



#ПідтримуюЛікарів

Здоров'я нації — добробут держави

ISSN 2412-4451

Здоров'я України[®]

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

№ 10 (479) / 2020

Передплатний індекс 35272

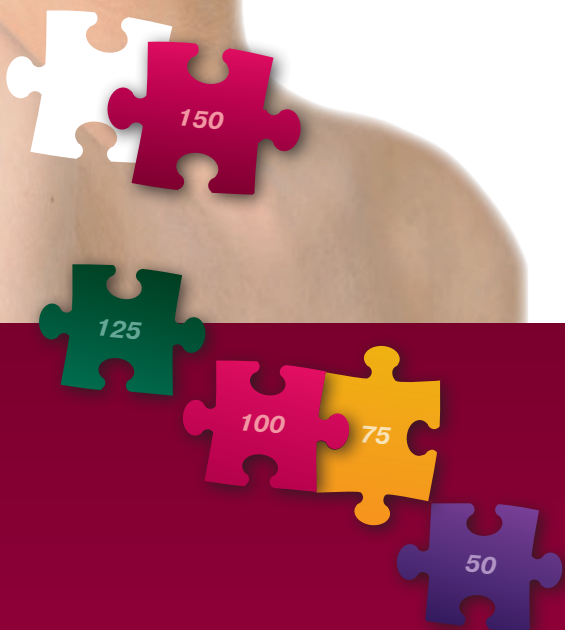
Health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛДоктор медицинских наук, профессор
Галина ФадеенкоВсемирный день
микробиома:
вопросы экспертуЧитайте на сторінці **36**Доктор медичних наук, професор
Володимир ПаньківЕндокринопатії
та COVID-19Читайте в рубриці **Ендокринологія**
на сторінці **15**Член-кореспондент НАМН України
Олександр ПархоменкоРоль рослинного флавоноїда
кверцетину в лікуванні
хворих на COVID-19Читайте на сторінці **42**

L-ТИРОКСИН

Левотироксину натрію

50/75/100/125/150 мкг

БЕРЛІН-ХЕМІ

БЕЗ
лактози¹⁻⁴

Широкий вибір дози таблеток левотироксину без лактози¹⁻⁴

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препаратуL-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ
(L-THYROXIN 50 BERLIN-CHEMIE/ L-THYROXIN 100 BERLIN-CHEMIE)

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

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

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

Склад:

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

Лікарська форма. Таблетки.**Фармакотерапевтична група.** Тиреоїдні гормони. Код АТХ Н03А А01.

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

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Інформація про рецептурний лікарський засіб, призначена для медичних та фармацевтичних працівників.

Інформація призначена для розповсюдження в спеціалізованих виданнях, на конференціях та симпозіумах для медичних та фармацевтичних працівників.

Представництво «БЕРЛІН-ХЕМІ/А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГмбХ»

Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389

Показання.**L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ**

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

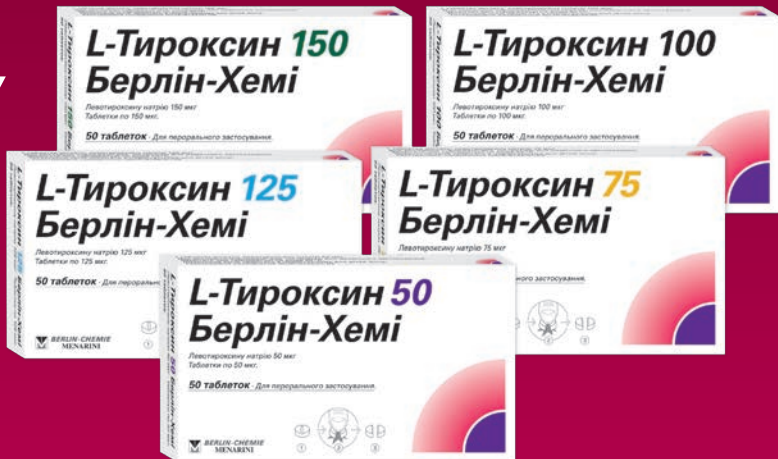
Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.Л. № UA/8133/01/01 та № UA/8133/01/02 від 06.03.2018 № 450, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.Л. № UA/8133/01/03, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.Л. № UA/8133/01/04, L-ТИРОКСИН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

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

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

UA_L-Thyro_17-2018_V1_PRESS. Матеріал затверджено 28.12.2018.

