

«ЛІКИ УКРАЇНИ»

№ 9–10 (275–276) 2023

Науково-практичний журнал для лікарів та провізорів. Заснований у 1996 р.

Виходить 10 разів на рік

Головний редактор: Барна О. М.**Редакційна рада**

Бабак О. Я., Базилевич А. Я., Барна О. М., Бенца Т. М., Біловол О. М., Ветютнева Н. О., Вороненко Ю. В., Гойда Н. Г., Головач І. Ю., Господарський І. Я., Дуда О. К., Жарінов О. Й., Журавльова Л. В., Заболотний Д. І., Зіменковський Б. С., Зозуля І. С., Іванов Д. Д., Колесник Т. В., Кузнецова С. М., Лизогуб В. Г., Маньковський Б. М., Медведь В. І., Павлишин Г. А., Селюк М. М., Скибчик В. А., Тронько М. Д., Фадеєнко Г. Д., Феценко Ю. І., Целуйко В. Й., Шунько Є. Є., Ягенський А. В., Алієва Е. (Азербайджан), Гіоргадзе О. Р. (Грузія), Гольдман Р. (США), Давидович Н. (Канада), Данилкова Н. (США), Зіммет П. (Австралія), Круду Д. (Молдова), Сакалош В. (Італія), Сегал П. (Ізраїль), Сливка Ю. (США), Сміт П. (США), Хертоге Т. (Бельгія), Грехем Я. (Ірландія), Чатурведи А. (Індія)

Видається за наукової підтримки Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України, Національного медичного університету імені О. О. Богомольця

Журнал «Ліки України» включений до міжнародних наукометричних та спеціалізованих баз даних: Index Copernicus (Польща), Google Scholar, Загальнодержавної реферативної бази даних «Україніка наукова», УРЖ «Джерело»

Журнал «Ліки України» є науковим фаховим виданням з медичних і фармацевтичних наук з 09.06.1999 р.

Рекомендовано Вченою радою Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України

Передплатний індекс 40543

Засновник і видавець: ТОВ «Медікс Груп»

Свідоцтво про державну реєстрацію КВ №20786-10586ПР від 13.06.2014 року, видане Міністерством юстиції України

Наклад 12 000 прим. Ціна договірна

Підписано до друку: 14.12.2023 р.

Адреса редакції та видавця: 03035, м. Київ, вул. Митрополита Василя Липківського, буд. 45, тел. (044) 246-09-60, 246-09-61
e-mail: info@health-medix.com, www.lu-journal.com.ua

Віддруковано в ТОВ «Друкарня «Літера»: 04119, Київ, вул. Сім'ї Хохлових, 8-А.

© – матеріал, що публікується на правах реклами.

Відповідальність за достовірність, зміст і орфографію рекламних матеріалів несе рекламодавець. Матеріали друкуються мовою оригіналу (українською, англійською).

Редакція не завжди поділяє думки авторів публікацій.

① – Інформація для лікарів та фармацевтів. Підлягає розповсюдженню на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Передрук або інше відтворення в будь-якій формі в цілому або частково статей, ілюстрацій, рекламних або інших матеріалів дозволено лише за письмової згоди редакції та з посиланням на джерело і дотриманням вимог законодавства.

Начальник видавничого відділу: Корост Я.

Випусковий редактор: Мотрук Д.

Дизайн і верстка: ТОВ «Медікс Груп»

Розповсюдження: ТОВ «Медікс Груп»

© «ЛІКИ УКРАЇНИ», 2023

© ТОВ «МЕДІКС Груп», 2023

Київ, ТОВ «Медікс Груп», 2023



ISSN 1997-9894

«MEDICINES OF UKRAINE»

№ 9–10 (275–276) 2023

Scientific and practical journal for physicians and pharmacutists. Founded in 1996

Is published 10 times a year



Chief editor: Barna O. M.

Editorial Council

Babak O. J., Basilevich A. Ya., Barna O. M., Bentsa T. M., Bilovol O. M., Vetutneva N. O., Voronenko Ju. V., Hoida N. H., Golovach I. Yu., Gospodarsky I. Ya., Duda O. K., Zharinov O. Y., Zhuravliova L. V., Zabolotnyi D. I., Zimenkovskiy B. S., Zozulia I. S., Ivanov D. D., Kolesnyk T.V., Kuznetsova S. M., Lyzogub V. G., Mankovskiy B. M., Medved V. I., Pavlyshyn G. A., Selyuk M. M., Skybchuk V. A., Tronko M. D., Fadiyenko H. D., Feschchenko Yu. I., Tseluiko V. J., Shapovalov V. V., Shunko Je. Je., Alieva E. (Azerbaijan), Giorgadze E. R. (Georgia), Robert Goldman (USA), Davydovych N. (Canada), Danylkova N. (USA), Paul Zimmet (Australia), Crudu D. (Moldova), Sakalosh V. (Italy), Segal P. (Israel), Slyvka Y. (USA), Smith P. (USA), Hertoge T. (Belgium), Ian Graham (Ireland), Anoop Chaturvedi (India)

Is published with the scientific assistance of P.L. Shupik National University of Health of Ukraine Ministry of health of Ukraine, O. O. Bogomolets National Medical University

The journal «Medicine of Ukraine» is included in the international scientometric and specialized databases: Index Copernicus (Poland), National referral database «Ukraine Science», URZH «Source»

«Medicine of Ukraine» journal is a scientific specialized publication of medical and pharmaceutical sciences since 09.06.1999

Is recommended by Scientific Council of P. L. Shupik University of Health of Ukraine Ministry of health of Ukraine

Prepay index 40543

Founder and publisher: LLC «Medix Group»

Certificate of state registration of a legal entity KV №20786-10586PR of 13.06.2014 given by Ministry of Justice of Ukraine

Circulation 12 000 issues. Negotiated price

Date of going to print 14.12.2023

Editorial office and publisher address: 03035, # 45, Metropolitan Vasyl Lipkovsky, Kyiv. Tel.: (044) 246-09-60, 246-09-61

E-mail: info@health-medix.com. www.lu-journal.com.ua

Published in LLC«Drukarnia«Litera» 04119, 8-A Simyi Khohlovykh str., Kyiv

© – sponsored features

Advertiser is responsible for accuracy, content, and spelling of promotional material. Articles are published in the original language (Ukrainian, English). Editorial board does not always share the opinions of the authors of articles.

① – Information for physicians and pharmacists. Is to be distributed at specialized seminars, conferences and symposia on medical subjects. May not be reproduced in any form in whole or in part, including articles, illustrations, advertisements or other materials without express written permission from the editorial board, only with reference and compliance with legislation.

Head of the publications department: Ya. Korost

Production editor: D. Motruk

Design and layout: LLC «Medix Group»

Distribution: LLC «Medix Group»

© «Medicines of Ukraine», 2023

© LLC «MEDIX Group», 2023

KYIV, LLC «MEDIX Group», 2023

Зміст

СТАНДАРТИ ЛІКУВАННЯ

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ГЛІКЕМІЇ:
СТАНДАРТИ ДОПОМОГИ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ – 2023 5

СТАНДАРТИ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ
«ВТОРИННА ПРОФІЛАКТИКА ІНСУЛЬТУ»..... 12

ЛЕКЦІЇ, ОГЛЯДИ

ЗАСТОСУВАННЯ РЕГЕНЕРАТИВНОЇ МЕДИЦИНИ
ПРИ ЛІКУВАННІ ЗАХВОРЮВАНЬ ТЕРАПЕВТИЧНОГО ПРОФІЛЮ
О. М. Барна, Я. В. Корост, О. О. Погребняк, В. О. Малеева..... 28

КЛІНІЧНІ РОЗДУМИ – КОМБІНОВАНА ТЕРАПІЯ
АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ БЕТА-БЛОКАТОРАМИ
З ДИГІДРОПІРИДИНОВИМИ АНТАГОНІСТАМИ КАЛЬЦІЮ
П. О. Лазарев..... 31

ДИСТАНЦІЙНЕ НАВЧАННЯ

СТАНИ МІОКАРДА ПРИ ІШЕМІЇ
Л. М. Яковлева..... 34

ТЕСТОВІ ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ 40

ОФІЦІЙНІ СТОРІНКИ, НОВИНИ, КОМЕНТАРІ

СВІТЛІЙ ПАМ'ЯТІ ДОКТОРА МЕДИЧНИХ НАУК,
ПРОФЕСОРА САВУЛИ МАРІЇ МИХАЙЛІВНИ (НЕКРОЛОГ)..... 42

Contents

STANDARDS OF CARE

PHARMACOLOGICAL APPROACHES TO THE TREATMENT
OF GLYCEMIA: DIABETES CARE STANDARDS - 2023..... 5

STANDARDS OF MEDICAL CARE
«SECONDARY PREVENTION OF STROKE»..... 12

LECTURES, REVIEWS

APPLICATION OF REGENERATIVE MEDICINE IN THE TREATMENT
OF DISEASES OF A THERAPEUTIC PROFILE
O. M. Barna, Y. V. Korost, O. O. Pogrebniak, V. O. Maleeva..... 28

CLINICAL REFLECTIONS – COMBINED THERAPY
OF ARTERIAL HYPERTENSION WITH BETA-BLOCKERS
AND DIHYDROPYRIDINE CALCIUM ANTAGONISTS
P. O. Lazarev 31

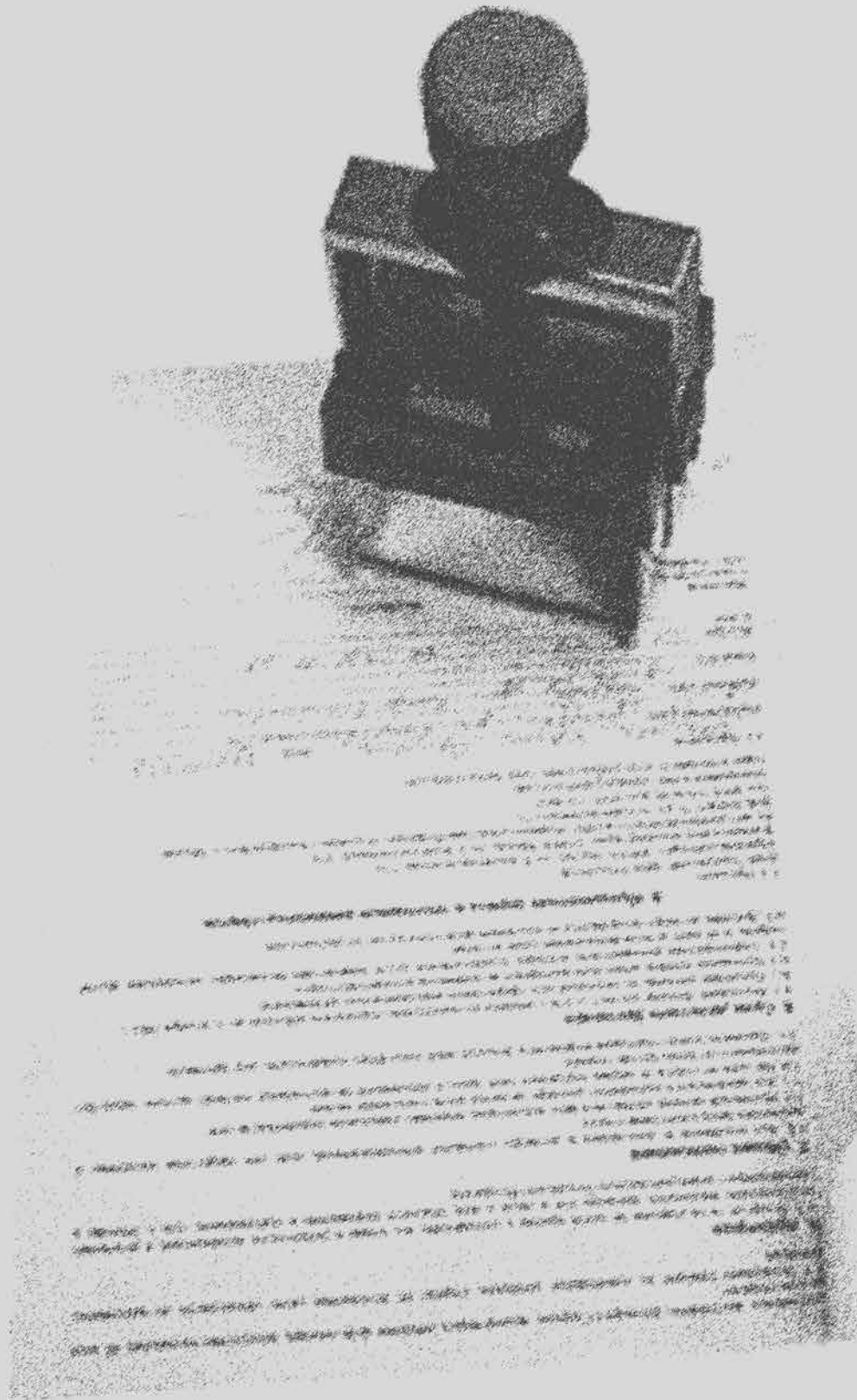
CONTINUING MEDICAL EDUCATION (CME)

CONDITIONS OF THE MYOCARDIUM DURING ISCHEMIA
L. M. Yakovleva 34

TEST TASKS FOR SELF-CONTROL 40

OFFICIAL PAGES, NEWS, COMMENTS

IN MEMORY OF DOCTOR OF MEDICAL SCIENCES,
PROFESSOR SAVULA MARIA MYKHAILIVNA (OBITUARY)..... 42



Стандарти лікування

Фармакологічні підходи до лікування глікемії: стандарти допомоги при цукровому діабеті – 2023

«Стандарти лікування діабету» Американської діабетичної асоціації (ADA) включають поточні клінічні практичні рекомендації ADA і дають інформацію про компоненти лікування діабету, загальні цілі лікування та лікувальні настанови, а також інструменти для оцінки якості медичної допомоги. Члени Комітету – з Професійної практики ADA, міждисциплінарного експертного комітету, відповідають за щорічне (або частіше, за необхідності) оновлення Стандартів лікування. Для ознайомлення з детальним описом стандартів, заявами і звітами ADA, а також із системою доказових практичних рекомендацій ADA для клінічної практики, та повним списком членів Комітету з професійної практики див. Вступ та Методологія. Читачі, які бажають прокоментувати Стандарти лікування, можуть зробити це на сайті professional.diabetes.org/SOC.

Продовження. Початок в №8 (274) 2023р.

Вибір цукрознижувальної терапії

Здоровий спосіб життя, самоконтроль цукрового діабету, навчання та підтримка, підтримка уникнення клінічної інертності, а також соціальні детермінанти здоров'я повинні враховуватися при цукрознижувальному лікуванні діабету 2-го типу. Фармакологічна терапія повинна враховувати персонально-орієнтовані фактори лікування, в тому числі супутні захворювання та цілі лікування. Фармакотерапію слід починати з моменту, коли діабет 2-го типу діагностовано, за винятком випадків наявності протипоказань. Необхідно застосовувати фармакологічні підходи, що забезпечують ефективність досягнення цілей лікування, такі як метформін або інші препарати, у тому числі комбіновану терапію, що забезпечують адекватну ефективність для досягнення та підтримання цілей лікування [45]. У дорослих з цукровим діабетом 2-го типу та встановленим/високим ризиком атеросклеротичних серцево-судинних захворювань (ASCVD), серцевою недостатністю (CH) та/або хронічним захворюванням нирок (ХЗН), схема лікування повинна включати засоби, що знижують серцево-нирковий ризик (див. рис. 9.3, табл. 9.2, розд. 10, «Серцево-судинні захворювання, Управління захворюваннями та ризиками» та Розділ 11 «Хронічна хвороба нирок і управління ризиками»). Необхідно розглянути фармакологічні підходи, що забезпечують ефективність досягнення цілей лікування, наприклад метформін або інші препарати, включаючи комбіновану терапію, які забезпечують адекватну ефективність для досягнення і підтримання цілей лікування (рис. 9.3 і табл. 9.2). Загалом, підходи з вищою ефективністю мають більшу ймовірність досягнення глікемічних цілей, особливо нижченаведені препарати, що вважаються дуже високоефективними для зниження рівня глюкози: GLP-1 RAs дулаглютид (високі дози) і семаглутид, інгібітор шлункового пептиду (GIP) і GLP-1 RA тирзепатид, інсулін, комбінована пероральна терапія та комбінована ін'єкційна терапія.

Контроль ваги є впливовим компонентом цукрознижувального лікування при цукровому діабеті 2-го типу [45, 46]. Схема цукрознижувальної терапії повинна враховувати підходи, які підтримують цілі управління масою тіла та мають дуже високу ефективність для зниження маси тіла, яка спостерігалась при застосуванні семаглутиду та тирзепатиду (рис. 9.3 і табл. 9.2) [45].

Метформін є ефективним і безпечним препаратом, що коштує недорого і може знизити ризик серцево-судинних подій та смерті [47]. Метформін доступний у формі з негайним вивільненням для прийому двічі на день або у вигляді препарату пролонгованого вивільнення, який можна приймати один раз на день. Порівняно з похідними сульфонілсечовини, метформін, як препарат першої лінії, сприятливо впливає на А1С, масу тіла та серцево-судинну смертність [48].

Основними побічними ефектами метформіну є шлунково-кишкова непереносимість через здуття живота, дискомфорт у животі та діарею; їх можна пом'якшити поступовим титруванням дози. Препарат виводиться шляхом ниркової фільтрації та його дуже високі рівні в циркуляції (наприклад, в результаті передозування або при гострій нирковій недостатності) супроводжувались ознаками лактоацидозу. Проте виникнення цього ускладнення зараз визнано дуже рідкісним, і метформін може застосовуватися у пацієнтів зі зниженою очікуваною ШКФ; FDA переглянула маркування для метформіну, щоб відобразити його безпеку для людей з ШКФ ≥ 30 мл/хв/1,73 м² [49]. Рандомізовані дослідження підтвердили попередні спостереження того, що використання метформіну пов'язане з дефіцитом вітаміну В12 і погіршенням симптомів нейропатії [50]. Ці дані збігаються зі звітом Дослідження Результатів Програми Профілактики Діабету (DPPOS), що пропонує періодичне визначення рівнів вітаміну В12 [51] (див. Розділ 3, «Профілактика або відстрочка діабету 2-го типу та супутніх захворювань»).

Коли рівень А1С становить $\geq 1,5$ % (12,5 ммоль/моль) вище цільового рівня глікемії (див. Розділ 6, «Глікемічні цілі» для відповідних цілей), багатьом пацієнтам знадобиться подвійна комбінована терапія або більш потужний цукрознижувальний засіб для досягнення і підтримання їх цільового рівня А1С [45, 52] (рис. 9.3 і табл. 9.2). Інсулін має перевагу в ефективності перед іншими препаратами, тому він повинен бути компонентом будь-якої комбінованої схеми, особливо при тяжкій гіперглікемії та наявності катаболічних ознак (втрата ваги, гіпертригліцеридемія, кетоз). Поширеною практикою є початок введення інсуліну у людей, з рівнем глюкози в крові ≥ 300 мг/дл (16,7 ммоль/л) або А1С > 10 % (86 ммоль/моль), або якщо у людини є симптоми гіперглікемії (тобто поліурія або полідипсія) або ознаки катаболізму (втрата ваги) (рис. 9.4). Коли токсичність глюкози зникає, часто стає можливим спрощення режиму лікування та/або зміна на неінсулінові препарати. Однак, є докази того, що у людей із неконтрольованою гіперглікемією при діабеті 2-го типу також може бути ефективним лікування сульфонілсечовиною [53].

Таблиця 9.2. Засоби для зниження рівня глюкози, зведена характеристика

Препарат	Ефективність	Глюкозопонижувальний ефект	Зміна маси тіла	CV ефекти		прогресія ДХН	Вплив на нирки	Оральний/ПШ	Вартість	Клінічні аспекти
				вплив на МАСЕ	SN					
Метформін	Висока	Ні	Нейтральний (потенційно незначне зниження)	Потенційна користь	Нейтральний	Нейтральний	<ul style="list-style-type: none"> Протипроліферативний при ШКФ <30 мл/хв/1.73 м². 	Оральний	Низька	<ul style="list-style-type: none"> Часті шлунково-кишкові побічні ефекти; для послаблення ШК побічних ефектів застосуйте повільне титрування дози; прийом препаратів із повільним вивільненням речовини, а не разом із їжею Потенційно дефіцит вітаміну В12; моніторинг з регулярними інтервалами
SGTZ інгібітори	Від середньої до високої	Ні	Зниження (середній ступінь)	Користь: канагліфлозин, емпагліфлозин	Користь: канагліфлозин, емпагліфлозин, ертугліфлозин	Користь: канагліфлозин, дапагліфлозин, емпагліфлозин	<ul style="list-style-type: none"> Див. Інструкцію для визначення ниркових доз для індивідуальних препаратів Немає корисних ефектів дозування Цукрознижувальний ефект менший для SGLT2 інгібіторів при нижчій ШКФ 	Оральний	Висока	<ul style="list-style-type: none"> Ризик ДКА; рідко при ЦД2 типу, зупинити прийом, оцінити стан і швидко лікувати при підозрі; пам'ятайте про фактори ризику і клінічні варіанти (включно з еуліміємією ДКА); припинити перед плановим хірургічним втручанням (за 3–4 дні); при критичному захворюванні, або під час довготривалої госпіталізації Підвищений ризик мікотичної інфекції геніталій Некротизуючий фасцит промежани (гангрена форне), виникає рідко, у випадку підозри почати лікування якомога швидше Увага до статусу об'єму рідини, контроль артеріального тиску; відкоректувати інші препарати, що впливають на об'єм рідини в організмі
GLP-1 RA	Від високої до дуже високої	Ні	Зниження (від середнього до дуже сильного) Нейтральний: Екзенатид один раз на тиждень, ліксенатид	Користь: Дулаглотид, Ліраглотид, Семалготид (ПШ)	Нейтральний	Користь для ниркових кінцевих точок в CVOT, за рахунок альбумінури: Дулаглотид, Ліраглотид, Семалготид (ПШ)	<ul style="list-style-type: none"> Див. Інструкцію для визначення ниркових доз для індивідуальних препаратів Немає корисних ефектів дозування Моніторинг функції нирок при початку прийому або при збільшенні дози у пацієнтів з ураженнями нирок, можливі важкі шлунково-кишкові реакції 	ПШ; Оральний (семалготид)	Висока	<ul style="list-style-type: none"> Ризик тиреоїдних С-клітинних пухлин у гризунів; значимість для людей не визначена Консультація пацієнтів стосовно можливих ШК побічних ефектів та їх типової тимчасової природи; надання поради щодо дитячих змін для пом'якшення ШК побічних ефектів (зменшення об'єму спожитої їжі, розумне споживання (наприклад, припинити їсти при настанні насичення), зменшення споживання жирної або гострої їжі спеціями їжі), повільніше титрування дози для пацієнтів із ШК проблемами Пакреатит спостерігався у клінічних дослідженнях, однак його причини не були підтверджені. Припинити прийом препаратів у випадку підозри на панкреатит. Обстежити на предмет хворочкоякої хвороби у випадку підозри на холелітаз або холецистит
GIP та GLP-1 RA	Дуже висока	Ні	Зниження (дуже сильне)	Досліджується	Досліджується	Досліджується	<ul style="list-style-type: none"> Див. Інструкцію для визначення ниркових доз Корегування дози не потрібне Моніторинг функції нирок при початку прийому або при збільшенні дози у пацієнтів з ураженнями нирок, можливі важкі шлунково-кишкові реакції 	ПШ	Висока	<ul style="list-style-type: none"> Ризик тиреоїдних С-клітинних пухлин у гризунів; значимість для людей не визначена Консультація пацієнтів стосовно можливих ШК побічних ефектів та їх типової тимчасової природи; надання поради щодо дитячих змін для пом'якшення ШК побічних ефектів (зменшення об'єму спожитої їжі, розумне споживання (наприклад, припинити їсти при настанні насичення), зменшення споживання жирної або гострої їжі спеціями їжі), повільніше титрування дози для пацієнтів із ШК проблемами Пакреатит спостерігався у клінічних дослідженнях, однак його причини не були підтверджені. Припинити прийом препаратів у випадку підозри на панкреатит. Обстежити на предмет хворочкоякої хвороби у випадку підозри на холелітаз або холецистит
ДПП-4 інгібітори	Середня	Ні	Нейтральний	Нейтральний	Нейтральний (потенційний ризик, саксаріллін)	Нейтральний	<ul style="list-style-type: none"> Потребує ниркових корегувань доз (саксаріллін, саксаріллін, алоліптин); може застосовуватись при ураженні нирок Корегування дози не потрібне для лінагліптину 	Оральний	Висока	<ul style="list-style-type: none"> Пакреатит спостерігався у клінічних дослідженнях, однак його причини не були підтверджені. Припинити прийом препаратів у випадку підозри на панкреатит. Біль у суглобах Бульозний пемфігоїд (постмаркетингові дослідження); припинити прийом при наявності підозри
Тіазолідінони	Висока	Ні	Збільшення	Потенційна користь: Полігтазон	Підвищений ризик	Нейтральний	<ul style="list-style-type: none"> Застійна СН (полігтазон, розагітазон) Застійна рідина (набрех, СН) Позитивний ефект при неалкогольному стеатогепатиті (NASH) Ризик переломів кісток Збільшення маси тіла: розгляньте зменшення дози для зменшення набору маси тіла та набравів 	Оральний	Низька	<ul style="list-style-type: none"> Застійна СН (полігтазон, розагітазон) Застійна рідина (набрех, СН) Позитивний ефект при неалкогольному стеатогепатиті (NASH) Ризик переломів кісток Збільшення маси тіла: розгляньте зменшення дози для зменшення набору маси тіла та набравів
Сульфонілсечовина (2 покоління)	Висока	Так	Збільшення	Нейтральний	Нейтральний	Нейтральний	<ul style="list-style-type: none"> Глібурид; зазвичай не рекомендується при ХЗН Плутинид та гліметілад; починайте лікування обережно щодо уникнення гіпоглікемії 	Оральний	Низька	<ul style="list-style-type: none"> Обстежити на предмет хворочкоякої хвороби у випадку підозри на холелітаз або холецистит Пакреатит спостерігався у клінічних дослідженнях, однак його причини не були підтверджені. Припинити прийом препаратів у випадку підозри на панкреатит. Біль у суглобах Бульозний пемфігоїд (постмаркетингові дослідження); припинити прийом при наявності підозри
Інсулін (людський аналог)	Від високої до дуже високої	Так	Збільшення	Нейтральний	Нейтральний	Нейтральний	<ul style="list-style-type: none"> Проби зникли ШКФ потрібні нижчі дози інсуліну; титрувати в залежності від клінічної відповіді 	ПШ; інгаляційний ПШ	Низька (ПШ) Висока	<ul style="list-style-type: none"> Реакції в місці ін'єкції Підвищений ризик гіпоглікемії при прийомі людського інсуліну (NPH або пре-мікс препаратів) у порівнянні з аналогами

CV, серцево-судинна; CVOT, дослідження серцево-судинних результатів; ДКА, діабетична хвороба; ДХН, діабетичний метаболізм; ДПП-4, дипептидилпептидаза 4; eGFR, розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; FDA, управління харчових продуктів і медикаментів США; ШКТ, шлунково-кишковий тракт; GIP, шлунковий інгібіторний поліпептид; GLP-1 RA, агоніст рецептора глюкоколічного пептиду 1; СН, серцева недостатність; НАСТ, неалкогольний стеатогепатит; МАСЕ, серйозні несприятливі серцево-судинні події; SGLT2, натрій-глюкозний котранспортер 2; ПШ, підшкірний; ЦД 2 типу, цукровий діабет 2 типу.
* Для отримання рекомендацій щодо дозування для конкретного засобу див інформацію від виробників. 1. Цапас та ін. [62]. 2. Цапас та ін. [114]. Передруковано з Davies et al. [45].

