис.* — 2012. — №2(88). — С. 19–21.
5. Беловол А.Н., Школьник В.В., Фадеенко Г.Д., Тверитинов А.Б. Гипертоническая болезнь и ожирение: монография. — Тернополь: ТГМУ «Укрмедкнига», 2013. — 344 с.
6. Мітченко О.І., Романов В.Ю., Колесник Т.В. та ін. Артеріальна гіпертензія та ожиріння // *Здоров'я України.* — 2015. — №19(368). — С. 33.
7. Sookoian S., Pirola S.J. Metabolic syndrome: from the genetics to the pathophysiology // *Curr. Hypertens. Rep.* — 2011. — Vol. 13. — P. 149–157.
8. Соломенцева Т.А. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболические нарушения: что первично? // *Сучасна гастроентерологія.* — 2017. — №6(98). — С. 51–57.
9. Чернышов В.А. Ожирение, сахарный диабет и онкопатология: популяционные и патогенетические аспекты // *Укр. терапевт. журн.* — 2018. — №3–4. — С. 86–95.
10. Братусь В.В. Ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром: фундаментальные и клинические аспекты: монография / В.В. Братусь, Т.В. Талаева, В.А. Шумаков; под ред. В.Н. Коваленко. — К.: Четверта Хвиля, 2009. — 416 с.
11. Ormazabal V., Nair S., Elfeky O. et al. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease // *Cardiovasc. Diabetol.* — 2018. — Vol. 17. — P. 122–136.
12. Valentino G., Bustamante M.J., Orellana L. et al. Body fat and its relationship with clustering of cardiovascular risk factors // *Nutr. Hosp.* — 2015. — Vol. 31, №5. — P. 2253–2260.
13. Robberecht H., Hermans N. Biomarkers of metabolic syndrome: biochemical background and clinical significance // *Metabolic Syndrome & Related Disorders.* — 2016. — Vol. 14, №2. — P. 47–93.
14. Von Bibra H., Paulus W., St. John Sutton M. Cardiometabolic syndrome and increased risk of heart failure // *Curr. Heart Fail. Rep.* — 2016. — Vol. 13, №5. — P. 219–229.
15. Wang F., Han L., Hu D. Fasting insulin, insulin resistance and risk of hypertension in the general population: a meta-analysis // *Clin. Chim. Acta.* — 2017. — Vol. 46. — P. 57–63.
16. Поворознюк В.В., Дубецька Г.С. Гіперурикемія та метаболічний синдром // *Новости медицины и фармации.* — 2012. — №6(404). — С. 16–18.
17. Міщенко Л.А. Гіперурикемія й артеріальна гіпертензія — чи існує зв'язок? // *Артеріальна гіпертензія.* — 2016. — №5(49). — С. 55–60.
18. Яшина Л.А., Сиренко Ю.Н., Михеева К.В. Связь синдрома ночного апноэ с сердечно-сосудистыми заболеваниями // *Новости медицины и фармации.* — 2007. — №216. — С. 15–17.
19. Погорецкий Ю.Н. Синдром обструктивного апноэ сна — фактор риска артериальной гипертензии // *Consilium Medicum Ukraina.* — 2008. — Том 2, №3. — С. 11.
20. Мурашко Н.К., Парникова Т.П., Чуприна Г.Н. и др. Алгоритм прогнозирования развития когнитивных нарушений у больных с артериальной гипертензией и атеросклерозом коронарных и церебральных артерий. Методические рекомендации. — Киев, 2014. — 40 с.
21. Pase M.P. Association of ideal cardiovascular health with vascular brain injury and incident dementia // *Stroke.* — 2016. — Vol. 47. — P. 1201–1208.
22. Hanefeld M., Pistrosch F., Bornstein S.R., Birkenfeld A.L. The metabolic cardiovascular syndrome — a guide to an individualized treatment // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* — 20–6. — Vol. 17. — P. 5–7.
23. Рекомендації Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology, ESC) і Європейського товариства гіпертензії (European Society of Hypertension, ESH) з лікування артеріальної гіпертензії 2018 р. / пер. О. Сіренко; наук. редактор перекладу Ю. Сіренко. — К.: Видавець Заславський О.Ю., 2019. — 202 с.
24. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias // *Eur. Heart J.* — 2016. — Vol. 37. — P. 2999–3058.

АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ І ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНІ ЗАХВОРЮВАННЯ (СУДИННА КОМОРБІДНІСТЬ)

КОВАЛЬ С.М.

Артеріальна гіпертензія (АГ) є одним найпоширеніших серцево-судинних захворювань в Європі та світі. Загальна поширеність АГ серед дорослих осіб в Європі складає 30–45% [6, 22]. При цьому прогнозується подальше збільшення кількості хворих на АГ ще на 15–20% до 2025 року [10]. Поширеність АГ в Україні співставна з такою в Європі й дорівнює 34968 хворих на 100 тис. населення [1].

Згідно з сучасними Європейськими рекомендаціями з лікування АГ [9] визначається як підвищення рівнів артеріального тиску (АТ) при їх вимірюванні в умовах клінічного заходу (так званого «офісного» АТ) до таких значень: систолічного АТ (САТ) ≥ 140 мм рт. ст. та/або діастолічного АТ (ДАТ) ≥ 90 мм рт. ст. (ESH/ESC/2018). Такі критерії АГ рекомендовані для всіх вікових груп дорослих осіб обох статей старше 16 років. Вибір даних критеріїв АГ заснований на результатах великої кількості рандомізованих клінічних досліджень, у яких переконливо показана користь від лікування осіб з вказаним підвищенням АТ. У таблиці 1 наведена сучасна класифікація АГ та інших категорій підвищення АТ за даними «офісного» вимірювання АТ.

Таблиця 1

Класифікація АГ за її ступенями та класифікація інших категорій підвищення АТ за даними «офісного» вимірювання АТ [2, 9]

Категорії АТ	САТ, мм рт. ст.		ДАТ, мм рт. ст.
Оптимальний	< 120	i	< 80
Нормальний	120–129	i/або	80–84
Високий нормальний	130–139	i/або	85–89
АГ 1 ступеня	140–159	i/або	90–99
АГ 2 ступеня	160–179	i/або	100–109
АГ 3 ступеня	≥ 180	i/або	≥ 110
Ізольована систолічна АГ *	≥ 140	i	< 90

Примітки:

- категорія АТ визначається відповідно до виміряного АТ у положенні сидячи в клінічних умовах і визначається найвищим рівнем АТ чи то систолічного, чи то діастолічного;
- особи, у яких систолічний АТ і діастолічний АТ відповідають двом різним категоріям, повинні бути віднесені до вищої категорії АТ;
- АТ визначається як середній АТ з ≥ 2 -х ретельних вимірювань при ≥ 2 -х обстеженнях;
- ізольована систолічна гіпертензія оцінюється за 1, 2 або 3-м ступенями відповідно до значень систолічного АТ у зазначених діапазонах;
- дана класифікація рекомендована для використання для будь-якого віку з 16 років.

Завдяки великій поширеності АГ це захворювання вже протягом багатьох десятиріч є головною причиною серцево-судинних захворювань та загальної смертності і в Європі, і у світі [4, 9, 10].

За даними багатьох проспективних епідеміологічних і клінічних досліджень виявляється незалежний і безперервний зв'язок між підвищенням АТ і цілою низкою тяжких та життєво

небезпечних серцево-судинних (СС) захворювань і прогресуючим погіршенням функції нирок з розвитком термінальної стадії хронічної хвороби нирок (ХХН) [16].

До найбільш частих СС захворювань і ускладнень, які обумовлені АГ належать: геморагічний інсульт, ішемічний інсульт, інфаркт міокарда, раптова смерть, серцева недостатність та захворювання периферичних артерій (ЗПА).

З урахуванням останніх епідеміологічних і клінічних даних до найбільш частих і життєвонебезпечних ускладнень АГ крім вищезазначених також відносять таке ураження серця, як фібриляція передсердь (ФП), і такі цереброваскулярні ускладнення АГ, як когнитивні порушення і деменція [3, 11, 18].

Характер ускладнень АГ, які реєструються у хворих на це захворювання, був покладений в основу концепції про існування так званих органів-мішеней АГ. Ця концепція існує вже протягом декількох десятиріч, але в останні роки була ретельно деталізована у зв'язку з накопиченням нових даних і висвітлена в останніх Рекомендаціях Європейського товариства кардіологів і Європейського товариства гіпертензії 2018 року [2, 9].

Згідно з останніми даними основними органами-мішенями АГ або «обумовленими гіпертензією ураженнями органів-мішеней (ОГУОМ)» (редакція 2018 року) вважаються: серце, кровеносні судини, нирки, сітківка ока та мозок [9].

При цьому очевидним є те, що в патогенезі всіх перелічених уражень органів-мішеней при АГ ключову роль відіграє саме гіпертензивне ураження артеріального, артеріолярного і мікроциркуляторного русла судин [7, 9].

Ураження судин при АГ є генералізованим і проявляється порушеннями як системи кровеносних судин у цілому, так і порушеннями в судинних басейнах різних органів: серце, нирки, сітківка ока і мозок.

Тобто при АГ від самого початку її розвитку і далі протягом стабілізації АТ на підвищених цифрах та при подальшому прогресуванні ступеня підвищення АТ формується специфічний для даного захворювання **судинний континуум**.

Однак, безперечно, треба підкреслити те, що АГ дуже рідко перебігає у вигляді ізольованого захворювання. У більшості випадків АГ перебігає в поєднанні зі значною кількістю інших захворювань, до найбільш частих з яких належать: атеросклероз та його прояви і ускладнення, метаболічні та ендокринні порушення і захворювання (ожиріння, перш за все абдомінальне ожиріння, цукровий діабет, перш за все 2 типу, порушення пуринового обміну (як початкові субклінічні — у вигляді безсимптомної гіперурикемії, так і у вигляді подагри) [5, 10].

Виключну роль у патогенезі як СС, так і ниркових ускладнень АГ відіграє прискорений розвиток атеросклерозу, який є характерним для хворих на АГ. На даний час існує ціла низка доказів того, що і АГ, і атеросклероз значно прискорюють розвиток і прогресування одне одного [5, 7]. Саме цим і пояснюється дуже висока частота таких уражень, як цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ), ішемічна хвороба серця (ІХС) та ЗПА.

Наведені дані про системне та взаємообтяжуюче ураження судин при АГ та інших СС захворюваннях гіпертензивно-атерогенного характеру (у більшості випадків ускладнень АГ) свідчать про існування **судинної коморбідності**, яка потребує ранньої діагностики і адекватного лікування.

У зв'язку з цим дуже важливою є проблема стратифікації загального серцево-судинного ризику у хворих на АГ.

Треба відмітити, що в останніх Рекомендаціях Європейського товариства кардіологів і Європейського товариства гіпертензії з лікування АГ 2018 року запропонований новий підхід до вирішення цієї проблеми.

По-перше, оновлений і доповнений перелік факторів, які впливають на СС ризик у хворих на АГ (табл. 2). У даному переліку, як і в Рекомендаціях 2013 р., виділені три основні групи факторів: а) демографічні та лабораторні параметри; б) ОГУОМ; в) установлені СС захворювання або захворювання нирок.

Таблиця 2

Фактори, які впливають на серцево-судинний ризик хворих на гіпертензію [2]

Демографічні та лабораторні параметри
Стать ^a (чоловіки > жінки)
Вік ^a
Куріння ^a — поточне або в анамнезі
Загальний холестерин або холестерин ліпопротеїдів низької щільності
Сечова кислота
Діабет
Надмірна маса тіла або ожиріння
Анамнез передчасного серцево-судинного захворювання (чоловіки <55, жінки < 65 років)
Сімейний або батьківський анамнез раннього розвитку АГ
Ранній початок менопаузи
Малорухомий спосіб життя
Психосоціальні та соціоекономічні фактори
Частота серцевих скорочень (у стані спокою > 80 за хвилину)
Обумовлене гіпертензією ураження органів-мішеней
Артеріальна жорсткість: - пульсовий тиск > 60 мм рт. ст. - каротидно-феморальний ШПДХ ≥ 10 м/с
ГЛШ на ЕКГ (індекс Соколова-Лайона > 35 мм, або $R_{avL} \geq 11$ мм; критерій тривалості Корнелла > 2440 мм × мс, або критерій вольтажу Корнелла: $R_{avL} + S_{V3} > 28$ мм — у чоловіків і > 20 мм — у жінок)
Ехокардіографічні дані щодо ГЛШ: маса міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) за формулою: $ММЛШ = 1,05 \times [(КДРЛШ + МШП + ЗСЛШ)^3 - КДЛШ^3]$, індексована до зросту ММЛШ (г/зріст у метрах ^{2,7}): > 50 — у чоловіків; > 47 — у жінок (індексація до площі поверхні тіла проводиться в осіб з нормальною масою тіла: > 115 г/м ² — у чоловіків; > 95 г/м ² — у жінок)
Наявність атероматозних бляшок та/або потовщення стінки сонної артерії—товщина комплексу інтима-медіа (ТІМ) > 0,9 мм при візуалізації
Мікроальбумінурія (30–300 мг/24 години) або підвищення співвідношення альбумін/креатинін (30–300 мг/г; 3,4–34 мг/моль) (переважно в ранковій сечі)
Помірне захворювання нирок з рШКФ > 30–59 мл/хв/1,72 м ² (ППТ) ^b
Кістково-плечовий індекс < 0,9
Установлене серцево-судинне захворювання або захворювання нирок
Цереброваскулярні захворювання: ішемічний інсульт, геморагія, ТІА
Ішемічна хвороба серця: інфаркт міокарда, стенокардія, реваскуляризація міокарда
Серцева недостатність, включно із збереженою фракцією викиду
Виражена ретинопатія: геморагії або ексудати, папілоедема
Тяжке захворювання нирок із рШКФ < 30 мл/хв/1,72 м ² (ППТ) ^b
Захворювання периферичних артерій
Фібриляція передсердь

Примітки: ^a — СС- фактори ризику, включені в систему SCORE; ^b — протеїнурія і зниження рШКФ є незалежними факторами ризику.

По-друге, розроблена нова класифікація стадій АГ залежно від рівня АТ, наявності СС факторів ризику, ОГУОМ та/або встановлених СС або ниркових захворювань (табл. 3).

Таблиця 3

Класифікація стадій АГ залежно від рівня АТ, наявності серцево-судинних факторів ризику, обумовлених гіпертензією уражень органів або супутніх захворювань [2, 9]

Стадія АГ	Інші ФР, ураження органів, обумовлені гіпертензією (УООГ), або захворювання	Ступінь підвищення АТ(мм рт. ст.)			
		Високий нормальний САТ 130–139 ДАТ 85–89	Ступінь 1 САТ 140–159 ДАТ 90–99	Ступінь 2 САТ 160–179 ДАТ 100–109	Ступінь 3 САТ ≥ 180 ДАТ ≥ 110
Стадія 1 (неускладнена)	Немає ФР	Низький ризик	Низький ризик	Помірний ризик	Високий ризик
	1 або 2 ФР	Низький ризик	Помірний ризик	Помірний–високий ризик	Високий ризик
	≥3 ФР	Низький–помірний ризик	Помірний–високий ризик	Високий ризик	Високий ризик
Стадія 2 (асимптомне захворювання)	УООГ, ХХН, ЦД без уражень органів-мішеней	Помірний–високий ризик	Високий ризик	Високий ризик	Високий–дуже високий ризик
Стадія 3 (симптомне захворювання)	Симптомне серцево-судинне захворювання, ХХН≥4, ЦД із ураженням органів-мішеней	Дуже високий ризик	Дуже високий ризик	Дуже високий ризик	Дуже високий ризик

Принциповою відмінністю розробленої нової системи класифікації АГ та стратифікації ризику її ускладнень, на відміну від попередньої редакції, є виділення 3-х стадій АГ та їх кластеризація не тільки від ступеня підвищення АТ і від ОГУОМ, а й від наявності та ступеня тяжкості встановлених СС і ниркових захворювань.

Таким чином, кластеризація АГ на стадії та ступені ризику ускладнень достатньо повно враховує факт коморбідності АГ, мультиплікативний ефект факторів ризику встановлених СС та ниркових захворювань і на стадію АГ, і на прогноз хвороби в цілому.

Для правильної і повної оцінки клінічного стану хворого та стратифікації його ризику ускладнень необхідно зібрати достатню інформацію щодо особистого і сімейного анамнезу (фактори ризику, анамнез та симптоми ОГУОМ, СС захворювань, ЦВС та хвороб нирок, анамнез щодо можливої вторинної АГ), провести фізикальне обстеження (табл. 4) і лабораторне та інструментальне обстеження (табл. 5).

Таблиця 4

Основні етапи фізикального обстеження [9]

Статура
Маса тіла і зріст вимірюються за допомогою каліброваних терезів з розрахунком ІМТ
Окружність талії
Ознаки ОГУОМ
Неврологічне обстеження та когнітивний статус
Фундоскопічне дослідження для діагностики діабетичної та гіпертензивної ретинопатії
Пальпація й аускультация серця та сонних артерій
Пальпація периферичних артерій
Порівняння АТ на обох руках (принаймі один раз)
Визначення ознак діабетичної нейропатії (полінейропатії)
Вторинна гіпертензія
Огляд шкіри: плями нейрофіброматозу кольору кави з молоком (феохромоміома)

Пальпація нирок для виявлення ознак збільшення нирок при полікістозній хворобі нирок
Аускультация серця і ниркових артерій для виявлення шумів або звуків, що свідчить про коарктацію аорти або про реноваскулярну гіпертензію
Порівняння пульсації на променевій і стегновій артеріях: для виявлення променево-стегнової затримки при коарктації аорти
Ознаки хвороби Кушинга або акромегалії
Ознаки захворювання щитоподібної залози

Примітки: ІМТ — індекс маси тіла.

Таблиця 5

Рекомендований обсяг лабораторного та інструментального обстеження для оцінки стану хворого на АГ [9]

Планові (базисні) обстеження
Дані клінічного аналізу крові: гемоглобін та/або гематокрит, еритроцити, лейкоцити, тромбоцити, ШОЕ
Глюкоза крові натще та HbA1c, глікемічний профіль
Ліпіди крові: загальний холестерин, холестерин ліпопротеїдів низької щільності та ліпопротеїдів високої щільності, тригліцериди
Калій і натрій крові
Сечова кислота крові
Креатинін крові та рШКФ
Печінкові функціональні тести крові
Аналіз сечі: мікроскопічне дослідження, мікроальбумінурія, білок у сечі за допомогою тест-смужок, якщо можливо, співвідношення альбумін/креатинін
ЕКГ спокою у 12 відведеннях
Фундоскопія
Більш детальне обстеження
Ехокардіографія
УЗД сонних артерій та доплерографія
УЗД органів черевної порожнини
УЗД стегнової, ниркових артерій та доплерографія
Дослідження кістково-плечового індексу
КТ або МРТ надниркових залоз
Когнітивне функціональне тестування (оцінка когнітивної функції у пацієнтів із симптомами когнітивних порушень)
КТ або МРТ дослідження мозку (для оцінки наявності ішемічного або геморагічного ушкодження головного мозку, особливо у пацієнтів з анамнезом цереброваскулярних захворювань, у тому числі транзиторної ішемічної атаки, або зниженням когнітивних функцій)
Додаткові обстеження
КТ для оцінки коронарного кальцію
КТ-коронарна ангіографія або стрес-ехокардіографія
Коронаровентрикулографія
КТ або МРТ візуалізація атеросклеротичних бляшок у сонних та стегнових артеріях

АГ І ЦВЗ

Як було вказано вище, велика кількість епідеміологічних та клінічних проспективних досліджень свідчить про виключно важливу роль АГ у розвитку і прогресуванні ЦВЗ. АГ підвищує ризик інсультів у 1,6 разу [2, 9]. При цьому показаний безперервний зв'язок між підвищенням АТ і ризиком геморагічного та ішемічного інсультів у осіб як молодого, так і похилого віку, а також у різних етнічних групах [25]. Найбільшою мірою розвиток ЦВЗ асоціюється з підвищення САТ, особливо у хворих старше 50 років [26].

До основних уражень мозку — ЦВЗ при АГ належать: геморагічний інсульт (внутрішньочерепний крововилив), ішемічний інсульт (інфаркт мозку), транзиторна ішемічна атака (ТІА) та дисциркуляторна енцефалопатія і судинна деменція [2, 9].

Вище було відмічено часте поєднання АГ з ІХС і взаємоініціюючий характер гіпертензивних і атерогенних механізмів ураження судин. Достатньо описані атеросклеротичні зміни екстра та інтрацеребральних артерій. З цим узгоджуються численні дані про значну роль ІХС, у тому числі гострого коронарного синдрому та інфаркту міокарда, у розвитку уражень мозку, серед яких найбільш часто спостерігається ішемічний інсульт [5, 10].

Важливу роль у розвитку кардіоемболічного інсульту відіграє ФП [11, 18]. За сучасними даними ФП є прямим ускладненням АГ, а також часто розвивається при різних формах ІХС, особливо при гострому коронарному синдромі та інфаркті міокарда, що треба враховувати при обстеженні хворих на ураження мозку. З приводу цього практично важливою є, з одного боку, рання діагностика ФП, особливо її пароксизмальної форми, а з другого, рання діагностика уражень мозку у хворих на дане порушення ритму.

З урахуванням вищевикладеного одним із ключових завдань при обстеженні хворих на АГ, особливо тривалого перебігу в поєднанні з ІХС та порушеннями ритму, є виявлення ураження мозку у хворого на АГ на безсимптомній фазі.

Найбільш інформативним для діагностики безсимптомного ураження мозку є МРТ-дослідження, завдяки якому можливе виявлення гіперінтенсивності білої речовини, «німих» мікроінфарктів (у тому числі лакунарних інфарктів), мікрровиливів та атрофії мозку [17, 24].

Доведено, що виявлення гіперінтенсивності білої речовини та «німих» інфарктів свідчить про підвищення ризику розвитку інсульту та судинної деменції [3, 14, 17].

Указане дослідження рекомендоване всім пацієнтам із тривалим перебігом АГ. Але у зв'язку з відсутністю достатньої кількості апаратів для МРТ у лікувально-діагностичних закладах України та високою вартістю такого методу діагностики дане дослідження в першу чергу рекомендоване таким категоріям хворих: а) хворим на АГ з наявністю неврологічної симптоматики; б) пацієнтам з проявами зниження когнітивної функції; в) хворим з обтяженою спадковістю за геморагічним та ішемічним інсультом і деменцією (більш детально проблеми діагностики і лікування хворих на АГ з деменцією будуть розглянуті у відповідному розділі) [13, 14].

ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА АГ З ЦВЗ

Стратегія лікування хворих на АГ з ЦВЗ базується на загальних підходах до лікування хворих на АГ в цілому, які були розроблені Європейським товариством кардіологів і Європейським товариством гіпертензії у 2018 році.

Базовими заходами, з яких рекомендовано починати лікування хворих на АГ всіх категорій та хворих з високим нормальним АТ, є корекція способу життя (табл. 6). Корекцію способу життя треба проводити протягом усього лікування хворих і домагатися досягнення реальних змін.

Таблиця 6

Рекомендації щодо змін способу життя хворих на АГ і осіб з нормальним високим рівнем АТ [9]

Рекомендації	Клас доказів	Рівень доказів
Рекомендоване обмеження споживання кухонної солі до < 5 г/день	I	A
Рекомендоване обмеження споживання алкоголю	I	A
Рекомендовано збільшити споживання овочів, свіжих фруктів, риби, горіхів, ненасичених жирних кислот (маслинова олія); низьке споживання червоного м'яса, вживання знежирених молочних продуктів	I	A
Показано контролювати масу, щоб уникнути ожиріння (ІМТ > 30 кг/м ² або окружність талії > 102 см у чоловіків і > 88 см у жінок), орієнтуючись на здорові значення ІМТ (< 94 см у чоловіків і < 80 см-у жінок), щоб знизити рівень АТ та СС ризик	I	A

Закінчення табл. 5

Рекомендовані регулярні аеробні фізичні навантаження (наприклад, принаймні 30 хв помірних динамічних вправ 5–7 днів на тиждень)	I	A
Рекомендована відмова від паління, спостереження і медична підтримка, направлення до програм відмови від паління	I	B

На фоні проведення заходів із корекції способу життя рекомендований алгоритм початку антигіпертензивної терапії (рис. 1).

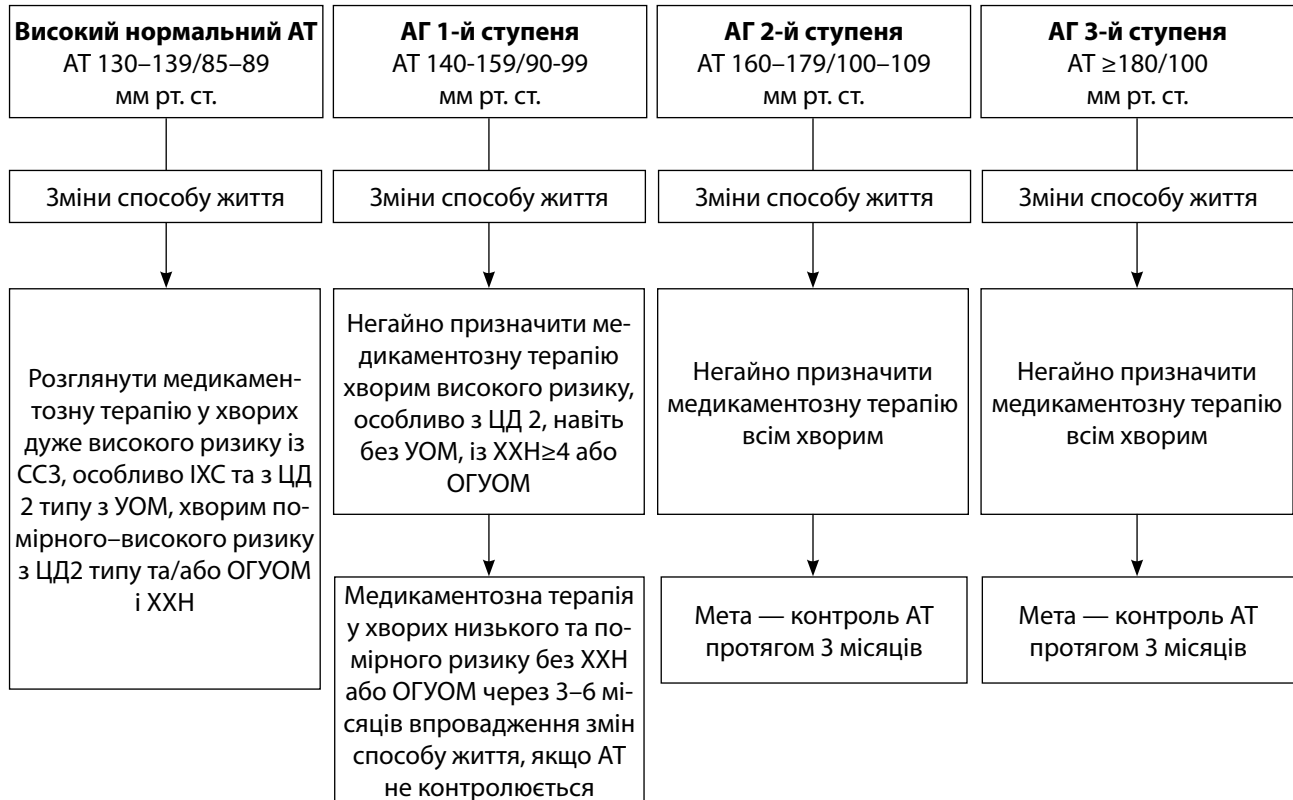


Рисунок 1

Початок антигіпертензивної терапії (зміни способу життя та медикаменти) при різних рівнях початкового АТ [9]

Початок антигіпертензивної терапії необхідно проводити з урахуванням ступеня тяжкості АГ та наявності ОГУОМ і встановлених захворювань.

При виборі препаратів для лікування хворих рекомендовано, по-перше, врахувати абсолютні та відносні протипоказання для застосування конкретних препаратів (табл. 7), а, по-друге, переваги окремих препаратів та їх груп при різних особливостях клінічного перебігу АГ (табл. 8).

Таблиця 7

Абсолютні та відносні протипоказання щодо застосування специфічних лікарських засобів [9]

Препарати	Протипоказання	
	Абсолютні	Відносні
Тіазидні/тіазидоподібні діуретики (у т. ч. хлорталідон та індапамід)	– Подагра	– Метаболічний синдром – Порушення толерантності до глюкози – Вагітність – Гіперкальціємія – Гіпокаліємія

Закінчення табл. 6

Бета-блокатори	– Астма – Будь-який ступінь синоатріальної або АВ-блокади – Брадикардія (< 60 за 1 хв)	– Метаболічний синдром – Порушення толерантності до глюкози – Атлети або пацієнти із високою фізичною активністю
БКК ДГП		– Тахікардія – СН (зі зниженою фракцією викиду, III–IV ФК) – Попередній набряк гомілок
БКК не - ДГП	– Будь-який ступінь синоатріальної або АВ-блокади – Виражена дисфункція ЛШ (ФВ < 40%) – Брадикардія (< 60 за 1 хв)	– Закреп
ІАПФ	– Вагітність – Попередній ангіоневротичний набряк – Гіперкаліємія (калій > 5,5 ммоль/л) – Двосторонній стеноз ниркових артерій	– Жінка дітородного віку без надійної контрацепції
БРАІІ	– Вагітність – Гіперкаліємія (калій > 5,5 ммоль/л) – Двосторонній стеноз ниркових артерій	– Жінка дітородного віку без надійної контрацепції

Таблиця 8

Переваги окремих груп антигіпертензивних препаратів при лікуванні АГ з урахуванням клінічних особливостей перебігу захворювання [9]

Особливості клінічного перебігу АГ	Рекомендовані групи препаратів
Безсимптомне ураження органів	
ГЛШ	ІАПФ, БРАІІ, БКК
Безсимптомний атеросклероз	БКК, ІАПФ
Мікроальбумінурія, ХХН	ІАПФ, БРАІІ
Окремі групи хворих і захворювання	
Ізольована систолічна АГ у хворих похилого віку	Діуретики, БКК
ЦД	ІАПФ, БРАІІ
Вагітність	Метилдопа, бета-блокатори, БКК
СС події	
Перенесені гострі порушення мозкового кровотоку	Будь-які препарати, які ефективно знижують АТ
Перенесений гострий інфаркт міокарда	Бета-блокатори, ІАПФ, БРАІІ
Стенокардія	Бета-блокатори, БКК
Серцева недостатність	Діуретики, бета-блокатори, ІАПФ, БРАІІ, блокатори мінералокортикоїдних рецепторів
Аневризма аорти	Бета-блокатори
ФП, контроль ритму	Бета-блокатори, ІАПФ, БРАІІ, блокатори мінералокортикоїдних рецепторів
ФП, контроль ЧСС	Бета-блокатори, верапаміл
ХХН, термінальна стадія	ІАПФ, БРАІІ
Атеросклероз периферичних артерій	ІАПФ, БКК

Дані, наведені в таблицях 7 і 8, вказують на те, що основні групи антигіпертензивних препаратів, які за сучасними уявленнями рекомендовані для початку терапії, і належать до препаратів першої лінії і не мають очевидних протипоказань при АГ у поєднанні з ЦВЗ.

Також європейські експерти не відмічають суттєвої переваги окремих груп антигіпертензивних препаратів першої лінії при їх застосуванні у хворих на АГ з ЦВЗ і, зокрема, після такого тяжкого і розповсюдженого ураження мозку, як інсульт (табл. 8).

Принципово важливим і новим положенням у проблемі лікування АГ є розроблена досить уніфікована стратегія покрокового медикаментозного лікування неускладненої АГ (рис. 2).

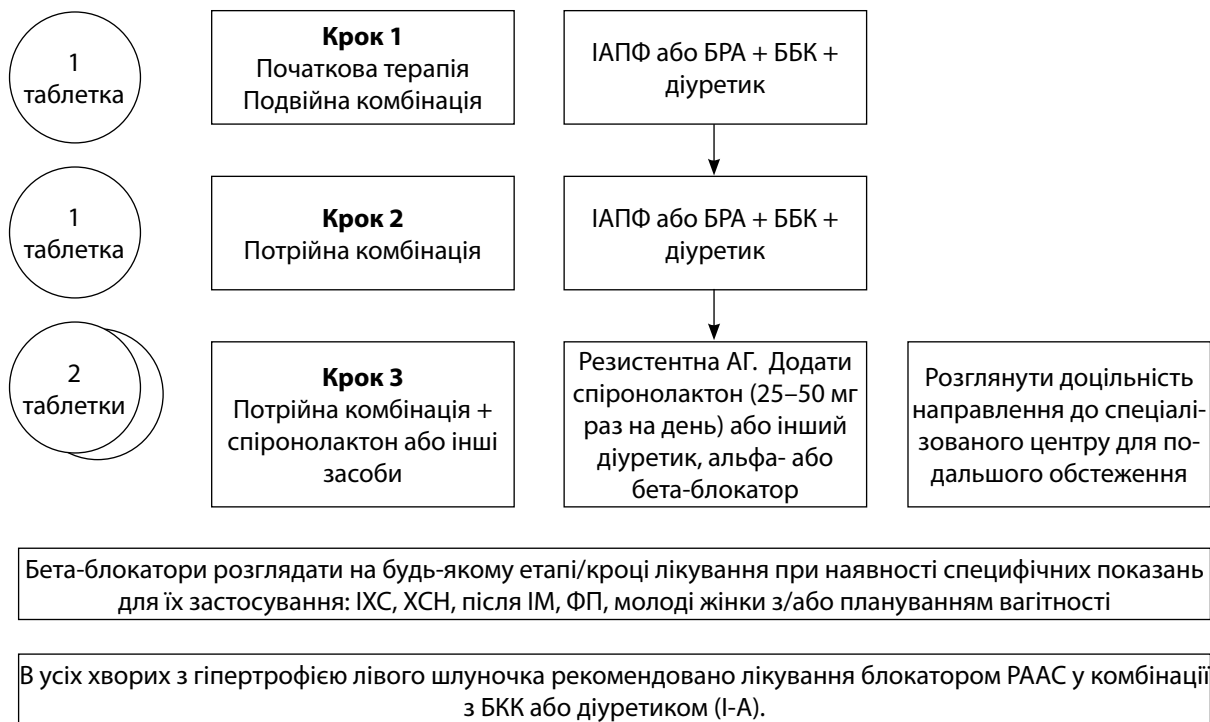


Рис. 2

Основна стратегія медикаментозного лікування неускладненої АГ (у тому числі, у більшості хворих із ОГУОМ, при цереброваскулярній патології, цукровому діабеті та ЗПА) [9]

У переважній більшості хворих на неускладнену АГ рекомендовано проводити медикаментозне лікування, починаючи з двокомпонентної терапії, двома препаратами «першої» лінії: блокатором ренін-ангіотензинової системи (РАС) - ІАПФ або БРАІІ у комбінації з ББК дигідропіридинового ряду тривалої дії або діуретиком (тіазидним або тіазидоподібним) (перший крок).

У деяких випадках експерти залишають місце монотерапії, але це можуть бути хворі з АГ 1 ступеня, низького ризику ускладнень або особи похилого віку (старше 80 років) або ослаблені хворі.

Другий крок передбачений у пацієнтів з неефективним лікуванням вказаними вище двома препаратами. У цьому разі на другому кроці рекомендована потрійна терапія одним із блокаторів РАС (ІАПФ або БРАІІ) у поєднанні з ББК або діуретиком, як на першому кроці, однак із додаванням до двох препаратів, які вже були застосовані на першому кроці, третього препарату — або ББК, або діуретика.

Третій крок передбачає лікування хворих із більш тяжкою АГ, яка може розглядатися як резистентна. За цих обставин рекомендована комбінація чотирьох або більше препаратів. До застосованих на другому кроці трьох препаратів (блокаторів РАС, ББК і діуретиків) потрібне додавання антагоніста альдостерону (перевага надається спіронолактону) і за потреби іншого діуретика (петльового) або альфа-блокатора або препарату центральної дії (наприклад, агоніста імідазолінових рецепторів).

Особливу увагу треба приділяти хворим на АГ, які потребують багатокомпонентної терапії. Обстеження даних хворих доцільно проводити в спеціалізованих стаціонарних відділеннях для виключення вторинних (симптоматичних) форм АГ та адекватного підбору терапії для попередження ускладнень, які є високоймовірними у цих осіб.

Спеціальна примітка робиться європейськими експертами стосовно місця бета-блокаторів у наведеному алгоритмі лікування хворих на АГ. Вважається, що бета-блокатори можна застосовувати на будь-якому етапі вказаної терапії з урахуванням наявності конкретних показань: ІХС, СН, стан після інфаркту міокарда, наявність тахіаритмій (у тому числі фібриляції передсердь), а також у молодих жінок, які планують вагітність.

Важливою особливістю запропонованого алгоритму є рекомендації щодо переваги застосування фіксованих комбінацій препаратів як двокомпонентних, так і трикомпонентних. Саме застосування фіксованих комбінацій препаратів, за даними останніх досліджень, у тому числі і досліджень, які були проведені в нашому інституті, дає змогу підвищити ефективність лікування, більшою мірою за рахунок підвищення прихильності до застосованої терапії [9, 15].

Особливо треба відмітити, що запропонований алгоритм терапії європейські експерти рекомендують для більшості хворих на неускладнену АГ, у тому числі хворим з ОГУОМ, хворим з ЦВЗ, хворим на цукровий діабет (ЦД) та ЗПА.

Тобто для більшості хворих на АГ з ЦВЗ раціональною є терапія, яка проводиться за вищевказаним алгоритмом.

Одним із основних критеріїв ефективності терапії є досягнення цільових рівнів АТ. Визначення цільових рівнів АТ, які доцільно досягати впродовж лікування, це дуже складна проблема. Протягом багатьох десятиріч ведуться дискусії за темою «оптимальних цільових рівнів АТ».

На підставі аналізу великої кількості досліджень, у яких вивчались користь і шкода від досягнення більш низьких або більш високих цільових рівнів у різних популяціях хворих на АГ, в останніх рекомендаціях Європейського товариства кардіологів в Європейського товариства гіпертензії (2018) наведені вказані нижче цільові рівні АТ, як для хворих АГ в цілому в популяції, так і для хворих на АГ, яка перебігає в поєднанні з найбільш частими коморбідними станами та ускладненнями (табл. 9).

Таблиця 9

Цільові рівні «офісного» АТ при лікуванні хворих на АГ (в тому числі, хворих на АГ з ЦД 2 типу з наявністю або відсутністю ХХН) [9]

Вікова група	Цільові рівні офісного САТ при лікуванні (мм. рт. ст.)					Цільові рівні «офісного» ДАТ при лікуванні (мм. рт. ст.)
	АГ	+ Діабет	+ ХХН	+ ІХС	+ Інсульт/ТІА	
18–65 років	До 130 або нижче, якщо переноситься Не < 120	До 130 або нижче, якщо переноситься Не < 120	<140 до 130, якщо переноситься	До 130 або нижче, якщо переноситься Не < 120	До 130 або нижче, якщо переноситься Не < 120	70–79
65–79 років	130–139, якщо переноситься	130–139, якщо переноситься	130–139, якщо переноситься	130–139, якщо переноситься	130–139, якщо переноситься	70–79
≥ 80 років	130–139, якщо переноситься	130–139, якщо переноситься	130–139, якщо переноситься	130–139, якщо переноситься	130–139, якщо переноситься	70–79
Цільові рівні «офісного» ДАТ при лікуванні (мм. рт. ст.)	70–79	70–79	70–79	70–79	70–79	70–79

Примітки: ^a — Стосується хворих із попереднім інсультом і не є цільовим рівнем АТ.

Аналіз наведених в таблиці даних вказує на те, що для хворих на АГ з ЦВЗ, а саме після перенесеного інсульту або ТІА, цільові рівні АТ не повинні відрізнятися від таких у популяції хворих на АГ в цілому:

- для хворих віком від 18 до 65 років — САТ — до 130 мм рт. ст. або нижче при гарній переносимості, але не нижче 120 мм рт. ст., ДАТ — до 70–79 мм рт. ст.;
- для хворих віком від 65 до 79 років і старше 80 років — САТ — до 130–139 мм рт. ст. при гарній переносимості, ДАТ — до 70–79 мм рт. ст.

Як указано вище, АГ є основним фактором ризику розвитку геморагічного та ішемічного інсульту. Крім того саме недостатньо контрольований АТ є основним чинником розвитку повторних інсультів.

Також гострі ураження мозку при АГ розглядаються як один із частих варіантів невідкладних станів, які потребують, з одного боку, негайного зниження АТ за допомогою внутрішньовенного або сублінгвального введення препаратів, а з другого, обережної регуляції АТ [23]. І якщо проблема адекватного зниження АТ до вказаних вище цільових рівнів у хворих на АГ з наявністю ЦВЗ у хронічній фазі — після перенесених інсультів або ТІА не викликає сумніву, то питанням регулювання рівня АТ під час гострої фази геморагічного та ішемічного інсульту є практично невіршеним. У таблиці 10 зібрані основні рекомендації щодо корекції АТ у хворих на гострі ураження мозку.

Таблиця 10

Рекомендації щодо контролю АТ у хворих на АГ з гострим інсультом і ЦВЗ [9]

Рекомендації	Клас доказів	Рівень доказів
У пацієнтів з гострим внутрішньомозковим крововиливом не рекомендоване негайне зниження АТ у хворих з САТ <220 мм рт. ст.	III	A
У пацієнтів з гострим внутрішньомозковим крововиливом із САТ > 220 мм рт. ст. слід розглянути обережне зниження АТ за допомогою в/в терапії до рівня АТ < 180 мм рт. ст.	IIa	B
При гострому ішемічному інсульті не рекомендоване рутинне зниження АТ, за винятком: У пацієнтів з гострим ішемічним інсультом, які відібрані для проведення в/в тромболізує слід обережно знизити АТ і підтримувати на рівні <180/105 мм рт. ст. принаймні протягом перших 24 годин після тромболізує	IIb	C
У пацієнтів із значно підвищеним АТ, які не отримують тромболізує з огляду на клінічну доцільність, можна розглянути медикаментозну терапію, щоб знизити рівень АТ на 15% протягом перших 24 годин після початку інсульту	IIb	C
У хворих на АГ із гострим цереброваскулярним інцидентом антигіпертензивна терапія рекомендована відразу після ТІА та через декілька днів після ішемічного інсульту	I	A
У всіх хворих на АГ з ішемічним інсультом або ТІА доцільно розглянути цільовий рівень САТ — 120–130 мм рт. ст.	IIa	B
Для профілактики інсульту рекомендовані блокатори РАС у поєднанні з БКК або тіазидними діуретиками	I	A

Дані таблиці вказують на те, що рівень доказовості більшості рекомендацій не вище IIa-A-B. Це ще раз підкреслює невіршеність питання контролю АТ при гострих ураженнях мозку у хворих на АГ і диктує необхідність обережного зниження АТ з урахуванням стадії ураження і особливостей клінічної ситуації [12, 20].

Що стосується препаратів, рекомендованих для лікування хворих у невідкладному стані, який обумовлений гострим ураження мозку, то препаратами першого вибору для парентерального введення можуть бути лабеталол, нікардипін, есмолол, урапідил та нітропрусид натрію, а для сублінгвального (або перорального) застосування — будь-які, крім препаратів центральної дії та бета-блокаторів [23].

ПЕРВИННА ТА ВТОРИННА ПРОФІЛАКТИКА ЦВЗ У ХВОРИХ НА АГ

Важливим аспектом як первинної, так і вторинної профілактики ЦВЗ у пацієнтів з АГ є проблема обґрунтованого застосування ліпідзнижуючої, антитромбоцитарної, антикоагулянтної терапії.

У таблиці 11 наведені сучасні рекомендації щодо застосування ліпідзнижуючої та антитромбоцитарної терапії у хворих на АГ.

Таблиця 11

Рекомендації щодо застосування ліпідзнижуючої та антитромбоцитарної терапії у хворих на АГ [9]

Рекомендації	Клас	Рівень доказів
Оцінка серцево-судинного ризику за системою SCORE рекомендована хворим на АГ, які не мають високого або дуже високого ризику через наявність серцево-судинних захворювань, захворювань нирок або діабету	I	C
Для пацієнтів з дуже високим серцево-судинним ризиком рекомендовано статини для досягнення цільового рівня ЛПНЩ < 1,8 ммоль/л (70 мг/дл) або зниження \geq 50%, якщо початковий рівень холестерину ЛПНЩ становив 1,8–3,5 ммоль/л (70–135 мг/дл)	I	C
Для пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком рекомендовано статини для досягнення цільового рівня холестерину ЛПНЩ < 2,6 ммоль/л (100 мг/дл), або зниження \geq 50%, якщо початковий рівень холестерину ЛПНЩ становив 2,6–5,2 ммоль/л (100–200 мг/дл)	III	C
Для пацієнтів із низьким ступенем серцево-судинного ризику призначення статинів слід розглядати для досягнення цільового рівня холестерину ЛПНЩ < 3,0 ммоль/л (115 мг/дл)	I	B
Для вторинної профілактики у хворих на АГ рекомендована антитромбоцитарна терапія, зокрема аспірин у низькій дозі	III	B
У пацієнтів з АГ без серцево-судинних захворювань аспірин не рекомендований для первинної профілактики	Ila	C

Примітки: АГ = артеріальна гіпертензія; SCORE = система оцінки коронарного ризику; ЛПНЩ = ліпопротеїди низької щільності.

Оскільки хворі на АГ після перенесених таких ЦВЗ, як геморагічний інсульт, ішемічний інсульт та ТІА, належать до категорії пацієнтів дуже високого ризику ускладнень (табл. 3), цій категорії хворих показана статинотерапія. Антитромбоцитарна терапія у хворих на АГ може бути рекомендована в якості вторинної профілактики після перенесених серцево-судинних подій, у тому числі інсульту та ТІА [19, 21].

Окремим питанням як первинної, так і вторинної профілактики ЦВЗ у хворих на АГ, є діагностика ФП. Особливо важливою є рання діагностика пароксизмальної ФП для своєчасного призначення антиаритмічної та антикоагулянтної терапії. Не менш важливим є врахування наявності у хворого на АГ персистуючої і постійної форм ФП, які також потребують указаної терапії [6]. Тільки своєчасна і адекватна антиаритмічна та антикоагулянтна терапія хворих на АГ з ФП згідно з сучасними європейськими та українськими рекомендаціями [6] дасть змогу підвищити ефективність і первинної, і вторинної профілактики інсультів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Коваленко В.М., Корнацький В.М. Стан здоров'я народу України та медичної допомоги третинного рівня: посібник. Київ, 2019. 223 с.
2. Коваль С.М. Проблеми класифікації і діагностики артеріальної гіпертензії та стратифікації ризику розвитку її ускладнень в світлі Європейських рекомендацій 2018 року (коментар до рекомендацій). Артеріальна гіпертензія. 2019; 1(63). 33–41.
3. Коваль С.М., Мисниченко О.В. Артеріальна гіпертензія і цереброваскулярні ураження: епідеміологічні, клінічні, терапевтичні та профілактичні аспекти (огляд літератури та сучасних рекомендацій). Артеріальна гіпертензія. 2020; 1 (13): 10–19. doi: 10.22141/2224–1485.13.1.2020.197889.
4. Banegas JR, Lopez-Garcia E, Dallongeville J, Guallar E, Halcox JP, Borghi C, Masso-Gonzalez EL, Jimenez FJ, Perk J, Steg PG, De Backer G, Rodriguez-Artalejo F. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. Eur Heart J 2011; 32: 2143–2152.

5. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, Goto S, Liao CS, Richard AJ, Rother J, Wilson PW, REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006; 295: 180–189.
6. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, Bahonar A, Chifamba J, Dagenais G, Diaz R, Kazmi K, Lanan F, Wei L, Lopez-Jaramillo P, Fanghong L, Ismail NH, Puoane T, Rosengren A, Szuba A, Temizhan A, Wielgosz A, Yusuf R, Yusufali A, McKee M, Liu L, Mony P, Yusuf S, PURE Study Investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA* 2013; 310: 959–968.
7. de Simone G, Coca A. Target organ damage, cardiovascular disease risk, and clinical evaluation of the hypertensive patient. In: *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. Third edition* (Ed. by: A J Camm, Th F Luscher, G Mauer, P W Serruys), Oxford University Press, 2029: 2401–2410.
8. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016; 37: 2893–2962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
9. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension *European Heart Journal* (2018) 39, 3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
10. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, Alexander L, Estep K, Hassen Abate K, Akinyemiju TF, Ali R, Alvis-Guzman N, Azzopardi P, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mmHg, 1990–2015. *JAMA* 2017; 317: 165–182.
11. Gottesman RF, Albert MS, Alonso A, Coker LH, Coresh J, Davis SM, Deal JA, McKhann GM, Mosley TH, Sharrett AR, Schneider ALC, Windham BG, Wruck LM, Knopman DS. Associations between midlife vascular risk factors and 25-year incident dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. *JAMA Neurol* 2017; 74: 1246–1254.
12. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019; 50: e344–e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211.
13. Iadecola C, Yaffe K, Biller J, Bratzke LC, Faraci FM, Gorelick PB, Gulati M, Kamel H, Knopman DS, Launer LJ, Sacczynski JS, Seshadri S, Zeki Al Hazzouri A, American Heart Association Council on Hypertension, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Quality of Care and Outcomes Research, Stroke Council. Impact of hypertension on cognitive function: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2016; 68: e67–e94.
14. Kearney-Schwartz A, Rossignol P, Bracard S, Felblinger J, Fay R, Boivin JM, Lecompte T, Lacolley P, Benetos A, Zannad F. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints. *Stroke* 2009; 40: 1229–1236.
15. Koval S.M., Snihurska I.O., Starchenko T.G., Penkova M. Yu., Mysnychenko O.V., Yushko K.O., Lytvynova O.M., Vysotska O., Berezin A.E. Efficacy of fixed dose of triple combination of perindopril-indapamide-amlodipine in obese patients with moderate-to-severe arterial hypertension: an open-label 6-month study *Biomedical Research and Therapy*–2019, Volume & Issue : Vol 6 No 11 (2019) Page No.: 3501–3512 doi: 10.15419/bmrat.v6i11.578 Published on: 2019–11–30.
16. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–1913.
17. Longstreth WT Jr, Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, Enright PL, O’Leary D, Fried L. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996; 27: 1274–1282.
18. Lip GYH, Coca A, Kahan T, Boriani G, Manolis AS, Olsen MH, Oto A, Potpara TS, Steffel J, Marin F, de Oliveira Figueiredo MJ, de Simone G, Tzou WS, En Chiang C, Williams B. Hypertension and cardiac arrhythmias: executive summary of a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC

- Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2017; 3: 235–250.
19. Lip GY, Felmeden DC, Dwivedi G. Antiplatelet agents and anticoagulants for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 12: CD003186.
 20. Monios E, Koroboki E, Vemmos K. Blood pressure management in acute stroke. In: *Manual of Hypertension of the European Society of Hypertension* (Ed. by: G Mancia, G Grassi, K P Tsioufis, A F Dominiczak, E Agabiti Rosei), 2019: 479–486.
 21. National Stroke Foundation. *Clinical Guidelines for Stroke Management*. Melbourne, Australia: National Stroke Foundation; 2017. <https://informme.org.au/Guidelines/Clinical-Guidelines-for-Stroke-Management-2017>.
 22. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet* 2017; 389: 37–55.
 23. van den Born BJ, Lip GYH, Brguljan-Hitij J, Cremer A, Segura J, Morales E, Mahfoud F, Amraoui F, Persu A, Kahan T, Rosei EA, de Simone G, Gosse P, Williams B. ESC Council on hypertension position document on the management of hypertensive emergencies. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacotherapy* 2018; doi: 10.1093/ehjcvp/pvy032.
 24. Vermeer SE, Longstreth WT Jr, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol* 2007; 6: 611–619.
 25. Vishram JK, Borglykke A, Andreasen AH, Jeppesen J, Ibsen H, Jorgensen T, Broda G, Palmieri L, Giampaoli S, Donfrancesco C, Kee F, Mancia G, Cesana G, Kuulasmaa K, Sans S, Olsen MH, MORGAM Project. Impact of age on the importance of systolic and diastolic blood pressures for stroke risk: the MOnica, Risk, Genetics, Archiving, and Monograph (MORGAM) project. *Hypertension* 2012; 60: 1117–1123.
 26. Williams B, Lindholm LH, Sever P. Systolic pressure is all that matters. *Lancet* 2008; 371: 2219–2221.

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ І СЕРЦЕВО-СУДИННА КОМОРБІДНІСТЬ

КОВАЛЬ С.М.

ЦД — це група метаболічних (обмінних) захворювань, що характеризуються хронічною гіперглікемією, яка є результатом порушення секреції інсуліну, дії інсуліну або обох цих факторів [9, 27].

На даний час прийнята етіологічна класифікація ЦД, яка була розроблена ВООЗ у 1999 р. і доповнена з урахуванням результатів останніх досліджень Американською діабетичною асоціацією у 2014 р. [10, 26].

Згідно зі вказаною класифікацією виділяють такі класи (типи) ЦД:

1. ЦД 1 типу (імуноопосередкований та ідіопатичний)

2. ЦД 2 типу (з переважною інсулінорезистентністю та відносною інсуліновою недостатністю або з переважним порушенням секреції інсуліну з інсулінорезистентністю)

3. Інші специфічні типи ЦД

3.1. Генетичні дефекти функції β -клітин

3.2. Генетичні дефекти дії інсуліну

3.3. Захворювання екзокринної частини підшлункової залози

3.4. Ендокринопатії

3.5. ЦД, індукований лікарськими препаратами або хімічними речовинами

3.6. Інфекції

3.7. Незвичайні форми імунологічно опосередкованого ЦД

3.8. Інші генетичні синдроми, які інколи поєднуються з ЦД

4. Гестаційний ЦД.

ЦД характеризується, в першу чергу, хронічною гіперглікемією, яка є одним із провідних факторів патогенезу пошкодження, дисфункції та недостатності різних органів, особливо очей, нирок, нервів, серця і кровоносних судин. Указані ураження органів при ЦД призводять до розвитку дуже важких і надзвичайно розповсюджених ускладнень цього захворювання [1, 9, 23].

До основних ускладнень ЦД відносять мікросудинні ускладнення (генералізована та локальна мікроангіопатія (у тому числі нижніх кінцівок з формуванням «діабетичної стопи»), ретинопатія, нефропатія, нейропатія, діабетична кардіоміопатія) та макросудинні ускладнення, до яких відносять прискорений розвиток атеросклерозу (у більшості випадків генералізованого) з формуванням ішемічної хвороби серця (у тому числі її найбільш тяжкої форми — інфаркту міокарда), атеросклеротичних уражень периферичних артерій (артерій нижніх кінцівок, прецеребральних (у тому числі сонних) та церебральних артерій) [7, 8, 9, 11, 12, 17]. Саме ці ускладнення є основною причиною інвалідизації і смертності хворих на ЦД [9, 15].

Важливість розгляду проблеми коморбідності у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) обумовлена дуже великою поширеністю ЦД та надзвичайно частим поєднанням перебігом ЦД з такими серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), як артеріальна гіпертензія (АГ), ІХС, серцева недостатність (СН), аритмії, захворювання периферичних артерій (ЗПА), а також ретельно описаним на сьогоднішній день фактом взаємообтяжуючого впливу мікро- і макросудинних уражень на прогноз цих категорій «коморбідних» хворих [2, 7,8, 17].

Дійсно, останні десятиріччя характеризуються справжньою пандемією ЦД. Поширеність ЦД в усьому світі продовжує зростати. У 2017 році близько 60 мільйонів дорослих європейців мали ЦД 2 типу [7,8]. Наслідки такої пандемії та її вплив на стан здоров'я людини ставлять

надзвичайно складні глобальні завдання перед системою охорони здоров'я в цілому світі. Прогнозується, що до 2045 року у світі буде більше ніж 600 млн хворих на ЦД 2 типу та така ж кількість осіб з предіабетом [8]. Це реальний виклик, перш за все, розвинутим країнам світу, оскільки люди, які багато і напружено працюють та підтримують економічне зростання країн, є найбільш схильними до розвитку діабету та передчасної СС смерті [15].

Нижче наведені підсумовані основні положення сучасних рекомендацій з обстеження, стратифікації кардіоваскулярного ризику, профілактики основних ССЗ та їх лікування в разі коморбідного перебігу у хворих на ЦД, які базуються на останніх документах європейських та американських експертів у галузі діабетології та кардіології [7, 8, 11, 12, 16, 17, 21, 22, 24, 25].

ВИЗНАЧЕННЯ ЦД

Європейським товариством кардіологів спільно з Європейською асоціацією з вивчення діабету (2019 р.) [7] на підставі Рекомендацій ВООЗ 2006/2011 [27, 28] пропонується постановка діагнозу ЦД та інших категорій гіперглікемії на підставі рівня HbA1c або рівня глюкози плазми крові натще, а також на підставі рівня глюкози плазми крові через 2 години після прийому 75 г глюкози, якщо ще є сумніви (табл. 1). Для підтвердження діагнозу рекомендоване повторне тестування [7, 28].

Таблиця 1
Діагностичні критерії ЦД і предіабету [7,42,43]

Діагноз/визначення	ВООЗ 2006/2011
Цукровий діабет	
Глікозильований гемоглобін — HbA1c	≥ 6,5%
Рівень глюкози плазми крові натще	≥ 7,0 ммоль/л
або	
Рівень глюкози плазми крові через 2 години після прийому 75 г глюкози	≥ 11,1 ммоль/л
Випадковий рівень глюкози плазми крові	Симптоми плюс ≥ 11,1 ммоль/л
Порушення толерантності до глюкози	
Рівень глюкози плазми крові натще	< 7,0 ммоль/л
Рівень глюкози плазми крові через 2 години після прийому 75 г глюкози	≥ 7,8 — < 11,1 ммоль/л
Порушення глікемії натще	
Рівень глюкози плазми крові натще	6,1–6,9 ммоль/л
Рівень глюкози плазми крові через 2 години після прийому 75 г глюкози	6,1–6,9 ммоль/л

Н.В. Для постановки діагнозу не можна використовувати як вимірювальний прилад портативні глюкометри та тест-смужки.

Клінічно значущими можуть бути такі симптоми гіперглікемії: спрага, головні болі, труднощі при концентрації уваги, неясність зору, часте сечовиділення, апатія, втрата ваги.

Хворим з встановленим ССЗ рекомендовано вимірювання HbA1c та/або глюкози натще; тест толерантності до глюкози може бути виконаним, якщо дані глікемії натще і HbA1c є непереконливими [7].

СТРАТИФІКАЦІЯ КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО (СЕРЦЕВО-СУДИННОГО) РИЗИКУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦД

Рекомендована така стратифікація кардіоваскулярного (серцево-судинного (СС) ризику у пацієнтів із ЦД:

- **Дуже високий ризик** (10-річний ризик СС смерті > 10%) — пацієнти з ЦД та встановленим ССЗ **або** ураженнями інших органів-мішеней (протеїнурія, хронічна ниркова недостатність зі ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м², гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) або ретинопатія) **або** 3 чи більше головних факторів ризику (вік, АГ, дисліпідемія, паління, ожиріння) [21] або ранній ЦД 1 типу з довгою тривалістю (> 20 років).
- **Високий ризик** (10-річний ризик СС смерті 5–10%) — пацієнти з ЦД тривалістю ≥ 10 років без ураження органів-мішеней із будь-яким додатковим фактором ризику.
- **Помірний ризик** — молоді пацієнти (для ЦД 1 типу у віці ≤ 35 років або для ЦД 2 типу у віці ≤ 50 років) з тривалістю ЦД ≤ 10 років без інших факторів ризику.

Експертами окремо відмічається, що за наявності ЦД жіноча стать не є захисним фактором передчасного ССЗ, як це спостерігається у загальній популяції [7, 9].

КЛІНІЧНА ОЦІНКА КАРДІОВАСКУЛЯРНИХ УРАЖЕНЬ

Для оцінки кардіоваскулярного ризику у хворих на ЦД рекомендоване комплексне клінічне обстеження пацієнта з визначенням таких основних показників:

1. Біомаркери — СРП, фібриноген, високочутливий тропонін Т, NT-proBNP, альбумінурія*;
2. Електрокардіографія*;
3. Неінвазивні візуалізуючі методи — ехокардіографія* (для виявлення ГЛШ*, діастолічної дисфункції, погіршення деформації ЛШ, збільшення розміру лівого передсердя), МРТ серця (для виявлення дифузного міокардіального фіброзу), КТ-коронарографія, ультразвукове дослідження каротидних артерій*, оцінка кальцифікації коронарних артерій, стрес-ехокардіографія, стрейн-ехокардіографія.

Показники кардіоваскулярних уражень, які відмічені зірочкою (*), можуть бути визначені на первинному етапі надання медичної допомоги: рутинна оцінка мікроальбумінурії показана для виявлення пацієнтів з ризиком розвитку ниркової дисфункції або високим ризиком ССЗ; ЕКГ у спокої показана пацієнтам із ЦД з АГ або з підозрою на ССЗ; ехокардіографія, як указано вище, показана для раннього виявлення ГЛШ — прогностично несприятливого маркера розвитку СС ускладнень, ІХС та аритмій.

Інші показники необхідно визначати на етапах вторинної та третинної медичної допомоги: оцінка каротидного та/або феморального атеросклерозу за допомогою артеріальної ультразвукової діагностики має розглядатися як модифікатор ризику в безсимптомних пацієнтів із ЦД; КТ-коронарографія або функціональна візуалізація (радіонуклідна перфузійна візуалізація міокарда, стрес-кардіо МРТ або навантажувальна чи фармакологічна стрес-ехокардіографія) можуть розглядатися у безсимптомних пацієнтів із ЦД для скринінгу ІХС; виявлення атеросклеротичної бляшки сонних або стегнових артерій за допомогою КТ або МРТ може розглядатися як модифікатор ризику в пацієнтів із ЦД із середнім та високим ступенем ризику; кістково-плечовий індекс може розглядатися як модифікатор ризику при оцінці кардіоваскулярного ризику. Рутинне дослідження циркулюючих біомаркерів не рекомендоване для стратифікації кардіоваскулярного ризику [7].

Треба зауважити, що для оцінки кардіоваскулярного ризику в пацієнтів із ЦД не рекомендоване використання шкал ризику, розроблених для загальної популяції.

ПРОФІЛАКТИКА ССЗ У ХВОРИХ НА ЦД

Рекомендовані такі заходи [7, 8, 9]:

- А. Нормалізація способу життя пацієнта (основа профілактики);
- Б. Рекомендації з глікемічного контролю;

- В. Рекомендації з контролю АГ;
- Г. Рекомендації з лікування дисліпідемії;
- Д. Рекомендації з антитромбоцитарної терапії;
- Є. Мультифакторіальний підхід до профілактики ССЗ.

А. Нормалізація способу життя пацієнта з ЦД (рекомендації підсумовані в таблиці 2).

Таблиця 2

Рекомендації щодо зміни способу життя пацієнта з ЦД [7]

Рекомендації	Клас	Рівень
Відмова від паління рекомендована всім пацієнтам з ЦД та предіабетом	I	A
Втручання у спосіб життя рекомендоване для затримки або профілактики трансформації статусу предіабету, такого як погіршення толерантності до глюкози, у ЦД 2 типу	I	A
Зниження споживання калорій рекомендоване для зменшення надмірної маси тіла в осіб, які мають предіабет або ЦД	I	A
Для профілактики та контролю ЦД рекомендовано застосовувати фізичні навантаження від помірних до енергійних, зокрема комбінацію аеробних та резистентних фізичних вправ, протягом ≥ 150 хв/тиждень, якщо не протипоказано, наприклад, коли є серйозні супутні захворювання або обмежена тривалість життя	I	A
Середземноморську дієту, багату поліненасиченими та мононенасиченими жирами, слід розглядати для зменшення ризику кардіоваскулярних подій	IIa	B
Препарати з вітамінами або мікроелементами для зменшення ризику ЦД або ССЗ у пацієнтів з ЦД не рекомендовані	III	B

Б. Рекомендації з глікемічного контролю (підсумовані в таблиці 3).

При контролі рівня глюкози треба орієнтуватися на майже нормальний HbA1c ($< 7,0\%$ або < 53 ммоль/моль), що зменшує частоту мікросудинних ускладнень у пацієнтів із ЦД [8, 28].

Більш жорсткий контроль глюкози, розпочатий на початку перебігу ЦД у молодих осіб, призводить до зниження ризику кардіоваскулярних подій протягом 20 років. Менш жорсткі цільові рівні глюкози крові слід розглядати у пацієнтів літнього віку на персональній основі та у пацієнтів із вираженими супутніми захворюваннями або з розвиненим ССЗ [8, 9].

Таблиця 3

Рекомендації щодо глікемічного контролю у пацієнтів з ЦД [7]

Рекомендації	Клас	Рівень
Рекомендований щільний контроль рівня глюкози орієнтований на майже нормальний HbA1c ($< 7,0\%$ або < 53 ммоль/моль) для зменшення мікросудинних ускладнень у пацієнтів із ЦД	I	A
Цільовий рівень HbA1c рекомендовано індивідуалізувати відповідно до тривалості ЦД, коморбідності та віку	I	C
Рекомендовано уникати гіпоглікемії	I	C
Самоконтроль глюкози в крові та/або постійний моніторинг глюкози має використовуватися для сприяння оптимальному глікемічному контролю	IIa	A
Цільовий рівень HbA1c $< 7,0\%$ (< 53 ммоль/моль) має бути розглянутий для профілактики макросудинних ускладнень в осіб із ЦД	IIa	C

Висвітлюючи проблему глікемічного контролю хворих на ЦД треба вказати, що на даний час сформувався новий підхід до фармакотерапії гіперглікемії у хворих на ЦД 2 типу. Підставою для перегляду фармакотерапії ЦД 2 типу стали результати цілої низки досліджень, у яких вивчалась кардіоваскулярна безпека глюкозознижувальних препаратів.

У цих дослідженнях було показано, що глюкознижувальні препарати таких груп, як інгібітори натрій-глюкозного котранспортеру-2 (ІНГКТ-2) (емпагліфлозин, канагліфлозин і дапагліфлозин) та агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (АРГПП-1) (ліраглутид, семаглутид і дураглутид) покращують прогноз ССЗ, а також зменшують ризик розвитку СН і прогресування патології нирок у пацієнтів зі встановленим діагнозом ССЗ або хронічною хворобою нирок (ХХН) [7, 8, 19, 29, 30].

У зв'язку з цим саме вказані препарати рекомендовані як препарати першої лінії для досягнення глікемічного контролю у хворих на ЦД 2 типу, який перебігає в поєднанні з ССЗ, ураженням нирок, та у хворих високого/дуже високого ризику кардіоваскулярних ускладнень для профілактики ССЗ. Метформін може розглядатися як препарат вибору при ЦД 2 типу в пацієнтів з надмірною вагою, але, переважно, у хворих без ССЗ та з помірним кардіоваскулярним ризиком (див. рис.1, табл. 8 і 11).

В. Рекомендації з контролю АГ (підсумовані в таблиці 4).

ЦД і АГ — дві взаємопов'язані патології, які мають взаємопідсилюючу негативну дію щодо розвитку уражень відразу кількох органів-мішеней: серце, нирки, судини центральної нервової системи і сітківки [3, 8, 9, 15, 25]. При цьому АГ зустрічається у 70% хворих на ЦД, що в 2 рази більше, ніж у загальній популяції.

У пацієнтів з ЦД 2 типу виділяють такі основні варіанти АГ:

- Первинна АГ (гіпертонічна хвороба): 30–35%.
- Ізольована систолічна АГ: 40–45%.
- Вторинна ренопаренхіматозна АГ на тлі діабетичної нефропатії: 15–20%.
- Реноваскулярна АГ: 5–10%.
- Вторинна АГ при наявності поєднаної ендокринної патології: 1–3%.

На думку більшості дослідників, корекція АГ у хворих із ЦД є завданням не менш важливим, ніж компенсація метаболічних порушень, і повинна проводитися одночасно з нею [2, 9, 25].

Цільовий АТ повинен бути орієнтований на систолічний АТ до 130 мм рт. ст. у пацієнтів із ЦД та < 130 мм рт. ст., якщо добре переноситься, але не < 120 мм рт. ст. У людей похилого віку (у віці > 65 років) цільовий систолічний АТ в межах 130–139 мм рт. ст. Цільовий діастолічний АТ повинен бути < 80 мм рт. ст., але не < 70 мм рт. ст. [7, 39]. Показано, що оптимальний контроль АТ зменшує ризик мікро- та макроваскулярних ускладнень, як було продемонстровано в багатьох дослідженнях, у тому числі в цілій низці досліджень, які були проведені в нашому інституті [3, 4, 9, 18, 23].

Препаратами першого вибору у хворих на ЦД з АГ є блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС): інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (ІАПФ) або блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА II) (у пацієнтів, які не переносять ІАПФ). Контроль АТ часто вимагає багатокомпонентного підходу з використанням блокатора РААС та блокатора кальцієвих каналів або діуретика. Комбінація ІАПФ та БРА не рекомендована [7, 25]. При пре-діабеті ризик виникнення нового випадку ЦД нижчий при використанні блокаторів РААС, ніж при використанні бета-блокаторів та діуретиків [25].

Треба зауважити, що для досягнення та утримання цільових рівнів АТ пацієнтам із ЦД з АГ рекомендований самоконтроль АТ за допомогою домашнього моніторування [2, 25].

Таблиця 4

Рекомендації з контролю АГ у хворих на ЦД 2 типу [7, 25]

Рекомендації	Клас ^a	Рівень доказів ^b
Цілі лікування		
Антигіпертензивне лікування рекомендоване особам із ЦД, коли «офісний» АТ > 140/90 мм рт. ст.	I	A
Рекомендований для пацієнтів з АГ та ЦД індивідуальний підхід до лікування. Цільовим АТ є для систолічного АТ 130 мм рт. ст. або < 130 мм рт. ст., якщо добре переноситься, але не < 120 мм рт. ст. В осіб похилого віку (у віці > 65 років) цільовий систолічний АТ має бути в межах 130–139 мм рт. ст.	I	A

Закінчення табл. 4

Рекомендований цільовий діастолічний АТ < 80 мм рт. ст., але не < 70 мм рт. ст.	I	C
Цільовий систолічний АТ < 130 мм рт. ст. має бути розглянутий у пацієнтів з особливо високим ризиком цереброваскулярних подій, наприклад, з інсультом в анамнезі	IIb	C
Лікування і спостереження		
Зміни способу життя (зменшення надмірної ваги, фізична активність, обмеження вживання алкоголю, обмеження натрію та збільшення споживання фруктів (наприклад, 2–3 порції), овочів (наприклад, 2–3 порції) та нежирних молочних продуктів рекомендовані пацієнтам із ЦД та предіабетом та АГ	I	A
Блокатори РААС (ІАПФ та БРА) рекомендовані в лікуванні АГ у пацієнтів із ЦД, особливо при наявності мікроальбумінурії, альбумінурії, протеїнурії або ГЛШ	I	A
Рекомендовано розпочинати лікування з комбінації блокатора РААС із блокатором кальцієвих каналів або тіазидного/тіазидоподібного діуретика	I	A
У пацієнтів із порушенням глікемії натще або порушенням толерантності до глюкози слід віддавати перевагу блокаторам РААС перед бета-блокаторами та діуретиками, щоб знизити ризик виникнення ЦД	IIa	A
Ефекти впливу на АТ агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (АР ГПП-1) та інгібіторів натрій-глюкозного котранспортера-2 (ІНГКТ-2), які сприяють зниженню АТ, мають бути врахованими	IIa	C
У пацієнтів із ЦД, які отримують антигіпертензивне лікування, слід урахувувати самоконтроль домашнього АТ, щоб перевірити, чи їх рівень АТ належно контролюється	IIa	C
ДМАТ слід розглядати для оцінки аномальних 24-годинних показників АТ та коригування антигіпертензивного лікування	IIa	C

^a — клас рекомендацій; ^b — рівень доказів.

Г. Рекомендації з лікування дисліпідемії (підсумовані в таблиці 5).