**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**



Тожео*

інсулін гларгін 300 ОД/мл

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

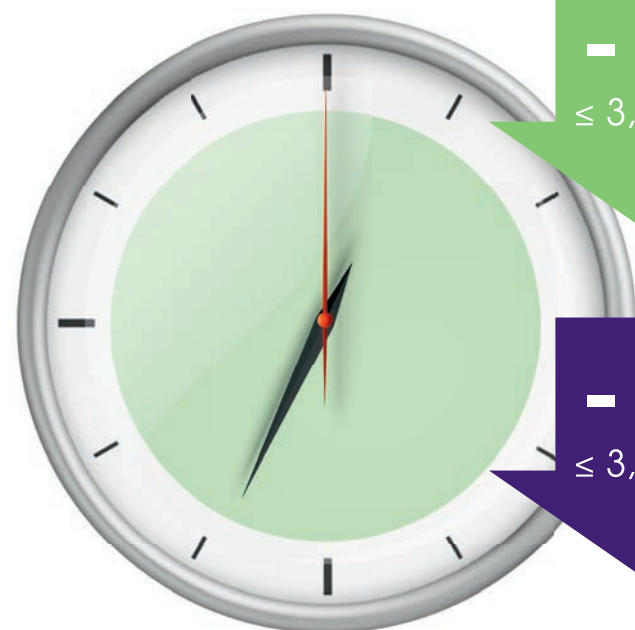
за даними дослідження Bright



Частота випадків гіпоглікемії Період титрації



У будь-який час доби
24 години



- 23%
≤ 3,9 ммоль/л

- 43%
≤ 3,0 ммоль/л



У нічний час
0:00 – 6:00



- 35%
≤ 3,9 ммоль/л

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

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

РП № UA/14720/01/01(Тожео СолоСтар), наказ МОЗ України №724 від 04.11.2015 з внесеними змінами від 08.10.2018, наказ МОЗ України № 1828.

Склад. Діюча речовина: інсулін гларгін; 1 мл розчину містить інсуліну гларгіну 10,91 мг, що еквівалентно 300 ОД інсуліну гларгіну; 1 шприц-ручка містить 1,5 мл розчину для ін'єкцій, що еквівалентно 450 ОД інсуліну гларгіну. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Протидіабетичні препарати. Інсуліни та аналоги тривалої дії для ін'єкцій. Код АТХ A10A E04. **Фармакологічні властивості*.** Інсулін гларгін розроблений як аналог інсуліну людини, який має низьку розчинність у нейтральному середовищі. Інсулін гларгін повністю розчинний у кислому середовищі (pH=4) розчину препарату. Після введення у підшкірні тканини кислий розчин нейтралізується, що призводить до виникнення преципітату, з якого постійно вивільняється невелика кількість інсуліну гларгіну. Найважливішою дією інсуліну, у тому числі інсуліну гларгіну, є регуляція метаболізму глюкози. Інсулін та його аналоги знижують рівень глюкози в крові за рахунок стимуляції його споживання периферичними тканинами, зокрема скелетними м'язами та жировою тканиною, а також пригнічення утворення глюкози у печінці. Інсулін пригнічує ліполіз в адипоцитах та протеоліз, одночасно посилюючи синтез білка. **Показання.** Лікування цукрового діабету у дорослих. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. **Спосіб застосування та дози*.** Препарат Тожео СолоСтар є базальним препаратом інсуліну для введення один раз на добу у будь-який час доби, але бажано кожен день в один і той самий час. Схему введення препарату (дозу та час введення) слід підбирати згідно з індивідуальною відповіддю хворого на лікування. За необхідності пацієнти можуть вводити препарат Тожео СолоСтар в інтервалі до 3 годин до або після їхнього звичайного часу введення препарату. **Побічні реакції*.** Гіпоглікемія, як правило, є найчастішою побічною реакцією, що спостерігається під час інсулінотерапії. Вона виникає тоді, коли доза введеного інсуліну перевищує потребу у ньому. Метаболічні та аліментарні розлади – дуже часто (≥1/10): гіпоглікемія. Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини – часто (≥1/100 – < 1/10): ліпогіпертрофія, нечасто (≥1/1000 – < 1/100): ліпоатрофія. Порушення загального стану та реакції у місці введення – часто (≥1/100 – < 1/10): реакції у місці ін'єкційного введення препарату; рідко (≥1/10 000 до <1/1000): набряк. **Упаковка*.** № 1, № 3: по 1,5 мл у картриджі, вмонтованому в одноразову шприц-ручку; по 1, 3 шприц-ручок в картонній коробці. Голки в упаковку не включені. **Категорія відпуску.** За рецептом.