Комбінована терапія

Через те, що цукровий діабет 2-го типу є прогресуючим захворюванням у багатьох осіб, підтримання цільових рівнів глюкози часто вимагає застосування комбінованої терапії. Традиційні рекомендації використовували поетапне додавання ліків до метформіну для підтримки цільового рівня А1С. Перевага цього способу полягає в можливості надати чітку оцінку позитивного і негативного впливу нових ліків і зменшити можливі побічні ефекти та витрати [54]. Однак є дані, які підтверджують, що початкова комбінована терапія дає можливість більш швидкого досягнення глікемічних цілей [55, 56], а подальша комбінована терапія сприяє більшій стійкості глікемічного ефекту [57]. Дослідження VERIFY (Ефективність вілдагліптину в комбінації з метформіном при ранньому лікуванні діабету 2-го типу) продемонструвало, що початкова комбінована терапія є кращою, ніж послідовне додавання ліків, з точки зору розвитку первинної та вторинної недостатності лікування [58]. У дослідженні VERIFY учасники, які отримували початкову комбінацію метформіну і інгібітор дипептидилпептидази 4 (DPP-4) вілдагліптин, мали повільніше зниження глікемічного контролю, в порівнянні з метформіном окремо та з вілдагліптином, доданим послідовно до метформіну. Ці результати не були узагальнені для інших пероральних препаратів, крім вілдагліптину, але вони свідчать про те, що більш інтенсивне раннє лікування має деякі переваги і повинно розглядатися у процесі спільного прийняття рішень. Початкову комбіновану терапію слід розглянути для осіб з рівнями А1С на 1,5–2,0 % вище цільового значення. Нарешті, впровадження терапії з високою глікемічною ефективністю або терапії для зниження серцево-судинного/ниркового ризику (наприклад, GLP-1 RA, інгібітори SGLT2) може дозволити відступити від поточного режиму лікування, зокрема препаратів, які можуть підвищувати ризик гіпоглікемії. Таким чином, інтенсифікація лікування не обов'язково повинна складатися з послідовного додавання препаратів, а натомість має відображати будівництво терапевтичної схеми відповідно до особистісно орієнтованих лікувальних цілей (рис. 9.3).

Рекомендації щодо інтенсифікації лікування для людей, що не досягли цілей лікування, не слід відкладати. Спільне прийняття рішень є важливим при дискусії щодо інтенсифікації лікування. Вибір препаратів для додавання до початкової терапії базується на клінічних характеристиках особи та її уподобань. Важливі клінічні характеристики включають наявність встановлених АСССЗ або показники високого ризику АСССЗ, СН, ХЗН, ожиріння, неалкогольної жирової хвороби печінки або неалкогольного стеатогепатиту, а також ризик конкретних побічних ефектів ліків, як і безпечність, переносимість і вартість препаратів. Результати порівняльних мета-аналізів ефективності вказують на те, що кожен новий клас неінсулінових препаратів, доданий до початкової терапії метформіном, в цілому знижує А1С приблизно на 0,7–1,0 % [59, 60] (рис. 9.3 і табл. 9.2).

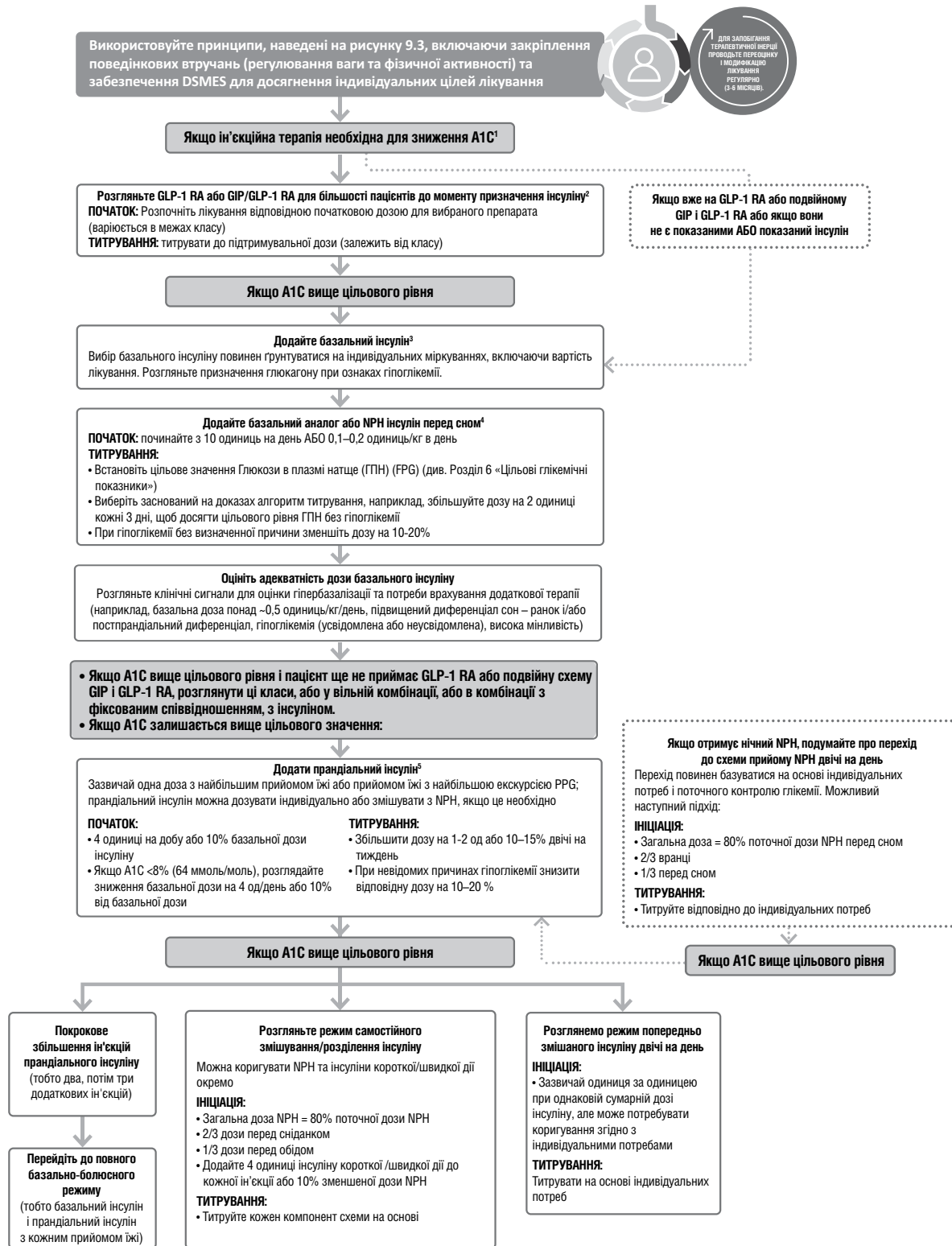
Для людей з цукровим діабетом 2-го типу та підтвердженням АСССЗ або показниками високого ризику АСССЗ, СН або ХЗН, рекомендованим є інгібітор SGLT2 та/або GLP-1 RA з доведеною ефективністю щодо ССЗ (див. табл. 9.2, табл. 10.3В, табл. 10.3С і Розділ 10 «Серцево-судинні захворювання, Управління захворюваннями та ризиками» як частина цукрознижувального лікування незалежно від рівня А1С, незалежно від застосування метформі-

ну та з урахуванням індивідуальних факторів (рис. 9.3). Для людей без встановленого АСССЗ, високого ризику АСССЗ, СН або ХЗН, вибір ліків залежить від ефективності їх для підтримки індивідуального рівня глікемії та цілей контролю маси тіла, уникнення побічних ефектів (особливо гіпоглікемії і збільшення ваги), вартості/доступності та індивідуальних уподобань [61]. Систематичний огляд і мережевий мета-аналіз свідчить про найбільше зниження рівня А1С при лікуванні схемами з інсуліном та специфічними GLP-1RA, доданих до фонової терапії на основі метформіну [62]. У всіх випадках схеми лікування необхідно постійно перевіряти на ефективність, побічні ефекти та навантаження (табл. 9.2). У деяких випадках пацієнт може потребувати зменшення або припинення прийому ліків. Серед поширених причин цього є неефективність, нестерпні побічні ефекти, витрати або зміна глікемічних цілей (наприклад, у відповідь на розвиток супутніх захворювань або зміни цілей лікування). Розділ 13 «Літні люди» містить повне обговорення міркувань щодо лікування літніх людей, у яких є поширеною необхідність змін цільових рівнів глікемії та деескалації терапії.

Потреба в більш потужних ін'єкційних ліках є поширеною, зокрема у людей з більшою тривалістю діабету. Додавання базального інсуліну, або людського NPH, або одного з аналогів інсуліну тривалої дії, до схеми лікування пероральними засобами є поширеним підходом, ефективним для багатьох людей. Крім того, докази підтверджують корисність GLP-1 RA у людей, які ще не досягли цільового рівня глікемії. Хоча більшість GLP-1 RA є ін'єкційними, пероральна форма семаглутиду комерційно доступна [63]. У дослідженнях порівняння додавання ін'єкційного препарату GLP-1 RA або інсуліну в людей, які потребують подальшого зниження глюкози, глікемічна ефективність ін'єкційного GLP-1 RA була подібною або більшою, ніж у базального інсуліну [64–70]. GLP-1 RA у цих дослідженнях мали менший ризик гіпоглікемії та демонстрували корисний вплив на масу тіла, порівняно з інсуліном, хоч і з більшою вираженістю шлунково-кишкових побічних ефектів. Отже, результати досліджень підтримують використання GLP-1 RA як бажану опцію для осіб, що потребують підсилення ін'єкційної терапії для контролю рівня глюкози (рис. 9.4).

В осіб, які перейшли на інтенсифіковану інсулінотерапію, комбінована терапія з GLP-1 RA демонструє доведено більшу ефективність і довговічність ефекту глікемічного лікування, а також позитивний вплив на вагу та частоту гіпоглікемії, ніж інтенсифікація лікування тільки з інсуліном [45]. Проте вартість і питання переносимості GLP-1 RA залишаються важливими питаннями при їх використанні.

Витрати на ліки від діабету різко зросли за останні два десятиліття, і найбільша частина цього зростання зараз покладається на пацієнтів та їхні родини [71]. У таблиці 9.3 надано інформацію про вартість наразі затверджених препаратів для неінсулінової терапії. Варто зазначити, що ціни, вказані в таблиці, є середніми оптовими цінами [72] і Національні Середні Витрати на Придбання ліків (NADAC) [73] відокремлює деякі заходи для забезпечення порівняння цін на ліки, але не враховує дію знижок або інших корегувань ціни, які впливають на фактичні витрати, понесені пацієнтом. Витрати на ліки можуть бути джерелом великого стресу для хворих на діабет і сприяти погіршенню поведінки з прийому ліків [74]; у деяких випадках стратегії зниження витрат можуть покращити прихильність пацієнтів до прийому ліків [75].



1. Розгляньте інсулін як перший ін'єкційний препарат, якщо є докази триваючого катаболізму, симптоми гіперглікемії, коли рівень А1С (>10% [86 ммоль/моль]) або рівень глюкози в крові (300 мг/дл [16,7 ммоль/л]) дуже високі, або існує ймовірність діагнозу діабету 1 типу.
2. Вибираючи GLP-1 RA, враховуйте індивідуальні переваги, зниження А1С, ефект зниження ваги або частоту ін'єкцій. Якщо є серцево-судинні захворювання, розгляньте GLP-1 RA з доведеною користю щодо серцево-судинних захворювань. Оральний або ін'єкційні GLP-1 RA можуть застосовуватися.
3. Для людей, які отримують комбінацію GLP-1 RA та базального інсуліну, розгляньте можливість використання комбінованого препарату з фіксованим співвідношенням (IDegLira або IGLarLixi).
4. Розгляньте можливість переходу з вечірнього NPH на базальний аналог, якщо у людини розвивається гіпоглікемія та/або вона часто забуває вводити NPH увечері, і очікується що контроль буде кращим за умови ранкового дозування базального інсуліну тривалого дії.
5. У разі додавання прандіального інсуліну до NPH, розгляньте можливість початку схеми інсуліну, змішаного самостійно або попередньо змішаного, щоб зменшити кількість необхідних ін'єкцій.

Рис. 9.4. Інтенсифікація до ін'єкційної терапії діабету 2 типу. DSMES, навчання та підтримка самоконтролю діабету; ГПН, глюкоза плазми натще; GLP-1 RA, агоніст рецептора глюкагоноподібного пептиду 1; PPG, постпрандіальна глюкоза. Адаптовано з Davies et al. [43].

Дослідження серцево-судинних результатів

Зараз є кілька великих рандомізованих контрольованих досліджень, що повідомляють про статистично значущі дані зниження частоти серцево-судинних подій у дорослих з діабетом 2-го типу, які лікуються інгібіторами SGLT2 або GLP-1 RA; див. розділ 10, «Серцево-судинні захворювання та Управління ризиками» для отримання детальної інформації. Учасники, залучені у багатьох серцево-судинних дослідженнях, мали A1C $\geq 6,5$ %, з них понад 70 % приймають метформін як основний початковий препарат, з аналізами, що вказують на користь з або без метформіну [45]. Таким чином, практичне поширення цих результатів на клінічну практику полягає в тому, щоб використовувати ці ліки переважно у людей з діабетом 2-го типу та встановленим ACCC3 або ознаками високого ризику ACCC3. Для таких пацієнтів рекомендоване вклучення в схему лікування одного з інгібіторів SGLT2 та/або GLP-1 RA з підтвердженим корисним впливом на серцево-судинні захворювання (див. рис. 9.3, табл. 9.2 і Розділ 10 «Серцево-судинні захворювання та Управління ризиками»). Нові дані свідчать, що використання обох класів ліків буде забезпечувати додаткову серцево-судинну користь та користь для нирок; таким чином, комбінована терапія інгібітором SGLT2 і GLP-1 RA може розглядатися для забезпечення додаткових результатів і переваг, пов'язаних з цими класами препаратів [76]. У дослідженнях серцево-судинних кінцевих результатів емпагліфозин, канагліфозин, дапагліфозин, ліраглутид, семаглутид і дулаглутид демонстрували позитивний вплив на показники ХЗН, при цьому дослідження, присвячені нирковим кінцевим результатам, показали переваги специфічних інгібіторів SGLT2. Дивись Розділ 11 «Хронічна хвороба нирок та управління ризиками», щоб визначити, як ХЗН може вплинути на вибір лікування. Додаткові великі рандомізовані дослідження інших препаратів у цих класах тривають.

Інсулінотерапія

Багато дорослих, що хворіють на діабет 2-го типу, з часом починають потребувати і отримують користь від інсулінотерапії (рис. 9.4). Дивіться розділ «Техніка ін'єкції інсуліну» вище, для вказівок щодо безпечного та ефективного введення інсуліну. Прогресуючий характер діабету 2-го типу слід регулярно і об'єктивно пояснювати пацієнтам, а клініцистам слід уникати використання інсуліну як загрози або описувати його як ознаку особистої невдачі чи покарання. Навпаки, на користь і важливості інсуліну для підтримки глікемічного контролю у випадках, коли прогресування захворювання долає дію інших засобів, слід підкреслювати і наголошувати. Навчання і залучення пацієнтів до лікування інсуліном завжди є корисним. Наприклад, навчання осіб з діабетом 2-го типу на початку інсулінотерапії самостійному титруванню доз інсуліну на основі моніторингу рівня глюкози покращує глікемічний контроль [77]. Всебічне навчання щодо контролю рівня глюкози в крові, харчування, а також уникнення та відповідне лікування гіпоглікемії є критично важливим для будь-якого індивідуального використання інсуліну.

Базальний інсулін

Базальний інсулін є найзручнішим початковим лікуванням інсуліном і може бути доданий до метформіну та інших неінсулінових ін'єкційних препаратів. Початкові дози можна оцінити на основі маси тіла (0,1–0,2 од./кг/добу) і ступеня гіперглікемії, з наступним індивідуальним титруванням протягом днів або тижнів у міру необхідності. Основна дія базального інсуліну полягає в пригніченні вироблення глюкози в печінці і обмеженні гіперглікемії протягом ночі і між прийомами їжі [78, 79]. Контролю рівня глюкози натще можна досягти за допомогою людського NPH інсуліну або аналогового інсуліну тривалої дії (U-100 гларгін або дегемір) продемонстрували зниження ризику симптоматичної та нічної гіпоглікемії, порівняно з інсуліном NPH [80–85], хоча ці переваги були скромні і могли не зберігатися [86]. Базальні аналоги більш тривалої дії (U-300 гларгін або деглюдек) можуть спричиняти менший ризик гіпоглікемії, в порівнянні з гларгіном U-100, при застосуванні в поєднанні з пероральними засобами [87–93]. Клініцисти повинні знати про можливість надмірної базалізації при інсулінотерапії. Клінічні сигнали, які можуть підштовхнути лікаря до оцінки надмірної базалізації, включають базальну дозу більше 0,5 од./кг, високий диференціал рівня глюкози перед сном – вранці або після їди (наприклад, диференціал рівня глюкози перед сном – вранці ≥ 50 мг/дл), гіпоглікемію (усвідомлену чи неусвідомлену) і високу мінливість рівня глікемії. Ознаки гіпербазалізації мають спонукати до термінової переоцінки і подальшої індивідуалізації терапії [94].

Вартість інсуліну стабільно зростає протягом останніх двох десятиліть, швидкість зростання в кілька разів перевищує зростання інших медичних витрат [95]. Ці витрати складають значне навантаження на пацієнтів, через те, що інсулін став зростаючою «дірою в кишені» для хворих на цукровий діабет, а прямі витрати пацієнтів сприяють зменшенню прихильності пацієнтів до прийому ліків [95]. Тому розгляд вартості є важливою складовою ефективного менеджменту. Для багатьох людей з діабетом 2-го типу (наприклад, особи з м'якими цілями A1C, низькими показниками гіпоглікемії та помітною інсулінорезистентністю, а також особи, для яких вартість лікування складає проблему), людський інсулін (NPH і звичайний) може бути доречним вибором терапії, і клініцисти повинні бути знайомими з його використанням [96]. Людський звичайний інсулін, NPH і 70/30 NPH/звичайний інсулін можна придбати значно дешевше, ніж ціни на AWP і NADAC. Крім того, схвалення біопрепаратів інсуліну гларгіну, першого взаємозамінного продукту інсуліну гларгіну, а також дженериків версії аналогових інсулінів можуть розширювати економічні варіанти лікування.

Прандіальний інсулін

Багато людей з діабетом 2-го типу потребують інсуліну перед їжею, в доповнення до базального інсуліну для досягнення цільового рівня глікемії. Якщо особа ще не отримує лікування GLP-1 RA, тоді GLP-1 RA (або у вільній комбінації, або комбінація з фіксованим співвідношенням) має бути розглянуте перед прандіальним інсуліном для подальшого вирішення питання прандіального контролю та мінімізації ризику гіпоглікемії й збільшення ваги, що пов'язані з інсулінотерапією [45]. Для осіб, які переходять на прандіальний інсулін, доза прандіального інсуліну 4 одиниці або 10 % від кількості базаль-

ного інсуліну перед найбільшим прийомом їжі або перед їжею з найбільшою постпрандіальною екскурсією вважається безпечною для початку терапії. Схема лікування прандіальним інсуліном може бути інтенсифікована виходячи з індивідуальних потреб (рис. 9.4). Особи з діабетом 2-го типу, як правило, більш стійкі до інсуліну, ніж ті, що мають діабет 1-го типу, потребують вищих добових доз (1 од./кг) та мають нижчі показники гіпоглікемії [97]. Титрування може ґрунтуватися на домашньому моніторингу рівня глюкози або А1С. При необхідності значних доповнень до прандіальних доз інсуліну, особливо після вечері, слід розглянути зниження дози базального інсуліну. Мета-аналізи випробувань, що порівнюють швидкодіючі аналоги інсуліну зі звичайним людським інсуліном при діабеті 2-го типу, не засвідчили важливих відмінностей рівня А1С або гіпоглікемії [98, 99].

Концентровані інсуліни

Наразі доступні кілька концентрованих препаратів інсуліну. U-500 звичайний інсулін, за визначенням, у п'ять разів більш концентрований, ніж звичайний інсулін U-100. Звичайний інсулін U-500 має чітку фармакокінетику з відстроченим початком і більш тривалий час дії, демонструє характеристики, більше схожі на інсулін середньої дії (NPH), і може використовуватися як дві або три щоденні ін'єкції [100]. U-300 гларгін і U-200 деглудек у три і у два рази концентрованіші, ніж їхні форми U-100, відповідно, і дозволяють уведення вищих доз базального інсуліну при однаковому об'ємі препарату. U-300 гларгін має більший термін дії, ніж U-100 гларгін, але дещо нижчу ефективність на введену одиницю [101, 102]. FDA також схвалило концентрований препарат інсуліну швидкої дії лізпро, U-200 (200 одиниць/мл) та інсулін лізпроаабс (lisproaabc) (U-200). Ці концентровані препарати можуть бути зручнішими для застосування у вигляді ін'єкцій та можуть покращити виконання плану лікування у тих, хто має резистентність до інсуліну та потребують великих доз інсуліну. Поки звичайний інсулін U-500 доступний в обох формах (попередньо заповнені ручки та флакони), інші концентровані інсуліни доступні тільки у вигляді ручок, щоб мінімізувати ризик помилки дозування.

Альтернативні шляхи введення інсуліну

Інсуліни з різними шляхами введення (інгаляційне, болюсне введення інсуліну патч-насос) також доступні [45]. Інгаляційний інсулін доступний у вигляді інсуліну швидкої дії; дослідження в осіб з діабетом 1-го типу засвідчили швидку фармакокінетику препарату [8]. Дослідження, що порівнювали інгаляційний інсулін з ін'єкційним інсуліном, продемонстрували швидкий початок і коротшу тривалість його дії, порівняно зі швидкодіючим інсуліном лізпро, а також клінічно значне зниження А1С і маси тіла, у порівнянні з інсуліном аспарт протягом 24 тижнів [103–105]. Використання інгаляцій інсуліну може призвести до зниження функції легень (зниження об'єму форсованого видиху за 1 с (ОФВ1)). Інгаляційний інсулін протипоказаний особам з хронічними захворюваннями легень, такими як астма та хронічне обструктивне захворювання легень, і не рекомендується особам, які курять або нещодавно кинули курити. Всім пацієнтам необхідне проведення спірометрії (ОФВ1) для виявлення потенційних захворювань легень до і після початку прийому інгаляційної інсулінотерапії.

Комбінована ін'єкційна терапія

У випадку, якщо базальний інсулін титрували до досягнення прийнятної рівня глюкози в крові натще (або якщо доза становить >0,5 од./кг/добу і все ще є ознаки необхідності іншої терапії) і А1С залишається вище цільового значення, розгляньте перехід до комбінованої ін'єкційної терапії (рис. 9.4). При цьому підході можна використовувати GLP-1 RA або подвійну комбінацію GIP і GLP-1 RA, додані до базального інсуліну або багаторазових доз інсуліну. Комбінація базального інсуліну і GLP-1 RA має потужну дію на зниження глюкози та менший набір маси тіла і гіпоглікемії, порівняно з посиленою інсуліновою схемою [106–111]. Рандомізоване контрольоване дослідження The DUAL VIII (Стійкість дії комбінації інсулін Деглудек плюс ліраглутид у порівнянні з інсуліном гларгіном U100 як початкової ін'єкційної терапії при діабеті 2-го типу) продемонструвало більшу стійкість лікувального ефекту на рівень глікемії при застосуванні комбінації GLP-1 RA–інсулінотерапія порівняно з додаванням лише базального інсуліну [57]. У деяких пацієнтів складні комплексні схеми інсулінотерапії також можна спростити за допомогою комбінації GLP-1 RA–інсулінотерапія при діабеті 2-го типу [112]. Доступні два різних продукти з фіксованими подвійними комбінаціями для прийому раз на день, що містять базальний інсулін та GLP-1 RA: інсулін гларгін плюс ліксисенатид (iGlarLixi) та інсулін деглудек плюс ліраглутид (IDegLira).

Інтенсифікацію лікування інсуліном можна здійснити шляхом додавання доз прандіального інсуліну до базального інсуліну. Початок з однієї прандіальної дози разом із найбільшим прийомом їжі є простим і ефективним підходом, він може прогресувати до режиму з кількома прандіальними дозами за необхідності [113]. Як альтернативу, особам, які отримують базальний інсулін і яким потрібне додаткове прандіальне покриття, режим лікування можна змінити на дві дози попередньо змішаного інсуліну. Кожен підхід має переваги і недоліки. Наприклад, базально-прандіальні схеми пропонують більшу гнучкість для людей, які не мають стабільного графіку прийому їжі. З іншого боку, дві дози попередньо змішаного інсуліну є простим, зручним засобом розтягнення інсуліну протягом всього дня. Крім того, рецептури людських інсулінів – окремо, власноруч змішаних або попередньо змішаний препарат NPH/звичайний (70/30) є дешевшими альтернативами аналогам інсуліну. На рисунку 9.4 показані ці варіанти, а також рекомендації щодо подальшої інтенсифікації терапії для досягнення цільових рівнів глікемії за необхідності. На початку комбінованої ін'єкційної терапії лікування метформіном слід продовжувати, при цьому прийом препаратів сульфонілсечовини та інгібіторів DPP-4 зазвичай зменшують або припиняють. В осіб із субоптимальним контролем рівня глюкози в крові, особливо у тих, хто потребує великих доз інсуліну, додаткове застосування тіазолідиндіону або інгібітора SGLT2 може допомогти покращити контроль глікемії і зменшити необхідну кількість інсуліну, однак необхідно також брати до уваги їх можливі побічні ефекти. Як тільки базально-болюсний режим введення інсуліну розпочато, важливим є титрування дози, з коригуванням як інсуліну під час їди, так і базального інсуліну, залежно від рівня глюкози в крові та розуміння фармакодинамічного профілю кожного препарату (також відоме як контроль шаблону або керування шаблоном). Із старінням людей з діабетом 2-го типу може стати необхідним спростити складні режими інсулінотерапії (див. розділ 13, «Літні люди»).

Перелік літератури знаходиться в редакції.

Стандарти медичної допомоги «Вторинна профілактика інсульту»

Стандарт 1. Сортування та початкове обстеження при транзиторній ішемічній атаці та легкому (неінвалідизуючому) інсульті

Положення стандарту

Особи, які мають клінічні прояви гострого мозкового інсульту (ГМІ), потребують невідкладної госпіталізації, діагностики та лікування, що включає призначення вторинної профілактики. У тих випадках, коли діагностовано ТІА або легкий ішемічний інсульт і немає показань для внутрішньовенного тромболітизму та/або механічної тромбектомії, пріоритетом є ранній початок вторинної профілактики інсульту.