У хворих на ЦД дуже часто спостерігається поєднане підвищення рівнів холестерину (ХС) та тригліцеридів (ТГ) в крові. Лікування гіперхолестеринемії є одним з основних засобів зниження СС ризику, як у хворих на ЦД 2 типу, так і на ЦД 1 типу [7, 17, 21].

Доведено, що статини ефективно запобігають СС подіям та знижують кардіоваскулярну смертність у хворих на ЦД, і їх використання пов'язане з обмеженою кількістю побічних явищ. Інтенсивне лікування статинами слід застосовувати індивідуально, перш за все у хворих дуже високого СС ризику. У даний час статини залишаються найсучаснішою терапією для зниження ліпідів у пацієнтів з ЦД [6, 17, 21]. При недостатній ефективності статинів або у випадку підтвердженої непереносимості статинів рекомендовано застосовувати езетиміб або інгібітори пропротеїнової конвертази субтилізину/кексину типу (PCSK9) разом зі статинами або окремо, що сприяє додатковому зниженню ХС ЛПНЩ у пацієнтів із ЦД і, таким чином, знижує СС ризик та смертність [6, 10, 17].

Таблиця 5

Рекомендації щодо лікування дисліпідемії ліпідзнижувальними препаратами у пацієнтів з ЦД [6, 7, 17]

Рекомендації	Клас ^a	Рівень доказів ^b
Цілі лікування		
У пацієнтів із ЦД 2 типу та середнім СС ризиком рекомендовані цільові рівні ХС ЛПНЩ < 2,5 ммоль/л	I	A
У пацієнтів з ЦД 2 типу та високим СС ризиком рекомендовані цільові рівні ХС ЛПНЩ < 1,8 ммоль/л або щонайменше зниження рівня ХС ЛПНЩ на 50%	I	A
У пацієнтів з ЦД 2 типу та дуже високим СС ризиком рекомендовані цільові рівні ХС ЛПНЩ < 1,4 ммоль/л або щонайменше зниження рівня ХС ЛПНЩ на 50%	I	B
У пацієнтів з ЦД 2 типу вторинною метою рекомендовані цільові рівні ХС не-ЛПВЩ < 2,2 ммоль/л при дуже високому СС ризику та < 2,6 ммоль/л при високому ризику	I	B

Лікування		
Статини рекомендовані як препарати першого вибору для зниження ліпідів у пацієнтів з ЦД та високим рівнем ХС ЛПНЩ; застосування статинів визначається на основі СС ризику пацієнта та цільового рівня ХС ЛПНЩ (або ХС не-ЛПВЩ)	I	A
Якщо цільовий рівень ХС ЛПНЩ не досягається, рекомендована комбінована терапія з езетимібом	I	B
Пацієнтам з дуже високим СС ризиком та стійким високим рівнем ХС ЛПНЩ, незважаючи на лікування, максимально переносимою дозою статину, у поєднанні з езетимібом або пацієнтам із непереносимістю статинів рекомендований інгібітор PCSK9	I	A
Втручання у спосіб життя (з акцентом на зниження ваги та зменшення споживання вуглеводів, що швидко засвоюються, алкоголю) та застосування фібратів слід розглянути в пацієнтів із низьким рівнем ХС ЛПВЩ та високим рівнем тригліцеридів	IIa	B
Інтенсифікація статинотерапії має бути розглянута перед застосуванням комбінованої терапії	IIa	C
Статини слід розглядати у пацієнтів із ЦД 1 типу з високим СС ризиком незалежно від базового рівня ХС ЛПНЩ	IIa	A
Статини можуть розглядатися у безсимптомних пацієнтів із ЦД 1 типу віком понад 30 років	IIb	C
Статини не рекомендовані у жінок з дітородним потенціалом	III	A

^a — клас рекомендацій; ^b — рівень доказів.

Д. Рекомендації з антитромбоцитарної терапії (підсумовані в таблиці 6).

Застосування антитромбоцитарної терапії у хворих із симптомними ССЗ без ЦД поширюється і на хворих з ЦД [7, 17, 24]. Відмічається, що у пацієнтів із ЦД та помірним СС ризиком аспірин для первинної профілактики не рекомендований. У той же час у пацієнтів із ЦД з високим/дуже високим ризиком аспірин може розглядатися як первинна профілактика СС подій.

Таблиця 6

Рекомендації щодо антитромбоцитарної терапії для первинної профілактики у пацієнтів із ЦД [7, 17]

Рекомендації	Клас ^a	Рівень доказів ^b
У пацієнтів із ЦД та високим/дуже високим ризиком аспірин (75–100 мг/день) слід розглядати для первинної профілактики при відсутності протипоказань	IIb	A
У пацієнтів із ЦД та помірним СС ризиком аспірин для первинної профілактики не рекомендований	III	B
Гастропротекція		
При використанні низьких доз аспірину інгібітори протонної помпи слід розглядати для профілактики шлунково-кишкової кровотечі	IIa	A

ЦД = цукровий діабет; СС = серцево-судинний

^a — Клас рекомендацій. ^b — Рівень доказів.

Є. Мультифакторіальний підхід до профілактики ССЗ у хворих на ЦД (підсумований у таблиці 7).

Концепція мультифакторіального підходу до профілактики ССЗ у хворих на ЦД за допомогою корекції основних факторів ризику із досягненням їх оптимальних параметрів є дуже перспективною і ефективною. Так, показано, що одночасне зниження HbA1c, систолічного АТ та ліпідів зменшує ризик СС події на 75% [7, 9, 10]. Але в реальній практиці мультифакторіальна профілактика використовується вкрай недостатньо.

Таблиця 7

Резюме рекомендації щодо цілей лікування хворих на ЦД з урахуванням мультифакторіального підходу до профілактики ССЗ [7]

Фактори ризику	Цілі лікування
АТ	<ul style="list-style-type: none"> Цільовий САТ — 130 мм рт. ст. для більшості дорослих, < 130 мм рт. ст., якщо добре переноситься, але не < 120 мм рт. ст. Менш суворий цільовий САТ — 130–139 у пацієнтів похилого віку (віком > 65 років)
Глікемічний контроль: HbA1c	<ul style="list-style-type: none"> Цільовий рівень HbA1c для більшості дорослих < 7,0% Більш суворий цільовий рівень HbA1c — < 6,5% може бути запропонований на персоналізованій основі, якщо цього можна досягти без значної гіпоглікемії або інших несприятливих наслідків лікування Менш суворі цільові рівні HbA1c — < 8% або < 9% можуть бути адекватними для пацієнтів похилого віку
Ліпідний профіль: ХС ЛПНЩ	<ul style="list-style-type: none"> У пацієнтів із ЦД та дуже високим СС ризиком цільовий рівень ХС ЛПНЩ є < 1,4 ммоль/л У пацієнтів з ЦД та високим ризиком цільовий рівень ХС ЛПНЩ < 1,8 ммоль/л У пацієнтів з ЦД та помірним ризиком цільовий рівень ХС ЛПНЩ < 2,5 ммоль/л
Пригнічення агрегації тромбоцитів (антиагрегантна терапія)	Рекомендована у пацієнтів із ЦД з високим/дуже високим СС ризиком
Паління	Припинення обов'язкове
Фізична активність	Від помірної до енергійної: > 150 хв/тиждень, комбінація аеробних та резистентних тренувань
Маса тіла	Націлення на стабілізацію ваги у пацієнтів із надмірною масою тіла або ожирінням з ЦД, виходячи з балансу калорій та зменшення ваги в суб'єктах із ПТГ, щоб запобігти розвитку ЦД
Дієта	Зниження споживання калорій рекомендована пацієнтам із ожирінням, які страждають на ЦД 2 типу, до зниження маси тіла; не існує ідеального відсотка калорій, вуглеводів, білків і жирів для всіх людей, що страждають на ЦД

Нижче наведені рекомендації щодо лікування основних ССЗ, які найбільш часто перебігають у поєднанні з ЦД, тобто є найбільш розповсюдженою коморбідною патологією у хворих на ЦД.

КОМОРБІДНИЙ ПЕРЕБІГ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ І ЦД

Як було відмічено вище, ЦД є незалежним чинником ризику ССЗ. У 40–50% хворих на ЦД ще до 40 років вже виникає щонайменше одне СС захворювання [1, 25]. Наявність ЦД підвищує ризик розвитку ІХС у 2–4 рази, який зростає з тривалістю ЦД. Більше половини пацієнтів на момент верифікації діагнозу ЦД 2 типу вже страждають ІХС [7, 9, 17]. З одного боку, в багатьох випадках ІХС перебігає безсимптомно, а, з другого, часто діагностується дифузне ураження коронарних артерій та спостерігається високий ризик рестенозу в місці імплантації стента [12]. Смертність при розвитку гострого коронарного синдрому у хворих на ЦД вище в 2–3 рази в порівнянні з пацієнтами без ЦД [14, 17].

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ІХС ПРИ ЦД

1. Висока частота безбольової («німої») форми ІХС та інфаркту міокарда.
2. Високий ризик «раптової смерті».
3. Висока частота розвитку післяінфарктних ускладнень (кардіогенного шоку, СН, порушень серцевого ритму).

Однією з особливостей коморбідності ІХС і ЦД є те, що порушення вуглеводного обміну у вигляді як ЦД, так і предіабету дуже часто вперше виявляється на тлі хронічної ІХС та при її загостренні — при гострому коронарному синдромі, що асоціюються з поганим прогнозом [14, 25].

У зв'язку з цим у всіх пацієнтів з ІХС треба обов'язково оцінювати глікемічний статус. Доведено, що інтенсивний глікемічний контроль є дуже важливим у хворих на ІХС і сприяє зниженню СС ризику, особливо на ранніх стадіях ЦД і ІХС [7, 17].

Результати досліджень, проведених в останні роки, указують на необхідність переоцінки та уточнення підходів до ініціальної, а також і до тривалої антидіабетичної терапії хворих на ЦД, у тому числі при його коморбідному перебігу з ІХС [7, 8]. Так, показано, що представники таких двох груп

антидіабетичних препаратів, як інгібітори натрій-глюкозного котранспортера-2 (ІНГКТ-2) (емпагліфлозин, канагліфлозин та дапагліфлозин) та агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (АР ГПП-1) (ліраглутид, семаглутид та дулаглутид) значно знижують ризик кардіоваскулярних подій у пацієнтів із ЦД та ССЗ та у пацієнтів з ЦД і дуже високим/високим СС ризиком [29, 30].

Дуже важливо при веденні пацієнтів із ЦД і ІХС інтенсивна вторинна профілактика ССЗ [7, 8]. Наріжним каменем вторинної кардіоваскулярної профілактики є антитромбоцитарна терапія [7, 17, 24]. У хворих на ЦД упродовж 3-х років після перенесеного інфаркту міокарда розглядається комбінація аспірину і зменшеної дози тикагрелору [24]. Крім того, в останні роки показана ефективність і доцільність застосування у пацієнтів із ЦД і ІХС із дуже високим/високим ризиком СС подій комбінації низьких доз ривароксабану з аспірином [7, 17].

У цілому, антитромботичне лікування після ревазуляризації у хворих на ІХС не відрізняється за наявності або відсутності ЦД. У пацієнтів із ЦД та мультисудинною ІХС з придатною для ревазуляризації «коронарною анатомією» та низькою прогнозованою хірургічною смертністю показана більша ефективність аортокоронарного шунтування, ніж черезшкірного коронарного втручання [17, 20].

Нижче наведені рекомендації Європейського товариства кардіологів та Європейської асоціації з вивчення діабету (2019), які висвітлюють найбільш важливі нові аспекти антидіабетичної терапії хворих на ЦД з урахуванням наявності симптомних ССЗ та ступеня СС ризику (рис. 1, табл. 8).

Таблиця 8

Рекомендації з цукрознижуючого лікування хворих на ЦД 2 типу з ССЗ [7]

Рекомендації	Клас ^а	Рівень доказів ^б
ІНГКТ-2		
Емпагліфлозин, канагліфлозин або дапагліфлозин рекомендовані пацієнтам із ЦД 2 типу та ССЗ або при дуже високому/високому СС ризиком для зниження СС подій	I	A
Емпагліфлозин рекомендований пацієнтам із ЦД 2 типу та ССЗ для зменшення ризику смерті	I	B
ІНГКТ-2 (емпагліфлозин, канагліфлозин та дапагліфлозин) асоціюються зі зниженням ризику госпіталізації, яка пов'язана з СН у пацієнтів із ЦД, і рекомендовані у цих пацієнтів	I	A
АР ГПП-1		
Ліраглутид, семаглутид або дулаглутид рекомендовані пацієнтам з ЦД 2 типу та ССЗ або при дуже високому/високому СС ризиком для зниження СС подій	I	A
Ліраглутид рекомендований пацієнтам з ЦД 2 типу та ССЗ або при дуже високому/високому СС ризиком для зниження ризику смерті	I	B
Бігуаніди		
Метформін має бути включений у лікування пацієнтів із надмірною вагою з ЦД 2 типу без ССЗ та з помірним СС ризиком	IIa	C
Інсулін		
Глікемічний контроль на основі інсуліну має бути розглянутий у пацієнтів з ГКС зі значимою гіперглікемією (> 10 ммоль/л), з цільовими рівнями, адаптованими відповідно до супутніх захворювань	IIa	C
Тіазолідиндіони		
Тіазолідиндіони не рекомендовані пацієнтам із СН	III	A
ІДПП-4		
Саксагліптин не рекомендований пацієнтам із ЦД 2 типу та високим ризиком СН	III	B

^а — клас рекомендацій; ^б — рівень доказів.

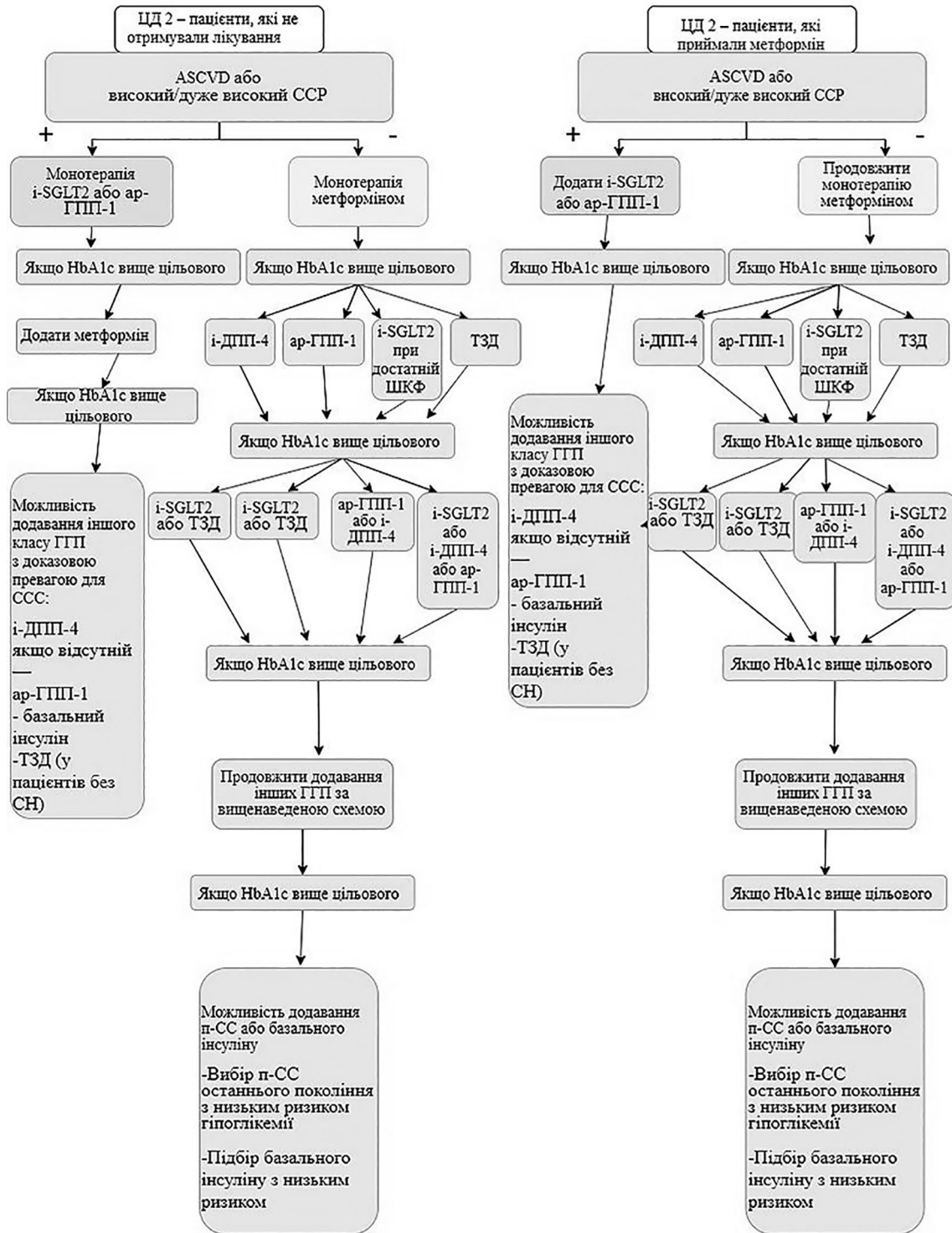


Рис. 1

Алгоритм лікування хворих на ЦД 2-го типу і СС3 або високим/дуже високим СС ризиком [7]
 ASCVD — СС3, пов'язані з атеросклеротичним ураженням судин; Високий/дуже високим ризик — хворі з ураженням органів-мішеней та декількома факторами ризику; HbA1c — глікований гемоглобін, цільовий рівень до 7%; i-SGLT2 — інгібітор натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу (SGLT2); ар-ГПП-1 — агоніст рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1; ГПП — гіпоглікемічні препарати; i-ДПП-4 — інгібітор дипептидилпептидази-4; п-СС — препарати сульфонілсечовини; ТЗД — препарати тіазолідиніони; .

Наведені на рисунку 1 і в таблиці 8 дані підкреслюють важливість використання в якості антидіабетичних препаратів першої лінії для лікування ЦД 2 типу з ССЗ та високим/дуже високим СС ризиком інгібіторів ІНГКТ-2, АРГПП-1 та метформіну.

Рекомендації з медикаментозного лікування ІХС (хронічного коронарного синдрому та гострого коронарного синдрому), яка перебігає на тлі ЦД наведені в таблиці 9.

Таблиця 9

Рекомендації з лікування хворих на ЦД 2 типу з хронічним коронарним синдромом та гострим коронарним синдромом [7]

Рекомендації	Клас ^a	Рівень доказів ^b
ІАПФ або БРА показані пацієнтам із ЦД та ІХС для зниження ризику СС ускладнень	I	A
Терапія статинами рекомендована хворим з ЦД та ІХС для зниження ризику СС ускладнень	I	A
Аспірин у дозі 75–160 мг/день рекомендований для вторинної профілактики пацієнтам із ЦД	I	A
Лікування блокатором рецепторів P2Y12 тикагрелолом або прасугрелолом рекомендовано для пацієнтів з ЦД та ГКС протягом 1 року з аспірином і тих, хто пройшов процедуру ЧШКВ або АКШ	I	A
Супутнє застосування інгібітора протонної помпи рекомендовано пацієнтам, які отримують ПАТТ або оральну антикоагулянтну монотерапію та мають високий ризик шлунково-кишкової кровотечі	I	A
Клопідогрель рекомендований як альтернатива антитромбоцитарної терапії у випадку непереносимості аспірину	I	B
Продовження ПАТТ після 12 місяців до 3 років слід розглядати у пацієнтів із ЦД, які добре переносили ПАТТ без великих кровотеч	IIa	A
Додавання другого антитромботичного препарату до аспірину для довготривалої вторинної профілактики має розглядатися у пацієнтів без високого ризику кровотечі	IIa	A
Бета-блокатори можуть бути розглянуті у пацієнтів з ЦД та ІХС	IIb	B

^a — клас рекомендацій; ^b — рівень доказів.

КОМОРБІДНИЙ ПЕРЕБІГ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ТА ЦД

По-перше, пацієнти з предіабетом та ЦД мають підвищений ризик розвитку серцевої недостатності (СН), як зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ), так і зі збереженою, а, по-друге, навпаки, СН збільшує ризик ЦД [7, 9, 11].

Коморбідність ЦД та СН призводить до більш високого ризику госпіталізації внаслідок СН, смерті з усіх причин та смерті від СН [9, 11].

Нижче наведені сучасні рекомендації щодо лікування СН у хворих із ЦД (табл. 10) та щодо зниження ризику СН у хворих на ЦД (табл. 11).

Таблиця 10

Рекомендації з лікування СН у хворих із ЦД [7, 11]

Рекомендації	Клас ^a	Рівень доказів ^b
ІАПФ та бета-блокатори показані симптомним пацієнтам з СНзНФВ та ЦД для зниження госпіталізації та смерті з приводу СН	I	A
Антагоністи мінералокортикоїдів показані пацієнтам з СНзНФВ та ЦД, які залишаються симптомними, незважаючи на лікування іАПФ та бета-блокаторами, для зниження госпіталізації та смерті з приводу СН	I	A
Апаратна терапія з імплантованим кардіовертером дефібрилятором, серцевою ресинхронізуючою терапією або серцевою ресинхронізуючою терапією з імплантованим кардіовертером дефібрилятором рекомендована пацієнтам із ЦД, як і пацієнтам з СН загальної популяції	I	A

Закінчення табл. 10

БРА показані симптомним пацієнтам з СНзФВ та ЦД, які не переносять іАПФ, для зниження госпіталізації та смерті з приводу СН	I	B
Сакубітрил/валсартан показаний замість іАПФ для зниження госпіталізації та смерті з приводу СН пацієнтам з СНзФВ та ЦД, які залишаються симптомними, незважаючи на лікування іАПФ, бета-блокаторами та антагоністами мінералокортикоїдів	I	B
Діуретики показані пацієнтам з СНзбФВ, СНсФВ СНзФВ з ознаками та/або симптомами затримки рідини для покращення симптомів	I	B
Реваскуляризація серця за допомогою аортокоронарного шунтування показала подібні переваги для зменшення довгострокового ризику смерті у пацієнтів із СНзФВ з та без ЦД, і рекомендована пацієнтам із дво- або трисудинним коронарним ураженням, включаючи значний стеноз лівої низхідної коронарної артерії	I	B
Івабрадин слід розглядати для зниження госпіталізації та смерті з приводу СН пацієнтам з СНзФВ та ЦД з синусовим ритмом та ЧСС у спокої ≥ 70 уд/хв, які залишаються симптомними, незважаючи на лікування бета-блокаторами (максимально допустима доза), іАПФ/БРА та антагоністами мінералокортикоїдів	IIa	B
Аліскірен (прямий інгібітор реніну) не рекомендований пацієнтам з СНзФВ та ЦД через високий ризик гіпотонії, погіршення функції нирок, гіперкаліємії та інсульту	IIb	B

^a — клас рекомендацій; ^b — рівень доказів.

З урахуванням даних, які наведені в таблиці 10 треба зауважити, що медикаментозне лікування та апаратна терапія, яка рекомендована даними європейськими товариствами для лікування СН однаково рекомендована і з ЦД, і без [11].

Окремо треба вказати, що оскільки ниркова дисфункція та гіперкаліємія частіше зустрічаються у пацієнтів з ЦД, рекомендована корекція доз деяких препаратів для лікування СН (наприклад, блокаторів РААС) [11].

Таблиця 11

Рекомендації щодо лікування хворих на ЦД для зниження ризику СН [7]

Рекомендації	Клас ^a	Рівень доказів ^b
ІНГКТ-2 (емпагліфлозин, канагліфлозин та дапагліфлозин) асоціюються з меншим ризиком госпіталізації з приводу СН у пацієнтів із ЦД і рекомендовані	I	A
Метформін слід розглядати для лікування ЦД у пацієнтів із СН, якщо рШКФ стабільна та > 30 мл/хв/ $1,73$ м ²	I	A
АР-ГПП-1 (ліксисенатид, ліраглутид, семаглутид, екзенатид та дулаглутид) нейтрально впливають на ризик госпіталізації з приводу СН та можуть розглядатися для лікування ЦД у пацієнтів із СН	I	A
ІДПП-4 (ситагліптин та лінагліптин) нейтрально впливають на ризик госпіталізації з приводу СН і можуть бути розглянуті для лікування ЦД у пацієнтів із СН	I	B
Інсулін може розглядатися у пацієнтів із просунутою систолічною СНзФВ	I	B
Тіазолідиндіони (піоглітазон та розиглітазон) асоціюються з підвищеним ризиком виникнення СН у пацієнтів із ЦД і не рекомендовані для лікування ЦД у пацієнтів із ризиком СН (або з попередньою СН)	I	B
ІДПП-4 саксагліптин асоціюється з підвищеним ризиком госпіталізації з приводу СН і не рекомендований для лікування ЦД у пацієнтів із ризиком СН (або з попередньою СН)	I	B

^a — клас рекомендацій; ^b — рівень доказів.

Дані таблиці 11 вказують на те, що антидіабетичними препаратами першої лінії для лікування ЦД у хворих із СН, у першу чергу, є метформін, інгібітори ІНГКТ-2 та АР-ГПП-1. У той же час такі препарати, як саксагліптин (ІДПП-4), піоглітазон та розиглітазон (тіазолідиндіони), навпаки, не рекомендовані пацієнтам із ЦД та СН [7, 29].

КОМОРБІДНИЙ ПЕРЕБІГ АРИТМІЙ І ЦД

Одним із найбільш частих порушень ритму, яке зустрічається при ЦД є фібриляція передсердь (ФП). Саме це тяжке і прогностично несприятливе порушення ритму значно збільшує смертність хворих на ЦД [7, 9, 16].

Для пацієнтів із ЦД у віці > 65 років рекомендовано обов'язково проводити обстеження для виявлення ФП, перш за все, шляхом пальпації пульсу або за допомогою переносних пристроїв. Але наявність ФП завжди повинна підтверджуватися ЕКГ [16]. Принципово важливим і доведеним на даний час є те, що всім хворим на ЦД з ФП рекомендована антикоагулянтна терапія. При цьому в разі виявлення неклапанної ФП перевагу треба надавати сучасним новим оральним антикоагулянтам, а не варфарину [7, 16].

Характеризуючи проблему порушень ритму у хворих на ЦД, необхідно окремо підкреслити значне підвищення ризику раптової серцевої смерті у даних хворих, особливо в жінок і хворих із СН. При наявності у пацієнтів із ЦД ознак СН треба регулярно оцінювати тривалість QRS та ФВ ЛШ, для визначення показань до серцевої ресинхронізуючої терапії та/або імплантації кардіовертерадефібрилятора [22].

Основні рекомендації з лікування аритмій у хворих на ЦД 2 типу наведені в таблиці 12.

Таблиця 12

Рекомендації з лікування аритмії у хворих на ЦД 2 типу [7, 16, 22]

Рекомендації	Клас ^a	Рівень доказів ^b
Оральна антикоагуляція НОАК, яка має перевагу над АВК, рекомендована пацієнтам із ЦД віком > 65 років із ФП та оцінкою за шкалою CHA2DS2-VASc ≥ 2 , якщо не протипоказана	I	A
A. Імплантація кардіовертера-дефібрилятора рекомендована пацієнтам із ЦД із симптоматичною СН (клас II або III за класифікацією Нью-Йоркської серцевої асоціації) та ФВ ЛШ $\leq 35\%$ після 3 місяців оптимальної медикаментозної терапії, які повинні вижити принаймні 1 рік з хорошим функціональним статусом. B. Імплантація кардіовертера-дефібрилятора рекомендована пацієнтам із документованою шлуночковою фібриляцією або гемодинамічно нестабільною шлуночковою тахікардією при відсутності оборотних причин або протягом 48 годин після ІМ	I	A
Бета-блокатори рекомендовані пацієнтам з ЦД з СН та після гострого ІМ з ФВ ЛШ < 40% для попередження раптової серцевої смерті	I	A
Обстеження на ФП при пальпації пульсу слід розглянути в пацієнтів у віці > 65 років із ЦД та має бути підтвердженим ЕКГ, якщо є підозра на ФП, оскільки ФП у хворих на ЦД збільшує захворюваність та смертність	IIa	C
Пероральну антикоагуляцію слід розглядати індивідуально у пацієнтів віком < 65 років із ЦД та ФП без будь-яких інших факторів ризику тромбоемболії (оцінка CHA2DS2-VASc < 2)	IIa	C
Оцінювання ризику виникнення кровотечі (тобто показник HAS-BLED) слід урахувати при призначенні антитромботичної терапії пацієнтам із ФП та ЦД	IIa	C
Обстеження факторів ризику раптової серцевої смерті, особливо вимірювання ФВ ЛШ, слід урахувати в пацієнтів з ЦД та попереднім ІМ або СН	IIa	C
Виключення структурної хвороби серця слід розглянути в пацієнтів із ЦД та частими передчасними скороченнями шлуночків	IIa	C
Гіпоглікемії слід уникати, оскільки це може спровокувати аритмію	IIa	C

^a — клас рекомендацій; ^b — рівень доказів.

КОМОРБІДНИЙ ПЕРЕБІГ ЗАХВОРЮВАННЯ АОРТИ ТА ПЕРИФЕРИЧНИХ АРТЕРІЙ І ЦД

ЦД у більшості хворих, особливо при його тривалому і некомпенсованому перебігу, не тільки асоціюється із захворювання артерій нижніх кінцівок, а й значно прискорює розвиток цих уражень. При цьому ЦД часто «драматично» погіршує прогноз перебігу захворювання артерій нижніх кінцівок на будь-якій стадії [5, 9, 12]. Пацієнти з ЦД мають більш високий ризик хронічної

загрози для кінцівки, що вимагає регулярного скринінгу з вимірюванням кістково-плечового індексу для ранньої діагностики захворювання артерій нижніх кінцівок [5, 7, 12].

Методи лікування захворювань артерій нижніх кінцівок не відрізняються у хворих із ЦД або без нього, хоча варіанти реваскуляризації можуть бути «біднішими», а ефективність реваскуляризації гіршою у зв'язку з дифузним та дистальним ураженням [12].

Крім захворювань артерій нижніх кінцівок, у хворих на ЦД рекомендоване раннє виявлення і вибір тактики лікування хвороби сонних артерій. У цілому ж тактика лікування уражень сонних артерій у хворих на ЦД подібна такої у хворих без ЦД [13].

Основні положення щодо діагностики і лікування захворювань периферичних артерій у хворих на ЦД 2 типу підсумовані в таблиці 13.

Таблиця 13

Рекомендації з діагностики і лікування захворювань периферичних артерій у хворих на ЦД 2 типу [7, 12, 13]

Рекомендації	Клас ^a	Рівень доказів ^b
Захворювання сонних артерій		
Пацієнтам із ЦД та хворобою сонних артерій рекомендовано застосовувати ті ж методи діагностики та терапевтичні варіанти (консервативні, хірургічні чи ендovasкулярні), як і пацієнтам без ЦД	I	C
Захворювання артерій нижніх кінцівок. Діагностика		
Скринінг захворювань артерій нижніх кінцівок показаний щорічно з клінічною оцінкою та/або вимірюванням ГПІ	I	C
Навчання пацієнтів щодо догляду за стопами рекомендоване пацієнтам із ЦД, особливо тим, у кого є захворювання артерій нижніх кінцівок, навіть якщо воно протікає безсимптомно. Раннє визначення втрати тканин та/або інфекції та направлення до мультидисциплінарної команди (включаючи діабетолога та судинного хірурга) є обов'язковим для покращення врятування кінцівок	I	C
ГПІ < 0,90 є діагностичним для захворювання артерій нижніх кінцівок, незалежно від симптомів. У разі появи симптомів, подальша оцінка включає дуплексне УЗД	I	C
При підвищенні ГПІ (> 1,40), інші неінвазивні тести, включаючи ППІ або дуплексне УЗД має бути включене	I	C
Дуплексне УЗД показане як метод першої лінії візуалізації для оцінки анатомії та гемодинамічного стану артерій нижніх кінцівок	I	C
КТ ангіографія або магнітно-резонансна ангіографія показана при захворюваннях артерій нижніх кінцівок, коли розглядається реваскуляризація	I	C
У разі симптомів, що свідчать про переривчасту кульгавість при нормальному ГПІ, слід розглянути тест на біговій доріжці та ГПІ після тренування	I	C
У пацієнтів із ЦД із захворюваннями артерій нижніх кінцівок з ураженнями нижче коліна перед проведенням реваскуляризації слід розглянути ангіографію, включаючи відбій стопи	I	C
Захворювання судин нижніх кінцівок. Лікування		
У пацієнтів із ЦД та асимптоматичними захворюваннями артерій нижніх кінцівок рекомендована антитромбоцитарна терапія	I	A
Оскільки пацієнти з ЦД та захворюваннями артерій нижніх кінцівок належать до дуже високого СС ризику рекомендовано цільовий рівень ХС ЛПНЩ < 1,4 ммоль/л (< 55 мг/дл) або зниження рівня ХС ЛПНЩ щонайменше на 50%	I	B
У пацієнтів із ЦД із хронічною ішемією, що загрожує втратою нижньої кінцівки, рекомендована оцінка ризику ампутації; WIFI шкала має використовуватися для цієї цілі	I	B
У випадку хронічної ішемії, що загрожує втратою нижньої кінцівки, реваскуляризація показана, коли це можливо для рятування кінцівки	I	C

^a — клас рекомендацій; ^b — рівень доказів.

Таким чином, проблема асоціації ЦД із ССЗ є глобальною та складною для вирішення у зв'язку з великою кількістю хворих та необхідністю застосування широкого спектра лабораторних та інструментальних досліджень, а також високоінформативних візуалізаційних та інтервенційних діагностичних та терапевтичних методів. На жаль, не всі дані методи достатньо доступні в Україні. Але проблема діагностики і лікування хворих на ЦД із ССЗ може вирішуватись поетапно.

На етапі надання первинної медичної допомоги необхідно налагодити скринінгову діагностику ЦД і обстеження хворих на ЦД із метою виявлення ССЗ та їх факторів ризику. Уже на цьому етапі можливо визначити кардіоваскулярний ризик у пацієнтів з ЦД, провести доступні лабораторні та інструментальні дослідження і розпочати профілактику ССЗ.

Після виявлення у хворих на ЦД таких ССЗ, як ІХС та її гострі форми, СН, аритмії та захворювання аорти і периферичних артерій необхідно провести диференціацію можливостей первинної, вторинної та третинної медичної допомоги і скоригувати направлення хворих на відповідний етап для подальшого поглибленого обстеження та вибору медикаментозної або інтервенційної та/або апаратної форми лікування.

Треба відмітити, що роль первинної ланки медичної допомоги і в разі виявлення вказаних ССЗ є досить значною. У значній кількості випадків на первинному етапі надання медичної допомоги можливо підібрати адекватну ініціальну терапію хворих на вищезазначені ССЗ.

Важливим є налагодження диспансерного нагляду за даним групами хворих з організацією пацієнт-орієнтованого лікування, яке має включати не тільки медикаментозні методи, а підходи до корекції способу життя.

У разі необхідності рекомендовані консультації хворих у відповідних спеціалістів: ендокринологів, кардіологів, кардіохірургів, невропатологів та нейрохірургів або направлення на стаціонарне обстеження та лікування у високоспеціалізовану медичну установу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. 2-е изд., перераб. и доп. —М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014:1032С.
2. Коваль С.М., Снігурська І.О., Пенькова М.Ю., Мисниченко О.В., Літвінова О.М., Юшко К.О. Сучасні підходи до медикаментозного контролю артеріальної гіпертензії у хворих на цукровий діабет. Раціональна фармакотерапія. 2018; 2 (47): 24–33.
3. Коваль С.М., Снігурська І.О., Пенькова М.Ю., Літвінова О.М., Божко В.В., Юшко К.О. Артеріальна гіпертензія та цукровий діабет: питання оптимізації контролю артеріального тиску Артериальная гипертензия. 2018; 2 (58): 9–18.
4. Коваль С.М., Старченко Т.Г., Юшко К.О., Мисниченко О.В., Пенькова М.Ю., Гальчинська В.Ю., Корнійчук І.А., Щенявська О.М., Літвінова О.М. Динаміка ремоделювання лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу та ожирінням під впливом однорічної комбінованої терапії. Артериальная гипертензия. 2019; 3–4 (65–66): 53–59.
5. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur Heart J. 2018; 39: 763–816.
6. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J. 2016; 37: 2999–3058.
7. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2020 Jan 7; 41(2): 255–323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.
8. Davies M J, D'Alessio D A, Fradkin J, Kernan W.N., Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler D J, Buse J B. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes

- Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018 Dec; 41(12): 2669–2701. doi: 10.2337/dci18-0033.
9. *Diabetes in cardiovascular disease: to Braunwald's heart disease*/Ed. by: Darren K.McGuire, Nikolaus Marx. Elsevier. 2015: 398.
 10. *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. American Diabetes Association. Position Statement. *Diabetes Care*, 2014; 37 (1): 81–90.
 11. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart J.* (2016) 37, 2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
 12. Hinchliffe RJ, Brownrigg JR, Andros G et al.; International Working Group on the Diabetic Foot. Effectiveness of revascularization of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral artery disease: a systematic review. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2016; 32: 136–144.
 13. Hussain MA, Bin-Ayeed SA, Saeed OQ, Verma S, Al-Omran M. Impact of diabetes on carotid artery revascularization. *J Vasc Surg* 2016; 63: 1099–1107.e4.
 14. Ibanez B, James S, Agewall S et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2018; 39: 119–177.
 15. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas — 8th Edition*. <http://diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html> (June 14 2019).
 16. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur. Heart J.* 2016; 37: 2893–2962.
 17. Knuuti J, Wijns W, Saraste A et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur. Heart J.* 2019; doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
 18. Koval S.M., Yushko K.O., Snihurska I.O., Starchenko T.G., Pankiv I.V., Lytvynova O.M., Mysnychenko O.V. Relations of angiotensin- (1–7) with hemodynamic and cardiac structural and functional parameters in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Arterial Hypertens.* 2019, vol. 23, no. 3, pages: 183–189. doi: 10.5603/AH.a2019.0012.
 19. Koval S., Starchenko T., Iushko K. Clinical benefits of using dapagliflozin as part of the combination therapy in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes. *Journal of Hypertension*. 2017; 35 (e-Suppl. 2): 239.
 20. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart J.* 2019; 40: 87–165.
 21. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur. Heart J.* 2016; 37: 2315–2381.
 22. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A et al; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur. Heart J.* 2015; 36: 2793–2867.
 23. Shahim B, De Bacquer D, De Backer G, Gyberg V, Kotseva K, Mellbin L, Schnell O, Tuomilehto J, Wood D, Ryden L. The prognostic value of fasting plasma glucose, two-hour postload glucose, and HbA1c in patients with coronary artery disease: a report from EUROASPIRE IV: a survey from the European Society of Cardiology. *Diabetes Care*. 2017; 40: 1233–1240.
 24. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA et al.; ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* 2018; 39: 213–260.

25. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2018. Sep. 1; 39(33): 3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
26. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus (WHO/NCD/NCS/99.2). Intermediate and hyperglycaemia. World Health Organization, 1999.
27. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate and hyperglycaemia. Report of a WHO/IDF consultation. http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2006/en/ (June 14 2019).
28. World Health Organization. Use of Glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO consultation. http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf (June 14 2019).
29. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I et al. Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2019; 139: 2022–2031.
30. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019; 393: 31–39.

АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ, ІШЕМІЧНА ХВОРОБА СЕРЦЯ І КОГНІТИВНІ ПОРУШЕННЯ

КОВАЛЬ С.М.

Нині доведено, що ціла низка серцево-судинних захворювань (ССЗ) асоціюється з ураженнями головного мозку [12, 13].

Виключно важливу роль у розвитку цих уражень відіграють, у першу чергу, артеріальна гіпертензія (АГ) і ішемічна хвороба серця (ІХС) [13, 15]. За даними численних проспективних епідеміологічних та клінічних досліджень, а також мета-аналізів, саме АГ і ІХС найбільш тісно пов'язані з формуванням ЦВЗ [11, 22].

Показано, що АГ багаторазово підвищує ризик та безпосередньо призводить до розвитку геморагічного та ішемічного інсульту і транзиторної ішемічної атаки (ТІА) [2, 13, 22]. ІХС також відіграє значну роль у формуванні уражень мозку, що є одним із важливих доказів системного перебігу атеросклерозу із залученням у патологічний процес екстра- та інтрацеребральних артерій. У хворих на ІХС, перш за все, значно зростає ризик ішемічного інсульту і ТІА [5, 12]. Надзвичайно частий поєднаний перебіг АГ і різних форм ІХС ще більшою мірою прискорює розвиток мозкових подій, що і знаходить підтвердження в дослідженнях [13].

Крім АГ і ІХС, в останні роки показано виключно важливе значення фібриляції передсердь (ФП) для розвитку кардіоемболічного інсульту і ТІА [14]. У зв'язку з цим ФП привертає до себе все більшу увагу. При цьому особливо підкреслювалось те, що, за сучасними уявленнями, ФП є одним із прямих ускладнень АГ [13]. Цей факт значно підвищує роль АГ як одного з основних захворювань, які призводять до уражень мозку. Однак поряд із АГ, до розвитку ФП призводять також інфаркт міокарда, стенокардія, вади серця та інші ССЗ, що треба враховувати в клінічній практиці [14].

Характеризуючи проблему уражень мозку необхідно особливо підкреслити роль АГ і ІХС у розвитку одного з найбільш частих, тяжких і невиліковних уражень мозку, яким є **деменція** [13, 25].

Деменція — це фінальна стадія когнітивних порушень, віднесена до рубрики «Психічні розлади та розлади поведінки» (МКХ-10) [4].

Деменція є прогресуючим і незворотним клінічним синдромом, який ривається в осіб, переважно похилого віку і характеризується значним ураженням психічних функцій.

За визначенням МКХ-10 (Рубрика F00-F03): «Деменція (слабоумство) — це синдром, який обумовлений ураженням головного мозку (зазвичай хронічного або прогресуючого характеру), при якому порушується багато вищих кіркових функцій, у тому числі пам'ять, мислення, орієнтація, розуміння, рахунок, здібність до навчання, мова і судження. При цьому свідомість не затемнена. Зниження пізнавальних функцій зазвичай супроводжується, а іноді передують, погіршеною контролю над емоціями, соціальною поведінкою або мотивацією.

Цей синдром відмічається при хворобі Альцгеймера, при цереброваскулярних захворюваннях і при інших станах, які первинно або вторинно вражають головний мозок».

Порушення когнітивних функцій трансформується в деменцію поступово, іноді протягом багатьох років. Основними для хворих на деменцію є втрата пам'яті, зниження швидкісних характеристик та продуктивності мислення, погіршення мови, порушення орієнтації, зміни особистості, труднощі в повсякденній діяльності, нехтування власними потребами, некогнітивні прояви (наприклад, апатія, депресія або психоз) і нехарактерна поведінка (наприклад, агресія, порушення сну або розгальмована статевая поведінка, хоча останнє не є типовою рисою деменції) [1,6]. Однак багато осіб з деменцією тривалий час зберігають позитивні риси особистості та особистісні якості.

У цілому ж переважна більшість пацієнтів із деменцією, особливо на пізніх етапах, повністю втрачають дієздатність, у високій мірі стають залежними від оточуючих людей, потребують тривалого догляду співмешканців або медичних та парамедичних працівників і співробітників служб соціальної допомоги. Потреби пацієнтів у догляді часто кидають виклик навичкам і здібностям осіб, які здійснюють догляд, і співробітників служб соціальної допомоги.

У міру погіршення стану пацієнти з деменцією можуть поставити перед особами, які здійснюють догляд, і співробітниками служби соціальної допомоги складні проблеми, включаючи агресивну поведінку, неспокійний стан і безцільне ходіння, труднощі з прийомом їжі, нетримання, маячні ідеї і галюцинації, а також труднощі з переміщенням, які можуть призвести до падінь і переломів. За умов ослаблення організму пацієнтів з деменцією у них часто розвиваються тяжкі коморбідні захворювання, які зрештою і призводять до їх смерті.

За існуючою класифікацією деменції виділяють такі її форми:

- а) деменція при хворобі Альцгеймера;
- б) судинна деменція;
- в) деменція при інших захворюваннях, які класифікуються в інших рубриках (випадки деменції, які пов'язані (або імовірно пов'язані) із причинами, що не стосуються хвороби Альцгеймера, ні ЦВЗ, і можуть починатися в будь-якому віці (деменція при хворобах Піка, Кретцфельда–Якоба, Гентингтона, Паркінсона, при хворобах, викликаних ВІЛ-інфекцією, при епілепсії, набутому гіпотіреозі, інтоксикаціях, хворобі з тільцями Леві, розсіяному склерозі, нейросифілісі, дефіциті нікотинової кислоти (пелагрі) та вітаміну В 12, вузликотому періартеріїті, системному червоному вовчаку, кінцевій стадії захворювань нирок та неуточнена пресенільна та сенільна деменція) [4, 6].

Однак, незважаючи на такий великий перелік хвороб, які викликають деменцію, найбільш частими формами є деменція при хворобі Альцгеймера (60–80% випадків), судинна (або васкулярна) деменція (10–25%) та деменція з тільцями Леві (7–25%) [6, 7, 23]. При цьому треба вказати, що часто зустрічаються змішані форми.

У зв'язку з виключно важливою медико-соціальною значимістю проблеми деменції у всьому світі проводяться епідеміологічні та клінічні дослідження з метою встановлення реального розповсюдження цього захворювання та механізмів його розвитку і можливостей лікування та профілактики. Завдяки вказаним дослідженням на даний час показано, що порушення когнитивних функцій у сучасному світі набуло характеру епідемії і чисельність таких хворих нестримно зростає.

Так, за даними 2018 року, поширеність найбільш тяжкої форми порушень когнитивних функцій — деменції складає близько 47 млн людей у світі і прогнозується, що у 2050 році чисельність таких хворих досягне 151 млн осіб [25].

В Європі також реєструється велика розповсюдженість деменції. У 2001 році ця цифра сягала 7,7 млн осіб, але, за даними досліджень, прогнозується зростання чисельності хворих до 16 млн у 2040 році. При цьому підкреслюється необхідність надзвичайно великих витрат на надання медичної і соціальної допомоги особам з деменцією. Прогнозується, що сума таких витрат зросте на 43% з 2008 року і досягне 250 блн доларів у 2030 році [7, 23, 24].

У цілому захворюваність на деменцію та її поширеність збільшуються з віком. За даними проєкту Global Burden of Disease, деменція займає перше місце як причина інвалідизації людей у віці старше 60 років (11,2%), за нею йдуть інсульт (9,5%) і м'язово-скелетні порушення (8,9%) [23,34]. У більшості пацієнтів діагноз встановлюється у віці старше 65 років. Оскільки пацієнти з деменцією потребують тривалого догляду і їх часто поміщають у будинки престарілих, існує певна статистика частоти пацієнтів із деменцією в цих закладах. За цими даними, частота хворих на деменцію в будинках престарілих становить від 39 до 87%. [23].

В Україні, на жаль, дані офіційної статистики щодо поширеності деменції відсутні.

Як було вказано вище, другою за частотою формою деменції є судинна деменція (до 25% випадків). Судинна деменція розвивається поступово. Тривалий час у хворого можуть виявлятися тільки початкові легкі порушення когнитивних функцій, які кваліфікуються як «помірні когнитивні

порушення». Але добре доведено, що більше, ніж у 50% хворих із помірними когнітивними порушення з плином часу розвивається деменція [17, 24].

Головними причинами судинної деменції і помірних когнітивних порушень судинного походження є АГ і ІХС. Ознаки помірних когнітивних порушень формуються більше, ніж у половини хворих при тривалому перебігу АГ, особливо при її поєднаному перебігу з ІХС. Основу патогенезу когнітивних порушень при АГ і ІХС складають гіпертензивно-атерогенні ураження як мікросудинного русла, так і крупних прецеребральних та церебральних судин [5, 8, 12].

Вагомими факторами ризику розвитку помірних когнітивних порушень є вік (особливо похилий вік), паління, надмірне вживання алкоголю, ожиріння, цукровий діабет, атерогенні порушення ліпідного обміну (у першу чергу гіперхолестеринемія) та низька фізична активність [10, 25].

Однак підвищення АТ, яке спостерігається протягом тривалого часу, вже саме по собі викликає структурні зміни церебральних артерій, які призводять до розвитку «німих» інфарктів мозку, збільшення перівентрикулярного простору, гіперінтенсивності білої речовини мозку, яка визнається терміном «ураження білої речовини», до церебральних мікрокровиливів [11].

Указані субклінічні ураження мозку формуються протягом багатьох років і великою мірою асоціюються з тяжкістю АГ та її тривалістю, а також значно прискорюються та підсилюються в разі наявності перелічених вище факторів ризику когнітивних порушень.

Дуже важливими є отримані в останні роки переконливі докази того, «німі» інфаркти мозку, гіперінтенсивність білої речовини мозку та церебральні мікрокрововиливи є високоінформативними предикторами розвитку таких важких уражень головного мозку, як геморагічний та ішемічний інсульт, а також розвитку тяжкої судинної деменції [26].

Вагому роль у розвитку як помірних когнітивних порушень, так і судинної деменції відіграє ІХС. У деяких дослідженнях і мета-аналізах підкреслюється достовірна асоціація між ІХС і когнітивними порушеннями та деменцією. Більше того, за даними декількох проспективних когортних досліджень інфаркт міокарда та стабільна стенокардія є інформативними предикторами не тільки розвитку ішемічного інсульту, а й деменції [10].

Знайдений взаємозв'язок між ІХС, її тяжкістю і судинними ураженнями мозку та деменцією підтверджує спільність механізмів цих захворювань та існування певної патогенетичної вісі «коронарний-церебральний атеросклероз».

Наведені вище дані переконливо свідчать про роль АГ і ІХС у розвитку когнітивних порушень навіть при їх неускладненому перебігу.

Однак найбільш тяжкі порушення когнітивних функцій, безумовно, розвиваються у хворих на АГ і ІХС після таких тяжких уражень мозку, як геморагічний та ішемічний інсульт [20].

Крім АГ і ІХС значно підвищує ризик розвитку когнітивних порушень і деменції таке часте порушення серцевого ритму, як ФП, оскільки з цим патологічним станом асоціюється багаторазове підвищення ризику розвитку кардіоемболічного інсульту і ТІА [14, 18]. При цьому треба звернути увагу на вищенаведені дані про те, що ФП є прямим ускладненням АГ і таких клінічних форм ІХС, як інфаркт міокарда та тяжка стенокардія.

До переліку ССЗ, які асоціюються з розвитком деменції, необхідно обов'язково додати і хронічну серцеву недостатність (ХСН) [9]. Однак на даний час важко відокремити внесок самої ХСН у формування деменції від тих ССЗ, які і викликають цей патологічний стан, а саме від АГ, ІХС, ФП та інших захворювань серця.

Характеристика когнітивних порушень, які асоціюються з АГ і ІХС та їх ускладненнями, не буде повною без наведення того факту, що дані захворювання не тільки призводять до розвитку судинної деменції і когнітивних порушень судинного походження, а й прискорюють прогресування інших генетично обумовлених форм деменції, передусім хвороби Альцгеймера. У зв'язку з цим треба підкреслити, що у значної кількості хворих на АГ і ІХС існує змішана форма когнітивних порушень та деменції, що треба враховувати при обстеженні та лікуванні цих категорій [8, 24].

Наведені дані свідчать про необхідність найбільш ранньої діагностики «німих» уражень головного мозку у хворих на АГ і ІХС.

«Золотим стандартом» для виявлення «німих» уражень головного мозку є магнітно-резонансна томографія (МРТ). Рекомендовано також проводити і комп'ютерну томографію (КТ), яка може дати важливу додаткову інформацію [26]. Однак, як було відмічено вище, проведення МРТ-діагностики недостатньо доступне в реальних умовах в Україні.

У зв'язку з цим та з урахуванням доведеної високої прогностичної значимості початкових когнітивних порушень, як відносно розвитку інсультів, так і деменції, виключно важливою є рання діагностика саме вказаних порушень уже на етапі первинної медичної допомоги.

Виявлення осіб з помірними порушеннями когнітивних функцій і деменцією рекомендовано проводити на первинному рівні надання медичної допомоги. Установлення діагнозу деменції та диференційну діагностику її типів рекомендовано проводити на вторинному і третинному рівнях надання медичної допомоги [6].

На етапі надання первинної медичної допомоги лікарям загальної практики–сімейної медицини потрібно рекомендувати проводити скринінг для виявлення початкових когнітивних порушень у пацієнтів із факторами ризику вказаних порушень, до яких належать: а) хворі на АГ, ІХС, ФП та ХСН, які перенесли ТІА та геморагічний і ішемічний інсульт; б) хворі з початковими ознаками порушення когнітивних функцій, особливо похилого віку; в) хворі на АГ тяжкого ступеня та тривалого перебігу; г) хворі на ІХС (особливо при тяжкій стенокардії та перенесеному інфаркті міокарда); д) хворі на ФП; є) хворі на ХСН; ж) хворі на інші захворювання головного мозку (наприклад, хворобу Паркінсона); з) пацієнти, які надмірно вживають алкоголь: і) хворі на цукровий діабет 2 і 1 типів з тривалим та тяжким перебігом.

Треба наголосити на тому, що для діагностики когнітивних порушень не слід проводити скринінг усього населення щодо ризику розвитку деменції.

Для оцінки когнітивних порушень у вищевказаних групах осіб рекомендовано проводити формалізоване тестування когнітивних функцій з використанням стандартизованих методів — стандартних нейропсихіатричних опитувальників. Клінічна оцінка когнітивних здібностей у пацієнтів з підозрою на порушення когнітивних функцій та деменцію включає вивчення уваги і концентрації, орієнтації, короткочасної і довготривалої пам'яті, мислення, гнозису, праксису, читання, письма, лічильних функцій, мови та виконавчих функцій.

Для оцінки когнітивних порушень використовуються спеціальні тести:

- коротка шкала оцінки психічного статусу (MMSE);
- оцінка когнітивних функцій лікарем загальної практики (GPCOG);
- Монреальська шкала когнітивних функцій («Мока-тест») (додатки 1, 2, 3).

Оцінка результатів указаних тестів може проводитись лікарями загальної практики–сімейної медицини. Але для більш детальної інтерпретації результатів цих тестів рекомендовано залучення лікарів-невропатологів та лікарів-психіатрів.

При інтерпретації результатів указаних тестів слід у повній мірі враховувати інші фактори, що впливають на виконання тестів, включаючи рівень освіти, кваліфікацію, попередній рівень функціонування і навичок, мову і будь-які сенсорні порушення, психічні захворювання або фізичні та неврологічні проблеми.

На первинному етапі надання медичної допомоги виявленим особам із помірними порушеннями когнітивних функцій та деменцією рекомендовано проводити комплексне обстеження, яке включає:

- збір анамнезу (деменція виявляється переважно після 65 років, розвивається повільно — упродовж одного року і більше);
- оцінку соціальної активності та якості життя обстежуваного;
- аналіз препаратів, які приймає пацієнт, із метою виявлення та мінімізації використання лікарських засобів, у тому числі безрецептурних, які можуть негативно вплинути на когнітивні функції;

- необхідно проводити оцінку наявності супутніх захворювань і ключових психіатричних особливостей, пов'язаних з деменцією, включаючи депресію і психоз, для забезпечення оптимального ведення співіснуючих захворювань;
- фізикальний огляд та інші необхідні дослідження;
- оцінку неврологічного та психічного стану (лікарі невропатолог та психіатр) (за можливості);
- загальноклінічні лабораторні та біохімічні методи обстеження (аналізи крові та сечі клінічні, біохімічні методи (включаючи визначення рівня глюкози крові, ліпідів, печінкових проб, рівнів сечової кислоти, сечовини та креатиніну з розрахунком швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), електролітів, кальцію, тестування функції щитоподібної залози);
- рентгенографія грудної клітки, електрокардіографія;
- ультразвукове обстеження серця, сонних артерій, периферичних судин та внутрішніх органів (за можливості);
- при проведенні лабораторних досліджень осіб з підозрою на наявність сифілісу та ВІЛ (з урахуванням анамнезу та клінічної картини) рекомендоване проведення серології на сифіліс та ВІЛ, такі аналізи слід розглядати тільки для людей, ризик для яких обумовлений анамнезом або клінічною картиною;
- при підозрі на розвиток делірію необхідно провести аналіз середньої порції сечі (на вторинному та третинному рівнях надання медичної допомоги);
- пацієнтам, деменція яких ймовірно обумовлена генетичною причиною (наприклад, сімейною аутосомно-домінантною хворобою Альцгеймера або лобно-скроневою деменцією, церебральною аутосомно-домінантною артеріопатією з підкірковими інфарктами і лейкоенцефалопатією або хворобою Гентінгтона), та їх родичам слід запропонувати пройти генетичне консультування (у разі відсутності підозри на генетичну причину розвитку деменції, включаючи деменцію з пізнім початком, не слід проводити генотипування за клінічними причинами);
- рекомендовано направлення до закладів надання вторинної та третинної медичної допомоги для структурної візуалізації головного мозку пацієнтів з підозрою на реверсивну («зворотну») деменцію, яка може бути зумовлена інфекційними або токсичними агентами, і вираженість якої може бути зменшена при відповідному лікуванні.

Виявленим пацієнтам з помірними когнітивними порушеннями (включаючи осіб без значних та помітних для пацієнтів та сторонніх порушень пам'яті, які можуть бути відсутніми на ранніх стадіях деменції неальцгеймерного типу), слід пропонувати моніторинг зниження когнітивних функцій та інших ознак можливої деменції з метою планування надання допомоги на ранній стадії [1, 6].

Пацієнтів із деменцією та пацієнтів із помірним порушеннями когнітивних функцій з високим ризиком розвитку деменції потрібно направити на диспансерне спостереження до лікарів-невропатологів та психіатрів.

На вторинному і третинному рівнях надання медичної допомоги рекомендовано проводити обстеження хворих на деменцію та осіб з помірним порушеннями когнітивних функцій з підвищеним ризиком розвитку деменції за таким планом [6]:

- детальна оцінка когнітивних функцій та некогнітивних симптомів або «проблемної поведінки» з використанням нейропсихологічного та психіатричного обстеження (переважно на третинному рівні) (тести: «Запам'ятовування 10 слів», «Таблиці Шульте», методики дослідження мислення; коротка шкала оцінки психічного стану (Mini-Mental State Examination (MMSE), Монреальська шкала когнітивної оцінки (MoCa); Брістольська шкала активності у повсякденному житті (BADL) для оцінки спроможності до самостійного життєзабезпечення; клінічні рейтингові шкали: нейропсихіатричний опитувальник (NPI), поведінковий опитувальник (Behave-AD), шкала оцінки хвороби Альцгеймера — когнітивні та некогнітивні секції (ADAS-Cog, ADAS-Non Cog), шкала оцінки депресії при деменції (Cornell Scale

Depression in Dementia), гериатрична шкала депресії (GDS) (застосування комплексу психодіагностичних методик і клінічних шкал у сукупності з клінічними даними дозволить оцінити тяжкість деменції та її клінічний тип);

- більш детальний збір анамнезу;
- оцінку соціальної активності та якості життя обстежуваного;
- аналіз препаратів, які приймає пацієнт, з метою виявлення та мінімізації використання лікарських засобів, у тому числі безрецептурних, які можуть негативно вплинути на когнітивні функції;
- оцінка наявності супутніх захворювань і ключових психіатричних особливостей, пов'язаних із деменцією, включаючи депресію і психоз, для забезпечення оптимального ведення співіснуючих захворювань;
- фізикальний огляд та інші необхідні дослідження;
- оцінку неврологічного та психічного стану лікарями невропатологом та психіатром;
- загальноклінічні лабораторні та біохімічні методи обстеження (аналізи крові та сечі клінічні, біохімічні методи (включаючи визначення рівня глюкози крові, ліпідів, печінкових проб, рівнів сечової кислоти, сечовини та креатиніну з розрахунком швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), електролітів, кальцію, тестування функції щитоподібної залози);
- при необхідності рекомендоване визначення рівнів вітаміну B12, фолату та гомоцистеїну у крові;
- рентгенографія грудної клітки, електрокардіографія;
- ультразвукове обстеження серця, сонних артерій, периферичних судин та внутрішніх органів;
- при проведенні лабораторних досліджень осіб із підозрою на наявність сифілісу та ВІЛ (з урахуванням анамнезу та клінічної картини) рекомендоване проведення серології на сифіліс та ВІЛ, такі аналізи слід розглядати тільки для людей, ризик для яких обумовлений анамнезом або клінічною картиною;
- при підозрі на розвиток делірію необхідно провести аналіз середньої порції сечі (на вторинному та третинному рівнях надання медичної допомоги);
- пацієнтам, деменція яких ймовірно обумовлена генетичною причиною (наприклад, сімейною аутосомно-домінантною хворобою Альцгеймера або лобно-скроневою деменцією, церебральною аутосомно-домінантною артеріопатією з підкірковими інфарктами і лейкоенцефалопатією або хворобою Гентінгтона), та їх родичам слід запропонувати пройти генетичне консультування (у разі відсутності підозри на генетичну причину розвитку деменції, включаючи деменцію з пізнім початком, не слід проводити генотипування за клінічними причинами);
- рекомендоване виключення стану реверсивної («зворотної») деменції, яка може бути зумовлена інфекційними або токсичними агентами, і вираженість якої може бути зменшена при відповідному лікуванні;
- рекомендовано проводити структурну візуалізацію стану головного мозку пацієнтам з деменцією та пацієнтам з помірним когнітивним порушенням та високим ризиком розвитку деменції (особливо в осіб, у яких підозрюють наявність вищевказаної зворотної деменції, при ранньому початку деменції для виключення інших варіантів патології головного мозку і сприяння діагностиці підтипу деменції);
- як найбільш інформативний метод візуалізації підкіркових судинних змін рекомендуваний МРТ; при неможливості її застосування може використовуватися КТ (для пацієнтів з помірною та тяжкою формою деменції, яким уже поставлений клінічний діагноз, візуалізація не є необхідною);
- при деменції, яка швидко прогресує, рекомендоване проведення аналізу спинномозкової рідини для диференційної діагностики з хворобою Крейтцфельда–Якоба або іншими формами швидко прогресуючої деменції.

На третинному рівні надання медичної допомоги можуть використовуватися такі спеціальні діагностичні тести за показаннями [6]:

- електроенцефалографія, когнітивні викликані потенціали;
- однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (ОФЕКТ) (катаболізм, транспортери дофаміну) — ПЕТ (метаболізм глюкози, амілоїди);
- транспортери дофаміну (ОФЕКТ або ПЕТ);
- генетичне обстеження — аполіпопротеїн Е, аутосомно-домінантні мутації, CADASIL-синдром (синдром церебральної аутосомно-домінантної артеріопатії з субкортикальними інфарктами і лейкоенцефалопатією), хвороба Гентінгтона);
- аналіз біологічних рідин (т-протеїн, фосфо-т-протеїн, пептид амілоїд β -42, 14-3-3 протеїн);
- серологічні тести (обстеження на сифіліс, вірус імунодефіциту людини), паратгормон, антинейрональні антитіла, тиреоїдні антитіла (антитіла до тиреоглобуліну/мікросомальні тиреоїдні антитіла).

ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА АГ ТА ІХС ІЗ ПОМІРНИМ КОГНІТИВНИМИ ПОРУШЕННЯМИ ТА ДЕМЕНЦІЄЮ

Хворим на АГ і ІХС з помірними когнітивними порушеннями або деменцією, рекомендовано проводити стандартне лікування згідно з сучасними європейськими та національними рекомендаціями [3, 13, 15].

Основною стратегією лікування хворих на АГ є своєчасний початок лікування з поетапним призначенням сучасних антигіпертензивних препаратів та їх раціональних комбінацій (переважно фіксованих комбінацій) з урахуванням існуючих протипоказань і переваг при різних особливостях клінічного перебігу АГ, з найменшою кількістю побічних ефектів та кращою переносимістю на базі рекомендацій і заходів щодо корекції способу життя пацієнтів [13, 19]. Обов'язковою умовою ефективності антигіпертензивного лікування, у тому числі стосовно профілактики ЦВЗ та когнітивних порушень, є досягнення рекомендованих Європейським товариством кардіологів і Європейським товариством гіпертензії (2018) цільових рівнів АТ [3, 13].

При цьому треба враховувати, що хворі на АГ із помірними когнітивними порушеннями або деменцією в переважній більшості вже мають певні ЦВЗ і деякі з них уже перенесли інсульти або ТІА. У зв'язку з цим даній категорії хворих доцільно проводити обережне зниження АТ з обов'язковим урахуванням переносимості відповідного зниження АТ. Такий підхід буде сприяти зниженню ризику розвитку в цих хворих ознак та наслідків гіперперфузії головного мозку [2, 21].

Стосовно ролі антигіпертензивної терапії у профілактиці когнітивних порушень переважають докази того, що саме зниження АТ до цільових рівнів, незалежно від виду препарату, веде до зниження ризику вказаних порушень. Однак є дані про те, що деякі групи антигіпертензивних препаратів або окремі препарати можуть володіти більш вираженими нейропротекторними ефектами, ніж інші, у окремих категоріях хворих на АГ. До такої групи препаратів деякі автори відносять блокатори кальцієвих каналів дигідропіридинового ряду тривалої дії [16, 27].

Так, отримані дані вказують на те, що один із представників цієї групи нітрєндипін у пацієнтів з ізольованою систолічною АГ на тлі високої антигіпертензивної ефективності сприяє зниженню ризику деменції альцгеймеровського типу на 55% [27].

Крім того, показано, що застосування комбінації представників інших двох груп антигіпертензивних препаратів — периндоприлу (інгібітора ангіотензин-перетворюючого ферменту) та індапаміду (тіазидоподібного діуретика) також не тільки дозволяє досягнути ефективного контролю АТ у пацієнтів із АГ, а загальмувати прогресування когнітивних порушень [28].

Однак у низці досліджень і мета-аналізів було показано, що й інші групи антигіпертензивних препаратів у разі досягнення завдяки їх застосуванню цільових рівнів АТ зменшують ризик і частоту когнітивних порушень і деменції [21].

Таким чином, на даний час доведено, що адекватний контроль АТ у хворих на АГ за допомогою сучасних схем і препаратів сприяє профілактиці розвитку і прогресування когнітивних порушень.

Проблема профілактики когнітивних порушень також є дуже актуальною і при ІХС, однак украй недостатньо з'ясована. За сучасними уявленнями, основними заходами щодо профілактики та гальмування когнітивних порушень у хворих на ІХС вважаються адекватне лікування усіх форм даного захворювання згідно з останніми європейськими та українськими рекомендаціями. При цьому підкреслюється і важливість своєчасного проведення реваскуляризації міокарда [15]. Залишається невирішеною проблема застосування статинів для первинної профілактики деменції. З одного боку, існують докази протекторного впливу статинів у хворих на ІХС для профілактики когнітивних порушень [8, 10], а з іншого боку, у рекомендаціях із лікування і профілактики деменції, які видаються товариствами неврологів та психіатрів статини вважаються не показаними для первинної профілактики деменції [6].

Специфічне лікування деменції і помірних когнітивних порушень, особливо судинного генезу, на даний час недостатньо розроблене. Лікування деменції призначається лікарями-спеціалістами (психіатри, неврологи).

Первинна медична допомога полягає в розпізнаванні супутньої патології та призначенні відповідного лікування, наданні підтримки пацієнтам із деменцією та особам, які за ними доглядають.

Найбільш ефективною є така медична допомога пацієнтам із деменцією, що передбачає пацієнт-орієнтований підхід та «створення відносин» між пацієнтом та особою/особами, які за ним доглядають. Необхідно сприяти стимулюванню і підтримці незалежності людей з деменцією, включаючи їх пересування, повсякденне функціонування, підтримку відносин у середовищі існування.

До системи вторинної профілактики деменції рекомендовано включати корекцію вищевказаних ССЗ (АГ, ІХС, ФП, ХСН), усунення факторів ризику, таких як паління, надмірне споживання алкоголю, ожиріння, адекватне лікування супутніх захворювань (у першу чергу цукрового діабету, гіпотиреозу та інших).

Після виявлення осіб із когнітивними порушеннями та деменцією рекомендоване їх направлення до спеціалізованих лікувальних закладів для встановлення остаточного діагнозу і типу порушень.

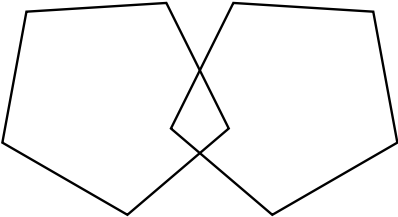
На різних етапах медичної допомоги рекомендоване застосування нефармакологічних методів для поліпшення когнітивних та некогнітивних симптомів, відновлення якості життя (когнітивні тренінги, ароматерапія, музикотерапія, арт-терапія, масаж, фізичні вправи): комплекси психотерапії (когнітивно-біхевіоральна, ремінісцентна, міжособистісна та раціональна психотерапія), проведення психоосвіти, яка базується на взаємодії з пацієнтом та його родиною, спрямовується на напрацювання нових навичок та поведінкових стереотипів, направлених як на ресоціалізацію, так і на безпеку пацієнта, необхідність дотримання терапевтичного режиму та орієнтацію на відновлення соціальних функцій.

Фармакотерапія когнітивних і некогнітивних порушень та проблемної поведінки при деменції призначається лікарями-психіатрами і повинна проводитись у межах диспансерного нагляду за хворим [6].

Додаток 1

Коротка шкала дослідження психічного статусу (MMSE) [6]

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

1		<p>Копіювання. Попросити скопіювати намальовані п'ятикутники, що перетинаються. Повинні бути скопійовані всі 10 кутів та 2 повинні перетинатися.</p> 
Загалом 30		

Оцінка результатів тесту:

29–30 балів — нема порушень когнітивних функцій

28 балів — легкі когнітивні порушення

25–27 балів — помірні когнітивні порушення

20–24 бали — легка деменція

10–19 балів — помірна деменція

< 10 балів — тяжка деменція

Рекомендована консультація лікарів-психіатрів та неврологів при наявності когнітивних порушень або деменції.

Ім'я пацієнта: _____

Дата: _____

ОЦІНКА КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ ЛІКАРЕМ ЗАГАЛЬНОЇ ПРАКТИКИ

Крок 1: Обстеження пацієнта

(якщо не вказано інше, кожне питання необхідно поставити один раз)

Ім'я та адреса для подальшого тестування пам'яті

1. «Я збираюся сказати Вам ім'я та адресу. Після того, як я їх назву, я хочу, щоб Ви повторили їх. Запам'ятайте ці ім'я та адресу, тому що я збираюся знову їх у Вас запитати через декілька хвилин: Петро Сидоренко, вул. Шевченка, 42, Вінниця» (дозволяється максимум 4 спроби).

Орієнтування у часі

2. Яка сьогодні дата? (лише чітко)

Правильно

Неправильно

Малювання годинника — використайте чистий листок

3. Будь-ласка, розмітьте всі числа, щоб указати години на циферблаті годинника (важлива правильна відстань)

4. Будь-ласка, відмітьте стрілками 10 хвилин на дванадцятку (11:10)

Інформація

5. Чи можете Ви розповісти мені щось, що сталося в новинах нещодавно? (Нещодавно = протягом останнього тижня. Якщо надається загальна відповідь, наприклад, війна, багато опадів, запитайте про деталі. Лише чітка відповідь зараховується)

Пам'ять

6. Назвіть ім'я та адресу, які я просив Вас запам'ятати

Петро

Сидоренко

вул. Шевченка

42

Вінниця

Аби отримати загальний бал, додайте кількість правильних відповідей)

Загальний бал (з 9)

Якщо пацієнт набрав 9 балів, він не має істотних когнітивних порушень і подальше тестування не потрібне.

Якщо пацієнт набрав 5–8 балів, необхідно більше інформації. Перейдіть до Кроку 2.

Якщо пацієнт набрав 0–4 бали, це свідчить про когнітивні порушення. Проведіть стандартне обстеження.

Крок 2: Опитування інформанта

Ім'я інформанта: _____ Дата: _____

Відношення інформанта до пацієнта, тобто інформант є пацієнту: _____

Наступні 6 питань стосуються того, як змінився пацієнт із часів, коли йому було краще, скажімо 5–10 років назад.