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

** Період титрації: тижні 0-12

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

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

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

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

SAUA.TJO.20.02.0125
Feb. 2020

SANOFI

BRIGHT

Базал-болюсна інсулінотерапія цукрового діабету: гармонія стабільності та швидкості

У зв'язку з протиепідемічними заходами, впровадженими для подолання пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19), науково-освітній проєкт «Школа ендокринолога» реалізується в онлайн-форматі. На конференції, що відбулася 23-25 квітня, провідними вітчизняними спеціалістами було представлено низку доповідей щодо актуальних питань у межах профільної тематики: від оцінки нутритивного статусу людини в ендокринології та субклінічних форм патологічних станів щитоподібної залози до діабетичної ретинопатії й інфузійної терапії в практиці лікаря-ендокринолога.



Професор кафедри ендокринології та клінічної фармакології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктор медичних наук Олесь Павлівна Кіхтяк присвятила свій виступ темі базал-болюсної інсулінотерапії цукрового

діабету (ЦД).

На початку доповіді професор О.П. Кіхтяк охарактеризувала фізіологічний профіль виділення інсуліну. Історично склалося так, що у зв'язку з режимом дня, особливостями сільсько-господарських робіт і відсутністю електрики в будинках люди приймали їжу 3 р/день (приблизно о 6-й, 12-й і 21-й годині), тобто були наявні 3 піки інсуліну, а між піками – проміжки по 4 год. Між основними прийомами їжі майже не було маленьких перекусів – такий режим дня давав змогу зберегти фізіологічні функції інсулярної системи. Натомість спосіб життя сучасної людини нерідко включає часте хаотичне харчування, а будь-яка їжа (навіть, за повідомленнями деяких авторів, газувана вода) стимулює інсулярну функцію. Гіперінсулінемія, що виникла внаслідок цього, зрештою спричиняє інсуліно-резистентність і розвиток однієї з провідних хвороб цивілізації – ЦД 2 типу.

Завданням лікаря-ендокринолога є підбір оптимальної інсулінотерапії, що може забезпечити безпечний профіль інсуліну та глюкози впродовж доби. Фармакокінетика різних препаратів інсуліну наведена в таблиці.

Таблиця. Фармакокінетика препаратів інсуліну (Bailey T.S. et al., 2018)			
Препарат	Початок дії	Пік дії	Тривалість дії
Короткі інсуліни (болюсні, прандіальні)			
Ультракорткий	15 хв	1,5 год	3 год
Короткий	30 хв	3 год	6 год
Базальні інсуліни			
Середній	1,5 год	6 год	12 год
Тривалий	3 год	12 год	24 год
Ультратривалий	1,5 (6) год	–	24 год
Комбінований	30 хв	2 піки	12-24 год

Зрозуміло, що оптимальною комбінацією є комплекс інсулінів ультракорткої й ультратривалої дії, оскільки таке поєднання дає змогу як підтримувати базальний рівень інсуліну, так і перекривати різкі зростання глікемії після прийому їжі. Усі сучасні рекомендації також акцентують увагу на відданні переваги аналогам інсуліну над нейтральним протаміном Хагедорна (НПХ), оскільки, наприклад, гларгін 100 дає змогу досягти цільового рівня глікованого

гемоглобіну ($HbA_{1c} < 7\%$) без задокументованої гіпоглікемії більшої кількості пацієнтів (на 25%), аніж НПХ. Водночас гларгін 100 властива на 21-48% нижча частота інших видів симптоматичної гіпоглікемії (Riddel M.C. et al., 2003). Отже, перевага аналогів інсуліну безсумнівна. На світовому та вітчизняному фармацевтичному ринках наявні кілька аналогових інсулінів, які порівнювали між собою в клінічних дослідженнях. У випробуванні BRIGHT цільового рівня $HbA_{1c} < 7\%$ без гіпоглікемії в період титрації досягло на 24% більше пацієнтів у групі Тожео СолоСтар порівняно з групою деглюдеку (16,9 проти 13,6%; Roussel R. et al., 2019).