Пацієнтам з підозрою на ГМІ або ТІА допомогу надають лікарі, які мають відповідну підготовку та досвід лікування пацієнтів з ГМІ, що дозволяє вчасно розпочати відповідні діагностичні та лікувальні заходи.

Пацієнти, які звернулися пізніше 48 годин з моменту появи перших проявів ГМІ або ТІА, повинні якомога швидше бути оглянуті лікарем, який має відповідну підготовку та досвід лікування пацієнтів з ГМІ, та пройти комплексне обстеження, включно з нейровізуалізацією, візуалізацією церебральних та церебральних артерій та дослідженням серця.

Обґрунтування

Метою допомоги при ТІА та легкому ішемічному інсульті є швидке обстеження та лікування для зменшення ризику повторних, можливо, більш серйозних судинних подій. Магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку має перевагу перед комп'ютерною томографією (КТ) голови з точки зору чутливості до невеликих ішемічних вогнищ у пацієнтів, які мають клінічні прояви легкого ГМІ, що може надати додаткову інформацію для встановлення діагнозу, оцінки прогнозу та вчасного початку лікування. Визначення доцільності проведення МРТ ґрунтується на її доступності та часі очікування. Для максимальної результативності діагностики МРТ має бути проведена у ранньому періоді захворювання (бажано, упродовж 7 днів з моменту появи симптомів). МРТ особливо доцільна у пацієнтів з минулими порушеннями, у яких підтвердження наявності свіжого інфаркту мозку може змінити тактику лікування.

Типові ситуації, коли результати терміново проведеної МРТ головного мозку можуть мати велике значення, включають:

- нормальні результати КТ голови попри те, що клінічні прояви ГМІ зберігаються більше 24 годин (якщо результат дифузійно-зважених зображень МРТ, що була проведена у період 24–72 години від початку захворювання, негативний, гостра церебральна ішемія дуже малоімовірна);
- підозра на ішемічне ураження стовбура мозку або мозочка (КТ голови недостатньо чутлива для виявлення невеликих інфарктів у задній черепній ямці через кісткові артефакти);

- минулі вогнищеві симптоми, які є нетиповими для ішемії мозку.

Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1. У пацієнтів з підозрою на ішемічний інсульт або ТІА має бути зареєстрована ЕКГ у 12 відведеннях для скринінгу щодо фібриляції передсердь (ФП), супутнього інфаркту міокарда або структурної патології серця (наприклад, гіпертрофія лівого шлуночка) як потенційних причин або факторів ризику ГМІ.

2. У пацієнтів, яких обстежують з приводу ГМІ або ТІА, що могли бути спричинені кардіогенною емболією, проводиться моніторинг ЕКГ упродовж 24 годин або більше як частину початкового обстеження при ГМІ для виявлення нападів ФП (якщо пацієнт є потенційним кандидатом для лікування антикоагулянтами).

3. Ехокардіографію слід проводити у пацієнтів з ГМІ та ТІА кардіоемболічної етіології або підозри на неї та криптогенної етіології. Немає потреби в рутинному проведенні ехокардіографії всім пацієнтам з підозрою на інсульт.

4. Особи, у яких упродовж останніх 48 годин з'явилися симптоми, що викликають підозру щодо ГМІ або ТІА (особливо минулі вогнищеві рухові або мовні порушення, або стійкі симптоми інсульту), мають найбільший ризик повторного інсульту. Їх слід негайно скерувати у ЗОЗ, що надає екстрену допомогу пацієнтам з інсульту (включаючи нейровізуалізацію та засоби для проведення тромболітичної терапії).

5. Пацієнти з підозрою на ГМІ у вертебро-базиллярному басейні та флуктуацією симптомів впродовж 48 годин потребують термінового огляду, нейровізуалізації, візуалізації церебральних судин та невідкладного початку лікування.

6. УЗД (дуплексне сканування) магістральних артерій шиї.

7. Візуалізація мозку (КТ або МРТ) та неінвазивна візуалізація – КТ-ангіографія (КТА) або МРТ-ангіографія (МРА) артерій від дуги аорти до маківки – має бути проведена якомога швидше після ГМІ або ТІА для остаточного визначення показань для КЕАЕ або ССА.

8. Початкові аналізи крові: клінічний (загальний) аналіз крові, рівень електролітів (калій, натрій), коагулограма (АЧТЧ, МНВ), ниркові проби (рівень креатиніну, розрахункова швидкість клубочкової фільтрації), рівень глюкози, ліпідний профіль, АЛТ, АСТ.

Бажані:

1. Додаткові лабораторні тести, які можуть проводитись впродовж госпіталізації або пізніше (на етапі амбулаторного спостереження), включають скринінг щодо цукрового діабету шляхом визначення рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c), рівня глюкози натще або тесту толерантності до глюкози (75 г глюкози перорально).

2. Транскраніальна доплерографія з «тестом з пухирцями» для виявлення серцевих та позасерцевих шунтів «справа-наліво» у пацієнтів з ГМІ/ТІА криптогенної етіології, включно з ГМІ/ТІА з незначним джерелом емболів, віком 60 років або молодше (Додаток 4).

3. У пацієнтів з ГМІ або ТІА, що могли бути спричинені кардіогенною емболією, якщо первинний короткочасний моніторинг ЕКГ не виявив фібриляції передсердь, але є підозра щодо кардіоемболічного механізму, у вибраних пацієнтів віком ≥ 55 років, які ще не отримують антикоагулянтну терапію, але є потенційними кандидатами для лікування антикоагулянтами, рекомендовано проводити тривалий моніторинг ЕКГ (72 години та більше) для поліпшення виявлення пароксизмів фібриляції передсердь.

Стандарт 2. Спосіб життя та модифікація факторів ризику

Положення стандарту

Пацієнти, які перенесли мозковий інсульт або ТІА, мають бути оцінені щодо наявності факторів ризику судинних захворювань (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, гіперхолестеринемія, ФП) та необхідної модифікації способу життя (дієта, споживання солі, фізична активність, надмірна маса тіла, вживання алкоголю, куріння), а також щодо використання пероральних контрацептивів або замісної гормональної терапії.

Особи, які мають підвищений ризик інсульту або ТІА, та члени їх сімей мають отримати персоналізовану інформацію та консультації щодо можливих стратегій модифікації свого способу життя та судинних факторів ризику. Рекомендувати пацієнтам звернутися до відповідних фахівців з метою підтримки та модифікації конкретних судинних факторів ризику та поведінки / способу життя.

Обґрунтування

Здоровий спосіб життя зменшує ризик як першого в житті ТІА/інсульту, так і повторного інсульту. Артеріальна гіпертензія є найважливішим фактором ризику мозкового інсульту, що піддається корекції. Наявні дані вказують на те, що зниження споживання солі до рекомендованого рівня (<5000 мг на день) має значний вплив на зниження артеріального тиску і може зменшити захворюваність на інсульт та інші серцево-судинні захворювання на цілих 30 %. Дотримання кількох дієтичних режимів харчування було визнано ефективним в профілактиці інсульту. Серед них найбільше визнання мають дієтичні підходи для припинення гіпертензії (Dietary Approaches to Stop Hypertension – DASH) та середземноморська дієта. Фізична активність є фактором способу життя, який можливо модифікувати та який відіграє важливу роль як у первинній, так і у вторинній профілактиці інсульту. Надмірна маса тіла або ожиріння пов'язані з підвищеним ризиком інсульту. Надмірне вживання алкоголю збільшує ризик артеріальної гіпертензії, ішемічного інсульту та внутрішньомозкових крововиливів. Особам з інсультом, які вживають наркотики, що можуть збільшити ризик інсульту (наприклад, кокаїн чи амфетаміни), слід припинити їх вживання.

У жінок, які перенесли інсульт, існує додатковий ризик повторного інсульту, якщо вони продовжують курити і приймають оральні контрацептиви або замісну гормонотерапію на основі естрогену.

Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1. Пацієнтам з ТІА або інсультом має бути надана інформація щодо необхідності дотримуватися дієти середземноморського

типу або дієтичних підходів для корекції гіпертензії, які передбачають споживання значної кількості овочів та фруктів, цільнозернових продуктів, риби, горіхів та оливкової олії, а також обмеження у раціоні кількості червоного м'яса (додаток 2).

2. Рекомендувати пацієнтам з ТІА / інсультом виконувати аеробні вправи (тривалість кожного тренування не менше 10 хвилин) 4–7 днів на тиждень, загальна тривалість – 150 хвилин фізичної активності на тиждень на додаток до рутинних занять у повсякденному житті.

3. Консультуйте та заохочуйте осіб з ТІА / інсультом, щоб вони досягли та підтримували розмір обводу талії <88 сантиметрів для жінок та <102 сантиметрів для чоловіків або індекс маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 24,9 кг/м².

4. Рекомендації пацієнтам щодо припинення куріння (вживання тютюнових виробів і інших речовин, які люди вдихають) слід надавати відповідно до чинних галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я.

5. Під час кожного візиту пацієнта слід обговорювати та документувати його/її прихильність до призначених заходів з вторинної профілактики (фармакотерапія та модифікація способу життя), виявляти та усувати перешкоди для виконання рекомендацій, заохочувати пацієнта дотримуватись визначеного плану заходів і не припиняти лікування.

6. Пацієнтів жіночої статі з ГМІ або ТІА слід застерегти і порекомендувати відмовитись від використання естрогеновмісних оральних контрацептивів або замісної гормональної терапії. У цих пацієнтів слід розглянути альтернативні варіанти лікування та контрацепції (лише прогестеронові оральні контрацептиви, лише прогестеронові або негормональні внутрішньоматкові засоби, або бар'єрну контрацепцію).

Бажані:

1. Обговорюючи з пацієнтом масу тіла, розгляньте можливість збору детального анамнезу, приділивши увагу основним причинам збільшення маси тіла, уникайте стигматизації та оціночних суджень.

2. Рекомендувати робити щеплення від грипу, що пов'язане зі зниженням ризику інсульту та інших серцево-судинних подій, особливо у пацієнтів з наявними факторами ризику серцево-судинних захворювань.

Стандарт 3. Артеріальний тиск та профілактика інсульту

Положення стандарту

Пацієнтам, які перенесли ТІА або мозковий інсульт, слід регулярно вимірювати артеріальний тиск (АТ) та за необхідності призначити відповідну фармакотерапію.

Пацієнти з інсультом можуть потребувати частих повторних оглядів (наприклад, щомісяця), поки не буде досягнутий цільовий рівень АТ та не буде визначена оптимальна терапія.

Мультидисциплінарні команди, що надають медичну допомогу пацієнтам, які перенесли ТІА або мозковий інсульт, повинні підвищити рівень обізнаності пацієнтів з управлінням АТ та надавати інформацію щодо заходів для зменшення ризику в майбутньому.

Обґрунтування

Підвищений АТ є найважливішим модифікованим чинником ризику інсульту. Підвищення САТ на кожні 20 мм рт. ст. або ДАТ на 10 мм рт. ст. подвоює ризик смерті від інсульту, підвищення АТ на 1 мм рт. ст. збільшує ризик порушення когнітивних функцій на один відсоток. Доведено, що ризик інсульту поступово збільшується при підвищенні АТ. Опитування пацієнтів, які перенесли інсульт, продемонстрували недостатню обізнаність або неважність до показників АТ до інсульту. Пацієнти після інсульту вважають що освітні заходи щодо контролю АТ є важливою частиною медичної допомоги, проте вони також зазначили, що не розуміли масштаби впливу підвищеного АТ на ризик вторинного інсульту.

Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1. Всім пацієнтам, яким загрожує повторний інсульт, слід регулярно вимірювати АТ, використовуючи автоматичний електронний тонометр з плечовою манжетою відповідного розміру або механічний тонометр у разі його відсутності електронного (самостійно вимірювати АТ можна лише за допомогою автоматичного тонометра).

2. Пацієнти, у яких при автоматичному вимірюванні у стані спокою був виявлений підвищений АТ (САТ вище 135 мм рт. ст. та / або ДАТ вище 85 мм рт. ст.), повинні пройти обстеження щодо артеріальної гіпертензії.

3. У пацієнтів з резистентною до лікування артеріальною гіпертензією необхідно провести комплекс досліджень щодо вторинної гіпертензії.

4. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією або зі схильністю до гіпертензії (у стані прегіпертензії (130/80 мм рт. ст.), або за наявності інших факторів ризику) слід провести більш активну корекцію чинників ризику, забезпечити консультації та заходи щодо модифікації способу життя та у разі необхідності призначити медикаментозне лікування.

5. Для пацієнтів з неусунутими критичними інтракраніальними або екстракраніальними артеріальними стенозами, у яких спостерігаються гемодинамічні неврологічні симптоми, що пов'язані з низьким кровоплином до головного мозку або сітківки (наприклад, ортостатичні ТІА), є сенс дотримуватись підвищеного цільового рівня АТ та уникати гіпотензії для профілактики гемодинамічного інсульту. Якщо такі пацієнти безсимптомні, тоді слід дотримуватися звичайних показників АТ, починаючи з підгострого періоду інсульту.

6. У пацієнтів з ТІА або мозковим інсультом слід розглянути питання про призначення антигіпертензивної терапії з використанням комбінації засобів першої лінії.

7. Пацієнтам, які перенесли ішемічний інсульт або ТІА, рекомендується антигіпертензивне лікування для досягнення цільового рівня АТ – стабільно нижче за 140/90 мм рт. ст., включно з особами із хронічними захворюваннями нирок.

8. Для пацієнтів, які перенесли невеликий підкірковий (тобто лакунарний) інсульт, доцільним є зниження АТ для досягнення рівня САТ, що є постійно нижчим за 130 мм рт. ст. (за умови задовільної переносимості призначеної фармакотерапії).

9. У пацієнтів з внутрішньомозковими крововиливами АТ слід регулярно вимірювати, та контролювати, щоб підтримувати цільовий рівень АТ – стабільно нижче за 130/80 мм рт.ст. (за умови задовільної переносимості призначеної фармакотерапії).

10. Пацієнтам з інсультом та цукровим діабетом проводити антигіпертензивне лікування для профілактики повторного інсульту та досягнення цільового рівня САТ – стабільно нижче за 130 мм рт. ст. та цільового рівня ДАТ – стабільно нижче за 80 мм рт. ст., але не нижче 60 мм рт. ст. (за умови задовільної переносимості призначеної фармакотерапії).

11. Рекомендується лікування комбінацією інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту або блокатора ангіотензинових рецепторів та тіазидного / тіазидоподібного діуретика або дигідропіридинового антагоніста кальцію тривалої дії; застосування інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту в поєднанні з блокатором ангіотензинових рецепторів не рекомендується.

12. Пацієнти, яким не було розпочато антигіпертензивне лікування у гострому періоді інсульту, перебувають під подальшим спостереженням у лікаря загальної практики – сімейної медицини.

Бажані:

1. Організація програм підвищення обізнаності населення про артеріальну гіпертензію, до яких залучаються громадські групи, працівники первинної ланки медичної допомоги (лікарі, медичні сестри та фармацевти) та інші відповідні фахівці.

2. Збільшення числа та полегшення доступу медичних працівників до освітніх програм з діагностики та лікування артеріальної гіпертензії у дорослих та дітей.

3. Організація програм підтримки використання домашніх апаратів для автоматичного вимірювання АТ у пацієнтів та членів їх родин, а також домашнього моніторингу АТ та програм самокерування АТ.

Стандарт 4. Контроль рівня ліпідів

Положення стандарту

З метою профілактики серцево-судинних захворювань та поліпшення її результатів пацієнтам, які перенесли ішемічний інсульт або ТІА, необхідно рекомендувати модифікацію способу життя та контроль факторів ризику за допомогою змін у поведінці та фармакологічних втручань.

Пацієнтам, які перенесли ішемічний інсульт або ТІА, слід періодично визначати ліпідний профіль (рівень загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) та рівень тригліцеридів у сироватці крові) та коригувати його до оптимального рівня.

Обґрунтування

Враховуючи встановлений причинно-наслідковий зв'язок між дисліпідемією та розвитком атеросклерозу, відповідне лікування є важливим як для первинної, так і для вторинної профілактики інсульту.

Високий рівень холестерину та ліпідів у крові пов'язаний з підвищеним ризиком судинних подій, включаючи інсульт та інфаркт

міокарда. Пацієнти, які вже перенесли ішемічний інсульт або ТІА, отримують користь від лікування засобами з групи статинів, що знижують рівень холестерину. Значне зниження рівня холестерину ЛПНЩ, ймовірно, має більші переваги, ніж більш помірне його зниження. Повідомлялося про зниження відносного ризику повторних судинних подій від 16 до 30 відсотків у пацієнтів з інсультом в анамнезі без ішемічної хвороби серця, які отримували лікування високою дозою статину.

Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1. Для зниження рівнів ліпідів особам з ішемічним інсультом або ТІА слід наполегливо рекомендувати заходи щодо корекції способу життя, включаючи модифікацію дієти та фізичні вправи, як частину комплексного підходу до зниження ризику повторного інсульту та інших судинних подій, якщо для цього немає протипоказань.

2. Лікування статинами слід призначати для вторинної профілактики інсульту в осіб, які перенесли некардіоеMBOLічний ішемічний інсульт або ТІА. Цільовий рівень холестерину ЛПНЩ становить <1,8 ммоль/л.

3. Не призначати лікування статинами з метою вторинної профілактики внутрішньомозкових крововиливів. Таке лікування може призначатись лише з метою профілактики ішемічних подій.

4. Для осіб з ішемічним інсультом та атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями, у яких рівень холестерину ЛПНЩ перевищує 1,8 ммоль/л попри максимальні дози статинів, що пацієнт може переносити, як додатковий засіб для зниження рівня ЛПНЩ може розглядатися езетиміб.

5. У пацієнтів з ішемічним інсультом та встановленими атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями або цукровим діабетом, які мають додаткові судинні фактори ризику і підвищений рівень тригліцеридів у сироватці крові ($\geq 1,5$ ммоль/л) попри лікування статинами, для зменшення ризику судинних подій може розглядатися додаткове лікування препаратами етилових ефірів омега-3 кислот.

6. Для пацієнтів з непереносимістю статинів (включаючи постійні міалгії, стійке і значне підвищення рівня ферментів печінки або, у рідкісних випадках, міопатію або рабдоміоліз) слід провести оцінку стану та корекцію схеми лікування або призначити альтернативні засоби.

Бажані:

1. Організація програм підвищення обізнаності населення про дисліпідемію, до яких залучаються громадські групи, працівники первинної ланки медичної допомоги (лікарі, медичні сестри та фармацевти) та інші відповідні фахівці.

2. Збільшення числа та спрощення доступу до освітніх програм з діагностики та корекції дисліпідемії для медичних працівників.

Стандарт 5. Скринінг цукрового діабету в пацієнтів з інсультом

Положення стандарту

У пацієнтів, які перенесли ішемічний інсульт або ТІА, має бути проведений скринінг щодо діабету, якщо він раніше не був вияв-

лений, та забезпечено оптимальне лікування цукрового діабету, якщо він був діагностований.

У пацієнтів з цукровим діабетом та ішемічним інсультом або ТІА, визначення рівня HbA1c слід розглядати як частину комплексного обстеження при інсульті.

Лікування цукрового діабету у пацієнтів, які перенесли ішемічний інсульт або ТІА, здійснюється відповідно до чинних галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я.

Освіта з питань діабету визначена ключовим пріоритетом для пацієнтів після інсульту, у яких діагноз цукрового діабету був встановлений вперше під час інсульту.

Обґрунтування

Цукровий діабет є вагомим фактором ризику серцево-судинних захворювань і незалежним фактором ризику ішемічного інсульту. Ризик інсульту у пацієнтів з цукровим діабетом підвищений на 50 %. Більшість дорослих із цукровим діабетом 1-го або 2-го типу слід вважати групою високого ризику судинних захворювань. Винятком з цього правила є молоді люди з діабетом 1-го та 2-го типу з невеликою тривалістю захворювання, у яких немає ускладнень цукрового діабету (включаючи серцево-судинні захворювання) та інших факторів ризику серцево-судинних захворювань. Цукровий діабет збільшує ризик інсульту і є особливо потужним фактором ризику у молодих людей.

Загалом, цукровий діабет вважається вагомими фактором ризику багатьох захворювань, і він розглядається в рамках комплексного підходу до профілактики та модифікації способу життя.

Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1. У пацієнтів з ішемічним інсультом або ТІА слід провести скринінг щодо цукрового діабету шляхом визначення рівня глюкози в плазмі натще, або рівня глюкози у плазмі через 2 години після прийому їжі, або рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c), або тесту на толерантність до глюкози (з пероральним навантаженням 75 г глюкози).

2. У більшості пацієнтів з цукровим діабетом 1-го або 2-го типу та інсультом або ТІА цільовий рівень HbA1c має бути $\leq 7,0$ %, оскільки саме такий його рівень має значні переваги для профілактики мікросудинних ускладнень.

3. Для досягнення цільового рівня HbA1c $\leq 7,0$ % у більшості пацієнтів з цукровим діабетом 1-го або 2-го типу рівень глюкози у плазмі натще або перед їжею має бути від 4,0 до 7,0 ммоль/л.

4. Цільовий рівень глюкози у плазмі через 2 години після їжі становить 5,0–10,0 ммоль/л.

5. Якщо при постпрандіальній гікемії від 5,0 до 10,0 ммоль/л не виходить досягти цільового рівня HbA1c, слід розглянути подальше зниження рівня глюкози в крові через 2 години після їди до 5,0–8,0 ммоль/л.

Бажані:

1. Організація програм підвищення обізнаності населення щодо цукрового діабету, до яких залучаються громадські групи, працівники первинної ланки медичної допомоги (лікарі, медичні сестри та фармацевти) та інші відповідні фахівці, а також програм освіти та підтримки для хворих на цукровий діабет з метою підви-

щення прихильності до лікування та зменшення ризиків серцево-судинних ускладнень.

2. Збільшення числа та доступності освітніх програм щодо цукрового діабету для надавачів медичних послуг.

3. Розглянути можливість використання протидіабетичних засобів із доведеними перевагами щодо основних серцево-судинних захворювань (наприклад, інгібітори SGLT-2 або агоністи рецепторів GLP-1).

Стандарт 6. Антиагрегантна терапія при ішемічному інсульті та транзиторній ішемічній атаці

Положення стандарту

З метою зменшення ризику нових судинних подій пацієнтам, які перенесли ішемічний інсульт або ТІА, мають бути призначені антитромботичні лікарські засоби; найчастіше призначається ацетилсаліцилова кислота (АСК) в дозі 75–325 мг/добу або клопідогрель в дозі 75 мг.

У пацієнтів з ТІА або легким ішемічним інсультом, яких випускають із ЗОЗ, антитромботичну терапію слід розпочати до виписки зі стаціонару.

Обґрунтування

Антитромботичні засоби є основним компонентом вторинної профілактики інсульту. Доведено, що антитромботичні засоби (такі як АСК) знижують ризик подальших судинних подій після ТІА або ішемічного інсульту (зниження відносного ризику становить 25 %). Цей ефект є помірним, але клінічно корисним, оскільки антитромботичну терапію добре переносять більшість пацієнтів після ішемічного інсульту або ТІА.

Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1. Усім пацієнтам з гострим ішемічним інсультом або ТІА, які раніше не отримували лікування антитромботичними засобами, слід негайно призначити не менше 160 мг АСК як одноразову навантажувальну дозу, як тільки за допомогою нейровізуалізації був виключений внутрішньочерепний крововилив.

2. Пацієнтам з дисфагією ацетилсаліцилову кислоту (75–325 мг на день) або клопідогрель (75 мг на день) можна вводити через назогастральний зонд, АСК також можна вводити у формі ректального супозиторію (325 мг на день).

3. АСК чи інший антиагрегант перорально пацієнт може приймати лише після скринінгу щодо дисфагії, результати якого свідчили про відсутність порушень ковтання.

4. Пацієнтам з ішемічним інсультом, які отримали внутрішньовенне тромболітичне лікування, не слід призначати будь-які антитромботичні засоби упродовж перших 24 годин; антитромботичну терапію слід розпочинати після того, як за допомогою нейровізуалізації були виключені вторинні внутрішньочерепні крововиливи.

5. Питання щодо використання антитромботичних засобів у пацієнтів, яким проводиться ендovasкулярне лікування, вирішується індивідуально з урахуванням співвідношення ризику та користі.

6. Пацієнтам з ішемічним інсультом або ТІА рекомендується тривала вторинна профілактика з використанням антитромботичної терапії, щоб зменшити ризик повторного інсульту та інших судинних подій (крім випадків, коли є показання для антикоагулянтної терапії).

7. З метою тривалої вторинної профілактики інсульту можна використовувати АСК (75–325 мг на день) або клопідогрель (75 мг на день), вибір препарату залежить від особливостей пацієнта або клінічної ситуації.

8. Пацієнтам із ТІА з високим ризиком інсульту або гострим легким ішемічним інсультом некардіоемболічної етіології (NIHSS = 0–3 бали), у яких немає високого ризику кровотеч, рекомендується призначати подвійну антиагрегантну терапію (навантажувальна доза 300 мг клопідогрелю + 300 мг АСК у перший день, потім клопідогрель 75 мг на добу + АСК 75–100 мг на добу щодня) протягом 21 дня після події, після чого продовжується монотерапія антитромботичним засобом (лише АСК або лише клопідогрель).

9. Подвійну антитромботичну терапію не слід проводити довше, ніж упродовж 21 дня після ТІА або легкого інсульту, якщо для цього немає спеціальних показань (наприклад, стентування артерії або стеноз внутрішньочерепної артерії з клінічними проявами), оскільки таке лікування тривалістю більше 21 дня не має явної користі для пацієнта і супроводжується підвищенням ризику кровотеч. Пацієнтам слід наголосити, що подвійну антитромботичну терапію АСК та клопідогрелем слід продовжувати лише 21 день, після чого потрібно перейти на монотерапію і продовжувати її тривало.

10. Альтернативним варіантом короточасної подвійної антитромботичної терапії є щоденний прийом низької дози АСК та тикагрелору (навантажувальна доза 180 мг, а потім по 90 мг два рази на день) впродовж 30 днів.

11. У пацієнтів із недавнім інсультом або ТІА, що обумовлені атеросклеротичним стенозом 70–99 % внутрішньочерепної артерії з відповідними клінічними проявами, які мають низький ризик кровотеч, слід розглянути використання подвійної антитромботичної терапії (АСК + клопідогрель) упродовж перших 3 місяців, після чого, як правило, пацієнт продовжує монотерапію одним із цих антитромботичних засобів; це лікування проводиться разом з інтенсивною гіполіпідемічною терапією високими дозами статинів, лікуванням артеріальної гіпертензії та модифікацією способу життя стосовно фізичної активності, дієти та відмови від куріння.

12. Пацієнтам з емболічним інсультом з невстановленим джерелом емболів за відсутності підтверженої ФП лікування антикоагулянтами не рекомендоване і не має переваг у порівнянні з низькими дозами АСК з метою вторинної профілактики інсульту.

Бажані:

У ретельно відібраних пацієнтів з ІХС або захворюваннями периферичних судин (іспілатеральний стеноз сонних більше або дорівнює 50 %) з низьким ризиком кровотеч та відсутністю лакунарних інсультів чи геморагічного інсульту в анамнезі, лікування комбінацією ривароксабан у дозі 2,5 мг двічі на день плюс низька доза АСК (75–100 мг) один раз на день. Його не слід розпочинати протягом першого місяця після інсульту.