Порівняно з декількома роками раніше:

	Так	Ні	Не знаю	Немає відповіді
Чи є у пацієнта більше проблем із запам'ятовуванням подій, які відбулися останнім часом, ніж раніше?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Чи має він або вона більше проблем із запам'ятовуванням розмови через кілька днів?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Чи важче при розмові пацієнту підібрати потрібне слово або чи частіше він/вона використовує неправильні слова?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Чи важче пацієнту управляти грошима і фінансовими справами (наприклад, оплата рахунків, складання бюджету)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Чи важче пацієнту слідкувати за прийомом ліків самостійно?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Чи потрібно пацієнту більше допомоги з транспортом (приватним або громадським)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(Якщо пацієнт відчуває труднощі лише через фізичні проблеми, наприклад хвору ногу, відмітьте «ні»)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(Щоб отримати загальний бал, додайте кількість відповідей «ні», «не знаю» або «немає відповіді»)				

Загальний бал (з 6)

Якщо пацієнт набрав 0–3 бали, це свідчить про когнітивні порушення.

Проведіть стандартне обстеження.

Рекомендована консультація лікарів-психіатрів та неврологів.

3.1. МОКА-ТЕСТ. ІНСТРУКЦІЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ОЦІНКИ

1. Тест «З'єднання цифр і букв»

Дослідник інструктує випробуваного: «Будь ласка, намалюйте лінію, що йде від цифри до літери в порядку зростання. Почніть тут (вказати на цифру 1) і намалюйте лінію від цифри 1 до букви А, потім до цифри 2 і так далі. Закінчіть тут (точка Д)».

Оцінка: присвоюється 1 бал, якщо випробовуваний успішно намалює лінію таким чином: 1-А-2-Б-3-В-4-Г-5-Д без пересічення ліній.

Будь-яка помилка, яка негайно не виправлена самим піддослідним, приносить 0 балів.

2. Візуально-просторові навички (куб)

Дослідник дає інструкції, указуючи на куб: «Скопіюйте цей рисунок так точно, як зможете, на вільному місці під рисунком».

Оцінка: 1 бал присвоюється при точно виконаному малюнку:

- рисунок повинен бути тримірним;
- усі лінії намальовані;
- немає зайвих ліній;
- лінії паралельні, їх довжина однакова.

Бал не надається, якщо будь-який із перерахованих вище критеріїв не дотриманий.

3. Візуально-просторові навички (годинник)

Укажіть на праву третину вільного простору на бланку і дайте наступні інструкції: «Намалюйте годинник. Розставте всі цифри і вкажіть час: 10 хвилин на дванадцяті».

Оцінка: бали присвоюються за кожен із трьох пунктів:

- контур (1 бал): циферблат має бути круглим, допускається лише незначне викривлення (тобто легка недосконалість при замиканні кола);
- цифри (1 бал): усі цифри на годиннику мають бути представлені, не повинно бути додаткових чисел; цифри повинні стояти у правильному порядку і розміщуватися у відповідних квадрантах на циферблаті; римські цифри допускаються; цифри можуть бути розташовані поза контуром циферблата;
- стрілки (1 бал): має бути 2 стрілки, які спільно показують правильний час; годинникова стрілка повинна бути очевидно коротше, ніж хвилинна; стрілки мають бути розташовані в центрі циферблату, з їх з'єднанням близько до центру.

Бал не присвоюється, якщо будь-який з перерахованих вище критеріїв не дотриманий.

4. Назва

Починаючи зліва, указати на кожну фігуру і сказати: «Назвіть цю тварину».

Оцінка: 1 бал присвоюється для кожної з відповідей — верблюд або одnogорбий верблюд, лев, носоріг.

5. Пам'ять

Дослідник читає список із 5 слів з частотою 1 слово на секунду.

Слід дати інструкції: «Цей текст на пам'ять. Я буду читати список слів, які Ви повинні запам'ятати. Слухайте уважно. Коли я закінчу, назвіть мені всі слова, які Ви запам'ятали. Не важливо, у якому порядку Ви їх назвете».

Робіть позначку у відведеному місці для кожного слова, коли досліджуваний його називає при першій спробі.

Коли досліджуваний скаже, що він закінчив (назвав усі слова) або не може згадати більше слів, прочитайте список вдруге, дотримуючись таких указівок: «Я прочитаю ті ж самі слова вдруге. Спробуйте запам'ятати і повторити стільки слів, скільки зможете, включаючи ті слова, які Ви повторили в перший раз».

Поставте відмітку в відведеному місці для кожного слова, яке досліджуваний повторить при другій спробі.

У кінці другої спроби проінформуйте досліджуваного, що його (ii) попросять повторити ці слова: «Я попрошу Вас повторити ці слова знову в кінці тесту».

Оцінка: бали не присвоюються ні за першу, ні за другу спробу.

6. Увага

Повторення цифр. Дайте таку інструкцію: «Я назву кілька чисел і, коли закінчу, повторіть їх у точності, як я їх назвав».

Прочитайте 5 чисел послідовно з частотою 1 число на 1 секунду.

Повторення цифр назад. Дайте такі інструкції: «Я назву кілька чисел, але, коли я закінчу, Вам буде необхідно повторити їх у зворотному порядку». Прочитайте послідовність із трьох чисел з частотою 1 число за 1 секунду.

Оцінка. Присвоїти 1 балл за кожен точно повторену послідовність (N.B.: точна відповідь для зворотного рахунку 2–4–7).

Концентрація. Дослідник читає список літер із частотою 1 буква за 1 секунду, після таких інструкцій: «Я прочитаю Вам декілька букв. Кожен раз, коли я назву букву А, хлопніть рукою 1 раз. Якщо я називаю іншу букву, рукою плескати не потрібно».

Оцінка: 1 бал присвоюється, якщо немає жодної помилки, або є лише 1 помилка (помилкою вважається, якщо пацієнт плескає рукою при назві іншої літери або не плескає при назві літери А).

Серійний рахунок (100–7). Дослідник дає інструкції: «Зараз я попрошу вас від 100 відняти 7, а потім продовжувати віднімання по 7 з Вашої відповіді, поки я не скажу «стоп».

При необхідності повторіть інструкцію.

Оцінка: за даний пункт присвоюється 3 бали, 0 балів — при відсутності правильного рахунку, 1 бал — за 1 правильну відповідь, 2 бали — за 2–3 правильних відповіді, 3 бали — якщо випробовуваний дає 4 або 5 правильних відповідей.

Вважайте кожне правильне віднімання по 7, починаючи зі 100. Кожне віднімання оцінюється незалежно: якщо учасник дає неправильну відповідь, але потім продовжує точно вираховувати з цього результату по 7, дайте 1 бал за кожне точне вирахування.

Наприклад, учасник може відповідати «92–85–78–71–64», де «92» є неправильною відповіддю, але всі наступні значення віднімаються правильно.

Це 1 помилка, і за цей пункт присвоюються 3 бали.

7. Повторення фрази

Дослідник дає інструкції:

«Я прочитаю Вам речення. Повторіть його в точності, як я скажу (пауза): «Я знаю тільки одне, що Євген — це той, хто може сьогодні допомогти».

Слідом за відповіддю скажіть: «Тепер я прочитаю Вам інше речення. Повторіть його в точності, як я скажу (пауза): «Кіт завжди ховався під диваном, коли пес був у кімнаті».

Оцінка: присвоюється 1 бал за кожне правильно повторене речення. Повторення має бути точним. Уважно слухайте в пошуку помилок внаслідок пропусків слів (наприклад, пропуск «лише», «завжди») і заміни/додавання (наприклад, «Євген один, хто допоміг сьогодні»; заміщення «ховається» замість «ховався», вживання множини і т. д.).

8. Швидкість мови

Дослідник дає інструкції:

«Назвіть мені якомога більше слів, що починаються на певну букву алфавіту, яку я Вам зараз скажу. Ви можете називати будь-який вид слова, за винятком власних назв (таких як Петро або Москва), чисел або слів, які починаються з однакового звуку, але мають різні суфікси, наприклад, любов, коханець, любити.

Я зупиню вас через 1 хвилину. Ви готові?

(Пауза)

Тепер назвіть мені стільки слів, скільки зможете придумати, що починаються на букву Л. (Час 60 с). Стоп».

Оцінка: присвоюється 1 бал, якщо випробовуваний назве 11 слів або більше за 60 с. Запишіть відповіді внизу або збоку на сторінці.

9. Абстракція

Дослідник просить випробуваного пояснити:

«Скажіть, що спільного є між апельсином і бананом».

Якщо пацієнт відповідає конкретним чином, скажіть ще лише 1 раз:

«Назвіть, чим вони схожі».

Якщо випробуваний не дає правильної відповіді (фрукт), скажіть: «Так, а ще вони обидва — фрукти».

Не давайте ніяких інших інструкцій або пояснень.

Після пробної спроби попросіть: «А тепер скажіть, що спільного між потягом і велосипедом». Після відповіді дайте друге завдання, запитавши: «Тепер скажіть, що спільного між лінійкою і годинами».

Не давайте ніяких інших інструкцій або підказок.

Оцінка: враховуються тільки 2 останні пари слів.

Дається 1 бал за кожну правильну відповідь.

Правильними вважаються наступні відповіді: потяг, велосипед — засоби пересування, засоби для подорожі, на обох можна їздити; лінійка, годинник — вимірювальні інструменти, використовуються для вимірювання.

Не вважаються правильними відповіді: потяг, велосипед — у них є колеса; лінійка, годинник — на них є числа.

10. Відстрочене відтворення

Дослідник дає інструкції: «Я раніше читав Вам декілька слів і просив Вас їх запам'ятати. Назвіть мені стільки слів, скільки можете згадати».

Робіть позначку за кожне правильно назване без підказки слово в спеціально відведеному місці.

Оцінка: присвоюється 1 бал за кожне назване слово без будь-яких підказок.

За бажанням після відстроченої спроби згадати слова без підказки дайте випробуваному підказку у вигляді семантичного категоріального ключа для кожного неназваного слова.

Зробіть позначку в спеціально відведеному місці, якщо випробуваний згадав слово за допомогою категоріальної підказки або підказки множинного вибору. Підкажіть таким чином усі слова, які випробуваний не назвав.

Якщо випробуваний не назвав слово після категоріальної підказки, слід дати йому/їй підказку у формі множинного вибору, використовуючи такі інструкції: «Яке із слів, на вашу думку, було названо: ніс, обличчя або рука?». Використовуйте такі категоріальні підказки та/або підказки множинного вибору для кожного слова:

- обличчя: категоріальна підказка — частина тіла, множинний вибір — ніс, обличчя, рука;
- оксамит: категоріальна підказка — тип тканини, множинний вибір — бавовна, оксамит;

- церква: категоріальна підказка — тип будівлі, множинний вибір — церква, школа, лікарня;
- фіалка: категоріальна підказка — тип квітки, множинний вибір — троянда, тюльпан, фіалка;
- червоний: категоріальна підказка — колір; множинний вибір — червоний, синій, зелений.

Оцінка: за відтворення слів із підказкою бали не присвоюються. Підказки використовуються лише для інформаційних клінічних цілей і можуть дати інтерпретатору тесту додаткову інформацію про тип порушення пам'яті.

При порушенні пам'яті внаслідок порушення вилучення виконання тесту поліпшується за допомогою підказки.

При порушеннях пам'яті внаслідок порушення кодування виконання тесту після підказки не покращується.

11. Орієнтація

Дослідник дає інструкції: «Назвіть мені сьогоднішню дату». Якщо випробуваний не дає повну відповідь, то дайте відповідну підказку: «Назвіть рік, місяць, число і день тижня». Потім скажіть: «А тепер назвіть мені дане місце і місто, у якому воно знаходиться».

Оцінка: присвоюється 1 бал за кожен правильно названий пункт. Випробуваний повинен назвати точні дату і місце (назва лікарні, клініки, поліклініки). Бал не присвоюється, якщо пацієнт робить помилку в дні тижня або числі.

Оцінка результатів тесту в цілому:

Загальний бал: підсумовуються всі бали в правій колонці. Додати 1 бал, якщо у пацієнта 12 років освіти або менше, до можливого максимуму 30 балів. Остаточний загальний бал 26 і більше вважається нормальним.

При результаті тесту ≤ 25 балів рекомендована консультація лікарів-психіатрів та неврологів.

МОНРЕАЛЬСЬКИЙ КОГНІТИВНИЙ ТЕСТ (МОСА)

Ім'я: _____
 Освіта: _____ Дата народження: _____
 Стать: _____ ДАТА: _____

<p>ЗОРОВО-КОНСТРУКТИВНІ / ВИКОНАВЧИ НАВИЧКИ</p> <p style="text-align: center;">[]</p>	<p>Скопіюйте куб</p> <p style="text-align: center;">[]</p>	<p>Намалюйте ГОДИННИК (10 хвилин на дванадцяті) (3 бали)</p> <p style="text-align: center;">[] [] []</p> <p style="text-align: center;">Контур Цифри Стрілки</p>	<p>БАЛИ:</p> <p style="text-align: right;">___/5</p>																	
НАЗВИ																				
<p style="text-align: center;">[]</p>	<p style="text-align: center;">[]</p>	<p style="text-align: center;">[]</p>	___/3																	
<p>ПАМ'ЯТЬ</p> <p>Прочитайте список слів. Обстежуваний повинен їх повторити. Зробіть дві спроби, навіть якщо обстежуваний повторив усі слова після першої спроби. Перепитайте слова через 5 хвилин.</p>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td></td> <td>ОБЛИЧЧЯ</td> <td>ОКСАМИТ</td> <td>ШКОЛА</td> <td>РОМАШКА</td> <td>ЧЕРВОНІЙ</td> </tr> <tr> <td>1 спроба</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>2 спроба</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>		ОБЛИЧЧЯ	ОКСАМИТ	ШКОЛА	РОМАШКА	ЧЕРВОНІЙ	1 спроба						2 спроба						<p>Бали не додаються</p>
	ОБЛИЧЧЯ	ОКСАМИТ	ШКОЛА	РОМАШКА	ЧЕРВОНІЙ															
1 спроба																				
2 спроба																				
<p>УВАГА</p> <p>Прочитайте список цифр (1 цифра/сек)</p>	<p>Обстежуваний повинен повторити їх у такому ж порядку [] 2 1 8 5 4</p> <p>Обстежуваний повинен повторити їх у зворотному порядку [] 7 4 2</p>		___/2																	
<p>Прочитайте список букв. Обстежуваний повинен вдарити долонею по столу кожен раз при проголошенні букви А. [] Ф Б А С М Н А А Ж К Л Б А Ф А К Д Е А А А Ж А М О Ф А А Б</p> <p style="text-align: right;">Бали не додаються, якщо є дві або більше помилок. ___/1</p>																				
<p>Серійне віднімання 7 починаючи зі 100. [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65</p> <p style="text-align: right;">4 або 5 правильних віднімань: 3 бали, 2 або 3 прав. відн.: 2 бали, 1 прав. відн.: 1 бал, 0 прав. відн.: 0 балів ___/3</p>																				
<p>МОВА</p>	<p>Повторіть: Я упевнений в одному, тільки Євген - це той, хто може сьогодні допомогти []</p> <p>Кіт завжди ховався під диваном, коли пес був у кімнаті []</p> <p>Вербальна швидкість / Назвати за одну хвилину максимальну кількість слів, що починаються з букви Н [] _____ (N ≥ 11 слів) ___/1</p>																			
<p>АБСТРАКЦІЯ</p>	<p>Спільне між словами, наприклад, яблуко і апельсин = фрукти [] поїзд і велосипед [] лінійка й годинник [] ___/2</p>																			
<p>ВІДКЛАДЕНЕ ПОВТОРЕННЯ</p>	<p>Повторені слова БЕЗ ПІДКАЗКИ</p> <p style="text-align: center;">[]</p>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>ОБЛИЧЧЯ</td> <td>ОКСАМИТ</td> <td>ШКОЛА</td> <td>РОМАШКА</td> <td>ЧЕРВОНІЙ</td> </tr> <tr> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> </tr> </table>	ОБЛИЧЧЯ	ОКСАМИТ	ШКОЛА	РОМАШКА	ЧЕРВОНІЙ	[]	[]	[]	[]	[]	<p>Бали присуджуються тільки за названі слова без підказок</p> <p style="text-align: right;">___/5</p>							
ОБЛИЧЧЯ	ОКСАМИТ	ШКОЛА	РОМАШКА	ЧЕРВОНІЙ																
[]	[]	[]	[]	[]																
<p>ОПЦІЙНО</p>	<p>Категоріальна підказка</p> <p>Список слів для вибору</p>																			
<p>ОРІЄНТАЦІЯ</p>	<p>[] Дата [] Місяць [] Рік [] День тижня [] Місце [] Місто</p> <p style="text-align: right;">___/6</p>																			

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Коберская Н.Н. Болезнь Альцгеймера: новые критерии диагностики и терапевтические аспекты в зависимости от стадии болезни. Медицинский совет. 2017;10: 18–24.
2. Коваль С.М., Мисниченко О.В. Артеріальна гіпертензія і цереброваскулярні ураження: епідеміологічні, клінічні, терапевтичні та профілактичні аспекти (огляд літератури та сучасних рекомендацій). Артеріальна гіпертензія. 2020; 1 (13): 10–19. Doi: 10.22141/2224–1485.13.1.2020.197889.
3. Коваль С.М., Снігурська І.О. Сучасна стратегія антигіпертензивного лікування артеріальної гіпертензії і профілактики її ускладнень у світлі нових Європейських рекомендацій 2018 року. Раціональна фармакотерапія. 2019; 1–2 (50–51): 11–18.
4. Міжнародна класифікація хвороб (МКХ-10). Психічні розлади і розлади поведінки. Деменція (F01–03) — 1993.
5. Справочник по формулированию клинического диагноза болезней нервной системы. Под ред. О.С. Левина, В.Н. Штока. — 3-е изд. перераб. и доп. — Москва: ООО «Медицинское информационное агенство», 2019. 520 с.
6. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) та паліативної медичної допомоги. Деменція. Наказ МОЗ від 19.07.2016 №736: 64 с.
7. Basigalupo I, Mayera F, Lacorte E, Di Pucchio A, Marzolinia F, Canevelli M, Di Fiandrac T, Vanacorea N. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Prevalence of Dementia in Europe: Estimates from the Highest-Quality Studies Adopting the DSM IV Diagnostic Criteria. *Journal of Alzheimer's Disease* 2018; 66: 1471–1481. Doi 10.3233/JAD-180416.
8. Bleckwenn M, Kleinedam L, Wagner M, Jessen F, Weyerer S, Werle J, Wiese B, Luhmann D, Posselt T, König H-H, Bretschneider C, Mutsch E, Weeg D, Fuchs A, Pentzek M, Luck T, Riedel-Heller S G, Maier W, Scherer M. Impact of coronary heart disease on cognitive decline in Alzheimer's disease: a prospective longitudinal cohort study in primary care *Br J Gen Pract* 2016; Doi: <https://doi.org/10.3399/bjgp16X688813>.
9. Cannon JA, Moffitt P, Perez-Moreno AC, Walters MR, Broomfield NM, McMurray JJV, Quinn TJ. Cognitive Impairment and Heart Failure: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Card Fail.* 2017 Jun; 23(6): 464–475. doi: 10.1016/j.cardfail. 2017.04.007.
10. Deckers K, Schievink SHJ, Rodriguez MMF, van Oostenbrugge RJ, van Boxtel MPJ, Verhey FRJ, et al. Coronary heart disease and risk for cognitive impairment or dementia: Systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2017, 12(9): e0184244. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184244>.
11. de Simone G, Coca A. Target organ damage, cardiovascular disease risk, and clinical evaluation of the hypertensive patient. In: *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. Third edition* (Ed. by: A J Camm, Th F Luscher, G Mauer, P W Serruys), Oxford University Press, 2019: 2401–2410.
12. Diener H-C. Heart and the brain. In: *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. Third edition* (Ed. by: A J Camm, Th F Luscher, G Mauer, P W Serruys), Oxford University Press, 2029: 953–978.
13. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension *European Heart Journal* (2018) 39, 3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
14. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016; 37: 2893–2962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
15. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal* (2019) 00, 1–7. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
16. Gong L. et al. Shanghai Trial of Nifedipine in the Elderly (STONE). *J ypertens* 1996; 14: 1237–1245.
17. Iadecola C, Yaffe K, Biller J, Bratzke LC, Faraci FM, Gorelick PB, Gulati M, Kamel H, Knopman DS, Launer LJ, Saczynski JS, Seshadri S, Zeki AI, Hazzouri A; American Heart Association Council on Hypertension; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council. Impact of hypertension on cognitive function: a scientific statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2016; 68: 67–94.
18. Jacobs V, Cutler MJ, Day JD, Bunch TJ. Atrial fibrillation and dementia. *Trends Cardiovasc Med*. 2015; 25: 44–51.
19. Koval S.M., Snihorska I.O., Starchenko T.G., Penkova M. Yu., Mysnychenko O.V., Yushko K.O., Lytvynova O.M., Vysotska O., Berezin A.E. Efficacy of fixed dose of triple combination of perindopril-indapamide-amlodipine

- in obese patients with moderate-to-severe arterial hypertension: an open-label 6-month study *Biomedical Research and Therapy* -2019, Volume & Issue : Vol 6 No 11 (2019) Page No.: 3501–3512 Doi : 10.15419/bmrat.v6i11.578 Published on: 2019–11–30.
20. Leys D, Henon H, Mackowiak- Cordoliani MA, Pasquier F. Poststroke dementia. *Lancet Neurol.* 2005; 4: 752.
 21. Marpillat L.N., Macquin-Mavier I., Tropeano A.I., Bachoud-Levi A.C., Maison P. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J. Hypertens.* 2013; 31: 1073–1082.
 22. Monios E., Koroboki E., Vemmos K. Blood pressure management in acute stroke. In: *Manual of Hypertension of the European Society of Hypertension* (Ed. by: G. Mancia, G. Grassi, K.P. Tsioufis, A.F. Dominiczak, E. Agabiti Rosei), 2019: 479–486.
 23. Nichols E., Szeke C.E.I., Vollset S.E., Abbasi N., Abd-Allah F., Abdela J., Aichour M.T.E. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019; 18: 88–106.
 24. Norton S., Matthews F.E., Barnes D.E., Yaffe K., Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol.* 2014; 13(8): 788–94. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70136-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70136-X) PMID: 25030513.
 25. Ponjoan A., Garre-Olmo J., Blanch J., Fages S., Alves-Cabrato L., Martí-Lluch R., Comas-Cufí M., Parramon D., Garcia-Gil M., Ramos R. Epidemiology of dementia: prevalence and incidence estimates using validated electronic health records from primary care. *Clinical Epidemiology.* 2019; 11 217–228.
 26. Smith E.E., Saposnik G., Jan Biessels G., Doubal F.N., Fornage M., Gorelick P.B., Greenberg S.M., Higashida R.T., Kasner S.E., Seshadri S.; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Functional Genomics and Translational Biology; and Council on Hypertension. Prevention of stroke in patients with silent cerebrovascular disease. *Stroke.* 2017; 48: 44–71.
 27. Staessen J. et al, for the Systolic Hypertension in Europe (Syst_Eur) Trial Investigators. Randomised doubleblind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet.* 1997; 350: 757–764.
 28. The PROGRESS Collaborative Group. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med.* 2003; 163: 1069–75.
 29. Tsoi K.K., Chan J.Y., Hirai H.W., Wong S.Y., Kwok T.C. Cognitive tests to detect dementia: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2015; 175: 1450–1458.
 30. World Health Organization. *World health report 2003: shaping the future.* Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2003.

АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ І КОГНІТИВНА ДИСФУНКЦІЯ

ШАЛІМОВА Г.С.

Серед судинних факторів ризику артеріальна гіпертензія (АГ) є головним фактором когнітивних порушень. На АГ хворіє близько 1 мільярда людей у всьому світі. Мозок є одним із головних органів-мішеней, уражених гіпертонією. Таким чином, виключаючи вік, АГ є найважливішим фактором ризику мозково-судинної патології, що призводить до інсульту та деменції. Шкідливий вплив АГ на когнітивну функцію було визнано щонайменше з 1960-х років, коли дослідження психомоторної швидкості диспетчерів повітряного руху та пілотів продемонструвало зниження працездатності людей з гіпертонічною хворобою (ГХ). Наявність АГ асоціювалася зі зменшеними абстрактними міркуваннями, уповільненням швидкості розумової обробки і, рідше, дефіцитом пам'яті.

Зв'язок між високим артеріальним тиском (АТ) і розладами когнітивних функцій у літніх пацієнтів встановлена в низці епідеміологічних досліджень. Доведено, що підвищення АТ у літніх людей призводить до погіршення пізнавальної функції і розвитку деменції. Установлено прямий зв'язок між рівнем систолічного АТ (САТ) у середньому віці і високим ризиком когнітивних розладів у похилому віці. Підвищення САТ на кожні 10 мм рт. ст. збільшує ризик розвитку помірних когнітивних порушень на 7%, а тяжких когнітивних порушень — на 9%.

ВПЛИВ АГ НА ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНИЙ АПАРАТ

Церебральна судинна система є основною мішенню впливу АГ на мозок. Більшість змін судин, викликаних гіпертонією, спричиняють когнітивні порушення, призводячи до гіпоперфузії, ішемічного та геморагічного інсульту, а також травми білої речовини.

АГ призводить до зміни структури судинної стінки великих, середніх та малих мозкових судин (артеріол, капілярів та венул). На різних рівнях цереброваскулярного дерева клітини ендотелію та гладкої мускулатури тісно пов'язані з клітинами мозку (астроцитами, нейронами, мікроглією) та периваскулярними клітинами, що входять до нервово-судинного відділу.

АГ сприяє розвитку атеросклерозу як позачерепної, так і внутрішньочерепної артерій, що живлять головний мозок, та прискорює прогресування внутрішньочерепного атеросклерозу.

Гіпертрофічне ремоделювання складається з гіпертрофії клітин гладкої мускулатури, що призводить до збільшення площі поперечного перерізу артеріальної або артеріолярної стінки та зменшення просвіту судини. Внутрішнє ремоделювання — це перебудова стінки судини, що призводить до зменшення просвіту діаметру судин. Обидві зазначені форми реконструкції спостерігаються в мозкових артеріях та артеріолах в експериментальних моделях АГ. Хронічна гіпертензія також викликає відкладення колагену, фібронектину та фрагментації еластину на стінках судин, що призводить до підвищеної жорсткості великих мозкових артерій. У менших артеріолах внаслідок порушення гематоенцефалічного бар'єру може виникнути запальна реакція, пов'язана з продукцією реактивних видів кисню та протеази. Збільшення жорсткості аорти та великих артерій сприяє виникненню цереброваскулярних подій та помірного судинного когнітивного дефіциту.

Крім того, АГ спричиняє типові зміни в малих артеріях і артеріолах, що постачають білу речовину підкіркових та базальних гангліїв, унаслідок чого хвороби дрібних судин є головною причиною лакунарних інсультів і пошкодження білої півкулі головного мозку. Ці підкіркові судини можуть бути більш вразливими до спричинених АГ механічних навантажень. Типовим патологічним

субстратом гіпертонічного когнітивного дефіциту є артеріолосклероз, який характеризується втратою гладком'язових клітин, відкладеннями фіброгіалінового матеріалу, звуженням просвіту та потовщенням стінки судин (ліпогіалінозом). У більш запущених випадках фібриноїдний некроз стінок судин призводить до розриву судин і крововиливу.

При АГ та під час старіння організму відбувається втрата мікросудин, що разом із реконструкцією судин і зростанням їх жорсткості сприяє пов'язаному з АГ прогресивному зменшенню мозкового кровотоку в спокої.

Ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС) та ангіотензин II є ключовими детермінантами структурних змін під час АГ. Вплив на РААС є головною терапевтичною метою у пацієнтів з есенціальною гіпертензією, проте механізми активації РААС залишаються не до кінця встановленими. Ангіотензин II пов'язаний з композицією бляшок та їх нестабільністю, що може лежати в основі впливу гіпертонії на прогресування атеросклерозу. Внутрішньочерепний атеросклероз також може сприяти розвитку хвороби Альцгеймера. Гіпоперфузія, спричинена артеріальним стенозом, може призвести до зменшення кліренсу амілоїду- β та збільшення його продукції шляхом активації β -секретази (протеази, що бере участь у розщепленні амілоїду- β від білка амілоїдного попередника). У свою чергу, амілоїд- β може сприяти атеросклерозу шляхом індукування запалення, ендотеліальної дисфункції та окиснювального стресу. Ангіотензин II може також викликати внутрішнє та гіпертрофічне ремоделювання судин.

Таким чином, АГ здійснює значний вплив на функцію головного мозку, порушуючи основні фактори, що регулюють мозковий кровообіг (ендотеліальні механізми, нервово-судинний зв'язок та ауторегуляцію).

КОГНІТИВНІ ПОРУШЕННЯ: ВИЗНАЧЕННЯ, СКЛАДОВІ, ХАРАКТЕРНІ РИСИ

Під когнітивними функціями розуміють найскладніші функції головного мозку, за допомогою яких здійснюється процес раціонального пізнання світу і забезпечується цілеспрямована взаємодія з ним.

Даний процес включає чотири основні взаємодіючі компоненти:

1. Сприйняття інформації — гнозис.
2. Обробка та аналіз інформації, які включають довільну увагу.
3. Спілкування, запам'ятовування і зберігання інформації — пам'ять.
4. Обмін інформацією, побудова і виконання програми дій — праксис.

Когнітивні порушення являють собою порушення однієї або декількох когнітивних функцій (пам'яті, праксису, гнозису, мови, регуляції виробничої діяльності) у результаті яких-небудь захворювань, включаючи АГ.

Когнітивні порушення у хворих на АГ проявляються у вигляді погіршення пам'яті та уваги, уповільнення мислення, зниження ініціативи, активності, коливання настрою, інколи збудження і агресії. Можливий також розвиток судинної деменції. Порушення пам'яті, насамперед, проявляється при навчанні: можуть бути ускладнені запам'ятовування слів, візуальної інформації, набуття нових рухових навичок. Страждає довільне і мимовільне запам'ятовування. Семантична пам'ять (пам'ять на значення) залишається збереженою. В основному страждає активне відтворення матеріалу. На більш пізніх стадіях розвивається порушення абстрактного мислення і судження. Вогнищеві порушення вищих кіркових функцій (афазія, аграфія, апраксія, акалькулія), як правило, не розвиваються, що типово для когнітивних розладів підкіркового типу. Лише при тяжкій деменції можлива поява зазначеної грубої симптоматики.

КЛАСИФІКАЦІЯ КОГНІТИВНИХ РОЗЛАДІВ

Сучасна класифікація когнітивних розладів поділяє їх на:

- легкі (збереження можливості жити самостійно);
- помірні (необхідний певний ступінь догляду);
- виражені порушення, тобто деменцію (хворий повністю безпорадний у побуті).

У більшості пацієнтів з помірними когнітивними порушеннями через деякий час розвивається деменція — крайній ступінь зниження вищих психічних функцій у результаті ураження мозку. При деменції порушення мають комплексний характер: дефект не обмежений якоюсь однією когнітивною сферою, а виявляється при дослідженні декількох або всіх вищих мозкових функцій. Незважаючи на те, що багато людей з деменцією зберігають позитивні риси особистості, при погіршенні свого стану вони можуть відчувати такі проблеми (як окремі, так і в сукупності): зниження швидкісних характеристик та продуктивності мислення, втрата пам'яті, порушення орієнтації, погіршення мови, зміна особистості, труднощі в повсякденній діяльності, некогнітивні прояви (апатія, депресія або психоз) і нехарактерна поведінка (порушення сну, агресія або розгальмована статевая поведінка).

Деменція поділяється на нейродегенеративні захворювання, судинну деменцію та змішані варіанти. Хвороба Альцгеймера, будучи найпоширенішою нейродегенеративною формою деменції, складає приблизно 65% усіх випадків деменції у білій популяції. Судинна деменція — другий за поширеністю тип деменції, що становить від 15 до 20% усіх випадків деменції. Слід зазначити, що «судинна деменція» — це концепція, а не нозологічна сутність. Вона охоплює різноманітні стани та механізми деменції, включаючи ішемічні, ішемічно-гіпоксичні або геморагічні ураження мозку внаслідок цереброваскулярних захворювань та серцево-судинних змін.

Хоча більшість деменцій є первинними нейродегенеративними захворюваннями з невідомою причиною, останні дослідження показали, що цереброваскулярні захворювання та мікроскопічні ураження судин часто зустрічаються у пацієнтів, уражених цими станами. Крім того, показано, що цереброваскулярні захворювання пов'язані з більш серйозним когнітивним зниженням при хворобі Альцгеймера, яка є найпоширенішою причиною деменції.

Розвитку деменції передують малосимптомне ураження головного мозку, яке проявляється помірними когнітивними порушеннями і феноменом «німих» лакун і (або) лейкоареозом за даними МРТ. До цього часу у план обстеження пацієнтів з АГ не входить оцінка стану головного мозку, яка б дала можливість виявити помірні когнітивні порушення. Тому в клінічній практиці лікар констатує його ураження вже на етапі розвитку виражених когнітивних порушень, у тому числі деменції.

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ДЕМЕНЦІЇ

Збільшення тривалості життя, що спостерігається в усьому світі, призводить до зростання поширеності когнітивного зниження та деменції. У 2000 році кількість людей із деменцією у всьому світі оцінювалася приблизно у 25 мільйонів, що відповідає 6,1% населення 65 років і старше та 0,5% населення у всьому світі. Майже 60% всіх дементних осіб були жінками. Прогнозується, що кількість людей похилого віку з тяжким когнітивним дефіцитом зросте до 63 мільйонів у 2030 році та до 114 мільйонів у 2050 році. Через масштабність ураження деменція являє собою гостру медичну, соціальну та економічну проблему.

Когнітивний спад є частиною природної історії старіння мозку. Когнітивний спад може набувати різних форм залежно від тяжкості процесу: від фізіологічного когнітивного старіння та легкого когнітивного порушення (когнітивне зниження, яке більше, ніж очікувалося, для віку та освіти людини, однак не впливає на повсякденну життєдіяльність пацієнтів) до деменції (стан, при якому когнітивні порушення впливають на діяльність у щоденному житті). У багатьох пацієнтів із легким когнітивним дефіцитом спостерігаються незначні гістопатологічні ознаки хвороби Альцгеймера, а більше половини з них прогресують до розгорнутої картини хвороби Альцгеймера.

ГІПЕРТОНІЯ ТА ХВОРОБА АЛЬЦГЕЙМЕРА

АГ є важливим фактором судинного ризику і може впливати на ризик виникнення не лише легкого когнітивного дефіциту, але і деменції внаслідок хвороби Альцгеймера.

Дослідження асоціацій між підвищеним АТ та ризиком клінічно діагностованої хвороби Альцгеймера ускладнено низкою факторів, і тому їх асоціації залишаються недостатньо вивченими.

Кілька епідеміологічних та клінічних патологічних досліджень повідомили про зв'язок між гіпертонією та хворобою Альцгеймера. Проте слід відзначити їх суперечливі результати. Зокрема, низка проведених досліджень показала, що більш високі показники АТ у віці від 65 до 70 років підвищують ризик розвитку хвороби Альцгеймера. У той же час у дорослих людей нижчий показник САТ пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку хвороби Альцгеймера, тоді як більш високий рівень діастолічного АТ може знижувати її ризик. Однак викликом інтерпретації взаємозв'язку між ГХ та хворобою Альцгеймера є суттєве відставання від початку дослідження гіпертензії до часу патологічного діагностування хвороби Альцгеймера. Зростаюча доступність амілоїдних ПЕТ зображень та структурної МРТ сприятиме покращенню розуміння ролі АГ у патології мозку *in vivo*.

ОЦІНКА ТЯЖКОСТІ КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ

Для оцінки наявності та тяжкості когнітивних порушень застосовуються як кількісні нейропсихологічні методики, так і клінічні шкали, за допомогою яких виявляють когнітивні та інші симптоми деменції. Разом із тим існують клінічні методи діагностики когнітивних порушень, які застосовуються у повсякденній практиці, і в основному спрямовані на діагностику більш тяжких порушень когнітивних функцій (переважно, деменції).

Повне нейропсихологічне дослідження дозволяє виявити клінічні особливості когнітивних порушень із метою розробки критеріїв включення пацієнтів у клінічні дослідження і визначення динаміки їхнього стану у процесі проведення клінічного дослідження. У той же час розлади тривожно-депресивного спектра можуть бути причиною суб'єктивної забудькуватості, що вимагає проведення диференціальної діагностики з істинними когнітивними порушеннями. Грамотне використання нейропсихологічного дослідження когнітивних функцій дозволяє застосовувати результати оцінки когнітивних функцій як критерії ефективності терапевтичного втручання.

Найчастіше використовуються такі клінічні тести: коротка оцінка психічного статусу MMSE (Mini-Mental State Examination-MMSE), тест малювання годинника, тест запам'ятовування п'яти слів, батарея тестів для оцінки лобної дисфункції — FAB (Frontal Assessment Battery). Недоліком зазначених методик є їх низька чутливість. Дані тести добре зарекомендували себе в діагностиці деменції, але є менш надійним інструментом для діагностики легких та помірних когнітивних порушень.

У повсякденній клінічній практиці широке застосування знайшла Монреальська шкала когнітивних функцій («Мокатест»), яка містить спрощений варіант тесту зв'язку чисел і букв, тест літеральних асоціацій, тест малювання годинника, інші тести на увагу і керуючі функції, а також оцінку пам'яті, орієнтування та ін. Незважаючи на те, що ця методика є відносно простою, займає не більше 10–15 хв, у той же час вона є високочутливою щодо виявлення судинних когнітивних порушень і може використовуватися лікарями первинної ланки.

Нейропсихологічні тести вимірюють когнітивні функції незалежно від медичного діагнозу суб'єкта тестування. У таблиці 1 зазначені когнітивні домени і наводяться приклади тестів, які можуть бути використані для вивчення цих доменів. Різні тести використовуються для дітей, підлітків, дорослих різних вікових груп. Кожен специфічний тест має свої слабкі та сильні сторони, але схожі когнітивні процеси вимірюються тестами з ідентичними принципами.

При виборі нейропсихологічних тестів необхідно враховувати вік пацієнта. Деякі тести були спеціально розроблені для дослідження порушення розвитку у дітей та підлітків, тоді як інші тести націлені на роботу з суб'єктами середнього віку і літніми людьми. Більше того, на вибір характеристик і форми нейропсихологічного тестування впливає той когнітивний домен, який потрібно оцінити. Для вивчення домену пам'яті тести вимагають від пацієнта запам'ятовування чисел, слів, зображень або коротких сегментів інформації, які необхідно згадати після тривалого або короткого періоду часу або вибрати з маси інших прикладів.

Вищі когнітивні процеси, такі як планування, самооцінка, перемикання між задачами та пригнічення відповіді, групуються під визначенням виконавчих функцій. Виконавчі функції

вивчаються шляхом застосування завдань, які є новими для суб'єкта або вимагають контролюваної (на відміну від автоматичної) обробки (наприклад, планування маршруту на карті, дотримуючись певних правил). Увага і швидкість обробки інформації зазвичай вивчається за допомогою тестів швидкості реакції чи інших завдань, обмежених за часом виконання, що вимагає від суб'єкта дослідження генерувати відповіді якнайшвидше. Якщо такі задачі повинні виконуватися протягом тривалого періоду часу, вони зачіпають концентрацію (тривалу увагу).

У вербальному домені вивчають розуміння, формування мови, називання картинок вголос і повторення, а також читання і написання. Практис і моторні функції вивчаються з використанням завдань, які вимагають від суб'єкта виконання дій за вербальними командами (наприклад, «покажіть мені, як ви чистите зуби») або за тестами малювання, такими як вільне малювання або копіювання оригіналу. Сприйняття в більшості випадків вимірюється за допомогою візуальних завдань, у яких пацієнтам демонструються зображення об'єктів, що часто зустрічаються або незнайомих, при цьому зображення можуть нашаровуватися одне на одне або бути представленими під незвичайними кутами зору для діагностики агнозії.

Таблиця 1

Основні нейрофізіологічні тести для визначення когнітивних порушень
(Kessels RPC, Brands AMA. Neuropsychological assessment, 2009)

Когнітивний домен	Короткий опис домену	Нейропсихологічні тести
Пам'ять і навчання	Здатність сприймати нову інформацію, зберігати інформацію тривалий термін і отримувати попередньо збережену інформацію	Тест Рея (RAVLT), каліфорнійський тест (CVLT-II), шкала пам'яті Векслера (WMS-IV), тест на місцезнаходження (LLT-R)
Виконавчі функції	Оновлення (короткочасна пам'ять), планування, контроль, зміна і пригнічення поведінкових реакцій	Тест лондонської вежі (TOL), тест побудови маршруту (TMT), Вісконсинський тест сортування карт (WCST), тест Струпа (ST)
Увага і швидкість обробки інформації	Вибір доречної інформації, багатозадачність, підтримка стану пильності і «ментальної швидкості», з якої відбувається обробка інформації	Тест символічних цифр (SDMT), тест серійних додатків (PASAT)
Практис і моторна функція	Когнітивні процеси, які складають основу базових моторних функцій і складних дій	Тест Рея-Остерріца (RCFT), тест візуально-моторної інтеграції Біра-Буктеніца (VMI)
Вербальна функція	Навички комунікації, сприйняття інформації та вербального самовираження	Бостонська батарея діагностики афазії (BDAE), тест вербальної здібності (VFT)
Сприйняття	Обробка візуальної, звукової і тактильної інформації низького і високого порядку	Тест на кольорову сліпоту Ішіхара, батарея сприйняття візуальних об'єктів (VOSP), тест зорової ретенції Бентона (BVRT)
Загальна когнітивна здатність	Скринінг щодо загального когнітивного зниження, незалежно від окремих когнітивних доменів; інтелект	Мала шкала визначення ментального статусу (MMSE), Кембриджське когнітивне обстеження (CAMCOG-R), Монреальський опитувальник (MoCA), шкала Векслера для визначення інтелекту у дорослих (WAIS-IV)

Враховуючи результати низки клінічних досліджень, когнітивні тести є найбільш чутливими до зміни пізнання протягом життєвого шляху, і тому залишаються основними у визначенні когнітивних порушень. Проте через непослідовність когнітивних розладів, що має місце при прогресуванні АГ, важко визначити, які саме нейропсихологічні тести є найбільш чутливими до когнітивних змін у гіпертоніків.

ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКА КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ АГ

Першочерговим завданням ведення пацієнтів з АГ і когнітивними розладами є адекватна корекція АГ і досягнення цільових рівнів АТ. При лікуванні АГ досягнення цільових рівнів АТ у пацієнтів є обов'язковим, а темпи його зниження залежать від початкових цифр АТ у конкретного хворого, тривалості та тяжкості АГ і супутніх захворювань. Швидкі темпи зниження АГ при наявності КД можуть супроводжуватися явищами гіпоперфузії головного мозку, особливо у пацієнтів похилого віку.

Низка проведених досліджень показала сприятливий вплив антигіпертензивної терапії на когнітивний статус хворих на АГ. Зокрема, у дослідженні Syst-Eur була продемонстрована можливість попередження розвитку деменції при лікуванні АГ дигідропіридиновим антагоністом кальцію нітрендипіном. У дослідженні взяли участь близько трьох тисяч пацієнтів старше 60 років з ізольованою систолічною гіпертензією і без ознак деменції. Отримані дані свідчили, що при застосуванні антигіпертензивної терапії нітрендипіном ризику розвитку деменції альцгеймерівського типу зменшився на 55%.

У дослідженні PROGRESS лікування АГ комбінацією інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту периндоприлу з тіазидоподібним діуретиком індапамідом продемонструвало виражений профілактичний ефект щодо розвитку когнітивних розладів.

Позитивний вплив антигіпертензивної терапії на попередження розвитку і прогресування КД був підтверджений і в інших дослідженнях із застосуванням лозартану, бісопрололу, метопрололу сукцинату, моксонідину, фозиноприлу і атенололу.

Протективний вплив антигіпертензивної терапії на когнітивні функції безпосередньо залежить від раннього початку, тривалості та регулярності лікування АГ, а не тільки від вибору препарату конкретного класу.

Слід зазначити, що проведені дослідження оцінювали когнітивні порушення переважно на підставі змін білої речовини. Проте когнітивний спад більш тісно пов'язаний зі змінами сірої речовини, ніж зі змінами білої речовини. На жаль, на даний час немає доказів того, що лікування АГ зменшує прогресування змін сірої речовини (принаймні в короткотермінових спостереженнях). Продовження атрофії внаслідок успішного зниження АТ стимулює проведення подальших досліджень для тестування гіпотези про те, що АГ може безпосередньо впливати на мозок через фактори, які не опосередковуються підвищенням АТ, і з самого початку може бути захворюванням головного мозку і судинної оболонки.

Таким чином, потрібні подальші дослідження з більш тривалим терміном спостереження, щоб визначити, чи адекватне лікування АГ вплине на зміни сірої речовини.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вахнина Н. В. Когнитивные нарушения Медицинский совет, 2015; 5: 14–21.
2. Верткин А. Л. Коморбидный пациент. Руководство для практических врачей. М.: Эксмо, 2015. 84 с.
3. Гинард К. Н. Когда одно мешает другому — коморбидность на злобе дня. Новая медицина тысячелетия, 2012; 6: 22–24.
4. Калинина А. М. и др. Артериальная гипертензия в реальной практике здравоохранения: что показывают результаты диспансеризации. Артериальная гипертензия, 2017; 1: 6–16.
5. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации под руководством И. Н. Денисова. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(6). — С. 5–56.
6. Оганов Р. Г. Сосудистая коморбидность: общие подходы к профилактике и лечению. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015; 11(1): 4–7.
7. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) та паліативної медичної допомоги «Деменція». Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 19.07.2016 №736.
8. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal (2018) 00, 1–98. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
9. Fuster V., Kelly B.B., Vedanthan R. Global cardiovascular health: urgent need for an intersectoral approach. J Am Coll Cardiol. 2011; 58(12): 1208–10.
10. Gąsecki D., Kwarciany M., Nyka W., Narkiewicz K. Hypertension, Brain Damage and Cognitive Decline. Curr Hypertens Rep (2013) 15: 547–558.
11. Global status report on noncommunicable diseases 2014. Attaining the nine global noncommunicable diseases targets; a shared responsibility» WHO, 2014.
12. Gottesman R.F., Schneider A.L., Albert M. et al. Midlife hypertension and 20-year cognitive change: the Atherosclerosis Risk in Communities neurocognitive study. JAMA Neurol. 2014; 71: 1218–1227.
13. Harrison S.L., Stephan B.C., Siervo M., Granic A., Davies K., Wesnes K.A., Kirkwood TB, Robinson L, Jagger C. Is there an association between meta-bolic syndrome and cognitive function in very old adults? The Newcastle 85+ Study. J Am Geriatr Soc. 2015; 63: 667–675.
14. Iadecola C. et al. Impact of Hypertension on Cognitive Function. A Scientific Statement From the American Heart Association. Hypertension. December. 2016. 67–94.
15. Kesse-Guyot E., Julia C., Andreeva V., Fezeu L., Hercberg S., Galan P. Evidence of a cumulative effect of cardiometabolic disorders at midlife and subsequent cognitive function. Age Ageing. 2015; 44: 648–654.
16. Kessels R.P.C., Brands A.M.A. Neuropsychological assessment. In: Biessels G.J., Luchsinger J.A., eds. Diabetes and the Brain; 2009: 77–102.
17. Knopman D.S. et al. Spectrum of cognition short of dementia: Framingham Heart Study and Mayo Clinic Study of Aging. Neurology. 2015; 85 (19): 1712–21.
18. Pase M.P., et al. Association of Ideal Cardiovascular Health With Vascular Brain Injury and Incident Dementia. Stroke. 2016; 47: 1201–6.
19. Yaffe K., Vittinghoff E., Pletcher M.J., Hoang T.D., Launer L.J., Whitmer R., Coker L.H., Sidney S. Early adult to midlife cardiovascular risk factors and cognitive function. Circulation. 2014; 129: 1560–1567.

СТАБІЛЬНА ІХС І ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

СЕРІК С.А.

Серцево-судинні захворювання, і у першу чергу ІХС, є основною причиною смерті та інвалідності пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу і вони, як правило, виникають у більш ранньому віці, ніж у людей без діабету. У пацієнтів без серцево-судинних захворювань діабет призводить до подвійного збільшення ризику коронарної смерті та нефатального інфаркту міокарда незалежно від інших традиційних факторів ризику. Діабет асоціюється зі зростанням частоти повторних інфарктів та смертності як при клінічно явній, так і при безсимптомній ІХС. Цукровий діабет часто зустрічається у пацієнтів зі стабільною ІХС. До 30 % хворих на ІХС мають уже встановлений діагноз діабету, а з решти у 14 % за допомогою глюкозотолерантного тесту діагностується вперше виявлений діабет, а у 30 % — порушення толерантності до глюкози.

ДІАГНОСТИКА ІХС

Обстеження хворих на цукровий діабет для верифікації ІХС у цілому аналогічне діагностичним підходам у хворих без діабету (рис. 1).

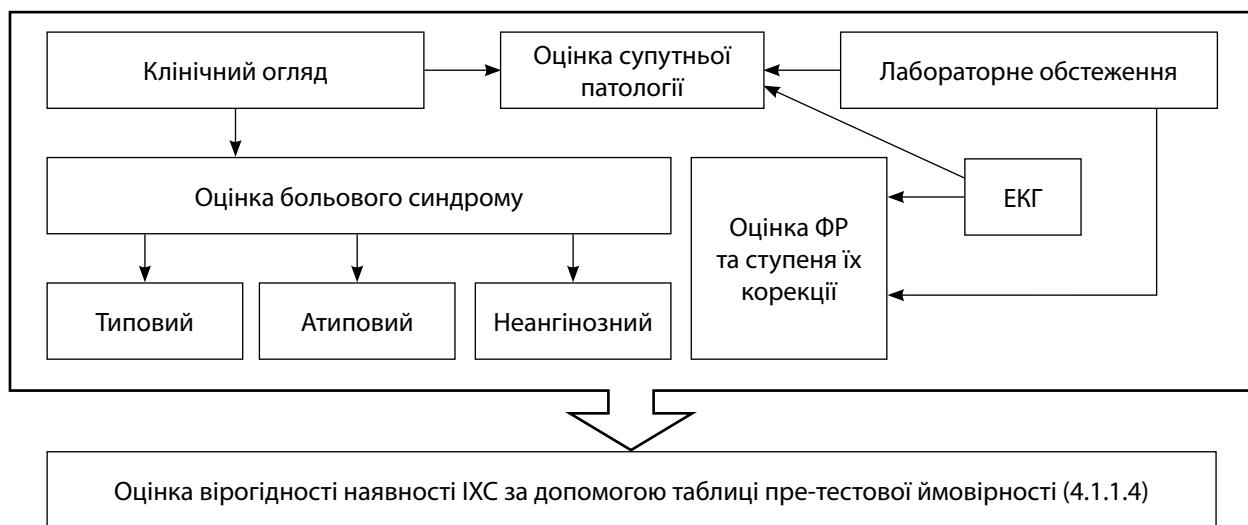


Рис. 1

Алгоритм обстеження пацієнта при первинній діагностиці ІХС

За результатами клінічного огляду проводиться оцінка пре-тестової ймовірності ІХС за допомогою таблиці (табл. 1).

Таблиця 1

Пре-тестова ймовірність обструктивної ІХС у залежності від віку, статі та характеру больового синдрому

Вік	Типовий напад стенокардії		Атиповий напад стенокардії		Неангінальний біль		Задихка	
	Чоловіки	Жінки	Чоловіки	Жінки	Чоловіки	Жінки	Чоловіки	Жінки
30–39	3%	5%	4%	3%	1%	1%	0%	3%
40–49	22%	10%	10%	6%	3%	2%	12%	3%
50–59	32%	13%	17%	6%	11%	3%	20%	9%
60–69	44%	16%	26%	11%	22%	6%	27%	14%
70+	52%	27%	34%	19%	24%	10%	32%	12%

Оскільки цукровий діабет підвищує клінічну ймовірність обструктивної ІХС, то пацієнти, у яких вірогідність ІХС при визначенні за допомогою таблиці становить вже 6% і більше (сірі та темно-сірі клітинки), потребують проведення додаткових обстежень (неінвазивних (бажано з візуалізацією) або інвазивних тестів) у закладах, що надають вторинну чи третинну медичну допомогу, з метою верифікації у них діагнозу ІХС. Пацієнтам, у яких вірогідність ІХС при визначенні за допомогою таблиці низька і становить менше 6% (світло-сірі клітинки), проводиться обстеження з метою визначення інших причин болю у грудній клітці.

Кандидатами для поглибленого обстеження і тестування є також пацієнти зі змінами на електрокардіограмі (ЕКГ) у стані спокою, яка втім має низьку специфічність щодо встановлення діагнозу ІХС. Діагностика ішемії міокарда базується на виявленні порушень реполяризації, головним чином у вигляді депресії сегмента ST. ЕКГ може мати вирішальне значення для діагностики, якщо динамічні зміни сегмента ST реєструються під час нападу стенокардії. Однак навіть за відсутності порушень реполяризації ЕКГ може демонструвати непрямі ознаки ІХС, такі як ознаки попереднього інфаркту міокарда (патологічний зубець Q) або порушення провідності (головним чином блокада ніжок пучка Гіса, атріовентрикулярна блокада). Фібриляція передсердь є частою знахідкою у пацієнтів із болем у грудях (як правило, нетиповою). На ЕКГ у стані спокою німий інфаркт міокарда може виявлятися у 4% пацієнтів з цукровим діабетом, що асоціюється з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань і смертності від усіх причин у чоловіків, але не в жінок. Відповідно до даних ряду досліджень у 22% хворих на цукровий діабет зустрічається німа (безбольова) ішемія. Але рутинне обстеження безсимптомних пацієнтів з діабетом для виявлення ІХС не рекомендоване. У рандомізованих клінічних дослідженнях не виявлено клінічної користі від рутинного скринінгу зі стрес-тестування або комп'ютерної томографії з візуалізацією коронарних артерій у безсимптомних пацієнтів із діабетом 2 типу та нормальними ЕКГ, проте ці тести можуть бути показаними для безсимптомних пацієнтів дуже високого ризику: з атеросклерозом периферичних артерій, протеїнурією або нирковою недостатністю.

Ехокардіографія рекомендована для початкового обстеження усіх хворих з симптомами стабільної ІХС для виключення альтернативних причин болю в грудній клітці; виявлення регіональних порушень скоротливості стінки лівого шлуночка, обумовлених ІХС; визначення фракції викиду лівого шлуночка для стратифікації ризику; а також для оцінки діастолічної функції лівого шлуночка.

Показаннями до направлення пацієнта з цукровим діабетом 2 типу до закладів охорони здоров'я, що надають кардіологічну (спеціалізовану, високоспеціалізовану) медичну допомогу є:

- нестабільна стенокардія: невідкладна госпіталізація до спеціалізованого відділення; невідкладна допомога згідно з рекомендаціями з ведення хворих із гострим коронарним синдромом;
- пацієнти, у яких вірогідність ІХС за клінічними ознаками становить від 6 % — з метою верифікації діагнозу та визначення рівня ризику;
- пацієнти з ІХС — для стратифікації ризику та оцінки необхідності проведення інвазивних втручань;
- пацієнти, у яких на фоні медикаметозної терапії клінічна симптоматика ІХС контролюється недостатньо;
- пацієнти з підозрою на наявність вади клапанів, кардіоміопатії тощо;
- бажання пацієнта отримати консультацію у лікаря-кардіолога;
- наявність проблем із виконанням професійних обов'язків, страхуванням життя або неможливістю зміни способу життя;
- встановлення ступеня втрати працездатності.

МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ

Медикаментозна терапія пацієнтів зі стабільною ІХС у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу, як і без діабету, включає призначення як мінімум одного препарату, що впливає на симптоми стенокардії, та препаратів для попередження серцево-судинних подій. Обов'язковим

є медикаментозне лікування супутніх захворювань, які мають негативний вплив на перебіг ІХС (артеріальна гіпертензія, хронічна хвороба нирок тощо).

Антиангінальні/антиішемічні препарати

Препаратами першого ряду для тривалого контролю симптомів і попередження нападів стенокардії є бета-адреноблокатори або блокатори кальцієвих каналів.

Бета-адреноблокатори ефективні для зменшення стенокардії, спричиненої фізичним навантаженням, і безсимптомної ішемії. Дозу бета-адреноблокаторів слід титрувати для зниження частоти серцевих скорочень до 55–60 ударів за хвилину у стані спокою. Серед бета-блокаторів у хворих на ІХС із діабетом доцільно віддавати перевагу карведилолу та небівололу через їх здатність покращувати чутливість до інсуліну без негативного впливу на контроль глікемії. Вплив бета-адреноблокаторів на прогноз у пацієнтів зі стабільною ІХС та діабетом не доведено. Разом із цим у хворих на діабет після інфаркту міокарда з серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (< 40%) бета-адреноблокатори ефективні у зменшенні смертності і частоти госпіталізацій. Вони є обов'язковим компонентом лікування серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка. Відповідно до рекомендацій Американської діабетичної асоціації (2020) пацієнти з діабетом повинні отримувати бета-адреноблокатори щонайменше 2 роки після перенесеного інфаркту міокарда.

Альтернативою бета-блокаторам при стенокардії (у разі їх непереносимості або наявності протипоказань) можуть бути **блокатори кальцієвих каналів**, що знижують частоту серцевих скорочень (ЧСС) — (недигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів) — верапаміл або дилтіазем, які ефективні при стенокардії напруження і вазоспастичній стенокардії, але не впливають на прогноз. Не рекомендовано застосовувати недигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів при серцевій недостатності зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка.

Дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів (ніфедипін пролонгованої дії, амлодипін) призначають хворим із низькою ЧСС (менше 60 ударів за хвилину) або за наявності непереносимості або протипоказань до призначення бета-адреноблокаторів або блокаторів кальцієвих каналів, що знижують ЧСС.

При недостатній ефективності терапії бета-адреноблокаторами або блокаторами кальцієвих каналів, що знижують ЧСС, призначають комбінацію бета-адреноблокатора з дигідропіридиновим блокатором кальцієвих каналів. Таку комбінацію слід розглядати як початкову терапію 1 лінії у всіх пацієнтів зі стабільною стенокардією.

При недостатній ефективності препаратів I ряду для контролю симптомів стенокардії слід додавати до лікування **нітрати** пролонгованої дії (препарати нітрогліцерину, ізосорбїду динітрат, ізосорбїду мононітрат). При прийомі протягом тривалого періоду нітратів тривалої дії у більшості випадків розвивається толерантність до них зі втратою ефективності. Для попередження виникнення толерантності необхідно передбачити щоденний безнітратний період тривалістю 10–14 годин.

Ранолазин, івабрадин або триметазидин слід розглянути як терапію II ряду для зменшення симптомів стенокардії та підвищення толерантності до фізичного навантаження у пацієнтів з непереносимістю, протипоказаннями або симптомами, які недостатньо контролюються бета-блокаторами, антагоністами кальцію і нітратами тривалої дії. Ранолазин — селективний інгібітор пізнього току натрієвих каналів, ефективний при лікуванні стенокардії. При додаванні до одного або декількох антиангінальних препаратів у пацієнтів із цукровим діабетом, ранолазин додатково зменшує кількість ішемічних епізодів та використання нітратів. Ранолазин також чинить метаболічний вплив і може знижувати рівень глікованого гемоглобіну у пацієнтів з діабетом. Триметазидин є протиішемічним метаболічним модулятором, що покращує контроль рівня глюкози та серцеву функцію у пацієнтів із діабетом, а також зумовлену напруженням ішемію міокарда у пацієнтів із стабільною ІХС. Івабрадин за рахунок селективного і специфічного пригнічення Іf-каналів водія серцевого ритму призводить до зниження частоти серцевих скорочень та антиангінальних ефектів.

Попередження серцево-судинних подій

Терапія для покращення прогнозу в пацієнтів зі стабільною ІХС і цукровим діабетом включає призначення антитромботичної терапії, статинів, інгібіторів АПФ та в окремих категорій пацієнтів бета-адреноблокаторів.

Антитромбоцитарні препарати є наріжним каменем вторинної профілактики серцево-судинних захворювань та цукрового діабету. Ацетилсаліцилова кислота (аспірин) у дозі 75–150 мг на добу призначається для постійного прийому всім пацієнтам зі стабільною ІХС та цукровим діабетом за відсутності протипоказань. При непереносимості аспірину (документованій алергії) призначають клопідогрель у дозі 75 мг на добу. Крім того, клопідогрелью можна надавати перевагу перед аспірином у пацієнтів з атеросклеротичним ураженням артерій нижніх кінцівок або з ішемічним інсультом чи транзиторною ішемічною атакою в анамнезі.

У пацієнтів із підтвердженою стабільною ІХС та цукровим діабетом для довготривалої вторинної профілактики доцільно розглядати додавання до аспірину другого антитромботичного препарату (інгібітора P2Y₁₂-рецепторів тікагрелору у дозі 60 мг двічі на добу або нового перорального антикоагулянта ривароксабану 2,5 мг двічі на добу) за умови відсутності високого ризику кровотеч. У дослідженні PEGASUS у пацієнтів з діабетом та перенесеним 1–3 роки тому інфарктом міокарда додавання тікагрелору у зменшеній дозі (60 мг двічі на добу) до аспірину значно знижувало ризик повторних ішемічних подій, включаючи серцево-судинну та коронарну смерть. Дослідження COMPASS показало, що аспірин у дозі 100 мг один раз на добу в поєднанні з низькою дозою ривароксабану (2,5 мг двічі на добу) має перевагу в порівнянні лише з аспірином у запобіганні інфаркту міокарда, інсульту чи серцево-судинній смерті. Велике значення мають дані про те, що у пацієнтів із захворюваннями артерій нижніх кінцівок комбінація ривароксабану (2,5 мг двічі на день) з аспірином (100 мг на день) значно знижувала ризик ампутації кінцівок (на 70%) та інших серйозних ускладнень з боку кінцівок (на 46%). Додавання тікагрелору до аспірину слід розглядати у пацієнтів після інфаркту міокарда, які добре переносили подвійну антитромбоцитарну терапію протягом попереднього року. Ривароксабан додається до аспірину пацієнтам зі стабільною стенокардією з більш ніж 1 рік тому перенесеним інфарктом міокарда або за умови підтвердження ураження 2-х та більше коронарних судин, або яким була проведена багатосудинна коронарна реваскуляризація (черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) або аортокоронарне шунтування (АКШ) в анамнезі), які вже не отримують стандартну подвійну антитромбоцитарну терапію та не мають показань для повнодозової антикоагулянтної терапії (наприклад, пацієнти з фібриляцією передсердь). Додавання ривароксабану до аспірину для тривалої вторинної профілактики повинно розглядатись у всіх хворих на стабільну ІХС з цукровим діабетом. Важливою умовою призначення додаткової антитромботичної терапії є відсутність високого ризику кровотеч. Високий ризик кровотеч визначається як наявність в анамнезі внутрішньомозкового крововиливу або ішемічного інсульту, іншої внутрішньочерепної патології, нещодавніх шлунково-кишкових кровотеч або анемія внаслідок можливої шлунково-кишкової крововтрати, інші патології шлунково-кишкового тракту, пов'язані з підвищеним ризиком кровотечі, печінкова недостатність, геморагічні діатези або коагулопатії, старечий вік або ниркова недостатність, що вимагає діалізу, або зі швидкістю клубочкової фільтрації рШКФ < 15 мл/хв/1,73 м².

Пацієнти зі стабільною ІХС та цукровим діабетом, яким було проведено планове ЧКВ, повинні отримувати подвійну антитромбоцитарну терапію (комбінацію аспірину з клопідогрелем), яку було призначено у закладах охорони здоров'я, що надають третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу. Клопідогрель у дозі 75 мг на добу додається до аспірину на 6 місяців після стентування незалежно від типу стента. У разі високого ризику життєво загрозованих кровотеч клопідогрель призначається на менш тривалий період — 1–3 місяці.

Подвійну антитромбоцитарну терапію з додаванням до аспірину інгібітора P2Y₁₂-рецепторів (тікагрелору (90 мг двічі на добу) або празугрелю (10 мг один раз на добу або 5 мг один раз на добу якщо вага < 60 кг або вік > 75 років) або клопідогрелю (75 мг один раз на добу)) повинні отримувати пацієнти протягом 12 місяців після гострого коронарного синдрому (інфаркт

міокарда з елевацією сегмента ST і без елевації сегмента ST, нестабільна стенокардія). Тікагрелор призначається незалежно від стратегії лікування гострого коронарного синдрому (інвазивної або консервативної). Празугрель застосовується лише у разі проведення інвазивних втручань (ЧКВ або АКШ). Тікагрелору або празугрелю слід віддавати перевагу на клопідогрелем, який призначається, якщо тікагрелор або празугрель недоступні, або у разі високого ризику кровотеч. Клопідогрель рекомендований пацієнтам з інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST, яким проводився тромболізис. Якщо подвійна антитромбоцитарна терапія переноситься без геморагічних ускладнень слід розглядати її подовження більше 12 місяців після ГКС — до 3 років.

Пацієнтам, які отримують монотерапію аспірином або комбіновану антитромботичну терапію (аспирин з інгібітором P2Y₁₂-рецепторів або з ривароксабаном) та мають високий ризик шлунково-кишкових кровотеч, рекомендовано призначити інгібітори протонної помпи.

Усім пацієнтам зі стабільною ІХС та цукровим діабетом за відсутності протипоказань показані **інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту** для зменшення ризику серцево-судинних подій. За наявності протипоказань або непереносимості інгібіторів АПФ призначають блокатори рецепторів ангіотензину II.

Бета-адреноблокатори (карведилол, бісопролол, метопролол) рекомендовані пацієнтам зі стабільною ІХС та цукровим діабетом при серцевій недостатності зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка. Слід розглядати тривале застосування бета-адреноблокаторів у пацієнтів, що перенесли інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST.

Зниження ліпідів — ключовий механізм зменшення серцево-судинного ризику при цукровому діабеті 1, і 2 типу. Для діабету характерне формування специфічної діабетичної дисліпідемії, головними компонентами якої є підвищення рівнів тригліцеридів та зниження холестерину ліпопротеїнів високої щільності. Разом із цим первинною мішенню для ліпідзнижувальної терапії у хворих на діабет є холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ). Препаратами першого ряду для зниження ХС ЛПНЩ є **стати́ни**, які ефективно попереджають серцево-судинні події і зменшують серцево-судинну смертність у хворих на діабет. Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2019) у хворих на стабільну ІХС з цукровим діабетом цільовий рівень ХС ЛПНЩ становить < 1,4 ммоль/л або зниження його щонайменше на 50%. Досягти зменшення ХС ЛПНЩ на 50% і більше можливо лише з використанням інтенсивної статинотерапії: аторвастатину у дозі 40–80 мг на добу, або розувастатину у дозі 20–40 мг на добу. Якщо цільовий рівень ХС ЛПНЩ не досягається на максимальних переносимих дозах статинів, рекомендована комбінація статинів з езетимібом. У разі, коли рівні ХС ЛПНЩ на тлі прийому статинів з езетимібом залишаються високими, рекомендовані інгібітори пропротеїнової конвертази субтилізину/кексину типу 9 (PCSK9) (алірокумаб, еволокумаб).

Медикаментозне лікування гіпертригліцеридемії у хворих на стабільну ІХС з діабетом починають при рівнях тригліцеридів > 2,3 ммоль/л. Статини є препаратами першого вибору для зниження серцево-судинного ризику в осіб з гіпертригліцеридемією. При збереженні рівнів тригліцеридів > 2,3 ммоль/л, незважаючи на лікування статинами, можна розглядати комбінацію статинів з фібратами (фенофібратом або безафібратом). Якщо тригліцериди не контролюються статинами та фібратами, можна використовувати високі дози омега-3-ейкозопентаєнової кислоти (2 гр двічі на день). У пацієнтів на статинотерапії з контрольованим ХС ЛПНЩ та рівнем тригліцеридів 1,5-5,6 ммоль/л слід розглядати додавання до статинів омега-3-ейкозопентаєнової кислоти у високих дозах (2 гр двічі на день) для зменшення серцево-судинного ризику.

Терапія для контролю глікемії (лікування цукрового діабету 2 типу) у пацієнтів зі стабільною ІХС

Цільовий рівень глікованого гемоглобіну становить < 7%. Менш суворий контроль глікемії (рівень глікованого гемоглобіну < 8%) слід розглядати у пацієнтів із невеликою очікуваною тривалістю життя, великою тривалістю діабету, високим ризиком гіпоглікемії, вираженими мікро- і макросудинними ускладненнями (серцево-судинними захворюваннями), тяжкими супутніми захворюваннями. Слід проводити визначення концентрації глікованого гемоглобіну кожні

З місяці у пацієнтів, у яких була змінена схема терапії, і у пацієнтів, у яких не вдалося досягти цільових значень глікемії. У пацієнтів, у яких вдалося досягти індивідуальних цільових значень глікемії та у яких глікемічний контроль є стабільним, визначення концентрації глікованого гемоглобіну слід проводити не рідше ніж 2 рази на рік.

Алгоритм медикаментозного лікування пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та стабільною ІХС наведено на рисунку 2. Пацієнтам, які не отримують цукрознижувальну терапію, для зменшення ризику серцево-судинних подій рекомендовано починати лікування з інгібіторів натрій-глюкозного ко-транспортера 2 типу (НГКТ2) (емпагліфлозину, дапагліфлозину) або агоніста рецептора глюкагон-подібного пептиду-1 (ГПП-1) (ліраглутиду, семаглутиду або дулаглутиду) у якості монотерапії. Пацієнтам, які вже приймають метформін, для зменшення ризику серцево-судинних подій рекомендовано додати інгібітор НГКТ2 (емпагліфлозин, дапагліфлозин) або агоніст рецептора ГПП-1 (ліраглутид, семаглутид або дулаглутид).

Тіазолідиндіони (піоглітазон) не рекомендовані при серцевій недостатності. Інгібітор дипептидилпептидази-4 (ДПП-4) саксагліптин не рекомендований пацієнтам із високим ризиком серцевої недостатності.