Що стосується коротких інсулінів, то вони також дещо відрізняються. Наприклад, показано, що інсулін глюлізин значно знижує рівень глюкози порівняно з лізпро й аспартом і навіть потребує нижчої дози на початку лікування (van Bon A. et al., 2011). Інсуліну глюлізин (Епайдра®, «Санофі-Авентіс», Франція) властиві більш ранній початок дії та вищий пік концентрації, ніж інсуліну аспарт (Bolli G.B. et al., 2011). Інсуліну Епайдра® притаманна також іще одна властивість, якої не має жоден інший ультракорткий інсулін, – здатність однаково знижувати рівень глікемії за умови прийому як до, так і після їди. Це надзвичайно важливо, оскільки пацієнти часто забувають увести інсулін, а Епайдра® відповідно до інструкції з медичного застосування може бути введена й до, й одразу після прийому їжі.

Отже, як препарат базальної дії може бути призначений Тожео СолоСтар, який забезпечить необхідний базовий рівень інсуліну впродовж 24 год, а на кожен прийом їжі – Епайдра®, що скорегує підвищення глікемії після харчування. Такий режим лікування є дуже зручним для хворого, тому що за відсутності прийому їжі Епайдра® не вводиться, а базальний препарат Тожео СолоСтар продовжує стабільно підтримувати фоновий рівень інсуліну.

Відповідно до рекомендацій Американської діабетичної асоціації інсулінотерапію слід розпочинати з ініціації базального інсуліну (стартова доза – 10 Од/добу, 0,1-0,2 Од/кг/добу з титрацією на 10-15% або 2-4 Од 1-2 р/тиж до досягнення цільової глікемії натще). У разі недосягнення цільового рівня HbA_{1c} слід додати одну ін'єкцію ультракорткого інсуліну перед основним прийомом їжі, за потреби – другу та третю. Стартова доза ультракорткого інсуліну має становити 4 Од або 0,1 Од/кг, або 10% від добової базальної дози. Надалі дозу збільшують на 1-2 Од або 10-15% 1-2 р/тиж до досягнення цільової постпрандіальної глікемії.

Професор О.П. Кіхтяк проілюструвала свій виступ клінічним прикладом: пацієнт із ЦД 2 типу, маса тіла – 80 кг, HbA_{1c} – 8,3%, глікемія

натще – 7,8 ммоль/л, постпрандіальна глікемія – 12-13 ммоль/л. Отримує 2000 мг метформіну, базальний інсулін НПХ (20 Од зранку, 10 Од увечері) та короткий людський інсулін (по 3 Од перед сніданком і вечерею, 5 Од перед обідом).

Як зазначалося, інсулін НПХ уже не вважається оптимальним методом лікування, тому цей пацієнт потребує переведення на базал-болюсну інсулінотерапію із застосуванням сучасних аналогів інсуліну.

Відповідно до інструкції для пацієнтів, які раніше не отримували інсулін, стартова доза препарату Тожео СолоСтар становить 0,2 Од/кг. Для хворих, переведених з іншого базального інсуліну, доза становить 80% від попередньої загальної дози базального інсуліну, якщо ін'єкції здійснюються 2 р/добу, та 100%, якщо ін'єкції роблять 1 р/добу. Титрувати інсулін гларгін 300 (Тожео СолоСтар) слід 1 раз на 3 дні залежно від рівня глікемії натще. Критерієм титрації є самоконтрольована глюкоза плазми натще (СКГПН), визначена як середній рівень глюкози плазми натще за останні 3 дні. Якщо СКГПН $\geq 7,7$ ммоль/л, необхідно додати 6 Од; 5,5-7,7 ммоль/л – 3 Од; 4,4-5,5 ммоль/л – не змінювати дозу; $< 4,4$ ммоль/л – зменшити дозу на 3 Од. Може бути використана також інша методика титрації. Так, за протоколом INSIGHT пацієнти самостійно титрували інсулін, додаючи 1 Од на добу до досягнення глікемії натще в межах 4,4-5,6 ммоль/л, а в дослідженні EDITION до досягнення аналогічних показників дозу 1 раз на 3 дні титрував лікар.

Отже, для цього хворого розрахунки є такими: для Тожео СолоСтар 30 Од – 20% = 24 Од (із титрацією на 1 Од щодня до досягнення цільового рівня глюкози натще), для інсуліну Епайдра® по 3 Од перед сніданком і вечерею, 5 Од перед обідом (із титрацією на 1-2 Од 1-2 р/тиж на основі постпрандіальної глікемії).