Стандарт 7. Лікування антикоагулянтами в осіб з інсультом та фібриляцією передсердь

Положення стандарту

Пацієнтам з ішемічним інсультом або ТІА та ФП слід призначити пероральні антикоагулянти з метою вторинної профілактики інсульту.

Оптимальні терміни для початку антикоагулянтної терапії при гострому ішемічному інсульті повинні ґрунтуватися на індивідуальній оцінці співвідношення користі та ризику з урахуванням клінічної ситуації, тяжкості інсульту, розміру інфаркту, результатів нейровізуалізації, ризику геморагічної трансформації, віку, супутніх захворювань та оцінки ризику повторного інсульту.

Більшості пацієнтів з ФП, яким показано лікування антикоагулянтами, слід призначити один з ПОАК (апіксабан, дабігатран, едоксабан або ривароксабан), що мають переваги у порівнянні з варфарином.

Обґрунтування

ФП є важливим чинником ризику інсульту та важливим прикладом зв'язків між мозком та серцем. Оскільки ФП може бути пароксизмальною та субклінічною, вона нерідко залишається не діагностованою.

У загальній популяції у людей з ФП, які не отримують лікування антикоагулянтами, ризик інсульту у 3–5 разів вищий, ніж у їх однолітків без ФП. У більшості пацієнтів з ФП можна запобігти розвитку інсульту за допомогою антикоагулянтної терапії.

Лікування пероральними антикоагулянтами має суттєві переваги у порівнянні з лікуванням АСК та подвійною антитромбоцитарною терапією.

Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1. Загальний підхід до визначення термінів для початку лікування ПОАК після інсульту є наступним:

1) у разі ТІА та відсутності явних ознак інфаркту мозку чи внутрішньочерепного крововиливу при візуалізації лікування антикоагулянтами може бути розпочате упродовж перших 24 годин.

2) у разі ішемічного інсульту з легкими клінічними проявами / невеликим вогнищем інфаркту без геморагічної трансформації при нейровізуалізації лікування антикоагулянтами можна розпочати через 3–4 дні від початку захворювання.

3) у разі ішемічного інсульту з клінічними проявами помірної тяжкості / інфарктом середнього розміру за даними нейровізуалізації (без ознак крововиливу при КТ/МРТ) лікування антикоагулянтами можна розпочати через 6–7 днів від початку захворювання.

4) у разі ішемічного інсульту з тяжкими клінічними проявами / великим інфарктом за даними нейровізуалізації (без ознак крововиливу при КТ/МРТ) лікування антикоагулянтами можна розпочати через 12–14 днів від початку захворювання.

2. Якщо лікування антикоагулянтами відтерміновано більше, ніж на 24 години, рекомендується зробити повторну візуалізацію мозку для повторної оцінки перед початком лікування антикоагу-

лянтами, щоб виключити наявність безсимптомної значної геморагічної трансформації інфаркту мозку.

3. Початок лікування антикоагулянтами може бути відкладений більше, ніж на 2 тижні після інсульту, якщо ризик внутрішньочерепної кровотечі є високим (наприклад, для деяких пацієнтів з великими інфарктами мозку та/або з масивною геморагічною трансформацією).

4. Пацієнтам з ішемічним інсультом або ТІА та ФП обов'язково слід призначити пероральні антикоагулянти з метою вторинної профілактики інсульту. При виборі між пероральними антикоагулянтами слід враховувати особливості пацієнта.

5. У пацієнтів з гострим ішемічним інсультом та ФП, яким показано лікування пероральними антикоагулянтами, рутинне використання призначення бріджингу за допомогою нефракціонованого гепарину або гепаринів низької молекулярної маси (ГНММ) не рекомендується. Проводиться бріджинг з використанням низької дози АСК до моменту призначення ПОАК або досягнення показників антикоагуляції варфарином у «терапевтичному діапазоні».

6. Для пацієнтів, які вже отримують лікування варфарином, за умови належного контролю МНВ (час перебування показника у «терапевтичному діапазоні» від 2,0 до 3,0 >70 %) та відсутності побічних ефектів можна розглянути продовження лікування варфарином замість переходу на ПОАК.

7. Пацієнтам з ішемічним інсультом або ТІА та ФП, які мають протипоказання до лікування ПОАК або варфарином, призначити монотерапію АСК, якщо вона не протипоказана.

8. Пацієнтам з високим ризиком кровотеч не призначати подвійну антитромбоцитарну терапію замість лікування антикоагулянтами.

9. У пацієнтів з ішемічним інсультом або ТІА та неклапанною ФП, які не можуть отримувати тривале лікування ПОАК, слід розглянути можливість оклюзії вушка лівого передсердя.

10. Пацієнтам з механічним протезом клапана серця для профілактики інсульту рекомендований варфарин з ретельним контролем рівня МНВ; ПОАК у таких випадках протипоказані; пацієнти з біологічними протезами клапанів серця зазвичай не потребують тривалого лікування антикоагулянтами, якщо не мають інших показань.

11. У випадках, коли у пацієнтів з ФП стався ішемічний інсульт або ТІА попри антикоагулянтну терапію, необхідно: оцінити прихильність пацієнта до лікування; правильність призначення ПОАК або варфаринової терапії; переглянути фармакотерапію з метою зменшення несприятливої взаємодії призначених лікарських засобів; виявити та усунути інші потенційні причини інсульту; сприяти загальній модифікації чинників ризику судинних захворювань.

12. Для пацієнтів з ФП, у яких трапився ішемічний інсульт або ТІА, незважаючи на антикоагулянтну терапію, має сенс або продовжити прийом того ж самого засобу, або перейти на інший ПОАК.

13. Рутинне додавання АСК до тривалої антикоагулянтної терапії не рекомендується через підвищений ризик кровотечі та відсутність чітких доказів користі і можливу шкоду використання такої комбінації, якщо для неї немає спеціальних показань.

14. Під час кожного візиту слід оцінювати та підкреслювати важливість прихильності до лікування будь-яким з пероральних антикоагулянтів:

1) пацієнтів, яким призначені ПОАК, слід періодично оглядати та інформувати про короткий період напіввиведення цих засобів, важливість щоденного прийому ліків та небезпеку пропуску доз або тривалих перерв у терапії;

2) пацієнтам із ФП, які приймають варфарин, рекомендується приділяти належну увагу дозуванню та постійному моніторингу МНВ для зменшення ризику побічних явищ. Ефективність лікування варфарином залежить від підтримання МНВ у «терапевтичному діапазоні» і суттєво зменшується, коли МНВ опускається нижче 2,0;

3) пацієнтам, які приймають варфарин, та членам їх родин потрібно надати інформацію щодо антикоагулянтної терапії та необхідності підтримання лабораторних показників у «терапевтичному діапазоні».

15. У пацієнтів, яким призначена терапія ПОАК, слід уникати необґрунтованого використання знижених доз, оскільки це пов'язано з підвищеним ризиком інсульту.

16. У пацієнтів, яким призначене лікування ПОАК, слід регулярно оцінювати кліренс креатиніну (принаймні один раз на рік та у разі змін стану здоров'я); при виявленні змін у ниркових функціях, може знадобитися корекція дози або зміна ПОАК; у пацієнтів з нирковою недостатністю або схильністю до дегідратації для корекції призначеного лікування (особливо у пацієнтів, які отримують лікування дабігатраном) може розглядатися оцінка ниркових функцій кожні 6 місяців або частіше.

17. Пацієнтам з неклапанною ФП, які постійно приймають ПОАК, через підвищений ризик кровотечі не рекомендується призначати антитромбоцитарні засоби, якщо немає спеціальних показань для антитромбоцитарної терапії (наприклад, нещодавнє стентування судини, деякі механічні протези клапанів серця).

18. Пацієнтам з ФП та хронічною стабільною ІХС (>1 року після перкутанного коронарного втручання або аортокоронарного шунтування) не рекомендується додавати антитромбоцитарний засіб до терапії ПОАК, оскільки це збільшує ризик кровотечі без будь-яких суттєвих переваг щодо зменшення ризику ішемічних подій (серцевих або мозкових).

Бажані:

1. Підвищення обізнаності населення про ФП як чинник ризику інсульту.

2. Створення кабінетів (клінік) профілактики інсульту для вдосконалення вторинної профілактики інсульту, включаючи лікування ФП у пацієнтів з інсультом або ТІА (ефективна, послідовна профілактика з раннім виявленням факторів ризику та вчасними цілеспрямованими втручаннями).

3. Здійснювати амбулаторний моніторинг МНВ та консультування пацієнтів, які приймають варфарин, щодо їх стану.

Стандарт 8. Лікування антикоагулянтами та антиагрегантами у періопераційному періоді

Положення стандарту

З метою мінімізації ризику інсульту та інших тромбоемболічних подій, а також клінічно значущих (тяжких) кровотеч, пацієнти, які отримують антикоагулянтну терапію, перед проведенням хірургіч-

них втручань або інвазивних процедур мають отримати рекомендації щодо застосування антикоагулянтів та антиагрегантів у періопераційному періоді в залежності від ступеня ризику кровотеч.

Обґрунтування

Операції чи процедури з високим ризиком кровотеч – це великі операції у черевній порожнині, великі операції на грудній клітці, великі ортопедичні операції та будь-які операції на серці, хребті або всередині черепа. Будь-який пацієнт, якому проводиться нейроаксіальна анестезія, класифікується як пацієнт з високим ризиком кровотечі через ризик спінальних епідуральних гематом, які можуть спричинити параліч кінцівок.

Операції чи процедури з низьким або середнім ризиком кровотеч включають більшість операцій, які тривають менше 1 години, та процедури, які не передбачають нейроаксіальної анестезії.

Операції чи процедури з мінімальним ризиком кровотеч включають видалення зуба, пломбування кореневого каналу, біопсію шкіри, хірургію катаракти та окремі види колоноскопії, при яких лікування антикоагулянтами можна продовжувати без перерви. Без відміни антикоагулянтів також можна виконувати імплантацію постійного кардіостимулятора та внутрішнього серцевого дефібрилятора, а також катетеризацію серця.

Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1. Пацієнтам з ФП або механічним протезом клапана серця, які отримують лікування пероральними антикоагулянтами та потребують процедури, пов'язаної з **мінімальним ризиком кровотечі**, не слід робити перерву в антикоагулянтній терапії.

2. Для пацієнтів з ФП, які отримують лікування ПОАК і яким потрібна перерва у лікуванні ПОАК для планової операції чи процедури, з метою профілактики інсульту рекомендується наступний підхід:

1) для хірургічного втручання або процедури з **низьким та середнім ризиком кровотеч** не приймати ПОАК 1 день до процедури та в день процедури (тобто загалом пропустити 2 дні) та відновити лікування наступного дня після процедури;

2) для хірургічного втручання з **високим ризиком кровотеч** не приймати ПОАК упродовж 2 днів до процедури, в день процедури та один день після процедури (тобто загалом пропустити 4 дні);

3) пацієнтам, які приймають дабігатран та мають помірне порушення функцій нирок (кліренс креатиніну <50 мл/хв) рекомендовано не приймати препарат додатково 1–2 дні перед операцією або процедурою.

3. Пацієнтам з ФП, які отримують варфарин з метою профілактики інсульту і яким потрібне тимчасове призупинення лікування варфарином для проведення планової операції або процедури:

1) для пацієнтів із **ризиком інсульту від низького до помірного** (наприклад, оцінка CHADS₂ = 0–4 бали) прийом варфарину слід припинити на 5 днів до процедури та відновити його упродовж 24 годин після процедури, не використовуючи бріджінг нефракціонованим гепарином чи ГНММ;

2) пацієнтам із **високим ризиком інсульту** (наприклад, оцінка CHADS₂ = 5–6 балів або інсульт у періопераційному періоді в

минулому) рекомендується бріджінг гепарином чи ГНММ під час перерви у лікуванні варфарином (як правило, підшкірне введення ГНММ двічі на день упродовж 3 днів до та впродовж 3 днів після хірургічного втручання або процедури). Якщо бріджінг використовувався перед операцією, в окремих випадках рекомендується відмовитися від бріджінгу в післяопераційному періоді, особливо у разі проведення процедури з високим ризиком кровотеч.

4. Пацієнтам з механічним протезом серцевого клапана, які отримують варфарин з метою профілактики інсульту і яким потрібне тимчасове призупинення лікування варфарином для проведення планової операції або процедури, рекомендується припинити прийом варфарину за 5 днів до процедури та відновити його упродовж 24 годин після процедури.

4.1 Бріджінг нефракціонованим гепарином чи ГНММ рекомендується для окремих пацієнтів із протезованим мітральним клапаном та для пацієнтів з протезованим аортальним клапаном та високим ризиком (наприклад, з додатковими факторами ризику інсульту).

4.2 Якщо бріджінг використовувався перед операцією, в окремих випадках рекомендується відмовитися від бріджінгу в післяопераційному періоді, особливо у разі проведення процедури з високим ризиком кровотеч.

5. Пацієнтам, які отримують АСК для профілактики інсульту і яким потрібна планова або термінова (упродовж 7 днів) каротидна ендартеректомія або операція з шунтування коронарних артерій, прийом АСК слід продовжувати без призупинення.

6. Пацієнтам, які отримують подвійну антитромбоцитарну терапію АСК та інгібітором P2Y12 (наприклад, клопідогрель, тика-

грелор) і які потребують термінової каротидної реваскуляризації (упродовж 7 днів), з метою вторинної профілактики інсульту, комбіновану терапію АСК та інгібітором P2Y12 слід продовжувати періопераційно.

7. Пацієнтам, яким проводяться інші хірургічні втручання, слід розглянути продовження прийому АСК перед операцією чи процедурою з низьким чи помірним ризиком кровотечі. Термін призупинення лікування АСК перед операцією чи процедурою із високим ризиком кровотечі може становити 7–10 днів.

Стандарт 9. Лікування стенозів екстракраніальних сегментів церебральних артерій та інтракраніальних стенозів

Положення стандарту

З метою запобігання рецидиву інсульту при каротидному стенозі з відповідними клінічними проявами упродовж попередніх 6 місяців: іпсилатеральна ішемія мозку або сітківки у басейні сонної артерії (ішемічний інсульт, ТІА, минуца монокулярна сліпота або оклюзія артерії сітківки) може бути призначено:

- пацієнтам, які перенесли легкий ішемічний інсульт або ТІА з іпсилатеральним стенозом сонної артерії високого ступеня, – каротидна ендартеректомія (КЕАЕ);
- пацієнтам з високим ризиком ускладнень (наприклад, при оклюзії контралатеральної сонної артерії або прогресуючій ішемічній хворобі серця (ІХС), а також при технічній неможливості виконати відкриту операцію (наприклад, високе

Таблиця. Лікування антитромбоцитарними засобами при планових операціях

Клінічний сценарій	Пропозиції щодо лікування у перед- та післяопераційному періоді
Пацієнту, який отримує монотерапію АСК, запланована некардіохірургічна операція	У більшості випадків слід призупинити прийом АСК за 7–10 днів до операції і відновити лікування через 5–7 днів після операції У пацієнтів з інсультом в анамнезі або з коронарним стенозом розгляньте можливість продовжити лікування АСК без перерви Продовжуйте лікування АСК без перерви, якщо пацієнту виконується каротидна ендартеректомія
Пацієнту, який отримує монотерапію АСК, заплановане АКШ	Продовжуйте лікування АСК без перерви до та після АКШ*
Пацієнту, який отримує АСК + клопідогрель, запланована некардіохірургічна операція**	Продовжуйте лікування АСК без перерви до та після операції* Зупиніть прийом клопідогрелю за 5–7 днів до операції і відновіть лікування через 1–2 дні після операції
Пацієнту, який отримує АСК + клопідогрель, заплановане АКШ	Продовжуйте лікування АСК без перерви до та після операції* Зупиніть прийом клопідогрелю, як мінімум, за 5 днів до операції Поновіть прийом клопідогрелю через 1–2 дні після операції
Пацієнту, який отримує АСК + тикагрелор, запланована некардіохірургічна операція або АКШ	Продовжуйте лікування АСК без перерви до та після операції* Зупиніть прийом тикагрелору, як мінімум, за 2 дні до операції Поновіть прийом тикагрелору через 1–2 дні після операції
Пацієнту, який отримує АСК + прасугрел, запланована некардіохірургічна операція або АКШ	Продовжуйте лікування АСК без перерви до та після операції* Зупиніть прийом прасугрелу за 7–10 днів до операції Поновіть прийом прасугрелу через 1–2 дні після операції

Примітка. АКШ – аортокоронарне шунтування.

*Продовжуйте лікування АСК без перерви до та після операції – це передбачає, що пацієнт приймає АСК в день операції та у перший післяопераційний день, проте можуть бути такі обставини, коли це неможливо (наприклад, пацієнт не може приймати ліки *per os*); у таких випадках лікування залишається на розсуд лікуючого лікаря з можливістю введення АСК *per rectum*.

**Пацієнту, який отримує АСК + клопідогрель, запланована некардіохірургічна операція – тактика лікування має бути індивідуальною в залежності від клінічних показань для подвійної антитромбоцитарної терапії, і, як правило, необхідна консультація з іншими фахівцями (наприклад, кардіологом у пацієнтів з коронарним стенозом).

розташування дистального краю атеросклеротичної бляшки, що недосяжне для стандартного втручання) – стентування сонної артерії (ССА).

Якщо пацієнту після легкого інсульту або ТІА показана реваскуляризація, процедуру слід проводити якомога швидше, в ідеалі – упродовж перших 14 днів від початку захворювання.

Хірургічна реваскуляризація сонної артерії (КЕАЕ або ССА) має проводитись фахівцем, який має відповідну підготовку, у ЗОЗ, які мають належне матеріально-технічне забезпечення.

Обґрунтування

Каротидний стеноз називають симптомним, якщо він пов'язаний із подією з відповідними клінічними проявами упродовж попередніх 6 місяців: іпсилатеральна ішемія мозку або сітківки у басейні сонної артерії (ішемічний інсульт, ТІА, мінуща монокулярна сліпота або тромбозу артерії сітківки).

Ступінь виразності стенозу повинен бути обрахований за методикою NASCET (Додаток 3).

Каротидна ендартеректомія (КЕАЕ): хірургічне видалення атеросклеротичних бляшок в екстракраніальній частині сонної артерії (як правило, у біфуркації загальної сонної артерії або проксимальній частині внутрішньої сонної артерії) з метою запобігання тромбоемболічному інсульту. Успішна КЕАЕ істотно знижує ризик повторного інсульту у пацієнтів із гемісферною ТІА або легким інсультом та іпсилатеральним стенозом сонної артерії високого ступеня (понад 70 %). Результати досліджень показали, що у пацієнтів із безсимптомним стенозом сонної артерії КЕАЕ у порівнянні з консервативним лікуванням знижує ризик інсульту приблизно з двох відсотків на рік до приблизно одного відсотка на рік, але з запровадженням сучасних підходів до медикаментозної вторинної профілактики це співвідношення може бути іншим. Водночас у пацієнтів із 70–99 % стенозом великої внутрішньочерепної артерії агресивне медикаментозне лікування виявилось ефективнішим за стентування артерії.

Стентування сонної артерії (ССА): малоінвазивна ендоваскулярна процедура, при якій стент (тонка металево-сітчаста трубка) вводиться в ділянку звуження, щоб запобігти тромбоемболічним інсультам та відновити просвіт артерії. Це втручання також зазвичай включає дилатацію судини за допомогою балон-катетера (ангіопластику). ССА була запропонована як альтернатива КЕАЕ у пацієнтів з високим ризиком ускладнень: наприклад, при оклюзії контралатеральної сонної артерії або важкій ішемічній хворобі серця (ІХС) а також при технічній неможливості виконати відкриту операцію (наприклад, високе розташування дистального краю атеросклеротичної бляшки, що недосяжне для стандартного втручання). Перкутанний підхід також дозволяє уникнути ризиків загальної анестезії та місцевих ускладнень, таких як гематоми чи розтягнення м'язів шиї, інфекції та пошкодження черепних нервів, пов'язаних з КЕАЕ, і потребує більш короткого періоду відновлення.

Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1. Візуалізація стенозу сонної артерії з обрахунком ступеня стенозу за методикою NASCET (Додаток 3):

1) якщо питання про усунення стенозу сонної артерії виникло лише на підставі результатів ультразвукового дослідження (УЗД), для підтвердження ступеня стенозу та ухвалення рішень щодо хірургічного втручання, а також для виявлення тандемного ураження рекомендується КТА або МРА з контрастним підсиленням;

2) УЗД сонної артерії може знадобитися після первинної діагностики стенозу сонної артерії за допомогою КТА або МРА з контрастним підсиленням, якщо бляшка сильно кальцинована або має інші особливості, які роблять кількісне визначення ступеня стенозу менш надійним.

2. Пацієнти з клінічними проявами, які обумовлені іпсилатеральним стенозом (від 50 до 99 %) сонної артерії, мають бути негайно оглянуті фахівцем, який має відповідну підготовку з лікування інсульту та потенційної реваскуляризації сонної артерії.

1) чоловікам із симптомним стенозом сонної артерії від 50 до 99 % та жінкам із стенозом від 70 до 99 % рекомендується КЕАЕ, яку у разі нетяжкого інсульту слід проводити якомога швидше від початку захворювання;

2) у жінок із симптомним каротидним стенозом від 50 до 69 % КЕАЕ може розглядатися у разі найвищого ризику повторного інсульту та з урахуванням інших особливостей пацієнта.

3. Хірургічну реваскуляризацію сонної артерії (КЕАЕ або ССА) має проводити фахівець, у якого частота інсульту в післяопераційному періоді та рівень смертності не перевищує 6–7% для КЕАЕ та 5 % для ССА.

4. У ситуаціях, коли немає можливості для своєчасного доступу до КЕАЕ, а доступ до ССА є швидшим, ця процедура може розглядатися у пацієнтів, які не мають протипоказань для ССА.

5. Доцільне проведення хірургічного лікування пізніше 48 годин після появи перших симптомів, оскільки операція раніше цього часу може бути пов'язана з вищим ризиком періопераційних ускладнень, особливо у тому разі, коли першою подією був інсульт, а не ТІА.

6. У пацієнтів з тяжким інсультом унаслідок симптомного стенозу сонної артерії доцільність та час проведення каротидної реваскуляризації визначається клінічною ситуацією індивідуально.

7. У пацієнтів з гострим інсультом із тандемним ураженням, які отримали ендоваскулярне лікування, під час якого ССА не проводилося, слід розглянути питання про подальшу реваскуляризацію сонної артерії за допомогою КЕАЕ або ССА. Хірургічне втручання проводиться з урахуванням ступеня стенозу сонної артерії, тяжкості інсульту, ступенем відновлення пацієнта, розміром інфаркту, ризику реперфузії та внутрішньочерепного крововиливу, а також іншими чинниками.

8. У пацієнтів старше 70 років, які не мають протипоказань для операції, як правило, більш доцільно виконувати КЕАЕ, оскільки ССА асоціюється з вищим періопераційним ризиком інсульту або смерті у пацієнтів старшого віку.

9. ССА може розглядатися у тих випадках, коли пацієнти не є кандидатами для КЕАЕ з анатомічних чи медичних причин.

10. У чоловіків із стенозом 50–99 % ефективність КЕАЕ є найбільшою, якщо вона проводиться упродовж 14 днів після появи перших симптомів, і зменшується, якщо втручання проводиться пізніше 14 днів від початку захворювання.

11. В осіб із безсимптомним стенозом сонної артерії має проводитись агресивна корекція факторів ризику (наприклад, досягнення цільових рівнів АТ, НbА1с та холестерину, постійна антиагрегантна терапія, відмова від куріння та модифікація способу життя).

12. Каротидна ендартеректомія може розглядатись у пацієнтів чоловічої статі із стенозом сонної артерії від 60 до 99 %, який перебігає безсимптомно або спричинив симптоми у минулому (тобто більше ніж за шість місяців до звернення).

13. КЕАЕ у жінок із безсимптомним стенозом сонної артерії на 60–99 % слід розглядати лише у пацієнтів після консультації фахівця, який має відповідну підготовку з інсульту.

14. ССА може бути розглянуто у пацієнтів із безсимптомним стенозом сонної артерії від 60 до 99 %, які не є кандидатами для КЕАЕ через анатомічні або медичні причини за умови, що ризик інсульту чи смерті у періопераційному періоді становить менше 3 %.

15. У пацієнтів із симптомним стенозом хребетної артерії (екстракраніальним або внутрішньочерепним) медикаментозне лікування з метою вторинної профілактики інсульту має переваги перед стентуванням та відкритою хірургічною ревааскуляризацією.

16. У пацієнтів із нещодавно перенесеним ішемічним інсультом або ТІА внаслідок стенозу внутрішньочерепних артерій (70–99 %) медикаментозне лікування з метою вторинної профілактики інсульту має переваги перед стентуванням.

17. У тих випадках, коли на тлі максимальної медикаментозної терапії у пацієнтів зі стенозом внутрішньочерепної артерії трапився повторний інсульт, ендovasкулярна ангіопластика (із стентуванням або без нього) внутрішньочерепної артерії може бути рекомендована.

18. У пацієнтів з ішемічним інсультом або ТІА, яким передувала травма голови чи шиї, механічна тригерна подія на рівні шийного відділу хребта або виражений біль у голові чи шиї, слід запідозрити розшарування стінки (дисекцію) сонної або хребетної артерії.

19. У пацієнтів з ішемічним інсультом або ТІА, у яких є підозра на розшарування сонної або хребетної артерії, для діагностичної нейросудинної візуалізації рекомендується КТА, чи МРА голови та шиї або селективна катетерна церебральна ангіографія, а не ультразвукове дослідження.

20. Антитромботична терапія для профілактики інсульту рекомендується особам з діагнозом гостра або недавня дисекція сонної або хребтової артерії; призначення антитромботичної терапії або антикоагулянтів здійснюється з урахуванням співвідношення ризику та користі у кожному випадку, особливостей дисекції згідно з даними візуалізації судин (наявність стенозу та його ступінь, ознаки внутрішньопросвітеного тромбу чи оклюзії судини, псевдоаневризми), результатів нейровізуалізації, характеристики пацієнта та ризику геморагічних ускладнень.

21. Оптимальна тривалість антитромботичної терапії після розшарування артерії визначається особливостями клінічного стану пацієнта та результатами візуалізації судин під час спостереження.

22. Доцільність призначення антикоагулянтної терапії при дисекціях внутрішньочерепних артерій ухвалюється окремо у кожному випадку.

Стандарт 10. Інші кардіальні проблеми у пацієнтів з інсультом

Положення стандарту

З метою профілактики повторного інсульту і розвитку супутньої патології пацієнти з інсультом мають бути ретельно обстежені щодо наявності відкритого овального вікна (ВОВ), серцевої недостатності, тромбу лівого передсердя або лівого шлуночка для подальшого вибору відповідної тактики лікувальних заходів.

Обґрунтування

Закриття ВОВ є важливим для уникнення інвалідизуючого ішемічного інсульту, особливо у пацієнтів молодого віку з великою очікуваною тривалістю життя, та уникнення геморагічних ускладнень, пов'язаних з довготривалим лікуванням антикоагулянтами. Доцільність закриття ВОВ залежить від наступних чинників: точного діагнозу інсульту і виключення схожих станів та ретельного етіологічного обстеження, щоб виключити альтернативні, більш ймовірні, причини інсульту.