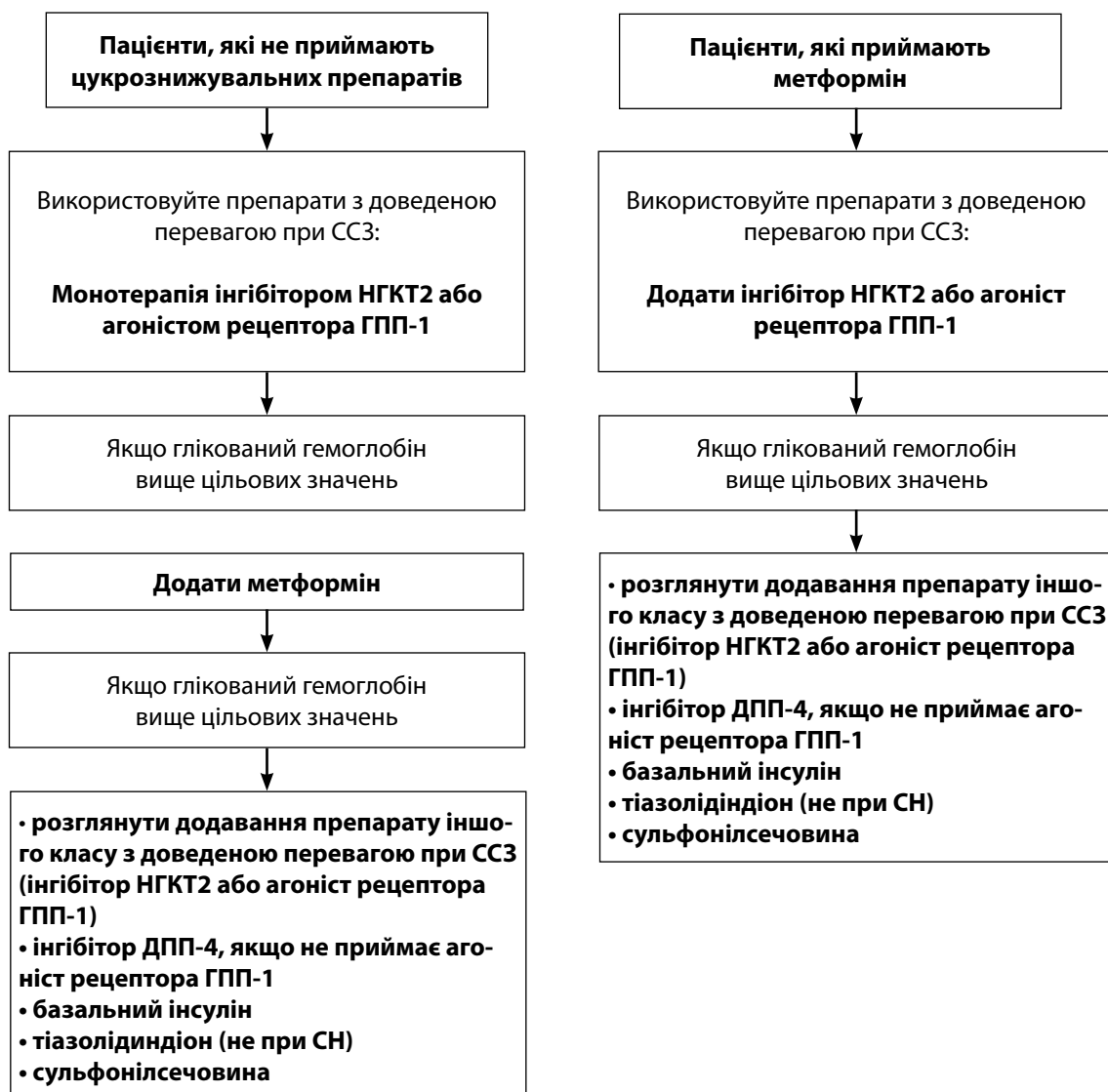


Рис. 2

Алгоритм медикаментозного лікування цукрового діабету 2 типу у пацієнтів зі стабільною ІХС (ГПП-1 — глюкагоноподібний пептид-1, ДПП4 — дипептидилпептидаза-4; НГКТ2 — натрій-глюкозний ко-транспортер 2 типу; СН — серцева недостатність, ССЗ — серцево-судинні захворювання)

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Стабільна ішемічна хвороба серця, 2016, реєстровий №КН 2016–152.
2. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця», 2016 (затверджено наказом МОЗ України від 02.03.2016 №152).
3. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2020 // *Diabetes Care*. 2020 Jan; 43(Suppl 1): S111-S134. doi: 10.2337/dc20-S010.
4. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD // *Eur. Heart J.* 2020 Jan 7; 41(2): 255–323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.
5. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes // *Eur. Heart J.* 2020 Jan 14; 41(3): 407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
6. Mach F., Baigent C., Catapano A.L. et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk // *Eur. Heart J.* 2020 Jan 1; 41(1): 111–188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
7. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A., et al.; ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // *Eur. Heart J.* 2018 Jan 14; 39(3): 213–260. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419.
8. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization // *Eur. Heart J.* 2019 Jan 7; 40(2): 87–165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394.

КОМОРБІДНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНІЙ ЖИРОВІЙ ХВОРОБІ ПЕЧІНКИ

ФАДЕЄНКО Г.Д., ГРІДНЄВ О.Є.

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖБП) включає в себе континуум захворювань печінки, який переходить від стеатозу (> 5% від жирової інфільтрації гепатоцитів) до неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) (жирова інфільтрація плюс некрозапалення), фіброзу, цирозу, гепатоцелюлярної карциноми.

Важливим критерієм, який відрізняє НАЖХП від алкогольної хвороби печінки, є факт відсутності вживання пацієнтами алкоголю в гепатотоксичних дозах, зокрема, понад 40 г чистого етанолу на добу для чоловіків і понад 20 г — для жінок.

НАЖХП розповсюджена по всьому світу та у деяких країнах сягає до 30% від їх загальної популяції. У найближчі роки передбачається суттєве збільшення розповсюдження захворювання.

Ключовими патофізіологічними механізмами розвитку НАЖХП є пошкодження мітохондрій продуктами бетапероксисомного окиснення жирних кислот; підвищення синтезу ендогенних жирних кислот або зниження вивільнення і утилізації їх з печінки; порушення вивільнення ТГ з клітин печінки у вигляді ЛПНЩ; усі процеси відбуваються за участю кишкового мікробіому. Кишковий дисбіоз, який утворюється у відповідь на вживання певних продуктів харчування (нездорове харчування), створює додаткові умови для формування НАЖХП, збільшуючи ушкодження печінки мікробними ендотоксинами, які сприяють утворенню НАСГ та його прогресуванню.

Зазначені процеси ініціюють та сприяють прогресуванню системного запалення, ендотеліальної дисфункції, посиленню оксидативного стресу.

Накопичення жиру у печінці діагностується за допомогою УЗД (стеатоскопія, стеатометрія), КТ, МРТ, для визначення ступеня фіброзу застосовують фіброскан, дослідження біоптатів тканини печінки та гематологічні тести (фібротест та ін.).

НАЖХП, як правило, поєднується з низкою коморбідних станів. Найбільш часті з них представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Неалкогольна жирова хвороба печінки та коморбідні стани

Захворювання	Підкласи	Найбільш часті супутні захворювання
НАЖХП	Неалкогольна жирова дистрофія печінки	Алкогольна жирова хвороба печінки
	Простий стеатоз	Лікарська жирова хвороба печінки
	Стеатоз з лобулярним запаленням легкого ступеня	Жирова дистрофія печінки, пов'язана з гепатитом С (генотип 3)
	НАСГ	МС і його компоненти (АГ, ЦД2, ІХС, ІМ, Ож, ІР)
	Рання стадія НАСГ: відсутність фіброзу або фіброз легкого ступеня (F0-F1)	Гемохроматоз Автоімунний гепатит Целиакія
	НАСГ із фіброзом: виражений ($\geq F2$) або тяжкий ($\geq F3$, містки) фіброз	Хвороба Вільсона А/гіпобеталіпопротеїнемія, ліпоатрофія
	НАСГ-цироз (F4)	Гіпофункція гіпофізу, гіпотиреоз
	Гепатоцелюлярний рак	Голодування, парентеральне живлення Вроджені порушення обміну (хвороба Вольмана — дефіцит лізосомної кислотої ліпази

Підвищувати ризик розвитку НАЖХП можуть також асоційовані з нею захворювання: синдром полікістозних яєчників, гіпотиреоз, синдром обструктивного апное сну, гіпогонадізм, гіпопітуїтаризм, панкреатоудоденальна резекція, дефіцит вітаміну D.

Велика частина випадків НАЖХП асоційована з МС (розглядається як печінковий компонент МС).

Найбільш часто НАЖХП коморбідна з окремими складовими МС. Саме тому скринінгове обстеження для виявлення НАЖХП показане хворим із наявністю ожиріння, ЦД 2 типу, дисліпідемією, ІР, та ССЗ).

Доведено, що НАЖХП збільшує ризик ССЗ (ІХС, атеросклерозу, кардіоміопатії, серцевих аритмій та ін.) завдяки збільшенню циркулюючих системних маркерів, притаманних НАЖХП, збільшується системне запалення, яке призводить до змін тону судин та збільшення атеросклеротичних бляшок. НАЖХП створює умови для утворення резистентності до інсуліну у печінці, змінення ліпідного обміну, підвищення окиснюваного стресу, активації тромбоцитів та ендотеліальної дисфункції.

Пацієнти з НАЖХП мають підвищений ризик смертельних та/або нефатальних серцево-судинних подій у порівнянні з пацієнтами без НАЖХП (особливо НАСГ) та розповсюженості ССЗ. При НАЖХП підвищується ризик тромбоутворення за рахунок гіперкоагуляції і гіпофбринолізу.

НАЖХП незалежно пов'язана з атеросклеротичними змінами судин, зокрема сонних і коронарних артерій (товщина інтима-медіа сонних артерій, кальцифікація коронарних артерій за даними УЗД), та розглядається як підвищений ризик субклінічного атеросклерозу та клінічно значущого атеросклерозу, який потребує хірургічного втручання.

У пацієнтів з НАЖХП частіше у порівнянні з тими, що не мають НАЖХП, відбуваються анатомічні зміни серця: збільшення товщини стінки лівого шлуночка та маси міокарда, склероз аортального клапана і кальцифікація мітрального кільця, накопичення епікардіального жиру.

НАЖХП має зв'язок із появою незалежних відповідних супутніх захворювань та інших факторів ризику порушення серцевої діяльності. У хворих на НАЖХП підвищений ризик серцевих аритмій (миготливої аритмії, подовження інтервалу QT, шлуночкових аритмій).

НАЖХП і атерогенна дисліпідемія. Характерними є зміни у плазмі крові:

- гіпертригліцеридемія;
- підвищення рівня ХС ЛНЩ;
- зниження концентрації ХС ЛПВЩ ;
- підвищення рівня апо-В;
- збільшення вмісту атерогенних малих щільних частинок ЛНЩ;
- високий рівень вільних жирних кислот.

При **НАЖХП на тлі МС** виявляється:

- надлишкова маса тіла (ІМТ > 27 кг/м²);
- збільшення ОТ (більше 94 см у чоловіків і 80 см у жінок);
- АГ;
- гіперглікемія натще (> 100 мг/дл);
- підвищення рівня тригліцеридів в сироватці (> 150 мг/дл);
- низький рівень ХС ЛВЩ (≤ 40 мг/дл у чоловіків, ≤ 50 мг/дл у жінок).

ПОКРОКОВИЙ ПЛАН ДОСЛІДЖЕННЯ ХВОРИХ ІЗ ПІДОЗРОЮ НА НАЖХП

Крок 1. Оцінка антропометричних показників (зріст, маса тіла, ІМТ, ОТ, окружність стегон (ОС), відношення ОТ/ОС).

Якщо ОТ пацієнта перевищує 80 см у жінок і 94 см і у чоловіків, можна припустити збільшення вісцеральної жирової тканини, що є основою для ліполізу і звільнення великого пулу вільних жирних кислот, які спрямовуються в печінку по воротній вені.

Для діагностики ожиріння необхідно розраховувати ІМТ за формулою: $ІМТ = \text{маса тіла, кг} / (\text{зріст, м})^2$.

При ІМТ:

- 20–25 кг/м² — норма;
- 25–29,9 кг/м² — надмірна маса тіла;
- 30–34,9 кг/м² — ожиріння I ступеня;
- 35–39,9 кг/м² — ожиріння II ступеня;
- > 40 кг/м² — ожиріння III ступеня.

Для встановлення типу ожиріння проводять вимірювання трьох показників: ОТ, ОС, співвідношення ОТ/ОС. ОТ вимірюється в положенні стоячи на рівні пупка — на середині відстані між вершиною гребеня клубової кістки і нижнім боковим краєм ребер. ОС вимірюють на рівні великих вертелів стегнових кісток.

Для абдомінального (вісцерального) ожиріння є характерним:

- ОТ у жінок понад 80 см, у чоловіків — 94 см;
- ОТ/ОС у чоловіків більше 1,0, у жінок — більше 0,85.

Крок 2. Клінічні та біохімічні аналізи крові

Визначення печінкових ферментів (АСТ, АЛТ, γ-глутамілтрансферази — ГГТФ, загального білірубину, альбуміну, ЛФ). У багатьох випадках захворювання перебігає без змін зазначених гематологічних показників.

Підвищення АСТ, АЛТ при НАЖБП у сироватці крові відображає клітинну дистрофію і зазвичай не перевищує 4–5-кратний рівень. У більшості випадків переважає активність АЛТ. У разі переважання активності АСТ співвідношення АСТ/АЛТ, як правило, не перевищує 1,3, але зростає при вираженому фіброзі. Ступінь підвищення АСТ і АЛТ не є точним показником тяжкості процесу і не корелює з виразністю стеатозу і фіброзу печінки. Прийнято вважати, що ймовірність НАСГ вище, якщо активність сироваткових трансаміназ перевищує верхню межу нормальних значень більш ніж у 2 рази, але нормальні показники активності трансаміназ не дозволяють надійно виключити НАСГ і фіброз печінки.

Підвищення печінкових трансаміназ є підставою щодо проведення диференційованого діагнозу тих захворювань, які можуть проявлятися гіперферментемією (вірусні гепатити, аутоімунні гепатити, алкогольна хвороба печінки, хвороба Вільсона). З цією метою доцільне дослідження серологічних маркерів. Для виключення вірусних гепатитів проводять їх гематологічну детекцію (HBsAg, anti-HCV; при виявленні останніх — дослідження HBV-DNA, HCV RNA). При підозрі на аутоімунне пошкодження печінки слід оцінити рівень антитіл (ANA, ASMA, AMA).

Співвідношення АСТ/АЛТ з перевагою АСТ частіше свідчить про алкогольну хворобу печінки (коли співвідношення часто > 2), а при хворобі Вільсона співвідношення АСТ/АЛТ може перевищувати 4,5.

Рівень ГГТФ підвищений у більшості пацієнтів, як правило, не більше ніж у 2 рази, він може бути єдиним відхиленням в біохімічному аналізі. Підвищення рівня лужної фосфатази спостерігається у третини хворих і також зазвичай не перевищує норму більш ніж у 2 рази. Приблизно в 20% випадків виявляється помірне підвищення вмісту загального білірубину за рахунок прямої фракції (в 1,5–2 рази).

Крок 3. Визначення рівня глюкози, інсуліну в крові натще і розрахунок показника HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance).

Проявом ЦД є підвищення глюкози більше 6,1 ммоль/л натще, більш 11,1 ммоль/л при випадковому визначенні. Інсулінорезистентність (ІР) характеризується підвищенням вмісту інсуліну в сироватці крові при нормальному або підвищеному рівні глюкози.

Для виявлення ІР можна використовувати такі показники:

1. Рівень інсуліну в плазмі натще. Значення показника більше 18 мкЕД/мл розцінюється як базальна гіперінсулінемія; одночасне визначення рівня С-пептиду в крові підтверджує отриманий результат.

2. Гомеостатична модельна оцінка — розрахунок показника HOMAIR за формулою: $HOMAIR = \text{інсулін плазми натще (мкЕД/мл)} \times \text{глюкоза плазми натще (ммоль/л)} / 22,5$. При IP індекс HOMA-IR > 2,27.
3. Індекс Caro — співвідношення глюкози (ммоль/л) до рівня інсуліну натще (мкЕД/мл). При IP індекс Caro < 0,33.

Крок 4. Дослідження ліпідного профілю (тригліцериди, холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності — ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПВЩ).

Особи, що хворіють на НАЖБП, належать до пацієнтів високого серцево-судинного ризику. Саме тому для них важливо визначити цільові значення ХС і ХС ЛПНЩ. Для пацієнтів високого серцево-судинного ризику необхідно домагатися значень ЛНЩ нижче 2,5 ммоль/л, а ХС — нижче 4,5 ммоль/л.

Крок 5. Ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини.

Ознаками жирової дистрофії печінки за даними УЗД вважаються:

- дифузне збільшення «яскравості» печінкової паренхіми, при цьому ехогенність печінки перевищує ехогенність нирок;
- нечіткість судинного малюнка;
- дистальне загасання ехосигналу.

УЗД має високу чутливість (89%) і специфічність (93%) у виявленні НАЖХП, якщо вміст жиру в печінці перевищує 30%.

Інші методи візуалізації печінки, такі як комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія (КТ і МРТ) також можна використовувати як додаткові методи діагностики. Основними КТ ознаками НАЖБП є зниження рентгенощільності печінки, яка в нормі становить 50–75 НУ, на 3–5 НУ; рентгенощільність печінки менше рентгенощільності селезінки; більш висока щільність внутрішньопечінкових судин, ворітної і нижньої порожнистої вен у порівнянні з печінковою тканиною. МРТ печінки з використанням фазового контрасту дозволяє кількісно оцінити ступінь жирової інфільтрації. Вогнища зниження інтенсивності на Т1-зважених зображеннях можуть свідчити про локальне накопичення жиру. Методи візуалізації не можуть використовуватися з метою диференціювання стеатозу печінки від НАСГ.

Крок 6. Біопсія печінки.

Біопсія печінки має бути проведена при сумнівах правочинності діагнозу НАЖХП за умови застосування всіх перелічених діагностичних методів.

Біопсія печінки — діагностичний метод, що дозволяє з високим ступенем вірогідності провести диференційний діагноз щоб остаточно виключити інші причини ураження печінки та визначити форму захворювання: стеатоз або і НАСГ, оцінити стадію фіброзу і на підставі гістологічних даних прогнозувати подальший перебіг захворювання.

ЛІКУВАННЯ НАЖХП

Терапія НАЖБП включає немедикаментозну (модифікацію способу життя) та медикаментозну складові (лікування ожиріння; вплив на IP; гіполіпідемічні препарати; препарати, що покращують структуру і функцію печінки — гепатопротектори, засоби з покращення кишкового дисбіозу).

Модифікація способу життя

Усім хворим, незалежно від форми НАЖХП, показані заходи, спрямовані на оздоровлення організму. Спеціальна дієта та фізичні навантаження сприяють підвищенню інсуліночутливості, як у печінці, так і в периферійних тканинах, покращують гістологічну картину печінки (зменшують ступінь стетозу, вираженість запалення при НАСГ), а також ведуть до зниження маси тіла.

Доведено, що навіть помірне зменшення калорійності раціону супроводжується значним зниженням активності печінкових ферментів і регресом запальних змін у печінці. Необхідно домогтися плавного зниження маси тіла: спочатку — на 10% і не більше ніж на 0,5–1,0 кг на тиждень. Слід пам'ятати, що екстремальне зниження ваги шляхом голодування, навпаки, може призвести до прогресування стеатогепатиту (компенсаторне накопичення) та інших небажаних явищ.

Хворим на НАЖБП необхідно рекомендувати раціон за харчування за принципами:

- Енергетичної рівноваги;
- Збалансованості харчування щодо вмісту основних харчових речовин;
- Низький вміст жиру з оптимальним співвідношенням насичених і ненасичених жирів;
- Обмеження в раціоні простих вуглеводів (цукрів та, особливо, продуктів та напоїв, що містять фруктозу);
- Підвищене споживання овочів і фруктів;
- Використання цільнозернових продуктів;
- Обмеження промислово–перероблених м'ясних (копченості, ковбасні вироби) і жирових продуктів (маргаринів);
- Розумна кулінарна обробка без смаження.

Пацієнтам на НАЖБП рекомендована щоденна фізична активність. Помірні аеробні навантаження (наприклад, щоденна ходьба в середньому темпі не менше 30 хв із досягненням 12 тис. кроків на добу) сприяють зниженню маси тіла та зменшенню вираженості стеатозу печінки. При неефективності цих методів можуть бути використані фармакологічні препарати, що знижують масу тіла: орлістат і ліраглутид (за призначенням ендокринолога).

При наявності морбідного ожиріння з ІМТ > 40 кг/м² та неефективності терапевтичних заходів щодо зниження маси тіла можливе застосування хірургічних методів лікування ожиріння (баріатричні операції: «злив» (рукавна гастропластика) і бандажування шлунка).

Медикаментозна терапія НАЖХП

Перелік препаратів для лікування НАЖХП та коморбідних з нею станів є обмеженим. Офіційних стандартних сучасних міжнародних рекомендацій на цей час не існує. Проте хворим на НАЖХП можна рекомендувати нижченаведені (табл. 2).

Таблиця 2

Медикаменти для лікування НАЖХП в умовах коморбідності

Клінічні варіанти	Препарати
Стабільний перебіг НАЖХП, стеатоз	Ребіоз кишечника: пробіотики, пребіотики, синбіотики, біоентеросептики (за необхідності)
Прогресуючий перебіг НАЖХП (НАСГ)	Токоферолу ацетат, 800 мг МЕ/добу Піоглітазон 30 мг/добу
НАЖХП з ожирінням	Орлістат 360 мг/добу
НАЖХП з ЦД 2 типу	Інсулінові сенситайзери (метформін, тіазолідиндіони, піоглітазон); антагоністи GLP-1: ліраглутид
НАЖХП з гіперхолестеринемією	Статини (аторвастатин, розувастатин, езетеміб) Адеметіонін/урсодезоксихолева кислота
НАЖХП з артеріальною гіпертензією	Блокатори рецепторів ангіотензину II (телмісартан, лозартан, ібесартан) Інгібітори АПФ
НАЖХП з синдромом внутрішньопечінкового холестазу	Адеметіонін 500 мг/добу; Урсодезоксихолева кислота 500–700 мг/добу

Метформін — препарат із групи бігуанідів, ефективний у підвищенні чутливості тканин до інсуліну, зменшення токсичної дії вільних жирних кислот при НАЖХП. Використання метформіну у хворих на НАСГ веде до зниження активності печінкових ферментів, а також зменшення

вираженості жирової дистрофії, запальних змін і фіброзу. Метформін усуває токсичну дію вільних жирних кислот на печінку, знижує їх концентрацію в крові, зменшує їх окиснення, пригнічує експресію ліпогенних ферментів. У хворих на НАЖБП виправдане призначення метформіну у зв'язку з поліпшенням на його тлі глікемічного профілю, зниженням рівня глікозильованого гемоглобіну, поліпшенням ліпідного спектра, запобіганням зростанню маси тіла (центральна анорексична дія).

Піоглітазон належить до класу тiazолідиндіонів (глітазонов), який селективно стимулює ядерні гамма-рецептори, що активуються проліфератором пероксисом (гамма-PPAR). Знижує ІР периферичних тканин і печінки, збільшує витрату інсулінозалежної глюкози, зменшує вихід глюкози з печінки; зменшує рівень глюкози, інсуліну і глікованного гемоглобіну в крові. Установлено, що піоглітазон в дозі 30 мг/добу зменшує вираженість гепатоцелюлярних пошкоджень і фіброзу. Рекомендований для пацієнтів з більш агресивними формами НАСГ з неефективністю заходів щодо зміни способу життя. При застосуванні піоглітазону слід мати на увазі ризик появи застійної серцевої недостатності, рак сечового міхура, можливе зниження щільності кісток, а також збільшення частоти госпіталізацій.

При поєднанні НАЖХП з дисліпідемією показане застосування статинів. Крім позитивного впливу на серцево-судинну систему статини надають плейотропну дію відносно інших патологічних станів (у тому числі на НАЖБП), що розширює їх терапевтичний потенціал. Терапія НАСГ у таких хворих вимагає застосування препаратів з антифібротичними властивостями, які мають статини. Плейотропна дія цієї групи лікарських засобів полягає у впливі (зменшення) на процеси судинного запалення, проліферації, оксидативного стресу, адгезію клітин крові до ендотелію, а також позитивно впливає на тромбоцитопенію і фібриногенез, активує протипухлинну активність.

Застосування статинів зазвичай не призводить до підвищення рівня АЛТ і ризику розвитку стеатозу; відзначається покращення показників, що відображають стан печінки. З огляду на те, що пацієнти з НАЖБП належать до групи високого серцево-судинного ризику, їм потрібна терапія потужними статинами: аторвастатином або розувастатином для досягнення зниження рівня ХС ЛПНЩ в середньому на 50%.

В окремих хворих на НАЖХП, як до, так і на тлі прийому статинів відзначається підвищення рівнів амінотрансфераз. При підвищенні АЛТ і АСТ більш ніж у три рази від верхньої межі норми, доцільно призначити 3-місячний курс препарату урсодезоксехолевої кислоти і потім, при достатньому зниженні рівнів амінотрансфераз, підключити статини. Якщо підвищення АЛТ і АСТ знаходиться в діапазоні 1–3 норми, можна відразу починати з комбінованої терапії, що включає статини і урсодезоксихолеву кислоту.

Препарати, що покращують структуру і функцію печінки та мають позитивний вплив на процеси метаболізму (т. з. гепатопротектори). Дослідження останніх років надали досить переконливу доказову базу ефективності та багатоцільової дії ефектів таких препаратів, як адеметіонін та урсодезоксихолева кислота, що є патогенетично обґрунтованим та дозволяють їх призначати у коморбідних пацієнтів із НАЖХП.

Адеметіонін (S-адеметіонін) (попередник глутатіону цистеїну, таурину, сульфатів, коензиму А) є аналогом ендогенної речовини, заповнює дефіцит ендогенного адеметіоніну і стимулює його продукцію в організмі. Має велику доказову базу щодо лікування захворювань печінки шляхом збільшення антиоксидантного захисту, посилює детоксикацію, регулює метаболізм жовчних кислот та ін.

Обґрунтуванням застосування адеметіоніну при НАЖХП є його плейотропні властивості.

Ефекти адеметіоніну:

- підвищення рівня глутатіону (антиоксидантний);
- участь у процесах метаболізму ліпідів — синтез ЛПДНЩ, елімінація ТГ (антиатерогенний);
- індукція синтезу ІЛ-10 і супресія ФНП-а (протизапальний);
- інгібування апоптозу і піроптозу гепатоцитів (захисний);
- підвищення експресії фаренезоїдних X-рецепторів (протизапальний, антифібротичний, регенераційний).

S-адеметіонін може впливати на НАЖХП через різні механізми. Як попередник глутатіону препарат активує цистатіон-β-синтазу, підсилює шлях транссульфурації, що веде до посиленого синтезу глутатіону, що, у свою чергу, послаблює окиснювальний стрес. Пригнічення окиснювального стресу послаблює запалення, фіброз і в кінцевому підсумку — прогресування НАЖХП, зокрема НАСГ. Також S-адеметіонін може послаблювати запалення, пригнічуючи синтез фактора некрозу пухлини-α (TNF-α) і підвищуючи синтез інтерлейкіну-10, може послабити пошкодження печінки, пригнічуючи апоптоз нормальних гепатоцитів.

Застосування препарату в дозі 1200 мг/день сприяє нормалізації показників цитолізу (АЛТ, АСТ) у 86,2% пацієнтів із НАЖБП уже на 10-й день, покращує ультрасонографічну картину печінки. Позитивний ефект препарату зазвичай зберігається тривало (через 2 міс. і довше після закінчення терапії).

Низка досліджень довела доцільність використання адеметіоніну у хворих на НАЖХП, яка є коморбідною із захворюваннями метаболізму (ожирінням, ЦД 2 типу).

Урсодезоксихолева кислота (УДХК) має низку важливих ефектів щодо впливу на саму печінку, жовчовивідні шляхи та метаболізм. Плейотропні ефекти УДХК:

- протизапальний;
- гіполіпідемічний/гіпохолестеринемічний;
- мембраностабілізуючий;
- антиапоптичний;
- жовчогінний (холеретичний);
- холеліолітичний.

УДХК є лікарським засобом з гарним профілем безпеки, практично не виникає істотних побічних ефектів.

На тлі УДХК у хворих на НАСГ знижується рівень АЛТ і зменшується вираженість стеатозу. Призначення УДХК у більшості пацієнтів дозволяє досягати не тільки біохімічної відповіді (нормалізація печінкових проб і поліпшення функції печінки), але й гістологічної відповіді (зниження некрозапальних змін і вираженості стеатозу печінки). Застосування УДХК при НАСГ у дозі 10–15 мг/кг на добу тривалістю 6 місяців і більше має позитивний вплив на біохімічні показники, веде до зниження активності печінкових трансаміназ — АЛТ, АСТ, ЛФ, ГГТ і зменшення вираженості стеатозу і запалення (за даними гістологічного дослідження печінки).

Гіпохолестеринемічний ефект УДХК обумовлений зниженням всмоктування ХС у кишечнику, зниженого синтезу в печінці та зменшенням екскреції в жовч. При НАСГ з помірним підвищенням рівня АСТ/АЛТ для лікування дисліпідемії доцільно застосовувати комбінацію УДХК зі статинами. Ключовим для розуміння доцільності застосування УДХК є те, що хворі на НАЖБП, як правило, приймають одночасно декілька препаратів, що належать до патогенетичної терапії (найбільш часто статини, цукрознижувальні препарати, інсуліносенситайзери та ін.), які можуть бути потенційно гепатотоксичними, або призводять до відхилень печінкових трансаміназ. При підвищенні АСТ і АЛТ у понад 3 рази доцільне додаткове призначення препарату УДХК, що упродовж 3 місяців дозволяє зменшити або усунути зазначені побічні ефекти.

Препарати УДХК є традиційними лікарськими засобами для консервативного лікування жовчнокам'яної хвороби та біліарних дисфункцій, що дозволяє розглядати УДХК як препарат вибору при коморбідності з жовчнокам'яною хворобою і дисфункцією жовчовивідних шляхів. Наявність гастродуоденального рефлюксу в коморбідних пацієнтів є додатковим показанням щодо призначення УДХК.

Відновлення кишкового мікробіому

Маніпуляція з кишковою мікробіотою (КМ) розглядається як перспективний напрямок та нова терапевтична стратегія в лікуванні і профілактиці НАЖХП. Відновлення КМ (встановлення ребіо-зу кишечника) можна досягти окремими шляхами, або їх комбінаціями.

Методи ребіозу КМ:

- Препіотики, пробіотики, синбіотики;
- Кишкові топічні антибіотики (рифаксимін);
- Кишкові адсорбенти;
- Трансплантація кишкової мікробіоти (розробляється);
- Інші (баріатрична хірургія, інженерні фармабіотики).

З огляду на роль синдрому надлишкового росту бактерій (СНРБ) у патогенезі НАЖХП, препаратом першої лінії для корекції складу кишкової мікрофлори є рифаксимін. Це селективний кишковий антибіотик-еубіотик, який працює тільки в ШКТ, має широкий спектр дії відносно грамнегативних і грампозитивних, анаеробних і аеробних бактерій та високий профіль безпеки, обумовлений низькою абсорбцією (<0,4%); не викликає розвитку резистентності (можливо проведення повторних курсів). Рифаксими́ну властиві як антибактеріальний та протизапальний, так і пробіотичний ефекти — здатність відновлювати і оптимізувати зростання корисної мікрофлори, наприклад, лакто- і біфідобактерій.

Для ребіозу кишечника у хворих на НАЖХП та при її поєднанні з іншими захворюваннями метаболізму застосовують зазвичай про- або синбіотики, які переважно містять живі корисні бактерії (різні підвиди біфідо-, лактобактерій, стрептококів та ін.) у різних сумішах і сполученнях.

Більшість пробіотичних засобів розроблені з використанням *Bifidobacteria*, *Lactobacilli* та інших молочнокислих бактерій, таких як *Lactococci* та *Streptococci*. Інші перспективні пробіотичні штами містять бактеріальні ряди *Bacillus*, *Escherichia*, *Propionibacterium*, деякі інші дріжджові (*Saccharomycetes*) виявилися дієвими для ребіозу. Найбільш дієвими визнані пробіотики, що містять у своєму складі декілька видів і штамів у великій концентрації.

Пробіотики були запропоновані як профілактика та лікування хронічного ушкодження печінки, у тому числі й НАЖХП, саме тому, що вони шляхом відновлення нормального складу КМ та зменшення проникності крізь кишкову стінку бактеріальних токсинів зменшують системне запалення та запалення в печінці. Про що свідчать нормалізація маркерів запалення (ФНП-а), печінкових ферментів (АСТ, АЛТ, ГГТП), зменшення гістологічних показників пошкодження при НАСГ.

Серед препаратів із доведеною ефективністю, здатних змінювати склад КМ, особливе місце займає Лактіале — симбіотичний комплекс лакто- та біфідобактерій з фруктоолігосахаридами, які мають підтверджену пробіотичність, генетичну стабільність, та завдяки інноваційним методам фільтрації та мікрокапсулювання мікроорганізми зберігають життєздатність практично в 100% випадків.

Більшість досліджень стверджують, що вживання пробіотиків сприяє покращенню інших метаболічних показників, таких як ІМТ, ТГ, індекс інсулінорезистентності НОМА-ІР. Саме тому відновлення КМ є корисним для захворювань з метаболічними порушеннями (ІР, ЦД 2 типу, дисліпідемією, ІХС, ожирінням), про що свідчать численні дослідження.

ПЕРВИННА І ВТОРИННА ПРОФІЛАКТИКА СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПРИ НАЖХП

Первинна профілактика ССЗ

Первинна профілактика НАЖБП збігається з профілактикою серцево-судинної системи. Модифікації способу життя, включаючи втрату ваги, поліпшення раціону харчування і збільшення фізичної активності є важливими компонентами профілактики.

Здоровий раціон харчування повинен бути орієнтований на овочі, фрукти і цільнозернові продукти, а також включати нежирні молочні продукти, рибу, бобові, нетропічні рослинні олії і горіхи. Натрій, солодощі, цукровмісні напої і червоне м'ясо повинні бути обмежені. Фізична активність має включати не менше 2,5 годин вправ середньої інтенсивності або 75 хвилин вправ із високою інтенсивністю на тиждень. Досягнення і підтримання оптимальної маси тіла за допомогою коригування дієти та фізичних навантажень є дуже важливим.

Також важливим компонентом первинної профілактики є оцінка ризику серцево-судинних захворювань, зокрема за шкалою SCORE. Оцінка серцево-судинного ризику підтвердила міру ризику серцево-судинних захворювань серед населення в цілому, а також в осіб, хворих на НАЖБП. Важливо відзначити, що ступінь фіброзу печінки, мабуть, відіграє важливу роль у серцево-судинному ризику і є прямо пропорційним збільшенню такого ризику.

Ведення пацієнтів на НАЖХП щодо зниження ризику виникнення серцево-судинних захворювань остаточно ще не визначене. Цей потенційний терапевтичний підхід сформульований з орієнтацією на патофізіологічні механізми, що асоціюються НАЖХП та ССЗ.

Вторинна профілактика ССЗ

Модифікація способу життя залишається важливим аспектом для людей, що хворіють на НАЖХП, поєднану з серцево-судинними захворюваннями, у запобіганні їх прогресуванню.

Значна користь статинів у зниженні ризику серцево-судинних захворювань добре відома, але побоювання щодо побічних ефектів, м'язових симптомів і підвищення рівня печінкових трансаміназ є чинником, що призводить до недостатнього їх використання у хворих на НАЖХП. Однак підвищення рівнів АСТ і АЛТ не є стабільними і може зменшуватися або доходити до норми при зменшенні дози статинів або при додаванні препаратів УДХК.

Користь для серцево-судинної системи, а також для печінки, що спостерігається при використанні статинів, значно перевищує ризик токсичності для печінки. Статини, зокрема пітавастатин, поліпшували біохімічні показники НАЖХП у 54% і зменшували стадію фіброзу печінки у 42% пацієнтів з дисліпідемією (що було підтверджено біопсією).

Монотерапія розувастатином по 10 мг на день протягом 12 місяців у пацієнтів із НАЖХП коморбідною з метаболічним синдромом, дисліпідемією і ЦД2 типу привела до повного усунення проявів НАЖХП, підтверджених при повторній біопсії печінки і УЗД.

Використання аторвостатину в середній дозі 20 мг/день протягом 3-х років у хворих на НАЖХП з коморбідністю з ішемічною хворобою серця призводило до вірогідного покращення результатів тестів щодо НАЖХП та зниження частоти серцево-судинних подій (3,2 події на 100 пацієнто-років проти 10,0 подій на 100 пацієнто-років) у порівнянні з пацієнтами, що не отримували статини.

Переваги аспірину в лікуванні серцево-судинних захворювань добре відомі. Аспірин входить до всіх міжнародних стандартів профілактики і лікування серцево-судинної патології. Вживання аспірину у пацієнтів з НАЖБП з метою профілактики прогресування ССЗ було зворотньо пов'язане з НАЖБП, виявленою при УЗД. Як і в разі статинів, вважається, що аспірин може бути ефективним засобом проти НАЖБП за рахунок пригнічення продукції ФНП-α і стимуляції експресії ендотеліальної синтази оксиду азоту, що веде до антиоксидантної активності. Пошкодження печінки від аспірину трапляється вкрай рідко, хоча повідомлялося про поодинокі випадки.

Піоглітазон є особливо корисним у хворих на НАЖХБ, яка є коморбідною з ЦД 2 типу. Піоглітазон знижує ризик смертності від усіх причин, нефатального інфаркту міокарда та інсульту у пацієнтів з ЦД 2 типу з ознаками макросудинних захворювань і знижує сукупність нефатального інфаркту міокарда, нефатального інсульту і серцево-судинної смерті серед пацієнтів з інсулінорезистентністю або пре-ЦД. У пацієнтів з НАСГ і порушеною толерантністю до глюкози або ЦД 2 типу піоглітазон знижує вміст жиру в печінці; підвищує чутливість печінки до інсуліну; знижує рівень АЛТ в сироватці крові; зменшує ступінь фіброзу, стеатозу, запалення і балонного некрозу. Проте застосування піоглітазону може сприяти підвищенню ризику застійної серцевої недостатності, затримці рідини, що суттєво стримує його широке використання.

Аналоги глюкагоноподібного пептиду (GLP-1) — ліраглутид, семаглутид знижують вагу у пацієнтів ЦД2 типу з ожирінням та сприяють зменшенню проявів НАСГ. Ліраглутид покращує глікемічний контроль; знижує рівень загального холестерину, ЛПНЩ і ТГ; знижує систолічний

артеріальний тиск; сприяє зниженню частоти нефатального інфаркту міокарда, нефатального інсульту, випадків серцевої недостатності та смерті від будь-якої серцево-судинної причини. Аналоги GLP-1 дають надію на зниженню стеатозу, а також на поліпшення серцево-судинних результатів у пацієнтів із СД і НАЖБП.

Блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) сприяли значному зниженню сироваткових рівнів ферментів печінки у пацієнтів із НАЖБП і артеріальною гіпертензією (отримували лозартан 50 мг/день), зменшенню некрозапальних процесів у печінці та зменшенню ступеня фіброзу печінки, хоча це потребує додаткових досліджень.

Бариатрична хірургія є ефективним методом лікування ожиріння з коморбідною НАЖХП. Таке лікування сприяє покращенню морфологічних змін печінки та печінкових трансаміназ, зникненню проявів НАСГ і зменшенню ступеня фіброзу. Бариатрична хірургія веде до значного зниження або усунення факторів ризику ССЗ: післяопераційне поліпшення проявів ЦД 2 типу було досягнуте у 73% пацієнтів, гіперліпідемії — у 65% пацієнтів і гіпертонії — у 63% пацієнтів. Передбачуваний основний механізм, за допомогою якого ця операція веде до такого поліпшення, полягає у втраті ваги.



Рис. 1

Потенційний терапевтичний підхід до пацієнтів на НАЖХП/НАСГ для зменшення ризику ССЗ (адаптовано за Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Heart JACC State-of-the-Art Review, 2019. Eric P. Stahl, Devinder S. Dhindsa, Suegene K. Lee, Pratik B. Sandesara, Naga P. Chalasani and Laurence S. Sperling...)

БРА — блокатори рецепторів ангіотензину II; Глютиди* — глюкагонподібні пептиди (ліраглутид, семаглутид);

*глітазони за умови відсутності застійної серцевої недостатності; ГепПр — гепатопротектори

КЛЮЧОВІ ПОЛОЖЕННЯ

1. НАЖХБ має такі клінічні форми, як стеатоз, НАСГ і цироз печінки.
2. НАЖХБ поєднується як із ССЗ, так і ЦД 2 типу.
3. Для хворих на НАЖБП характерна тригліцеридемія, низький рівень ХС ЛПВЩ, підвищення ЛПНЩ.
4. Діагностика НАЖХБ завжди є багатоетапним (багатокроковим) процесом, що передбачає комплекс лабораторно-інструментальних методів, іноді біопсію печінки.
5. НАЖХП належить до порушень метаболізму і асоціюється (коморбідна) з іншими порушеннями метаболізму.
6. Хворих із порушеннями метаболізму (ожиріння, ЦД2 типу, МС, дисліпідемія, ІХС) слід обов'язково тестувати на наявність НАЖХП і навпаки.

7. Терапія НАЖХБ та коморбідних з нею захворювань включає комплекс немедикаментозних впливів, спрямованих на оздоровлення способу життя, корекцію ваги, та медикаментозного лікування, що впливає на метаболізм вуглеводів, ліпідів, процеси системного і локального запалення.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Woodhouse CA, Patel VC, Singanayagam A, Shawcross DL. Review article: the gut microbiome as a therapeutic target in the pathogenesis and treatment of chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017; 00: 1–11. <https://doi.org/10.1111/apt.14397>.
2. Stavros Bashiardes et al. Non-alcoholic fatty liver and the gut microbiota *MOLECULAR METABOLISM* 5 (2016) 782–794.
3. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease.
4. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). 2016.
5. KiTae Suk & Dong Joon Kim (2019) Gut microbiota: novel therapeutic target for nonalcoholic fatty liver disease, *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 13: 3, 193–204, doi: 10.1080/17474124.2019.1569513 <https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1569513>.
6. The role of methionine on metabolism, oxidative stress, and diseases Yordan Martínez et al © Springer-Verlag GmbH, Austria. 2017.
7. International Journal of Research in Medical Sciences Saigal S et al. *Int J Res Med Sci.* 2019; Jun; 7(6): 2482–249 Ademetionine in patients with liver disease: a review.
8. Doi: <http://dx.doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20192550>.

ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ПОРУШЕНЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ В КОМОРБІДНИХ ПАЦІЄНТІВ

КОПИЦЯ М.П.

Багато серцево-судинних захворювань та супутніх станів підвищують ризик розвитку порушень серцевого ритму та провідності, ускладнень, пов'язаних із ними. Виявлення таких станів, їх профілактика та лікування є важливими для запобігання аритміям. Зовнішні фактори, такі як ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба, можливо, цукровий діабет та й самі аритмії, викликають повільний, але прогресуючий процес структурних змін міокарда, сприяють збільшенню тиску в лівому шлуночку і в лівому передсерді, викликаючи електричну нестабільність останніх. Порушення серцевого ритму дуже часто розвиваються на тлі коморбідної патології, тому ефективність антиаритмічної терапії прямо залежить від лікування супутнього захворювання.

ПОРУШЕННЯ РИТМУ І ПРОВІДНОСТІ СЕРЦЯ У ХВОРИХ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

Артеріальна гіпертонія (АГ) визнана головним та найпоширенішим фактором ризику, що спричиняє смерть та втрату працездатності від неінфекційних захворювань у всьому світі. Високий артеріальний тиск призводить до серцевої недостатності, ішемічної хвороби серця, інсульту, захворювань периферичних артерій та хронічної ниркової недостатності [1].

Серце сприяє підвищеному артеріальному тиску і страждає від його наслідків. Різноманітні порушення серцевого ритму при АГ були визнані клінічними проявами гіпертонічної хвороби, пов'язаної зі структурними та функціональними патофізіологічними змінами міокарда, які можуть спричинити аритмію.

Гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) є одним з найяскравіших проявів гіпертонічного ураження органів-мішеней, а в пацієнтів із ГХ можуть спостерігатися різноманітні надшлуночкові та шлуночкові аритмії, особливо в пацієнтів із лівошлуночковою серцевою недостатністю. Також деякі антигіпертензивні препарати, що зазвичай застосовуються для зниження артеріального тиску, такі як тіазидні діуретики, можуть призвести до порушення електролітних норм, що додатково сприяє аритмії. Ефективне зниження артеріального тиску та стійкий контроль АТ протягом багатьох років можуть запобігти розвитку цих аритмій та їх ускладнень.

Оцінка, скринінг і підхід до лікування

Пацієнти з частими надшлуночковими та лівошлуночковими екстрасистолами мають більш високу ймовірність фібриляції передсердь (ФП) і потребують тривалого моніторингу ЕКГ для виявлення ФП.

Більшості пацієнтів із надшлуночковими екстрасистолами можуть бути корисні зміни способу життя, включаючи відмову від алкоголю, кофеїну, та оптимізація контролю АТ, особливо при наявності ГЛШ.

У хворих із високим АТ фібриляцію передсердь слід розглядати як прояв ГХ.

Зважаючи на те, що профілактика інсульту є основою в лікуванні хворих на ФП, виявлення гіпертонії та хорошого контролю АТ є важливим фактором для мінімізації ризику інсульту та тромбоемболії, а також кровотечі під час антитромботичної терапії.

У зв'язку з поширеністю «мовчазних» (недіагностованих) епізодів ФП у хворих із ГХ необхідно проводити умовно-патологічний скринінг порушень серцевого ритму.

У пацієнтів із ГХ із симптомами, що свідчать про порушення серцевого ритму, документальне підтвердження типу аритмії має важливе значення для адекватного лікування.

Як порушення функції синусового вузла, так і атріовентрикулярної провідності (особливо при ЛШ екстрасистолії) можуть виникати у пацієнтів із ГХ, як наслідок нічного апное, а порушення дихання уві сні — частіше у пацієнтів із ГХ.

Затримки проведення виникають як на передсердному, так і на шлуночковому рівнях у пацієнтів із ГХ, особливо у пацієнтів із ГЛШ, що призводять до ФП або раптової серцевої смерті (PSC) відповідно. Наявність блокади лівої ніжки пучка Гіса при АГ, особливо при ГЛШ, визначає пацієнтів із підвищеним серцево-судинним ризиком.

Збільшення частоти серцевих скорочень у спокої (> 80–85 уд/хв) віщує несприятливий прогноз не тільки у пацієнтів із ІХС та СН, але й у пацієнтів із ГХ.

Пацієнти з ГХ схильні до *брадіаритмій*, здебільшого через використання бета-блокаторів або недигідропіридинових блокаторів кальцієвих каналів, частіше при їх комбінації. Особливу увагу слід приділити тим, хто має хронічні захворювання нирок, що призводять до накопичення препаратів або їх активних метаболітів. [1, 2].

ЛІКУВАННЯ ОКРЕМИХ ПОРУШЕНЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ

При надшлуночкових аритміях можна розглядати використання перорального аміодарону у пацієнтів, яким не показано або які не згодні на проведення катетерної абляції, а бета-блокатори, дилтіазем, флекаїнід, пропафенон, соталол та верапаміл неефективні або протипоказані.

Пріоритетним у лікуванні хворих на ФП є профілактика інсульту, а пацієнти з ФП з ГХ мають показник CHA₂DS₂-VASc щонайменше 1. При додаткових факторах ризику інсульту (CHA₂DS₂-VASc оцінка ≥2) рекомендовані оральні антикоагулянти (ОАК), добре контрольований антагоніст вітаміну К (АВК) варфарин [час у терапевтичному діапазоні (МНО) > 70%] або нові оральні антикоагулянти (НОАК), з перевагою останніх.

Ризик кровотечі оцінюється з урахуванням змінних факторів ризику кровотечі, більшість із яких можна визначити за допомогою шкали HAS-BLED.

Оцінку HAS-BLED слід використовувати для виявлення пацієнтів з високим ризиком (бал ≥3) для більш ретельного огляду та спостереження, а також для усунення зворотних факторів ризику кровотечі (наприклад, неконтрольована гіпертонія). Треба пам'ятати, що високий показник HAS-BLED сам по собі не є причиною утримуватися від ОАК.

Абляція при ФП рекомендована пацієнтам із ГХ із симптоматичними рецидивами на тлі антиаритмічної медикаментозної терапії у випадках, коли віддається перевага подальшій терапії контролю ритму, і може розглядатися як перша терапія у вибраних осіб та як альтернатива антиаритмічній терапії, залежно від вибору пацієнта, користі та ризику.

Наявність частих шлуночкових екстрасистол (ШЕ), куплетів або нестійкої шлуночкової тахікардії (НШТ) потребує ретельного уточнення клінічного обстеження, біохімічного дослідження крові, реєстрації 12-канальної ЕКГ та 24-годинного холтерівського моніторингу.

При оцінці гіпертензивних пацієнтів з аритмією для оцінки ознак ГХ або ІХС слід застосовувати трансторакальну ехокардіографію.

Тестування на фізичні вправи або інше функціональне тестування на ішемію може розглядатися у пацієнтів із підозрою на ІХС та часті ШЕ або супутні симптоми як для оцінки зменшення або збільшення частоти ШЕ, так і для оцінки наявності ішемії міокарда. Подальше неінвазивне тестування або коронарна ангіографія можуть бути розглянуті у разі потреби/необхідності.

Серологічні дослідження, включаючи оцінку рівня електролітів крові, глюкози та гормонів щитоподібної залози, повинні проводитися з метою оцінки наявності зворотних, вторинних причин виникнення шлуночкової ектопії.

Визначення безрецептурних або нефармакологічних джерел посиленої адренергічної стимуляції, включаючи прийом алкоголю, кофеїну, інших стимуляторів, має бути задокументоване з метою надання відповідної консультації.

Виявлення частої ШЕ та/або нетривалої шлуночкової тахікардії потребує невідкладного уточнення наявності структурних захворювань серця за допомогою ехокардіографії або МРТ серця.

У пацієнтів з значними структурними захворюваннями серця, такими як виражена ГЛШ, інфаркт міокарда та серцева недостатність, гемодинамічно значущі клапанні ураження, слід уникати призначення флекаїніду або пропафенону. Наявність у пацієнтів ГЛШ є протипоказанням для призначення соталолу. Дилтіазем та верапаміл протипоказані при СН зі зниженою фракцією викиду ЛШ [1, 2].

Висновки. Досягнення та підтримка адекватного контролю над АТ залишаються головними цілями в лікуванні пацієнтів з ГХ та шлуночковою аритмією, особливо якщо є виражена систолічна дисфункція ЛШ (ФВ < 35%).

Бета-адреноблокатори рекомендовані для лікування гіпертонії в умовах ІХС та серцевої недостатності.

Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту та блокатори рецепторів ангіотензину також рекомендовані для лікування ГХ у пацієнтів з високим ризиком розвитку РСС.

Важливо уникати гіпокаліємії або застосування ліків, які подовжують інтервал QT.

Пацієнтам із ГХ та стійкою шлуночковою аритмією або частою нестійкою ША з систолічною дисфункцією ЛШ додатково до антигіпертензивної терапії слід розглянути призначення антиаритмічних препаратів, проведення катетерної абляції та / або імплантації кардіовертера-дефібрилятора (ІКД).

Наявність постійної вираженої систолічної дисфункції ЛШ у пацієнтів з частими ШЕ, незважаючи на адекватний артеріальний тиск та лікування СН, може потребувати імплантації кардіовертера-дефібрилятора.

Для зниження ризику інсульту в більшості хворих на ГХ із ФП, у тому числі в яких гіпертонія є єдиним додатковим фактором ризику інсульту, слід використовувати ОАК.

Добре контрольована інтенсивність антикоагуляції (тобто МНО \geq 65–70%) має вирішальне значення для досягнення оптимального співвідношення ризик/користь при терапії варфарином, НОАК дають додаткові переваги щодо безпеки.

Оптимальний контроль АТ має ключове значення для мінімізації ризиків інсульту, пов'язаного з ФП, та кровотечі на фоні терапії ОАК. Цільові показники АТ у пацієнтів із ФП, які приймають ОАК, повинні бути нижче 140 мм рт. ст. для систолічного АТ та нижче 90 мм рт. ст. для діастолічного.

ОАК слід застосовувати з обережністю пацієнтам із стійкою неконтрольованою гіпертензією (сistolічний АТ \geq 180 мм рт. ст. та/або діастолічний АТ \geq 100 мм рт. ст.), та докладати серйозних зусиль для оптимального контролю АТ.

Використання при ГХ інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину та бета-блокаторів пов'язане з меншим ризиком виникнення ФП порівняно з антагоністами кальцію. Блокатори ренін-ангіотензинової системи не запобігають рецидиву пароксизмальної або персистуючої ФП. У пацієнтів ГХ з серцевою недостатністю бета-блокатори та антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів також можуть запобігати ФП [3].

ПОРУШЕННЯ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ТА СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ

Наявність порушень серцевого ритму створює істотний ризик смертності та захворюваності у пацієнтів із серцевою недостатністю (СН) та ішемічною хворобою серця (ІХС), і значно перевантажує систему охорони здоров'я у всьому світі. Тільки в Європі є щонайменше 15 мільйонів пацієнтів з СН. При СН частота госпіталізації хворих значно збільшується, у багатьох випадках вона пов'язана з серцевими аритміями, найчастіше з фібриляцією передсердь (ФП). Фібриляція

передсердь сама по собі сприяє підвищенню ризику захворюваності та смертності від інсульту та тромбоемболії, а безсимптомна ФП часто зустрічається серед пацієнтів з СН [4].

Раптова серцева смерть (РСС) також є основною причиною смертності серед пацієнтів з СН і зазвичай пов'язана з серцевою аритмією, зокрема шлуночковою аритмією (ША) [5].

Незважаючи на високу поширеність аритмій при СН, обстеження безсимптомних хворих з метою виявлення шлуночкових аритмій (ША) не рекомендоване. Однак для виявлення та лікування безсимптомних форм ФП з високим ризиком слід проводити реєстрацію звичайної ЕКГ або хоча б регулярно проводити обстеження пульсу. Стійка ША або симптомна не завжди вимагає лікування.

При наявності ФП більшості пацієнтів із СН (зниженою або збереженою ФВЛШ) необхідна пероральна антикоагулянтна терапія (АВК або НОАК) відповідно до їх оцінки за шкалою CHA₂DS₂-VASc та з урахуванням ризику кровотечі (шкала HAS-BLED). Контроль частоти скорочень при ФП у пацієнтів з СН не поступається контролю ритму, проте контроль ритму слід намагатися застосовувати у пацієнтів із симптоматичними епізодами ФП. Препаратом вибору для контролю ритму є аміодарон, тоді як для контролю частоти скорочень рекомендовані бета-блокатори, дигоксин або їх комбінація. Треба пам'ятати про необхідність регулярного обстеження на побічні ефекти препаратів. У пацієнтів з гострою СН контроль ритму здається кращою стратегією втручання. Після гострої фази СН слід повторно оцінити показання до контролю ритму.

Бета-адреноблокатори не слід призначати з єдиною метою поліпшення прогнозу у пацієнтів із супутньою СН та ФП. Катетерну абляцію можна розглядати у симптоматичних пацієнтів із рефрактерною ФП або у відібраних пацієнтів зі сприятливою анатомією передсердь. У пацієнтів із терапевтично рефрактерними симптомами ФП або неконтрольованим серцевим ритмом після імплантації двокамерного кардіостимулятора слід розглядати можливість проведення абляції АВ вузла [3, 6].

У разі виникнення симптоматичної брадикардії незворотного походження у пацієнтів з СН (I–III класу NYHA) згідно з настановами щодо стимуляції слід розглядати використання пристрою кардіо-ресинхронізуючої терапії (КРТ).

Пацієнти з документально підтвердженою ША переважно потребують ІКД після виключення потенційно зворотних причин, таких як виражені електролітні порушення або гостра ішемія міокарда. Окрім того, призначення бета-адреноблокаторів та аміодарону може допомогти зменшити частоту аритмії. Первинна профілактика ІКД або ІКД-КРТ, як правило, рекомендовані пацієнтам із сильно зниженою ФВ, за винятком випадків, коли симптоми СН сильні (у спокої) без розумних очікувань на покращення або тривалість життя <1 рік. Після гострого ІМ слід від самого початку призначати оптимальну медикаментозну терапію, включаючи бета-блокатори, з метою зменшення ризику виникнення аритмії. Пацієнтам високого ризику (ФВЛШ < 35%) необхідна повторна оцінка показників через 4–6 тижнів (або через 3 місяці після реваскуляризації) з метою необхідності ІКД для первинної профілактики РСС [6].

Систолічна дисфункція ЛШ та СН залишаються поширеними ускладненнями гострого ІМ. Пацієнтам із гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST (STEMI) показана ургентна реперфузійна терапія, бажано у вигляді первинного ЧКВ або системної фібринолітичної терапії з подальшим проведенням ЧКВ. Ті, хто переніс ІМ, мають підвищений ризик смерті та повторного інфаркту протягом 1 року після цього, при цьому більшість випадків трапляються через кілька тижнів після виписки. Усі пацієнти повинні отримувати оптимальну медикаментозну терапію протягом перших 4–6 тижнів, доки не буде проведено повторну оцінку для тих, хто залишається із низьким рівнем ФВЛШ (35%) та у II–III класах NYHA, у відповідних випадках слід розглянути імплантацію КД із КРТ або без неї. Пацієнти, у яких після ІМ залишаються напади стенокардії, СН або ША, мають надзвичайно високий ризик і потребують негайної повторної оцінки. Необхідно враховувати реваскуляризацію у випадку рецидивуючої ішемії та/або ранньої ІКД, або носимого дефібрилятора. Усіх хворих після ІМ слід лікувати бета-адреноблокаторами, якщо немає

специфічних протипоказань. Пацієнтів зі значною дисфункцією ЛШ слід додатково лікувати інгібітором АПФ або АРА та антагоністами мінералокортикоїдних рецепторів.

Зменшенню проявів СН сприяє використання ресинхронізуючих пристроїв. Докази сприятливого впливу КРТ є найбільш сильними для пацієнтів із синусовим ритмом, тривалістю QRS ≥ 130 мс та повною блокадою ЛНПГ (клас I/рівень A) або тривалістю QRS ≥ 150 мс незалежно від морфології QRS (клас IIa/рівень A) у поєднанні з ФВЛШ $\leq 30\%$, які, як очікується, виживуть протягом > 1 року з хорошим функціональним статусом. Нещодавно показання були розширені, щоб включити пацієнтів із II ФК на основі останніх випробувань. Пристрій КРТ-P або КРТ-D також може розглядатися у пацієнтів із постійною формою ФП та III ФК або IV ФК по NYHA, тривалістю QRS ≥ 120 мс та ФВЛШ $\leq 35\%$, які, як очікується, виживуть із хорошим функціональним статусом > 1 року, та для попередження прогресування СН, якщо:

- пацієнт потребує стимуляції через низьку частоту скорочень шлуночків;
- пацієнт залежить від кардіостимулятора внаслідок АВ вузлової абляції;
- пацієнт з частотою шлуночків ≤ 60 уд/хв у спокої та ≤ 90 уд/хв при фізичному навантаженні [6].

Багато препаратів, що використовуються для лікування СН, включаючи інгібітори АПФ, АРА, бета-адреноблокатори та антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів зменшують частоту виникнення ФП, але івабрадин може збільшити його. КРТ несуттєво впливає на частоту ФП. Амiodарон знижує захворюваність на ФП, індукує фармакологічну кардіоверсію, підтримує збереження синусового ритму після кардіоверсії і може бути використаний для контролю симптомів у пацієнтів із пароксизмальною ФП при відсутності ефективності від бета-блокаторів. Амiodарон, як правило, має бути обмежений короткочасним (< 6 місяців) застосуванням у пацієнтів з пароксизмальною або персистуючою ФП, щоб допомогти досягти синусового ритму та знизити високу частоту рецидивуючої ФП відразу після кардіоверсії. Дронедарон протипоказаний пацієнтам із СН та ФП [7].

ПОРУШЕННЯ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ СИНДРОМОМ АПНОЕ СНУ ТА СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Апноє сну (АС) (повторний колапс верхніх дихальних шляхів під час сну з хронічною періодичною гіпоксією та періодичними збудженнями) має два основні фенотипи: обструктивний апноє (ОА) та центральний апноє (ЦА). Великі коливання внутрішньогрудного тиску з переривчастою гіпоксемією, гіперкапнією та катехоламіновими сплесками в кінцевому рахунку призводять до ендотеліальної дисфункції, вегетативної дисрегуляції, зміненого гемостазу, посилення окиснювального стресу, запалення, метаболічної дисфункції та серцевих структурних змін, таких як збільшення індексу маси ЛШ та об'єму лівого передсердя. Дані зміни виникають навіть у пацієнтів із раніше нормальним серцем. Апноє сну зазвичай існує при багатьох станах, включаючи ІХС, ГХ, СН, інсульт, але є незалежним фактором ризику серцево-судинної захворюваності та смертності.

Апноє сну пов'язане з спектром порушень провідності та серцевих аритмій. Найбільш поширеною є брадикардія (повідомлялося про деякий ступінь блокування провідності у $\sim 10\%$ хворих на АС, при тривалих (> 3 с) паузах під час апноє), а також повідомлялося про збільшення поширеності ША, починаючи від ШЕ до злякисних ШТ. Обструктивне апноє сну та ФП поділяють деякі загальні фактори ризику (наприклад, ЧСС, старіння, гіпертонія, ІХС, ожиріння тощо), які можуть сприяти частому співіснуванню двох станів. Однак повідомлялося, що АС самостійно збільшує ризик виникнення ФП та рецидиву ФП після кардіоверсії або абляції.

Застосування кисневої терапії при постійному позитивному тиску в дихальних шляхах або в поєднанні з передсердною overdrive стимуляцією скорочують частоту серцевих аритмій та порушення провідності у пацієнтів з АС. Важливо, що ефективне лікування АС також зменшує смертність пацієнтів з СН та АС [7, 8].

СЕРЦЕВА АРИТМІЯ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК ТА СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Хронічна хвороба нирок (ХХН) визначається як свідчення порушення функції нирок або швидкості клубочкової фільтрації (СКФ) ≤ 60 мл/хв/1,73 м. ГХ та цукровий діабет є найпоширенішими причинами ХХН, а ХХН є незалежним фактором ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ), пов'язаних із збільшенням поширеності СН, ІХС, кальцифікації клапанних вад та серцевих аритмій (найчастіше ФП). Для складної серцевої та ниркової взаємодії, яку часто називають кардіоренальним синдромом, характерна гіпертрофія лівого шлуночка та дисфункція ЛШ. Зростаючі дані свідчать про те, що патофізіологія та ускладнення ССЗ можуть відрізнитися у пацієнтів із ХХН та без них, а стратегії лікування, оцінені у загальній популяції, можуть мати різні показники ризику та користі у хворих на ХХН. Менш ніж у одного з п'яти пацієнтів із СН виявляють нормальний показник ШКФ, а поширеність СН у хворих на ХХН збільшується із вираженістю ниркової дисфункції. Передчасні ССЗ (найчастіше СН або ІХС) є провідною причиною смерті у хворих на ХХН (летальність дещо вища при СН-збФВ порівняно з СН-знФВ). Ризик виникнення РСС зростає при зменшенні ШКФ, що становить 25% загальної смертності у пацієнтів із термінальною стадією ниркової хвороби, ймовірно, унаслідок комбінованого впливу основних ССЗ та специфічних для діалізу факторів (наприклад, гострі електролітні порушення, зміщення рідини, хронічний дисбаланс електролітів тощо). Близько половини РСС у загальній популяції обумовлені шлуночковою тахікардією (ШТ) або фібриляцією шлуночків (ФШ), але при ХХН події, що лежать в основі РСС, менш відомі, оскільки спостерігається широкий діапазон ША [7]. Необхідно більше даних для формування оптимальних стратегій профілактики РСС у хворих на ХХН. Дані щодо профілактики РСС із застосуванням антиаритмічної медикаментозної терапії відсутні, а імплантація КВД у пацієнтів із термінальною стадією ниркової хвороби пов'язана з п'ятиразово більшим ризиком ускладнень та чотириразово вищою короткочасною смертністю. Бета-адреноблокатори (кардіоселективні та некардіоселективні) можна безпечно вводити пацієнтам із ХХН без зниження дози, і їх використання було пов'язане зі зниженням серцево-судинної смертності [7, 9].

У цілому в пацієнтів із СН та ХХН висока частота серцевих аритмій. Майже третина пацієнтів із ХХН мають ФП, а у половини хворих на ФП може бути певний ступінь порушення функції нирок. Ризик виникнення ФП збільшується зі збільшенням тяжкості порушення функції нирок, а наявність ФП додатково сприяє ризику виникнення термінальної стадії ниркової хвороби [9, 10]. Пацієнти із серцевою недостатністю як із ФП, так і з ХХН мають більш високу смертність та більш високий ризик інсульту порівняно з пацієнтами з СН, у яких лише ФП або ХХН. У пацієнтів із СН з ФП та ХХН легкої та середньої тяжкості пероральна антикоагулянтна терапія є обґрунтованою при ретельному спостереженні через підвищений ризик кровотечі. Даних про пацієнтів із термінальною стадією ниркової хвороби недостатньо для підтримки рутинного використання пероральної антикоагулянтної терапії для первинної профілактики інсульту, однак у пацієнтів із термінальною стадією ниркової хвороби з попереднім інсультом ризик повторної події настільки високий, що використання добре керованого варфарину здається виправданим (також слід враховувати індивідуальні значення та переваги пацієнта) [11, 12].

Інші порушення ритму (наприклад, ФП та атріовентрикулярна вузлова рецидивуюча тахікардія) рідше зустрічаються у пацієнтів із СН у ХХН. Більшість антиаритмічних препаратів можна застосовувати при термінальній стадії ниркової хвороби без коригування дози, а катетерна абляція може бути пов'язана з підвищеним ризиком ускладнень судинного доступу, але не протипоказана пацієнтам на діалізі. Унаслідок вегетативної дисфункції брадикардія не є рідкістю у хворих на ХХН і може потребувати імплантації кардіостимулятора [7].

ПОРУШЕННЯ РИТМУ СЕРЦЯ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМИ ОБСТРУКТИВНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ЛЕГЕНЬ

Пацієнти з хронічною обструктивною хворобою легень часто страждають на передсердню тахікардію, яку необхідно диференціювати від ФП за допомогою

ЕКГ. Засоби, що застосовуються для зняття бронхоспазму, зокрема теофіліни та бета-адренергічні агоністи, можуть сприяти виникненню ФП і ускладнювати контроль частоти шлуночків. Неселективні бета-адреноблокатори, соталол, пропafenон та аденозин слід з обережністю застосовувати пацієнтам зі значним бронхоспазмом, тоді як їх можна безпечно застосовувати пацієнтам із хронічним обструктивним захворюванням легень. Селективні бета-адреноблокатори (наприклад, біспролол, метопролол та небіволол), дилтіазем та верапаміл часто добре переносяться та ефективні при лікуванні аритмій у хворих із хронічною обструктивною хворобою легень [7].

ПОРУШЕННЯ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ХВОРИХ ІЗ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

У дорослого населення ФП є найпоширенішим порушенням серцевого ритму, а після синусової тахікардії є найбільш поширеною аритмією у хворих на гіпертиреоз. При гіпертиреозі ФП розвивається у 10%–15% випадків, збільшуючись із віком незалежно від того, чи є супутні захворювання серця. Відомо, що надшлуночкові екстрасистоли ініціюють ФП, особливо ті, що походять із легеневих вен, і вони частіше зустрічаються у пацієнтів із тиреотоксичною хворобою, ніж у контрольній групі. Кількість пацієнтів із надшлуночковою тахікардією (ЧСС > 130 уд/хв) зменшується після анти тиреоїдної терапії, при цьому поширеність надшлуночкової аритмії збільшується у пацієнтів старшого віку як до, так і під час терапії.

На відміну від надшлуночкової аритмії, шлуночкова аритмія зустрічається нечасто при тиреотоксикозі, її частота, аналогічна нормальній у популяції. Крім того, поширеність шлуночкової аритмії у тиреотоксичних суб'єктів залишається незмінною під час та після анти тиреоїдної терапії. Шлуночкова тахікардія та шлуночкова фібриляція є винятковими у хворих на тиреотоксикоз і, як правило, виникають лише в осіб із вираженою серцевою недостатністю або супутніми серцевими захворюваннями, як правило, ІХС [13].

Найважливішу роль в усуненні аритмій у таких хворих відіграє лікування основного захворювання. Якщо ФП протікає без виражених порушень показників гемодинаміки, збережена систолічна функція лівого шлуночка (ФВ > 40%), відсутня ішемічна кардіоміопатія, то з профілактичною метою можуть бути призначені пропafenон або соталол з урахуванням того, що дані антиаритмічні препарати мають властивості β-адреноблокації.

Блокатори β-адренорецепторів широко застосовуються в лікуванні хворих на тиреотоксикоз, як правило, при короткочасному лікуванні до досягнення еутиреозу. Такі препарати відіграють чітко встановлену роль в управлінні симптомами, включаючи серцебиття [14]. Треба пам'ятати, що питання про відновлення синусового ритму треба ставити тільки при досягненні еутиреозу, фармакологічна або електрична кардіоверсія проводиться не раніше ніж через 3–4 міс. також після досягнення еутиреозу. Призначення кордарону допускається у випадках відсутності альтернативних варіантів лікування в комбінації з тиреостатиком [15].

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Gregory Y H Lip et al. Hypertension and cardiac arrhythmias *European Heart Journal*, Volume 38, Issue 4, 21 January 2017: 223–225.
2. Williams B., Mancia G., Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) *Eur. Heart J.* Vol. 39, Issue 33; 01 September 2018: 3021–3104.
3. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur. Heart J.* Vol. 37, Issue 38; 7 October 2016. 2893–2962.
4. Mosterd A, Hoes AW Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*, 2007; 93: 1137–46.
5. Lau YC, Lane DA, Lip GY. Atrial fibrillation and heart failure: a bad combination. *Am J Cardiol.* 2014; 113: 1196–7.

6. Gregory Y.H. Lip, Frank R. Heinzel, Fiorenzo Gaita et al. European Heart Rhythm Association/Heart Failure Association joint consensus document on arrhythmias in heart failure, endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society EP Europace, Volume 18, Issue 1; January 2016: 12–36.
7. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) European Heart J. Vol. 37, Issue 27; 14 July. 2016: 2129–2200.
8. Butt M., Dwivedi G., Khair O., Lip GY. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Int J Cardiol.* 2010; 139: 7–16.
9. Herzog CA., Asinger RW., Berger AK., et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2011; 80: 572–86.
10. Roberts PR., Green D. Arrhythmias in chronic kidney disease. *Heart*, 2011; 97: 766–73.
11. Olesen JB., Lip GY., Kamper AL et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 625–35.
12. Bonde AN., Lip GY., Kamper AL et al. Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a Nationwide Observational Cohort Study. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64: 2471–82.
13. Marrakchi S., Kanoun F., Idriss S., Kammounl., Arrhythmia and Thyroid Dysfunction. *Herz.* 2015, 40 Suppl 2: 101–9.
14. Graig T. et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *JACC.* 2014, Vol. 64, Issue 21.
15. Shimizu T. et al. Hyperthyroidism and the Management of Atrial Fibrillation. *Thyroid*, 2002; 12 (6): 489-93.

ХОЗЛ ТА КОМОРБІДНІСТЬ

КРАХМАЛОВА О.О.

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) залишається однією з найбільших проблем охорони здоров'я на сьогоднішній день. У медико-соціальному та економічному плані воно є однією з основних причин захворюваності та смертності в усьому світі; люди страждають від цього захворювання роками і передчасно вмирають від нього або від його ускладнень. У всьому світі спостерігається прискорене зростання ХОЗЛ внаслідок тривалого впливу факторів ризику і старіння населення. На ХОЗЛ страждає від 8 до 22 % дорослих у віці 40 років і більше.

Практика окремого визначення ХОЗЛ у медичній статистиці загальноприйнята в Європі та світі, і ХОЗЛ представлено у Міжнародній класифікації хвороб (МКХ-10) у рубриці J44.

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) — поширене захворювання, яке можна попередити та лікувати, воно характеризується стійким, зазвичай прогресуючим обмеженням прохідності дихальних шляхів та асоціюється із підвищеною хронічною запальною відповіддю дихальних шляхів та легень на дію шкідливих частинок та газів. Тяжкість перебігу захворювання в окремих пацієнтів обумовлена його рецидивом та наявністю супутніх захворювань¹.

За захворювання викликається головним чином палінням. Інші фактори, зокрема професійні чинники ризику, також можуть сприяти розвитку ХОЗЛ. Часто виникають загострення, коли симптоми швидко та тривало погіршуються, що виходить за межі повсякденної варіабельності.

У визначенні ХОЗЛ застосовуються поняття:

- Обструкція повітряних шляхів визначається на підставі зменшення співвідношення $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЄЛ}$ (де ОФВ_1 — об'єм форсованого видиху за першу секунду, ФЖЄЛ — форсована життєва ємність легенів) $< 0,7$ після прийому бронходилататора).
- Якщо $\text{ОФВ}_1 \geq 80\%$ від належних, діагноз ХОЗЛ може бути встановлений при наявності симптомів ураження дихальної системи, наприклад, задишки або кашлю.

Обструкція дихальних шляхів виникає в результаті комбінації пошкодження дихальних шляхів та паренхіми легень унаслідок хронічного запалення, яке відрізняється від астматичного та зазвичай є наслідком паління.