Дози ультракортких інсулінів також можна розраховувати за хлібними одиницями (як це рекомендовано для ЦД 1 типу). 10 г або (за іншою версією) 12 г вуглеводів становлять 1 хлібну одиницю та потребують 1 МО інсуліну. За наявності маркування на етикетках продуктів харчування ця система часто є зручною у використанні.

Загалом основними засадами базал-болюсної інсулінотерапії є титрація базального інсуліну до цільової глікемії натще 4,4-7,2 ммоль і $HbA_{1c} < 7\%$; титрація короткого інсуліну до цільової постпрандіальної глікемії < 10 ммоль/л; цільовий $HbA_{1c} < 7\%$; контроль HbA_{1c} кожні 3 міс до досягнення цільового рівня та надалі; самоконтроль глюкози 4-6 р/добу.

Підбиваючи підсумки, професор О.П. Кіхтяк наголосила, що для пацієнта з ЦД досягнення компенсації глікемії – запорука зниження ризиків усіх ускладнень. В амбулаторних умовах, особливо під час карантину, перевагу слід віддавати аналогам інсуліну. Поєднання препаратів Тожео СолоСтар та Епайдра® («Санофі-Авентіс», Франція) відповідає фізіологічним потребам людини, забезпечує нижчий рівень гіпоглікемії порівняно з іншими видами інсулінотерапії та характеризується зручністю та простотою титрації.

Підготувала Лариса Стрільчук

Шановні колеги!

Вітаємо вас зі святом медичного працівника!

*Щиро бажаємо вам щастя,
оптимізму та витримки,
впевненості в завтрашньому дні
та успіхів у вашій роботі!*



ЗМІСТ



ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Базал-болюсна інсулінотерапія цукрового діабету:

гармонія стабільності та швидкості

О.П. Кіхтяк 3

Психосоматичні аспекти розвитку цукрового діабету

В.В. Ховака, О.В. Зінич 10-11

Інсулін аспарт у веденні цукрового діабету:

20 років клінічного досвіду..... 13-14

Ендокринопатії та COVID-19

В.І. Паньків 15-16

Гіпотиреоз: практичні рекомендації

для лікарів первинної ланки 17

Здорове довголіття: новий підхід

із застосуванням метформіну

Н. Барзілай, С.Дж. Ольшанські, С. Аустад та ін..... 19

Світові рекомендації з лікування

діабетичної нейропатії:

місце препаратів Бенфогама та Тіогама 20-21

Школа ендокринолога: новий формат,

сучасні дані та практичні рекомендації

М.Д. Тронько, Ю.Б. Бельчина, В.Л. Орленко та ін..... 22-23

Возможности нутритивной коррекции аутоиммунной

патологии щитовидной железы:

роль йода и селена..... 24-25

R-альфа-ліпоєва кислота:

інновації від природи 27

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Санофі в Україні вітає рішення апеляційного суду

про безпідставність вимог у справі фінансового

рейдерства проти компанії..... 5

Вітчизняний уміфеновір – доступний сучасний засіб

для боротьби з вірусами 6

АСІНО в Україні доповнює продуктивний портфель

у галузі неврології..... 9

ПРЕСРЕЛІЗ

Санофі в Україні вітає рішення апеляційного суду про безпідставність вимог у справі фінансового рейдерства проти компанії

Компанія «Санофі-Авентіс Україна» (далі – Санофі), яка є частиною глобальної медичної компанії Sanofi, вітає рішення Північного апеляційного господарського суду, що 4 червня 2020 року виніс рішення на користь Санофі в справі проти ТОВ «Фінансова компанія «Авісто» (далі – Авісто).

Суд визнав вимоги Авісто до Санофі безпідставними та зобов'язав повернути кошти, які були незаконно стягнуті з рахунків компанії. Рішення суду набрало законної сили з моменту його проголошення.

Оскарженню передували три роки судового розгляду, в тому числі двічі у Верховному суді України. З березня 2017 року Санофі відстоювала справедливості у судах України та боролася з необґрунтованими вимогами й схемами опонентів, які з використанням, імовірно, підроблених документів намагалися отримати великі грошові суми з рахунків Санофі.

Адрієн Деламар-Дебутвіль, директор компанії Санофі в Україні: «Це важливе досягнення для Санофі та всієї України, яке демонструє, що судова система країни здатна захищати права іноземних інвесторів, які тут працюють. Ми високо цінуємо рішення суду і переконані, що воно слугуватиме позитивним сигналом для міжнародної спільноти та сприятиме довірі до ділового клімату в Україні. Санофі залишається прихильником високих етичних стандартів у веденні бізнесу та завжди захищатиме свої законні права в етичний і прозорий спосіб, щоб нести рішення у сфері охорони здоров'я та інвестиції в Україну».