Пацієнтам з ішемічним інсультом або ТІА, у яких є тромб у лівому передсерді або лівому шлуночку, рекомендується антикоагулянтна терапія АВК упродовж ≥ 3 місяців.

Відомо, що серцева недостатність пов'язана з підвищеним ризиком повторного інсульту.

Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1. Пацієнти з нещодавно перенесеним ішемічним інсультом у разі підозри, що інсульт пов'язаний з ВОВ, повинні пройти обстеження у ЗОЗ, що спеціалізується на наданні медичної допомоги пацієнтам з інсультом та серцево-судинним захворюванням.

2. У ретельно відібраних пацієнтів з нещодавно перенесеним ішемічним інсультом, що обумовлений ВОВ, рекомендується закриття ВОВ за допомогою пристрою плюс тривала антитромботична терапія, а не лише тривала антитромботична терапія, якщо пацієнт відповідає наступним критеріям: вік пацієнта 18–60 років; діагноз інсульту підтверджений результатами нейровізуалізації, які вказують на емболічний (нелакунарний) ішемічний інсульт; пацієнта оглянув невролог або інший фахівець, який має відповідну підготовку у лікуванні інсульту, та який після ретельного обстеження з метою встановлення етіології виключив інші можливі причини, окрім ВОВ.

3. Не потрібно рекомендувати закривати ВОВ пацієнтам, у яких при УЗД не виявлено жодної з наступних анатомічних особливостей, пов'язаних з підвищеним ризиком: аневризма міжпередсердної перегородки; значне шунтування справа наліво (наприклад, >20 мікропупирців); великий діаметр ВОВ (наприклад, ≥ 2 мм).

4. Для пацієнтів, які потребують тривалої антикоагулянтної терапії з інших причин, лікувальна тактика має базуватися на індивідуальних особливостях пацієнта та співвідношенні ризику і користі.

5. Пацієнтам віком 60 років або молодше із нещодавно перенесеним ішемічним інсультом, що пов'язаний з ВОВ, яким не проводиться закриття ВОВ, для вторинної профілактики інсульту

рекомендується лікування антиагрегантами або антикоагулянтами, якщо немає окремих показань для тривалої антикоагулянтної терапії.

6. Для пацієнтів з ішемічним інсультом або ТІА, які мають синусовий ритм і тромб у лівому передсерді або лівому шлуночку, підтверджений результатами ехокардіографії чи інших методів візуалізації, рекомендується антикоагулянтна терапія з тривалістю лікування більше 3 місяців.

7. У пацієнтів з ішемічним інсультом або ТІА, які мають синусовий ритм і тяжку дисфункцію лівого шлуночка (фракція викиду $\leq 35\%$), але без ознак тромбу у лівому передсерді або лівому шлуночку, вибір лікувальної тактики має бути індивідуальним.

Стандарт 11. Ішемічний інсульт, пов'язаний з онкологічним захворюванням

Положення стандарту

При лікуванні хворих на рак або онкологічних пацієнтів з інсультом в анамнезі необхідно оцінювати ризик розвитку інсульту через наявність як серцево-судинних факторів ризику, так і чинників, пов'язаних із раком, включаючи гіперкоагуляцію, небактеріальний тромботичний ендокардит, безпосередню компресію кровеносних судин пухлиною та наслідки лікування, що можуть індукувати інсульт та оптимізувати стратегії профілактики інсульту.

Обґрунтування

Рак може збільшити ризик інсульту. Встановлено, що ризик є підвищеним весь час після діагностики раку, інсульти частіше траплялися у пацієнтів із злоякісними новоутвореннями головного мозку, легень, шлунково-кишкового тракту або з більш пізніми стадіями раку. Інсульт може бути наслідком традиційних серцево-судинних факторів ризику, а також чинників, пов'язаних із раком, включаючи гіперкоагуляцію, небактеріальний тромботичний ендокардит, безпосередню компресію кровеносних судин пухлиною та наслідки лікування, що можуть індукувати інсульт. Разом зі збільшенням виживання при раку зростає потреба оцінювати ризик інсульту та оптимізувати стратегії профілактики інсульту. Ризик інсульту у пацієнтів, хворих на рак, вдвічі перевищує ризик у загальній популяції і зростає із збільшенням тривалості спостереження. Тромбози є розповсюдженим ускладненням при злоякісних пухлинах і частою причиною смерті онкологічних пацієнтів з інсультом в анамнезі.

Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1. У пацієнтів з активною злоякісною пухлиною, які перенесли ішемічний інсульт або ТІА, має бути проведено стандартне етіологічне обстеження, включаючи візуалізацію судин та моніторинг серцевого ритму.

2. При виборі досліджень, щоб встановити етіологію інсульту, необхідно розглядати механізми інсульту, пов'язані зі злоякісною пухлиною, включаючи небактеріальний (марантиничний) ендокардит, гіперкоагуляцію, парадоксальну емболію внаслідок венозних тромбозів, компресію судин, обумовлену пухлиною, та інсульт, пов'язаний з лікуванням раку.

3. У пацієнтів з активною злоякісною пухлиною та ішемічним інсультом або ТІА, якщо стан гіперкоагуляції, пов'язаний з раком, міг сприяти розвитку інсульту, лікування антикоагулянтами замість антитромбоцитарної терапії; при призначенні лікування антикоагулянтами, слід надавати перевагу ГНММ.

4. Рішення щодо лікування цих пацієнтів слід ухвалювати разом з фахівцем, який добре розуміється на гематології, онкології або тромбозах, при цьому слід враховувати вид та стадію раку, ризик кровотеч, загальний прогноз пацієнта та цілі лікування.

5. У пацієнтів з активною злоякісною пухлиною та ішемічним інсультом або ТІА із супутньою венозною тромбоемболією (тромбоз глибоких вен (ТГВ) або тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА)), у яких є підстави вважати, що інсульт обумовлений парадоксальною емболією, лікування антикоагулянтами для вторинної профілактики має проводитись у відповідності з рекомендаціям щодо лікування ТГВ та ТЕЛА у онкологічних хворих, що включає ГНММ та окремі ПОАК.

Індикатори якості медичної допомоги

Перелік індикаторів якості медичної допомоги

1. Частка пацієнтів після ТІА з руховими або мовними порушеннями, яким КТ/МРТ голови та візуалізація магістральних судин шиї були проведені протягом 24 годин після звернення.

2. Частка пацієнтів з ішемічним інсультом або ТІА, яким призначені антитромботичні засоби (антиагреганти або пероральні антикоагулянти) для вторинної профілактики інсульту при виписці із ЗОЗ, де вони перебували у гострому стані.

3. Частка пацієнтів з інсультом або ТІА, яким були призначені антигіпертензивні засоби при виписуванні з ЗОЗ, де вони перебували у гострому періоді.

4. Частка пацієнтів з ішемічним інсультом або ТІА, яким призначені гіполіпідемічні засоби для вторинної профілактики інсульту при виписуванні із ЗОЗ, де вони перебували у гострому стані.

Паспорти індикаторів якості медичної допомоги

1. Частка пацієнтів після транзиторної ішемічної атаки з руховими або мовними порушеннями, яким КТ/МРТ голови та візуалізація магістральних судин шиї були проведені протягом 24 годин після звернення.

Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги. Індикатор ґрунтується на стандарті медичної допомоги «Вторинна профілактика інсульту».

Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора.

Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження стандарту медичної допомоги не визначається заради запобігання викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску.

Інструкція з обчислення індикатора

Організація, яка має обчислювати індикатор: ЗОЗ, що надає спеціалізовану стаціонарну медичну допомогу пацієнтам з інсультом або ТІА, структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надаються спеціалізованими стаціонарами, розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки. Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від всіх спеціалізованих стаціонарів, які надають допомогу пацієнтам з ГМІ, зареєстрованим в районі обслуговування.

Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника.

Знаменник індикатора складає кількість пацієнтів доставлених до ЗОЗ з ТІА з руховими або мовними порушеннями. Джерелом інформації є: форма первинної облікової документації № 003/о «Медична карта стаціонарного хворого № _____», затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 14 лютого 2012 року № 110, зареєстрованим в Міністерстві юстиції України від 28 квітня 2012 року за № 661/20974 (в редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 21 січня 2016 року № 29) (далі – Форма 003/о).

Чисельник індикатора складає загальна кількість пацієнтів, доставлених до ЗОЗ з ТІА з руховими або мовними порушеннями, яким КТ/МРТ голови та візуалізація магістральних судин шиї були проведені протягом 24 годин після звернення. Джерелом інформації є: Форма 003/о.

Значення індикатора наводиться у відсотках.

2. Частка пацієнтів з ішемічним інсультом або ТІА, яким призначені антитромботичні засоби (антиагреганти або пероральні антикоагулянти) для вторинної профілактики інсульту при виписці із ЗОЗ, де вони перебували у гострому стані.

Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги. Індикатор ґрунтується на стандарті медичної допомоги «Вторинна профілактика інсульту».

Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора.

Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження стандарту медичної допомоги не визначається заради запобігання викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску.

Інструкція з обчислення індикатора

Організація, яка має обчислювати індикатор: ЗОЗ, що надає спеціалізовану стаціонарну медичну допомогу пацієнтам з інсультом або ТІА, структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надаються спеціалізованими стаціонарами, розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки. Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від всіх спеціалізованих стаціонарів, які надають допомогу пацієнтам з інсультом або ТІА, зареєстрованим в районі обслуговування.

Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника.

Знаменник індикатора складає загальна кількість пацієнтів, доставлених до ЗОЗ з інсультом або ТІА. Джерелом інформації є: Форма 003/о.

Чисельник індикатора складає загальна кількість пацієнтів, доставлених до ЗОЗ з інсультом або ТІА, яким були призначені антитромботичні засоби (антиагреганти або пероральні антикоагулянти) для вторинної профілактики інсульту при виписуванні із ЗОЗ, де вони перебували у гострому стані. Джерелом інформації є: Форма 003/о.

Значення індикатора наводиться у відсотках.

3. Частка пацієнтів з інсультом або транзиторною ішемічною атакою, яким були призначені антигіпертензивні засоби при виписці із ЗОЗ, де вони перебували у гострому періоді.

Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги. Індикатор ґрунтується на стандарті медичної допомоги «Вторинна профілактика інсульту».

Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора.

Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження стандарту медичної допомоги не визначається заради запобігання викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску.

Інструкція з обчислення індикатора

Організація, яка має обчислювати індикатор: ЗОЗ, що надає спеціалізовану стаціонарну медичну допомогу пацієнтам з інсультом або ТІА, структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надаються спеціалізованими стаціонарами, розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки. Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від всіх спеціалізованих стаціонарів, які надають допомогу пацієнтам з інсультом або ТІА, зареєстрованим в районі обслуговування.

Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника.

Знаменник індикатора складає загальна кількість пацієнтів доставлених до ЗОЗ з інсультом або ТІА. Джерелом інформації є: Форма 003/о.

Чисельник індикатора складає загальна кількість пацієнтів, доставлених до ЗОЗ з інсультом або ТІА, яким були призначені антигіпертензивні засоби при виписуванні із ЗОЗ, де вони перебували у гострому періоді. Джерелом інформації є: Форма 003/о.

Значення індикатора наводиться у відсотках.

4. Частка пацієнтів з ішемічним інсультом або транзиторною ішемічною атакою, яким призначені гіполіпідемічні засоби для вторинної профілактики інсульту при виписуванні із ЗОЗ, де вони перебували у гострому стані.

Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги. Індикатор ґрунтується на стандарті медичної допомоги «Вторинна профілактика інсульту».

Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора.

Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження стандарту медичної допомоги не визначається заради запобігання викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску.

Інструкція з обчислення індикатора

Організація, яка має обчислювати індикатор: ЗОЗ, що надає спеціалізовану стаціонарну медичну допомогу пацієнтам з інсультом або ТІА, структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надаються спеціалізованими стаціонарами, розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки. Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від всіх спеціалізо-

ваних стаціонарів, які надають допомогу пацієнтам з інсультом або ТІА, зареєстрованим в районі обслуговування.

Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника.

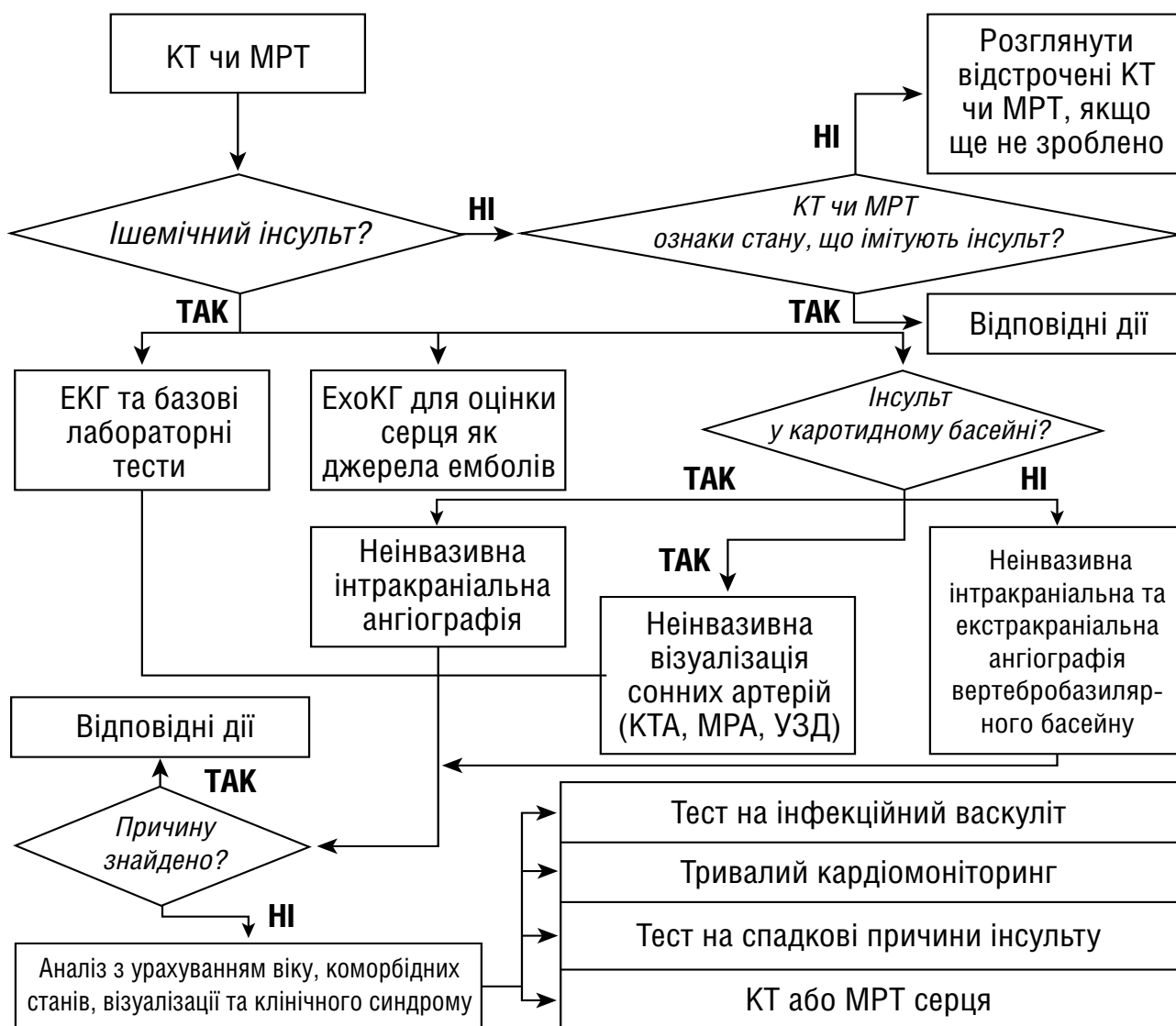
Знаменник індикатора складає загальна кількість пацієнтів доставлених до ЗОЗ з інсультом або ТІА. Джерелом інформації є: Форма 003/о.

Чисельник індикатора складає загальна кількість пацієнтів, доставлених до ЗОЗ з інсультом або ТІА, яким були призначені гіполіпідемічні засоби для вторинної профілактики інсульту при виписуванні із ЗОЗ, де вони перебували у гострому стані. Джерелом інформації є: Форма 003/о.

Значення індикатора наводиться у відсотках.

Додаток 1

до Стандартів медичної допомоги «Вторинна профілактика інсульту»



*Основні лабораторні тести включають загальний аналіз крові, тропонін, протромбіновий час, частковий тромбoplastиновий час, глюкозу, HbA1c, креатинін, а також ліпідний профіль натще чи не натще. **Якщо у пацієнта є транзиторний неврологічний дефіцит, клінічно характерний для ТІА, пацієнта слід обстежити так само, як і пацієнта, який переніс ішемічний інсульт.

Додаток 2

до Стандартів медичної допомоги «Вторинна профілактика інсульту»

Рекомендації щодо харчування пацієнтів, які перенесли інсульт або ТІА

1. Дотримуватись споживання різноманітних натуральних цільних продуктів з мінімальним ступенем технологічної обробки при кожному прийомі їжі;

2. Бажано уникати споживання або споживати меншу кількість продуктів харчування, що мають високий ступінь технологічної обробки (зокрема рафінованої їжі, кондитерських виробів, солодких напоїв, готових м'ясних продуктів та альтернатив м'ясу, а також напівфабрикатів);

3. Дотримуватись дієти з високим вмістом овочів і фруктів; заохочуйте пацієнтів обирати свіжі або заморожені фрукти без додавання цукру або консервовані у воді фрукти без додавання цукру та з низьким вмістом натрію; свіжі або заморожені овочі без додавання соусів або консервовані овочі без додавання кухонної солі;

4. Дотримуватись споживання молочних продуктів із низьким вмістом жиру і цукру та несолодких збагачених соєвих напоїв;

5. Дотримуватись споживання більшої кількості білка з рослинних джерел (бобові, горіхи та насіння) та інших видів білка, які містять менше насичених жирів, таких як риба, птиця та нежирне м'ясо;

6. Споживати продукти, що багаті на харчові волокна: цільно-зернові продукти, боби та інші бобові, замість оброблених або очищених зернових продуктів, таких, як білий хліб та макарони;

7. Для поповнення запасів рідини в організмі споживати воду та уникати споживання солодких напоїв (газовані солодкі безалкогольні напої, енергетичні напої, фруктові напої та соки промислового виробництва, розчинна ароматизована кава), які містять багато калорій і мають мінімальну харчову цінність;

8. З метою запобігання гіпертензії та зниження артеріального тиску у пацієнтів необхідно зменшувати споживання кухонної солі до досягнення цільового рівня – не більше 5000 мг на день.

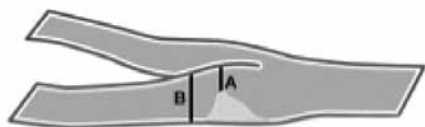
9. Необхідно відмовитись від вживання алкогольних напоїв або дотримуватись вживання з мінімальним ризиком: для жінок – не більше 10 доз на тиждень, не більше 2 доз на день у більшість днів і не більше 3 доз у будь-якому окремому випадку; для чоловіків – не більше 15 доз на тиждень, не більше 3 доз на день у більшість днів і не більше 4 доз у будь-якому окремому випадку. (Одна стандартна доза (standard drink) алкоголю становить 13,5 г чистого етанолу, що приблизно дорівнює 42 мл міцного (40 %) алкоголю, одному бокалу (140 мл) 12 % сухого вина або одній пляшці (0,33 л) 5 % пива).

Додаток 3

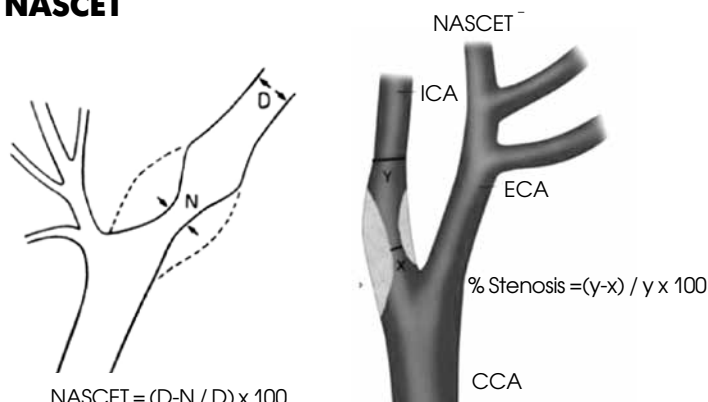
до Стандартів медичної допомоги «Вторинна профілактика інсульту»

Методика NASCET

Обрахунок ступеню виразності стенозу за методикою NASCET полягає у відсотковому визначенні відношення найменшої відстані у ділянці звуження судини атеросклеротичною бляшкою до ширини незміненої ділянки артерії дистальніше постстенотичного розширення, де її протилежні стінки мають паралельний хід.



$$\text{NASCET} = \frac{B-A}{B} \times 100$$



$$\text{NASCET} = (D-N / D) \times 100$$

$$\% \text{ Stenosis} = (y-x) / y \times 100$$

Додаток 4

до Стандартів медичної допомоги «Вторинна профілактика інсульту»

Транскраніальна доплерографія з «тестом з пухирцями» для виявлення серцевих та позасерцевих шунтів «справа-наліво»

Підготовка контрастної речовини:

1. Кількість контрастної речовини має становити 10 мл розчину, який складається з 1 мл повітря та 9 мл фізіологічного розчину. Введення розчину повинно бути відразу після

приготування, щоб запобігти утворенню великих бульбашок повітря.

2. Приготування змішаного фізіологічного розчину слід проводити наступним чином: до внутрішньовенного подовжувача 10 см

приєднується триходовий кран, з'єднаний з 1) 10-мл шприцом, який містить 9 мл 0,9% фізіологічного розчину та 2) 10 мл шприцом, який містить 1 мл повітря, аспірованого через бактеріальний фільтр. 9 мл фізіологічного розчину (шприц 1) та 1 мл повітря (шприц 2) слід швидко й енергійно обміняти між шприцями принаймні десять разів.

3. Рекомендується болюсна ін'єкція.

Додаткова інформація про обстеження:

1) пацієнт знаходиться у положення лежачи; рука, яка використовується для ін'єкції, знаходиться в горизонтальному положенні;

2) використовується голка великого діаметра 18G;

3) ін'єкція проводиться в праву ліктьову вену;

4) проводиться запис доплерівського сигналу середньої мозкової артерії (СМА) (білатерально, якщо доступно);

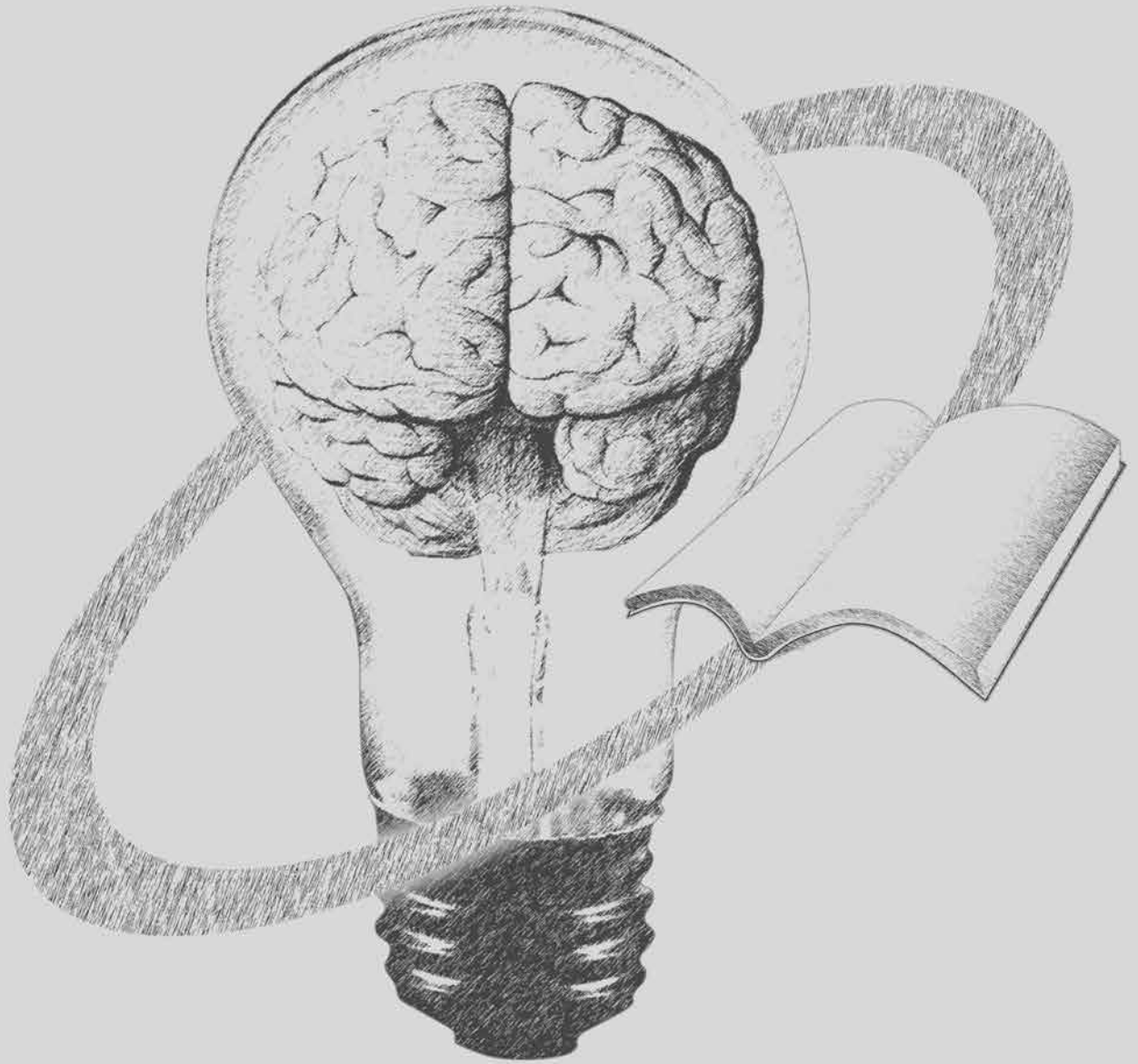
5) проводиться додаткова повторна оцінка після проби (маневру) Вальсальви, яка починається через 5 с після початку

ін'єкції та продовжується щонайменше 5 с (оцінка з використанням проби Вальсальви не проводиться, якщо під час звичайної оцінки отримана картина великої кількості мікропухирців (емболічний патерн)).

Оцінка:

1. Чотири рівні оцінки відповідно до появи мікропухирців (далі – МП) під час транскраніальної доплерографії (далі – ТКДГ) з використанням одностороннього моніторингу МСА (значення для двостороннього моніторингу в дужках): (1) відсутність МП; (2) 1–10 (1–20) МП; >10 (> 20) МБ, але без «емболічного патерну», і (4) «емболічний патерн», де жоден МП не можна розрізнити в межах спектру ТКДГ.

2. Для кількісної оцінки необхідний запис для оцінки після процедури, який можна виконати за допомогою відео або запису доплерівських спектрів. Кількість МП необхідно задокументувати та оцінити як для базового обстеження, так і для проби Вальсальви окремо.