Значна обструкція може існувати до того, як почне турбувати хворого.

Діагноз ХОЗЛ заснований на клінічній оцінці з урахуванням анамнезу, фізикального огляду та підтвердженням наявності бронхообструкції за допомогою спірометрії.

ДІАГНОСТИКА ХОЗЛ

Діагностика ХОЗЛ залежить від наявності причин, що найбільш вірогідно викликали порушення дихання або кашель. Вона ґрунтується на сукупності симптомів і підтверджується спірометрією.

Важлива мультифакторна оцінка із урахуванням симптомів, таких як задишка, обмеження переносимості фізичних навантажень та загострення.

Спірометрія може застосовуватись для оцінки ступеня обструкції повітряних шляхів і разом з іншими методами дослідження допомагати в прогнозуванні перебігу хвороби. Індикаторами загальної тяжкості захворювання не можуть бути будь-які отримані показники спірометрії, які свідчать про обструкцію дихальних шляхів.

Деякі критерії діагностики ХОЗЛ:

- Клінічний діагноз ХОЗЛ повинен розглядатись у будь-якого пацієнта при наявності задишки, хронічного кашлю або виділення мокротиння, та/або анамнезу впливу факторів ризику захворювання;
- Мета оцінки ХОЗЛ — визначити тяжкість захворювання, яка включає тяжкість обмеження прохідності повітряних шляхів, ушкодження статусу здоров'я пацієнта, та ризику майбутніх подій (загострень, госпіталізації, смерті) для призначення необхідної терапії;
- Супутні захворювання часто зустрічаються у пацієнтів із ХОЗЛ та включають захворювання серцево-судинної системи, дисфункцію скелетних м'язів, метаболічний синдром, остеопороз, депресію та рак легенів. Виявлено, що вони можуть спостерігатись у хворих із легким, помірним та тяжким обмеженням прохідності повітряних шляхів та незалежно впливають на смертність і госпіталізації. Супутні захворювання повинні активно виявлятися та лікуватись відповідним чином після виявлення.

Для оцінки симптомів у пацієнтів з ХОЗЛ існує декілька валідизованих опитувальників. GOLD пропонує застосовувати Модифіковану шкалу для оцінки тяжкості задишки МДР та Тест з оцінки ХОЗЛ (ТОХ). Добре відома Модифікована шкала для оцінки тяжкості задишки МДР відображає один симптом — задишку, Тест оцінки ХОЗЛ ширше відображає вплив захворювання на повсякденну активність пацієнта та його самопочуття.

Модифікована шкала задишки добре корелює з іншими інструментами для вимірювання статусу здоров'я та передбачає ризик смерті.

Таблиця 1

Модифікована шкала Медичної дослідницької ради

Оцінка задишки в балах	Опис
0	Задишка виникає лише при дуже інтенсивному навантаженні
1	Задишка при швидкому підйомі на поверх або при ходьбі вгору
2	Задишка примушує мене ходити повільніше, ніж люди мого віку, або з'являється необхідність зупинки при ходьбі в своєму темпі по рівній місцевості
3	Задишка примушує робити зупинки при ходьбі на відстань близько 100 м або через декілька хвилин ходьби по рівній місцевості
4	Задишка робить неможливим вихід за межі свого будинку або з'являється при одяганні та роздяганні

Тест з оцінки ХОЗЛ (ТОХ) містить 8 пунктів, які вимірюють погіршення статусу здоров'я при ХОЗЛ. Загальна сума балів може становити від 0 до 40; тісно корелює із статусом здоров'я, що вимірюється згідно з опитувальником госпіталю св. Георгія як надійний та чутливий².

Тест з оцінки ХОЗЛ (ТОХ)

Як проходить Ваше хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ)? Пройдіть тест оцінки ХОЗЛ (COPD Assessment Test (CAT))

Ця анкета допоможе Вам та Вашому лікарю визначити вплив ХОЗЛ на Ваше благополуччя й щоденне життя. Ваші відповіді та загальна кількість балів можуть бути використані Вами або Вашим лікарем для того, щоб удосконалити терапію ХОЗЛ та забезпечити найбільшу користь від лікування.

Приклад:

Я дуже щасливий(-а) 0 1 2 3 4 5 Мені дуже сумно

БАЛИ

Я взагалі не кашляю	0	1	2	3	4	5	Я кашляю постійно
У мене в грудях зовсім немає мокротиння (слизу)	0	1	2	3	4	5	Мої груди повністю заповнені мокротинням (слизом)

Закінчення тесту з оцінки ХОЗЛ (ТОХ)

Мені зовсім не тисне в грудях	0	1	2	3	4	5	Мені дуже сильно тисне в грудях
Коли я йду під гору або підіймаюся сходами на один марш, я не відчуваю задишки	0	1	2	3	4	5	Коли я йду під гору або підіймаюся сходами на один марш, я відчуваю дуже сильну задишку
Я займаюся будь-якими домашніми справами без обмежень	0	1	2	3	4	5	Я займаюся домашніми справами з великими обмеженнями
Виходячи з дому, я почуваюся впевнено, незважаючи на захворювання легень	0	1	2	3	4	5	Виходячи з дому, я почуваюся невпевнено через захворювання легень
Я міцно сплю	0	1	2	3	4	5	Я погано сплю через захворювання легень
У мене багато енергії	0	1	2	3	4	5	У мене зовсім немає енергії

Загальний результат Тесту з оцінки ХОЗЛ визначається як сума балів відповідей на кожне з восьми запитань. Оцінка задишки ≥ 2 та загальна сума балів Тесту з оцінки ХОЗЛ ≥ 10 свідчать про вираженість симптомів ХОЗЛ.

Інші клінічні ознаки:

При встановленні діагнозу ХОЗЛ патологічні фізикальні ознаки можуть бути відсутні, а окремі клінічні ознаки є малоінформативними.

Можуть спостерігатись:

- емфізематозна грудна клітка;
- хрипи або ослаблене дихання;
- видих крізь зімкнені губи;
- використання допоміжної мускулатури під час дихання;
- парадоксальний рух нижніх ребер;
- зменшення кістково-стернальної відстані;
- зменшення меж серцевої тупості;
- периферичні набряки;
- ціаноз;
- вибухання яремних вен;
- кахексія.

Докази щодо наявності обструкції дихальних шляхів є критичними в діагностиці ХОЗЛ. Спірометрія — єдиний точний метод для вимірювання бронхообструкції у пацієнтів із ХОЗЛ. Вимірювання пікової об'ємної швидкості видиху може значною мірою недооцінити тяжкість бронхообструкції. Бажано, щоб усі лікарні та більшість закладів охорони здоров'я, які надають первинну медичну допомогу, були оснащені спірометрами.

Ступінь обструкції має бути оцінений згідно зі зниженням ОФВ_1 , як показано в таблиці 1*.

*Таблиця 2

Постбронхо-дилатаційний ОФВ_1 /ЖЕЛ	% ОФВ_1 розрахункового	NICE, 2004 р.	АТС/ЕРС, 2004 р.	GOLD, 2008 р.	NICE, 2010 р.
		Ступінь бронхіальної обструкції			
		Після застосування бронходилататора			
< 0,7	> 80 %		Легкий	Легкий — стадія 1	Легкий — стадія 1*
< 0,7	50–79 %	Легка	Середній	Середній — стадія 2	Середній — стадія 2
< 0,7	30–49 %	Середня	Тяжкий	Тяжкий — стадія 3	Тяжкий — стадія 3
< 0,7	< 30 %	Тяжкий	Дуже тяжкий	Дуже тяжкий — стадія 4**	Дуже тяжкий — стадія 4**

* — повинні супроводжуватися респіраторними симптомами.

** — або $\text{ОФВ}_1 < 50\%$ з дихальною недостатністю.

Рентгенографія грудної клітки не є обов'язковим дослідженням, що підтверджує діагноз ХОЗЛ, вона рекомендована в показаних випадках для виключення інших захворювань органів дихання з метою диференційної діагностики.

Дослідження рівня альфа1-антитрипсину, зазначене нижче, в Україні малодоступне дослідження, дуже вартісне, визначається в платних лабораторіях. Може бути бажаним дослідженням, не обов'язковим.

Таблиця 3

Ризик GOLD класифікація обмеження прохідності дихальних шляхів	При оцінці ризику вибирати треба найбільший ризик несприятливих подій, виходячи із спірометричної класифікації або анамнезу загострень				Ризик Анамнез загострень за попередній рік
	4	С	D	≥ 2	
	3			≥ 2	
	2	A	B	1	
	1			0	
		мМКД < 2	мМКД ≥ 2		
		ТОХ < 10	ТОХ ≥ 10		
		Симптоми			

Таким чином, групи хворих можна характеризувати як:

1. Хворі групи А — низький ризик несприятливих подій, мало симптомів. Як правило, GOLD 1 або GOLD 2 та/або ≤ 1 загострень за рік та мМКД < 2 або ТОХ < 10.
2. Хворі групи В — низький ризик несприятливих подій, багато симптомів. Як правило, GOLD 1 або GOLD 2 та/або ≤ 1 загострень за рік та мМКД ≥ 2 або ТОХ ≥ 10 .
3. Хворі групи С — високий ризик несприятливих подій, мало симптомів. Як правило, GOLD 3 або GOLD 4 та/або ≥ 2 загострень за рік та мМКД < 2 або ТОХ < 10.
4. Хворі групи D — високий ризик несприятливих подій, багато симптомів. Як правило, GOLD 3 або GOLD 4 та/або ≥ 2 загострень за рік та мМКД ≥ 2 або ТОХ ≥ 10 .

ТЕРАПІЯ ХОЗЛ ЗІ СТАБІЛЬНИМ ПЕРЕБІГОМ

Припинення куріння

Припинення куріння пацієнтами з ХОЗЛ є одним із найважливіших втручань. Припинення куріння уповільнює рівень зниження ОФВ₁, що веде до уповільнення прогресування симптомів та підвищення виживаності.

Фармакологічна терапія тютюнової залежності

Фармакотерапія є важливим компонентом лікування тютюнової залежності. Рекомендовано використовувати в якості терапії першої лінії нікотинзамісну терапію (НЗТ) чи/або бупропіон з уповільненим вивільненням у сукупності з психологічними методами. З урахуванням протипоказань ці препарати повинні призначатися майже всім хворим, які намагаються припинити куріння [3].

Фармакотерапія стабільного ХОЗЛ

Фармакологічне лікування спрямоване на зменшення симптомів, частоти та тяжкості загострень, покращення статусу здоров'я та переносимості фізичних навантажень. Відсутні достовірні дані, що існуючі медикаменти для лікування ХОЗЛ модифікують довготривале погіршення функції легенів, що є першорядним для ХОЗЛ.

b2-Агоністи короткої дії

b2-агоністи діють безпосередньо на гладку мускулатуру бронха та приводять до бронходилатації. Це бронходилататори, які найчастіше використовуються при ХОЗЛ. Відношення доза-відповідь для салбутамолу в пацієнтів із значним ступенем обструкції або абсолютно незворотним ХОЗЛ є майже рівним [4]. Регулярне застосування (як базисна терапія) або при потребі b2-агоністів короткої дії покращує показник ОФВ₁ та симптоми (доказовість В), застосування високих доз b2-агоністів короткої дії при потребі на тлі застосування b2-агоністів тривалої дії не рекомендоване через побічні ефекти.

b2-Агоністи тривалої дії

b2-агоністи тривалої дії діють протягом 12 та більше годин. Формотерол та сальметерол достовірно покращують ОФВ₁ та легеневі об'єми, пов'язану із захворюванням якість життя та зменшують рівень загострень (доказовість А), але вони не впливають на смертність та швидкість зниження функції легенів. Сальметерол зменшує частоту госпіталізацій [11] (доказовість В). Індакатерол — b2-агоністи з тривалістю дії 24 години, достовірно покращує ОФВ₁, зменшує задишку та покращує пов'язану із хворобою якість життя (доказовість А).

Блокатори мускаринових рецепторів тривалої дії

Тіотропію бромід — антихолінергічний бронходилататор тривалої дії. Тривалість його дії дозволяє прийом препарату один раз на добу.

Блокатори мускаринових рецепторів тривалої дії порівняно з блокаторами мускаринових рецепторів короткої дії

У ході проведеного порівняння рандомізованих плацебоконтрольованих досліджень, починаючи з 2003 р., щодо застосування антагоністів мускаринових рецепторів тривалої дії і антагоністів мускаринових рецепторів короткої дії (мінімальна тривалість дослідження складала 6 місяців) оцінювались такі показники, як смертність, загострення, госпіталізація, зниження ОФВ₁, погіршення якості життя (визначені за допомогою повного Респіраторного опитувальника госпіталю св. Георгія), несприятливі події (інфаркт міокарда або гостра аритмія) і посилення задишки (визначене за допомогою динамічного індексу задишки).

Інгаляційні кортикостероїди (ІКС)

При ХОЗЛ інгаляційні стероїди мають інші ефекти дії на клітини запалення, ніж при бронхіальній астмі: нейтрофіли, на відміну від еозинофілів, відносно нечутливі до ефектів стероїдів. Навіть великі дози інгаляційних стероїдів не зменшують кількість запальних клітин або рівня цитокінів [5]. Вплив кортикостероїдів на запалення в паренхімі легень та системне запалення у пацієнтів з ХОЗЛ суперечливий, їх роль у лікуванні стабільного ХОЗЛ обмежена спеціальними показаннями.

Регулярне лікування ІКС покращує симптоми, функцію легень та якість життя і зменшує частоту загострень [6] у хворих із ХОЗЛ з ОФВ₁ < 60% від належних (доказовість А). Припинення ІКС терапії може призвести до загострення в окремих хворих. Регулярна терапія ІКС не модифікує ані довготривале погіршення ОФВ₁, ані смертність у пацієнтів з ХОЗЛ (доказовість А).

Комбінована терапія

b2-агоністи, антихолінергічні препарати та інгаляційні кортикостероїди впливають на калібр дихальних шляхів і функцію легень через різні механізми, тому комбінація препаратів цих класів може потенційно давати клінічну перевагу для пацієнтів. Додаткова перевага цього підходу — здатність обмежити потенційні побічні ефекти препаратів, уникаючи необхідності використовувати окремі препарати у високих дозах.

Комбінації ІКС та b2-агоністів тривалої дії більш ефективні, ніж кожний компонент окремо щодо покращення функції легень, статусу здоров'я та зменшення загострень у пацієнтів з помірним (доказовість В) та дуже тяжким ХОЗЛ [7, 8] (доказовість А). Додавання до комбінації b2-агоніста тривалої дії/ІКС блокатора мускаринових рецепторів тривалої дії покращує функцію легенів та якість життя й може в подальшому зменшувати загострення (доказовість В).

Пропонується модель для початкового фармакологічного лікування ХОЗЛ виходячи із індивідуалізованої оцінки пацієнта з урахуванням симптомів та ризиків загострень.

Таблиця 4

Початкове фармакологічне лікування ХОЗЛ

Характеристика пацієнтів (група)	Перший вибір	Другий вибір	Альтернативний вибір*
A Низький ризик, симптоми менше виражені (мМКД < 2, ТОХ < 10), ступінь бронхообструкції згідно з GOLD 1–2	Бронхолітики короткої дії за потребою: або b2-агоніст короткої дії або холінолітик короткої дії	Бронхолітики пролонгованої дії: b2-агоніст пролонгованої дії або холінолітик пролонгованої дії або бета2-агоніст короткої дії + холінолітик короткої дії	Теофілін Доксофілін Фенспірид
B Низький ризик, симптоми більше виражені (мМКД ≥ 2, ТОХ ≥ 10), ступінь бронхообструкції згідно з GOLD 1–2	Бронхолітики пролонгованої дії: b2-агоніст пролонгованої дії або холінолітик пролонгованої дії	b2-агоніст пролонгованої дії та холінолітик пролонгованої дії	b2-агоніст короткої дії та/або холінолітик короткої дії Доксофілін Теофілін Фенспірид
C Високий ризик, симптоми менше виражені (мМКД < 2, ТОХ < 10), ступінь бронхообструкції згідно з GOLD 3–4	ІКС + b2-агоніст пролонгованої дії або холінолітик пролонгованої дії	b2-агоніст пролонгованої дії та холінолітик пролонгованої дії	b2-агоніст короткої дії та/або холінолітик короткої дії Теофілін Доксофілін Інгібітор фосфодіестерази-4
D Високий ризик, симптоми більше виражені (мМКД ≥ 2, ТОХ ≥ 10), ступінь бронхообструкції згідно з GOLD 3–4	ІКС + b2-агоніст пролонгованої дії або холінолітик пролонгованої дії	ІКС + b2-агоніст пролонгованої дії або комбінація b2-агоніст пролонгованої дії + ІКС + холінолітик пролонгованої дії або комбінація b2-агоніст пролонгованої дії + ІКС + інгібітор фосфодіестерази-4 або b2-агоніст пролонгованої дії + холінолітик пролонгованої дії або холінолітик пролонгованої дії + інгібітор фосфодіестерази-4	b2-агоніст короткої дії та/або холінолітик короткої дії Теофілін Карбоцистеїн

* Альтернативні препарати можуть застосовуватись окремо або додаватись до препаратів першого та другого вибору

Таблетовані (пероральні) форми кортикостероїдів

Використання таблетованих форм кортикостероїдів у терапії ХОЗЛ, як правило, не рекомендоване. Деякі пацієнти з ХОЗЛ можуть приймати підтримуючу дозу кортикостероїдів для перорального застосування, за умови неможливості їх повної відміни. У цих випадках дози кортикостероїдів для перорального застосування мають бути настільки низькими, наскільки це можливо. Пацієнти, які тривалий час застосовують таблетовані кортикостероїди, повинні бути під наглядом лікаря з метою ранньої діагностики розвитку остеопорозу і їм слід проводити профілактику цього ускладнення. Пацієнти у віці старше 65 років мають отримувати профілактичне лікування одночасно з початком застосування кортикостероїдів.

Теофіліни для перорального застосування

Теофілін і його похідні використовувалися багато років для лікування пацієнтів із ХОЗЛ. Механізм дії цих препаратів залишається невідомим, але вважається, що вони розслаблюють гладку мускулатуру дихальних шляхів. Теофілін у пацієнтів із ХОЗЛ може також збільшувати діафрагмальну

силу і впливати на кліренс в'їчастого епітелію [9]. Також через потенційну токсичність і значну взаємодію з іншими препаратами теофілін не рекомендують використовувати на початку емпіричного лікування.

Інгібітори фосфодіестерази-4

Основна дія інгібітора фосфодіестерази-4 — зменшення запалення шляхом інгібіції внутріклітинної ЦАМФ. Інгібітор фосфодіестерази-4 рофлуміласт дозволений до застосування лише в окремих країнах. Цей препарат застосовується 1 раз на добу, він не має прямої бронходилататорної дії, хоча, як було показано, покращує ОФВ₁ у хворих, що лікувались із застосуванням сальметерола або тіотропію броміду. Рофлуміласт на 15–20 % зменшує помірні та тяжкі загострення, що лікуються із застосування кортикостероїдів у хворих із хронічним бронхітом, тяжким та дуже тяжким ХОЗЛ та анамнезом загострень (доказовість А). Ефект на функцію легенів спостерігався також при додаванні рофлуміласту до бронходилататорів тривалої дії (доказовість А), тоді як його вплив на загострення залишається спірним. Інгібітор фосфодіестерази-4 рофлуміласт може також застосовуватись з метою зменшення загострень у хворих із хронічним бронхітом, тяжким та дуже тяжким ХОЗЛ та частими загостреннями, якщо вони не адекватно контролюються призначенням бронходилататорів довготривалої дії (доказовість В).

Муколітики для перорального застосування

У багатьох пацієнтів із ХОЗЛ під час кашлю виділяється мокротиння. Муколітики — засоби, які збільшують кількість мокротиння, зменшуючи його в'язкість. Деякі з цих препаратів, особливо ацетилцистеїн, має ефект антиоксиданту, який покращує клінічний ефект. Муколітики повинні призначатися при хронічному кашлі з виділенням мокротиння. Немає ніяких рекомендацій щодо використання муколітиків з метою запобігання загостренню [10, 11].

Зареєстрований позитивний ефект від використання муколітиків спостерігався переважно в осіб із хронічним бронхітом (регулярний кашель із виділенням мокротиння), а не в пацієнтів без виділення мокротиння [12, 14].

Антиоксиданти для перорального застосування

У даний час є достовірні докази наявності оксидантного стресу в осіб із ХОЗЛ [14]. У проведених дослідженнях були зроблені різні спроби збільшити антиокиснювальну діяльність легенів. Пацієнтам призначали антиоксиданти, такі як вітамін С і вітамін Е, додавали безпосередньо глутатіон або його попередник, такий як ацетилцистеїн. Виявлено, що ацетилцистеїн, окрім муколітичної дії, має антиоксидантні властивості і впливає на скорочення строків загострення.

Киснева терапія

У пацієнтів із прогресуючим ХОЗЛ часто виникає гіпоксемія. Багато пацієнтів добре переносять помірну гіпоксемію, але при падінні PaO_2 нижче за 8 kPa (нижче 60 мм рт. ст.) пацієнтів починають турбувати симптоми легеневого серця, переважно периферійні набряки. Як тільки це відбувається, прогноз погіршується і, якщо не застосовувати ніяких заходів, 5-річна виживаність складає менше ніж 50%. У пацієнтів із ХОЗЛ, що одержують кисневу терапію, має поліпшуватися фізична активність і зменшуватися непрацездатність. Кисень також використовується як симптоматичний засіб для полегшення задишки.

Неінвазивна вентиляція

НІВ легенів (НІВЛ) все частіше застосовується у пацієнтів зі стабільним дуже тяжким ХОЗЛ. Комбінація НІВЛ з довготривалою кисневою терапією може принести певну користь окремим пацієнтам, особливо тим, у кого є виражена гіперкапнія в денний час [15]. Вона може покращити виживаність, але не покращує якість життя. Однак у пацієнтів з поєднаною патологією (ХОЗЛ та синдром обструктивного апное-гіпноное сну) спостерігається визначений корисний вплив застосування позитивного

тривалого тиску в повітроносних шляхах (CPAP, BiPAP) як на виживаність, так і на ризик госпіталізацій [16].

Пульмональна (легенева) реабілітація

Основна мета пульмональної реабілітації — зменшити симптоми, покращити якість життя, фізичну та емоціональну участь у повсякденній активності [17]. Пульмональна реабілітація охоплює коло непульмональних проблем, на які не спрямована медикаментозна терапія ХОЗЛ, включаючи непереносимість фізичних навантажень, відносна соціальна ізоляція, погіршення ментального статусу (особливо депресія), виснаження м'язів, втрата ваги. Пульмональна реабілітація збільшує поріг пікового навантаження, пік споживання кисню та час витривалості [18, 19]

Покращення визначалось при проведенні програм в амбулаторних умовах, у стаціонарних, та вдома — вибір місця проведення залежить від вартості та доступності цього методу. Позитивні моменти пульмональної реабілітації:

- покращує переносимість фізичних навантажень (доказовість А);
- зменшує інтенсивність відчуття задишки (доказовість А);
- покращує якість життя (доказовість А);
- зменшує кількість госпіталізацій та днів, проведених у стаціонарі (доказовість А);
- зменшує тривогу та депресію, які пов'язані з ХОЗЛ (доказовість А);
- силові тривалі вправи верхніх кінцівок покращують їх функціонування (доказовість В);
- під час тренувань покращується самопочуття (доказовість В);
- покращує виживаність (доказовість С);
- покращує функцію дихальних м'язів (доказовість С);
- покращує одужання після госпіталізації через загострення (доказовість В);
- покращує ефект бронхолітиків довготривалої дії (доказовість В).

Мінімальна тривалість ефективних реабілітаційних програм — 6 тижнів, чим довше триває програма, тим більш ефективний результат [20, 21].

Пульмональна реабілітація визначається як мультидисциплінарна програма ведення пацієнтів з хронічною респіраторною недостатністю, яка розробляється індивідуально для кожного пацієнта, і її метою є оптимізація функціонального і соціального статусу пацієнта.

Компоненти реабілітаційних програм різні, але всеохоплюючі програми вміщують фізичні тренування, припинення паління, поради щодо харчування та освіти хворих.

Вакцинація і противірусна терапія

Протигрипозна вакцинація може зменшувати тяжкість таких захворювань, як інфекції нижніх дихальних шляхів, що потребують госпіталізації [22], та знижувати смертність у хворих на ХОЗЛ [23] (доказовість А).

Рекомендована вакцина, що містить вбиті або живі інактивовані віруси, оскільки вона більш ефективна у пацієнтів із ХОЗЛ похилого віку. Штами коригуються щороку, щоб була адекватна ефективність, та призначаються 1 раз на рік. Пневмококова вакцинація рекомендована пацієнтам з ХОЗЛ у віці старше 65 років, а також молодим пацієнтам при наявності у них значних супутніх захворювань (наприклад, захворювань серцево-судинної системи). Також пневмококова вакцина зменшує ризик виникнення негоспітальної пневмонії у хворих у віці молодше 65 років при $ОФВ_1 < 40\%$ від належних (доказовість В).

Хірургічне лікування

Булектомія, хірургічне зменшення об'єму легень та їх пересадка використовувалися для лікування пацієнтів із ХОЗЛ. Булектомія вимагає видалення великої ділянки булли, яка призводить до пошкодження навколишньої тканини легень. Хірургічне лікування ставить за мету зменшити задишку, видаляючи області погано функціонуючої ділянки легень, таким чином зменшуючи внутрішньогрудний об'єм.

Хірургічне лікування і трансплантацію розглядають у разі життєвої необхідності при прогресуванні хвороби, яка не піддається медикаментозному лікуванню.

Альфа-1 антитрипсин–замісна терапія

Дефіцит альфа-1 антитрипсину є рідкісною причиною ХОЗЛ, складаючи приблизно 2 % випадків. Зараз рекомбінантний альфа-1 антитрипсин доступний для замісної терапії і може пропонуватися для лікування пацієнтів з дефіцитом альфа-1 антитрипсину.

При аналізі досліджень не виявлена достовірно доведена ефективність проведення замісної терапії альфа-1 антитрипсином, при тому, що дослідження були проведені, але результати не представлені як докази через методичні обмеження.

ЛІКУВАННЯ ЗАГОСТРЕНЬ ХОЗЛ

Загострення — це стійке посилення інтенсивності симптомів порівняно із зазвичай стабільним станом, при якому мінливість симптоматики перевищує повсякденну і особливо гостра на початку. Найбільш частими симптомами є збільшення задишки, кашель, збільшення кількості мокротиння та зміна його кольору і характеру, наявність хрипів. Зміна інтенсивності цих симптомів часто вимагає корекції лікування [24, 25]

Чинники, що викликають загострення ХОЗЛ можуть бути інфекційні (бактерії, віруси (особливо в зимові місяці) і неінфекційні (забруднення повітря).

Пацієнтів, у кого загострення виникають ≥ 2 разів на рік, часто називають «хворі із частими загостреннями», фенотип, стабільний протягом часу.

Оцінка загострення заснована на анамнезі хворого, клінічних ознаках тяжкості, та деяких лабораторних аналізах (якщо вони доступні). Тяжкість базується на ступені обмеження повітроносних шляхів, тривалості погіршення або появі нових симптомів, кількості попередніх загострень (загальна кількість госпіталізацій), наявності супутньої патології, лікувальному режимі на сьогоднішній день, анамнезі попередніх випадків застосування механічної вентиляції [26, 27].

Більшість пацієнтів із загостренням ХОЗЛ можуть лікуватися вдома. Рішення про направлення в стаціонар вимагає оцінки тяжкості симптомів (особливо ступеня задишки, наявності ціанозу або периферичного набряку і рівня свідомості), наявності супутніх захворювань, потребує пацієнта у довготривалій кисневій терапії, рівня фізичної активності, можливості для пацієнта лікуватися у домашніх умовах.

Фармакологічне лікування

Інгаляційні бронходилататори

Збільшення ступеня порушення дихання є загальною характеристикою загострення ХОЗЛ. Загострення зазвичай лікується підвищенням доз бронходилататорів короткої дії або зміною шляхів введення препаратів. Незважаючи на те, що відсутні контрольовані дослідження, у лікуванні загострень надається перевага β_2 -агоністам короткої дії в комбінації або без холінолітиків короткої дії (доказовість С). Систематичні огляди шляхів введення бронходилататорів короткої дії показали, що немає суттєвої різниці щодо впливу на $ОФВ_1$ при призначенні препаратів через ДАІ (із або без спейсера) або через небулайзер, хоча для ослаблених хворих краще застосовувати небулайзери [28].

Системні кортикостероїди

Застосування системних кортикостероїдів при загостреннях ХОЗЛ скорочує термін одужання, покращує функцію легенів ($ОФВ_1$), та артеріальну гіпоксемію (PaO_2) (доказовість А), зменшує ризик раннього повторення загострення, невдач лікування і тривалість лікування в стаціонарі. Рекомендоване застосування преднізолону в дозі 30–40 мг на добу протягом 10–14 днів (доказовість D). Перевагу має пероральне застосування преднізолону. Небулізований будесонід може бути альтернативою кортикостероїдам для перорального застосування в лікуванні загострення ХОЗЛ.

Антибіотики

Для пацієнтів із загостренням ХОЗЛ, які мають принаймні два з перелічених проявів, швидше за все буде корисною антибактеріальна терапія [A]:

- збільшення гнійного мокротиння (зміна кольору мокротиння);
- збільшення обсягу мокротиння;
- збільшення задишки.

Вибір антибіотиків може бути визначений на основі місцевої бактеріальної резистентності [C], ґрунтуватися на частоті загострень протягом останніх 12 місяців, тяжкості ХОЗЛ, наявності захворювання серця і недавнього (у межах 3 місяців) прийому антибіотиків пацієнтом [B].

Для неускладнених загострень ХОЗЛ слід розглянути застосування доксицикліну, триметоприму/сульфаметоксазолу, цефалоспоринів другого покоління. [C]

Для ускладнених загострень ХОЗЛ, слід розглянути бета-лактамі інгібітори або фторхінолони [C].

Таблиця 5

Визначення рівня ускладнень пацієнта і прийому антибіотиків

Характеристика хворих	Антибіотики
Пацієнти без підвищеного ризику ускладнень	
1. Мали менше 3 загострень протягом останніх 12 місяців	Доксициклін
2. Базове значення ОФВ1 > 50% від належного	Триметоприм/сульфаметоксазол
3. Відсутні захворювання серця	Цефалоспорини II та III покоління
4. Не отримували антибіотики протягом останніх 3 місяців	Макроліди широкого спектра дії
Пацієнти з підвищеним ризиком ускладнень	
1. Мали більше 3 загострень протягом останніх 12 місяців	Бета-лактамі антибіотики
2. Базове значення ОФВ1 < 50% від належного	Фторхінолони
3. Наявні захворювання серця	
4. Отримували антибіотики протягом останніх 3 місяців	

Теофілін та інші метилксантини

Теофіліни, які мають бронходилатуючий ефект, також можуть застосовуватися при лікуванні загострення ХОЗЛ. В/в метилксантини є препаратами другого вибору, застосовуються лише в окремих випадках, коли інгаляційні бронходилататори короткої дії неефективні (доказовість B). Побічні ефекти метилксантинів значні, а їх вплив на функцію дихання та клінічні ознаки обмежений та суперечливий.

Киснева терапія при загостренні ХОЗЛ

Киснетерапія — ключовий компонент стаціонарного лікування загострення ХОЗЛ. Киснева підтримка має титруватись для того, щоб покращити гіпоксію хворого та досягти SaO₂ 88–92%. Якщо починається киснева терапія, гази артеріальної крові мають перевірятись через 30–60 хвилин, щоб упевнитись, що оксигенація достатня і немає затримки CO₂ або ацидозу.

НЕІНВАЗИВНА ВЕНТИЛЯЦІЯ ПРИ ЗАГОСТРЕННІ ХОЗЛ

НІВ є методом надання вентиляційної підтримки, який не вимагає розміщення ендотрахеальної трубки. Ця процедура зазвичай проводиться через маску, що покриває ніс, але іноді потрібна повнолицьова маска, що покриває ніс і рот. Апарати для НІВ компактні і портативні. НІВ зараз широко використовується для лікування дихальної недостатності при загостренні ХОЗЛ, коли є хоча б одне із указанного:

- респіраторний ацидоз (рН артеріальної крові $\leq 7,35$ та/або PaCO₂ $\geq 6,0$ кПа, 45 мм рт. ст.);
- тяжка задишка з клінічними ознаками, які наводять на думку щодо недостатності дихальних м'язів, збільшення роботи дихання або їх обох, участь допоміжних дихальних м'язів, парадоксальні рухи черевом, або западання міжреберних проміжків.

Інвазивна вентиляція та інтенсивна терапія

Показання для інвазивної механічної вентиляції (ІВЛ):

- Непереносимість НІВ або її невдача;
- Зупинка дихання або серця;
- Респіраторні паузи зі втратою свідомості або утруднене дихання;
- Погіршення свідомості, психомоторне збудження, які неадекватно контролюються седативними засобами;
- Масивна аспірація;
- Персистуюча неспроможність відкашлювати респіраторний секрет;
- ЧСС < 50 на хвилину зі втратою активності;
- Тяжка гемодинамічна нестабільність при відсутності відповіді на введення рідини та вазоактивних препаратів;
- Тяжка вентрикулярна аритмія;
- Загрозлива для життя гіпоксемія у хворих, які не переносять НІВ.

Респіраторна фізіотерапія при загостренні

Фізіотерапія традиційно використовувалася для зменшення кількості мокротиння при загостренні ХОЗЛ. Фізіотерапевти також беруть участь у реабілітації пацієнтів до виписки. Фізіотерапевтичні втручання включають постуральний дренаж, перкусію грудної клітки, вібрацію, направлений кашель, форсований видих та експірацію під позитивним тиском.

Попередження загострень ХОЗЛ

Часто загострення ХОЗЛ можна попередити. Припинення паління, протигрипозна та пневмококова вакцинація, знання терапії, що проводиться в даний час, включаючи техніку інгаляції, застосування бронходилататорів тривалої дії із або без ІКС, можливо, інгібітора фосфодіестерази-4 є тими терапевтичними заходами, що зменшують частоту загострень та госпіталізацій. Ранній початок легеневої реабілітації після госпіталізації через загострення ХОЗЛ безпечний, і результати свідчать, що вона на 3 місяці достовірно покращує переносимість фізичних навантажень та статус здоров'я. Пацієнтів потрібно налаштовувати на підтримку фізичної активності, обговорювати з ними можливу тривожність, депресію, соціальні проблеми [29, 30].

ХОЗЛ ТА СУПУТНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

ХОЗЛ часто співіснує з іншими захворюваннями, які значно погіршують прогноз. Деякі з них розвиваються незалежно від ХОЗЛ, інші можуть розвинути внаслідок ХОЗЛ, мати спільні причини та чинники ризику, одне захворювання може саме по собі збільшувати ризик розвитку іншого. Можливо, що ознаки ХОЗЛ, такі як системне запалення, беруть участь у розвитку інших захворювань, і це демонструє зв'язок між ХОЗЛ та іншою супутньою патологією. Такі ризики супутньої патології можуть збільшуватись наслідками ХОЗЛ, наприклад, зменшенням фізичної активності. Незалежно від того, чи пов'язані ХОЗЛ та супутні захворювання між собою, ведення пацієнтів із ХОЗЛ має включати ідентифікацію та лікування цих супутніх захворювань. Важливо, що супутні захворювання з симптомами, які часто асоціюються з ХОЗЛ, можуть бути недооцінені, наприклад, серцева недостатність та рак легені (задишка) або депресія (втомлюваність та зниження фізичної активності).

Легенева гіпертензія і cor pulmonale (легеневе серце)

Легка або помірна легенева гіпертензія може розвинути по мірі прогресування ХОЗЛ внаслідок гіпоксичної вазоконстрикції маленьких легневих артерій, що призводить до структурних змін — гіперплазії інтими, пізніше — гіпертрофії/гіперплазії гладких м'язів. Ця відповідь на запалення в судинах подібна до тієї, що спостерігається в дихальних шляхах, і обумовлює дисфункцію клітин ендотелію. Втрата капілярного ліжка в легенях при емфіземі може сприяти підвищенню

тиску в малому колі. Прогресування легеневої гіпертензії може призводити до гіпертрофії правого шлуночка і зрештою до недостатності правих відділів серця (*cor pulmonale*) [30].

Діагностика cor pulmonale

Вимірювання тиску в яремній вені та наявність набряку щиколоток часто найбільш інформативні ознаки, що підтверджують *cor pulmonale* в клінічній практиці. Однак часто вимірювання тиску в яремній вені викликає труднощі у хворих на ХОЗЛ внаслідок великого розмаху внутрігрудного тиску. Підтвердити діагноз можна за допомогою комплексу досліджень, включаючи радіографію, ЕКГ, ЕхоКГ, радіонуклідну сцинтиграфію та МРТ. Однак усі ці методи досліджень мають деякі невід'ємні неточності діагностики.

Лікування cor pulmonale

Лікування *cor pulmonale* передбачає зменшення гіпоксії та зниження затримки солі та води.

Пацієнти з *cor pulmonale* повинні бути обстежені щодо потреби в довготривалій кисневій терапії. При набряках, пов'язаних з *cor pulmonale*, може застосовуватися симптоматичне лікування діуретиками.

При лікуванні *cor pulmonale* не рекомендовані:

- інгібітори АПФ;
- блокатори кальцієвих каналів (антагоністи кальцію);
- альфа-адреноблокатори;
- дигоксин (виключення — фібриляція передсердя).

Захворювання серцево-судинної системи — це одна з основних супутніх патологій у пацієнтів із ХОЗЛ і, ймовірно, найчастіша та найважливіша, що співіснує з ХОЗЛ. Треба зважати на ІХС, серцеву недостатність, фібриляцію шлуночків та гіпертензію.

Ішемічна хвороба серця (ІХС). Розповсюдженість ІХС підвищується при ХОЗЛ певною мірою завдяки несприятливому профілю ризику в пацієнтів із ХОЗЛ. Є докази, що ушкодження міокарда випускається з уваги і, таким чином, ІХС гіподіагностується у хворих на ХОЗЛ.

Лікування ІХС у пацієнтів із ХОЗЛ здійснюється відповідно до настанов, немає доказів, що ІХС треба лікувати інакше при наявності ХОЗЛ. У значної частини пацієнтів з ІХС показані бета-блокатори для лікування стенокардії або після інфаркту міокарда. Застосування селективних бета-блокаторів безпечніше, але ці докази походять із відносно короткотривалих досліджень. Користь від призначення селективних бета₁-блокаторів, коли вони показані при ІХС, значно більша, ніж потенціальний ризик, пов'язаний з їх застосуванням, навіть у хворих із тяжким ХОЗЛ.

Лікування ХОЗЛ при ІХС — звичайне, оскільки немає доказів, що ХОЗЛ має лікуватись інакше за наявності ІХС. Це витікає з результатів великих довготривалих досліджень тільки ХОЗЛ, але немає великих довготривалих досліджень у хворих із поєднанням ХОЗЛ та ІХС. Хоча немає досліджень щодо медикаментів, що застосовуються для лікування ХОЗЛ у хворих із нестабільною стенокардією, вірогідно, є сенс уникати надвисоких доз б₂-агоністів.

Серцева недостатність — часта супутня патологія при ХОЗЛ. Приблизно 30 % хворих зі стабільним ХОЗЛ мають серцеву недостатність будь-якого ступеня, та погіршення серцевої недостатності є достовірним диференціально діагностичним критерієм загострення ХОЗЛ. Приблизно 30 % хворих із клінічними проявами серцевої недостатності мають ХОЗЛ, і наявність супутнього ХОЗЛ часто є причиною гострої серцевої недостатності. Показник ОВФ1 є важливим предиктором смертності при серцевій недостатності. Часто діагнози серцевої недостатності, ХОЗЛ та бронхіальної астми плутають, оскільки їх провідний симптом — задишка, тому до їх діагностики треба підходити уважніше.

Лікування серцевої недостатності у хворих на ХОЗЛ здійснюється відповідно до існуючих настанов, оскільки немає доказів, що серцева недостатність має лікуватись інакше за наявності ХОЗЛ. Застосування селективних бета₁-блокаторів має значний вплив на виживаність пацієнтів із серцевою недостатністю за наявності ХОЗЛ, і це має бути аргументом для пацієнтів, які

не отримують належної терапії. Однак, як при ІХС, лікування селективними бета₁-блокаторами вважається більш безпечним у хворих із серцевою недостатністю із супутнім ХОЗЛ. Дослідження показали, що лікування із застосуванням біспрололу у хворих із серцевою недостатністю при супутньому ХОЗЛ зменшує ОФВ₁, але не погіршує симптоми та якість життя та що селективні бета-блокатори, безумовно, мають перевагу перед неселективними в лікуванні пацієнтів з серцевою недостатністю із супутнім ХОЗЛ [26]. Переваги селективних бета₁-блокаторів у лікуванні серцевої недостатності значно перевищують потенціальні ризики, пов'язані з лікуванням навіть у хворих із тяжким ХОЗЛ.

ХОЗЛ у хворих із серцевою недостатністю лікується звичайно, немає доказів, що воно має лікуватись інакше за наявності СН. Це витікає із результатів великих довготривалих досліджень у пацієнтів із серцевою недостатністю з супутнім ХОЗЛ. Обсерваційне дослідження виявило, що ризик смерті та госпіталізації збільшується серед пацієнтів із серцевою недостатністю, які лікувались бета-агоністами, що, можливо, вказує на необхідність тісного спостереження за хворими із тяжкою серцевою недостатністю, які отримують таке лікування при ХОЗЛ.

Фібриляція передсердь — це найчастіша серцева аритмія, і у пацієнтів із ХОЗЛ її розповсюдженість збільшена. ХОЗЛ та фібриляція передсердь викликають труднощі у клініцистів, тому що задишка та втрата працездатності — результат співіснування обох цих захворювань.

Лікування фібриляції передсердь у хворих на ХОЗЛ здійснюється згідно з існуючими настановами немає доказів, що пацієнти з ХОЗЛ мають лікуватись інакше за наявності ФП. Якщо застосовуються бета-блокатори, перевага надається селективним бета₁-блокаторам.

Лікування ХОЗЛ у хворих із фібриляцією шлуночків звичайне, однак немає достовірних даних щодо застосування препаратів для лікування ХОЗЛ у хворих з фібриляцією шлуночків, оскільки вони зазвичай виключаються із клінічних досліджень. Існує клінічна думка, що потрібно з обережністю призначати високі дози β₂-агоністів, бо вони можуть створити труднощі при контролі ЧСС.

Артеріальна гіпертензія, схоже, є найчастішою патологією при ХОЗЛ, і вона має значення при прогнозі. Лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів із ХОЗЛ виконується згідно з існуючими настановами, немає доказів, що вона має лікуватись інакше за наявності ХОЗЛ. Перевага надається селективним бета₁-блокаторам. Лікування ХОЗЛ у хворих із гіпертензією звичайне, немає доказів, що ХОЗЛ має лікуватись інакше за наявності гіпертензії.

Остеопороз — одна з основних супутніх патологій у пацієнтів з ХОЗЛ, часто гіподіагностується, асоціюється з поганим статусом здоров'я та прогнозом. Частіше спостерігається у хворих з емфіземою, у хворих зі зниженою вагою (зменшений ІМТ) та масою вільного жиру.

Лікування остеопорозу в пацієнтів із ХОЗЛ здійснюється згідно з клінічними настановами з остеопорозу. Немає доказів, що остеопороз при наявності ХОЗЛ треба лікувати інакше. ХОЗЛ у пацієнтів з остеопорозом лікується звичайно, немає доказів, що стабільне ХОЗЛ має лікуватись інакше у хворих з остеопорозом. Інгаляційний триамсинолон асоціюється зі збільшенням втрати кісткової маси (згідно з результатами Lung Health Study II), тоді як у дослідженнях будесоніду (дослідження EUROSCOP) та інгаляційного флютиказону (дослідження TORCH) подібні результати не були отримані. Зв'язок між інгаляційними кортикостероїдами та переломами був знайдений у фармакоепідеміологічних дослідженнях, однак ці дослідження не враховували тяжкість ХОЗЛ, його загострення та їх лікування.

Системні кортикостероїди значно підвищують ризик остеопорозу, тому при можливості потрібно уникати повторних курсів системних кортикостероїдів при загостреннях ХОЗЛ.

Тривожність та депресія — одні з найголовніших супутніх станів у пацієнтів із ХОЗЛ, та обидва асоціюються з поганим прогнозом, часто виникають у більш молодому віці, у жінок, курців, при більш низькому ОФВ₁, кашлі, більш низькій якості життя (більш висока сума балів за опитувальником госпіталю Св. Георгія), пов'язані з наявністю в анамнезі серцево-судинних захворювань.

Лікування тривожності та депресії у пацієнтів з ХОЗЛ здійснюється згідно з існуючими настановами, немає доказів, що вони мусять лікуватись інакше при наявності ХОЗЛ. Лікування ХОЗЛ

при тривожності та депресії також звичане, немає доказів, що стабільне ХОЗЛ має лікуватись інакше. Потрібно підкреслити потенційний вплив пульмональної реабілітації на депресію, що доведено у дослідженнях.

Рак легені часто спостерігається у пацієнтів із ХОЗЛ, вважається найчастішою причиною смерті пацієнтів із легким ХОЗЛ.

Лікування здійснюється згідно з існуючими настановами, немає доказів, що рак легенів у пацієнтів із ХОЗЛ має лікуватись інакше. Однак часто знижена функція легенів при ХОЗЛ може бути фактором, що обмежує можливість хірургічного втручання при раку.

Лікування ХОЗЛ у хворих на рак звичайне, немає доказів, що стабільне ХОЗЛ має лікуватись інакше у хворих на рак.

Інфекції. Тяжкі інфекції, зокрема респіраторні, часто спостерігаються в пацієнтів із ХОЗЛ. При лікуванні інфекцій у пацієнтів із ХОЗЛ застосовуються макроліди, які збільшують концентрацію теофіліну в сироватці крові. Крім цього, немає доказів, що інфекції мають лікуватись інакше, ніж звичайно. Однак, повторні курси антибіотиків при загостреннях можуть збільшувати ризик виникнення антибіотикорезистентних штамів та сприяти поширенню тяжких інфекцій.

Лікування ХОЗЛ у хворих з інфекціями. Відсутні докази, що стабільний перебіг ХОЗЛ має лікуватись інакше, ніж звичайно. Якщо у хворих, які приймають інгаляційні кортикостероїди, розвиваються повторні пневмонії, прийом цих препаратів має бути припинений, щоб з'ясувати, чи є ці препарати причиною пневмонії.

Метаболічний синдром та цукровий діабет часті у пацієнтів із ХОЗЛ, можуть погіршувати прогноз.

Лікування цукрового діабету у хворих на ХОЗЛ здійснюється згідно з прийнятими настановами, немає доказів, що він має лікуватись інакше. Однак у хворих із тяжким ХОЗЛ не рекомендоване зменшення індексу маси тіла нижче 21 кг/м².

Лікування ХОЗЛ у хворих на цукровий діабет також звичайне, відсутні докази щодо інакшого лікування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Наказ МОЗ України від 27.06.2013 №555 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень».
2. Sestini P, Renzoni E., Robinson S. et al. Short-acting beta 2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. The Cochrane Library. 2003; Issue 3(3)
3. Oba Y. Cost-effectiveness of long-acting bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease. Mayo Clin Proc. 2007; 82(5): 575–582.
4. Oostenbrink JB., Rutten vMM., Al MJ et al. One-year cost-effectiveness of tiotropium versus ipratropium to treat chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J. 2004; 23(2): 241–249.
5. Paggiaro PL., Dahle R., Bakran I. et al. Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Lancet. 1998; 351(9105): 773–780.
6. Boehringer Ingelheim Ltd. UPLIFT subgroup analyses (Number 5 — RIGHT DATA). Boehringer Ingelheim Ltd, 2009.
7. Celli BR., Cote CG., Lareau SC. et al. Predictors of Survival in COPD: more than just the FEV1. Respir Med. 2008; 102 Suppl 1: 27–35, 2008 Jun.: 27–35.
8. Boe J., Dennis JH., O'Driscoll BR. et al. European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers. Eur Respir J. 2001; 18(1): 228–242.
9. Zheng JP., Kang J., Huang SG. et al. Effect of carbocysteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study. Lancet. 2008; 371(9629): 2013–2018.
10. Bachh AA., Shah NN., Bhargava R. et al. Effect of oral N-acetylcysteine in COPD — A randomised controlled trial. JK Practitioner. 2007; 14(1): 12–16.

11. Young P., Dewse M., Fergusson W. et al. Respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease: Predictors of nonadherence. *Eur Respir J.* 1999; 13(4): 855–859.
12. Okubadejo AA., Paul EA., Wedzicha JA. Domiciliary oxygen cylinders: indications, prescription and usage. *Respir Med.* 1994; 88(10): 777–785.
13. Boman G, Backer U, Larsson S et al. Oral acetylcysteine reduces exacerbation rate in chronic bronchitis: report of a trial organized by the Swedish Society for Pulmonary Diseases *European Journal of Respiratory Diseases.* 1983; 64(6): 405–415.
14. Kozora E., Vu Tran Z., Make B. Neurobehavioral improvement after brief rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation.* 2002; 22(6): 426–430.
15. National Collaborating Centre for Mental Health. *Depression in Adults with a Chronic Physical Health Problem: treatment and management (final draft).* (91). London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2009.
16. Ferreira IM., Brooks D., Lacasse Y. et al. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane Library.* 2003; Issue 3(3).
17. Akazawa M., Hayflinger DC., Stanford RH. et al. Economic assessment of initial maintenance therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Manag Care.* 2008; 14(7): 438–448.
18. Zheng JP., Kang J., Huang SG. et al. Effect of carbocisteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2008; 371(9629): 2013–2018.
19. Casanova C., Cote C., de Torres JP. et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine.* 2005; 171(6): 591–597.
20. British Thoracic Society. *Managing passengers with respiratory disease planning air travel: British Thoracic Society recommendations.* *Thorax.* 2002; 57(4): 289–304.
21. British Lung Foundation. *Breathing fear — the COPD effect.* 2003.
22. Gallefoss F., Bakke PS. Impact of patient education and self-management on morbidity in asthmatics and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2000; 94(3): 279–287.
23. Gallefoss F., Bakke PS. Impact of patient education and self-management on morbidity in asthmatics and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2000; 94(3): 279–287.
24. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest.* 2000; 117(5): 398–401.
25. Garcia-Aymerich J., Monso E., Marrades RM. et al. Risk factors for hospitalization for a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation — EFRAM Study. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine.* 2001; 164(6): 1002–1007.
26. Seemungal TA., Donaldson GC., Bhowmik A. et al. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine.* 2000; 161(5): 1608–1613.
27. Donaldson GC., Seemungal TA., Bhowmik A. et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2002; 57(10): 847–852.
28. Andersson F., Borg S., Jansson S-A. et al. The costs of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med.* 2002; 96(9): 700–708.
29. Gravil JH., Al Rawas OA., Cotton MM. et al. Home treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease by an acute respiratory assessment service. *Lancet.* 1998; 351(9119): 1853–1855.
30. Skwarska E., Cohen G., Skwarski KM. et al. Randomised controlled trial of supported discharge in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2000; 55(11): 907–912.

ГІПЕРУРИКЕМІЯ ТА КОМОРБІДНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

ТОПЧІЙ І.І.

Гіперурикемія — стан організму, при якому відзначаються підвищені рівні уратів у сироватці крові (УСК). Коли концентрації стають насиченими і значення УСК залишаються високими, депозит кристалів (ДК) може збільшуватися і поширюватися на інші ділянки, що призводить до розвитку запалення і пошкоджень у тканинах і різних з'єднаннях. Найбільш частою формою клінічних проявів гіперурикемії є подагра — запальний артрит, який є результатом депонування кристалів уратів у суглобах, коли їх концентрації стають насиченими. Крім того, наявні дані про фізіологічні і генетичні фактори, що беруть участь в обміні сечової кислоти у людей, які свідчать, що гіперурикемія може бути фактором, який бере участь у певних коморбідних патологіях, таких як артеріальна гіпертензія, серцево-судинні захворювання і хронічна хвороба нирок.

ЕТІОЛОГІЯ

Розчинність сечової кислоти при нормальному фізіологічному Ph складає 6,8 мг/дл, та може коливатися від 3,5 до 7,2 мг/дл (210–430 пмоль/л) і 2,6–6,0 мг/дл (155–360 пмоль/л) для чоловіків і жінок у передклімактеричному віці відповідно. Відомо, що верхня межа нормальної амплітуди включає концентрації, які перевищують концентрацію, при якій сечова кислота преципітує. Сечова кислота — слабка двупротонна кислота з водним pK_{a1} 5,4 і pK_{a2} 9,8. Отже, у фізіологічному стані сечова кислота переважно (в 98–99%), знаходиться як аніон урату.

ДЖЕРЕЛА СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ

Сечова кислота формується під час метаболізму ендогенних (щоденні коефіцієнти синтезу — 300–400 мг) та екзогенних (дієтичний внесок приблизно 300 мг) пуринів у межах повного розміру пулу 1 200 мг у здорових чоловіків (600 мг у жінок) на дієті без пуринів. Взаємозв'язок між дієтою та УСК, ймовірно, буде більш складним, ніж просте споживання пурину, наприклад, живильне середовище і підсолоджені безалкогольні напої (з високим вмістом кукурудзяної патоки, як особливо малігнізуючого джерела) впливають на рівні УСК незалежно від вмісту в них пурину. Дійсно, згідно з уявленнями про прямий взаємозв'язок між споживанням фруктози і високим рівнем УСК показано, що активація фруктокінази призводить до швидкої генерації сечової кислоти, яка, у свою чергу, стимулює експресію фруктокінази. Біосинтез сечової кислоти каталізується ферментом ксантиноксидазою (ХО), також відомим як оксидоредуктаза ксантину (ХОР), закодованим для гена дегідрогенази ксантину (ХДН). Фермент зазвичай присутній як неактивний NAD-залежний цитозольний попередник дегідрогенази, який згодом піддається подальшому оксидуванню або протеолітичним змінам, щоб формувати активний фермент. Ксантиноксидаза значною мірою розподілена по різних органах, включаючи печінку, кишківник, легені, нирки, серце і мозок, так само вона є у плазмі та залучена до двох стадій генерації сечової кислоти: конверсії гіпоксантину до ксантину і згодом ксантину в сечову кислоту.

КЛІРЕНС СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ

У більшості ссавців сечова кислота далі метаболізується ферментом уриказою до більш розчинного алантоїну, який згодом виводиться з сечею. Однак люди і деякі примати вищого порядку відчувають нестачу функціонального ферменту урикази, і тому сечова кислота — кінцевий продукт шляху розпаду.

Ця невідповідність в обміні сечової кислоти може являти собою достовірний виклик при преклінічній оцінці рівня уратів, необхідного для розрахунку дози знижуючих урати лікарських засобів.

Метаболізм сечової кислоти через уриказу: у людей і деяких приматів сечова кислота — кінцевий продукт шляху катаболізму пурину. Однак більшість тварин далі розщеплює сечову кислоту до аллантаїдної кислоти через послідовні дії урикази, гідролитичного фермента 5-гідрокси-зоурату і алантоїнази.

Виведення уратів у людини відбувається двома основними шляхами: приблизно дві третини виводиться з сечею з нормальним рівнем урикозурії 620 ± 75 мг/добу в дорослої людини, тоді як решта значною мірою виводиться через шлунково-кишковий тракт. Гіперурикемія також може бути пов'язана з гіперурикозурією (визначається як екскреція уратів з сечею > 800 мг/добу в чоловіків та > 750 мг/добу в жінок). Елімінація уратів може бути кількісно оцінена як кліренс (нормальна кількість у чоловіків: $8,7 \pm 2,5$ мл/хв) або як фракційна екскреція уратів (FEUA), що вказує на чисте виділення уратів нирками (у нормі в чоловіків $7,25 \pm 2,98\%$). У здорових людей середній показник FEUA в діапазоні 6–8%, тоді як пацієнти з подагрою, як правило, мають середній показник FEUA 3–5%. Ці спостереження узгоджуються з думкою про те, що знижена ниркова екскреція або низький рівень FEUA є основним фактором гіперурикемії, на відміну від збільшення вироблення сечової кислоти.

Незважаючи на високу частку виведеної нирками сечової кислоти, процес є більш складним, ніж проста клубочкова фільтрація, приблизно 91–95% відфільтрованого урату реабсорбується у проксимальних каналцях. Реабсорбція є ключовим фактором, що лежить в основі порівняно високого рівня циркулюючого урату і в основному опосередковується транспортерами, які обмінюють внутрішньоклітинні аніони на урат. Реабсорбція та секреція уратів переважають у S1 та S2 ділянках проксимальних каналців, хоча незрозуміло, чи відбувається секреція одночасно з реабсорбцією та чи є постреабсорбційна секреція всередині каналця. Зрештою, приблизно 3–10% відфільтрованого урату виділяється з сечею. Ідентифіковано декілька транспортерів, які відіграють роль у реабсорбції та секреції. Усередині окремого нефрона в нирці відбувається фільтрація води та розчинних речовин у клубочковій капсулі від аферентної артеріоли до ниркового каналця. Трубочаста реабсорбція переважно опосередковується проксимальним звивистим каналцем, тоді як каналцевий секрет витягує сечову кислоту (та інші речовини) з перитубулярних капілярів та виділяє їх у трубочасту рідину для виділення з сечею. Транспортери урату в епітеліальних клітинах проксимальних каналців нирок активно опосередковують секрецію та реабсорбцію уратів.

Баланс між цими процесами визначає рівень виведення уратів нирками. Транспортери аніонів SLC22A6 (OAT1) та SLC22A8 (OAT3), локалізовані на базолатеральних мембранах, транспортують урат з інтерстиціального простору в кров залежно від градієнтів обмінних аніонів, але не виявлено генетичного зв'язку з гіперурикемією або ризиком подагри. На апікальній мембрані показано, що ABCG2, SLC17A1 (NPT1), SLC17A3 (NPT4), ABCC4 (MRP4), UAT (Galectin 9) сприяють секреторному транспортуванню уратів у просвіт каналця та призводять до виділення з сечею; деякі з них були генетично пов'язані з гіперурикемією та ризиком подагри. Обмінні градієнти вище аніонного обміну уратів вмикаються завдяки дії SLC13A3 (NaD3), SLC5A8 (SCMT1) та SLC5A12 (SCMT2). При нирковій реабсорбції показано, що апікальний урато-аніонний обмінник SLC22A12 (URAT1) відіграє переважну роль у гомеостазі уратів, і справді, було виявлено кілька варіантів, пов'язаних із ризиком подагри та гіперурикемії.

Додатковий внесок у реабсорбцію уратів опосередковується SLC22A11 (OAT4) та SLC22A11 (OAT10), які генетично не пов'язані з ризиком подагри/гіперурикемії, та короткою ізоформою SLC2A9v2 (GLUT9) на апікальній мембрані. Довга ізоформа SLC2A9v1 (GLUT9) — єдиний відомий транспортер, який опосередковує базолатеральний відтік уратів назад в обіг; що відповідає його генетичній асоціації щодо ризику подагри та гіперурикемії на додаток до рідкісних мутацій, пов'язаних з гіпоурикемією.

РЕАБСОРБЦІЯ УРАТІВ

Ідентифікація URAT1 (SLC22A12) як домінуючого апікального (внутрішньопросвітнього) уратного обмінника в проксимальних каналцях людини була важливою подією в розумінні гомеостазу уратів. URAT1 — це білок із 12-трансмембранним доменом, що експресується переважно на апікальній мембрані проксимальних епітеліальних клітин каналців у нирках. Клінічні генетичні дослідження підтвердили, що втрати функції при мутації URAT1 пов'язані з фракційною нирковою екскрецією уратів (FEUA) 40–100% та надзвичайно низьким рівнем уратів у сироватці крові (середній рівень 0,93 мг/дл). Показано, що тестостерон збільшує, а естрадіол знижує рівень білка URAT1 у мишей, але невідомо, чи сприятиме це підвищення сприйнятливості до гіперурикемії у чоловіків та жінок у постменопаузі.

Зараз URAT1 є добре установленою лікарською ланкою первинних та вторинних урикозуриків (лікарських засобів, здатних підвищувати FEUA), таких як бензбромарон, пробенецид та лезінурад, які, як відомо, отримують принаймні частину своєї ефективності за допомогою цього механізму, хоча це не було зрозуміло при їх розробці. Цікаво, що такі сполуки, як піразинамід, стимулюють активність URAT1 до впливу на векторальний транспорт урату.

Між глюкозурією та урикозурією було описано позитивний взаємозв'язок, що дозволяє припустити, що між каналцевою реабсорбцією глюкози та каналцевою здатністю до реабсорбції уратів може бути перешкода. Дійсно, було запропоновано, щоб лікування інгібіторами SGLT2 знижувало сечову кислоту в сироватці крові через зміну транспортної активності сечової кислоти в ниркових каналцях. Це узгоджується з клінічними спостереженнями при лікуванні канагліфлозином, що знижує рівень уратів сироватки крові у хворих на цукровий діабет другого типу (відома супутня гіперурикемія), у тому числі з гіперурикемією базового рівня. Тому дослідження, які оцінюють ефективність терапії зниження рівня уратів, також повинні враховувати наявну глікемію, яка може сприяти урикозуричному ефекту.

ТРАНСПОРТЕРИ ЕКСКРЕЦІЇ УРАТІВ

Генетична варіація людського ABCG2, спричиненого АТФ-помпою для відтоку на епітеліальних клітинах проксимальних каналців апікальної мембрани, стала головним фактором гіперурикемії та ризику розвитку подагри у людини.

Слід зазначити, що зменшення екскреції позаниркових уратів, спричинене дисфункцією ABCG2, сприяє виникненню клінічної гіперурикемії. Хоч, як це не парадоксально, екскреція уратів з сечею також посилюється дисфункцією ABCG2, що передбачає подальшу роль регуляції рівня уратів цим транспортером. Однак ABCG2 також експресується в кишечнику, тому внесок шлунково-кишкового транспорту не можна виключити.

ГЕНЕТИЧНІ ЗМІНИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ОБРОБКУ СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ

Зараз відомо багато про генетичні варіанти, що впливають на рівень УСК та виникнення подагри, завдяки виявленню рідкісних моногенних порушень, що змінюють гомеостаз сечової кислоти, від GWAS та генетичних досліджень до загальних варіантів на популяційних рівнях. Дійсно, існує сильне перекриття генів, пов'язаних із моногенними ознаками сечовивидення та подагрою, у ряді генів на додаток до кодуєчих транспортерів сечової кислоти. Найбільший GWAS на сьогоднішній день, Всесвітній консорціум з генетики уратів (GUGC), вивчив > 140 000 суб'єктів європейського походження та виявив 28 генетичних локусів, пов'язаних із рівнем УСК та подагрою. Розміри ефекту на алель для рівня УСК коливалися від 0,035 до 0,379 мг/дл. Що стосується подагри, кожен алель сприяв невеликому впливу на ризик виникнення захворювання, починаючи від зниження на 3% до збільшення на 73%. Ефекти поширених генетичних варіантів, які були пов'язані з гіперурикемією та подаграми у європейців, мали аналогічну величину, коли їх перевіряли на асоціацію з варіантами інших предків, включаючи африканських, індійських та японських.

ГІПЕРУРИКЕМІЯ ТА ПОДАГРА

Гіперурикемія зазвичай визначається як концентрація уратів у сироватці крові $> 6,8$ мг/дл, виходячи з *in vivo* розчинності уратів, вище якої може відбуватися осадження кристалів, що призводить до подагри. Однак слід зазначити, що іноді застосовуються альтернативні визначення гіперурикемії — чинник, який необхідно враховувати при спробі порівняльного аналізу опублікованих даних.

Водна розчинність сечової кислоти (6,8 мг/дл) досить низька в порівнянні з нормальним діапазоном концентрацій у сироватці крові, і тому незначне збільшення може підвищити ризик утворення кристалів і осаду мононатрію, особливо в суглобах та сечі, розглянутих у Chhana et al.

Не у всіх осіб з гіперурикемією розвивається подагра, тому подагра являє собою захворювання у підгрупі осіб із симптоматичною гіперурикемією. Хоча стійка гіперурикемія є необхідною умовою утворення кристалів, неможливо точно передбачити, у яких людей буде розвиватися подагра, навіть для тих, у кого дуже високий рівень УСК.

Не існує глобального консенсусу щодо підходів для безсимптомної гіперурикемії, навіть у відповідь на гострі напади подагри; є різні стратегії, що пропагуються національними чи міжнародними директивами, які варіюють від реактивних підходів до активного управління УСК, як у японців. Процес осадження кристалів, що призводить до подагри, є оборотним шляхом при зменшенні рівня УСК нижче його точки насичення, і можна вважати, що швидкість відновлення кристалів буде модульована як загальним навантаженням кристалами, так і зменшенням УСК.

Хоча швидке розчинення кристалічних відкладень може бути бажаним у терапевтичному сенсі, ініціювання терапії зниженням уратів (ULT), як правило, призводить до збільшення швидкості виникнення загострення та пов'язаного з цим болю, що може бути прямим наслідком розчинення кристалів уратів, яке призводить до видалення білкового відкладення, що захищає основні поверхні від нападу запальних клітин. Погляд, відображений у рекомендаціях EULAR: рекомендовано проводити профілактику протягом перших 6 місяців терапії. Варто зазначити, що лікування лише протизапальними засобами може модулювати гостру запальну реакцію на кристали, але навряд чи це може змінити відкладення кристалів та постійне ураження суглобів. Як результат, пацієнт може не знати про прогресуюче утворення тофусів та руйнування хрящів і кісток. Краще розуміння ступеня осадження кристалів отримується з появою вдосконалених способів візуалізації, включаючи МРТ, ультразвукове дослідження та КТ. Кристали уратів виявляються в синовіальній рідині у 12,5–90% пацієнтів з подагрою під час безсимптомної фази, що свідчить про постійне запалення та пошкодження. Спостереження підтверджують, що розчинення кристалів за допомогою відповідного лікування УСК знижує наслідки зменшення та сприяє усуненню хронічного запалення. Дійсно, нещодавно оновлені рекомендації EULAR нині виступають за активне управління рівнями уратів від першого епізоду гострих подагричних спалахів при < 6 мг/дл (або < 5 мг/дл у хворих на хронічну тофусну подагру) разом із покращеною освітою пацієнтів, включаючи важливість дотримання тривалого лікування та відповідної профілактики нападів болю. Сечокам'яна хвороба, викликана впливом сечової кислоти, являє собою розвиток каменів або калькуляцій, що складаються із значної кількості уратів у ниркових лоханках, сечоводі чи сечовому міхурі, і, як повідомляється, становить 5,0–16,5% усіх каменів у нирках. Кристали сечової кислоти можуть ініціювати осадження оксалату кальцію шляхом індукції гетерогенного ядра. Клубочковий фільтрат крові зазвичай підкислюється нирками приблизно від рН 7,4 до 6,0, хоча цей показник може змінюватись від 4,5 до 8,0 залежно від конкретної людини. Відповідно, розчинність сечової кислоти модулюється залежно від її слабкого рКа, і отже, люди з більш кислою сечею (рН 5,5) мають більшу ймовірність утворення каменів сечової кислоти, ніж люди з нормальним діапазоном рН (рН 6,0–6,5). Значить, лужне сечовиділення повинно зменшити швидкість росту/рецидиви каменів та сприяти розчиненню каменів у нирках. У приблизно 20% хворих на подагру розвиваються камені в нирках, хоча утворення каменів може спостерігатися також у пацієнтів із нормальним рівнем уратів у сечі та сироватці крові.

Кристалічні відкладення уратів були виявлені в медулярній частині нирок у хворих на подагру, а крім того, було показано, що функція нирок покращується після успішного лікування із зменшенням рівня уратів у пацієнтів з подагрою.

Це означає, що наявність кристалів уратів у нирках та супутнє запалення можуть сприяти виникненню ниркової недостатності. Отже, усунення кристалів уратів може сприяти поліпшенню функції нирок та зменшенню травматизації або захворювання нирок.

СУПУТНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ПРИ ГІПЕРУРИКЕМІЇ

На додаток до вищезгаданого збільшення поширеності гіперурикемії та подагри при перехресних контрольованих дослідженнях виявлено, що гіперурикемія супроводжує численні загальні стани, включаючи серцево-судинні захворювання, такі як ішемічна та гіпертонічна хвороба, хронічні захворювання нирок або діабет другого типу. Однак невідомо, чи гіперурикемія є причинним фактором розвитку цих станів, обумовлена тими ж факторами ризику, чи є наслідком прояву цих порушень. Якщо це не є безпосередньою причиною, зниження сечової кислоти не буде вдалою стратегією лікування цих супутніх захворювань. Якщо генетичні детермінанти гіперурикемії також пов'язані з ризиком захворювання, це свідчить про причиновість гіперурикемії для цього захворювання. Оскільки багато загальних генетичних детермінантів рівня сечової кислоти було виявлено за допомогою GWAS, ці інструментальні змінні були використані в декількох дослідженнях для перевірки причиновості сечової кислоти при багатьох розладах, включаючи раптову серцеву смерть, артеріальну гіпертензію, ішемічну хворобу серця, прогресування хронічної хвороби нирок, діабет другого типу, рівень тригліцеридів або ожиріння. Однак залишається викликом виявлення основних причинно-наслідкових механізмів, що стоять за будь-якими подібними асоціаціями, враховуючи велику кількість цих маркерів, кожен із яких сприяє лише невеликому впливу на рівень сечової кислоти у кількох генах. Додатковим фактором є те, що багато пацієнтів з гіперурикемією та подагрою, у яких розвиваються основні серцево-судинні та ниркові події, також мають декілька відомих традиційних факторів ризику, які можуть бути потенційно заплутаними. Нещодавній огляд доказів причиновості гіперурикемії при хворобі показав, що єдиним на сьогодні надійним доказом, заснованим на рандомізованих клінічних випробуваннях, є причинно-наслідкова роль гіперурикемії при подагрі та нефролітазі. Однак обмеженням методу Менделівської рандомізації є те, що генетичні інструменти для рівня уратів у сироватці крові не можуть адекватно фіксувати будь-який вплив внутрішньоклітинного рівня уратів на захворювання, тому це слід урахувати при інтерпретації будь-яких негативних результатів. Випробування, спрямовані на визначення того, чи може впливати терапія зі зменшення рівня уратів на перебіг інших захворювань, були проведені в невеликих когортах за короткий час, необхідні великі когорти з довшим спостереженням та оцінкою.

СЕРЦЕВО-СУДИННІ ЗАХВОРЮВАННЯ

За останні роки збільшилась кількість доказів, що вказують на роль подагри та/або підвищення рівня сечової кислоти як незалежного предиктора гіпертонічної хвороби, фібриляції передсердь та інших серцево-судинних захворювань. Багато досліджень підтвердили, що люди з підвищеним рівнем УСК мають ризик гіпертонії, навіть якщо вони здорові.

Збільшується кількість дослідників, які припустили, що ХО відіграє важливу роль у розвитку різних форм ішемічних та інших типів тканин і судинних ушкоджень, запальних захворювань і хронічної серцевої недостатності.

Відповідно, інгібітори ХО можуть мати більш глибокі ефекти через відновлення ендотеліальної функції, на відміну від зниження рівня УСК. Однак зазначені дослідження мали обмежений обсяг і необхідний ретельний метаналіз даних. Вплив раннього втручання у пацієнтів з безсимптомною гіперурикемією (з осадженням кристалів або без нього) на стан судин остаточно не продемонстровано. Ураховуючи довгу історію цього класу лікарських засобів, зокрема алопуринолу, цікаво міркувати про потенційну цінність баз даних — треба зважати на субоптимальне

дозування. Проведені раніше дослідження мали неоднозначні результати — при вивченні ризиків для серцево-судинного здоров'я більшість варіантів, пов'язаних із рівнем сечової кислоти, були зв'язані як із збільшенням ризику серцево-судинної смерті, так і раптової серцевої смерті. Клінічні спостереження, що показують зв'язок між високим рівнем сечової кислоти та гіпертонією, додатково підтверджуються на дитячих та підліткових групах населення, де значення артеріального тиску є значно підвищеними (> 95-го перцентиля) за наявності рівня УСК > 5,5 мг/дл.