Про Санофі

Зобов'язання Санофі – надавати підтримку людям, які мають проблеми зі здоров'ям. Ми є глобальною біофармацевтичною компанією, для якої здоров'я людей – ключовий пріоритет. Ми запобігаємо хворобам за допомогою вакцин, пропонуємо інноваційні рішення для боротьби з болем та полегшення страждань. Ми завжди поруч із пацієнтами, які мають рідкісні захворювання, та з мільйонами тих, хто живе з хронічними недугами.

Завдяки зусиллям 100 000 співробітників у 100 країнах Санофі перетворює наукові інновації на терапевтичні рішення в усьому світі.

Sanofi, Empowering Life

Керівник департаменту з питань корпоративних комунікацій Санофі в Україні
Світлана Довгич:
тел.: + 38 044 354 20 00
Svitlana.Dovgych@sanofi.com



Науково-практична конференція
«Гастротандем: на стику спеціальностей»

20-22 липня, м. Одеса

Спикери
О.Ю. Белоусова, д.м.н., професор, завідувачка кафедри педіатричної гастроентерології та нутріціології Харківської медичної академії післядипломної освіти
Н.В. Драгомирецька, д.м.н., професор кафедри загальної практики Одеського національного медичного університету

Тематика заходу

- Фактори ризику та причини захворювань ШКТ
- Удосконалення діагностики та лікування захворювань ШКТ
- Розбір складних клінічних випадків
- Вікові особливості перебігу захворювань шлунково-кишкового тракту

До участі запрошуються гастроентерологи, сімейні лікарі, терапевти, педіатри, дієтологи та лікарі інших спеціальностей.

Контакти
Наталія +38 098 076-76-59 manager@mamo.kiev.ua
Галина +38 097 760-63-53 supervisor@mam.net.ua
Артем +38 067 499-83 -31 info@mamo.kiev.ua



Вітчизняний уміфеновір — доступний сучасний засіб для боротьби з вірусами

Нині увага лікарів усього світу прикута до нової патології – коронавірусної хвороби (COVID-19), що спричиняється коронавірусом гострого респіраторного синдрому 2 типу (SARS-CoV-2). Раптова поява, швидке повсюдне поширення, епідеміологічні особливості перебігу захворювання призвели до того, що вивчення інфекційних, цитопатологічних властивостей SARS-CoV-2, як і особливостей лікування COVID-19 відбувається саме зараз, а кожен новий день дає нам такі необхідні знання для ефективної боротьби з цим поки що недостатньо дослідженим, але високопатогенним вірусом.

Арбівір-Здоров'я

ПРОТИВІРУСНИЙ ПРЕПАРАТ

З ВИСОКИМ РІВНЕМ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКИ ГРИПУ

РЕКЛАМА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ. ПЕРЕД ЗАСТОСУВАННЯМ ОБОВ'ЯЗКОВО ПРОКОНСУЛЬТУЙТЕСЬ ІЗ ЛІКАРЕМ ТА ОЗНАЙОМТЕСЬ ІЗ ІНСТРУКЦІЄЮ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ. ПРЕПАРАТИ МАЮТЬ ПРОТИПОКАЗАННЯ ТА ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ. ЗБЕРІГАТИ В НЕДОСТУПНОМУ ДЛЯ ДІТЕЙ МІСЦІ.
Р.Л. № UA/10506/02/02. Наказ МОЗ №1290 від 26.05.2020.

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ
ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я!

Коронавіруси та гострі респіраторні захворювання

Більшість спалахів гострих респіраторних захворювань (ГРЗ) має сезонний характер. Вони реєструються в осінньо-зимовий, зимово-весняний, а ентеровірусних інфекцій – у весняно-літній період. І влітку можуть виникати поодинокі спалахи, зокрема парагрипу, аденовірусної інфекції, проте збудник накопичується в популяції за рахунок легких субклінічних форм (найчастіше інанарантні форми реєструють у дорослих). Клінічно виражені, особливо тяжкі форми традиційних ГРЗ, виникають рідко.