Лекції, огляди

УДК 616-003.93:57.017.3

О. М. БАРНА, Я. В. КОРОСТ, О. О. ПОГРЕБНЯК, В. О. МАЛЕЄВА

/Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна/

Застосування регенеративної медицини при лікуванні захворювань терапевтичного профілю

Резюме

У статті наведено огляд літератури, присвяченої регенеративній медицині, як новому напрямку в лікуванні захворювань людини. Важливим джерелом клітин для регенеративної медицини є мезенхімальні стовбурові клітини, які здатні диференціюватися в практично будь-яку клітинну лінію і реалізовувати протизапальну, імунорегуляторну та імносупресивну дію.

Ключові слова: регенеративна медицина, мезенхімальні стовбурові клітини, екзосоми

Регенеративна медицина (РМ) – це інноваційне міждисциплінарне поле досліджень і клінічного застосування методів, спрямованих на відновлення, заміну чи регенерацію клітин, тканин або органів із метою відновлення їхньої функції, порушеної внаслідок будь-яких причин (уроджених вад, захворювань, травм і старіння) [2, 3]. У РМ застосовується низка високотехнологічних підходів, що включають застосування розчинних молекул, генну терапію, пересадку стовбурових клітин, тканинну інженерію, перепрограмування клітин і тканин тощо [4].

Ідея використання клітин для лікування різних захворювань виникла у багатьох вчених, тому існує декілька версій щодо першовідкривача цього напрямку. У 1931 р. Пауль Ніханс урятував життя жінці, якій помилково видалили парашитоподібні залози, застосовуючи суспензію клітин цих залоз вола. Його часто вважають автором терміну «клітинна терапія», який означає використання клітин для відновлення або регенерації пошкоджених органів і тканин в організмі, покращення функцій, порушених з різних причин, включаючи вроджені вади, хвороби, травми та старіння.

Через кілька десятиліть, у 1954 р., Джозеф Мюррей здійснив першу трансплантацію органів людині, пересадивши нирку одного близнюка іншому. Згодом трансплантологія ставала все поширенішою, проте її успіхи швидко досягли фази плато й визначних проривів протягом тривалого часу не відбувалося [2]. Основною перешкодою для поширення трансплантації стала обмежена доступність органів, на противагу збільшенню потреби в них [3], що стало передумовою для початку розвитку нових напрямків, серед яких тканинна інженерія, використання клітин у лікуванні тощо [4].

Дослідники Джеймс Тіл та Ернст МакКаллок на початку 60-х років проводили експерименти та виявили, що недиференційовані гемопоетичні клітини кісткового мозку можуть давати початок усім лініям клітин крові, тобто здатні до диференціювання. Пізніше ця функція була визначена як одна з ознак стовбурових клітин.

Уже в 1970-х роках група науковців створила за допомогою нових методів штучну шкіру, яка мала комерційну назву EpiCell. А в 90-х роках у результаті поєднання тканинної інженерії та застосу-

вання стовбурових клітин утворилась нова галузь – регенеративна медицина. Свою назву в сучасному розумінні напрямку отримав аж у 1999 році з подачі Вільяма Газелтайна [4].

Найперспективнішими і найбезпечнішими для РМ є дорослі стовбурові клітини, зокрема мезенхімальні стовбурові клітини (МСК). Вони мають обмежену лінійну диференціацію, у них відсутня спонтанна онкогенна трансформація й обмежена здатність до самооновлення [1].

Слід зазначити, що стовбурові клітини різноманітні за своїми властивостями. Вони є неспеціалізованими та характеризуються недиференційованістю. Однією з їх головних особливостей є здатність до самовідновлення та можливість поділу, який може відбуватися як *in vitro*, так і *in vivo*. Крім того, стовбурові клітини можуть диференціюватися в різні спеціалізовані клітини та лінії під впливом різних факторів – фізіологічних, патологічних або експериментальних. Незважаючи на свою неспецифічність, стовбурові клітини можуть поділитися асиметрично, формуючи дві різні дочірні клітини з різними характеристиками і долями. За походженням стовбурові клітини також визначають як аутологічні, що продукуються у власному організмі майбутнього реципієнта, та алогенні, тобто донорські. Залежно від того, скільки різних шляхів для диференціації мають клітини, їх поділяють на тотипотентні, плюрипотентні, мультипотентні, олігопатентні та уніпотентні.

Мезенхімальні стовбурові клітини (МСК) належать до мультипотентної мезодермальної клітинної популяції. Вони характеризуються фібробластоподібною формою і здатністю адгезуватись до пластику та, як правило, розташовуються у периваскулярній ніші, що дозволяє їм проявляти рухливість і легко мігрувати по системі кровообігу до пошкоджених тканин, де вони диференціюються у клітини пошкодженої тканини, виділяють цитокіни, фактори росту, що пришвидшують процеси відновлення і регенерації.

Міграція МСК – це організований процес, який контролюється сигналами з навколишніх ніш. МСК розмножуються і диференціюються, постачаючи елементи строми, необхідні для підтримки та відновлення тканин і органів. Ці трофічні функції МСК опосередковуються клітинно-клітинною взаємодією, а також секрецією фак-

торів росту та інших медіаторів. Трофічні властивості клітини визначаються її здатністю чинити непряму дію на клітини у безпосередній близькості шляхом секреції біоактивних молекул. До речовин, які секретують МСК, належать цитокіни, такі як ІЛ-6 та ІЛ-37, фактори росту, що включають фактор росту тромбоцитів, еритропоетин, макрофагальний колонієстимулювальний фактор, гранулоцитарний колонієстимулювальний фактор, а також інші молекули.

Було виявлено, що фактори, вивільнені мезенхімальними стовбуровими клітинами, сприяють нейрогенезу та ангіогенезу. Трофічний ефект МСК може досягатись також через вивільнення екстрацелюлярних везикул – екзосом, які діють як міжклітинні човники і несуть у собі різноманітний вміст [6].

До важливих та корисних функцій МСК відносять також імунomodulatory дію, що здійснюється за рахунок паракринної сигналізації. Механізм процесу включає дію вивільнених факторів, серед яких простагландин Е2, інтерлейкін-6, хемокиновий ліганд-2, TGF- β та екстрацелюлярні везикули. МСК експресують антигени HLA-класу I. Більше того, секретом МСК міститься незліченну кількість протизапальних факторів, таких як ІЛ-10 та TGF- β . Вважають, що одним із механізмів, за допомогою якого МСК реалізують свій імуносупресивний потенціал, є вплив на вроджену і адаптивну імунну систему за рахунок індукції апоптозу Т-лімфоцитів. Імуносупресивна дія МСК може бути досягнута також за допомогою багатьох інших механізмів, включаючи залучення імуносупресивних клітин, наприклад, ІЛ-10 продукуючих дендритних клітин, бета-клітин та інших. Крім того, МСК можуть пригнічувати виділення макрофагами ІЛ-6 та TNF- α у зв'язку з секрецією PGE2 та індол-амін-2,3-діоксигенази. За рахунок цього ж механізму МСК здатні регулювати запальний процес, у тому числі за рахунок закріплення в ділянці запалення [6].

МСК знаходяться майже у всіх органах і вважаються стратегічним запасом для заміни або відновлення пошкоджених тканин. Найчастіше мезенхімальні стовбурові клітини виділяють із кісткового мозку (місце забору – гребінь клубової кістки) і жирової тканини. Жирова тканина – багате на МСК джерело клітин. Як правило, їх виділяють із підшкірного та вісцерального жиру під час оперативних втручань, пов'язаних з лапаротомією або ліпосакцією.

На сьогодні проведено багато досліджень, які підтверджують досягнення значного терапевтичного ефекту від застосування стовбурових клітин при лікуванні різних захворювань. До цього переліку належать лейкемії, міодиспластичний синдром, лімфоми, анемії, спадкові захворювання еритроцитів та тромбоцитів, тяжкі спадкові комбіновані імунodefіцити, спадкові нейропенії, мієлопроліферативні захворювання, фагоцитарні порушення, рак кісткового мозку, солідні пухлини, мукополісахаридози, лейкоцистозні порушення, порушення нервової системи, аутоімунні та серцево-судинні захворювання, діабет, генетичні та метаболічні порушення, захворювання опорно-рухового апарату тощо [6].

Використання МСК є перспективним з погляду ангіогенної терапії для лікування пацієнтів з ішемічними і недегенеративними захворюваннями, для загоєння ран, лікування фіброзів шкіри та органів. Наукові дані свідчать, що анатомічне розташування МСК у периваскулярному просторі кровоносних судин розсіяне по всьому тілу. Така гістологічна локалізація свідчить про те, що МСК

сприяють утворенню нових кровоносних судин *in vivo*. Наприклад, МСК можуть вивільняти фактори ангіогенезу і протеази, які полегшують формування судин та *in vitro* здатні підвищувати/підтримувати ангіогенез [6].

МСК також успішно застосовують для заміщення кісткових дефектів у разі травми, артропластичних втручань або у випадках видалення пухлин кісткової тканини. Автologічна трансплантація кістки має низку недоліків (обмежена кількість автologічного матеріалу, значна крововтрата, велика тривалість операції, тимчасове порушення структури донорської ділянки кістки), що робить відновлення за допомогою МСК оптимальним методом лікування. Окрім відновлення кістки, хірурги-ортопеди часто стикаються з проблемою відновлення хряща. У зв'язку з аваскулярною природою хрящової тканини власні регенеративні властивості хряща обмежені. За наявності відповідних стимулювальних чинників МСК здатні диференціюватися в хондроцити. Для кращого результату застосовується кокультура хондроцитів і МСК. Наявні результати клінічних досліджень свідчать про безпеку та результативність цього терапевтичного підходу, особливо при ранньому застосуванні МСК [5]. МСК використовують і для регенерації інших м'язово-скелетних тканин: менісків, зв'язок, сухожилків, міжхребцевих дисків. Як і при регенерації хряща, із цією метою застосовуються гідрогелі та електропрядені каркаси, навантажені МСК. Для оптимальної регенерації ключовим є механічне навантаження на проблемний меніск або сухожилок [10].

Центральна нервова система має дуже обмежені регенеративні властивості, тому ефективних методів лікування її ушкоджень наразі мало. МСК здатні зменшувати утворення шрамів у разі травм спинного мозку та сприяти регенерації аксонів. Показано, що МСК *in vitro* можуть диференціюватися в нейроноподібні клітини, а також індукувати вивільнення паракринних протизапальних факторів на кшталт фактора росту пухлин- β , який має нейропротекторну дію. Існують також дослідження із застосування МСК у разі розсіяного склерозу, аміотрофічного бічного склерозу, ішемічного інсульту та хвороби Паркінсона. Золотим стандартом лікування ушкоджень периферичної нервової системи на тепер є автologічне протезування нервів (бриджинг). У моделі розчавлення сідничного нерва внутрішньовенна інфузія МСК сприяла відновленню функції ураженого нерва [11].

Про роль МСК у лікуванні ушкоджень міокарда вперше було повідомлено в 2002 році [12]. При інфаркті міокарда мають значення міогенні й ангіогенні властивості МСК, їхня здатність виробляти велику кількість ангіогенних, антиапоптотичних і міогенних факторів, а також антифібротичний вплив [12]. МСК здатні збільшувати фракцію викиду лівого шлуночка в пацієнтів із неішемічною кардіоміопатією. Хороші результати також продемонстрували кокультури МСК із кардіоміоцитами.

Донедавна єдиною дієвою терапією печінкової недостатності була трансплантація печінки, проте донорських органів недостатньо, тому значна кількість пацієнтів не доживають до втручання. МСК можуть диференціюватися в гепатоцити, що робить їх привабливими клітинами-кандидатами для лікування термінальних стадій захворювань печінки. Клінічне дослідження II фази показало, що МСК пригнічують фіброз і покращують функцію печінки при алкогольному цирозі [14].

Крім переліченого, МСК мають потенціал для лікування опіків, періанальних фістул, діабетичних виразок, бульозного епідермолізу та радіаційних уражень шкіри [13].

Зростає розуміння того, що клітинна терапія може відігравати певну роль у компенсації вікових захворювань. Як і в інших сферах застосування регенеративної медицини, існує визнання того, що мікроРНК можуть трансдукувати ключову біоактивність і брати участь як модулятори шляхів запобігання старінню. Генетика відіграє важливу роль, забезпечуючи схильність до здорового старіння, і тому можуть бути задіяні інші важливі сигнальні шляхи [7].

Використання МСК може бути альтернативним підходом для підтримання здоров'я людей похилого віку. Сироватковий TNF- α , С-реактивний білок (CRP) та ІЛ-6 є маркерами запалення, які постійно пов'язані з віковими хронічними захворюваннями. Численні дослідження показали, що МСК здатні модулювати діяльність імунних клітин, які згодом змінюють секрецію цих цитокінів [8]. Крім того, було продемонстровано, що МСК є корисними для полегшення дегенеративних захворювань, таких як серцево-судинні захворювання, остеоартрит, м'язова дистрофія, і нейродегенеративних захворювань, таких як розсіяний склероз.

Було визначено кілька механізмів дії МСК [8], які полягають у наступному:

- 1) диференціація МСК для заміни пошкоджених клітин;
- 2) злиття пошкоджених клітин з МСК;
- 3) паракринна передача сигналів МСК, які сприяють відновленню тканин і імунорегуляції системних імунних клітин;
- 4) перенесення молекул через екзосоми, отриманих з МСК;
- 5) перенесення органел та/або молекул через утворення тунельних нанотрубок. Ці висновки свідчать про те, що МСК мають здатність підтримувати ріст клітин, підтримувати життєздатність клітин тканини та зменшувати апоптоз клітин, що має вирішальне значення для затримки патофізіологічних змін, пов'язаних зі старінням. Також слід зазначити, що екзосоми, які виділяють МСК кісткового мозку, жирової тканини, плаценти, пуповини, ендометріальної й амніотичної рідин, мають різочий лікувальний і регенеративний потенціал [9].

Можна сказати, що відновлення ушкоджених частин тіла, продовження життя, покращення його якості протягом тривалого часу було мрією всього людства. Розвиток регенеративної медицини в різних галузях медицини дає надію отримати таку можливість.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Гуменюк М. І. Регенеративна медицина: вихід за межі трансплантології / М. І. Гуменюк // *Infusion & Chemotherapy*. – 2022. – № 4. – С. 6–13. DOI: 10.32902/2663-0338-2022-4-6-13
2. Barker C. F. Historical overview of transplantation. *Cold Spring Harb / Barker C. F., Markmann J. F. // Perspect. Med.* – 2013. – No. 3. – P. 1–18.
3. Regenerative medicine: new opportunities for developing countries / H. L. Greenwood, H. Thorsteinsdottir, G. Perry [et al.] // *Int. J. Biotechnol.* – 2006. – No. 8. – P. 60–77.
4. Jacques E. The progression of regenerative medicine and its impact on therapy translation / E. Jacques, E. J. Suuronen // *Clin. Transl. Sci.* – 2020. – No. 13. – P. 440–450.
5. Кухарчук А. Л. Регенеративна медицина: напрямки, досягнення, проблеми і перспективи розвитку. Частина I: принципи і методи / А. Л. Кухарчук, В. В. Радченко, В. М. Сирман // *Український медичний часопис*. – 2004. – № 2. – С. 70–71.
6. Оптимізація дозування мезенхімальних стовбурових клітин при використанні в терапії різних патологічних станів та організація надання медичної допомоги: методичні рекомендації / [С. С. Паляниця, А. Є. Горбань, Г. С. Лобинцева та ін.]. – Тернопіль: КРОК, 2022. – 50 с.
7. Hescheler J. Stem cells for regenerative medicine and anti-aging / J. Hescheler // *J. Stem Cells Regen. Med.* – 2019. – No. 15 (2). – P. 53. DOI: 10.46582/jsrm.1502011.
8. Mesenchymal Stem Cell Transplantation for the Treatment of Age-Related Musculoskeletal Frailty / E. Mahindran, J. X. Law, M. H. Ng, F. Nordin // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – No. 22. – P. 10542. DOI: 10.3390/ijms221910542
9. Enhanced cardioprotection by human endometrium mesenchymal stem cells driven by exosomal microRNA-21 / K. Wang, Z. Jiang, K. A. Webster [et al.] // *Stem Cells Transl. Med.* – 2017. – No. 6. – P. 209–222.
10. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow / Y. H. Jiang, B. N. Jahagirdar, R. L. Reinhardt [et al.] // *Nature*. – 2002. – No. 418. – P. 41–49.
11. Intravenous transplantation of mesenchymal stromal cells to enhance peripheral nerve regeneration / S. M. Matthes, K. Reimers, I. Janssen [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2013. – 2013. – P. 573169.
12. Gnechi M. Mesenchymal stem cell therapy for heart disease / M. Gnechi, P. Danieli, E. Cervio // *Vascul. Pharmacol.* – 2012. – No. 57. – P. 48–55.
13. Mesenchymal stem cells for regenerative medicine / Y. Han, X. Li, Y. Zhang [et al.] // *Cells*. – 2019. – No. 8 (8). – P. 886.
14. Transplantation with autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells for alcoholic cirrhosis: phase 2 trial / K. T. Suk, J. H. Yoon, M. Y. Kim [et al.] // *Hepatology*. – 2016. – No. 64. – P. 2185–2197.

Summary

Application of regenerative medicine in the treatment of diseases of a therapeutic profile

O. M. Barna, Y. V. Korost, O. O. Pogrebniak, V. O. Maleeva

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The article provides a review of the literature with the determination of the place of regenerative medicine as a new direction in the treatment of human diseases. An important source of cells for regenerative medicine are mesenchymal stem cells, which are capable of differentiating into almost any cell line and realizing anti-inflammatory, immunoregulatory, and immunosuppressive effects.

Key words: regenerative medicine, mesenchymal stem cells, exosomes

УДК 615.243

П. О. ЛАЗАРЄВ

/Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна/

Клінічні роздуми – комбінована терапія артеріальної гіпертензії бета-блокаторами з дигідропіридиновими антагоністами кальцію

Резюме

Лікування артеріальної гіпертензії (АГ) часто вимагає призначення кількох антигіпертензивних засобів різних класів із взаємодоповнювальною дією. Цей підхід схвалено в останніх Європейських рекомендаціях із ведення пацієнтів з АГ. У ситуаціях, коли, потрібне поєднане призначення бета-блокатора та дигідропіридинового БКК, слід надавати перевагу небіволулу, призначаючи препарати цих двох класів в один чи два різні прийоми, залежно від групи ризику пацієнта та його комплаєнтності.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, терапія, небіволулу

Сучасна терапія артеріальної гіпертензії (АГ) часто вимагає призначення двох або більше антигіпертензивних засобів, які належать до різних класів препаратів із взаємодоповнювальними механізмами дії. Цей підхід схвалено в останніх Європейських рекомендаціях із ведення пацієнтів з АГ 2018 року [1]. Сьогодні найпоширенішим підходом до призначення комбінованої терапії на першому кроці лікування є застосування блокаторів ренін-ангіотензинової системи (БРА) разом із дигідропіридиновими блокаторами кальцевих каналів або діуретиками. Але за наявності у пацієнта з АГ супутньої ішемічної хвороби серця (ІХС) бета-блокатори є кращими компонентами стратегії антигіпертензивного лікування в комбінації з блокаторами ренін-ангіотензинової системи або БКК (клас рекомендацій ІА) [1]. При цьому комбінація дигідропіридинових БКК і бета-блокаторів є одним із переважних варіантів, оскільки обидва класи препаратів мають взаємодоповнювальні механізми дії. БКК знижують артеріальний тиск (АТ) за рахунок артеріальної вазодилатації, тоді як антигіпертензивна дія бета-блокаторів зумовлена зниженням частоти серцевих скорочень, частково зниженням серцевого викиду та гальмуванням синтезу реніну. В умовах військового часу особливого значення набуває здатність блокаторів β -адренорецепторів регулювати активацію симпатоадреналової системи, зумовлену стресом, паралельно з будь-яким гострим рефлекторним посиленням симпатичної активності, пов'язаної з прийомом БКК. При цьому БКК здатні компенсувати периферичний вазоспазм і падіння серцевого викиду, спричинені блокатором β -адренорецепторів. Завдяки вищенаведеним механізмам взаємодії ми отримуємо не тільки посилену антигіпертензивну дію, а й зменшення ризику виникнення побічних ефектів. У минулому бета-блокатори використовували в комбінації з БКК короткої дії для зменшення тахікардії, яку здатні викликати ці лікарські засоби. З розробкою БКК другого та третього покоління проблема прискореного серцевого ритму та серцебиття помітно зменшилася, але не втратила своєї актуальності. Зменшення ризику виникнення тахікардії є важливою

властивістю цієї комбінації. При цьому БКК одночасно запобігають зростанню загального периферичного опору судин, зумовленого призначенням невазодилатаційних бета-блокаторів. Саме тому дигідропіридини тривалої дії та β -блокатори добре підходять для комбінованої терапії.

Бета-блокатори добре поєднуються з дигідропіридинами, проте слід уникати одночасного їх призначення з верапамілом та ділтіаземом через ризик брадикардії, атріовентрикулярної блокади та суттєвого зниження фракції викиду лівого шлуночка. За даними літератури, частота брадикардії при терапії бета-блокаторами разом з верапамілом становить приблизно 10 % [2].

Комбінація БКК з бета-блокаторами широко використовується як у пацієнтів з АГ (за наявності супутніх ІХС, ХСН та/або фібриляції передсердь), так і у пацієнтів з клінічними проявами ІХС на фоні нормального АТ. У нашій країні існують фіксовані комбінації амлодипіну з бісопрололом або атенололом. З огляду на сучасні дані щодо несприятливого впливу атенололу на показники центрального АТ, остання комбінація для терапії АГ практично не використовується. Більше того, в тих випадках, коли від бета-блокатора очікується пропорційне ефективне зниження як периферичного, так і центрального АТ, перевага надається вазодилатаційним бета-блокаторам [1, 8], які завдяки саме цьому додатковому механізму дії сприяють розслабленню гладком'язових клітин судин, сповільнюючи повернення відбитої пульсової хвилі та зменшуючи підвищення центрального систолічного тиску. Зокрема, рівномірний вплив на всі показники АТ здатен забезпечити небіволулу – β 1-селективний блокатор третього покоління з судинорозширювальними властивостями. Крім того, небіволулу має нейтральний метаболічний профіль [3, 4] та найкращу переносимість у цьому класі препаратів [5]. Ризик виникнення побічних дій при застосуванні небіволулу на 44 % нижчий, порівняно з іншими бета-блокаторами [5]. Все це дозволяє розглядати його, як препарат, що має певні переваги в цьому класі та дає додаткові можливості застосування для широкого кола хворих на АГ із

супутніми захворюваннями та без них [6]. На жаль, сьогодні ми не маємо фіксованої комбінації небівололу з дигідропіридинами. Тому небіволол (5 мг/добу) призначають разом з амлодипіном (5–10 мг/добу) або лерканідипіном – препаратом з покращеним профілем переносимості (10–20 мг/добу) у вигляді двох таблеток одночасно, або з розподілом на ранкові та вечірні години. Оскільки пацієнт з АГ та супутньою ІХС практично завжди належить до групи високого / надвисокого ризику ускладнень, лікар має враховувати і той факт, що призначення хоча б одного антигіпертензивного засобу перед сном забезпечує 42 % зниження ризику серцево-судинних ускладнень (серцево-судинна смерть, інфаркт міокарда, коронарна ревазуляризація, серцева недостатність або інсульт). Такі результати отримано за даними багаточентрового контрольованого 6-річного проспективного дослідження Hygia Chronotherapy Trial, яке включало 19 084 пацієнтів з АГ [7]. Слід зауважити, що призначення антигіпертензивних засобів у два прийоми може бути рекомендоване тільки так званим висококомплаєнтним пацієнтам, коли лікар впевнений, що пацієнт відповідально ставиться до свого здоров'я та неухильно дотримується призначеної лікарем схеми антигіпертензивної терапії.

Висновок

Оскільки судинорозширювальний бета-блокатор небіволол асоціюється зі зниженням частоти серцево-судинних подій, порівняно з невазодилатаційними бета-блокаторами [9], в ситуаціях, коли, згідно з сучасними рекомендаціями з лікування АГ, вимагається поєднане призначення бета-блокатора та дигідропіриди-

нового БКК, саме йому слід надавати перевагу, призначаючи препарати цих двох класів в один чи два різні прийоми, залежно від групи ризику пацієнта та його комплаєнтності.

Додаткова інформація. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.] // J. Hypertens. – 2018. – No. 36 (10). – P. 1953–2041.
2. Combining Other Antihypertensive Drugs With b-Blockers in Hypertension: A Focus on Safety and Tolerability / R. Tiffany [et al.] // Canadian Journal of Cardiology. – 2014. – No. 30. – S42–S46.
3. Effect of Beta – Blockers on Insulin Resistance in Patients with Hypertension and Metabolic Syndrome after 6 Months of Treatment / Y. Syrenko [et al.] // J. Endocrinol Diab. – No. 4 (2). – P. 1–11.
4. Clinical Management of Stable Coronary Artery Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. A Scientific Statement From the American Heart Association // Circulation. – 2020. – No. 141. – P. e779–e806.
5. Van Bortel L. M. Efficacy and tolerability of nebivolol compared with other antihypertensive drugs: a meta-analysis / L. M. Van Bortel, F. Fici, F. Mascagni // Am. J. Cardiovasc Drugs. – 2008. – No. 8 (1). – P. 35–44.
6. Ferri C. The role of nebivolol in the management of hypertensive patients: from pharmacological profile to treatment guidelines / C. Ferri // Future Cardiol. – 2021. – No. 17 (8). – P. 1421–1433.
7. Hygia Project Investigators. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial / R. C. Hermida [et al.] // Eur. Heart. J. – 2020. – No. 41 (48). – P. 4565–4576.
8. Effect of beta-1-blocker, nebivolol, on central aortic pressure and arterial stiffness in patients with essential hypertension / R. Soanker, M. U. Naidu, S. B. Raju [et al.] // Indian J. Pharmacol. – 2012. – No. 44 (3). – P. 407–411.
9. Huck D. M. Nebivolol and incident cardiovascular events in hypertensive patients compared with nonvasodilatory beta blockers / D. M. Huck, M. A. Rosenberg, B. L. Stauffer // J. Hypertens. – 2022. – No. 40 (5). – P. 1019–1029.