Крім того, було показано, що незалежно від фармакологічного механізму (як інгібітора ХО, так і урикозуричного) зниження рівня УСК зменшує артеріальний тиск на початку первинної гіпертензії у підлітків.

ГІПЕРУРИКЕМІЯ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ 2 ТИПУ

На популяційній основі була визначена гіперурикемія як незалежний фактор ризику розвитку діабету 2 типу. При серцево-судинних захворюваннях існує складна взаємодія факторів із ожирінням, інсулінорезистентністю та прийомом діуретиків, які пов'язані з підвищеною реабсорбцією уратів, що обумовлює зусилля щодо визначення взаємозв'язку між рівнем УСК, функцією нирок та діабетом, на додаток до інших поширених супутніх захворювань або виникнення таких ускладнень, як периферична нейропатія.

Відповідно до погляду щодо подолання гіперурикемії для впливу на симптоми, існують дослідження, що дозволяють корисно модулювати діабетично пов'язані фенотипи. Незважаючи на це, при рандомізації досліджень приходять до висновку, що сечова кислота не є причиною цукрового діабету 2 типу.

Розробка інгібіторів натрій-глюкозного котранспортера 2 типу (SGLT2) для лікування діабету викликала зацікавлення та дискусію щодо ролі УСК при діабеті та ХХН. Інгібітори SGLT2 діють через нирки інсулінонезалежним способом, щоб покращити глікемічний контроль, але також знижують рівень УСК без явного нефролітіазу сечової кислоти.

Незрозуміло, як інгібування SGLT2 впливає на урикозурію, хоча одна можливість може бути через вплив на GLUT9 шляхом індукції глікозурії, що, у свою чергу, сприятиме підвищенню рівня обміну уратів через апікальну мембрану трубчастих клітин у сечу.

У сукупності ці дослідження свідчать про те, що гіперурикемія зазвичай спостерігається у пацієнтів разом із супутніми захворюваннями, такими як гіпертонія, серцево-судинні захворювання, ХСН та ЦД 2 типу. На сьогодні немає переконливих даних про те, що модуляція рівня сечової кислоти знижує цей ризик.

ХВОРОБИ НИРОК

Добре відомо, що гіперурикемія асоційована з такими пов'язаними з кристалами патологіями, як, наприклад, сечокам'яна хвороба. Високі плазмові рівні уратів асоційовані зі збільшеним ризиком гострого пошкодження нирок (ГПН). Проведені дослідження знаходять аналогію пошкодження нирок із серцево-судинними захворюваннями через виникнення звуження судин шляхом активації ренін-ангіотензінової системи та запаленням. Всупереч очікуванням, дослідження з визначенням генетичного ризику з п'ятьма інструментальними варіантами транспортерів сечової кислоти було значно пов'язане з кращою (а не гіршою) функцією нирок. Однак автори припускають, що саме активність цих транспортерів сечової кислоти, а не рівень уратів у сироватці крові, має захисний вплив на функцію нирок, та використання фракційного виділення сечової кислоти в якості впливу в рандомізаційному дослідженні замість уратів сироватки, допоможе визначити, чи це так.

Клінічні дані свідчать про те, що у більшості пацієнтів із подагрою нирки виділяють недостатньо сечової кислоти, що призводить до відповідного підвищення рівня УСК. Нирки відіграють головну роль у регуляції рівня сечової кислоти в сироватці крові, враховуючи трансформацію уратів проксимальними каналцями нирок, що викликає дискусії, чи гіперурикемія виступає лише як показник ниркової дисфункції, чи має причиннову роль. Відповідно існує безліч клінічних

даних, які підтверджують гіпотезу про те, що гіперурикемія є одночасно як предиктором виникнення, так і модулятором прогресування як для гострого пошкодження нирок, так і для хронічної хвороби нирок (ХХН), остання з яких, зокрема, усе частіше визнається як глобальна проблема зі здоров'ям.

Препарати для лікування гострих нападів і запобігання майбутнім нападам включають нестероїдні протизапальні засоби (препарати на основі кохліцину, кортикостероїди). **Для запобігання ускладненням подагри** — ліки, що блокують продукцію сечової кислоти (алопуринол, фебуксостат) та ліки, що покращують видалення сечової кислоти (пробенецид, лезінурад).

ПРЕПАРАТИ ВІД ГІПЕРУРИКЕМІЇ

Інгібітори ХО на основі пурину (**алопуринол та оксипуринол**) та непуринові (фебуксостат та топіроксостат) затверджені для клінічного застосування. Для інгібування URAT1 застосовується бензбромарон (виділений у 2003 році) та лезінурад (RDEA594). Існує кілька схвалених препаратів, які поділяються на три основні класи: зниження синтезу сечової кислоти (інгібітори ксантиноксидази), посилення виведення сечової кислоти (урикозуретики, наприклад, інгібітори URAT1) та стимуляція системного метаболічного гідролізу сечової кислоти (уролітики, наприклад, рекомбінантні урикази).

Інгібування ксантиноксидази знижує ендогенну продукцію сечової кислоти і, таким чином, знижує рівень УСК. Інгібітори ксантиноксидази у формі алопуринолу, були першим класом препаратів для зниження рівня уратів, що вийшли на ринок і залишаються першою лінією терапії гіперурикемії та подагри.

Інгібітори ксантиноксидази поділяються на два основні класи: класичні аналоги пурину (включаючи алопуринол) та нещодавно розроблені непуринові аналогові сполуки, такі як фебуксостат, топіроксостат, кристекса, пеглотиказа.

Алопуринол, структурний ізомер гіпоксантину, є основою клінічного управління гіперурикемією та подагрою з моменту його виділення в 1966 році.

Слід зазначити, що проблеми прихильності пацієнтів можуть просто відображати високу поширеність застосування алопуринолу порівняно з іншими методами зниження рівня уратів, а не відображати будь-які специфічні властивості алопуринолу. Сам алопуринол є відносно слабким конкурентним інгібітором ХО і швидко метаболізується до більш сильного оксипуринолу **ізо-териксантину**, який потім виводиться нирками. Клінічно алопуринол застосовується для зниження рівня сечової кислоти, особливо на тлі подагричного артриту та каменів у нирках/літіазу.

Додаткові показання включають генетично обумовлені ферментні порушення, пов'язані з черезмірним виробництвом сечової кислоти, такі як синдром Леша — Ніхана (дефіцит HGPТ) та мієлопроліферативні захворювання (синдром лізису пухлини). З алопурином запропонований прийом додаткових препаратів для зниження артеріального тиску та креатиніну, що підтверджує думку про те, що інгібування ХО може мати вплив, незалежний від зниження уратів. Хоча алопуринол частіше призначається, дослідження показали, що менше 50% пацієнтів, які приймають препарат, досягають рівня УСК < 6 мг/дл при дозі алопуринолу 300 мг на добу.

Нещодавні дослідження свідчать, що з 400 пацієнтів 36% потребували підвищення дози алопуринолу для досягнення рівня УСК < 6 мг/дл. Рекомендована початкова доза алопуринолу в США становить 100 мг/добу, при збільшенні дози кожні 2–4 тижні до 800 мг/добу (900 мг/добу в Європі) до досягнення цільового рівня УСК < 6 мг/дл.

Однак у звичайній клінічній практиці пацієнти часто починають з дози 100 мг на добу та титрують до 300 мг щодня, у результаті чого дослідження показують, що приблизно 36–50% пацієнтів не вдається досягти цільових рівнів УСК менше 6 мг/дл. Алопуринол зв'язаний з низкою побічних ефектів, включаючи шлунково-кишкові ефекти, висип та синдром Стівенса — Джонсона. Крім того, синдром гіперчутливості до алопуринолу є рідкісним, але потенційно летальним ускладненням для 2–8% пацієнтів.

Побічні ефекти можуть виникнути і тоді, коли у пацієнтів є порушення функції нирок, які можуть вимагати зниження дози. Відомо, що деякі лікарські взаємодії з ампіциліном або амоксициліном збільшують частоту появи шкірних висипань при комбінованому застосуванні. Останні дослідження ХО разом із раціональною розробкою препаратів дозволило відкрити нові, хімічно різноманітні та більш потужні інгібітори ХО, такі як **фебуксостат**.

Таким чином, немає єдиної думки щодо терапевтичних підходів до станів в умовах гіперурикемії. Якщо додаткові дослідження підтримають уявлення про те, що хронічна гіперурикемія пов'язана з підвищеним ризиком виникнення супутніх захворювань, і, крім того, якщо активне зниження рівня УСК виявиться захисним, можливо, це дасть змогу впровадити в клінічну практику активний моніторинг сечової патології.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Алексеева, О.П. Паранеопластические синдромы в клинике внутренних болезней : учебное пособие / О.П. Алексеева, З.Д. Михайлова. — 2-е изд., доп. и перераб. — Нижний Новгород : Издательство НижГМА, 2016. — 122 с.
2. Пайл, К. Диагностика и лечение в ревматологии. Проблемный подход : руководство / К. Пайл, Л. Кеннеди; пер. с англ. под ред. Н.А. Шостак. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 368 с.
3. Трухан, Д.И. Клиника, диагностика и лечение основных ревматических болезней [Электронный ресурс] : учебное пособие / Д.И. Трухан, С.Н. Филимонов, И.А. Викторова. — СПб. : СпецЛит, 2014. — 159 с. + 1 on-line.
4. Арьев А.Л. Возраст и патология почек у пациентов с хроническим подагрическим артритом / Арьев А.Л. // Нефрология. — 2013. — №1. — С. 94–97.
5. Атипичная подагра: тофусное поражение позвоночника / Елисеев М.С. [и др.] // Науч.-практ. ревматология. — 2013. — №5. — С. 586–589.
6. Денисов И.С. Исходы подагры. Обзор литературы. Часть I. Эпидемиология подагры, факторы риска и течение заболевания с развитием хронической тофусной формы / Денисов И.С., Елисеев М.С., Барскова В.Г. // Науч.-практ. ревматология. — 2013. — №5. — С. 569–573.
7. Елисеева, Л.Н. Подагра без артрита. Возможно ли такое? / Л.Н. Елисеева, В.П. Куринная, О.Н. Понкина // Медицинский вестник. — 2016. — №21, 7 ноября. — С. 18–19.
8. Мясоедова, С.Е. Современные подходы к лечению подагры / С.Е. Мясоедова // Consilium medicum. Ревматология. Неврология. — 2017. — №2. — С. 141–144.
9. Burns CM, Wortmann RL. Latest evidence on gout management: what the clinician needs to know. *Ther Adv Chronic Dis.* 2012; 3: 271–286. doi: 10.1177/2040622312462056.
10. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol.* 2016; 213: 8–14. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.08.109.
11. Thottam GE, Krasnokutsky S, Pillinger M.H. Gout and metabolic syndrome: a tangled web. *Curr Rheumatol Rep.* (2017) 19: 60. doi: 10.1007/s11926-017-0688.
12. Kratzer JT, Lanaspá MA, Murphy MN, Cicerchi C, Graves CL, Tipton PA, et al. Evolutionary history and metabolic insights of ancient mammalian uricases. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014; 111: 3763–8. doi: 10.1073/pnas.1320393111.
13. Kratzer JT, Lanaspá MA, Murphy MN, Cicerchi C, Graves CL, Tipton PA, et al. Evolutionary history and metabolic insights of ancient mammalian uricases. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014; 111: 3763–8. doi: 10.1073/pnas.1320393111.
14. Mandal AK, Mount DB. The molecular physiology of uric acid homeostasis. *Annu Rev Physiol.* 2015; 77: 323–45. doi: 10.1146/annurev-physiol-021113-170343.
15. Wright AF, Rudan I, Hastie ND, Campbell H. A 'complexity' of urate transporters. *Kidney Int.* 2010; 78: 446–52. doi: 10.1038/ki.2010.206.
16. Hyndman D, Liu S, Miner J.N. Urate handling in the human body. *Curr Rheumatol Rep.* 2016; 18: 34. doi: 10.1007/s11926-016-0587-7.

17. Storer RI., Owen RM., Pike A., Benn CL., Armstrong E., Blakemore DC., et al. The discovery and evaluation of diaryl ether heterocyclic sulfonamides as URAT1 inhibitors for the treatment of gout. *MedChemComm* 2016; 7: 1587–95. doi: 10.1039/C6MD00190D.
18. Witkowska K., Smith KM., Yao SY., Ng AM., O'Neill D., Karpinski E., et al. Human SLC2A9a and SLC2A9b isoforms mediate electrogenic transport of urate with different characteristics in the presence of hexoses. *Am J. Physiol Renal Physiol.* 2012; 303: F527–39. doi: 10.1152/ajprenal.00134.2012.
19. Davies MJ., Trujillo A., Vijapurkar U., Damaraju CV., Meininger G. Effect of canagliflozin on serum uric acid in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2015; 17: 426–9. doi: 10.1111/dom.12439.
20. Pascual E., Andres M., Vela P. Gout treatment: should we aim for rapid crystal dissolution? *Ann Rheum Dis.* 2013; 72: 635–7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202594.
21. Richette P., Doherty M., Pascual E., Barskova V., Becce F., Castaneda-Sanabria J., et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: 29–42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707.
22. Yu J., Qiu Q., Liang L., Yang X., Xu H. Prophylaxis of acute flares when initiating febuxostat for chronic gouty arthritis in a real-world clinical setting. *Mod Rheumatol.* 2017; 28: 339–44. doi: 10.1080/14397595.2017.1318467.
23. Spivacow FR., Del Valle EE., Lores E., Rey PG. Kidney stones: composition, frequency and relation to metabolic diagnosis. *Medicina.* 2016; 76: 343–8.
24. Burns CM., Wortmann RL. Latest evidence on gout management: what the clinician needs to know. *Ther Adv Chronic Dis.* 2012; 3: 271–286. doi: 10.1177/2040622312462056.
25. Richette P., Perez-Ruiz F., Doherty M., Jansen TL., Nuki G., Pascual E. et al. Improving cardiovascular and renal outcomes in gout: what should we target? *Nat Rev Rheumatol.* 2014; 10: 654–61. doi: 10.1038/nrrheum.2014.124.
26. Mandel NS., Mandel IC., Kolbach-Mandel AM. Accurate stone analysis: the impact on disease diagnosis and treatment. *Urolithiasis.* 2017; 45:3–9. doi: 10.1007/s00240-016-0943-0
27. Essex MN., Hopps M., Bienen EJ., Udall M., Mardekian J., Makinson GT. Evaluation of the relationship between serum uric acid levels and cardiovascular events in patients with gout: a retrospective analysis using electronic medical record data. *J. Clin Rheumatol.* 2017; 23: 160–6. doi: 10.1097/RHU.0000000000000496.
28. Kuwabara M., Bjornstad P., Hisatome I., Niwa K., Roncal-Jimenez CA., Andres-Hernando A. et al. Elevated serum uric acid level predicts rapid decline in kidney function. *Am J. Nephrol.* 2017; 45: 330–7. doi: 10.1159/000464260.
29. Bove M., Cicero AF., Veronesi M., Borghi C. An evidence-based review on urate-lowering treatments: implications for optimal treatment of chronic hyperuricemia. *Vasc Health Risk Manag.* 2017; 13: 23–8. doi: 10.2147/VHRM.S115080.
30. Rasheed H., Hughes K., Flynn TJ., Merriman TR. Mendelian randomization provides no evidence for a causal role of serum urate in increasing serum triglyceride levels. *Circ Cardiovasc Genet.* 2014; 7: 830–7. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.114.000.

ФАРМАКОТЕРАПІЯ ПРИ КОМОРБІДНИХ СТАНАХ. КОНТРОЛЬ БЕЗПЕКИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ ТА АЛГОРИТМ ДІЙ ЛІКАРЯ В РАЗІ РОЗВИТКУ НЕСПРИЯТЛИВИХ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ

РУДИК Ю.С., МЕДЕНЦЕВА О.О.

Особливістю сучасних пацієнтів є значне поширення у них хронічних захворювань, генез яких має мультифакторний характер, відзначається системністю ураження органів та коморбідною патологією. У свою чергу, коморбідність породжує поліпрагмазію — одночасне призначення кількох лікарських препаратів (ЛП) — з її потенційно негативними наслідками. Дуже часто лікарі не беруть до уваги можливі взаємодії між собою різних комбінацій ЛП. Особливо небезпечною поліпрагмазія є в осіб похилого віку через непередбачуваність змін фармакокінетики та фармакодинаміки внаслідок взаємодії препаратів, крім того, у літніх хворих можуть бути проблеми з дозуванням та помилки під час прийому медикаментів, а також самолікування. Це пов'язано з фізіологічними змінами, що відбуваються при старінні організму хворого (табл. 1), а саме:

- зменшення вмісту води (на 10–15%);
- відносне збільшення жирової тканини (на 15–30%);
- менша маса м'язів;
- сповільнений печінковий метаболізм;
- знижена ниркова екскреція;
- знижена реакція та чутливість рецепторного апарату;
- частіше зустрічається когнітивна дисфункція.

Таблиця 1

Фармакокінетичні та терапевтичні наслідки патофізіологічних змін у хворих похилого віку

Параметр	Фізіологічні зміни	Фармакокінетичні наслідки	Терапевтичні наслідки
Маса тіла	Зазвичай знижена	Звичайна доза препарату дає високі рівні його концентрації	Передозування
Секреція ШКТ	Зниження секреції, послаблення моторики ШКТ	Зниження швидкості всмоктування, сповільнення проходження їжі у тонкий кишечник	Зниження ефекту, зростання тривалості дії ЛП
Серцево-судинна система	Зниження серцевого викиду і швидкості кровообігу	Сповільнення розподілу, зниження об'єму розподілу ЛП	Зростання часу настання клінічного ефекту і кількості побічних явищ
Нирки	Зменшення ниркового кровообігу	Зниження кліренсу креатиніну	Передозування, збільшення тривалості дії ЛП
Білки плазми	Гіпоальбумінемія	Підвищення концентрації нез'язаного ЛП	Підвищення ефективності ЛП і кількості побічних явищ

Тому поліпрагмазія вимагає коректної оцінки дози ЛП з урахуванням його метаболізму в нирках та печінці при їх ураженні, а також урахування ризику взаємодій препаратів. Погіршує

ситуацію відсутності зорієнтованих на потреби лікаря «першої ланки» міжнародних та національних рекомендацій з даної проблеми. Наявні клінічні рекомендації зазвичай фокусуються на окремих станах, рідко враховуючи наявність супутньої патології, у той же час коморбідні пацієнти потребують більшої кількості ЛП і медичних втручань, що призводить до зростання кількості побічних ефектів унаслідок лікування та погіршує стан хворих. Тому розробка ефективних і безпечних схем фармакотерапії пацієнтів із різними коморбідними станами є надзвичайно актуальною проблемою сучасної охорони здоров'я.

Перш за все у пацієнтів із коморбідною патологією доцільно оцінити функцію нирок та печінки. Для цього поряд із загальним аналізом крові проводиться визначення креатиніну сироватки, загального білірубіну, амінотрансфераз, альбуміну та ін. На основі отриманих результатів визначається швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ, розрахунки можна виконати з використанням калькуляторів в Інтернеті (http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm, http://nkdep.nih.gov/professionals/gfr_calculators/index.htm) та кліренс креатиніну, а у хворих із цирозом печінки оцінюється ступінь тяжкості за шкалою Чайлд-Пью [1]. Базуючись на бальній системі, шкала Чайлд-Пью передбачає три ступені пошкодження печінки: клас А — 5–6 балів (легкий ступінь), клас В — 7–9 балів (середній ступінь) та клас С — 10–15 (тяжкий ступінь) (табл. 2).

Таблиця 2
Шкала Чайлд-Пью

Параметр	Кількість балів залежно від параметра		
	1 бал	2 бали	3 бали
Асцит	Відсутній	Легкий, легко піддається лікуванню	Виразений, важко контрольований
Загальний білірубін плазми, мкмоль/л (мг/дл)	< 34 (2)	34–50 (2–3)	> 50 (> 3)
Альбумін плазми крові, г	> 3,5	2,8–3,5	< 2,8
Печінкова енцефалопатія	Відсутня	Ступінь I–II (легкий, терапевтично контрольований)	Ступінь III–IV (важкий, важко контрольований)
Міжнародне нормалізоване відношення (МНВ)	< 1,70	1,71–2,20	> 2,20

Примітки: клас за Чайлд-Пью: А — 5–6 балів; В — 7–9 балів; С — понад 9 балів.

На відміну від пацієнтів із захворюванням нирок, у яких показники гломерулярної фільтрації тісно корелюють із фармакокінетичними показниками екскреції ЛП, аналогічні схеми класифікації індивідуального печінкового метаболізму ЛП відсутні. На сьогоднішній день розроблені рекомендації з дозування ЛП у хворих із порушеною функцією печінки, що базуються на шкалі Чайлд-Пью, у яких використовується індекс печінкової екстракції, біодоступність та фракція ЛП, що зв'язується з білками (табл. 3).

Такий аналіз дозволяє обґрунтовано підійти до вибору ЛП та режиму їх дозування. Наприклад, у хворих із тяжкими ушкодженнями та цирозом печінки слід уникати застосування ЛП із вузьким терапевтичним вікном, які активно метаболізуються у печінці (понад 20% від загальної елімінації) [1; 2]. При необхідності їх застосування початкову дозу рекомендовано знижувати на 50% із подальшим повільним титруванням. Значні зміни режиму дозування (зниження як початкової, так і підтримуючої доз) потребують ЛП із високим індексом печінкової екстракції (E_n) та низькою біодоступністю (F). Найбільша корекція дози необхідна для ЛП із високим індексом печінкової екстракції у пацієнтів із рівнем альбуміну < 30 г/дл і міжнародним нормованим відношенням (МНВ) > 1,2. Найбезпечнішими, з точки зору фармакокінетики, у хворих із порушеннями функції печінки без супутньої ниркової недостатності є ЛП, понад 90% екскреції яких відбувається в незміненому вигляді з сечею [3; 4; 5].

Таблиця 3

Категоризація ЛП та рекомендації з їх дозування в пацієнтів із порушеннями функції печінки

Категорія	E_n	F	PВ	Рекомендації
I	Високий: $\geq 60-70\%$ ($\geq 0,6-0,7$)	$\leq 40\%$	Будь-яка	Зниження $P_{oc}D$ і $P_{id}D$ у відповідності до формули: зниження дози = $(3D \times F)/100$
II	Помірний: $40-70\%$ ($0,4-0,7$)	$40-70\%$	Будь-яка	$P_{oc}D$: стартувати з нижньої межі $P_{oc}D$ $P_{id}D$: слід коригувати у відповідності до рекомендацій для ЛП із низьким E_n і низькою PВ
III	Низький: $\leq 30\%$ ($\leq 0,3$)	$\geq 70\%$	$\geq 90\%$ $< 90\%$	Моніторинг концентрації у крові $P_{id}D$: СР А: 50% від ЗД СР В: 25% від ЗД СР С: моніторинг концентрацій у крові
IV	Невідомо			

Примітки: ЗД — звичайна доза у пацієнтів без захворювання печінки, $P_{oc}D$ — початкова доза, $P_{id}D$ — підтримуюча доза, E_n — індекс печінкової екстракції, F — біодоступність, PВ — фракція, зв'язана з білками, СР — індекс Чайлд-Пью.

У клінічній практиці важливим є визначення балансу користь/ризик при призначенні ЛП з урахуванням таких факторів, як тяжкість хвороби, наслідки пропущеного прийому або відмови від препарату та наявність еквівалентних чи альтернативних методів лікування. При можливості вибору кількох ЛП для лікування даного захворювання повинен застосовуватись найменш гепатотоксичний препарат [6].

Рекомендації з дозування деяких ЛП при захворюваннях печінки з урахуванням їхнього метаболізму наведені в таблиці 4.

Таблиця 4

Рекомендації з дозування ЛП при захворюваннях печінки*

Препарат	E_n	Метаболізм	Q_{10}	PВ (%)	Рекомендації
Ацетилсаліцилова кислота	Невідомо	Гідроксилування і глюкуронізація	0,65–0,94	50–80	Уникати при СР С
Алопуринол	0,7	Оксидація	-	-	Зниження дози на 50%
Амітриптилін	0,57	Гідроксилування, деметилування, кон'югація	1	95	Початкова доза 50% від звичайної дози
Амлодипін	0,083	Екстенсивний печінковий метаболізм: оксидація	0,3	93–98	З обережністю
Карбамазепін	0,062	Епоксидація, глюкуронізація	1	75	Не призначати при активному захворюванні печінки
Діазепам	0,02	Екстенсивний печінковий метаболізм: деметилування, гідроксилування, глюкуронізація	1	98	Знизити дозу до 50% чи призначити лоразепам
Еналаприл	Невідомо	Печінковий метаболізм близько 60%	0,33	50–60	З обережністю
Флуоксетин	0,22	Деметилування	0,97	94	Знизити дозу на 50% при цирозі (без асцити)
Фуросемід	Невідомо	Печінковий метаболізм близько 10%	0,1–0,4	91–99	Моніторинг електролітів
Глібенкламід	Невідомо	Екстенсивний печінковий метаболізм	0,5	99	Початкова доза 1,25 мг і моніторування ефекту
Гідралазин	Невідомо	Ацетилування	0,2	88–90	З обережністю, рекомендоване зниження дози з урахуванням токсичності
Гідрохлортіазид	Невідомо	Немає печінкового метаболізму	0,3–0,5	40	Моніторинг електролітів

Завершення табл. 4

Ібупрофен	0,001	Екстенсивний печінковий метаболізм	0,2	99	З обережністю
Лідокаїн	0,4	Печінковий метаболізм близько 90%	0,2	33–80	Уникати при СР С
Метформін	Невідомо	Немає печінкового метаболізму	0,1	< 10	Уникати при СР С
Метилдопа	Невідомо	Печінковий метаболізм близько 50%	0,3–0,5	< 20	З обережністю
Ніфедипін	0,33	Екстенсивний печінковий метаболізм	0,2	90–96	З обережністю, рекомендоване зниження дози з урахуванням токсичності
Пропранолол	0,75	Печінковий метаболізм близько 50–70%	0,9	93	З обережністю
Симвастатин	0,35	Екстенсивний печінковий метаболізм	0,6	95	З обережністю
Нітропрусид натрію	Невідомо	Метаболізм в еритроцитах і тканинах			Уникати при СР С
Верапаміл	0,7	Печінковий метаболізм близько 65–80%	0,3	88–94	При СР С знизити дозу на 50% чи 20% пероральної дози
Варфарин	Невідомо	Екстенсивний печінковий метаболізм		99	Моніторинг МНО

Примітки: СР — індекс Чайлд-Пью, Q_{10} — частка позаниркового виведення препарату,

* — детальнішу інформацію можна отримати за посиланням [1].

Пацієнтам із порушенням функції нирок краще призначати ЛП з переважно печінковим або змішаним шляхом елімінації, а також проводити корекцію дозування залежно від ШКФ і кліренсу креатиніну відповідно до інструкції з їх застосування [7]. Приклади зміни дозування деяких лікарських засобів залежно від ступеня порушення функції нирок наведені в таблиці 5.

Таблиця 5

Приклади дозування лікарських засобів залежно від функції нирок

Препарат	Корекція дози залежно від ступеня зниження ниркової функції	
	іАПФ	
Периндоприл	ШКФ < 45 мл/хв/1,73 м ² : починати терапію з 2 мг/добу	
Каптоприл	ШКФ 10–50 мл/хв/1,73 м ² : 75% звичайної стартової дози ШКФ < 10 мл/хв/1,73 м ² : 50% звичайної стартової дози	
Еналаприл	ШКФ 10–50 мл/хв/1,73 м ² : 75% звичайної стартової дози ШКФ < 10 мл/хв/1,73 м ² : 50% звичайної стартової дози	
Лізиноприл	ШКФ 10–50 мл/хв/1,73 м ² : 50–75% звичайної стартової дози ШКФ < 10 мл/хв/1,73 м ² : 25–50% звичайної стартової дози	
Раміприл	ШКФ 10–50 мл/хв/1,73 м ² : 50–75% звичайної стартової дози ШКФ < 10 мл/хв/1,73 м ² : 25–50% звичайної стартової дози	
Трандалаприл	ШКФ 10–50 мл/хв/1,73 м ² : 50–100% звичайної стартової дози ШКФ < 10 мл/хв/1,73 м ² : 50% звичайної стартової дози	
Зофеноприл	ШКФ 10–50 мл/хв/1,73 м ² : старт зі 7,5 мг/добу	
Антибактеріальні препарати		
<i>Цефалоспорины</i>		
Цефалексин	ШКФ 10–50 мл/хв/1,73 м ² : збільшити інтервал введення до 1 разу кожні 12 год. ШКФ 50–80 мл/хв/1,73 м ² : 2 г кожні 6 год.	
Цефалотин	ШКФ 30–50 мл/хв/1,73 м ² : 1,5 г кожні 6 год. ШКФ 10–30 мл/хв/1,73 м ² : 1 г кожні 8 год.	
Цефазолін	ШКФ 50–80 мл/хв/1,73 м ² : 1,25 г кожні 6 год, при тяжких інфекціях 1 г кожні 6 год. ШКФ 30–50 мл/хв/1,73 м ² : 500 мг кожні 12 год. ШКФ 10–30 мл/хв: 500 г кожні 24 год.	

Продовження табл. 5

Цефуроксим (для парентерального введення)	ШКФ 10–30 мл/хв/1,73 м ² : стандартна доза кожні 12 год.
Цефтибутен	ШКФ 30–50 мл/хв/1,73 м ² : 200 мг кожні 24 год. ШКФ 10–30 мл/хв/1,73 м ² : 100 мг кожні 24 год.
Цефтазидим	ШКФ 30–50 мл/хв/1,73 м ² : 1 г кожні 12 год. ШКФ 10–30 мл/хв/1,73 м ² : 1 г кожні 24 год.
<i>Фторхінолони</i>	
Ципрофлоксацин	ШКФ <15 мл/хв/1,73 м ² : 50% стандартної дози
Левовфлоксацин	ШКФ 20–50 мл/хв/1,73 м ² : по 125–250 мг 1–2 рази на добу ШКФ 10–19 мл/хв/1,73 м ² : 125 мг 1 раз на 12–48 год. ШКФ <10 мл/хв/1,73 м ² : 125 мг через 24 або 48 год.
Офлоксацин	ШКФ 20–50 мл/хв/1,73 м ² : перша доза 200 мг, далі по 100 мг кожні 24 год. ШКФ <20 мл/хв/1,73 м ² : перша доза 200 мг, далі по 100 мг кожні 48 год.
Норфлоксацин	ШКФ 10–30 мл/хв/1,73 м ² : збільшити інтервал введення до 1 разу кожні 24 год.
<i>Нітрофурани</i>	
Нітрофурантоїн	ШКФ <50 мл/хв/1,73 м ² : протипоказаний — ризик невропатії
Макроліди	ШКФ <30 мл/хв/1,73 м ² : зменшити дозу на 50%
<i>Пеніциліни</i>	
Амоксицилін+клавуланова кислота	ШКФ 10–30 мл/хв/1,73 м ² : внутрішньо 250–500 мг/добу кожні 12 год.; в/в 1 г, далі по 500 мг в/в ШКФ <10 мл/хв/1,73 м ² : 1 г, далі по 500 мг/добу в/в або 250–500 мг/добу внутрішньо в один прийом На гемодіалізі 250 або 500 мг внутрішньо в один прийом або 500 мг в/в, додатково 1 доза під час діалізу і ще 1 доза в кінці сеансу діалізу
Бензилпеніцилін	ШКФ <15 мл/хв/1,73 м ² і при призначенні високих доз (максимально 6 г/добу) — нейротоксичність ШКФ 30–50 мл/хв/1,73 м ² : максимальна 12 г/добу на 3–4 прийоми
Піперацилін+тазобактам	ШКФ 20–80 мл/хв/1,73 м ² : 12 г/1,5 г/добу (по 4 г/0,5 г кожні 8 год.) ШКФ <20 мл/хв/1,73 м ² : 8 г/1 г/добу (по 4 г/0,5 г кожні 12 год.) На гемодіалізі максимальна доза складає 8 г піперациліну і 1 г тазобактаму. Необхідне призначення 1 додаткової дози 2 г піперациліну і 0,25 г тазобактаму після кожного сеансу діалізу
<i>Тетрацикліни</i>	
Тетрациклін	ШКФ <45 мл/хв/1,73 м ² : підтримуюча доза 250 мг щоденно
<i>Гіпоглікемічні</i>	
Метформін	ШКФ <45 мл/хв/1,73 м ² : не показаний
Глібенкламід	ШКФ <60 мл/хв/1,73 м ² : не показаний
Гліклазид Гліклазид (таблетки з уповільненим вивільненням) SR	ШКФ 30–60 мл/хв/1,73 м ² : корекція дози не потрібна ШКФ 15–30 мл/хв/1,73 м ² : корекція дози (старт з 50% дози) ШКФ <15 мл/хв/1,73 м ² : не показаний
Глімепірид	ШКФ 30–60 мл/хв/1,73 м ² : корекція дози не потрібна ШКФ <30 мл/хв/1,73 м ² : не показаний
Гліквідон	Корекція дози не потрібна
Гліпізид	Корекція дози не потрібна
Репалінід	ШКФ 30–60 мл/хв/1,73 м ² : корекція дози не потрібна ШКФ <30 мл/хв/1,73 м ² : старт з 50% дози
Натеглінід	ШКФ 30–60 мл/хв/1,73 м ² : корекція дози не потрібна ШКФ <30 мл/хв/1,73 м ² : старт з 50% дози
Піоглітазон	Корекція дози не потрібна
Сітагліптин	ШКФ <50 мл/хв/1,73 м ² : старт з 50% дози
Вілдагліптин	ШКФ <50 мл/хв/1,73 м ² : старт з 50% дози
Саксагліптин	ШКФ <50 мл/хв/1,73 м ² : старт з 50% дози
Лінагліптин	ШКФ <50 мл/хв/1,73 м ² : старт з 50% дози
Ексенатид	ШКФ 30–60 мл/хв/1,73 м ² : корекція дози не потрібна ШКФ <30 мл/хв/1,73 м ² : не показаний

Ліраглутид	ШКФ 30–60 мл/хв/1,73 м ² : корекція дози не потрібна, використовувати з обережністю ШКФ <30 мл/хв/1,73 м ² : не показаний
Акарбоза	ШКФ 30–60 мл/хв/1,73 м ² : з обережністю ШКФ <30 мл/хв/1,73 м ² : не показаний
Інсуліни	Корекція дози не потрібна (при прогресуванні зниження ШКФ знижується потреба в інсуліні, що може призвести до гіпоглікемії)
Антигістамінні препарати	
Цетиризин Левосетиризин Гідроксизин Фексофенадин	ШКФ 10–50 мл/хв/1,73 м ² : 50% стандартної дози
Противірусні препарати	
Флуконазол	ШКФ <45 мл/хв/1,73 м ² : зменшити підтримуючу дозу на 50%
Флуцитозин	ШКФ 30–50 мл/хв/1,73 м ² : кратність введення — кожні 12 год., далі оцінювати плазмову концентрацію ШКФ 10–30 мл/хв/1,73 м ² : кратність введення — кожні 24 год., далі оцінювати плазмову концентрацію
Амфотерицин В	ШКФ <60 мл/хв/1,73 м ² : уникати призначення
Тербінафін	ШКФ 10–50 мл/хв/1,73 м ² : 50% стандартної дози
Противірусні препарати	
Праміпексол	ШКФ 30–50 мл/хв/1,73 м ² : старт із 0,125 мг 2 рази на добу, далі оцінювати ефективність/побічні ефекти ШКФ 10–30 мл/хв/1,73 м ² : старт із 0,125 мг 2 рази на добу, далі оцінювати ефективність/побічні ефекти
Антиромботичні препарати	
Ацетилсаліцилова кислота	Корекція дози не потрібна
Клопідогрель	Корекція дози не потрібна
Прасургрель	Корекція дози не потрібна. Немає досвіду застосування при гемодіалізі
Тикагрелор	Корекція дози не потрібна. Немає досвіду застосування при гемодіалізі
Еноксапарин натрію	Болюсна доза не потребує корекції. Після тромболізу при кліренсі креатиніну <30 мл/хв/1,73 м ² вводиться звичайна доза 1 раз на добу
Гепарин натрію	Корекція дози не потрібна
Фондапаринукс натрію	Корекція дози не потрібна. Немає досвіду застосування при гемодіалізі
Бівалірудин	ШКФ 30–59 мл/хв/1,73 м ² : початкова швидкість введення 1,4 мг/кг/год. болюсна доза — без змін ШКФ <30 мл/хв/1,73 м ² : протипоказаний
Абциксимаб	Рекомендації відсутні. Ретельна оцінка ризику кровотечі
Ептифібатид	ШКФ 30–50 мл/хв/1,73 м ² : болюсна доза 180 мкг, потім безперервна інфузія 1,0 мкг/кг/хв ШКФ <30 мл / хв / 1,73 м ² : протипоказаний
Противірусні препарати	
Ацикловір (per os)	ШКФ 10–30 мл/хв/1,73 м ² : 800 мг 3 рази на добу (при лікуванні оперізуючого герпесу)
Валганцикловір	ШКФ 30–50 мл/хв/1,73 м ² : 50% стандартної дози, збільшити інтервал між введеннями вдвічі ШКФ 10–30 мл/хв/1,73 м ² : 50% стандартної дози 2 рази на тиждень
Валацикловір	ШКФ 10–80 мл/хв/1,73 м ² : доза, що вказана виробником
Осельтамівір	ШКФ <30 мл/хв/1,73 м ² : 75 мг 1 раз на добу протягом 5 днів
Рибавірин	ШКФ 10–50 мл/хв/1,73 м ² : доза залежить від рівня гемоглобіну крові
Ганцикловір	Стартова доза: СКФ 50–80 мл/хв/1,73 м ² : 50% стандартної дози кожні 12 год. СКФ 30–50 мл/хв/1,73 м ² : 50% стандартної дози кожні 24 год. СКФ 10–30 мл/хв/1,73 м ² : 25% стандартної дози кожні 24 год. Підтримуюча доза: ШКФ 50–80 мл/хв/1,73 м ² : 50% стандартної дози кожні 24 год. ШКФ 30–50 мл/хв/1,73 м ² : 25% стандартної дози кожні 24 год. ШКФ 10–30 мл/хв/1,73 м ² : 12,5% стандартної дози кожні 24 год.

Завершення табл. 5

Бета-адреноблокатори	
Бісопролол	ШКФ 10–50 мл/хв/1,73 м ² : 75% звичайної стартової дози ШКФ <10 мл/хв/1,73 м ² : 50% звичайної стартової дози
Карведилол	Корекція дози не потрібна
Метопролол — таблетки з модифікованим вивільненням (CR/XL)	Корекція дози не потрібна
Небіволол	ШКФ <10 мл/хв/1,73 м ² : 50% звичайної стартової дози
Серцеві глікозиди	
Дигоксин	Не рекомендовано призначати особам старше 65 років у дозі, що перевищує 125 мкг/добу
Хворобомодифікуючі антиревматичні препарати	
Метотрексат	ШКФ 40–70 мл/хв/1,73 м ² : 50% стандартної дози ШКФ <40 мл/хв/1,73 м ² : залежить від концентрації в плазмі
Гіпоурикемічні препарати	
Алопуринол	ШКФ 50–80 мл/хв/1,73 м ² : 300 мг/добу ШКФ 30–50 мл/хв/1,73 м ² : 200 мг/добу ШКФ 10–30 мл/хв/1,73 м ² : 100 мг/добу
Снодійні, седативні, анксиолітичні, антипсихотичні препарати	
Рисперидон	ШКФ 10–50 мл/хв/1,73 м ² : 50% стандартної дози, далі оцінювати ефективність/побічну дію
Міорелаксанти	
Баклофен	ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м ² : старт з 5 мг 1 раз на добу, далі оцінювати ефективність/побічну дію
Тизанідин	ШКФ 10–30 мл/хв/1,73 м ² : старт з 2 мг 1 раз на добу, потім можливе повільне збільшення дози на підставі оцінки ефективності/побічної дії. Далі можливе збільшення кратності введення
НПЗП	Уникати призначення при ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м ² Небажаний тривалий прийом при ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м ² Уникати призначення на тлі інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи
Опіоїдні анальгетики	Зменшити дозу при ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м ² З обережністю при СКФ < 15 мл/хв/1,73 м ²

Примітки: CR (controlled release) — контрольоване вивільнення, XL (extra-long) — екстратривале вивільнення. ІАПФ — інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, НПЗП — нестероїдні протизапальні препарати, ШКФ — швидкість клубочкової фільтрації.

У пацієнтів із коморбідними станами необхідно виключити і скоригувати «фармакологічні каскади», які являють собою призначення додаткових лікарських засобів внаслідок розвитку ускладнень фармакотерапії (табл. 6).

Найчастіше коморбідні стани відзначаються у пацієнтів похилого та старечого віку. Дана категорія пацієнтів має низку особливостей, що відрізняють її від осіб середнього і молодого віку. Так, специфічними цілями фармакотерапії геріатричних пацієнтів є підтримка/поліпшення функціонального статусу (фізичного і когнітивного) пацієнта зі збереженням максимально можливої його незалежності від допомоги сторонніх осіб. Така мета має на увазі також профілактику прогресування існуючих і появи нових геріатричних синдромів (табл. 7). Як і в інших вікових групах, у пацієнта похилого/старечого віку фармакотерапія повинна забезпечувати надійний і безпечний контроль захворювання, з приводу якого вона призначається. Ключовим принципом фармакотерапії станів, що не загрожують життю у пацієнтів похилого/старечого віку, є «start low and go slow» — початок терапії з малих доз із подальшим повільним збільшенням дози в разі недостатнього терапевтичного ефекту [7, 8].

Таблиця 6.

Приклади «фармакологічних каскадів» призначення лікарських засобів

• Ібупрофен → гіпертонія → гіпотензивний препарат
• Метоклопрамід → паркінсонізм → леводопа/карбидопа
• Рисперидон → паркінсонізм → бентропін
• Амлодипін → набряк → фуросемід
• Габапентин → набряк → фуросемід
• Ципрофлоксацин → делірій → рисперидон
• Літій → тремор → пропранолол
• Бупропіон → безсоння → міртазапін
• Донепезил → нетримання сечі → оксibuтинін
• Амюдарон → тремор → літій
• Венлафаксин → тремор → діазепам
• Меперидин → делірій → рисперидон
• Бета-блокатор → депресія → антидепресант
• Амітриптилін → зниження когнітивних функцій → донепезил
• Опіюїди → закреп → препарати сени
• Препарати сени → діарея → лоперамід
• Лоразепам → ранкова сонливість → кофеїн
• іАПФ → кашель → відміна препаратів даної групи
• Фуросемід → гіпокаліємія → препарати калію
• Нестероїдний протизапальний препарат → печія → H ₂ -антагоніст або інгібітор протонної помпи
• Омепразол → дефіцит вітаміну B ₁₂ → призначення B ₁₂

Таблиця 7

Геріатричні синдроми і потенційні ефекти деяких лікарських засобів

Геріатричні синдроми/ небажані реакції	Лікарські засоби/групи лікарських засобів, що мають потенційно негативний вплив на перебіг геріатричних синдромів
Падіння	Седативні, снодійні, антихолінергічні, антигіпертензивні, антидепресанти, цукрознижувальні, діуретики, лікарські засоби, що пригнічують атріовентрикулярну провідність (β-АБ, недигідропіридинові БКК та ін.), вазодилататори (органічні нітрати, α-АБ та ін.)
Погіршення когнітивної функції	Антихолінергічні, бензодіазепіни, антигістамінні, трициклічні антидепресанти
Нетримання сечі	α-блокатори, антидепресанти, седативні, діуретики
Закреп	Антихолінергічні, опіатні анальгетики, трициклічні антидепресанти, антагоністи кальцію, препарати кальцію
Делірій	Антидепресанти, психотропні, протиепілептичні, антигістамінні, ципрофлоксацин
Діарея	Антибіотики, ІПП, алопуринол, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, БРА II, психотропні препарати
Шлунково-кишкова кровотеча	НПЗП, пероральні антикоагулянти

Примітки: БКК — блокатори кальцієвих каналів, БРА — блокатори рецептора до ангіотензину II, ІПП — інгібітори протонної помпи, НПЗП — нестероїдні протизапальні препарати, α-АБ — альфа-адреноблокатори, β-АБ — бета-адреноблокатори.

Важливим аспектом раціональної та безпечної фармакотерапії в осіб похилого та старечого віку є мінімізація антихолінергічного навантаження. Антихолінергічним потенціалом володіють як традиційні антихолінергічні засоби, так і препарати, що не класифікуються як антихолінергічні, але виявили таку активність в експерименті або в клінічних випробуваннях. Важливо розуміти, що при застосуванні одного лікарського засобу з антихолінергічною активністю значного негативного впливу може і не бути, але при поєднанні декількох препаратів цей вплив стає клінічно значущим, оскільки підвищення антихолінергічного навантаження веде до зростання ризику небажаних реакцій, таких як порушення когнітивної функції, зору (і як наслідок — падіння і травмування), сухість слизових оболонок, ковтання їжі та медикаментів, закрепі, порушення

серцевого ритму, погіршення симптомів, пов'язаних із затримкою рідини та ін. Тому рекомендовано уникати препаратів з антихолінергічною активністю. Американським геріатричним товариством також створений документ, що містить перелік альтернативних ЛП, які мають допомогти лікареві у прийнятті рішень. Зокрема, антигістамінні препарати I покоління, як засоби з вираженою антихолінергічною активністю, пропонується замінити на інтраназальні сольові розчини, антигістамінні препарати II покоління та інтраназальні глюкокортикостероїди (беклометазон, флутиказон). Для першої лінії терапії хвороби Паркінсона пропонується комбінація карбідоба/леводопа. Замість альфа-агоністів центральної дії — тіазидні діуретики, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, антагоністи рецепторів ангіотензину II чи дигідропіридинові антагоністи кальцію тривалої дії. При фібриляції передсердь у випадку контролю частоти серцевих скорочень замість дизопіаміду віддавати перевагу недигідропіридиновим антагоністам кальцію чи бета-адреноблокаторам, у випадку контролю ритму — флекаїніду чи пропafenону. Замість індометацину і кеторолаку, а також скелетно-м'язових релаксантів для лікування болю помірного ступеня рекомендовані ацетамінофен, ібупрофен, напроксен (при відсутності серцевої недостатності та ШКФ > 30 мл/хв) у поєднанні з інгібіторами протонної помпи для гастропротекції, якщо передбачається їх використовувати понад 7 днів [20].

Оцінити величину антихолінергічного навантаження можливо за допомогою шкали АСВ (Anticholinergic cognitive burden scale) (табл. 8). Згідно з шкалою лікарські засоби стратифіковані залежно від ступеня вираженості антихолінергічної активності, що дозволяє кількісно оцінити загальне антихолінергічне навантаження терапією, яка проводиться пацієнту [9, 10].

Таблиця 8.

Шкала антихолінергічного навантаження

Рівень 1. нараховується 1 бал за кожен препарат зі списку	Рівень 2. нараховуються 2 бали за кожен препарат зі списку	Рівень 3. нараховуються 3 бали за кожен препарат зі списку
Алпразолам Арипіпразол Атенолол Бупропіон Каптоприл Цетиризин Хлорталідон Циметидин Кодеїн Дезлоратадин Діазепам Дигоксин Дипіридамол Фентаніл Фуросемід Флувоксамін Галоперидол Гідралазин Гідрокортизон Ізосорбід Лоперамід Лоратадин Метопролол Морфін Ніфедипін Преднізон Ранітидин Рисперидон Теофілін Тріамтерен Венлафаксин Варфарин	Амантадин Препарати беладони Карбамазепін	Амітриптилін Атропін Клемастин Кломіпрамін Клозапін Доксиламін Гідроксизин Метоклопрамід Оланзапін Пароксетин Перфеназин Кветіапін Тіорідазин

Інтерпретація рейтингу лікарських засобів, які увійшли до шкали антихолінергічного навантаження АСВ, проводиться відповідно до їх антихолінергічної активності:

- Рівень 1 — є потенційні антихолінергічні властивості, про що свідчать експериментальні дослідження з оцінки зв'язування лікарського засобу з М-холінорецепторами.
- Рівень 2 — антихолінергічні небажані побічні реакції іноді відзначалися при застосуванні лікарського засобу, як правило, у високих дозах (клінічні дослідження).
- Рівень 3 — явні антихолінергічні небажані побічні реакції (НПР) (клінічні дослідження), аж до делірію, при призначенні препаратів у середніх дозах.

Схематично алгоритми підбору фармакотерапії в коморбідних пацієнтів представлені на рисунках 1–3.

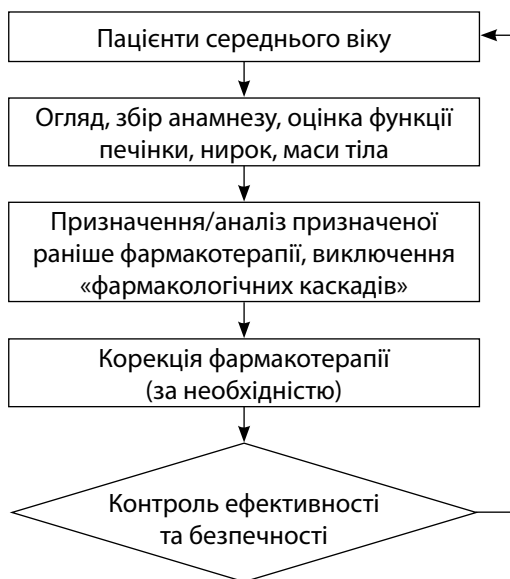


Рис. 1

Алгоритм підбору фармакотерапії в пацієнтів із коморбідними станами середнього віку



Рис. 2

Алгоритм підбору фармакотерапії в пацієнтів із коморбідними станами похилого та старечого віку без синдрому старечої астенії

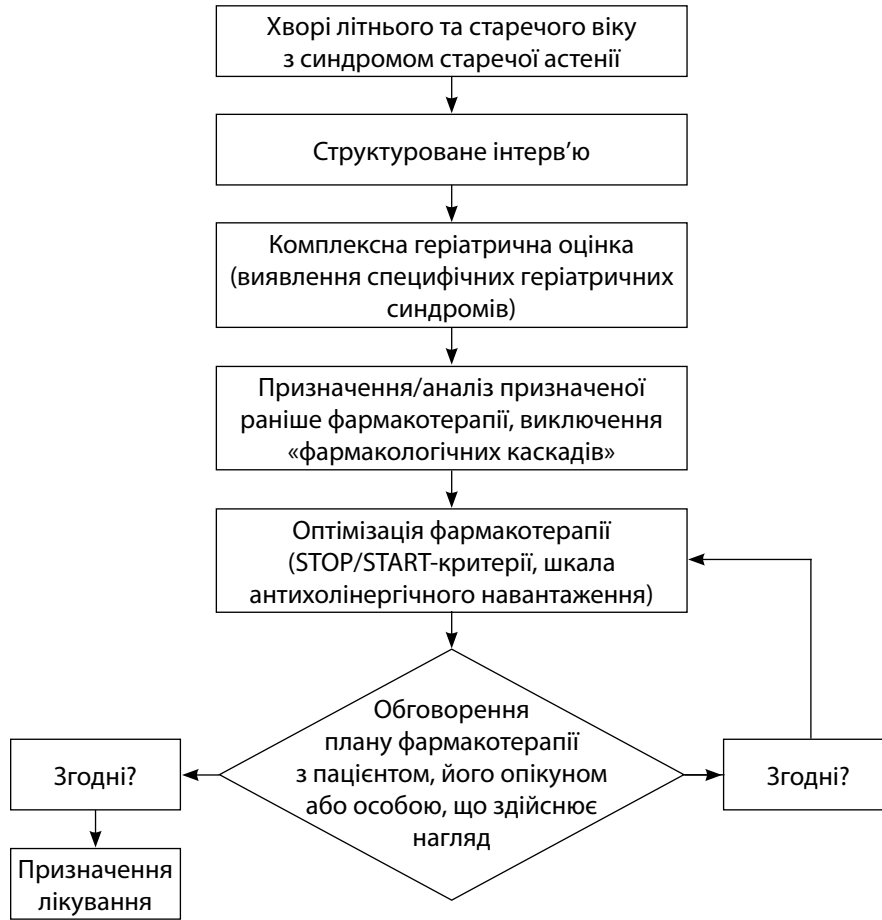


Рис. 3

Алгоритм підбору фармакотерапії в пацієнтів із коморбідними станами та синдромом старечої астенії

Розроблена шкала оцінювання ризику розвитку побічних реакцій (ПР) GerontoNet (табл. 9). Згідно з цією шкалою одночасний прийом 8 та більше ЛП найчастіше супроводжується виникненням ПР, що відповідає 4 балам, а наявність в анамнезі даних про перенесені ПР збільшує ризик розвитку ПР на 2 бали. Усім іншим факторам ризику присвоюється 1 бал. Шкала GerontoNet особливо стосується пацієнтів похилого віку. Згідно зі шкалою ризик розвитку ПР коливається від 2–4% при сумі балів 0–1, до 22–28%, коли сума балів складає 8–10. Не важко помітити, що при поліпрагмазії найбільший ризик розвитку ПР існує у пацієнтів з кількома коморбідними захворюваннями та за наявності таких станів, як синдром хронічної серцевої недостатності (ХСН), захворювання печінки і знижена функція нирок [11].

Таблиця 9

Шкала GerontoNet для оцінювання ризику розвитку побічних реакцій на ЛП у хворих віком понад 65 років

Фактор ризику	Бали
≥ 4 супутні захворювання/стани	1
Хронічна серцева недостатність	1
Захворювання печінки	1
Кількість препаратів, які одночасно приймаються	
< 5	0
5–7	1
≥ 8	4
ПР в анамнезі	2
Порушення функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв)	1

Інтерпретація результатів	
Сума балів	Ризик виникнення ПР (%)
0–1	2–4
2–3	4
4–5	8–10
6–7	12
8–10	20–28

При лікуванні хворих із коморбідною патологією, особливо осіб похилого віку, варто також пам'ятати про те, що перебіг деяких захворювань може погіршуватись при застосуванні певних ЛП (табл. 10).

Таблиця 10

Захворювання/стани, перебіг яких може погіршитись при застосуванні певних ЛП в осіб похилого віку

Захворювання чи синдром	Протипоказані препарати
ХОЗЛ	Бензодіазепіни
Деменція	Антихолінергічні засоби
Серцева недостатність із зниженою фракцією викиду лівого шлуночка	Верапаміл, дилтіазем, ніфедипін короткої дії, НПВП, глітазони
Нетримання сечі	Антихолінергічні засоби, тривала терапія діуретиками
Гіпертрофія передміхурової залози	Антихолінергічні засоби
Виразкова хвороба у фазі загострення, гастроєзофагеальна рефлексна хвороба, гастрит/дуоденіт	НПВП
Закреп	Антихолінергічні засоби, антагоністи кальцію
Поступальна гіпотонія	Трициклічні антидепресанти
Хвороба Паркінсона	Метоклопрамід, антипсихотичні засоби
Гіпонатріємія	Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну
Падіння	Психотропні засоби
Закритокутова форма глаукоми	Антихолінергічні засоби

Численими фармакоепідеміологічними дослідженнями встановлено, що поліпрагмізія є основним фактором ризику розвитку ПР, особливо у хворих похилого віку. У клінічній практиці для мінімізації поліпрагмазії використовують різні методи аналізу кожного призначення ЛП і оптимізації фармакотерапії.

З метою аналізу доцільності призначення ЛП у зарубіжних дослідженнях широко використовується індекс раціональності ЛП MAI (Medication Appropriateness Index). Це кількісний показник, який був розроблений у 1992 році в США [12]. Він являє собою опитувальник для лікаря-експерта з 10 питань, на які треба відповісти (табл. 11). Кожне питання має свою відносну «вагу», яка коливається від 1 до 3. Бали присвоюються тільки у випадку виявлення нераціонального застосування у відповідності до питання. Наприклад, якщо показань для призначення ЛП немає, то даному препарату присвоюється 3 бали при відповіді на перше питання шкали MAI, а у випадку наявних показань — 0 балів. Сума MAI всіх призначених даному хворому препаратів являє собою сумарний MAI у даного пацієнта. Чим вища сума балів, тим менш раціональним є призначення ЛП. У 2012 році був запропонований удосконалений MAI [13].

MAI використовується в дослідженнях для оцінювання раціональності окремих груп ЛП. Найчастіше відзначається нераціональний вибір непрямих оральних антикоагулянтів (зокрема дабігатрану етексилату і ривароксабану), неправильно вибрані режим дозування та рекомендації із застосування препарату. На думку експертів, використання MAI може бути реальним інструментом оптимізації застосування непрямих оральних антикоагулянтів, що сприятиме зменшенню ризику ПР [14].

Шкала MAI застосовується для оцінювання якості фармакотерапії та ефективності методів її оптимізації (у тому числі різних методів боротьби з поліпрагмазією), а також для виявлення

нерекомендованих ЛП та «вибудовування» рейтингу ЛП за ступенем їх необхідності та прийняття рішення про відміну препарату. Але, на відміну від інших методів (напр., критеріїв STOPP/START), MAI не дозволяє виявляти необґрунтовано не призначені ЛП [15].

Таблиця 11

Індекс раціональності ЛП

Запитання	Відносна «вага»	1	2	3	Невідомо
1. Чи є показання для даного ЛП?	3	Показаний	Відносно показаний	Непоказаний	9
2. Чи ефективний ЛП для захворювання у пацієнта?	3	Ефективний	Відносно ефективний	Неефективний	9
3. Чи правильно підібрана доза?	2	Правильно	Відносно правильно	Неправильно	9
4. Чи правильно було вказано пацієнту, як приймати ЛП?	2	Правильно	Відносно правильно	Неправильно	9
5. Чи можливо виконати вказівки щодо прийому ЛП?	1	Можливо	Відносно можливо	Неможливо	9
6. Чи можлива клінічно значима взаємодія ЛП?	2	Можлива	Відносно можлива	Неможлива	9
7. Чи має місце негативний вплив ЛП на захворювання пацієнта чи його стан?	2	Має	У незначній мірі	Не має	9
8. Чи дублюється призначення (напр., 2 ЛП з однієї групи)?	1	Так	Відносно так	Ні	9
9. Чи прийнятна така тривалість терапії?	1	Так	Відносно так	Ні	9
10. Чи є даний ЛП найменш вартісним порівняно з іншими ЛП з такою ж ефективністю?	1	Так	Відносно так	Ні	9

Примітки: відповідність цифр шкали відповіді множнику: 1–0; 2–0,5; 3–1.

З метою скринінгу потенційно нераціональних призначень ЛП використовуються валідизовані STOPP/START критерії. Критерії STOPP/START призначені для оцінювання обґрунтованих та невинуватених призначень ЛП у пацієнтів віком понад 65 років в амбулаторних і стаціонарних закладах охорони здоров'я для мінімізації небажаних призначень ЛП. Ці критерії вперше були опубліковані у 2008 році в Ірландії та переглянуті і перевидані у 2014 році. У низці досліджень показано, що застосування критеріїв STOPP/START у хворих похилого віку значно підвищує якість фармакоterapiї, знижуючи ризик розвитку ПР та тривалість перебування у стаціонарі [16; 17]:

- STOPP (Screening Tool of Older People's Prescriptions) — інструмент скринінгу необґрунтовано призначених ЛП;
- START (Screening Tool to Alert to Right Treatment) — інструмент скринінгу необґрунтовано не призначених ЛП.

Приклади STOPP/START критеріїв представлені в таблиці 12. Використання цього підходу дозволяє виявити як невинуватені призначення, так і необґрунтовано не призначені ЛП.

Одним з узгоджених документів, який визначає потенційно неприйнятні ЛП і часто цитується у міжнародних публікаціях з оцінки фармакоterapiї у хворих похилого віку, є алгоритм «Паліативний підхід до вирішення проблеми поліпрагмації в пацієнтів похилого віку» GPGPA (Good Palliative Geriatric Practice Algorithm) [18]. Цей алгоритм, який був розроблений в Ізраїлі у 2007 році, дозволив, за даними авторів, знизити смертність та зменшити необхідність надання невідкладної допомоги пацієнтам, яким у відповідності до цього методу було проведено обстеження (рис. 4).

Цей метод показав, що при його використанні своєчасно вирішується питання доцільності призначення ЛП, а проведення в процесі лікування моніторингу препаратів дозволяє здійснювати корекцію терапії, знижуючи тим самим ризик виникнення ПР.

Таблиця 12

Приклади STOPP/START критеріїв при серцево-судинних захворюваннях

STOPP	Дигоксин > 1,25 мг/добу тривало у пацієнтів зі зниженою функцією нирок — ШКФ < 60 мл/хв (ризик підвищення токсичності препарату)
STOPP	Дигоксин для лікування серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (немає доказів користі)
STOPP	Петльові діуретики при набряках нижніх кінцівок за відсутності клінічних ознак серцевої недостатності (немає доказів ефективності)
STOPP	Комбінація інгібіторів АПФ і блокаторів рецепторів до ангіотензину II (ризик гіперкаліємії та порушення функції нирок)
STOPP	Однчасне застосування петльових діуретиків та НПЗП (ризик нефротоксичності)
START	Ацетилсаліцилова кислота при ішемічній хворобі серця у хворих із синусовим ритмом
START	Інгібітори АПФ (сартани) при хронічній серцевій недостатності
START	Варфарин при фібриляції передсердь
START	Бета-адреноблокатори при хронічній серцевій недостатності
START	Інгібітори АПФ після гострого інфаркту міокарда
START	Статини при ішемічній хворобі серця

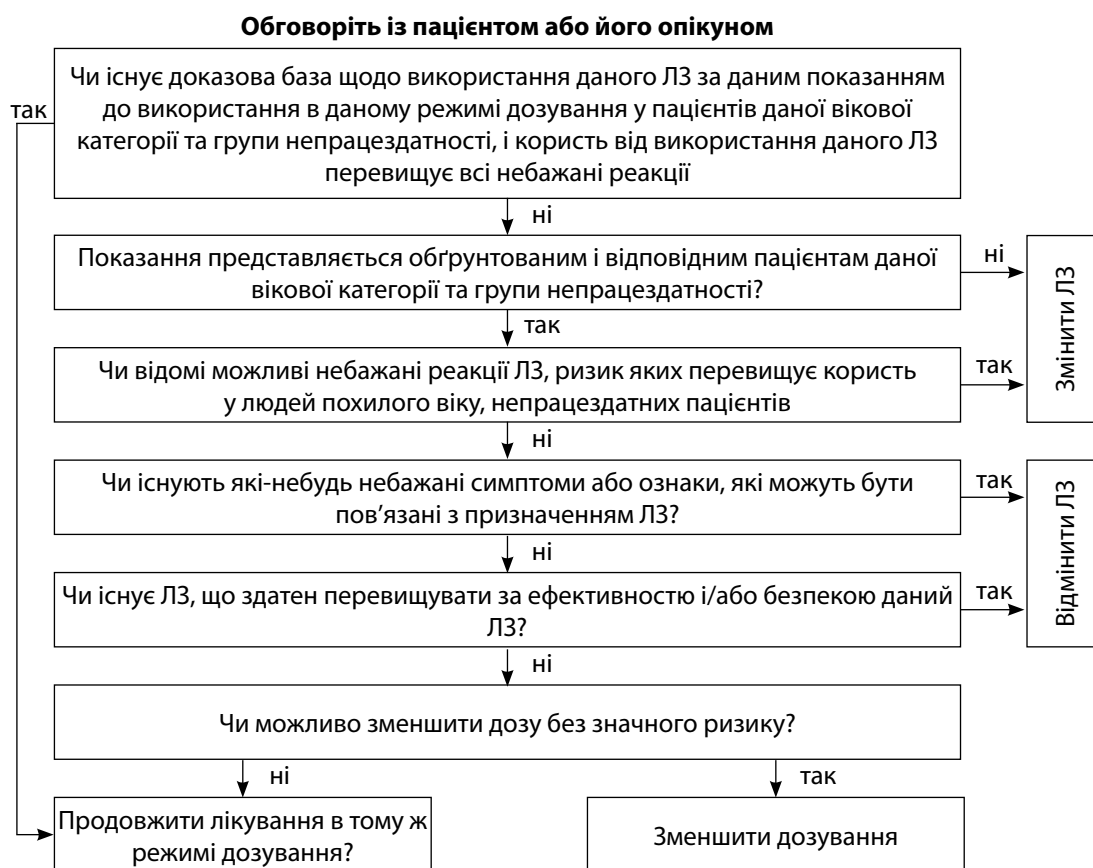


Рис. 4

Алгоритм «Паліативний підхід до вирішення проблеми поліпрагмазії в пацієнтів похилого віку»

Критерії Бірса (Beers criteria) — основний і найбільш авторитетний документ американського геріатричного товариства для оцінювання ризику, пов'язаного з використанням певних ЛП у хворих похилого віку з коморбідністю — був уперше виданий у 1991 році, останнє оновлення відбулося у 2019 році. Цільовою аудиторією критеріїв Бірса, які призначені для покращення лікування пацієнтів за рахунок зменшення застосування потенційно неприйнятних ЛП (ПНЛП) та зниження частоти розвитку ПР, є практикуючі лікарі [19].

Критерії Бірса представлені у вигляді 6 таблиць, які містять:

- список ПНЛП, застосування яких слід уникати у пацієнтів похилого віку (табл. 13);
- список ПНЛП, застосування яких необхідно уникати у хворих похилого віку з певними захворюваннями чи синдромами;
- список препаратів, які необхідно з обережністю використовувати в осіб похилого віку;
- список клінічно значимих взаємодій ЛП для лікування неінфекційних захворювань;
- список препаратів, застосування яких слід уникати чи коригувати дозу при зниженні функції нирок;
- список препаратів, у яких є виражені антихолінергічні властивості.

Таблиця 13

Список ПНЛП у пацієнтів похилого віку (критерії Бірса, 2019 року, зі змінами та скороченнями)

Терапевтична категорія	Препарати
Антихолінергічні засоби	Антигістамінні препарати I покоління: карбіноксамін, хлорфенірамін, клемастин, ципрогептадин, дименгідрилат, дифенгідрамін (пероральний), доксиламіну гідроксизин, прометазин
Антипаркінсонічні засоби	Тригексифенідил
Спазмолітичні засоби	Атропін (за винятком очних форм), алкалоїди беладони, дицикломін, пропантелін, скополамін
Антитромбоцитарні засоби	Дипіридамо́л (короткої дії, пероральний, за винятком форм з уповільненим вивільненням у комбінації з АСК), тиклопідин
Антимікробні засоби	Нітрофурантоїн
Серцево-судинні засоби	Периферичні α_1 -блокатори: доксазозин, празозин, теразозин. Центральні α -агоністи: клонідин, гуанабенз, гуанфацин, метилдопа, резерпін (> 0,1 мг/добу) Дизопірамід Дронедарон Дигоксин Ніфедипін (короткої дії) Аміодарон
Засоби, що впливають на ЦНС	Антидепресанти або їх комбінації: амітриптилін, амоксапін, кломіпрамін, дезипрамін, доксемін > 6 мг/добу, іміпрамін, нортриптилін, пароксетин, протриптилін, триміпрамін Антипсихотичні препарати I і II (атипові) покоління Барбітурати: амобарбітал, бутобарбітал, буталбітал, мефобарбітал, фенобарбітал, пентобарбітал, секобарбітал Бензодіазепіни короткої та середньої дії: алпразолам, естазолам, лоразепам, оксазепам, темазепам, тріазолам Бензодіазепіни тривалої дії: клоназепам, хлордіазепоксид (один або в комбінації з амітриптиліном), клоразепам, діазепам, флуразепам, квазепам Мепробамат Гіпнотичні засоби: небензодіазепінові та діазепінові агоністи рецепторів: есзопіклон, золпідем, залеплон
Ендокринологічні засоби	Андрогени: метилтестостерон, тестостерон Естрогени самостійно або в комбінації з прогестинами Зневоднений екстракт щитоподібної залози Гормон росту Мегестрол Сульфонілсечовина, хлорпропамід тривалої дії, глібурид
Засоби, що впливають на ШКТ	Метоклопрамід Мінеральна олія для прийому всередину Інгібітори протонної помпи

Знеболюючі засоби	Меперидин Пентазоцин НПЗП (неселективні щодо ЦОГ-2), пероральні: АСК (у дозі > 325 мг/добу), диклофенак Дифлунізал, етодолак, фенпрофен, ібупрофен, кетопрофен, меклофенат, мелоксикам, напроксен, набуметон, оксапрозин, піроксикам, суліндак, толметин, індометацин Кеторолак, включаючи парентеральні форми
Скелетно-м'язові релаксанти	Карісопродол, хлорзоксазон, циклобензаприн, метаксалон, метакарбомол, орфенадрин
Засоби, що впливають на сечостатеву систему	Десмопресин

Після переліку ПНЛП дається коротке обґрунтування причини включення даного препарату у перелік, вказується рівень доказовості та сила рекомендацій. Зазначено, наприклад, що спазмолітичні препарати мають виражені антихолінергічні властивості та ульцерогенну активність. Дипіридабол короткої дії здатний спровокувати ортостатичну гіпотензію, але може застосовуватись для проведення стрес-тесту в кардіології. Нітрофурантоїн має потенційну легеневу токсичність, гепатотоксичність і викликає периферичну невропатію. Дронедарон може призводити до несприятливих подій у хворих із постійною формою тріпотіння передсердь і тяжкою серцевою недостатністю. Застосування дигоксину при серцевій недостатності дискутується внаслідок можливого зростання смертності у хворих похилого віку. При фібриляції передсердь слід уникати призначення дигоксину в дозі понад 0,125 мг/добу. Зазначено, що при використанні антипсихотичних препаратів у пацієнтів похилого віку підвищується ризик розвитку цереброваскулярних подій (інсульту), а також значно знижується когнітивна функція та зростає смертність в осіб з деменцією. Замість цих ЛП для вирішення проблем поведінки на фоні деменції пропонується застосовувати нефармакологічні підходи. Ще одне важливе питання безпечності терапії — застосування ЛП у певних клінічних ситуаціях, а також при наявності мультиморбідності (табл. 14).

Таблиця 14

ПНЛП при окремих захворюваннях/синдромах у літніх пацієнтів

Захворювання/синдром	Препарати
Серцево-судинна система	
Хронічна серцева недостатність	НПЗП та інгібітори ЦОГ-2 Недигідропіридинові антагоністи кальцію: дилтіазем, верапаміл (при зниженій фракції викиду лівого шлуночка) Тіазолідиндіони: піоглітазон, розиглітазон Цілостазол Дронедарон
Синкопе	Інгібітори ацетилхолінестерази Периферичні α_1 -блокатори: доксазозин, празозин, теразозин Хлопромазин Тіоридазин Оланзапін
Центральна нервова система	
Хронічні припадки або епілепсія	Бупропіон, хлорпромазин, клозапін, мапротилін, оланзапін. Тіоридазин Трамадол
Марення	Антихолінергічні препарати Антипсихотичні препарати Бензодіазепіни Хлопромазин Глюкокортикостероїди (за винятком інгаляційних і топічних) Антагоністи H_2 -рецепторів: циметидин, фамотидин, нізатидин, ранітидин Меперидин Седативні гіпнотичні засоби

Закінчення табл. 14

Деменція або когнітивні порушення	Антихолінергічні препарати Бензодіазепіни Антагоністи H ₂ -рецепторів Гіпнотичні засоби (небензодіазепінові та бензодіазепінові агоністи): есзопіклон, золпідем, залоплон Антипсихотичні препарати для разового і хронічного використання
Падіння або переломи в анамнезі	Антиконвульсанти Антипсихотичні препарати Бензодіазепіни Гіпнотичні засоби (небензодіазепінові та бензодіазепінові агоністи): есзопіклон, золпідем, залоплон Інгібітори зворотного захоплення серотоніну Трициклічні депресанти Опіоїди
Порушення сну	Пероральні деконгестанти: псевдоефедрин, фенілефрин Стимулятори: амфетамін, армодафініл, метилфенидат, модафініл Теоброміни: теофілін, кофеїн
Хвороба Паркінсона	Усі антипсихотичні препарати (за винятком арипіпразолу, кветіапіну, клозапіну) Антиметичні препарати: метоклопрамід, прохлорперазин, прометазин
Шлунково-кишкові захворювання в анамнезі	АСК у дозі > 325 мг/добу Не-ЦОГ-2-селективні НПЗП
Хронічна хвороба нирок IV стадії або вище (кліренс креатиніну <30 мл/хв)	НПЗП: селективні та неселективні як пероральні, так і парентеральні
Нетримання сечі у жінок	Естрогени пероральні і трансдермальні (за винятком інтравагінальних) Периферичні α ₁ -блокатори: доксазозин, празозин, теразозин
Симптоми, пов'язані з гіперплазією простати	Антихолінергічні препарати, за винятком антимускаринових

Один із дуже перспективних напрямів оптимізації фармакоterapiї та мінімізації ризиків розвитку ПР пов'язаний із фармакогенетичним профілем пацієнтів. Фармакогенетика — це розділ медичної генетики і фармакології, що вивчає особливості відповіді організму на ЛП залежно від його генетичних особливостей. Серед її завдань є вивчення ризику розвитку у хворих ПР, розробка методів їх діагностики, корекції та профілактики. Тому фармакогенетика є одним із найбільш ефективних і багатообіцяючих напрямків розвитку персоналізованої медицини. Розширення генетичних знань дозволяє вірогідно виявляти різницю у ступені та якості сприйняття одних і тих самих ЛП як представниками різних рас, так і різних етнічних груп.