На першому етапі патофізіологічного континууму вірусної інфекції збудник потрапляє на слизову оболонку верхніх дихальних шляхів, де натикається на кілька бар'єрів: механічний, фізичний і бар'єри клітинного й гуморального імунітетів. Мигдалики містять імунні клітини, що реагують на патогени. Гуморальний і клітинний імунітети запобігають їх поширенню респіраторним трактом. Макрофаги, моноцити, нейтрофіли гранулоцити й еозинофіли координують процеси поглинання та знищення патогенів. Велика кількість запальних цитокінів стимулює імунну відповідь до чужорідних субстанцій.

Коронавіруси, РНК-віруси сімейства *Coronaviridae*, можуть зумовлювати респіраторні, кишкові, печінкові та неврологічні порушення в різних видів ссавців. У людських популяціях віруси цього сімейства спричиняють 5-10% ГРЗ. Припускається, що 2% населення є здоровими носіями.

Відомо, що коронавіруси можуть уражати різні види тварин, у тому числі велику рогату худобу, верблюдів, кішок, кажанів. Наразі ідентифіковано сім коронавірусів, здатних уражати людей (HCoV). Віруси HCoV-OC43, HCoV-NK229E та HCoV-NL63 можуть спричинити симптоми застуди й інфекції верхніх дихальних шляхів. У осіб з ослабленим імунітетом і літнього віку можуть розвиватися інфекції нижніх дихальних шляхів. Інші коронавіруси – SARS-CoV, SARS-CoV-2 та MERS-CoV – зумовлюють епідемії з респіраторними й екстра-респіраторними клінічними проявами різного ступеня тяжкості. За даними дослідників, SARS-CoV-2 чутливий до дії ультрафіолетових променів і тепла. Як й інші коронавіруси, він може бути ефективно інактивованим розчинниками ліпідів, включаючи ефір (75%), етанол, дезінфікуючі засоби, котрі містять хлор, надацетатну кислоту та хлороформ, за винятком хлоргексидину (Федота О.М., Скрипіна І.Я., 2020).

Інфікування організму SARS-CoV-2 та розвиток COVID-19 залежать від взаємодії між вірусом й імунною системою людини, стан якої зумовлений генетичними особливостями, етнічною приналежністю, статтю, можливостями нейроендокринно-імунної регуляції, типом харчування та фізичним статусом (Федота О.М., Скрипіна І.Я., 2020).

Терапія пацієнтів із вірусними інфекціями

Лікування ГРЗ, як правило, спрямоване на підтримання імунної відповіді організму та зменшення тяжкості симптомів. Вчасне призначення терапії може значно покращувати короткострокові та довгострокові наслідки хвороби. Уміфеновір входить до групи препаратів, які рекомендовані до застосування при вірусних інфекціях (Кареткіна Г.Н., 2017).

Похідне індолу уміфеновір є препаратом широкого спектра дії проти вірусів, які мають оболонку, та тих, що її не мають. Він взаємодіє переважно з ароматичними амінокислотами, впливає на різні стадії життєвого циклу респіраторних вірусів шляхом безпосереднього впливу на вірусні білки чи на вірус-асоційовані фактори організму-хазяїна (Wang X. et al., 2020). Ще однією важливою особливістю цього препарату є його доступність на національному фармацевтичному ринку на відміну від інших противірусних засобів, які рекомендовані для лікування COVID-19. Вітчизняний виробник – ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я» – виробляє препарат уміфеновіру Арбівір-Здоров'я-Форте.

Уміфеновір характеризується ефективністю не тільки щодо вірусів грипу А та В, але також проти низки збудників гострих респіраторних вірусних інфекцій (респіраторно-синцитіального вірусу, вірусу парагрипу людини 3 типу, поліовірусу 1 типу, риновірусу, коронавірусів тощо) (Нісевич Л.Л. і співавт., 2015; Тихонова Є.П. і співавт., 2018).

Пряма противірусна дія уміфеновіру визнана експертами Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВОЗ) у 2013 р. – код АТС J05AX13 (Осідак Л.В. і співавт., 2016). Як препарат, що безпосередньо впливає на вірус, уміфеновір має призначатись якомога раніше, коли кількість реплікацій вірусу ще не досягла критичного рівня в організмі інфікованого.

На відміну від інших противірусних препаратів, дотепер не виділено клінічних ізолятів резистентних штамів до уміфеновіру. Також препарат активний щодо вірусів грипу, резистентних до римантадину й осельтамівіру, що підтверджено в експериментальних дослідженнях (Нісевич Л.Л. і співавт., 2015).