Summary

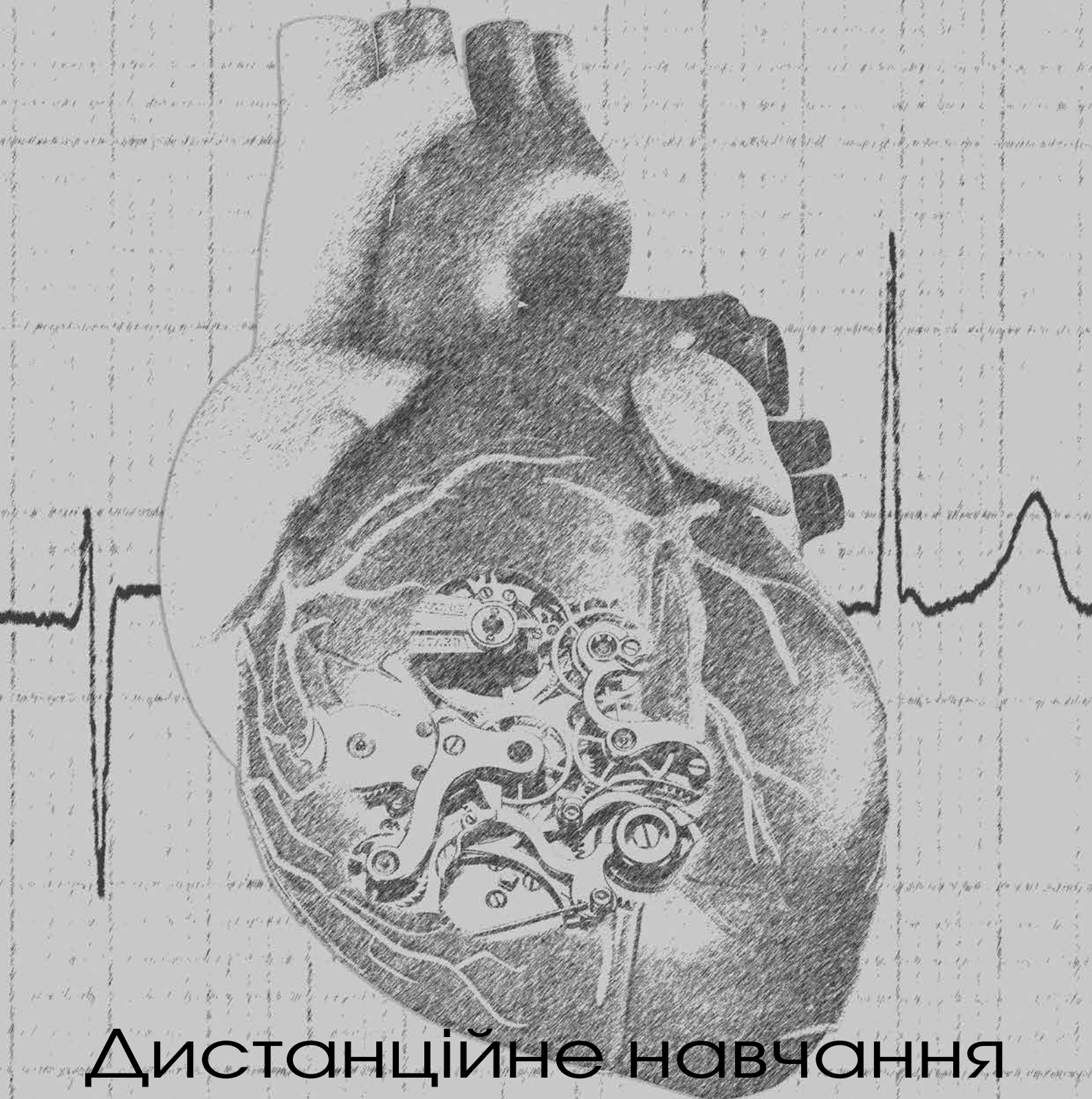
Clinical reflections – combined therapy of arterial hypertension with beta-blockers and dihydropyridine calcium antagonists

P. O. Lazarev

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Treatment of arterial hypertension (AH) often requires the appointment of several antihypertensive agents of different drug classes with complementary effects. This approach is endorsed in the latest European guidelines for the management of patients with hypertension. In situations where the combined appointment of a beta-blocker and a dihydropyridine BCC is required, preference should be given to nebivolol, prescribing drugs of these two classes in one or two separate doses, depending on the patient's risk group and compliance.

Key words: arterial hypertension, therapy, nebivolol



ДИСТАНЦІЙНЕ НАВЧАННЯ

фах – кардіологія

ВИПУСК 7/2023

УДК 616.12-005.4

Л. М. ЯКОВЛЕВА

/Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна/

Стани міокарда при ішемії

Резюме

У статті обговорюються особливості метаболізму міокарда, основні енергетичні субстрати для синтезу АТФ за умов норми. Висвітлені зміни метаболізму, які відбуваються при фізичному навантаженні, особливостях харчування та деяких патологічних станах. Обговорюються зміни метаболізму та адаптаційні механізми, що розвиваються при порушенні перфузії, а також такі особливі ішемічні стани, як гібернація, прекодиціонування, оглушення.

Ключові слова: ішемія, гібернація, прекодиціонування, оглушення, аденозинтрифосфат, глікоген, глюкоза, вільні жирні кислоти, лактат

У середньому серце дорослої людини скорочується 100 тис. разів на добу та перекачує від 7 до 8 літрів крові за хвилину при систолічному тиску 120 мм рт. ст. Висока інтенсивність механічної роботи серця, а також процеси іонного транспорту, біосинтезу та репарації макромолекул, які необхідні для підтримки клітинного гомеостазу, зумовлюють високу потребу у синтезі та вивільненні енергії у формі аденозинтрифосфату (АТФ). Запаси глікогену в міокарді невеликі і можуть забезпечити його роботу протягом кількох хвилин, тому вся необхідна для енерговитратних процесів кількість АТФ синтезується та витрачається у ході кожного серцевого циклу *de novo*. Отже, метою енергетичного обміну міокарда є забезпечення адекватного надходження макроергічних фосфатних сполук для поповнення безперервної витрати АТФ.

Процес енергозабезпечення у кардіоміоциті включає такі етапи:

- синтез енергії у вигляді АТФ;
- транспорт енергії від місця синтезу (мітохондрії) до місця використання;
- утилізація в енерговитратних реакціях.

Синтез енергії у вигляді АТФ. Співвідношення капілярів та кардіоміоцитів становить 1:1, що забезпечує надходження необхідної кількості кисню для аеробного метаболізму, кінцевим продуктом якого є АТФ. Клітинне дихання відбувається у мітохондріях, які займають третину від усього об'єму кардіоміоцита, що пов'язано з їх провідною роллю в процесі енергоутворення. У мітохондріях під час циклу лимонної кислоти (цикл Кребса) відбувається розщеплення ацетил-СоА, основної сполуки циклу, до вуглекислого газу (СО₂) і протонів водню (Н⁺). На відміну від інших тканин, мітохондрії міокарда мають щільно спаквані кристи, в яких і розташований так званий «дихальний ланцюг». Енергія електронів, які надходять по транспортній системі переносу під час реакції окислювального фосфорилування, перетворюється у АТФ, а протони водню (Н⁺) вступають у реакцію з киснем і, як наслідок, утворюється вода.

Для синтезу енергії кардіоміоцити можуть використовувати різні субстрати, насамперед вільні жирні кислоти (ВЖК), глюкозу і лактат, а також кетонів тіла та амінокислоти.

Метаболізм ВЖК включає декілька послідовних етапів:

- транспорт ВЖК до кардіоміоцитів у зв'язаному стані в комплексі з альбуміном або у формі тригліцеридів;
- активація ВЖК у цитозолі при участі тіокінази з утворенням транспортної форми ацил-СоА;
- ацил-СоА за допомогою карнітинового човникового механізму, ключовими ферментами якого є карнітинацетилтрансфераза-I та карнітилацетилтрансфераза, переміщується до мітохондрій у вигляді ацетилкарнітину;
- у мітохондріях при участі карнітинацетилтрансферази-II утворюються ацил-СоА та карнітин, який в подальшому повертається до цитозолу кардіоміоцита;
- β-окислення ВЖК у матриці мітохондрій здійснюється у декілька послідовних етапів, які здійснюються під контролем специфічного мітохондріального трифункціонального ферментного комплексу, ключовим ферментом якого є 3-кетואцил-КоА-тіолаза. Кінцевим продуктом β-окислення ВЖК є ацетил-СоА, який і надходить до циклу Кребса.

Основні положення метаболізму глюкози:

- транспорт глюкози до кардіоміоцита здійснюється білком-переносником GLUT4, транслокація якого стимулюється інсуліном, прискорюється за умови гіпоксії та при збільшенні інтенсивності роботи серця;
- фосфорилування глюкози до глюкозо-6 фосфату, який у подальшому перетворюється у глікоген або піддається гліколізу. Гліколіз – послідовність метаболічних реакцій, під час яких відбувається розщеплення глюкози до пірувату і утворюється невелика кількість АТФ. У подальшому піруват надходить до мітохондрій і при участі ферментного піруватдегідрогеназного комплексу перетворюється на ацетил-КоА, який і надходить до циклу Кребса для подальшого аеробного метаболізму.

Вибір субстрату для синтезу АТФ визначається:

- фізіологічним станом і робочим навантаженням на міокард;
- доступністю енергетичного субстрату;
- оксигенацією крові, що надходить до міокарда.

У нормі, за умови достатнього вмісту ВЖК у крові (від 0,1 до 1,5 ммоль/л), вони є основним енергетичним субстратом міокар-

да. Це пов'язано з тим, що при аеробному метаболізмі ВЖК вихід енергії на одиницю субстрату є максимальним. З іншого погляду, утилізація ВЖК пов'язана з більш високим споживанням кисню. Так, наприклад, при використанні у якості субстрату для синтезу енергії ВЖК ефективність енергозабезпечення міокарда є на 30 % більшою, ніж при використанні глюкози, в той же час під час утилізації глюкози кількість синтезованого АТФ на 1 моль кисню, що споживається, є на 12 % більшою, ніж при окисненні ВЖК.

На окислення ВЖК витрачається 60–70 % кисню, який споживає серце людини, і саме ці сполуки забезпечують синтез від 60 до 90 % АТФ у міокарді. Ця пропорція може змінюватися відповідно до типу харчування, рівня фізичних навантажень та при різних патофізіологічних станах. Швидко перемикання метаболізму міокарда з одного субстрату на інший є можливим, оскільки загальним проміжним продуктом окислення для них є ацетил-СоА.

Глікоген є одним із головних резервних джерел енергії для міокарда. Гідроліз глікогену в основному активується при симпатичній стимуляції завдяки активації кінази фосфорілаз. Унаслідок цього процесу утворюється глюкозо-1-фосфат, який і розщеплюється у процесі гліколізу.

При виконанні помірного фізичного навантаження в якості додаткового субстрату можуть використовуватися глікоген та глюкоза, що дозволяє прискорити шлях синтезу енергії у вигляді АТФ. При тяжкому фізичному навантаженні молочна кислота (лактат), яка поступає до кров'яного русла зі скелетних м'язів, стає основним та найрентабельнішим енергетичним субстратом. Лактат інгібує ферментативне розщеплення глюкози до пірувату і пригнічує активність β -окислення ВЖК.

На тлі споживання багатой на вуглеводи їжі, в умовах аліментарного дефіциту ВЖК, дія інсуліну призводить до переключення використання ВЖК, як головного джерела енергії, на глюкозу. За таких умов знижуються концентрація доступного ацил-КоА й інтенсивність β -окислення ВЖК. Високий вміст глюкози і низька концентрація доступного ацил-КоА призводить до активації піруватдегідрогенази, що й ініціює процес окислення глюкози.

Після вживання жирної їжі практично вся АТФ утворюється внаслідок окислення ВЖК. Тригліцериди, що циркулюють у крові, розщеплюються ліпопротеїдліпазою з утворенням ВЖК, які конвертуються в ацил-КоА. Збільшення концентрації ацил-КоА призводить до пригнічення процесів окислення глюкози, енергоутворення в клітині відбувається в основному за рахунок β -окислення ВЖК. Подібне переважання β -окислення ВЖК також може відбуватися при різних патологічних станах, для яких є притаманним надлишковий вміст ВЖК у плазмі, наприклад, цукровий діабет, збільшення викиду катехоламінів при емоційному стресі, голодування. Нарешті, при цукровому діабеті і тривалому голодуванні, поряд з ВЖК, «паливом» можуть бути також кетонів тіла.

Під час епізодів помірної ішемії знижується окислення ВЖК і глюкози, анаеробний гліколіз стає основним джерелом АТФ у міокарді. Для підтримки інтенсивності гліколітичного процесу використовуються запаси глікогену, які у міокарді є невеликими. Оскільки коронарний кровотік, та, відповідно, і постачання глюкози до кардіоміоцитів в умовах ішемії суттєво скорочуються, запаси глікогену швидко вичерпуються.

В умовах дефіциту кисню метаболізм ВЖК у мітохондріях відбувається за неповним сценарієм, недоокислені проміжні продукти β -окислення пригнічують ферменти дихального ланцюга і піруватдегідрогеназу, це призводить до збільшення концентрації пірувату і переключення метаболізму глюкози на анаеробний сценарій з синтезом і продукцією лактату поза клітинне середовище.

При анаеробному гліколізі з однієї молекули глюкози синтезується 4 молекули АТФ, 2 з яких витрачаються в процесі реакції. При повному аеробному окисненні однієї молекули глюкози вихід АТФ становить 38 молекул, тому анаеробний гліколіз завжди пов'язаний із розвитком енергетичного дефіциту в міокарді.

Інтенсивність анаеробного гліколізу набагато перевищує інтенсивність окислювальних процесів, що призводить до анаеробного гідролізу АТФ та накопичення надлишкової кількості протонів водню (H^+). Оскільки коронарна перфузія при ішемії є значно обмеженою, H^+ накопичуються у кардіоміоцитах, що може стати причиною закислення середовища. Розвиток ацидозу є загрозою денатурації білка і загибелі клітини. З метою запобігання цьому процесу H^+ обмінюються на іони Na^+ з позаклітинного середовища, внаслідок чого збільшується вміст Na^+ у клітині.

Таким чином, метаболічними маркерами ішемії є:

- накопичення проміжних продуктів обміну ВЖК;
- пригнічення піруватдегідрогенази і ферментів дихального ланцюга;
- анаеробний гліколіз;
- збільшення концентрації пірувату;
- продукція лактату міокардом у позаклітинний простір;
- дефіцит макроергічних фосфатів (АТФ);
- накопичення протонів водню і розвиток ацидозу;
- феномен підтікання натрієвих каналів, переважання Na , «набряк клітини»;
- пошкодження мембрани кардіоміоцита, зміна її структури та електрофізіологічних властивостей.

Транспорт енергії від місць синтезу до місць використання.

Синтезований у мітохондріях АТФ використовується для фосфорилування креатину за допомогою креатинкінази, внаслідок цього процесу утворюється креатинфосфат – транспортна форма. В подальшому ця сполука транспортується до місць утилізації. Процес внутрішньоклітинного транспорту енергії у вигляді креатинфосфату відомий як «креатинфосфатний човниковий механізм».

Енергія у кардіоміоциті використовується у наступних енерговитратних процесах:

- здійснення скорочувальної функції – 60 %;
- робота іонних насосів – 20 %;
- 15 % – перенесення Ca^{2+} з цитоплазми кардіоміоцита;
- 5 % – відновлення Na^+ / K^+ градієнта;
- пластичні процеси – 20 %.

При ішемії, в умовах суттєвого дефіциту макроергічних сполук, страждають енерговитратні процеси, відбуваються послідовні зміни властивостей міокарда, що насправді є адаптацією до цього стану. Вважають, що адаптацію міокарда до умов ішемії можна поділити на два етапи – короткочасну «захисну» реакцію і тривалу фазу «виживання». Етап короткочасної захисної реакції може бути представленим у вигляді «ішемічного каскаду».

- Порушення коронарної перфузії і постачання кисню;
- Зміни метаболізму міокарда, дефіцит АТФ;
- Зміни механічних властивостей міокарда – порушення скоротливості та діастолічного розслаблення.

1. *Порушення скоротливості міокарда.* По мірі зниження концентрації креатинфосфату та АТФ у клітинах збільшується вміст неорганічного фосфору, який вже через декілька секунд після порушення коронарної перфузії інгібує скоротливість міокарда.

У відповідності до теорії Хакслі та Хансона, скорочення м'язового волокна здійснюється завдяки ковзанню актинових та міозинових ниток по відношенню одна до іншої, яке здійснюється внаслідок білатерального зв'язування головок міозину з актиновими нитками, що створює об'єднане зусилля – «весло», яке і просовує актинові нитки до середини саркомера. Для весла використовується енергія АТФ, яка вивільнюється при участі Mg^{2+} стимульованої АТФ-ази міозину. При ішемії, в умовах енергодефіциту, прогресивно знижується скоротливість міокарда.

2. *Порушення діастолічного розслаблення.* Дефіцит АТФ зумовлює неефективну роботу енерговитратних кальцієвих насосів, які за умови норми після скорочення кардіоміоцита здійснюють зворотний транспорт Ca^{2+} до запасників (саркоплазматичний ретикулум, мітохондрії та позаклітинний простір).

- Зміни електричних властивостей міокарда. Механізмом, що керує роботою Na^+/K^+ насоса є мембранний транспортний білок – Na^+/K^+ -АТФ-аза, який розщеплює АТФ до АДФ і фосфату. Отримана енергія за умови норми використовується на транспорт Na^+ і K^+ проти градієнта їх концентрацій у фазу швидкої реполяризації. Свідченням неефективної роботи енерговитратного Na^+/K^+ насосу в умовах ішемії є зміщення сегмента ST і підпорядкована їй інверсія зубця T на електрокардіографічній кривій;
- Поява ангінозного болю (можливо, через накопичення у зоні ішемії аденозину, що утворюється при розщепленні АДФ);
- Некроз міокарда або реперфузії із розвитком післяішемічної дисфункції. У нормі одним із механізмів видалення Ca^{2+} після скорочення є Na^+/Ca^{2+} обмін, який є неенерговитратним та полягає у переміщенні електролітів згідно з градієнтом концентрацій: Na^+ – до клітини, Ca^{2+} – в позаклітинний простір у співвідношенні 2:1. У подальшому Na^+ видаляється проти градієнта концентрації, для чого використовується енергія Na^+/K^+ насосу. При ішемії, з метою підтримки рН, H^+ через мембрану кардіоміоцита вільно обмінюються з Na^+ . Після реперфузії клітина містить надлишкову кількість Na^+ , що знижує інтенсивність Na^+/Ca^{2+} обміну. За такої умови кардіоміоцит є перевантаженим Ca^{2+} , що призводить до порушення діастолічного розслаблення міокарда.

Другий етап – фаза виживання – забезпечує самозбереження міокарда протягом тривалого часу. Очевидно, ішемія призводить до активації низки внутрішньоклітинних сигнальних систем, які запускають генетично детерміновані захисні механізми. Такий метаболічний захист є проявом особливих ішемічних станів: оглушеність, гібернація, прекодиціювання.

Термін «оглушеність» міокарда запропонували G. R. Heidrich та співавт. ще у 1975 р.; поняття «гібернація» у 1985 р. описав S. H. Rahmatoola; «прекодиціювання» – С. E. Murry з співавт. у

1986 р., а «прекодиціювання – друге вікно» – одночасно M. S. Marber зі співавт. та T. Kuzuya з співавт. у 1993 р.

Оглушеність (Stunning) міокарда – післяішемічна дисфункція міокарда у вигляді порушення процесів розслаблення-скорочення, що клінічно проявляється пригніченням насосної діяльності серця та зберігається після відновлення коронарного кровообігу протягом декількох хвилин або навіть днів.

В експерименті на тваринах короткочасне (від 5 до 15 хв) припинення коронарної перфузії не було пов'язаним із розвитком некрозу міокарда, однак ішемія, що триває не менше за 5 хвилин (типовий ангінозний напад), призводить до зниження скоротливої функції міокарда, сягає 15 хв, подовжує тривалість періоду відновлення скоротливої функції до 6 годин. І, нарешті, якщо реперфузія міокарда відбувається близько 40 хв – 1 години після оклюзії коронарної артерії, відновлення насосної функції серця триває 3–4 тижні – «хронічна оглушеність».

Стан оглушеності міокарда може розвиватися:

- у ділянках міокарда, які прилягають до вогнища некрозу;
- після будь-якого епізоду збільшення потреби міокарда у кисні у ділянках, які кровопостачаються частково стенозованою артерією (приблизно 50–75 %);
- після ефективної тромболітичної терапії або перкутантного втручання при гострому інфаркті міокарда;
- неефективні скорочення передсердь після кардіоверсії у пацієнтів з фібриляцією передсердь – збільшує ризик тромбоутворення у вухках передсердь, а також спричиняє відсутність передсердного внеску у діастолічне наповнення шлуночків.

Типовим клінічним проявом оглушеності міокарда є відчуття «важкого, кам'яного серця», в основі якого лежить порушення діастолічного розслаблення лівого шлуночка – «неефективна діастола». Наразі формування цього феномену пояснюють дві теорії патофізіологічних процесів:

- утворення надлишкової кількості вільних кисневих радикалів після відновлення коронарного кровотоку, що призводить до денатурації протеїнів, інактивації ферментів, активації перекисного окислення ліпідів і, нарешті, до апоптозу кардіоміоцитів;
- некероване входження Ca^{2+} та його надлишкове накопичення у цитозолі кардіоміоцита внаслідок пошкодження сарколеми перекисним окисленням ліпідів, порушення механізмів його зворотного транспорту.

У свою чергу, перевантаження Ca^{2+} кардіоміоцитів може активувати кальпіни – ферменти протеолізу міофібрил. Необхідність ресинтезу нових міофіламентів є одним із факторів, що визначають тривалість відновлення скоротливої функції кардіоміоцитів.

Отже, порушення скоротливої функції кардіоміоцитів при оглушеному міокарді є проявом накопичення надлишкової кількості цитозольного Ca^{2+} . Після відновлення кровообігу відбувається надходження Ca^{2+} через пошкоджену сарколему, яке не регулюється кальцієвими каналами. Дефіцит макрофосфатної енергії не може забезпечити роботу Ca^{2+} -насоса та Na^+/Ca^{2+} обміну, які регулюють цитоплазматичну концентрацію Ca^{2+} .

У підтримці стану оглушеності міокарда також беруть участь мікросудинні порушення, які у більшості випадків мають вторинний характер і відбуваються внаслідок агрегації клітин крові на тлі «контрактури» міокарда.

Вживання клітин протягом певного терміну існування ішемії є можливим через наявність захисних механізмів, які спрямовані, насамперед, на обмеження витрат АТФ у міофібрилах, що реалізується через зниження чутливості скоротливого апарату до Ca^{2+} .

Гібернація (Hibernation) міокарда, – порушення локальної скоротливості лівого шлуночка, що швидко розвивається у відповідь на помірне зниження коронарного кровообігу. Для міокарда, що гібернує, характерним є зниження скоротливої здатності кардіоміоцитів при збереженні їх життєздатності.

Мінімізація обмінних та енергетичних процесів у м'язі серця з метою збереження життєздатності кардіоміоцитів дозволила деяким дослідникам назвати цю ситуацію або «винахідливим серцем» (Smart Heart), або «серцем, що самозберігається» (Self-preservation Heart), або «серцем, що грається» (Playing Heart). Італійські дослідники подібний стан серцевого м'яза визначили як «міокардіальна летаргія».

З точки зору патофізіологічних процесів адаптації до стресорних ситуацій, гібернація – це «механізм саморегуляції, що адаптує функціональну активність міокарда до умов ішемії», тобто це своєрідна захистна реакція «серця, що страждає» на неадекватне зменшення коронарного кровотоку.

Для гібернованого міокарда характерними є певні морфологічні зміни, які виявляють при електронних або світлових мікроскопічних дослідженнях. Насамперед, це втрата кардіоміоцитами скоротливих міофібрил, зменшення їх об'єму, заповнення глікогеном простору, який займали міофіламенти, зменшення саркоплазматичного ретикулулу, зникнення Т-тубул, зморщування ядер клітин, які містять дисперсний гетерохроматин. В той же час у гібернованому кардіоміоциті відсутні дегенеративні зміни (вакуолізація, набряк, набрякання мітохондрій, розрив мембран, жирові включення), які з'являються при ішемічному пошкодженні.

При гібернованому міокарді відбуваються також певні зміни його метаболізму: вміст АТФ у кардіоміоцитах практично не змінюється, у нормальних межах зберігається мітохондріальна функція, але міокард більш активно поглинає глюкозу і в ньому стимулюється синтез глікогену. Саме ці біохімічні особливості й дають можливість виявити гібернований міокард за допомогою радіоізотопних методів з використанням F-18-діоксиглюкози і C-11-ацетату. За такої умови виявляють кровоплин-метаболічну невідповідність: зниження перфузії міокарда при нормальному або навіть збільшеному поглинанні глюкози. Критичною стадією гібернації може стати апоптоз кардіоміоцитів, що призводить до зниження маси міокарда, який функціонує.

Методи виявлення життєздатного міокарда можна поділити на дві групи.

- Оцінка перфузії міокарда і рівня його метаболізму:
 - позитронно-емісійна томографія з F18-флуородезокси-глюкозою,
 - сцинтиграфія міокарда з талієм-201,
 - контрастна ехокардіографія.
- Оцінка інотропного резерву міокарда:
 - стрес-ехокардіографія з добутаміном, або
 - магнітно-резонансна томографія (МРТ) з добутаміном.

Обстеження з метою виявлення гібернованого міокарда слід виконувати хворим на ІХС:

- з верифікованим діагнозом ІХС і фракцією викиду лівого шлуночка менше за 35 %,
- з дисфункцією лівого шлуночка при наявності виразних клінічних симптомів серцевої недостатності та помірних ангінозних проявів.

Прекондиціонування (Preconditioning) можна визначити як збільшення резистентності міокарда до ішемічного впливу внаслідок короткочасних епізодів ішемії, що повторюються. У дослідженнях Murry і співавт. було доведено, що чергування епізодів тяжкої ішемії з періодами реперфузії міокарда сприяє підтримці внутрішньоклітинного рівня макроергічних фосфатів і уповільнює розвиток некротичних змін у міокарді собаки при наступному тривалому епізоді ішемії, що, врешті речт, призводить до зменшення зони інфаркту на 75 % у порівнянні з контрольною групою.

Захист, який забезпечується метаболічною адаптацією, відбувається відразу після закінчення адаптаційного впливу і поступово зникає через 1–2 години. Встановлено також, що через 12–24 години після адаптаційного впливу розвивається уповільнена фаза захисної реакції, яка є менш потужною, але більш тривалою (до 72 год). Уповільнена фаза резистентності міокарда до ішемічного пошкодження має назву «друге вікно» уповільненої реакції, на відміну від ранньої, «класичної» адаптації.

Проявом класичного ішемічного прекодиціонування є синдром «розминки» (Warm-up Phenomen) або «переходжування» (Walk – Through – Angina), які полягають у поступовому зменшенні кількості та інтенсивності ангінозних нападів протягом помірного фізичного навантаження, що повторюється. Цей синдром реєструється майже у 10 % хворих на стабільну стенокардію. Аналогічна картина може спостерігатися при проведенні навантажувальних тестів, коли під час навантаження з'являються короткочасні ангінозний біль та зміщення сегменту ST, а при продовженні навантаження вони минають. Подібні стани дозволили сформулювати такі поняття, як «первинно прихована ангіна» (First Holeangina) або «стенокардія першого навантаження» (First – Effort – Angina).

Можливо, ішемічне прекодиціонування є причиною того, що у пацієнтів з передінфарктною стенокардією реєструється тенденція до зменшення зони некрозу, порівняно з хворими, у яких інфаркт розвинувся раптово. Є також вказівки про те, що в клінічній практиці наявність передінфарктної стенокардії сприяє зниженню проявів феномену «no-reflow», тим самим захищає міокард від мікросудинного пошкодження.