Узагальнені дані про найважливіші «фармакогени» (Very Important Pharmacogene (VIPs)) дають уявлення про клінічно значущі гени, які беруть участь у метаболізмі ЛП (наприклад, CYP2D6) або містять такі варіанти генів, які потенційно можуть сприяти розвитку ПР на препарати (наприклад, HLA-B). Зведені дані про VIP-гени зазвичай містять довідкову інформацію про гени, включаючи будь-які їх асоціації із захворюваннями. VIP-гени відбираються шляхом глибокого аналізу даних із різноманітних джерел, включаючи список генетичних біомаркерів, затверджених FDA в інструкції ліків із фармакогенетичною інформацією та Номінацією Консорціуму з клінічного фармакогенетичного впровадження (CPIC). Дані про VIP-гени систематично публікуються в авторитетному журналі *Pharmacogenetics and genomics*.

У 2005 році Королівською асоціацією фармацевтичних препаратів Нідерландів (KNMP) була створена робоча група експертів з фармакогенетики (DPWG), яка включає клінічних фармацевтів, лікарів, клінічних фармакологів, клінічних хіміків, епідеміологів та токсикологів. Завданнями DPWG є розроблення рекомендацій для клініцистів та фармацевтів щодо оптимального дозування ЛП на основі фармакогенетичних особливостей пацієнта шляхом інтеграції всієї наявної інформації у комп'ютеризовані системи призначення рецептів та автоматизованого нагляду за ліками. Одним із таких VIP-генів є ізофермент системи цитохрому P450 2D6 (CYP2D6), який відіграє

надзвичайно важливу роль у метаболізмі багатьох ЛП. За участю CYP2D6 метаболізується до 25% всіх препаратів, які застосовуються в клінічній практиці. Поліморфізм ізоферменту CYP2D6 цитохрому P450 транслюється у варіабельність відповіді на лікарський засіб. На сьогоднішній день встановлено, що всі поліморфні варіанти гена CYP2D6 у людини формують 4 фенотипи за ознакою інтенсивності метаболізму ЛП:

- з високим метаболізмом — Ultra-rapid Metabolisers;
- з нормальним метаболізмом — Extensive Metabolisers;
- із зниженим метаболізмом — Intermediate Metabolisers;
- з низьким метаболізмом — Poor Metabolisers.

Прикладом фармакогенетично-орієнтованого застосування лікарського засобу є розроблені в 2016 році KNMP рекомендації щодо використання метопрололу сукцинату у хворих із серцевою недостатністю та артеріальною гіпертензією з різними типами метаболізму залежно від поліморфізму CYP2D6 (приблизно 70–80% печінкового метаболізму метопрололу зумовлено CYP2D6) [21]:

- CYP2D6 Poor Metabolizers. Поліморфізм гена знижує конверсію метопрололу в неактивні метаболіти. Клінічно це проявляється асимптомною брадикардією. Рекомендації: з метою поступового зниження ЧСС або в разі симптомної брадикардії – титрувати дозу повільнішими кроками і/або призначати не більше 25% від стандартної дози метопрололу;
- CYP2D6 Intermediate Metabolizers. Поліморфізм гена знижує конверсію метопрололу в неактивні метаболіти. Клінічно це проявляється асимптомною брадикардією. Рекомендації: з метою поступового зниження ЧСС або в разі симптомної брадикардії — збільшувати дозу повільнішими кроками і/або призначати не більше 50% від стандартної дози метопрололу;
- CYP2D6 Ultrarapid Metabolizers. Поліморфізм гена підсилює конверсію метопрололу в неактивні метаболіти. Це може вимагати збільшення дози метопрололу. Однак цільова доза 200 мг/добу не знижує артеріальний тиск і слабо зменшує частоту серцевих скорочень. Рекомендації: використовувати як цільову максимальну дозу при відповідних показаннях. Якщо ефективність недостатня — збільшити дозу, виходячи з ефективності і побічних ефектів у 2,5 рази від стандартної або вибрати альтернативний бета-адреноблокатор. Можливі альтернативні бета-блокатори при серцевій недостатності включають бісопролол або карведилол. Перевага бісопрололу — не метаболізується через CYP2D6, недолік — елімінація залежить від функції нирок. Переваги карведилолу — елімінація не залежить від функції нирок, недоліки — метаболізується (меншою мірою, ніж метопролол) системою CYP2D6.

Більш детальну інформацію щодо особливостей дозування ЛП з урахуванням фармакогенетичного профілю пацієнта можна знайти за посиланням в Інтернеті (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, Royal Dutch Association for the Advancement of Pharmacy — Pharmacogenetics Working Group, Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety).

Таким чином, поліморбідність і поліпрагмазія — явища, тісно пов'язані між собою. Для проведення оптимальної фармакотерапії слід дотримуватись балансу між надмірним (STOP) та недостатнім (START) призначенням ЛП. Особливо важливим це правило є для хворих похилого віку. З цієї метою необхідно пам'ятати про таке:

- повинні бути чіткі показання для застосування ЛП;
- уникати поліпрагмазії — «a pill for every ill» (мінімальна кількість препаратів — один ЛП для лікування кількох клінічних станів);
- правило малих доз та повільне титрування ЛП (починати з 1/2–1/3 від дорослої дози, Start Low& Go Slow but Go);
- менш агресивно досягати поставлених цілей (рівень АТ, рівень ХС та глюкози);
- максимально спростити режим прийому ЛП;
- припинити застосування невиправданих ЛП, постійна «ревізія» фармакотерапії («Brown Bag») з метою зменшення кількості ЛП (неконтрольований прийом снодійних, НПВП, вітамінів, БАД);
- розглядати можливість немедикаментозного лікування.

ПИТАННЯ КОНТРОЛЮ БЕЗПЕКИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ В ЗАГАЛЬНОКЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ. АЛГОРИТМ ДІЙ ЛІКАРЯ В РАЗІ РОЗВИТКУ НЕСПРИЯТЛИВИХ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ

Коморбідний пацієнт спостерігається різними фахівцями, кожен із яких призначає кілька препаратів для лікування захворювання за профілем звернення. У зв'язку з цим особливу увагу практикуючий лікар має приділяти контролю безпеки фармакотерапії.

Міжнародний і національний регуляторний механізм нагляду за безпекою лікарських засобів отримав назву — фармаконагляд. Здійснення основної місії фармаконагляду — покращення лікування пацієнтів та їх безпеки при застосуванні лікарських засобів. У нашій країні протягом останніх років удосконалюється система фармаконагляду, про що свідчить прийняття законів, введення законодавчих актів, що регламентують її діяльність, таких як наказ Міністерства охорони здоров'я України від 27.12.2006 №898 (редакція 06.01.2017 р.) «Про затвердження Порядку здійснення фармаконагляду» та Настанова «Лікарські засоби. Належні практики фармаконагляду», наказ МОЗ України №620 від 05.04.2018 р.

Здійснення нагляду за побічними реакціями/відсутністю ефективності лікарських засобів, дозволених до медичного застосування, покладено МОЗ України на Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України» (далі — Центр).

Інформація про побічні реакції/відсутність ефективності лікарських засобів надходить до Центру від:

- лікарів, медичних сестер, провізорів, фармацевтів усіх закладів охорони здоров'я, незалежно від підпорядкування та форм власності;
- усіх закладів охорони здоров'я, незалежно від підпорядкування та форм власності;
- виробників/заявників (або їх представників);
- Держлікинспекції МОЗ;
- уповноважених міжнародних організацій (Всесвітня організація охорони здоров'я — далі ВООЗ, Європейське співтовариство — далі ЄС);
- медичних інформаційних джерел та наукових видань;
- організацій, які представляють інтереси споживачів лікарських засобів, дозволених до медичного застосування в Україні.

ПОРЯДОК ПОДАННЯ ЛІКАРЯМИ, МЕДИЧНИМИ СЕСТРАМИ, ПРОВІЗОРАМИ, ФАРМАЦЕВТАМИ ІНФОРМАЦІЇ ПРО ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ/ВІДСУТНІСТЬ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ДОЗВОЛЕНИХ ДО МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

Лікарі, медичні сестри, провізори, фармацевти всіх закладів охорони здоров'я, незалежно від підпорядкування та форм власності, зобов'язані подавати до Центру інформацію про будь-які побічні реакції чи випадки відсутності ефективності лікарського засобу шляхом заповнення форми — карти-повідомлення про побічну реакцію чи відсутність ефективності лікарського засобу при медичному застосуванні (далі — карта-повідомлення).

- Карта-повідомлення заповнюється лікарем, медичною сестрою, провізором, фармацевтом та подається до Центру незалежно від способу оформлення. Ця карта-повідомлення може бути подана на паперовому чи електронному носії (он-лайн на сторінці Центру <https://aisf.dec.gov.ua/Account/LogOn>).
- Копія карти-повідомлення залишається в особи, відповідальної за збирання та подання до Центру інформації про побічні реакції/відсутність ефективності лікарських засобів.
- У разі розвитку несерйозної побічної реакції лікарського засобу при медичному застосуванні лікарського засобу лікар, медична сестра, провізор, фармацевт подає заповнену карту-повідомлення до Центру протягом 15 діб.
- У разі розвитку серйозної побічної реакції лікарського засобу лікар, медична сестра, провізор, фармацевт подає заповнену карту-повідомлення до Центру протягом 24 годин. У разі розвитку серйозної побічної реакції лікарського засобу, яка призвела до смерті

- хворого, лікар, медична сестра повідомляє про це головного лікаря (або його заступника з лікувальної роботи) та негайно передає інформацію про цей випадок до Центру та територіальної Державної інспекції з контролю якості лікарських засобів МОЗ України.
- У разі виникнення побічної реакції, яка клінічно проявляється пірогенною реакцією при використанні плазмозамінних та дезінтоксикаційних розчинів, крім тих, що містять органічні сполуки, лікар, медична сестра повідомляє про це головного лікаря (або його заступника з лікувальної роботи) та негайно, але не пізніше 24 годин, передає інформацію про цей випадок до Центру, територіальної Державної інспекції з контролю якості лікарських засобів МОЗ України.
 - У разі відсутності ефективності лікарського засобу лікар, медична сестра, провізор, фармацевт подає заповнену карту-повідомлення до Центру протягом 24 годин.
 - Інформацію про побічні реакції/відсутність ефективності лікарського засобу лікар повинен занести до первинної облікової медичної документації.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ:

1. Perianez-Parraga L., Martinez-Lopez I., Ventayol-Bosch P. et al. Drug dosage recommendations in patients with chronic liver disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2012 Apr. 104(4): 165–84.
2. Lucena MI., Andrade RJ., Tognoni G et al. Drug use for non-hepatic associated conditions in patients with liver cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003. 59: 71–6. doi: 10.1007/s00228-003-0586-2.
3. Kostas T., Paquin A., Rudolph JL. Practical Geriatric Assessment. *Aging Health.* 2013. 9(6): 579–91.
4. Sloss A., Kluber P. Prescribing in liver disease. *Aust Prescrib.* 2009. 32: 32–5. doi:10.18773/austprescr.2009.018.
5. Hulisz D. Drug Therapy Management Series: Geriatric Disorders. <https://lms.rn.com/getpdf.php/2055.pdf> (August 20, 2014).
6. Lozano-Lanagrán M., Robles M., Lucena MI., Andrade RJ. Hepatotoxicity in 2011 advancing resolutely. *Rev Esp Enferm Dig* 2011. 103: 472–9.
7. Kwan D., Farrell B. Polypharmacy: optimizing medication use in elderly patients. *CGS Journal of CME.* 2014. 4(1): 21–7.
8. Naples JG., Handler SM., Maher RL. et al. Geriatric Pharmacotherapy and Polypharmacy. In: Fillit HM, Rockwood K, Young JB. *Brocklehurst's Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology.* 8th ed. Elsevier. 2017. 849–54.
9. Tarnawski A., Chai J., Pai R., Chiou S. Rebamipide activates genes encoding angiogenic growth factors and Cox2 and stimulates angiogenesis: a key to its ulcer healing action? *Dig Dis Sci.* 2004. 49(2): 202–9.
10. Naples JG., Handler SM., Maher RL. et al. Geriatric Pharmacotherapy and Polypharmacy. In: Fillit HM, Rockwood K, Young JB. *Brocklehurst's Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology.* 8th ed. Elsevier. 2017. 849–54.
11. Onder G., Petrovic M., Tangiisuran B. Development and validation of a score to assess risk of adverse drug reactions among in-hospital patients 65 years or older: the GerontoNet ADR risk score. *Arch Intern Med.* 2010. 12; 170(13): 1142–8.
12. Hanlon JT., Schmader KE., Samsa GP. et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *Clin Epidemiol* 1992. 45(10): 1045–51.
13. Somers A., Mallet L., Cammen T. et al. Applicability of an adapted medication appropriateness index for detection of drug-related problems in geriatric inpatients. *Amer J Geriatric Pharmacother.* 2012. 10(2): 101–9.
14. Д.А. Сычев, Е.Е. Сосновский, В.А. Отделенов. Индекс рациональности применения лекарственного средства как метод борьбы с полипрагмазией. *Клиническая фармакология и терапия.* 2016; 25 (3): 79–82
15. Gillespie U., Alassaad A., Hammarlund-Udenaes M., Morlin C., Henrohn D., Bertilsson M. et al. Effects of pharmacists' interventions on appropriateness of prescribing and evaluation of the instruments' (MAI, STOPP and STARTs') ability to predict hospitalization-analyses from a randomized controlled trial. *PLoS ONE [Electronic Resource].* 2013. 8: e62401.
16. Gallagher PF., O'Connor MN., O'Mahony D. Prevention of potentially inappropriate prescribing for elderly patients: a randomized controlled trial using STOPP/START criteria. *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 2011. 89(6): 845–54. doi:10.1038/clpt.2011.44

17. Dalleur O., Boland B., Losseau C., Henrard S., Wouters D., Speybroeck N. et al. Reduction of potentially inappropriate medications using the STOPP criteria in frail older inpatients: a randomised controlled study. *Drugs & Aging*. 2014. 31(4): 291–8.
18. Garfinkel D., Zur-Gil S., Ben-Israel J. The war against polypharmacy: a new cost-effective geriatric-palliative approach for improving drug therapy in disabled elderly people. *Isr Med Assoc J*. 2007. 9(6): 430–434.
19. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults *J. Am Geriatr Soc*. 00: 1–21. 2019. doi: 10.1111/jgs.15767
20. С.Н. Павличенко, М.В. Леонова, А.А. Упницкий. Особенности фармакотерапии у пожилых пациентов с мультиморбидностью: критерии Бирса // *Лечебное дело* 2.2017.— С.18–26.
21. Gardiner SJ, Begg EJ. Pharmacogenetics, drug-metabolizing enzymes, and clinical practice // *Pharmacol Rev*. 2006 Sep. 58(3): 521–90.

КОМОРБІДНІ СТАНИ В ОСІБ ПОХИЛОГО І СТАРЕЧОГО ВІКУ

КОЛЕСНИКОВА О.В.

Відсоток людей похилого віку у світі збільшується внаслідок збільшення тривалості життя. Коморбідність дуже поширена серед цієї популяції. За різними оцінками, до 98% людей похилого віку живуть із двома і більше хронічними станами. Недавні дослідження показали, що люди похилого віку, страждають у середньому від восьми хронічних симптомів.

Вік є сильним предиктором численних хронічних захворювань, тому для пацієнтів похилого (60–74) та особливо старечого (75–89) віку характерна висока коморбідність, поширеність якої досягає 62% серед людей 65–74 років і 82% серед осіб ≥ 85 років.

Зазвичай між довшою тривалістю і кращою якістю життя літні люди обирають останнє. Вони прагнуть відчувати себе задовільно, навіть якщо це буде коштувати декількох років їх життя. Тому різноманітні медичні втручання мають на меті зменшити захворюваність, затримати прогресування хвороби та виникнення симптомів, щоб зменшити тривалість періоду поганого рівня здоров'я. Загальна система надання медичної допомоги спрямована переважно на лікування конкретного захворювання відповідно до окремих рекомендацій. Такий хворобо-орієнтований підхід не оптимальний, а іноді призводить до шкідливих наслідків, адже не враховує наявність і вираженість інших хронічних захворювань. Найкращим варіантом вибору для літніх людей є пацієнт-орієнтований підхід, який враховує функціональну і когнітивну збереженість пацієнта, залежність від сторонньої допомоги, якість життя.

Якість життя літніх людей, а також прогноз для їх життя і здоров'я визначаються наявністю і тяжкістю геріатричних синдромів (ГС). Такий підхід при вирішенні питання про призначення лікування враховує переваги, пріоритети та життєві орієнтири пацієнта.

1. ГЕРІАТРИЧНИЙ СИНДРОМ

Геріатричний синдром — багатофакторний вік-асоційований клінічний стан, що погіршує якість життя, підвищує ризик несприятливих наслідків (смерть, залежність від сторонньої допомоги, повторні госпіталізації, потреба в довгостроковому догляді) і функціональних порушень. На відміну від традиційного клінічного синдрому, ГС не є проявом патології одного органа або системи організму, а відображає комплекс змін у декількох системах організму.

Для ГС характерним є:

- мультифокальна етіологія;
- наявність спільних ризик-факторів для різних геріатричних синдромів;
- тісний зв'язок зі зниженням функціональних можливостей;
- чітка асоціація з підвищенням захворюваності та смертності;
- зміщення пріоритетів лікування (синдроми як головна мішень).

ГС включає багато різних патологічних станів, до яких відносять старечу астеною, делірій, запаморочення, депресію, деменцію, порушення рівноваги, недостатність харчування (мальнутрицію), синдром поведінкових і психічних порушень у пацієнтів із деменцією, ортостатичний синдром (ортостатична гіпотонія, ортостатична тахікардія з симптомами або без), падіння, нетримання сечі/калу, анемію, остеопороз, констипаційний синдром, дегідратацію, саркопенію, зневоднення, больовий синдром, функціональні порушення, дисфагію, поліпрагмазію, зниження мобільності, пролежні, самотність, зниження зору, порушення сну, соціальну ізоляцію, зниження слуху, задишку. Виникнення одного ГС підвищує ризик розвитку інших ГС. Наприклад, у пацієнта

з наявною старечою астенією часто розвивається мальнутриція, і, як наслідок, виникає остеопороз, а також збільшуються темпи зниження слуху і зору.

Оскільки багато захворювань або станів у літніх пацієнтів, які є причиною появи та прогресування ГС, можуть протікати без специфічної симптоматики, існує перелік обов'язкових та необов'язкових методів досліджень, які надають можливість виявити імовірні супутні захворювання і/або інші ГС (Табл. 1). Наприклад, на амбулаторному прийомі лікар у ході опитування літнього пацієнта дізнався, що за останній рік у його пацієнта стали частими випадки падіння. За статистикою, вони є причиною складних травм, особливо переломів шийки стегна, і смертей. Тому першим кроком лікаря у цій ситуації буде визначення ризику переломів для цієї людини та визначення рівня вітаміну D з метою корекції лікувально-профілактичних заходів залежно від отриманих результатів. Окрім того, необхідним є виключення серцево-судинних захворювань, які можуть бути причиною падіння в результаті короткочасної втрати свідомості, неврологічних розладів, патологій кістково-м'язової системи. З цією метою лікар може призначити додаткові інструментальні дослідження, наприклад, добовий моніторинг ЕКГ та денситометрію з подальшою консультацією відповідних спеціалістів та корекцією існуючих призначень.

Додатково до загальних медичних заходів (табл. 1) щодо обстеження пацієнтів літнього віку з ГС необхідно також регулярно проводити додаткові лабораторні та інструментальні дослідження (табл. 2), залежно від наявної патології, для ретельного контролю захворювань та покращення якості життя.

Таблиця 1

Перелік обов'язкових і додаткових медичних досліджень, які рекомендовано виконувати у пацієнтів з певними геріатричними синдромами

Геріатричний синдром	Обов'язкові дослідження	Додаткові дослідження
Стареча астенія	Загальний (клінічний) аналіз крові Біохімічний аналіз крові (загальний білок, альбумін, креатинін з розрахунком ШКФ за формулою СКД-ЕРІ, глюкоза, АСТ, АЛТ) Електроліти крові (калій, натрій, кальцій) 25-ОН вітамін D Консультація лікаря-геріатра	Біохімічний аналіз крові (загальний білірубін, прямиий білірубін, загальний холестерин) ТТГ, Т4 вільн., ціанокобаламін, феритин, фолієва кислота Консультація лікаря з лікувальної фізкультури Консультація невролога Консультація психотерапевта Консультація психіатра Консультація дієтолога Консультація офтальмолога Консультація стоматолога
Падіння	Загальний (клінічний) аналіз крові 25-ОН вітамін D у крові Підрахунок ризику переломів методом FRAX (https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/?lang=rs)	ЕКГ Ехо-КГ ХМ-ЕКГ DXАденситометрія Консультація окуліста Консультація ортопеда Консультація невролога Консультація лікаря з лікувальної фізкультури
Когнітивні порушення	Загальний (клінічний) аналіз крові Біохімічний аналіз крові (загальний білок, глюкоза, креатинін, АсАТ, АлАТ, білірубін, холестерин загальний, тригліцериди, ЛПВЩ, ЛПНЩ, ТТГ, ціанокобаламін, фолієва кислота)	Т4 вільн. Кальцій крові ЕКГ Дуплексне сканування магістральних артерій голови КТ голови МРТ голови Консультація невролога Консультація психіатра Нейропсихологічне тестування розширене

Депресія		ТТГ, Т4 вільн., Кальцій крові Консультація психолога Консультація психотерапевта Консультація психіатра
Делірій	Загальний (клінічний) аналіз крові розгорнутий Загальний аналіз сечі Біохімічний аналіз крові (глюкоза, креатинін з розрахунком ШКФ за формулою СКД-ЕРІ, АсАТ, АлАТ, білірубін) Електролітний склад крові (калій, натрій, хлор)	Біохімічний аналіз крові (загальний білок, білірубін) С-реактивний білок ТТГ ЕКГ Рентгенографія легенів КТ голови Консультація невролога Консультація психіатра
Гострі функціональні порушення, що виникли	Загальний (клінічний) аналіз крові розгорнутий Загальний аналіз сечі	С-реактивний білок Біохімічний аналіз крові (загальний білок, альбумін, глюкоза, креатинін, АЛТ, АлАТ, білірубін загальний, ЛФ, ГТП) Електролітний склад крові (калій, натрій, хлор) ТТГ, Т4 вільн. ЕКГ Рентгенографія легенів Рентгенографія кісток (стегнова кістка, грудний/поперековий відділ хребта) з метою виключення переломів УЗД сечового міхура з визначенням обсягу залишкової сечі Консультація невролога Консультація психіатра Консультація хірурга Консультація лікаря з лікувальної фізкультури
Нетримання сечі	Загальний аналіз сечі	Посів сечі УЗД сечового міхура з визначенням обсягу залишкової сечі УЗД передміхурової залози Консультація уролога Консультація гінеколога
Білково-енергетична недостатність (мальнутриція)	Загальний (клінічний) аналіз крові розгорнутий Біохімічний аналіз крові (загальний білок, альбумін)	25-ОН вітамін D у крові Ціанокобаламін Фолієва кислота Феритин Загальний аналіз сечі Рентгеноскопія стравоходу, шлунка Езофагогастродуоденоскопія Консультація стоматолога Консультація дієтолога
Констипаційний синдром		ТТГ, Т4 вільн. Аналіз калу на приховану кров Колоноскопія Іригоскопія Ректороманоскопія

Закінчення табл. 1

Зневоднення	Загальний (клінічний) аналіз крові розгорнутий Біохімічний аналіз крові (сечовина, креатинін з розрахунком ШКФ за формулою СКD-EPI) Електроліти крові (калій, натрій, хлор)	
Хронічний больовий синдром		Загальний (клінічний) аналіз крові розгорнутий С-реактивний білок, сечова кислота Рентгенографія суглобів Рентгенографія хребта МРТ хребта, КТ хребта Консультація психіатра Консультація невролога Консультація ортопеда Консультація лікаря з лікувальної фізкультури

Таблиця 2

Перелік медичних досліджень для пацієнтів із геріатричним синдромом і деякими поширеними захворюваннями

Супутні захворювання	Обов'язкові дослідження	Додаткові дослідження
Артеріальна гіпертонія	Загальний (клінічний) аналіз крові Біохімічний аналіз крові (глюкоза, креатинін із розрахунком ШКФ за формулою СКD-EPI) Електроліти крові (калій, натрій, хлор) Загальний аналіз сечі Дослідження альбумінурії ЕКГ	Загальний холестерин, ЛПНЩ, ЛПВЩ, тригліцериди Сечовина, сечова кислота ТТГ Відношення альбумін/креатинін у разовій (переважно ранковій) порції сечі Добове моніторування артеріального тиску Дуплексне сканування сонних артерій Ехо-КГ Дуплексне сканування ниркових артерій ХМЕКГ Дослідження очного дна
Стабільна ішемічна хвороба серця	Загальний (клінічний) аналіз крові (Загальний білок, альбумін, креатинін з розрахунком ШКФ за формулою СКD-EPI, глюкоза, АСТ, АЛТ) Загальний холестерин ЛПНЩ, ЛПВЩ, Тригліцериди Ехо-КГ ЕКГ	Проби з фізичним навантаженням (велоергометрія, тредміл-тест) Стрес-Ехо-КГ
Фібриляція передсердь	Загальний (клінічний) аналіз крові (Загальний білок, альбумін, креатинін з розрахунком ШКФ за формулою СКD-EPI, глюкоза, АСТ, АЛТ) Електроліти крові (калій, натрій, хлор) МНО (якщо пацієнт приймає варфарин) ЕКГ Ехо-КГ	ТТГ, Т4 вільн., Т3 вільн. ХМ-ЕКГ
Хронічна серцева недостатність	Загальний (клінічний) аналіз крові Біохімічний аналіз крові (загальний білок, альбумін, глюкоза, креатинін з розрахунком ШКФ за формулою СКD-EPI) Електроліти крові (калій, натрій, хлор) ЕКГ Ехо-КГ Рентгенографія легенів	Натріуретичний гормон (В-типу) N-кінцевий пропептид (NT-proBNP) Дуплексне сканування вен нижніх кінцівок Біомпедансометрія

Цукровий діабет	Загальний (клінічний) аналіз крові Глікозильований гемоглобін Біохімічний аналіз крові (загальний білок, альбумін, креатинін із розрахунком ШКФ, за формулою СКD-EPI, глюкоза, сечовина, сечова кислота) Загальний холестерин ЛПНЩ, ЛПВЩ, тригліцериди, Електроліти крові (калій, натрій, хлор) Загальний аналіз сечі + тест смужка на альбумінурію	Консультація окуліста з оглядом очного дна в мідріазі При позитивному результаті тест-смужки на альбумінурію — відношення альбумін/креатинін у разовій (переважно ранковій) порції сечі Дуплексне сканування сонних артерій Дуплексне сканування артерій нижніх кінцівок ЕКГ Ехо-КГ Консультація ендокринолога або діабетолога Консультація невролога Консультація подіатра
Хронічна обструктивна хвороба легень	Загальний (клінічний) аналіз крові розгорнутий Пульсоксиметрія Рентгенографія легенів	С-реактивний білок Загальний аналіз мокротиння Бактеріологічне дослідження мокротиння Спірографія КТ легенів Бронхоскопія Пікфлуометрія
Пневмонія	Загальний (клінічний) аналіз крові розгорнутий С-реактивний білок Біохімічний аналіз крові (загальний білок, креатинін з розрахунком ШКФ за формулою СКD-EPI, сечовина, глюкоза, АСТ, АлАТ) Електроліти крові (калій, натрій, хлор) Рентгенографія легенів Пульсоксиметрія	Загальний аналіз мокротиння Посів мокротиння КТ легенів Газовий склад крові
Анемія	Загальний (клінічний) аналіз крові розгорнутий	Біохімічний аналіз крові (загальний білок, альбумін, креатинін із розрахунком ШКФ за формулою СКD-EPI, білірубін загальний, білірубін прямий, сечовина, глюкоза, АСТ, АлТТ) Феритин Ціанокобаламін. Фолієва кислота Ерітропоетин. Ретикулоцити Аналіз калу на приховану кров Езофагогастродуоденоскопія Проба Кумбса Колоноскопія Ректороманоскопія Іригоскопія УЗД органів малого тазу УЗД органів черевної порожнини Рентгенографія легенів Консультація гематолога
Виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки	Загальний (клінічний) аналіз крові Езофагогастродуоденоскопія Дослідження на <i>Helicobacter pylori</i>	УЗД органів черевної порожнини
Облітеруючий атеросклероз артерій нижніх і/або верхніх кінцівок	Загальний холестерин ЛПНЩ, ЛПВЩ, тригліцериди Дуплексне сканування артерій нижніх кінцівок і/або дуплексне сканування брахіоцефальних артерій	Кістково-плечовий індекс Консультація судинного хірурга

Закінчення табл. 2

Остеопороз	Біохімічний аналіз крові (загальний білок, альбумін, креатинін із розрахунком ШКФ, за формулою СКД-ЕРІ, ЛФ, кальцій загальний, фосфор неорганічний) ТТГ 25-ОН вітамін D Підрахунок ризику переломів методом FRAX (https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/?lang=rs)	Кальцій іонізований, паратиреоїдний гормон Т4 вільн. Остеокальцин С-кінцевий телопептид колагену 1 типу (бета-крос лапс), Р1NP Прийом (огляд, консультація) лікаря-ендокринолога Рентгенденситометрія (2 області — поперековий відділ хребта і проксимальний відділ стегнової кістки. При необхідності — променева кістка)
Хронічна хвороба нирок	Дослідження рівня креатиніну з розрахунком ШКФ за формулою СКД-ЕРІ з рівнем креатиніну	Дослідження рівня креатиніну і цистатину С з розрахунком ШКФ за формулою СКД-ЕРІ з рівнем креатиніну і цистатину С Дослідження альбумінурії за відношенням альбумін/креатинін у разовій порції сечі Оцінка ризику прогресування ХХН за шкалою KFRE (Kidney Failure Risk Equation) з чотирма змінними для передбачення прогресування ХХН у пацієнтів з ШКФ <45 мл/хв/1,73м ² Оцінка індивідуального п'ятирічного ризику смерті до розвитку термінальної ХХН за шкалою Bansal Загальний аналіз сечі УЗД нирок

Лікування пацієнтів із геріатричним синдромом включає немедикаментозні та медикаментозні методи.

I. Принципи немедикаментозного лікування пацієнтів із геріатричним синдромом:

- профілактична і терапевтична спрямованість;
- основні шляхи впливу: дієта, фізична та розумова активність;
- активізація пацієнтів, стимулювання до корисних дій (вдягання, туалет, харчування);
- призначення лікувальної фізкультури тощо.

Водночас необхідно всіляко уникати тривалої госпіталізації та суворого постільного режиму: надмірно суворий та тривалий постільний режим є небажаним, оскільки зумовлює високий ризик:

- зниження апетиту і катаболізму: прогресуючої аліментарної дистрофії з незворотними наслідками;
- гіпостатичної пневмонії;
- порушень дефекації: гіпомоторної дискінезії кишечника, копростазу, утворення калових каменів, дивертикулів, ускладненого геморою;
- порушень з боку сечовидільної системи: зниження тону детрузора, міхурово-сечохідного рефлюксу, гідронефроз, прискорення конкрементоутворення, загострення пієлонефриту — «хвороби догляду» (maladie de sorti);
- тромбоемболічних ускладнень;
- порушень жовчовиділення: гіпомоторної дискінезії жовчного міхура та сфінктера Одді, прискореного конкрементоутворення, холециститу;
- збільшення тугорухливості суглобів: прискорення темпу дегенерації хряща, вторинних синовітів, гнійних артритів, прогресуючого остеопорозу, асептичних некрозів кісток;
- порушення сну і психіки: зміни біоритмів, сплутаність.

II. Принципи медикаментозної терапії пацієнтів з геріатричним синдромом:

- усі препарати призначаються задля досягнення конкретної терапевтичної мети, узгодженої з пацієнтом;
- терапевтична мета ставиться з урахуванням того, чи є розумний шанс її досягнення у перспективі;
- терапія була оптимізована з метою звести до мінімуму ризик побічних реакцій;
- пацієнт умотивований і здатний приймати всі ліки згідно з призначенням.

Для пацієнтів літнього віку є характерним явище **поліфармації** — раціональне призначення декількох лікарських засобів, яке обумовлено наявними станами (одним або декількома). Разом із цим у літніх людей слід особливо уникати випадків **поліпрагмації** — недоцільного або необґрунтованого призначення великої кількості лікарських засобів.

2. СТАРЕЧА АСТЕНІЯ

2.1. Визначення та епідеміологія

Стареча астения/синдром крихкості/синдром слабкості (від англ. frailty — крихкість, R54 за МКБ-10 — старечий вік без згадки про психоз, старість без згадки про психоз, стареча: астения, слабкість) — ключовий ГС, що характеризується вік-асоційованим зниженням фізіологічного резерву і функцій багатьох систем організму, що призводить до підвищеної уразливості організму літньої людини до впливу ендо- та екзогенних факторів. У людей похилого віку з синдромом крихкості підвищена ймовірність незадоволених потреб щодо догляду, підвищена частота падінь та переломів, госпіталізацій, зниження якості життя, ятрогенних ускладнень та ранньої смертності. Цей підвищений ризик несприятливих наслідків може виникнути навіть без наявності супутніх захворювань. У багатьох випадках розвиток синдрому крихкості починається до 65 років, хоча не у всіх дорослих виникає синдром крихкості навіть у похилому віці. Синдром старечої астенії тісно пов'язаний з іншими ГС і з поліморбідністю та є динамічним процесом (змінюється в будь-якому напрямку протягом часу) і тому може бути потенційно зворотним і впливає на тактику ведення пацієнта. Синдром крихкості є станом, відмінним від звичайного старіння, функціональної здатності та мультиморбідності, хоча всі вони пов'язані між собою.

Поширеність синдрому крихкості серед населення віком 65 років і старше становить, за різними даними, від 4,0% до 59,1%. Цей синдром є більшою мірою показником біологічного віку, ніж власне хронологічного. Вразливі пацієнти старшого віку мають високий ризик виникнення несприятливих наслідків при різних специфічних медичних станах. Синдром крихкості пов'язаний з підвищеним ризиком внутрішньолікарняної смертності, короткострокової смертності від усіх причин та довгострокової загальної смертності.

Існують **два альтернативні визначення синдрому крихкості**: модель фенотипу за Fried та модель множинних патологій за Rockwood (табл. 3).

Крихкий фенотип характеризується ненавмисним зниженням ваги, виснаженням і повільною швидкістю ходьби. Іноді окремо виділяють фізичну та когнітивну крихкість.

Фізична крихкість як фактор падінь все більше визнається пріоритетом охорони здоров'я, фахівці рекомендують проводити звичайний скринінг крихкості в клінічних умовах.

Когнітивна крихкість, що визначається як когнітивні порушення в поєднанні з фізичною слабкістю, збільшує вразливість дорослих людей до поганих наслідків та вимагає додаткового обстеження. У старіших людей з когнітивною слабкістю швидше розвиваються обмеження функціональних можливостей, такі пацієнти потребують догляду та госпіталізації.

Огляд термінології, що використовується разом з синдромом крихкості, представлений в таблиці 3.

Таблиця 3

Перелік головних термінів, які пов'язані з синдромом крихкості, їх визначення та приблизна поширеність лікарських призначень

Термін	Визначення	Поширеність лікарських призначень
Люди похилого віку/літні люди	Люди віком 65 років і старше — похилого віку, старше 80 років — старечого віку	Частка літнього населення складає 23%, до 2050 року очікується її збільшення до 32%. До цього часу передбачається триразове збільшення як числа людей старше 80 років, так і їх відсоток у загальній популяції

Продовження табл. 3

Синдром крихкості	Клінічний стан, пов'язаний з віком, як правило, із погіршенням фізіологічного потенціалу декількох систем органів, що характеризується підвищеною сприйнятливістю до раптового, непропорційного зниження функціональності після стресових подій	-
Інструменти для визначення крихкості	Шкала або набір критеріїв, що використовуються для виявлення наявності синдрому крихкості. Два найпоширеніших інструменти для визначення синдрому крихкості, які використовуються в науково-дослідній та клінічній практиці, — це фізичний фенотип крихкості та індекс Frailty набутих патологій	-
Фенотип крихкості	Фенотипова модель крихкості, розроблена за участі Fried та його колег, розглядає крихкість як біологічний синдром, та класифікує людину як слабку/з синдромом крихкості, коли є три або більше з п'яти фізичних компонентів: 1) схуднення (ненавмисне зниження ваги на 4–5 кг і більше в останній рік); 2) слабкість (низька сила стиснення кисті); 3) виснаження (оцінюється пацієнтом самостійно); 4) повільність (повільна швидкість ходьби); 5) низька фізична активність. Класифікація передкрихкості дається, коли лише один чи два з цих фізичних компонентів наявні; «здоровий» виставляється особі, яка не має жодного компонента з перелічених	-
Мультиморбідність	Однчасне існування більше одного медичного стану/захворювання в однієї особи	-
Синдром крихкості з погляду множинних патологій	Індекс Frailty відповідно до Rockwood та Mitnitski альтернативною точкою зору на крихкість, яка оцінює багатовимірну природу стану пацієнта. Він ґрунтується на ступені накопичення 30 і більше дефіцитів здоров'я, поширеність яких збільшується з віком. Дефіцит здоров'я включає оцінку супутніх захворювання, психологічні чинники, симптоми та вади. FI забезпечує оцінку в межах від 0 (відсутність дефіциту) до теоретичного максимуму 1 (всі елементи демонструють дефіцит)	-
Інвалідність/недієздатність	Світовий звіт ВООЗ щодо інвалідності визначає як «порушення функції, обмеження активності та обмеження участі», що стосуються будь-якої з шести областей: пізнання, мобільність, самообслуговування, порозуміння (взаємодія з іншими людьми), життєва діяльність та участь у суспільстві	-
Комплексна гериатрична оцінка (КГО)	Це спеціалізована, багатодисциплінарна, скоординована допомога, яка стосується фізичних, психічних, медичних та соціальних потреб літньої людини з вадами. Спочатку КГО була розроблена для вирішення проблем з обмеженими можливостями/недієздатністю, ще задовго до появи концепції слабкості	-

Проблеми, пов'язані з лікарськими засобами/ субоптимальне призначення лікарських засобів/ проблеми призначень	Можна класифікувати як: 1) надмірне вживання (поліфармація) лікарських засобів (ЛЗ); 2) субоптимальне використання ЛЗ; 3) недостатність ЛЗ. Субоптимальне призначення ЛЗ може включати поліфармацію, непотрібні ліки, призначення «каскадів» та потенційно недоцільні ліки (пояснення нижче)	Причина близько однієї чверті госпіталізацій — це проблемами, пов'язані з ЛЗ
Поліфармація	Зазвичай це прийом п'яти і більше ліків. У дослідженнях на тваринах і в епідеміологічних дослідженнях було виявлено, що п'ять препаратів — це приблизна кількість лікарських засобів, пов'язана з клінічною шкодою. Наразі немає визначення, яке б було сталим і постійно використовувалося. Інші визначення поліфармації, які використовуються: – більше ліків, ніж клінічно необхідно; – безліч ліків, точна кількість не наведена; – межове значення від двох до дев'яти ЛЗ (за різними визначеннями), більше якого схема призначень вважається поліфармацією	До 76% людей старшого віку щодня приймають п'ять і більше ліків. Оцінки свідчать, що від 65 до 91% людей похилого віку в будинках/пансіонатах для літніх людей приймають щодня 5 та більше ліків
Гіперполіфармація	Стосується прийому 10 або більше регулярних ЛЗ	За оцінками, кожна четверта людина старшого віку приймає 10 і більше ЛЗ, а в будинках для літніх людей цей показник становить 65%
Непризначення/ відсутність необхідних призначень	Це відсутність ЛЗ, які клінічно показані для поточного стану, без раціональних причин, таких як побічна реакція на ЛЗ або наявність протипоказань. Недостатнє призначення ЛЗ є проблематичним, коли йдеться про ненавмисне упущення. З іншого боку, це може бути результатом продуманого рішення не призначати лікування, виходячи з окремих факторів. Підрахунки дозволяють припустити, що до 65% недостатнього призначення ЛЗ може бути доцільним, якщо були враховані індивідуальні обставини. Оцінка недостатнього використання (AOU, Assessment of Underutilization) та критерії START — приклади алгоритмів для виявлення потенційних непризначень ЛЗ	Недостатнє призначення ЛЗ було виявлено приблизно у 24–68% людей похилого віку
Непотрібні лікарські засоби	Включають дублювання терапевтичних призначень, неефективні ЛЗ, відсутність показань та субтерапевтичні дози ЛЗ	Приблизно 60% літніх людей вживають непотрібні ЛЗ
«Каскад призначень»	Це використання одного ЛЗ для лікування побічної дії іншого ЛЗ. Виникає, коли несприятливу лікарську реакцію або побічну дію неправильно ідентифікують як новий стан і для його лікування призначають новий ЛЗ. Призначення «каскаду» є ненавмисним, на відміну від профілактичних лікарських засобів, призначених для запобігання передбачуваному ефекту (тобто призначення проносного препарату одночасно з опіатами або інгібітора протонної помпи одночасно з ЛЗ, який, як відомо, викликає	-

	<p>подразнення шлунка). Ризик призначення «каскаду» збільшується зі збільшенням використаних ЛЗ. «Каскад призначень», у свою чергу, збільшує використання ліків. Прикладом такого «каскаду» є використання інгібітора антихолінергестерази, що сприяє новому виникненню або погіршенню нетримання сечі, коли паралельно здійснюється лікування нетримання сечі антихолінергічними препаратами. Одночасне застосування антихолінергічного та антихолінергестерозного інгібіторів означає, що жоден ЛЗ не може працювати оптимально.</p> <p>Іншим прикладом є призначення АПФ-інгібіторів, які можуть спричинити стійкий сухий кашель, що обумовлює «каскад призначень»: кашель, індукований АПФ, лікується протикашльовими засобами</p>	
<p>Призначення високого ризику</p>	<p>Це ЛЗ, потенційна шкода яких може перевищувати потенційну користь. Призначення високого ризику включає потенційно недоцільні ЛЗ, які визначені у списках препаратів на основі консенсусу. Такі ЛЗ, як вважають експерти, мають небажаний профіль безпеки для літніх людей. У цих списках вказано ЛЗ, які вважаються менш безпечними або менш ефективними в більшості випадків для літніх людей порівняно із загальною популяцією. Потенційно недоцільні ЛЗ повинні бути визначені клінічно в кожному індивідуальному випадку, оскільки їх корисність може бути завищена за відсутності клінічної інформації. З огляду на клінічну картину близько чверті потенційно недоцільних ліків можуть виявитися доречними</p> <p>Призначення високого ризику може стосуватися впливу специфічних класів ЛЗ або ЛЗ з особливими властивостями, такі як седативний або антихолінергічний ефект. Сукупну дію седативних та антихолінергічних препаратів можна оцінити за допомогою індексу обтяження ЛЗ (DBI, Drug Burden Index)</p>	<p>Призначення високого ризику серед людей похилого віку оцінюється приблизно в 70%</p>
<p>Критерії призначення</p>	<p>Це алгоритми чи списки, які допоможуть клініцистам оптимізувати схеми прийому ліків для людей похилого віку</p> <p>Явні/чіткі критерії призначення — це списки ЛЗ або рекомендацій, які визначають оптимальні призначення. Ці чіткі критерії призначення можуть використовуватися як контрольний список, мають високу міжрейтингову надійність, не потребують клінічної оцінки та, як правило, короткі. Їм не вистачає чутливості та специфічності, але вони корисні для скринінгу. Лікарям необхідно застосувати свої знання та досвід, щоб обрати серед інформації корисне в індивідуальному випадку.</p> <p>Неявні критерії призначення — оцінювання лікарем кожного окремого ЛЗ для окремих людей. Неявні критерії призначення залежать від експертних знань і можуть забирати багато часу на опрацювання.</p>	<p>Призначення високого ризику серед людей похилого віку оцінюється приблизно в 70%, хоча цей показник варіює між установками, критеріями, що застосовуються, та кількістю населення</p>

Побічні явища внаслідок відміни препарату	Це нова клінічно значима ознака або симптом, що виникає як прямий результат відміни ліків. Може проявитися у вигляді нового симптому, ефекту рикошету або повернення чи загострення поточної патології	Приблизно 1% незапланованих госпіталізацій може бути пов'язаним з побічними явищами внаслідок відміни препарату
---	--	---

2.2. Способи виявлення крихкості

Пацієнти похилого віку (60 років і старше) можуть мати низку неспецифічних ознак і симптомів, що вказують на можливу наявність синдрому крихкості або підвищений ризик його формування. Перелік найбільш важливих маркерів наявності синдрому крихкості наведений у табл. 4.

У літніх пацієнтів, які звернулися за медичною допомогою до закладів амбулаторного чи стаціонарного типу і мають одну або кілька ознак, наведених у табл. 4, рекомендовано проводити діагностику синдрому крихкості, використовуючи додаткові інструменти.

Важливо пам'ятати, що наведені маркери можуть бути не тільки проявом синдрому крихкості, але й існуючих хронічних захворювань. Як, наприклад, підвищена загальна слабкість, втомлюваність, депресія, порушення сну часто спостерігаються у пацієнтів з серцевою недостатністю. Тому в разі виявлення синдрому крихкості в літніх пацієнтів ні в якому разі не можна виключати пошук інших захворювань і синдромів, які можуть робити свій внесок в існуючу клінічну картину і функціональний стан пацієнта.

Таблиця 4.

Ознаки та симптоми, які вказують на можливу наявність синдрому крихкості або підвищений ризик його формування

Клінічні ознаки і симптоми	<ul style="list-style-type: none"> – ненавмисна втрата ваги * (особливо ≥ 4–5 кг за минулий рік) – нетримання сечі * – втрата апетиту – втрата м'язової маси/сили (саркопенія) – остеопороз – зниження зору/слуху – хронічний біль – повторні виклики швидкої медичної допомоги /госпіталізації
Психоемоційні ознаки і симптоми	<ul style="list-style-type: none"> – делірій * – когнітивні порушення /деменція* – депресія – поведінкові порушення – порушений режим сон/неспанья
Функціональні ознаки та симптоми	<ul style="list-style-type: none"> – залежність від сторонньої допомоги * – значне обмеження мобільності * – недавнє(і) падіння *, страх падінь – порушення рівноваги – підвищена стомлюваність – зниження фізичної активності / витривалості
Ліки та алкоголь	<ul style="list-style-type: none"> – наявність у пацієнта факторів **, що призводять до розвитку небажаних лікарських реакцій * – поліпрагмазія – збільшення споживання алкоголю
Соціальні чинники	<ul style="list-style-type: none"> – соціальна ізоляція – зміна життєвих обставин – зміна в підтримці сім'ї/опікуна – перебування особи-доглядача в стані стресу

Примітки: * — ознаки, що свідчать про більш високу ймовірність наявності у пацієнта синдрому старечої астенії; ** — до факторів, що призводять до розвитку небажаних реакцій на лікарські засоби, належать наявність ≥ 4 хронічних захворювань, хронічна серцева недостатність, захворювання печінки, поліпрагмазія, анамнез небажаних побічних реакцій.

Інструменти для визначення синдрому крихкості (табл. 3, 5), а саме наявні шкали або сукупність критеріїв синдрому крихкості, є прогностичними для широкого спектра медичних втручань, включаючи дози хіміотерапії, кардіологічні процедури та абдомінальну хірургію. У закладах тривалої медичної допомоги ці інструменти можуть бути використані для оцінки ступеня тяжкості синдрому крихкості, тим самим ідентифікуючи осіб, які можуть отримати найбільше користі від паліативного підходу та розширеного догляду.

Багато інструментів/шкал для визначення синдрому крихкості є загальноприйнятими. Усі вони значно різняться між собою як за біологічним підґрунтям, так і за критеріями. Ця варіабельність стала причиною інтенсивних досліджень та дискусій щодо того, який метод виявлення синдрому крихкості є найкращим для клінічної практики. Загалом, обираючи ідеальний метод, лікар має враховувати його обґрунтованість у конкретній ситуації, а також кінцеву мету його використання (наприклад, оцінку ризику в клінічній практиці).

У Великій Британії Національний інститут здоров'я і досконалості допомоги (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) рекомендував перевірку на наявність синдрому крихкості при всіх зустрічах із літніми людьми з мультиморбідністю. Організації, орієнтовані на недоліки, такі як Канадська мережа крихкості (Canadian Frailty Network) та Рекомендації щодо ведення синдрому крихкості Азіатсько-Тихоокеанського регіону (AsiaPacific Clinical Practice Guidelines for the Management of Frailty), також рекомендували проводити скринінг всіх людей похилого віку на наявність цього синдрому під час відвідування лікарів у системі охорони здоров'я.

Однак і досі немає надійних доказів, які б підтримували рутинну ідентифікацію синдрому крихкості як засобу для поліпшення клінічної допомоги та її економічної ефективності у літніх груп населення. Детальний опис найбільш поширених інструментів для оцінки синдрому крихкості представлений у таблиці 5.

Таблиця 5

Найбільш поширені інструменти (шкали та сукупність критеріїв) для оцінки синдрому крихкості

Компоненти		Класифікація синдрому крихкості	Використання шкали		
			Первинна допомога	Лікарні	Установи для тривалого нагляду
Фенотип слабкості	П'ять індикаторів: втрата ваги, низька фізична активність, виснаження, повільність, слабкість	СК: ≥ 3 параметрів; передкрихкість: 1–2; здоровий/міцний: 0	Так	Так	Так
Індекс крихкості	30 або більше накопичених дефіцитів здоров'я: бали від 0 (відсутність дефіциту) до 1 (усі дефіцити)	Безперервна оцінка; запропонований індикатор СК > 0.25	Так	Так	Так
Електронний індекс крихкості	Як і у випадку індексу Frailty, із змінними, отриманими з рутинних електронних медичних записів первинної медичної допомоги; також вважається інструментом пошуку клінічних випадків	Виразений СК: > 0.36 ; СК: $> 0.24-0.36$; помірний СК: $> 0.12-0.24$; придатний/здоровий: ≤ 0.12	Так	Ні	Ні
Клінічна шкала крихкості	Візуальна та письмова діаграма для крихкості з дев'ятьма рисунками з різною оцінкою: 1 = дуже здоровий; 9 = смертельно хворий	СК: результат ≥ 5	Так	Так	Так
Шкала FRAIL	П'ять параметрів: втома, стійкість, рухова система, хвороби, втрата ваги	СК: ≥ 3 індикатори; передкрихкість: 1–2; здоровий: 0	Так	Так	Так

Вивчення критеріїв крихкості остеопоротичних переломів	Три параметри: втрата ваги, виснаження, неможливість піднятися зі стільця п'ять разів	СК: ≥ 2 параметрів; передкрихкість; здоровий: 0	Так	Так	Ні
PRISMA-7	Сім параметрів, про які повідомляв сам пацієнт: вік (> 85 років), стать чоловіча, соціальна підтримка та ДЦЖ	СК: оцінка ≥ 3	Так	Ні	Ні
Індикатор крихкості Тільбурга	15 показників самозвітності у трьох напрямках: фізичний, психологічний та соціальний	СК: оцінка ≥ 5	Так	Ні	Ні
Геріатричний 8 опитувальний лист для онкології (G8)	Вісім параметрів: функція (ДЦЖ та ІДЦЖ), мобільність, харчування, коморбідність, пізнання, депресія, соціальна підтримка	СК: оцінка ≤ 14	Ні	Так	Ні
Показник крихкості Гронінгена	15 параметрів, про які повідомляє сам пацієнт, у чотирьох напрямках: фізичний, когнітивний, соціальний, психологічний	СК: оцінка ≥ 4	Так	Ні	Ні
Коротка батарея фізичної оцінки	Три параметри: швидкість ходи, рівновага стоячи та повторні підйоми зі стільця; кожен індикатор оцінюється від 0 до 4, максимальний бал — 12	СК: оцінка ≤ 9	Так	Ні	Ні
Шкала крихкості Едмонтонта	Дев'ять параметрів: пізнання, здоров'я (2 x), госпіталізація, соціальна підтримка, харчування, настрої, функціональність, континенція	СК: оцінка ≥ 7	Ні	Так	Ні
Багатомірний прогностичний індекс	Вісім параметрів: коморбідність, харчування, пізнання, поліфармація, ризик болю під тиском, життєвий стан, ДЦЖ, ІДЦЖ	СК: оцінка > 0.66 ; передкрихкість: 0.34–0.66; здоровий: < 0.34	Так	Так	Ні
Kihon Checklist	25 дихотомічних компонентів у семи категоріях: фізична сила, харчування, раціон, соціалізація, пам'ять, настрої та спосіб життя; оцінка як у Індексі крихкості	Безперервна оцінка; межове значення для СК > 0.25	Так	Так	Ні
Шкала ризику крихкості	Формула: вік (на 10 років) $\times 4$ + стать чоловіча $\times 10$ + немає партнера $\times 5$ + індекс маси тіла $< 18.5 \text{ кг} / \text{м}^2 \times 12$ + серцево-судинні захворювання $\times 4$ + діабет $\times 4$ + кількість ЛЗ $\geq 2 \times 5$, EMS $< 20 \times 5$ + моторний дефіцит ДЦЖ $\times 4$ + дефіцит процесу ІДЦЖ $\times 7$. Також вважається інструментом пошуку клінічних випадків	Дуже добра оцінка: < 45 ; добра: 45–50; помірна: 51–55; погана: 56–61; дуже погана: > 61	Ні	Так	Ні
Лікарняна шкала ризику крихкості	109 сумарних параметрів з відповідних до синдрому крихкості кодів МКБ-10, взятих з адміністративних даних лікарні. Також вважається інструментом пошуку клінічних випадків	Низький ризик: оцінка < 5 ; проміжний ризик: 5–15; високий ризик: > 15	Ні	Так	Ні

Примітки: *СК — синдром крихкості, EMS (Elderly Mobility Scale) = Шкала мобільності літніх людей. ДЦЖ = діяльність щоденного життя. ІДЦЖ = інструментальна діяльність щоденного життя. МКБ-10 = Міжнародна статистична класифікація захворювань та супутніх проблем зі здоров'ям, 10-й перегляд.

Розглянемо одну з перелічених та легких у використанні шкал.

Шкала FRAIL (Fatigue, Resistance, Ambulation Illnesses and Loss of weight) (коротка оцінка з 5 питань втоми, опору, аеробних можливостей, захворювань і втрати ваги) класифікує пацієнтів за **3 категоріями**: стійкі (оцінка = 0), з преастенією (оцінка = 1–2) і з синдромом крихкості/слабкі (оцінка = 3–5). (Robust, prefrail, and frail). Показники, які оцінюються в ході опитування:

1. Втома. Щоб оцінити стомлюваність (чи легко стомлюється пацієнт?) використовують два питання з опитувальника Vulnerable Elders Survey (VES-13):

- Чи відчуває пацієнт труднощі при ходьбі чверть милі?
- Чи відчуває пацієнт труднощі при виконанні домашньої роботи, такої як миття вікон або миття підлоги?

1 бал присвоюється, якщо пацієнт повідомив, що у нього «багато труднощів» або він «не зміг виконати» завдання. Необхідно також перевіряти, чи дійсно у пацієнта низький рівень активності і він не займався активністю середнього або високого рівня.

2. Опір. Для оцінки опору використовують пункт Індексу Бартела для рівня активності при підйомі сходами:

- Чи може пацієнт піднятися на один поверх вище?

1 бал присвоюється, якщо пацієнт не зміг піднятися сходами.

3. Пересування. Щоб оцінити, використовували питання опитувальника VES-13 при ходьбі:

- Чи може пацієнт пройти один квартал?
- Чи є у пацієнта труднощі при ходьбі на чверть милі?

1 бал присвоюється, якщо пацієнт повідомив про «значну важкість» або «нездатність» виконати це.

4. Захворювання. Для оцінки захворювань (чи є у пацієнта більше п'яти захворювань?) звичайно використовують перелік захворювань відповідно до Elixhauser, а саме — хронічна серцева недостатність, гіпотиреоз, ожиріння, серцеві аритмії, ниркова недостатність, втрата ваги, захворювання клапанів, захворювання печінки, рідини та електролітичні розлади, порушення легеневого кровообігу, виразкова хвороба, кровотечі відсутні, анемія внаслідок втрати крові, розлади периферичних судин, СНІД/ВІЛ, залізодефіцитна анемія, гіпертонія, лімфома, зловживання алкоголем, параліч, метастатичний рак, зловживання наркотиками, нейродегенеративні розлади, солідна пухлина без метастазів, психоз, хронічне захворювання легень, ревматоїдний артрит/колагенові судинні захворювання, депресія, діабет, коагулопатія.

1 бал присвоюється, якщо у пацієнта було більше п'яти супутніх захворювань.

5. Втрата ваги. Для оцінки втрати ваги розглядають анамнез пацієнта, або історію хвороби і оцінюють харчування:

- Чи втратив пацієнт більше 5% своєї ваги за останні 6 місяців?
- Чи втратив пацієнт п'ять фунтів або більше за останні 3 місяці, не прагнучи цього?
- У пацієнта була ненавмисна втрата ваги?

1 бал присвоюється, якщо пацієнт відповів «так» на будь-яке питання

Ще один простий і швидкий у використанні **опитувальник «Вік не перешкода»**, результат якого також оцінює лікар (табл. 6). Пацієнтів, які набрали 3 бали і більше, направляють на консультацію в геріатричний кабінет/відділення. При результаті 3–4 бали виконується швидка геріатрична оцінка (включає коротку батарею тестів фізичного функціонування і/або динамометрію і тест Міні-Ког), результати яких слугують підставою для виконання комплексної геріатричної оцінки (КГО). Коротка батарея тестів фізичного функціонування активності (The Short Physical Performance Battery, SPPB) включає три тести: оцінку рівноваги, швидкість ходьби на відстань 4 м і 5-разовий підйом зі стільця без допомоги рук.

2.3. Загальні принципи курації пацієнтів зі старечою астеною

Внаслідок неоднорідності клінічних проявів крихкості важливо мати ефективні стратегії надання медичної допомоги. Стандартом ведення пацієнтів із синдромом старечої астеної є складання індивідуального плану на підставі комплексної геріатричної оцінки (КГО) (табл. 3).

Таблиця 6.

Скринінговий опитувальник «Вік не перешкода» для виявлення синдрому старечої астенії

№	Питання	Відповідь
1	Схудли Ви на 5 кг і більше за останні 6 міс.? (Вага)	Так/Ні
2	Чи відчуваєте Ви будь-які обмеження в повсякденному житті через зниження зору або слуху?	Так/Ні
3	Чи були у Вас протягом останнього року травми, пов'язані з падінням?	Так/Ні
4	Чи відчуваєте ви себе пригніченим, сумним або стривоженим протягом останніх тижнів? (Настрій)	Так/Ні
5	Чи є у Вас проблеми з пам'яттю, розумінням, орієнтацією або здатністю планувати?	Так/Ні
6	Страждаєте Ви на нетримання сечі?	Так/Ні
7	Чи відчуваєте Ви труднощі в переміщенні по дому або на вулиці? (Ходьба до 100 м або підйом на 1 сходовий проліт)	Так/Ні

Примітка: за кожну відповідь «Так» нараховується 1 бал.

КГО — багатовимірний міждисциплінарний діагностичний процес, що включає оцінку фізичного та психоемоційного статусу, функціональних можливостей і соціальних проблем літньої людини з метою розробки плану лікування і спостереження, спрямованого на відновлення або підтримання рівня його функціональної активності.

Після проведення КГО уточнюється ступінь тяжкості старечої астенії і розробляється індивідуальний план ведення пацієнта, що включає рекомендації у таких напрямках:

- фізична активність;
- харчування;
- необхідні лабораторні та інструментальні обстеження, консультації фахівців;
- організація безпечного побуту;
- використання засобів і методів, які адаптують навколишнє середовище до функціональних можливостей пацієнта і/або функціональні можливості пацієнта до навколишнього середовища (засоби пересування, протезування та ортезування, корекції сенсорних дефіцитів та ін.);
- рівень потреби в сторонній допомозі та у догляді, який може бути наданий медичною та/або соціальною службами;
- оптимізація лікарської терапії.

Індивідуальний план ведення пацієнта з синдромом старечої астенії здійснюється лікарем терапевтом-дільничним (або лікарем загальної практики, сімейним лікарем) спільно з лікарем-геріатром. Лікування пацієнтів із синдромом крихкості має бути спрямоване на відновлення або підтримання якомога більш високого рівня функціональної активності і має включати заходи, спрямовані на корекцію самого синдрому, інших діагностованих ГС і компенсацію наявних хронічних захворювань з урахуванням наявності синдрому крихкості.

Ведення пацієнтів із синдромом крихкості вимагає особливо ретельного зважування ризику і користі від усіх лікувальних і діагностичних процедур, оскільки агресивне лікування хронічних захворювань, часті госпіталізації, надмірне лікування в ситуаціях, що не загрожують життю, можуть призвести до перевищення ризику над користю таких заходів і до зниження якості життя пацієнта.

2.4. Немедикаментозне лікування

Немедикаментозне лікування включає наступні принципи:

- контроль фізичної активності;
- контроль харчування;
- контроль ваги;
- організація безпечного побуту;
- підбір взуття;
- когнітивний тренінг.

2.4.1. Фізична активність

Фізична активність (ФА) — це будь-який рух тіла, здійснений скелетними м'язами, що вимагає витрати енергії.

Хронічний дефіцит ФА (гіпокінезія) у літніх людей є одним зі значущих патогенетичних механізмів розвитку синдрому СА.

Пацієнтам з синдромом старечої астенії і високим ризиком її розвитку рекомендована регулярна фізична активність в обсязі й інтенсивності, що залежить від функціональних можливостей пацієнта.

Індивідуальні програми адаптивної фізичної активності у пацієнтів із синдромом СА і саркопенією повинні включати вправи на опір з навантаженням, що прогресивно збільшується.

Основні принципи адаптивної фізичної активності:

Консультація лікаря з лікувальної фізкультури. Перед початком занять пацієнт з синдромом СА має бути оглянутий і проконсультований лікарем з лікувальної фізкультури, який визначає основні параметри програм: вибір режиму, виду, обсягу, інтенсивності та тривалості, а також кратності навантажень у тижневому циклі, протипоказання і обмеження для певних видів навантажень. Підбирається індивідуально для кожного пацієнта, виходячи з його функціонального стану.

Період адаптації після періоду тривалої гіпокінезії (навіть перерви в регулярних заняттях до 1 місяця) має починатися з періоду адаптації до фізичних навантажень протягом 1–3-х місяців з поступовим, повільним підвищенням інтенсивності та тривалості навантажень протягом цього періоду.

Інтенсивність навантажень. Вибір рівня фізичної активності відповідно до функціонального стану пацієнта.

Вид навантажень. Програми адаптивної фізичної активності мають включати в себе 4 види навантажень: аеробні (на розвиток витривалості), силові, вправи на гнучкість і координаційно-рухові вправи для відновлення і розвитку навичок підтримання рівноваги.

- Навантаження даються плавно, поступово, повільно.
- Рухи виконуються в зоні фізіологічного комфорту.
- Виключення або обмеження рухового навантаження на проблемний сегмент тіла.
- Обмеження навантаження на сегмент тіла за кількістю вправ і часу навантаження.
- Чергування сегментів тіла при навантаженні.
- Чергування видів навантаження.
- Розминочні підходи в серії вправ.
- Підвищення рівня складності побудови рухів.
- Чіткі короткі інструкції гучним голосом.
- Невимушена атмосфера під час занять.
- Контроль фізіологічного стану: поточний, до занять, під час занять, після занять.

2.4.2. Харчування

Пацієнтам із синдромом крихкості рекомендовано збільшення споживання білка до 1,0–1,5 г/кг на добу. Також рекомендовано використовувати нутриційну підтримку у вигляді харчових добавок, сипінгу. Сипінг (від англ. Sip feeding) — прийом ентерального харчування у вигляді рідини невеликими ковтками.

З компонентів їжі для лікування і профілактики синдрому крихкості, і зокрема саркопенії, найбільш широко вивчені білки і незамінні амінокислоти. Потреба в білку у літніх людей вища, ніж у людей молодого та середнього віку. Збільшення споживання білка сприяє збільшенню м'язової маси і функції. Кількість білка, необхідна для підтримки м'язової маси у людей похилого віку, становить 1,0–1,5 г/кг на добу. Згідно з результатами досліджень, споживання такої кількості білка літніми людьми є безпечним і тільки в разі зниження ШКФ <30 мл/хв/1,73 м² рекомендоване обмеження споживання білка, що може уповільнити швидкість прогресування пошкодження нирок. Літнім пацієнтам слід рекомендувати споживати джерела білка, що містять відносно

високу частку амінокислот — так звані високоякісні білки. Оптимальним є споживання на один прийом їжі 25–30 високоякісного білка. При розвитку мальнутриції (недостатності харчування) енергетичну цінність раціону слід підвищувати до 3000 ккал на добу. З метою корекції втрати ваги при розвитку мальнутриції можуть використовуватися рідкі оральні харчові добавки або сипінг, що являють собою збалансовані поживні продукти, які забезпечують нутритивні потреби пацієнтів із метаболічними порушеннями, підвищеними потребами в енергії і в білку, у яких звичайне харчування неможливе або недостатнє. Абсолютними показаннями до призначення активної нутриційної підтримки є:

- наявність відносно значущої втрати маси тіла, що швидко прогресує, це становить більше, ніж 2% за тиждень, 5% за місяць 10% за квартал або 20% за 6 місяців;
- наявні у пацієнта ознаки гіпотрофії: індекс маси тіла ($IMT < 19 \text{ кг/м}^2$), об'єм плеча $< 90\%$ стандарту (менше 26 см у чоловіків і 25 см у жінок), гіпопротеїнемія ($< 60 \text{ г/л}$), гіпоальбумінемія ($< 30 \text{ г/л}$), виражена абсолютна лімфопенія $< 1200 \text{ мкл}$.

2.4.3. Контроль ваги

Не рекомендоване зниження ваги пацієнтам з синдромом старечої астенії зі значенням індексу маси тіла 25–29,9 кг/м^2 .

2.5. Медикаментозна терапія

У пацієнтів із синдромом крихкості рекомендовано визначати рівень 25-гідроксिवітаміну D (25(OH)D) і коригувати його дефіцит або недостатність.

Дефіцит вітаміну D призводить до міопатії, що може проявлятися м'язовою слабкістю, особливо в проксимальних групах м'язів, труднощами при ходьбі, підтримці рівноваги, підвищенню ризику падінь і переломів.

Дефіцит вітаміну D відповідає концентрації 25 (OH) D $< 20 \text{ нг/мл}$ (50 нмоль/л), недостатність вітаміну D- 25 (OH) D від 20 до 30 нг/мл (від 50 до 75 нмоль/л), нормальний рівень — більше 30 нг/мл (75 нмоль/л).

Загалом більшість специфічних для різних захворювань рекомендацій послідовно надають інформацію, що мінімальна сироваткова концентрація 25(OH)D має становити 30 нг/мл , а верхня межа — 50–60 нг/мл (з 75–125 до 150 нмоль/л); досягнення та підтримка таких значень вимагає регулярного вживання вітаміну D у дозі 3000–5000 МО/добу.

Для ослаблених осіб літнього віку, які знаходяться в групі підвищеного ризику падіння та переломів, як Європейське товариство клінічних та економічних аспектів остеопорозу та остеоартриту (ESCEO), так і Американська робоча група геріатричного товариства щодо використання вітаміну D у людей похилого віку рекомендує 75 нмоль/л (30 нг/мл) 25(OH)D у якості мінімальної концентрації, що найбільше впливає на переломи.

Подібним чином Робоча група Американської академії порушень нервово-психічного розвитку та стоматології (AADMD), щодо використання вітаміну D рекомендує, щоб концентрація 25(OH)D (для оптимального здоров'я пацієнтів із порушеннями нервово-психічного розвитку та інтелектуальними порушеннями) перебувала в діапазоні 30–50 нг/мл (75–125 нмоль/л), що може бути досягнуто із застосуванням доз вітаміну D3 від 800 до 4000 МО/добу та розумного впливу ультрафіолетового випромінювання (УФ-В).

Доза для лікування дефіциту вітаміну становить 7000–10 000 МО/добу (175–250 мг/добу) або 50 000 МО/тиж (1250 мг/тиж) для дорослих та осіб літнього віку. Крім того, для пацієнтів із порушенням абсорбції в кишечнику вітамін D слід призначати у великих пероральних дозах до 50 000 МЕ 2–3 рази на тиждень або внутрішньом'язових дозах. Альтернативою є вплив сонячного світла або штучного денного освітлення від освітлювального приладу, що випромінює промені УФ-В або від солярію, що випромінює промені УФ-В.

Дуже важливо також отримати інформацію про супутні захворювання до початку лікування. Пацієнти із серйозною дисфункцією печінки або хронічними захворюваннями нирок потребують застосування активованих метаболітів вітаміну D. При хронічному захворюванні

печінки рекомендовано за можливості застосовувати кальцифедіол, а при хронічному захворюванні нирок оптимальними варіантами вважаються альфакальцидіол або 1,25-дигідроксिवітамін D3 (кальцитріол). Пацієнти з хронічним захворюванням нирок також мають отримувати достатню кількість вітаміну D для підтримки рівня 25(OH)D у крові щонайменше 30 нг/мл (75 нмоль/л).

Особам старше 50 років для профілактики дефіциту вітаміну D рекомендовано отримувати не менше 800–1000 МО вітаміну D на добу, а для підтримки рівня 25(OH)D більше 30 нг/мл може знадобитися споживання не менше 1500–2000 МО вітаміну D на добу. Рекомендованим препаратом для лікування дефіциту вітаміну D є холекальциферол (D3). Лікування дефіциту вітаміну D у дорослих рекомендовано починати з сумарної дози насичення колекальциферолу 400 000 МО з використанням однієї з запропонованих схем (табл. 7) та подальшим переходом на підтримуючі дози.