Формування післяішемічного прекодиціонування обумовлено поєднанням безлічі складних механізмів адаптації, серед яких нині найбільш вивчені такі:

- зниження накопичення у кардіоміоцитах продуктів розпаду глікогену та аденінових нуклеотидів, таких як H^+ , NH_3 , лактат, неорганічні фосфати, аденозин;
- підвищення активності або синтезу ферментних систем, які мають кардіопротективний ефект від ішемічного ушкодження;
- кардіопотективна дія у фазу пізнього прекодиціонування надлишкової продукції NO, обумовлена стимуляцією NO-синтази.

Запуск ішемічного прекодиціонування здійснюється взаємодією ендогенних факторів – тригерів із їх специфічними рецепто-

рами. Тригери – біологічно активні речовини, що виділяються з кардіоміоцитів при ішемічних епізодах та під час реперфузії (аденозин, брадикінін, простаноїди, катехоламіни, ендорфіни, NO, АФК тощо), реалізують свої ефекти різними шляхами внутрішньоклітинної сигналізації.

Тобто, ішемічні епізоди супроводжуються послідовно поєднаними або рознесеними за часом адаптаційно – дезадаптаційними етапами: метаболічна адаптація – «ішемічне прекодиціонування» (реалізація різних шляхів внутрішньоклітинного метаболізму), функціональна адаптація – «гібернація міокарда» (зниження скоротливої функції міокарда) біологічна реабілітація – «оглушення міокарда» (відновлення скоротливої функції) або загибель міокардіальних клітин (апоптоз). L. N. Оріє підкреслює, що у хворих на ІХС клінічна картина захворювання характеризується 9–10 клінічними проявами, які зумовлені гетерогенністю причин та різноманітністю адаптаційних механізмів. Ураховуючи різноманіття прояву ішемічного синдрому, непередбачуваність розвитку та функціонування колатерального кровообігу в міокарді, як першого етапу захисту міокарда при зупинці кровообігу в коронарному регіоні, можна припустити неможливість існування навіть двох

однакових хворих, у яких патофізіологія та клінічний перебіг захворювання були б абсолютно однакові. Навіть в одного і того ж хворого можуть поєднуватися та формуватися різні адаптивні механізми «ішемічних синдромів».

Додаткова інформація. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Курс лекцій з клінічної кардіології / за редакцією проф. В. Й. Целуйко – К., 2020. – 592 с.
2. Therapeutic Manipulation of Myocardial Metabolism: JACC State-of-the-Art Review / H. Honka, C. Solis-Herrera, C. Triplitt [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2021. – Vol. 77, Issue 16. – P. 2022–2039.
3. Creatine kinase-mediated improvement of function in failing mouse hearts provides causal evidence the failing heart is energy starved / A. Gupta Akki, Y. Wang [et al.] // J. Clin Invest. – 2012. – Vol. 122. – P. 291–302.
4. Long-term caloric restriction improves cardiac function, remodeling, adrenergic responsiveness, and sympathetic innervation in a model of postischemic heart failure // Circ Heart Fail. – 2018. – Vol. 11. – Article e004153.
5. Cardiac contractility modulation ameliorates myocardial metabolic remodeling in a rabbit model of chronic heart failure through activation of AMPK and PPAR- α pathway / F. Zhang, L. Liu, Y. Xie [et al.] // From the journal Open Medicine. DOI: 10.1515/med-2022-0415.

Summary

Conditions of the myocardium during ischemia

L. M. Yakovleva

V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

The article discusses the peculiarities of myocardial metabolism and the main energy substrates for ATP synthesis. Illumination of changes in metabolism that occur during physical exercise, eating habits and other pathological conditions. Changes in metabolism and adaptation mechanisms that develop during impaired perfusion, as well as special ischemic conditions such as hibernation, preconditioning, and stunning are discussed.

Key words: ischemia, hibernation, preconditioning, stunning, adenosine triphosphate, glycogen, glucose, free fatty acids, lactate

Проект «Післядипломне навчання на сторінках журналу «Ліки України»

Випуск 7/2023

Фах: кардіологія

Модератор: кафедра кардіології, лабораторної та функціональної діагностики Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна

Термін відправлення відповідей: протягом одного місяця з дати отримання журналу

Надсилати лише оригінали тестів

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ В. Н. КАРАЗИНА

Анкета учасника проекту «Післядипломне навчання на сторінках журналу «Ліки України»

1. ПІБ _____
Прізвище, ім'я, по батькові

2. Лікарська атестаційна категорія (на даний момент) _____

3. Професійні дані

Спеціальність _____ Звання _____ Посада _____

Останнє удосконалення (вид) _____ Останнє удосконалення (років) _____

4. Місце роботи

Повна назва закладу _____

Повна адреса закладу _____

Відомча належність (підкреслити): МОЗ, МШС, МО, СБУ, МВС, АМН, ЛОО або ін. _____

5. Домашня адреса

Індекс _____ Область _____ Район _____ Місто _____

Вулиця _____ Будинок _____ Корпус _____ Квартира _____

6. Контактні телефони

Домашній _____ Робочий _____ Мобільний _____

7. E-mail _____

Особистий підпис _____

Я, _____ (П.І.Б.), даю свій дозвіл на обробку моїх, вказаних вище, персональних даних відповідно до сформульованої в анкеті (учасника проекту) мети

_____ Ваш підпис

Правила відповідей на тести:

Позначайте правильну відповідь на запитання.

Ви можете вказати один або декілька правильних варіантів відповідей.

Журнал «Ліки України» Ви і Ваші колеги можуть придбати:

1. Шляхом передплати через Укрпошту (передплатний індекс 40543).

2. На медичних заходах, де представлено журнал «Ліки України».

3. За сприяння представників фармацевтичних компаній, з якими Ви співпрацюєте.

Тестові питання для самоконтролю

1. У нормі найрентабельнішим субстратом для синтезу АТФ у міокарді є:

- а) глюкоза;
- б) вільні жирні кислоти;
- в) глікоген.

2. Транспортною формою щодо переносу енергії в міокарді є:

- а) АТФ;
- б) креатинфосфат;
- в) креатинфосфокіназа.

3. Ознакою ішемії міокарда є:

- а) поглинання лактату;
- б) продукція лактату;
- в) синтез глікогену.

4. При фізичному навантаженні лактат:

- а) продукується міокардом;
- б) поглинається міокардом;
- в) не бере участі в метаболізмі міокарда.

5. При ішемії розвивається:

- а) внутрішньоклітинний алкалоз;
- б) у цитозолі кардіоміоцита кислотність не змінюється;
- в) внутрішньоклітинний ацидоз.

6. Вихід АТФ при анаеробному гліколізі складає:

- а) 4 молекули;

б) 38 молекул;

в) 2 молекули.

7. Нижчий поріг розвитку ангінозного болю в ранковий час є проявом феномена:

- а) прекондичіонування;
- б) гібернації;
- в) оглушеності.

8. 20 % енергії міокарда витрачається:

- а) на роботу Na^+ та K^+ каналів;
- б) роботу Na^+/K^+ - та Ca^{2+} -насосів;
- в) забезпечення скорочувальної функції міокарда.

9. Провідним механізмом розвитку оглушеного міокарда є:

- а) зниження скорочувальної здатності міокарда;
- б) взаємодія тригерів;
- в) накопичення надлишкової кількості Ca^{2+} у цитозолі.

10. При ішемії концентрація пірувату в кардіоміоциті:

- а) знижується;
- б) не змінюється;
- в) збільшується.

11. При гібернації міокард інтенсивно поглинає:

- а) кетонів тіла;
- б) глюкозу;
- в) вільні жирні кислоти.

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЛЕРКАМЕН® АПФ 10/10/ ЛЕРКАМЕН® АПФ 10/20

Склад: діючі речовини: леркандипін, еналаприл. Леркамен® АПФ 10/10: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить леркандипіну гідрохлориду 10 мг та еналаприлу малеату 10 мг; Леркамен® АПФ 10/20: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить леркандипіну гідрохлориду 10 мг та еналаприлу малеату 20 мг.

Показання. Леркамен® АПФ 10/10: лікування есенціальної гіпертензії у хворих, у яких артеріальний тиск недостатньо контролюється при монотерапії леркандипіну гідрохлоридом у дозі 10 мг. Леркамен® АПФ 10/20: лікування есенціальної гіпертензії у хворих, у яких артеріальний тиск недостатньо контролюється при монотерапії еналаприлу малеатом у дозі 20 мг.

Протипоказання. Гіперчутливість до діючих речовин препарату, будь-якого інгібітору АПФ або блокаторів кальцієвих каналів дигідропіридинового ряду, а також до будь-якої з допоміжних речовин. Наявність в анамнезі ангіонабряку в результаті попереднього лікування інгібітором АПФ. Спадковий або ідіопатичний ангіонабряк. Вагітність або планування вагітності. Тяжка ниркова недостатність. Тяжка печінкова недостатність та інші.

Спосіб застосування та дози. Рекомендована доза: одна таблетка один раз на день, як мінімум за 15 хвилин до приймання їжі. **Побічні реакції.** Часто (>1/100 до <1/10): запаморочення, головний біль, кашель.

Побічні реакції, що виникають нечасто (>1/1000 до <1/100); рідко (>1/10000 до <1/10000) – див. повну інструкцію.

Виробник. Рекордаті Індустрія Кіміка е Фармачеутика С.п.А., Італія.

Повноважний представник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

Місцезнаходження представника. Глінкер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

* Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування (повний перелік, показань, протипоказань, побічних реакцій, особливостей застосування)¹.

¹Інструкція для медичного застосування (повний перелік побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування) лікарського засобу ЛЕРКАМЕН® АПФ 10/10 /ЛЕРКАМЕН® АПФ 10/20, РП№ ЦА/13568/01/01, № ЦА/13569/01/01 наказ МОЗ України № 228 ежд 11.02.2021.2. Borghi C., Santi F. Patient Preference and Adherence 2012;6 449-455. 3. Williams B, Mancía G, et al. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-3104.4. Rump ICArzneimittelforschung 2010; 60(3): 124-130.



Офіційні сторінки,
новини, коментарі



Світлій пам'яті доктора медичних наук, професора Савули Марії Михайлівни

ХОЛОДНОГО ЗИМОВОГО ДНЯ 4 ГРУДНЯ 2023 РОКУ ВІДЙШЛА У ЗАСВІТИ САВУЛА МАРІЯ МИХАЙЛІВНА – ВЕЛИКИЙ ВЧЕНИЙ І НЕУСТАННА ТРУДІВНИЦЯ, МУДРА ВЧИТЕЛЬКА І НАСТАВНИЦЯ, ЧУЙНА І ДОБРОЗИЧЛИВА ЛЮДИНА.

Марія Савула народилася 12 червня 1932 року в селі Жарово Поморського воєводства (нині у складі Західнопоморського воєводства, Польща) в учительській сім'ї з Галичини. З дитинства знала польську мову, німецької навчив батько. Рідною українською спілкувалися лише вдома. У 1945 році сім'ю депортували до Радянського Союзу, тут Марія Савула в 1949 році отримала атестат про середню освіту й хоча у школі навчалася на «відмінно», золотої медалі не отримала, адже не була комсомолкою. В 1955 році закінчила Львівський медичний інститут (нині Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького), отримала диплом з відзнакою.

У 1955–1957 роках трудилася районним фтизіатром, потім, у 1960–1970 роках, працювала молодшим, а згодом старшим науковим співробітником Львівського науково-дослідного інституту туберкульозу. В 1957–1960 роках навчалася в аспірантурі, кандидатську дисертацію «Зовнішньо- і внутрішньосекреторна функція підшлункової залози при антибактеріальній терапії легеневого туберкульозу» захистила в Харкові, опонентом її була академік НАНУ Любов Малая. В 1973 у Львові захистила докторську дисертацію, яка присвячена проблемам метаболізму протитуберкульозних препаратів, опонентом був академік, директор Центрального науково-дослідного інституту туберкульозу в Москві Олександр Хоменко. І кандидатську, і докторську дисертації писала українською мовою, що у ті часи було викликом, адже в царині освіти та науки, як і скрізь, панувала російська. Але захист Марії Савули був блискучим та успішним. Також Марія Михайлівна ніколи не була членом комуністичної партії.

У 1970 році почала свою плідну роботу в Тернопільському медичному інституті (нині національний університет): спочатку працювала завідувачкою курсу туберкульозу. В 1973 році в медичному інституті було засновано кафедру туберкульозу, яку Савула Марія Михайлівна очолювала від дня створення і аж до 2003 року. У 1973–2004 роках Марія Михайлівна була головою асоціації фтизіатрів і пульмонологів Тернопільської області.

Савула Марія Михайлівна мала надзвичайно широкі наукові інтереси. До її наукового доробку належить розробка оптимальних схем і комбінацій антибактеріальних препаратів, методів неспецифічної терапії туберкульозу, зокрема апаратної фізіотерапії.

Доктор медичних наук, професор Марія Михайлівна Савула – автор 160 наукових праць. Їй належать ідея й авторство першого в Україні оригінального підручника з фтизіатрії українською мовою для студентів медичних вишів (1998) і першого в Україні лазерного компакт-диска, затвердженого МОЗ як електронний підручник. Загалом Савула Марія Михайлівна була автором або співавтором шістнадцяти видань. Її перу належать три монографії, чотири підручники та навчальні посібники. Серед них «Диференціальна діагностика захворювань легень і плеври», «Туберкульоз і вагітність» – про особливості клінічного перебігу туберкульозу легень у різні терміни вагітності і в післяпологовий період, оптимальні схеми хіміотерапії та результати лікування хворих, стан здоров'я новонароджених. Представлений в книзі матеріал увійшов до підручників, які видавали пізніше, і навіть у клінічні протоколи щодо тактики стосовно вагітних, хворих на туберкульоз.

Її відданість медицині захоплює. Всі, хто знав Марію Михайлівну, відзначають її інтелігентність, людяність, доброту.

Професор Марія Савула – лікар за покликанням. Її поважали і шанували пацієнти, а для молодих колег Марія Михайлівна назавжди залишиться взірцем служіння улюбленій справі.

Вона була щедрою і небайдужою людиною в усіх значеннях цього слова – підтримувала молодих і досвідчених науковців своїми консультаціями та практичною роботою, ділилася своїми знаннями, вміннями, любов'ю зі студентами, аспірантами, молодими і досвідченими колегами. Життя цієї великої і мудрої Людини завжди присвячувалося прогресу, загальному благу, щасливому майбутньому.

4 грудня 2023 року медична спільнота України зазнала неоправної втрати. Савула Марія Михайлівна залишиться в пам'яті видатним світочем медичної науки, чудовим педагогом і вчителем, світлою, щедрою, чесною і чуйною Людиною.

Редакція журналу «Ліки України»

Вимоги до статей

Загальні положення

До друку приймаються завершені наукові статті за всіма напрямками клінічної медицини та фармації, описи клінічних випадків з практики, лекції, огляди літератури, рецензії, короткі повідомлення тощо, які раніше не публікувалися і не перебувають на розгляді до друку в інших редакціях.

Мова робіт: українська, російська, англійська.

Автори при підготовці та оформленні статей мають керуватися положеннями, розробленими редакцією на підставі рекомендацій Державної атестаційної колегії МОН України та «Єдиних вимог до рукописів, які подаються у біомедичні журнали. Правила написання та редагування матеріалів», розроблених Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations, formerly the Uniform Requirements for Manuscripts); <http://www.icmje.org>).

Порядок до подання рукописів

Для розгляду питання про публікацію статті до редакції збірника необхідно надіслати поштою або представити особисто:

- 1) рукопис (роздруковку) статті українською/російською або англійською мовою, підписаний на останній сторінці всіма авторами, в двох примірниках;
- 2) відомості про всіх авторів із зазначенням прізвища, імені та по батькові, наукового ступеня, вченого звання, посади та місця роботи (українською/російською та англійською мовами);
- 3) оригінал експертного висновку про можливість відкритого опублікування статті;
- 4) супровідний лист-клопотання з організації, де була виконана робота (або лист автора);
- 5) рецензію від відомого фахівця в даній галузі науки. Підпис рецензента обов'язково має бути завірений;
- 6) диск з такими файлами:
 - електронні версії статті двома мовами, повністю ідентичні роздруковці; назву файлу треба вказувати латинськими літерами, відповідно до прізвища першого автора;
 - відомості про авторів;
 - рисунки у графічному форматі.

Електронні версії статті можна надіслати електронною поштою на адресу редакції.

Рецензування

Усі статті проходять обов'язкове рецензування за профілем наукового дослідження членами редакційної колегії або незалежними експертами. Рецензування проводиться конфіденційно як для автора, так і для рецензентів. Рукопис направляється рецензенту без зазначення імен авторів і назви установи. Редакція електронною поштою повідомляє автору результати рецензування. Якщо рецензент робить висновок про можливість публікації статті і не робить значущих зауважень – стаття приймається для подальшої роботи. Коли рецензент вказує на необхідність виправлення рукопису, редакція направляє рукопис статті і рецензію автору з пропозицією врахувати рекомендації рецензента при підготовці нового варіанту статті або аргументовано їх відхилити. Перероблена автором стаття повторно надсилається рецензенту, і в разі, коли всі зауваження враховані, стаття приймається для подальшої роботи.

Якщо рецензент робить висновок про неможливість публікації статті, стаття спеціально розглядається редколегією і у випадку її згоди з думкою рецензента відхиляється як така, що не відповідає рівню або профілю публікацій збірника. Відхиливши рукопис, редакція залишає один її примірник в архіві.

Рукописи статей не повертаються.

Оригінали рецензій зберігаються в редакції впродовж 1 року з моменту публікації.

Остаточне рішення про доцільність публікації статей приймає редакційна колегія.

Вимоги до оформлення наукових статей в журналі «Ліки України»

Обсяг матеріалів (оригінальні дослідження – 15–18 тис. знаків, оглядові дослідження – 20–25 тис. знаків).

Текст має бути набраний у текстовому редакторі Microsoft Word, шрифт Times New Roman, кегль – 14, міжрядковий інтервал – 1,5. Формат файлу – .DOC або .RTF. Поля: верхнє та нижнє – 2 см, лівє – 3 см, правє – 1,5 см.

Текст набирається без переносів слів. Абзацні відступи формуються в матеріалі, а не завдяки використанню пробілів і табулятора. Таблиці розміщуються в текстовому файлі.

Інформація про УДК вказується в лівому верхньому куті без відступу. У наступному рядку справа – прізвища та ініціали авторів, а також організація, де була виконана робота. Через інтервал – назва статті (14 кеглем, виділена напівжирним шрифтом, відцентрована відносно тексту). Через інтервал – назва статті, резюме і 6–8 ключових слів українською, російською, англійською мовами. **В резюме** обов'язково необхідно зазначити ініціали та прізвища усіх авторів статті, організацію(ї), де була виконана робота, повну назву статті. Анотація оригінальної статті (не більше 300 слів) має бути структурована, тобто в ній повторюються заголовки рубрик статті: а) мета дослідження; б) матеріали і методи; в) результати; г) висновки. Анотації оглядових статей неструктуровані (до 100–150 слів). Далі – текст статті.

Оригінальна стаття має містити виділені жирним шрифтом такі розділи: 1) вступ (актуальність проблеми); 2) мета дослідження; 3) методологія, методи і методики із вказанням способу(-ів) статистичного опрацювання матеріалу); 4) результати та їх обговорення; 5) висновки та/чи практичні рекомендації; 6) список використаної літератури.

Посилання оформлюють у квадратних дужках. Наприклад: [5].

Формули та рівняння розташовують посередині сторінки безпосередньо після тексту, в якому вони згадуються. Вище і нижче кожної формули або рівняння повинно бути залишено один вільний рядок. Формули та рівняння виділяються в окремий рядок з подальшим поясненнями до них.

Терміни слід писати згідно з анатомічною та гістологічною номенклатурою, **назви хвороб** – згідно з діючою Міжнародною класифікацією хвороб, **лікарські препарати** – згідно з Міжнародними непатентованими назвами (INN).

Ілюстрації позначаються словом «Рисунок». Ілюстрації повинні мати назву і нумеруватися в порядку їх розміщення в тексті: Рис. 1, Рис. 2 тощо. При посиланні на ілюстрацію варто зазначити її номер, наприклад: «На рисунку 1 наведено...», а повторні посилання на ілюстрацію необхідно давати зі скороченим словом «див.», наприклад, «(див. рис. 1)». Доцільно пояснення щодо рисунка подавати перед ним.

Таблиці повинні мати змістовний заголовок, у якому відображаються дані або показники, які відповідають назві таблиці. Назву розміщують після слова «Таблиця» над відповідною таблицею. Слово «Таблиця» та її заголовок починають із великої літери. Напис «Таблиця» розміщують над лівим верхнім кутком таблиці з абзацу із зазначенням номера. Нумеруються таблиці в межах розділу арабськими цифрами. Заголовки граф і рядків таблиці повинні починатися з великих літер, підзаголовки – із малих, якщо вони самостійні. Заголовки вказуються в однині. Поділяти шапку таблиці над боковиком по діагоналі не рекомендується. За необхідності нумерації даних у таблиці порядкові номери вказують у графі перед їх найменуванням. У таблицях дозволяється використання 12 кегля та вертикального напрямку.

При переносі таблиці на іншу сторінку заголовки не повторюють, а повторюють лише шапку і зверху праворуч розміщують слова «Продовження таблиці ...»

Розміщують таблицю після першого згадування про неї у тексті. При посиланні на таблицю по тексту (без дужок) вказують слово «таблиця» або, якщо посилання надається у дужках, зазначають скорочене слово «табл.» і номер таблиці, наприклад: «Як свідчать дані таблиці 1...» або ж «Дані, наведені далі..... (табл. 1)». Повторні посилання на таблиці варто давати зі скороченим словом «див.», наприклад: «...(див. табл. 1)».

«Список використаної літератури» вказується наприкінці тексту через інтервал. Джерела і література оформляти згідно з ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 «Система стандартів з інформації, бібліотечної та видавничої справи. Бібліографічний опис. Загальні вимоги та правила складання»; Бюлетень ВАК України. – 2008. – № 3. – С. 9–13.

Повні імена авторів, академічні звання та професійні посади (регалії), повні адреси повинні бути представлені на окремій сторінці. Необхідно також вказати поштову адресу, електронну адресу, телефон і факс автора, який отримуватиме кореспонденцію.

Редакційна колегія залишає за собою право відхилити не відредаговані та недбало оформлені тексти, вносити незначні скорочення і редакційні правки, які не впливають на зміст публікації.

Автори опублікованих матеріалів несуть повну відповідальність за достовірність і точність наведених фактів, цитат, статистичних даних, власних імен та інших відомостей. Думки авторів статей можуть не збігатися з позицією редколегії.

Етичні питання

Авторство. Всі особи, позначені як «автори», мають відповідати критеріям цього поняття. Участь кожного учасника в роботі повинна бути достатньою для того, щоб взяти на себе відповідальність за її зміст. Право називатися автором ґрунтується на значному вкладі в концепцію і дизайн дослідження або в аналіз та інтерпретацію даних; підготовці тексту статті або внесенні принципових змін; остаточному затвердженні версії, яка подається до друку. Участь, що полягає тільки в забезпеченні фінансування або підборі матеріалу для статті, не виправдовує включення до складу авторської групи. Загальне керівництво дослідницьким колективом також не вважається достатнім для авторства.

Порядок, в якому будуть вказані автори, визначається їх спільним рішенням.

Всі члени колективу, які не відповідають критеріям авторства, повинні бути перераховані за їх згодою у розділі «Вираз вдячності».

Редактори мають право запитати у авторів, який внесок кожного з них у написання статті; ця інформація може бути опублікована.

Конфлікт інтересів. Конфлікт інтересів, що стосується конкретного рукопису, виникає в тому випадку, коли один із учасників процесу рецензування або публікації – автор, рецензент або редактор – має зобов'язання, які могли б вплинути на його або її думку (навіть якщо це і не відбувається насправді) через наукове суперництво, інтелектуальні пристрасті, особисті або фінансові відносини.

У рукописі повинні бути згадані всі особи та організації, що сприяли виконанню дослідження (фінансова підтримка, інший матеріальний чи особистий внесок у збір, аналіз та інтерпретацію даних).

Учасники процесу рецензування та публікації повинні повідомляти про наявність конфлікту інтересів. Автори повинні вказувати імена тих, кому, на їх думку, не слід направляти рукопис на рецензію у зв'язку з можливим, як правило професійним, конфліктом інтересів. Автори при поданні рукопису несуть відповідальність за розкриття своїх фінансових та інших конфліктних інтересів, здатних вплинути на їх роботу.

Рецензенти повинні повідомляти редакції про всі конфлікти інтересів, які можуть вплинути на їх думку про рукописи; вони повинні відмовитися від рецензування конкретної статті, якщо вважають це виправданим. У свою чергу, редакція повинна мати можливість оцінити об'єктивність рецензії і вирішити, чи не варто відмовитися від послуг даного рецензента.

Редколегія може використовувати інформацію, представлену в повідомленнях про наявність конфлікту інтересів і про фінансовий інтерес, як основу для прийняття редакційних рішень.

Редактори, які приймають рішення про рукописи, не повинні мати особистого, професійного чи фінансового інтересу/участі в будь-якому питанні, яке вони можуть вирішувати.

Дотримання прав хворих та конфіденційність. Хворі мають право на збереження конфіденційності, яку не можна розкривати без їх згоди. Інформація, що дозволяє встановити особу, включаючи імена хворих, ініціали, номери лікарень та історій хвороби, не повинна публікуватися у вигляді письмових описів, фотографій і родоводів, якщо тільки ця інформація не представляє велику наукову цінність або якщо хворий (або батько, або опікун) не надасть (нададуть) письмову згоду на публікацію. Автори повинні повідомити хворим, чи існує ймовірність того, що матеріал, який дозволяє встановити особу, після публікації буде доступний через Інтернет. Автори повинні надати до редакції письмову інформовану згоду хворого на поширення інформації та повідомити про це в статті.

Захист людини і тварин при проведенні наукового дослідження. Якщо в статті є описи експериментів за участі людини/людей, автори повинні вказати, чи проводилися вони відповідно до етичних стандартів комітету, відповідального за експерименти за участі людини/людей (що входить до складу установи або національного) і Гельсінкської декларації 1975 року та її переглянутого варіанту 2000 року. У сумнівних випадках автори повинні представити обґрунтування їхніх підходів і доказ того, що експертна рада установи затвердила аспекти дослідження, які викликають сумніви.

При описі експериментів за участі тварин автори повинні вказати, чи виконувалися вимоги «Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин» та правил установи щодо утримання і використання лабораторних тварин.

Публікація негативних результатів. Багато досліджень, що показують негативні результати, насправді є незавершеними/неостаточними. Можливість публікації неостаточних результатів досліджень розглядається редколегією в особливому порядку, оскільки часто такі статті не мають біомедичної цінності.

Множинні публікації. Редакція не розглядає рукописи, одночасно представлені для публікації в інші журнали, а також роботи, які в основному вже були опубліковані у вигляді статті або стали частиною іншої роботи, представлені або прийняті для публікації іншим друкованим виданням або електронним засобом масової інформації. Це не виключає можливості розгляду статті, не прийнятої до публікації іншим журналом, або повного опису, представленого після публікації попередніх результатів, тобто тез або постерних повідомлень, представлених на наукових конференціях.

Редакція залишає за собою право на наукове та літературне редагування статті.

Статті, оформлення яких не відповідає вказаним вимогам, розглядатися не будуть.

Авторам надсилаються авторські екземпляри збірника.