Таблиця 7

Дози вітаміну D для профілактики і корекції дефіциту та нестачі вітаміну D

<p>Корекція дефіциту вітаміну D (при рівні 25(OH)D менше 20 нг/мл) для дорослих та осіб літнього віку 7000–10 000 МО/добу (175–250 мг/добу) або 50 000 МО/тиж (1250 мг/тиж) <i>Для пацієнтів із порушенням абсорбції в кишечнику вітамін D:</i> 50 000 МЕ 2–3 рази на тиждень перорально або внутрішньом'язово</p>
<p>Корекція нестачі вітаміну D (при рівні 25(OH)D 20–29 нг/мл) 50 000 МО щотижня протягом 4 тижнів всередину або 200 000 МО одноразово або 150 000 МО одноразово або 7 000 МО на день — 4 тижні внутрішньо</p>
<p>Підтримка рівнів вітаміну D у межах 30–60 нг/мл 3000–5000 МО/добу внутрішньо</p>
<p>Люди похилого віку з підвищеним ризиком падіння, травм і переломів Мінімальна концентрація вітаміну D — 25 г/мл (75 нмоль/л)</p>
<p>Пацієнти з порушеннями нервово-психічного розвитку та інтелектуальними порушеннями Мінімальна концентрація вітаміну D — 30–50 нг/мл (75–125 нмоль/л) Рекомендована доза вітаміну D3 при достатньому УФ-В — 800–4000 МО/добу</p>

Для оптимізації фармакотерапії у пацієнтів із поліпрагмацією і синдромом старечої астенії рекомендований регулярний перегляд лікарської терапії.

3. ПОБІЧНІ ЯВИЩА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У ЛЮДЕЙ ПОХИЛОГО ВІКУ З КОМОРБІДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

3.1. Поширеність, визначення, класифікація побічних явищ лікарських засобів

Подовження тривалості життя призвело до збільшення частки людей літнього віку з коморбідною патологією серед населення. Бажання людей похилого віку покращити якість життя, навіть за рахунок його тривалості, призвело до вживання ними більшої кількості ліків. Як наслідок, багато літніх людей мають одну або кілька проблем, пов'язаних із ліками (табл. 8). Поліфармація (табл. 3) є поширеним явищем серед людей похилого віку. За підрахунками, три з чотирьох людей похилого віку щодня приймають 5 або більше ліків.

Побічні явища лікарських засобів (ПЯЛЗ) у загальній практиці є важливою причиною захворюваності, і вважається, що вони є причиною від 10 до 30% усіх випадків госпіталізації у літніх людей. Під ПЯЛЗ зазвичай мають на увазі «будь-які несприятливі медичні явища, які можуть виникнути під час лікування фармацевтичним препаратом, але які не обов'язково мають причинно-наслідковий зв'язок із цим лікуванням». Серед цих ПЯЛЗ **побічні реакції лікарських засобів** (ПРЛЗ) займають найбільшу частину, спричиняючи значне збільшення захворюваності, смертності та витрат на охорону здоров'я. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визначає ПРЛЗ

як будь-який шкідливий, ненавмисний та небажаний ефект від ліків, виключаючи терапевтичні помилки, навмисні та випадкові отруєння та зловживання ліками.

Таблиця 8

Найбільш поширені побічні явища лікарських засобів, які стають причинами госпіталізації серед людей похилого віку

Найбільш поширені побічні явища лікарських засобів	Приклади
Шлунково-кишкові ускладнення	Шлунково-кишкові кровотечі, виразкова хвороба, ерозивний гастрит, нудота, блювота
Серцево-судинні розлади	Гіпотензія, брадикардія, падіння, аритмії
Метаболічні/ендокринні ускладнення	Гіпоглікемія
Патологія нирок та порушення сечовипускання	Порушення функції нирок, гостра ниркова недостатність
Електролітні порушення	Гіпокаліємія, гіперкаліємія, гіпонатріємія
Розлади нервової системи	Пригнічений рівень свідомості, зміни психічного статусу

ПРЛЗ можна оцінити як **тяжкі, помірні або легкі** реакції. Тяжкі ПРЛЗ загрожують життю, спричиняючи перманентні ушкодження або потребуючи інтенсивної терапії. Найбільш тяжкі ПРЛЗ пов'язані з крововиливами та іншими гематологічними порушеннями й гострою нирковою недостатністю. При помірних ПРЛЗ необхідними є госпіталізація до лікарні, зміни терапії або специфічного лікування. Ці пацієнти потім можуть стати сприйнятливими до ускладнень, пов'язаних із госпіталізацією, таких як серцево-судинні та неврологічні розлади, нозокоміальні інфекції та декондиціонування.

ПРЛЗ можна класифікувати на такі, яким можна **безумовно запобігти, яких можливо уникнути, неминучі** та такі, що **не підлягають класифікації** за критеріями Halls (1990). Незважаючи на те, що деякі випадки госпіталізації з приводу ПРЛЗ неминучі, навіть за умови надзвичайних запобіжних заходів (наприклад, імунологічних реакцій), більш ніж половині усіх випадків внаслідок ПРЛЗ можна запобігти, лише 18,6–28% випадків зазвичай є неминучими. ПРЛЗ, які призводять до госпіталізації у дорослих літнього віку і яких можна потенційно уникнути, можуть бути наслідком неправильного дозування, упущення протипоказань та взаємодії з лікарськими засобами або повторного призначення ліків у пацієнтів, у яких в анамнезі вже були відомі випадки алергії на призначений лікарський засіб.

3.2. Фізіологічні зміни з віком як причина побічних явищ лікарських засобів

Фізіологічні зміни протягом старіння змінюють реакцію організму на ліки. Зміни відбуваються в загальному складі тіла, органах і клітинах, які є мішенню для дії ліків. Ці зміни включають збільшення жиру в організмі та зменшення маси води та м'язової маси. У печінці та нирках зменшується приплив крові, ці органи зменшуються у розмірі. Синтез білків та ферментів також зменшується, включаючи деякі клітинні рецептори, які є місцем зв'язування окремих ліків. Ці комбіновані зміни змінюють реакцію літніх людей на ліки.

Ці зміни, що відбуваються зі старінням, мають різний вплив на фармакокінетику. Найбільш значущими віковими фармакокінетичними змінами є знижений печінковий метаболізм та ниркова елімінація медикаментів.

Результатом таких порушень є подальші пов'язані між собою наслідки:

- зниження першого метаболізму → збільшення пероральної біодоступності певних лікарських засобів;
- зниження швидкості метаболізму → уповільнення перетворення проліків у їхні активні метаболіти;

- знижений синтез білка в печінці → зниження сироваткового альбуміну → зміна ступеня зв'язування білка → зміна концентрації вільного препарату.

Збільшення віку супроводжується зростаючою варіабельністю реакцій на медикаменти як між різними людьми, так і навіть стосовно однієї людини (відомі як міжособистісна, так і внутрішньолікарняна мінливість). Ці фізіологічні зміни означають, що при призначенні ліків літнім людям екстраполяція даних клінічних випробувань з молодих груп населення не обов'язково є прийнятною. Причиною є те, що залишається незрозумілим, чи користь та ризики від призначень є такими ж самими, окрім того, не завжди доцільно використовувати ту саму дозу або схему введення.

Вікові зміни фармакокінетики і фармакодинаміки лікарських засобів в організмі зумовлюють особливості фармакотерапії в осіб похилого та старечого віку, що мають низку відмінних рис:

- Вікові зміни (когнітивні порушення, підвищення ризику ортостатичної гіпотонії, підвищення ризику падінь, потреба в прийомі великої кількості лікарських засобів внаслідок поліморбідності та ін.) значно підвищують ризик небажаних лікарських реакцій (НЛР), пов'язаних з можливим передозуванням, міжлікарськими взаємодіями, неправильним прийомом ліків.
- В осіб похилого віку є зміни фармакокінетики і фармакодинаміки лікарських препаратів, пов'язані з віком: абсорбції (всмоктування), розподілу, метаболізму та елімінації (виведення).
- У похилому і старечому віці відзначається як зниження, так і підвищення чутливості до лікарських засобів. Часто це обумовлено зміною щільності (зниження мускаринових, β - і α 1-адренергічних, μ -опіоїдних рецепторів) і чутливості рецепторів, пострецепторними порушеннями і погіршенням регуляції гомеостатичних механізмів. Наприклад, у літньому віці є велика чутливість і посилення ефектів бензодіазепінів, опіатних анальгетиків, варфарину і гепарину. Послаблюються ефекти β -агоністів і антагоністів. У зв'язку зі зміною барорефлекторної регуляції зменшується тахікардія при введенні вазодилітаторів.

Наявність старечої астенії слід вважати найважливішим чинником, що визначає тактику ведення пацієнта похилого та старечого віку. У разі, якщо пацієнтам похилого віку потрібне медикаментозне лікування, це лікування призначається і обов'язково контролюється лікуючим лікарем або лікарем-геріатром (пацієнти зі старечою астеною і/або старше 80 років). Відсутність симптомів старечої астенії у пацієнта до 80 років передбачає ведення пацієнта відповідно до загальноприйнятих клінічних рекомендацій.

Практичний підхід до призначення препаратів пацієнтам старших вікових категорій полягає у виділенні пріоритетного захворювання, лікування якого в даний момент часу дозволить поліпшити функціональний статус, якість життя і прогноз його здоров'я. Мета медикаментозної терапії у таких пацієнтів — поліпшення якості життя за рахунок зменшення симптомів і контроль захворювання в короткостроковій перспективі, а також максимальна підтримка функціонального статусу і автономності пацієнта.

У літніх пацієнтів прийом деяких препаратів може призводити до збільшення геріатричних синдромів (табл. 9) і розвитку потенційно небезпечних станів. При цьому необхідна регулярна оцінка режиму лікування для своєчасного виявлення можливих небажаних лікарських реакцій з метою зменшення дози та/або відміни препаратів, призначення альтернативних препаратів.

Принципи медикаментозної терапії у пацієнтів похилого віку з коморбідністю та старечою астеною відрізняються від стандартних підходів, і ці відмінності передбачають у тому числі особливості дозування лікарських засобів, пов'язані з віком і функцією нирок і печінки.

У першу чергу, в осіб із коморбідною патологією доцільно оцінити функцію печінки і нирок шляхом виконання загального та біохімічного аналізу крові (визначення креатиніну сироватки, альбуміну, загального білірубіну, печінкових трансаміназ та ін.). На підставі отриманих даних можна розрахувати швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) і кліренс креатиніну, а в пацієнтів з цирозом печінки — оцінити ступінь тяжкості ураження за шкалою Чайлд-П'ю. Подібний аналіз

дозволяє обґрунтовано підійти до вибору лікарських засобів і режиму їх дозування. Наприклад, у пацієнтів із тяжкими порушеннями функції і цирозом печінки слід уникати застосування лікарських засобів із вузьким терапевтичним вікном, що піддаються інтенсивному метаболізму в печінці (більше 20% від загальної елімінації). У разі необхідності їх застосування стартову дозу рекомендовано знижувати на 50% з подальшою повільною титрацією доз під ретельним контролем (не стосується антибактеріальних препаратів). Найбільш значимі зміни режиму дозування (зниження як початкової, так і підтримуючих доз) потрібні для лікарських засобів з високим індексом печінкової екстракції і низькою біодоступністю. Максимальна корекція дози необхідна для лікарських засобів із високим індексом печінкової екстракції у пацієнтів з рівнем альбуміну <30 г/дл і міжнародним нормалізаційним відношенням (MNV) > 1,2. Найбільш безпечними з точки зору зміни фармакокінетики у пацієнтів із порушенням функції печінки без супутньої ниркової недостатності є лікарські засоби, що виділяються більш ніж на 90% у незміненому вигляді з сечею. Пацієнтам із порушенням функції нирок краще призначати лікарські засоби з переважно печінковим або змішаним шляхом елімінації, а також проводити корекцію дозування в залежності від ШКФ і кліренсу креатиніну відповідно до інструкції щодо їх застосування.

Таблиця 9

Геріатричні синдроми і потенційні ефекти деяких лікарських засобів

Геріатричні синдроми/небажані реакції	Лікарські засоби/групи лікарських засобів, які мають потенційний негативний вплив на перебіг геріатричних синдромів
Падіння	Седативні, снодійні, антихолінергічні, антигіпертензивні, антидепресанти, гіпоглікемічні препарати, діуретики, лікарські засоби, що пригнічують атріовентрикулярну провідність (β-адреноблокатори, недигідропиридинові блокатори кальцієвих каналів та ін.), вазодилататори (органічні нітрати, α-адреноблокатори та ін.)
Погіршення когнітивної функції	Антихолінергічні, бензодіазепіни, антигістамінні, трициклічні антидепресанти
Нетримання сечі	α-блокатори, антидепресанти, седативні, діуретики
Закреп	Антихолінергічні, опіатні анальгетики, трициклічні антидепресанти, антагоністи кальцію, препарати кальцію
Делірій	Антидепресанти, психотропні, протиепілептичні, антигістамінні, ципрофлоксацин
Діарея	Антибіотики, інгібітори протонної помпи, алопуринол, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, блокатори ренін-ангіотензину II, психотропні препарати
Шлунково-кишкова кровотеча	Нестероїдні протизапальні препарати, пероральні антикоагулянти

Як і в інших вікових групах, у пацієнта похилого/старечого віку фармакотерапія повинна забезпечувати надійний і безпечний контроль захворювання, з приводу якого вона призначається. Ключовим принципом фармакотерапії нежиттєво загрозливих станів у пацієнтів похилого/старечого віку є *start low and go slow* — початок терапії з малих доз із подальшим повільним збільшенням дози в разі недостатнього терапевтичного ефекту.

Слід також урахувувати можливі особливості ставлення даної категорії пацієнтів до прийому препаратів: ризик можливого пропуску або припинення прийому ліків.

Для підвищення безпеки лікування слід також урахувувати підвищення ризику небажаних міжлікарських і лікарсько-харчових взаємодій, мати на увазі зміни активності систем, що беруть участь у метаболізмі лікарських засобів, виявляти поліпрагмазію і проводити її корекцію.

У пацієнтів із коморбідними станами також необхідно виключити і скорегувати «фармакологічні каскади», які являють собою призначення додаткових лікарських засобів внаслідок розвитку ускладнень фармакотерапії.

Для мінімізації ризику поліпрагмазії доцільно при призначенні терапії використовувати стратегію «7 кроків», що була запропонована європейськими спеціалістами (табл. 10).

Таблиця 10

Алгоритм «7 кроків» зниження ризику поліпрагмазії при фармакотерапії у пацієнтів похилого та старечого віку

Крок	Завдання	Дії
1	Ідентифікація мети лікування	Ревізія діагнозу і формування стратегії: • Лікування існуючих проблем; • Профілактика майбутніх проблем
2	Ідентифікація життєво важливих ліків	Визначення ліків, без яких не можна обійтися (неможливо скасувати без особливих показань): • Замісна терапія (наприклад, тироксин); • Ліки, скасування яких призведе до погіршення клінічної симптоматики (наприклад, ХСН, хвороба Паркінсона)
3	Оцінка надмірності лікування	Ідентифікація та ревізія потреби в ліках: • Використовувані не по наявним свідченням; • Використовувані в великих, ніж прийнято, дозах; • З недоведеною терапевтичною ефективністю; • З невисокою терапевтичною ефективністю; • STOPP-критерії
4	Оцінка досягнення поставлених терапевтичних цілей	Чи необхідне додавання нових ліків або інтенсифікація терапії вже застосовується для досягнення поставлених цілей лікування: • Досягнення контролю над симптомами; • Досягнення лабораторних/клінічних цілей; • Уповільнення прогресування/блокування загострення; START-критерії
5	Чи є у пацієнта високий ризик небажаних лікарських реакцій (НЛР)?	Оцінка ризику НЛР з урахуванням: <i>Взаємодії ліки-хвороба</i> • Міжлікарські взаємодії; • Постійний моніторинг НЛР в групах високого ризику; <i>Оцінка ризику випадкового передозування</i> • Виявлення НЛР на підставі специфічних симптомів/лабораторних показників (наприклад, гіпокаліємія); • Кумуляція НЛР • Використання ліків для лікування НЛР від прийому інших ліків
6	Економічна доступність лікування	Виявити необґрунтовано високі витрати на лікування: Запропонувати фармакоеконімічно більш прийнятні альтернативи (при цьому ефективність, безпека і зручність не повинні бути знижені)
7	Чи бажає і здатний пацієнт дотримуватися рекомендованої схеми лікування?	Оцінка ризику низької прихильності до лікування: • Чи може пацієнт приймати призначену лікарську форму? • Чи зручний режим прийому? • Чи здатний пацієнт приймати ліки в призначеному режимі? Поінформованість про схему лікування: • Залучення пацієнта/родичів/опікунів до процесу лікування; • Інформування пацієнта/родичів/опікунів про мету і пріоритети фармакотерапії • Обговорення з пацієнтом/родичами/опікунами ступеня ефективності і необхідної тривалості лікування

З метою зниження ризику НЛР при фармакотерапії літніх пацієнтів в останні роки розроблені спеціальні технології. Вони дозволяють визначити ліки, застосування яких асоціюється з підвищеним ризиком небажаних явищ (підвищення ризику падінь, погіршення когнітивних функцій і розвиток інших геріатричних синдромів). Найбільш часто використовуювані інструменти оцінки фармакотерапії літніх пацієнтів:

1. MAI (Medication Appropriateness Index), США (1994), у ньому даються 10 запитань для визначення індексу і оцінки прийнятності застосування лікарських засобів (ЛЗ) (за 3 категоріями: А — прийнятні ліки, В — потенційно прийнятні, С — неприйнятні. Високий індекс MAI асоціюється зі збільшенням побічних реакцій терапії, незапланованих візитів до лікаря; зниження індексу — зниження госпіталізацій і невідкладних медичних заходів.

2. STOPP / START — Європейська шкала оцінки неприйнятних ЛЗ у пацієнтів старше 65 років. Включає дворівневе опитування за дельфійськими критеріями — STOPP і START. Оновлена версія включає STOPP — 80 критеріїв, що включають потенційні проблеми при застосуванні ЛЗ у літніх; START — 34 критерії для прийнятного призначення ЛЗ при найбільш частих захворюваннях у літніх пацієнтів.

3. Критерії Бірса (Beers Criteria) — це головний документ Американського гериатричного товариства (AGS, 2010) для оцінки ризику, пов'язаного з використанням певних препаратів у літніх пацієнтів із коморбідністю. Оновлення було проведене AGS в 2015 р., були внесені 2 доповнення: 1) список препаратів, які потребують корекції дози залежно від функції нирок; 2) таблиця міжлікарської взаємодії. Останнє оновлення 2019 року було доповнене кількома змінами. Важливими доповненнями (майже 70 модифікацій) Beer Criteria® 2015 року стали нові ліки, роз'яснення критеріїв і їх обґрунтування, а також додавання обраних лікарських взаємодій. Критерії Бірса найбільш широко застосовуються в клінічній практиці. Відповідно до них лікар отримує інформацію про потенційно проблемні препарати для застосування у літніх пацієнтів, які можуть становити небезпеку через підвищений ризик падінь, когнітивних розладів та ін.

3.3. Фактори ризику побічних реакцій лікарських засобів

Пацієнти літнього віку через наявність декількох захворювань часто використовують ліки, включаючи призначені за рецептом, безрецептурні засоби та рослинні препарати. Згідно з опитуванням 5500 людей у віці 57–85 років, проведеним у США, принаймні один препарат за рецептом застосовували 81% опитуваних, а п'ять і більше ліків, що відпускаються за рецептом, вживали 36% людей у віці 75–85 років.

Прояви ПРЛЗ часто мають нетиповий та неспецифічний характер, що може неправильно трактуватися як поява нової медичної проблеми або ускладнення, пов'язаного з попереднім діагнозом. Це може призвести до додавання іншого препарату для лікування симптомів (що називається «каскадом призначення»), або просто ігнорується як неминучий наслідок старіння, і це знову збільшить ризик взаємодії лікарських засобів та інших ПРЛЗ. Підвищений ризик виникнення ПЯЛЗ у літніх людей є багатофакторним, включаючи вище обговорювані фактори крихкості, фізіологічні зміни та різноманітні супутні захворювання. Наприклад, одним із механізмів, за допомогою якого численні коморбідні патології сприяють підвищенню частоти взаємодій з лікарськими захворюваннями, є ситуації, коли певний препарат може покращити один стан, але потенційно може негативно вплинути на інший (наприклад, бета-блокатор у людини з серцевою недостатністю та хворобою дихальних шляхів). Іноді через невідповідну поліфармацію існує ймовірність, що два або більше препарати, які приймає пацієнт, можуть призвести до схожих ПРЛЗ. Подальші фактори, такі як взаємодія між лікарськими засобами, призначення «каскаду» та велика кількість лікарів, які одночасно виписують рецепти, підвищують ризик виникнення ПЯЛЗ у літніх людей. Препарати, які найчастіше спричиняють госпіталізації пацієнтів літнього віку внаслідок ПРЛЗ, включають антибактеріальні препарати, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, протисудомні, бета-адреноблокатори, протипухлинні, антиаритмічні засоби, антипсихотичні засоби, блокатори кальцієвих каналів, антитромботичні (антикоагулянти та антитромбоцити), кортикостероїди, серцево-судинні препарати (діуретики, серцеві глікозиди), гіпоглікемічні препарати, нестероїдні протизапальні препарати.

Прогнозування ПРЛЗ особливо складне для пацієнтів із деменцією та когнітивними порушеннями, оскільки проблеми зі спілкуванням та повідомленням пацієнта про появу несприятливих наслідків можуть зменшити здатність лікаря до виявлення ПРЛЗ. Принципова проблема полягає в тому, що існує лише обмежене розуміння факторів ризику, пов'язаних із госпіталізацією внаслідок ПРЛЗ у літнього населення. Крім того, значно більше досліджень було зосереджено на ПРЛЗ, що виникають при стаціонарному перебуванні у лікарняному закладі, а не в амбулаторних умовах.

Кілька факторів у системі охорони здоров'я також обумовлюють нагромадження хронічної мультиморбідності у літніх людей. Прикладом є наявність рецептів від різних лікарів та великої

кількості рекомендацій. Люди похилого віку часто відвідують декількох лікарів, включаючи лікарів різних спеціалізацій. Кожен із цих лікарів може не знати загальної картини, всіх діагнозів і призначених медикаментів, оскільки передача інформації у разі, коли люди похилого віку відвідують різні установи, може бути порушеною або з помилками. Лікарі неохоче скасовують лікарські засоби, призначені іншими лікарями, і, крім того, їм стає складно скасувати призначення, коли вони не в змозі встановити причину первинного призначення ліків. Ще одним розповсюдженим прикладом є використання рекомендації стосовно окремих хвороб, що є недоцільним у випадку ведення літніх людей з мультиморбідністю. Кожна інструкція, що стосується однієї хвороби, рекомендує методи лікування для зменшення вираженості симптомів та прогресування хвороби для конкретного захворювання, що часто ґрунтується на даних, які виключають людей похилого віку. Застосування цих рекомендацій для людей похилого віку з мультиморбідністю спонукає призначати багато лікарських препаратів з метою корекції різних захворювань відповідно до наявних рекомендацій щодо конкретних захворювань, виключаючи оцінку їх користі при коморбідній патології залежно від віку. Перелік відомих факторів ризику наведений в таблиці 11.

Таблиця 11

Фактори ризику виникнення побічних реакцій лікарських засобів

Найбільш поширені	Менш поширені
Кількість ліків (за різними даними: 3–5, 5–8, більше 9 препаратів)	Взаємодія між різними ліками
Вік	Жіноча стать
Наявність коморбідних станів	Самолікування
Потенційно недоцільні ліки	Використання антитромботичних препаратів
	Використання антибактеріальних препаратів
	Вживання алкоголю
	Випадки падіння до госпіталізації (ICD10 W00-W19)
	Проживання наодинці
	Підвищений вміст креатиніну в сироватці крові
	Багаторазові відвідування аптеки
	Більше трьох лікарів-консультантів
	Нещодавно призначені препарати
	Недавня госпіталізація
	Тривале перебування у лікарні
	Діабет
	Новоутворення
	Шлунково-кишкові кровотечі або гематурія
	Ішемічна хвороба серця
	Депресія
	Серцева недостатність

3.4. Поліфармація та призначення високого ризику

Важко відрізнити несприятливий вплив поліфармації та несприятливі наслідки захворювань, які наразі лікуються. З огляду на це, існує незалежний зв'язок між кількістю ліків, які використовує літня людина, та поганими наслідками для здоров'я. Клінічно значущі несприятливі наслідки для здоров'я, пов'язані з поліфармацією, включають падіння, виснаження, крихкість, когнітивні порушення, інвалідність, смертність та знижену фізичну функціональність. Ці негативні наслідки для здоров'я виникають при порогових значеннях регулярного прийому від 3,5 до 6,5 препаратів. Ризик завдання шкоди збільшується з кожним додатковим призначенням. Кореляція між поліфармацією та негативними наслідками для здоров'я свідчить про те, що поліфармація може спричинити ятрогенну шкоду.

Проблеми внаслідок застосування певних медикаментозних препаратів та безпосередньої кількості ліків часто тісно пов'язані. Кількість регулярних препаратів, які приймає людина, є найважливішим передвісником проблем, пов'язаних із ліками. Крім того, хоча кількість лікарських засобів є самостійним прогностичним чинником поганих наслідків для здоров'я, доцільність прийому ліків є ще більшим фактором ризику. Тому були створені алгоритми для оцінки необхідності та дозування лікарських засобів з метою уникнути поліфармації у пацієнтів літнього віку (рис. 1).

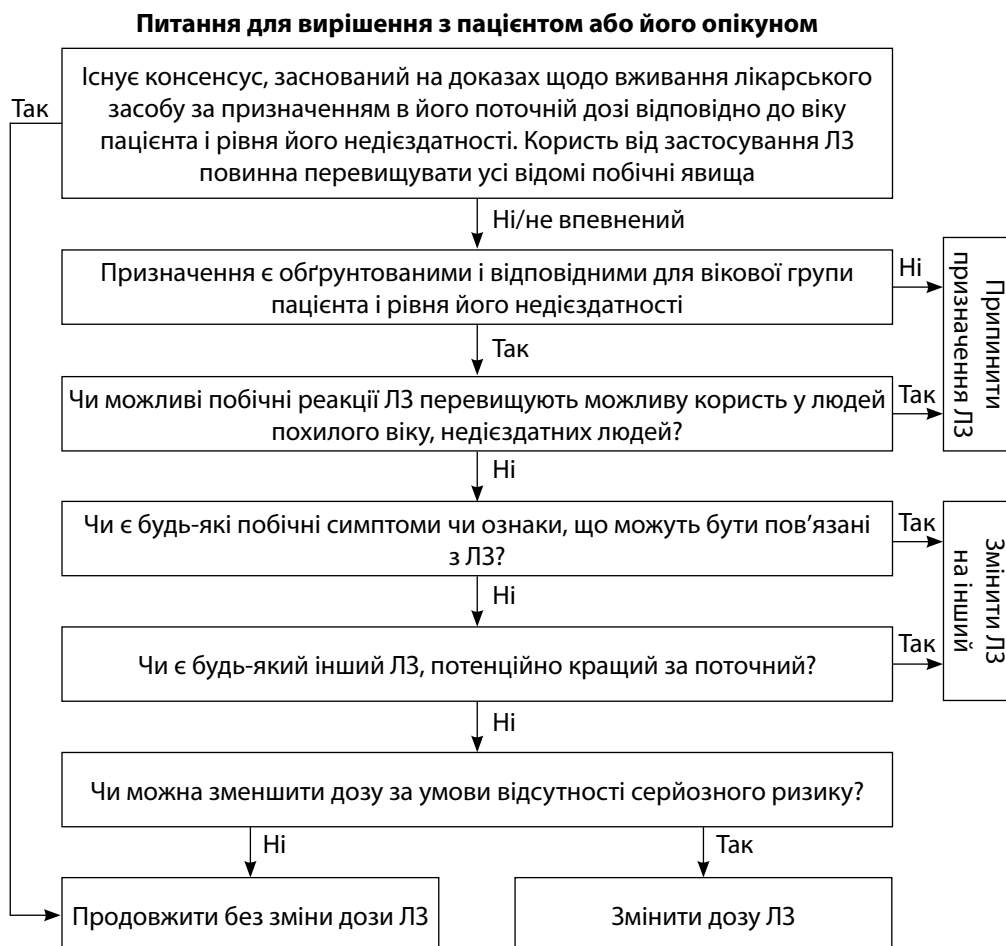


Рис. 1

Алгоритм призначення лікарських засобів у гериатричній практиці (The Good Palliative-Geriatric Practice (GPGP) algorithm)

Призначення високого ризику (табл. 3) пов'язані з поганими наслідками для здоров'я. Оскільки призначення ліків з високим ризиком та поліфармація тісно пов'язані, окремо оцінити фактичний вплив будь-якого з цих факторів є досить складно. Потенційно недоцільні ліки сприяють підвищенню ризику негативних наслідків для здоров'я, включаючи побічні реакції на ліки. Неодноразово було показано, що антихолінергічні та седативні препарати впливають на когнітивні та фізичні функції негативно. Одночасне використання цих препаратів пов'язане з підвищеним ризиком появи синдрому крихкості та смертності.

Парадоксально, але люди похилого віку, які вживають п'ять і більше препаратів, частіше більш недоліковані (не призначені необхідні ліки), ніж люди, які приймають менше ліків. Недостатнє призначення ліків означає, що ці люди не отримують потенційно корисний терапевтичний вплив від використання цих ліків. Потенційна шкода деяких випадків недостатнього призначення ліків добре зафіксована; усім відомо, що недостатнє призначення ліків при болю у літніх людей може проявлятися і в інших симптомах.

3.5. Шляхи прогнозування побічних реакцій лікарських засобів у пацієнтів літнього віку

З метою прогнозування ПРЛЗ використовують декілька предикторів для оцінки абсолютного ризику наявності певного наслідку/явища та забезпечують стратифікацію людей або групи осіб за цими факторами ризику. Зазвичай їх розробляють як рекомендації для медичних працівників при прийнятті рішень щодо подальшого ведення хворого та з метою інформування людей щодо ризику виникнення певного наслідку/явища. Останніми роками почали з'являтися моделі прогнозування ризиків для ПРЛЗ, які мають на меті допомогти медичним працівникам приймати клінічні та терапевтичні рішення, щоб мінімізувати ризик шкоди, пов'язаної з використанням ліків, особливо у популяції літніх людей, адже вони мають найвищий ризик виникнення ПРЛЗ.

Сучасні перевірені інструменти прогнозування ризику ПРЛЗ, які використовуються в лікарняних умовах, а саме шкала ризику ПРЛЗ GerontoNET та BARDI, можуть бути використані як посібник для розробки подібних моделей в амбулаторних установах.

Шкала оцінки ризику ПРЛЗ GerontoNet запропонована Onder та співавторами для виявлення госпіталізованих пацієнтів, які мають підвищений ризик виникнення ПРЛЗ (табл. 12, 13). Ця шкала включає кілька факторів ризику розвитку ПРЛЗ:

- наявність 4 або більше коморбідних станів;
- наявність серцевої недостатності;
- наявність захворювання печінки;
- кількість препаратів;
- наявність ПРЛЗ в анамнезі;
- наявність хронічної хвороби нирок.

Таблиця 12

Шкала GerontoNet для оцінки ризику побічних реакцій лікарських засобів у госпіталізованих осіб 65 років і старше

Характеристика	Бали
≥ 4 супутніх захворювань/станів	1
Хронічна серцева недостатність	1
Порушення функції печінки (підвищення рівня трасаміназ > 2 верхніх меж норми)	1
Кількість одночасно прийнятих ліків:	
< 5	0
5–7	1
≥ 8	4
Анамнез небажаних побічних реакцій	2
Порушення функції нирок (кліренс креатиніну <40 мл/хв)	1

Примітки: Ризик побічних реакцій лікарських засобів = сума балів оцінки кожного параметра.

Таблиця 13

Оцінка ризику побічних реакцій лікарських засобів у осіб 65 років і старше за шкалою GerontoNet

Сума балів	Частота побічних реакцій (%)
0–1	2–4%
2–3	4%
4–5	8–10%
6–7	12%
8–10	22–28%

Примітки: Кількість балів — мінімально 0 балів, максимально 10 балів. Число балів корелює з ризиком побічних реакцій.

Підсумковий індекс, який дозволяє стратифікувати пацієнтів відповідно до ймовірності виникнення ПРЛЗ, це наявність більше 3–4 факторів. Відомо, що оцінка ризику ПРЛЗ GerontoNet

має задовільне значення для прогнозування виникнення ПРЛЗ. Але одним із важливих обмежень є те, що дані про можливість запобігання ПРЛЗ не збиралися, тому автори не могли оцінити чинники ризику для ПРЛЗ, яким можна запобігти. Крім того, ці результати дослідження не можуть бути використані на літніх пацієнтах саме в амбулаторних умовах, оскільки дані були зібрані на основі госпіталізованих пацієнтів 65 років і старше. Іншим важливим обмеженням є те, що у показнику ризику ПРЛЗ GerontoNet не враховане використання потенційно недоцільних препаратів (ПНП) як фактор ризику, який може бути більш сильним предиктором ПРЛЗ. Існує також низка валідованих шкал, які дозволяють оцінити ризик розвитку небажаних лікарських реакцій для пацієнтів літнього/старечого віку (чим вище бал, тим вище ризик) і вжити відповідних заходів для їх запобігання.

O'Connor та інші досліджували можливість клінічного використання та здатність прогнозувати ПРЛЗ шкали GerontoNet у госпіталізованих літніх пацієнтів. Змінні, що збільшували ризик ПРЛЗ в їх альтернативній моделі, включали ниркову недостатність, збільшення кількості лікарських засобів, невідповідні ліки та вік ≥ 75 років. Результати дослідження показали, що 37,7% ПРЛЗ не були передбачені використанням шкали GerontoNet. Модель авторів включала додаткові предиктори, такі як ПНП, які впливали б на виникнення ПРЛЗ, але мали нижче прогностичне значення щодо виникнення ПРЛЗ порівняно з оцінкою ризику ПРЛЗ GerontoNet.

Нещодавно **Tangiisuran та інші** розробили та затвердили модель ризику ПРЛЗ (**BARDI**) у популяції пацієнтів із середнім віком 85 років. Ця модель базувалась на п'яти клінічних змінних, про деякі з них раніше не повідомлялося. Вони включали використання ≥ 8 препаратів, гіперглікемію, підвищену кількість лейкоцитів, використання антидіабетичних речовин, тривалість перебування в стаціонарі ≥ 12 діб. Порівняно з оцінкою ризику ПРЛЗ GerontoNet та моделлю, розробленою O'Connor та іншими, ця модель мала більш високе прогностичне значення щодо виникнення ПРЛЗ. Знову ж таки, у цій моделі не враховане використання ПНП як фактор ризику. Крім того, ця модель не мала єдиного критерію для оцінки причинової ПРЛЗ, що могло вплинути на результат дослідження.

Оцінка ризику виникнення ПРЛЗ може бути обчислена на основі суми балів окремих показників, описаних Onder et al., з подальшою перевіркою. Шкала ризику може також використовуватися для покращення практики призначення лікарських засобів. Оцінка ризику ПРЛЗ потенційно може бути інтегрована в призначення програмного забезпечення для оповіщення лікарів загальної терапії щодо ризику виникнення ПРЛЗ у пацієнтів та з метою проведення відповідних профілактичних заходів, які можуть включати перегляд ліків у пацієнтів з високим ризиком, уникання невідповідних медикаментів, всебічну геріатричну оцінку, та припинення використання ліків підвищеного ризику, які мають низьку імовірність користі для пацієнта. Аналогічно можна використовувати оцінку для розподілення обмежених ресурсів на охорону здоров'я для пацієнтів, які реально потребують втручання з метою вирішення питання якісного використання медикаментів.

3.6. Зменшення кількості призначених ліків як метод для боротьби з поліфармацією та недоцільними препаратами

Зменшення кількості призначених ліків є одним із потенційних антидотів для поліфармації та нераціонального використання ліків, поліпрагмазії. Зменшення призначень зважає реальні та очікувані шкоду та користь від подальшого використання лікарських засобів. Припинення прийому ліків, які більше не потрібні, зменшує ризик несприятливих наслідків, пов'язаних із ними. Зниження загальної кількості медикаментів також зменшує потенційну шкоду, пов'язану з поліфармацією.

Зменшення кількості призначених ліків визначають як процес відміни невідповідних ліків, під наглядом медичного працівника з метою управління поліфармацією та поліпшення результатів. Це визначення підкреслює, що втручанням керує медичний працівник з метою розрізнення цього процесу від недотримання або неправильного дотримання рекомендацій. Воно також

підкреслює, що зменшення кількості призначених ліків проводиться спеціально для покращення результатів здоров'я та не заперечує наявності ефективного лікування літніх людей. Алгоритм раціонального зменшення кількості ліків у пацієнтів літнього віку наведений на рисунку 2.

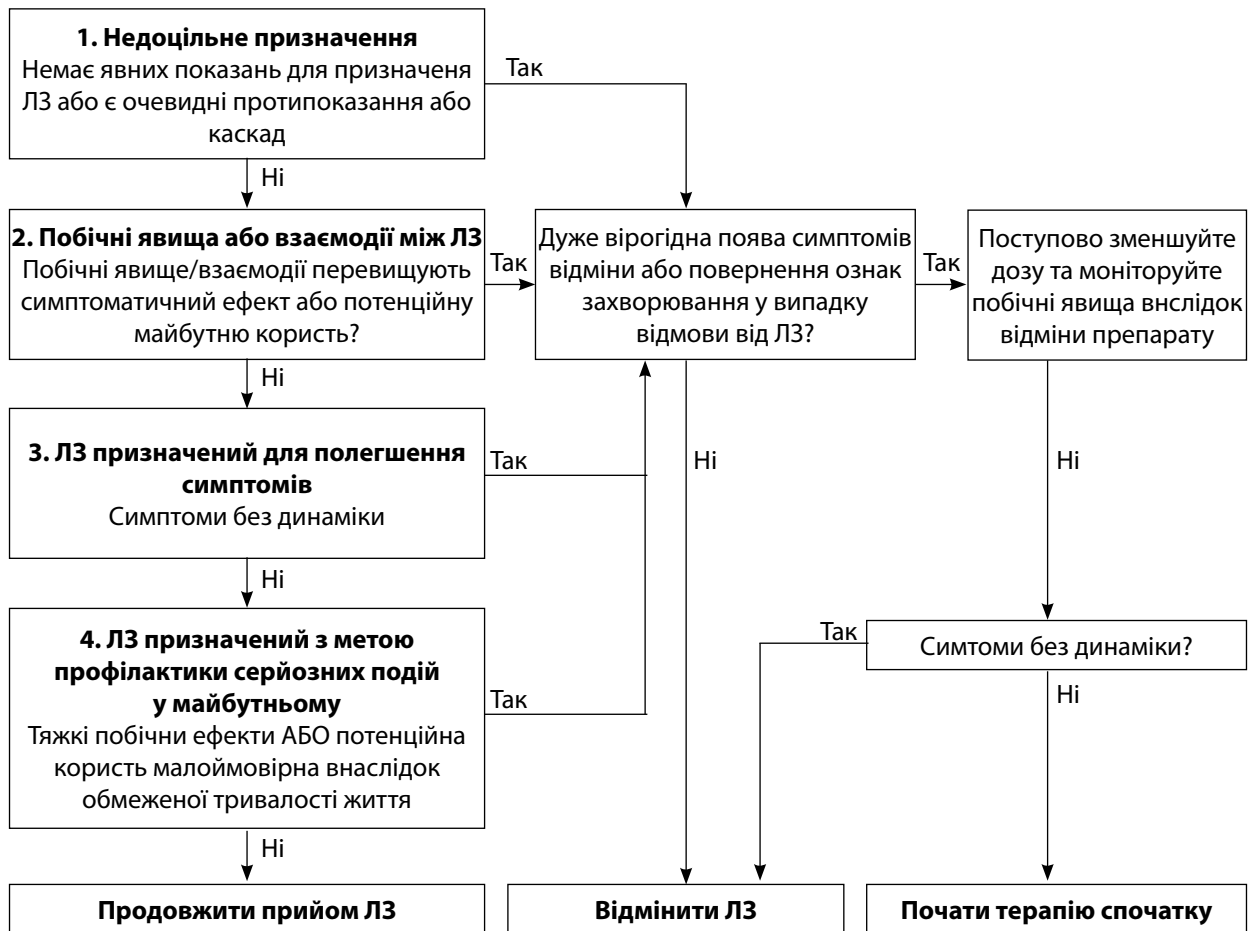


Рис. 2

Алгоритм зменшення кількості призначених лікарських засобів (модифікована версія алгоритму для уникнення поліфармації, наведеного на рисунку 1)

3.7. Побічні ефекти відміни ліків

Побічні ефекти відміни лікарських засобів (ПЕВЛЗ) є клінічно значущими ознаками або симптомами, які викликані відміною ліків. ПЕВЛЗ можуть бути феноменом рикошету (віддачі), симптомами фізіологічної відміни або повернення початкових симптомів. Більшість ПЕВЛЗ не є серйозними, хоча експерти припускають, що вони можуть становити до 1% незапланованих госпіталізацій. Більше половини ПЕВЛЗ пов'язані з класами ліків для серцево-судинної та центральної нервової системи, також часто причиною є шлунково-кишкові препарати. Поступове титрування та ретельний моніторинг можуть знизити ризик фізіологічної відміни та феномену рикошету. Загострення або повернення основного стану — найпоширеніша ПЕВЛЗ, яка виникає, коли медикамент ретельно титрується у ході рандомізованих досліджень.

Узагальнення

За останні десятиліття збільшилась тривалість життя і, як наслідок, кількість осіб похилого віку, особливо з коморбідною патологією. Наслідком цих змін стала поява нового терміну «геріартричний синдром», клінічний стан, який став відображенням комплексу патологічних змін та порушень в організмі людини з віком. З метою раннього виявлення та своєчасного лікування цього синдрому залежно від його варіантів було створено перелік необхідних досліджень.

Найбільш поширеним серед відомих геріатричних синдромів є синдром крихкості, або стареча астенія. За наявності певних клінічних ознак та симптомів синдрому крихкості у пацієнта, як наприклад, втрата ваги, апетиту, зниження функціональних можливостей, лікарям необхідно проводити діагностику цього синдрому, спираючись на одну із загальноприйнятих шкал синдрому крихкості. Якщо в ході обстеження діагноз старечої астенії буде підтверджено, то існує комплекс лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на корекцію цього стану та запобігання несприятливим наслідкам у майбутньому. Прикладом може бути корекція харчування, вживання додаткових вітамінів, лікувальна фізкультура та інше.

Окрему увагу у людей похилого віку слід приділяти призначенням лікарських засобів. У результаті наявності великої кількості захворювань та хронічних синдромів у літніх людей поліфармація з метою покращення якості життя та контролю існуючих патологічних станів стала дуже поширеним явищем. Тому при лікуванні такої категорії пацієнтів лікарям завжди необхідно оцінювати раціональність та необхідність призначень лікарських засобів, урахувати можливі побічні ефекти та вчасно переглядати існуючу терапію з метою зменшення поліфармації, спираючись не тільки на лабораторні та інструментальні показники і сучасні рекомендації, а й на загальний стан пацієнта, його фізичну і психічну діяльність та на якість життя в цілому.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Page A. Too much of a good thing? Continuing and deprescribing medications for older people. 2017. Available from: <https://doi.org/10.4225/23/59ffbea1e7f0a>
2. Meyer AM, Becker I, Siri G, Brinkkötter PT, Benzing T, Pilotto A, Polidori MC. The prognostic significance of geriatric syndromes and resources. *Aging clinical and experimental research*. 2019; Mar 25 :1–0.
3. Nair NP, Chalmers L, Peterson GM, Bereznicki BJ, Castelino RL, Bereznicki LR. Hospitalization in older patients due to adverse drug reactions—the need for a prediction tool. *Clinical interventions in aging*. 2016; 11 :497.
4. Dent E, Martin FC, Bergman H, Woo J, Romero-Ortuno R, Walston JD. Management of frailty: opportunities, challenges, and future directions. *The Lancet*. 2019 Oct 12;394(10206):1376–86. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31785-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31785-4).
5. Mousa A, Savva GM, Mitnitski A, et al. Is frailty a stable predictor of mortality across time? Evidence from the Cognitive Function and Ageing Studies. *Age Ageing* 2018; 47: 721–27.
6. Ilinca S, Calciolari S. The patterns of health care utilization by elderly Europeans: frailty and its implications for health systems. *Health Serv Res*. 2015; 50: 305–20.
7. JuniusWalker U, Onder G, Soleymani D, et al. The essence of frailty: a systematic review and qualitative synthesis on frailty concepts and definitions. *Eur J Intern Med* 2018; 56: 3–10.
8. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc* 2013; 14: 392–97.
9. Dent E, Kowal P, Hoogendijk EO. Frailty measurement in research and clinical practice: a review. *Eur J Intern Med*. 2016; 31: 3–10.
10. Baztán JJ, De la Puente M, Socorro A. Frailty, functional decline and mortality in hospitalized older adults. *Geriatr Gerontol Int*. 2017; 17: 664–66.
11. Gadsby R, Hope S, Hambling C, Carnegie A. Frailty, older people and type 2 diabetes. *J Diabetes Nurs*. 2017; 21(4): 138–42.
12. WHO. Multimorbidity (2016). <https://apps.who.int/iris/handle/10665/252275>.
13. Ellis G, Gardner M, Tsiachristas A, et al. Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 9: CD006211.
14. Stenholm S, Ferrucci L, Vahtera J, et al. Natural course of frailty components in people who develop frailty syndrome: evidence from two cohort studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*/ 2018; published online Aug 1. doi:10.1093/gerona/gly132.
15. Sandini M, Pinotti E, Persico I, Picone D, Bellelli G, Gianotti L. Systematic review and metaanalysis of frailty as a predictor of morbidity and mortality after major abdominal surgery. *BJS Open*. 2017; 1: 128–37.
16. Ruiz J, Miller AA, Tooze JA, et al. Frailty assessment predicts toxicity during first cycle chemotherapy for advanced lung cancer regardless of chronologic age. *J Geriatr Oncol*. 2019; 10: 48–54.

17. Preston L, Chambers D, Campbell F, Cantrell A, Turner J, Goyder E. What evidence is there for the identification and management of frail older people in the emergency department? A systematic mapping review. NIHR Journals Library. 2018; April.
18. Clegg A, Bates C, Young J, et al. Development and validation of an electronic frailty index using routine primary care electronic health record data. *Age Ageing*. 2016; 45: 353–60.
19. Walston J, Buta B, Xue QL. Frailty screening and interventions: considerations for clinical practice. *Clin Geriatr Med*. 2018; 34: 25–38.
20. Dent E, Lien C, Lim WS, et al. The AsiaPacific clinical practice guidelines for the management of frailty. *J Am Med Dir Assoc*. 2017; 18: 564–75.
21. Pludowski P, Holick MF, Grant WB, Konstantynowicz J, Mascarenhas MR, Haq A, Povoroznyuk V, Balatska N, Barbosa AP, Karonova T. Рекомендації щодо використання вітаміну D. *Семейная медицина*. 2018(1): 36–46.
22. National Institute for Health and Care Excellence. Multimorbidity: clinical assessment and management: NICE guideline. 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng56>.
23. Canadian Frailty Network. How screening for frailty helps. 2018. <http://www.cfnnce.ca/frailtyincanada/howscreeningforfrailtyhelps/>.
24. Ambagtsheer RC, Beilby JJ, Visvanathan R, Dent E, Yu S, BraunackMayer AJ. Should we screen for frailty in primary care settings? A fresh perspective on the frailty evidence base: a narrative review. *Prev Med*. 2019; 119: 63–69.
25. American Geriatrics Society. 2015 Updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015; 63: 2227–46.
26. Thompson W, Lundby C, Graabaek T, et al. Tools for deprescribing in frail older persons and those with limited life expectancy: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2019; 67: 172–80.
27. Клинические рекомендации «Старческая астения» 2018.
28. Vermeiren S. et al. Frailty and the Prediction of Negative Health Outcomes: A Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2016 Dec; 17(12): 1163.e1–1163.e17.
29. Buta, B.J. Frailty assessment instruments: systematic characterization of the uses and contexts of highly — cited instruments / B.J. Buta[et al.] // *Ageing Res. Rev*. 2016; Vol. 26: P. 53–61.
30. Kojima, G. Prevalence of frailty in nursing homes: A systematic review and metaanalysis / G.Kojima // *J. Am. Med. Dir. Assoc*. 2015; Vol.16: 940–945.
31. British Geriatrics Society. Fit for Frailty Consensus best practice guidance for the care of older people living with frailty in community and outpatient settings [Internet]. 2014 Jun. Available from: http://www.bgs.org.uk/campaigns/fff/fff_full.pdf.

ОСОБЛИВОСТІ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ОКРЕМИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ПАЦІЄНТІВ СТАРШИХ ВІКОВИХ ГРУП

ЗАПРОВАЛЬНА О.Є.

1. КОНТРОЛЬ МАСИ ТІЛА

Особливої уваги у літніх пацієнтів вимагає низька маса тіла (індекс маси тіла $< 23 \text{ кг/м}^2$). При зниженні ваги на 5 кг (для осіб з вихідної масою тіла 70 кг і вище) або на 5% від початкової ваги (для осіб з масою тіла нижче 70 кг) за останні 3 місяці, необхідне проведення обстеження для уточнення причини зниження маси тіла і виключення розвитку саркопенії. У старечому віці слід рекомендувати зниження ваги тільки пацієнтам з індексом маси тіла $> 35 \text{ кг/м}^2$. Зниження ваги здійснюється під контролем лікаря. При консультуванні літніх пацієнтів слід попередити про неприпустимість самостійного вибору «особливих» дієт.

2. АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТОНІЯ

Поширеність гіпертонії збільшується з віком, причому вона становить 60% у віці старше 60 років і 75% у віці старше 75 років. Протягом багатьох років похилий вік був перешкодою для лікування гіпертонії через побоювання з приводу потенційної поганої переносимості і навіть шкідливих наслідків зниження артеріального тиску у пацієнтів, у яких механізми, що зберігають гомеостаз артеріального тиску (АТ) і перфузію життєво важливих органів, можуть бути порушені. Однак рандомізовані контрольовані дослідження показали, що у старих (> 65 років) і дуже старих (> 80 років) пацієнтів антигіпертензивне лікування значно знижує ризик захворюваності серцево-судинних захворювань (ССЗ) і смертності від усіх причин. Більше того, було виявлено, що лікування в цілому добре переноситься. Однак у літніх пацієнтів частіше зустрічаються супутні захворювання, такі як ниркова недостатність, атеросклеротичні судинні захворювання і постуральна гіпотензія, які можуть посилюватися ліками, що знижують артеріальний тиск. Літні пацієнти також часто приймають інші ліки, які можуть негативно взаємодіяти з тими, які використовуються для досягнення контролю артеріального тиску. Ще одним важливим попередженням є те, що в рандомізовані клінічні дослідження не включалися пацієнти зі старечою астеною і пацієнти з постуральною гіпотензією, що залишає відкритим питання про користь від зниження АТ на тлі таких супутніх захворювань і зниження тривалості життя.

Таким чином, у літніх пацієнтів із гіпертонічною хворобою лікування викликає більше труднощів, ніж у молодих людей, тому що рішення про лікування гіпертонії має враховувати клінічний стан пацієнта, супутнє лікування і старечу астеною. Проте вік сам по собі ніколи не повинен бути перешкодою для лікування, оскільки високий артеріальний тиск є важливим фактором ризику навіть у самому старшому віці. Крім того, недавнє дослідження когорти літніх пацієнтів із загальної популяції (у тому числі пацієнтів зі старечою астеною) показало, що краще дотримання антигіпертензивного лікування було пов'язане зі зниженим ризиком серцево-судинних подій і смертності, навіть коли вік був > 85 років (у середньому 90 років).

Рекомендовано, щоб пацієнти старшого віку проходили лікування у відповідності до загального алгоритму лікування. У дуже старих пацієнтів доцільно починати лікування з *монотерапії*. У всіх пацієнтів старшого віку, коли використовується комбінована терапія, рекомендовано, щоб це почалося в найнижчих доступних дозах. У всіх пацієнтів похилого віку, і особливо у дуже старих або слабких пацієнтів, слід ретельно відстежувати можливе виникнення постурального

АТ і перевіряти симптоми можливих гіпотензивних епізодів за допомогою добового моніторингу артеріального тиску. Якщо це не потрібно при супутніх захворюваннях, слід уникати петльових діуретиків та альфа-адреноблокаторів через їх зв'язок з небезпечними падіннями. Функцію нирок слід частіше оцінювати для виявлення можливого підвищення рівня креатиніну в сироватці та зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) у результаті пов'язаних з АТ знижень ниркової перфузії. У деяких пацієнтів оптимальне АД може бути вище рекомендованого цільового показника, але слід визнати, що будь-яке зниження артеріального тиску може бути доцільним і пов'язане зі зменшеним ризиком серйозних серцево-судинних подій (особливо інсульту і серцевої недостатності) і смертності.

Не існує єдиних рекомендацій з лікування АГ у пацієнтів старших вікових груп. Цільовий систолічний АТ у літніх пацієнтів без старечої астенії становить 140–150 мм рт. ст. Наявні дані підтверджують призначення антигіпертензивної терапії пацієнтам похилого та старечого віку без старечої астенії і схожість тактики їх ведення з більш молодими пацієнтами з АГ, але з досягненням більш ліберального цільового рівня артеріального тиску. Усім пацієнтам літнього віку з систолічним АТ > 160 мм рт. ст. без старечої астенії слід обов'язково рекомендувати звернення до лікаря для призначення/корекції антигіпертензивної терапії. У літніх пацієнтів <80 років можливе призначення антигіпертензивної терапії при систолічному артеріальному тиску (САТ) більше 140 мм рт. ст. і досягнення цільового рівня САТ <140 мм рт. ст., проте необхідно враховувати індивідуальну переносимість більш низьких значень АТ і клінічний статус. Цільовий АТ у літніх пацієнтів зі старечою астенією визначається лікарем-геріатром на підставі комплексної геріатричної оцінки. Відносно пацієнтів із тяжкою старечою астенією немає даних про те, що антигіпертензивна терапія знижує ризик серцево-судинних результатів, але є дані про її небезпечність щодо підтримки когнітивних функцій і функціональних здібностей пацієнта.

Особливості лікування АГ в осіб похилого та старечого віку:

- Для лікування артеріальної гіпертонії у даної категорії пацієнтів переважне використання дигідропіридинових антагоністів кальцію, тіазидних/тіазидоподібних діуретиків у низьких дозах, блокаторів ренін-ангіотензинової системи. Бета-адреноблокатори призначати тільки при наявності встановлених показань (наприклад, серцева недостатність), **IA**;
- Якщо прийнято рішення про призначення у пацієнта зі старечою астенією антигіпертензивної терапії, рекомендований ретельний контроль на предмет появи ортостатичної гіпотонії, стану когнітивних функцій, падінь, динаміки синдрому старечої астенії, **IA**;
- Рекомендовано оцінювати наявність ортостатичної гіпотонії перед призначенням, після початку антигіпертензивної терапії і при її зміні, **IA**;
- Якщо у пацієнта зі старечою астенією прийняте рішення про призначення антигіпертензивної терапії, як цільовий рівень САТ рекомендований рівень 140–150 мм рт. ст., **II B**;
- У пацієнтів зі старечою астенією рекомендовано починати антигіпертензивну терапію з одного препарату в меншій дозі, переходити до комбінованої терапії тільки при неефективності монотерапії. Не рекомендоване застосування більше 3 антигіпертензивних препаратів, **II B**;
- У пацієнта зі старечою астенією, що одержує антигіпертензивну терапію, при зниженні САД <130 мм рт. ст. або ортостатичній гіпотонії рекомендовано розглянути зменшення інтенсивності антигіпертензивної терапії аж до скасування, **III B**;
- При лікуванні артеріальної гіпертонії у пацієнтів зі старечою астенією рекомендовано прийняття рішення про призначення антигіпертензивної терапії з урахуванням тяжкості старечої астенії, ступеня втрати автономності, функціонального статусу, стану когнітивних функцій, **III C**.

3. ДИСЛІПІДЕМІЯ

Питання про те, чи призначати статини для первинної профілактики у літніх пацієнтів, спірне. У нещодавно проведеному мета-аналізі 28 великих рандомізованих випробувань статинів

дослідники проаналізували дані окремих учасників (14 500 осіб), які були старше 75 років. Медіана тривалості лікування склала 5 років. Було встановлено, що у пацієнтів у віці 75 років і старше без судинних захворювань на початковому рівні (тобто при первинній профілактиці) застосування статинів не давало значного зниження основних судинних подій. Також у всіх пацієнтів у віці 75 років і старше (комбінована як первинна, так і вторинна профілактична популяція) терапія статинами не запобігала смерті, пов'язаній із судинними подіями.

Таким чином, даних на користь призначення статинів із метою первинної профілактики серцево-судинних захворювань пацієнтам 75 років і старше (особливо у віці 80 років і старше), незалежно від наявності старечої астенії, недостатньо. Відносно призначення статинів із метою вторинної профілактики дані досліджень більш переконливі, проте слід приймати рішення про їх призначення з урахуванням загального геріатричного статусу пацієнта, поліморбідності та поліпрагмазії, очікуваної тривалості життя і переваг пацієнта.

З метою вторинної профілактики серцево-судинних захворювань пацієнтам похилого та старечого віку зі старечої астенією рекомендоване призначення статинів за умови відсутності протипоказань і хорошої індивідуальної переносимості. Безпека і несприятливі ефекти статинів, а також їх взаємодія з іншими лікарськими препаратами викликають питання щодо їх застосування у літніх людей. Рекомендовано починати прийом статинів у меншій дозі, якщо є значне ниркове порушення і/або існує ймовірність лікарської взаємодії, а потім титрувати в бік збільшення для досягнення цільових значень холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ).

Особливості лікування дисліпідемії в осіб похилого і старечого віку

- Лікування статинами рекомендоване для літніх людей з атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями таким же чином, як і для більш молодих пацієнтів, **IA**;
- Лікування статинами рекомендоване для первинної профілактики залежно від рівня ризику у літніх людей у віці <75 років, **IA**;
- Можна розглянути можливість призначення статинів для первинної профілактики у літніх людей у віці > 75 років, якщо вони схильні до високого ризику або вище **IIb B**;
- Рекомендоване починати прийом статинів у меншій дозі, якщо є значне порушення функції нирок і/або ймовірність прийому препарату взаємодії, а потім титрувати в бік збільшення для досягнення цілей лікування ЛПНЩ, **IC**.

3. ХРОНІЧНИЙ КОРОНАРНИЙ СИНДРОМ (ХКС)

Літні пацієнти (> 75 років) мають найбільший ризик смертності та захворюваності, пов'язаний з ІХС. У той же час дана група недостатньо представлена в рандомізованих контрольованих дослідженнях і часто не отримує необхідне діагностичне обстеження і лікування в повному обсязі. Крім того, у літніх пацієнтів часто спостерігаються атипові симптоми, які можуть призвести до неправильного діагнозу. Лікування ХКС у літніх людей супроводжується підвищеним ризиком ускладнень як при консервативних, так і при інвазивних стратегіях, таких як кровотечі, ниркова недостатність і неврологічні порушення.

Особливості ведення пацієнтів із ХКС похилого та старечого віку

- Використання стентів із лікарським покриттям рекомендоване у літніх пацієнтів, **IA**;
- Радіальний доступ рекомендований у літніх пацієнтів для зменшення ускладнень кровотечі на місці доступу, **IB**;
- Рекомендовано приділяти особливу увагу побічним ефектам ліків, непереносимості та передозуванню у літніх пацієнтів, **IC**;
- Рекомендовано, щоб рішення з діагностики та реваскуляризації ґрунтувалися на симптомах, ступені ішемії, наявності старечої астенії, очікуваної тривалості життя і наявності супутніх захворювань, **IC**.

4. ЛІКУВАННЯ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Для лікування серцевої недостатності у пацієнтів зі старечою астеною рекомендована участь мультидисциплінарної команди і використання доменного підходу, що враховує клінічний, функціональний, когнітивний і соціальний статус пацієнта.

- При лікуванні серцевої недостатності зі зниженою фракцією у пацієнтів зі старечою астеною не рекомендоване скасування інгібіторів АПФ і бета-блокаторів, **IA**.

5. ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

Існуючі рекомендації з ведення цукрового діабету в літніх осіб у даний час розрізнені та суперечливі. Однак усі наявні дані підтримують більш ліберальні цільові рівні глікемії порівнянно з молодими пацієнтами. Мета лікування літніх хворих на цукровий діабет залежить не тільки від середньої очікуваної тривалості життя хворого, але і від стану серцево-судинної системи, ризику гіпоглікемічних станів, збереження когнітивних функцій і здатності проводити регулярний самоконтроль глікемії.

У пацієнтів похилого та старечого віку з цукровим діабетом незалежно від наявності синдрому старечої астеної при відсутності тяжких ускладнень цукрового діабету та/або ризику тяжкої гіпоглікемії рекомендований цільовий рівень HbA1c становить <7,5%. При тяжких ускладненнях цукрового діабету і/або ризику тяжкої гіпоглікемії цільовий рівень HbA1c складає <8,0%.

При виборі пероральної цукрознижувальної терапії слід урахувувати мінімальний ризик гіпоглікемії, відсутність нефро-, гепато- і кардіотоксичності, відсутність взаємодії з іншими препаратами і зручність застосування як для самого пацієнта, так і для родичів або персоналу.

Як препарати першої лінії, найбільш безпечні щодо розвитку гіпоглікемії і можливості застосування при будь-якій стадії хронічної хвороби нирок, рекомендовані:

- бігуаніди — *метформін*;
- інгібітори дипептидилпептидази (ДПП-4) — *алогліптин, вілдагліптин, лінагліптин, саксагліптин, сітагліптин*;
- агоністи рецепторів глюкагоноподобного пептиду 1 типу (аГПП-1) — *ексенатид, ліраглутид, ліксенатид, дулаглутид*.

Препарати сульфонілсечовини літнім хворим слід призначати з обережністю через збільшення ризику гіпоглікемії при старінні. Глібенкламід не рекомендований особам старше 60 років.

Препарати групи інгібіторів натрій-залежного котранспортера глюкози 2 типу (SGLT2) (*канагліфлозин і дапагліфлозин*) застосовуються з обережністю, їх також не слід комбінувати з діуретиками внаслідок небезпеки розвитку гіповолемії і ортостатичної гіпотонії.

Тіазолідиндіони (*розиглітазон, піоглітазон*) не показані пацієнтам похилого та старечого віку.

Схеми інсулінотерапії у літніх пацієнтів у цілому не відрізняються від схем, запропонованих для пацієнтів більш молодого віку. Однак слід пам'ятати, що літнім пацієнтам починати інсулінотерапію слід з базальних інсулінів або комбінованих препаратів (готових сумішей інсулінів та готової комбінації аналогів інсуліну). Інтенсивна інсулінотерапія можлива тільки при збереженні когнітивних функцій літнього пацієнта, після навчання основним правилам інсулінотерапії і самоконтролю рівня глікемії.

АНТИТРОМБОТИЧНА ТЕРАПІЯ

Антиагрегантна терапія

Для первинної профілактики застосування антиагрегантної терапії в осіб похилого та старечого віку не показано I A

Застосування антиагрегантів для вторинної профілактики серцево-судинних захворювань в осіб похилого та старечого віку

- Для вторинної профілактики ССЗ у пацієнтів із синдромом старечої астеної рекомендований тривалий прийом низьких (75–100 мг/добу) доз ацетилсаліцилової кислоти (АСК) при відсутності індивідуальної непереносимості, активної кровотечі або попереднього внутрішньочерепного крововиливу, а також за умови контрольованої АГ. При непереносимості АСК може бути рекомендована монотерапія клопідогрелем (75 мг/добу), **IA**;

- Подвійна антитромбоцитарна терапія (ДАТТ), що включає АСК (75–100 мг/добу) і клопідогрель (75 мг/добу), рекомендована при гострому коронарному синдромі (ГКС) і/або після черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) незалежно від віку, включаючи пацієнтів зі старечою астенією, **IA**;
- Тривалість ДАТТ у хворих ГКС (у поєднанні з ЧКВ або без ЧКВ) становить 12 місяців; у хворих на стабільну ІХС при плановому ЧКВ залежить від типу імплантованого стента (1–6 місяців). При ГКС і високому ризику кровотечі клопідогрель краще, ніж прасугрель або тікагрелор. Навантажувальна доза клопідогрелю при тромболітичній терапії не рекомендована у пацієнтів ≥ 75 років незалежно від наявності синдрому старечої астенії. Літнім пацієнтам з синдром старечої астенії і ГКС тікагрелор може бути призначений без корекції дози незалежно від наявності синдрому старечої астенії, **IA**;
- Використання інгібіторів рецепторів IIb/IIIa в осіб ≥ 70 років не рекомендоване через високий ризик кровотечі незалежно від наявності старечої астенії **IA**.

Антикоагулянтна терапія

- Пацієнтам із синдромом старечої астенії при неклапанній фібриляції передсердь (ФП) рекомендоване призначення оральних антикоагулянтів з метою профілактики інсульту і венозних тромбоемболічних ускладнень, **IA**;
- Літнім пацієнтам з неклапанною ФП і кліренсі креатиніну (КК) > 30 мл/хв бажаніше призначати оральні антикоагулянти (ОАК), ніж варфарин. Дози ОАК залежать від віку та функції нирок;
- При призначенні ОАК слід регулярно контролювати функцію нирок;
- Апіксабан і ривароксабан не рекомендовані при КК < 15 мл/хв, дабігатрану етексилат — при КК < 30 мл/хв. При порушенні функції нирок (КК < 30 мл/хв) препаратом вибору є варфарин.
- У літніх пацієнтів зі старечою астенією і з тяжким порушенням функції нирок (КК < 15 мл/хв) нефракціонований гепарин є препаратом вибору серед парентеральних антикоагулянтів, **IA**;
- При використанні варфарину в літніх пацієнтів можуть знадобитися більш низькі дози для досягнення цільових значень міжнародного нормалізаційного відношення (МНВ) і більш частий контроль МНВ. Цільові значення МНВ при лікуванні варфарином складають 2,0–3,0 (усі свідчення, за винятком профілактики тромбоемболій у хворих зі штучними клапанами серця) незалежно від віку. При лікуванні венозних тромбоемболічних ускладнень корекції дози ОАК залежно від віку не потрібна.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Calvani R, Miccheli A, Landi F, et al. Current nutritional recommendations and novel dietary strategies to manage sarcopenia. *J Frailty Aging*. 2013; 2(1): 38–53.
2. Normandin E., Houston D.K., Nicklas B.J. Caloric restriction for treatment of geriatric obesity: Do the benefits outweigh the risks? // *Current Nutrition Reports*. 2015. Vol. 4 (2): 143–155.
3. Freiburger E., Goisser S., Porzel S. et al. Sarcopenicobesity and complex interventions with nutrition and exercise in community-dwelling older persons — a narrative review // *Clinical Interventions in Aging*. 2015.
4. Ng TP, Feng L, Nyunt MS et al. Nutritional, physical, cognitive, and combination interventions and frailty reversal among older adults: a randomized controlled trial. *Am J Med*. 2015; 128: 1225–36.
5. Hajjar E.R., Gray S.L., Slattum P.W., Starner C.I. et al. Geriatrics. In: DiPiro J.T., Talbert R.L., Yee G.C., Matzke G.R. et al. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. 9th ed. McGraw-Hill Education. 2014; 107–118.
6. Wallace M. Medication Usage. In: Wallace M. *Essentials of Gerontological Nursing*. Springer Publishing Company. 2008; 175–194.
7. Hulisz D. Drug Therapy Management Series: Geriatric Disorders <https://lms.rn.com/getpdf.php/2055.pdf> (2014).
8. Фармакотерапия у лиц пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации. Москва, 2017. 92 с.
9. Naples J.G., Handler S.M., Maher R.L. et al. *Geriatric Pharmacotherapy and Polypharmacy*.

10. In: Fillit H.M., Rockwood K., Young J.B. Brocklehurst's Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology. 8th ed. Elsevier. 2017; 849–854.
11. Леонова М.В., Алимова Э.Э. Клиническая фармакология в гериатрии // Клиническая геронтология. 2018. №7–8. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskaya-farmakologiya-v-geriatrii-1>.
12. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr.* 2017;17(1):230. Published. 2017; Oct 10. doi:10.1186/s12877-017-0621-2.
13. Scottish Government Model of Care Polypharmacy Working Group et al. Polypharmacy guidance // Quality and Efficiency Support team & Scottish Government Health and Social Care Directorates, NHS Scotland. 2015.
14. Scottish Government Polypharmacy Model of Care Group. Polypharmacy Guidance, Realistic Prescribing 3rd Edition, 2018. Scottish Government <https://www.therapeutics.scot.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/09/Polypharmacy-Guidance-2018.pdf>.
15. Hanlon J.T., Schmader K.E. Medication Appropriateness Index at 20: where it started, where it has been and where it may be going. *Drugs Aging.* 2013; 30(11): 1–8.
16. Screening Tool of Older Persons' Potentially Inappropriate Prescriptions / Screening Tool to Alert to Right Treatment), 2008.
17. Hill-Taylor, B., Walsh, K.A., Stewart, S., Hayden, J., Byrne, S. and Sketris, I.S. (2016), Effectiveness of the STOPP/START (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions/Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment) criteria: systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *J Clin Pharm Ther*, 41: 158–169. doi:10.1111/jcpt.12372].
18. American Geriatrics Society. Beers criteria update expert panel. American Geriatrics Society updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2015; 3: 2227–2246.
19. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*, 67: 674–694. doi:10.1111/jgs.15767.
20. Pavlichenko S.N., Leonova M.V., Upnitskiy A.A. Aspects of pharmacotherapy in elderly patients with multimorbidity: Beers criteria. *General Medicine.* 2017; 2: 18–26] (In Russ.).
21. Onder G, Petrovic M, Tangiisuran B, et al. Development and Validation of a Score to Assess Risk of Adverse Drug Reactions Among In-Hospital Patients 65 Years or Older: The GerontoNet ADR Risk Score. *Arch Intern Med.* 2010;170(13):1142–1148. doi:10.1001/archinternmed.2010.153.
22. Petrovic, M., Tangiisuran, B., Rajkumar, C. et al. *Drugs Aging* (2017) 34: 135. <https://doi.org/10.1007/s40266-016-0428-4>.
23. Corrao G, Rea F, Monzio Compagnoni M, Merlino L, Mancina G. Protective effects of antihypertensive treatment in patients aged 85 years or older. *J.Hypertens* 2017;35:1432–1441.
24. ESC Scientific Document Group, 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH), *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 33, 01 September 2018, Pages 3021–3104, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.
25. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: A meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet* 2019 Feb 2; 393: 407. ([https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31942-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31942-1)).
26. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. ESC Scientific Document Group, 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS), *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 1, 1 January 2020, 111–188.
27. Recommendations for the treatment of dyslipidaemias in older people (aged > 65 years) *Eur Heart J.* 2020 Jan 1; 41(1): 111–188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
28. ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 3, 14 January 2020: 407–477, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>.

УДК: 616.1/4-036.12-06

К63 Коморбідність неінфекційних захворювань: керівництво для лікарів / за редакцією Г.Д. Фадєєнко, О.В. Колеснікової. — Харків, 2020. — 212 с.

Наукове видання

КОМОРБІДНІСТЬ НЕІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Керівництво для лікарів

Автор ідеї — д. мед. наук, професор Фадєєнко Г.Д.

Відповідальний редактор — д. мед. наук, професор Колеснікова О.В.

Укладачі: д. мед. наук Гріднев О.Є., д. мед. наук Запровальна О.Є., д. мед. наук Ісаєва Г.С.,
д. мед. наук, професор Коваль С.М., д. мед. наук, професор Колеснікова О.В.,
д. мед. наук, професор Копиця М.П., д. мед. наук, професор Крахмалова О.О.,
д. мед. наук Несен А.О., д. мед. наук Рудик Ю.С., д. мед. наук Серік С.А.,
д. мед. наук, професор Топчій І.І., д. мед. наук, професор Фадєєнко Г.Д.,
д. мед. наук Чернишов В.А., д. мед. наук Шалімова Г.С.

Дизайн та комп'ютерне верстання — Целуйко О.В.

Формат 62*86/8.

Ум. друк. арк. 0000

Тираж 200 прим. Зам. №0000

Видавець і виготовлювач:

Видавництво ТОВ «Дім Реклами»

61010, г. Харків, пр. Гагаріна, 10/1

Свідоцтво про реєстрацію суб'єкта видавничої справи

ДК №4822 від 19.12.2014