Дослідження уміфеновіру при COVID-19

Слід наголосити, що на сьогодні не існує препаратів, які мають доведену клінічну ефективність проти SARS-CoV-2. Однак у світі триває активний пошук імовірних позитивних ефектів різних лікарських засобів, у тому числі й уміфеновіру. Так, в одному дослідженні було отримано дані, згідно з якими уміфеновір здатен впливати на білок-«шип» SARS-CoV-2, необхідний для проникнення в клітину, а також може порушувати процеси тримеризації вірусу, необхідні для подальшої реплікації патогена (Yankadari N. et al., 2020). За інформацією з іншого дослідження, крім перешкоджання зв'язуванню SARS-CoV-2 із клітиною, уміфеновір також протидіє внутрішньоклітинній міграції коронавірусу (Wang X. et al., 2020). Є дані, котрі демонструють здатність уміфеновіру зв'язуватися з ліпідами клітинної мембрани та змінювати конфігурацію останньої чи мембрани ендосом, що робить неможливим прикріплення вірусу та його злиття з органами клітини-мішені (Wang X. et al., 2020).

У багатоцентровому ретроспективному когортному дослідженні за участю дорослих хворих на COVID-19 (n=141), які не мали потреби в проведенні штучної вентиляції легень, порівнювали ефективність 14-денної монотерапії інгаляційним інтерфероном-α2b та комбінованого лікування інтерфероном-α2b й уміфеновіром (Xu P. et al., 2020). Зникнення КТ-ознак пневмонії в пацієнтів, які приймали інтерферон-α2b й уміфеновір, відбувалося значно швидше, ніж у пацієнтів, які отримували монотерапію інтерфероном. Одуjuanня на тлі прийому уміфеновіру відбувалося швидше, незважаючи на відсутність достовірних міжгрупових відмінностей у виділенні РНК SARS-CoV-2 із дихальних шляхів (Xu P. et al., 2020).

Ще раз наголошуємо, що доведено ефективного препарату проти вірусу SARS-CoV-2 наразі не існує, тож наведені дані слід інтерпретувати з обережністю.

Думаємо «уміфеновір», кажемо «Арбівір-Здоров'я-Форте»

На українському фармацевтичному ринку уміфеновір представляє вітчизняний виробник ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», котра має сертифікацію відповідності вимогам Належної виробничої практики (GMP), Належної дистрибуторської практики (GDP) та Належної практики зберігання (GSP). Наявність зазначених документів і сертифікатів за міжнародними стандартами ISO 9001:2015 та ISO 14001:2015 є гарантією високої якості препаратів, які виробляє компанія. Нині уміфеновір (Арбівір-Здоров'я-Форте) входить до Локального протоколу надання медичної допомоги хворим на COVID-19, розробленого на основі Регіонального протоколу надання медичної допомоги хворим на COVID-19 громадської організації «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів». За цим протоколом уже працює Обласна клінічна інфекційна лікарня м. Харкова. Згідно із зазначеним протоколом, у разі легкого перебігу COVID-19 слід рекомендувати монотерапію препаратом Арбівір-Здоров'я-Форте в дозі 200 мг (1 капсула) 4 р/добу протягом 5-7 днів із наступним переходом на підтримувальну терапію уміфеновіром у дозі 200 мг 1 р/добу протягом 10-14 днів.

Підготувала **Тетяна Можина**

ЗМІСТ

ОФТАЛЬМОЛОГІЯ

Офтальмологічні ускладнення цукрового діабету

І.Я. Новицький, І.Ю. Кірдей.....28-29

Роль лікарів загального профілю в боротьбі

з офтальмопатологією у хворих на цукровий діабет

А.Б. Мішенін.....30

ГЕМАТОЛОГІЯ

Порушення коагуляції та тромбоз

у пацієнтів із COVID-19.....31

КОРОНАВІРУСНА ХВОРОБА

Роль препаратів цинку в профілактиці

та лікуванні COVID-19.....32

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА

Методи лабораторного аналізу

для діагностики нового коронавірусу SARS-CoV-2,

вызывающего опасное инфекционное

заболевание COVID-19

А.А. Мельник.....33-35

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ, ГЕПАТОЛОГІЯ

Всемирный день микробиома:

вопросы эксперта

Г.Д. Фадеенко.....36-37

Гепатопротектори в лікуванні

хвороб травної системи

О.М. Радченко.....38-39

Функціональна диспепсія

в загальносімейній практиці

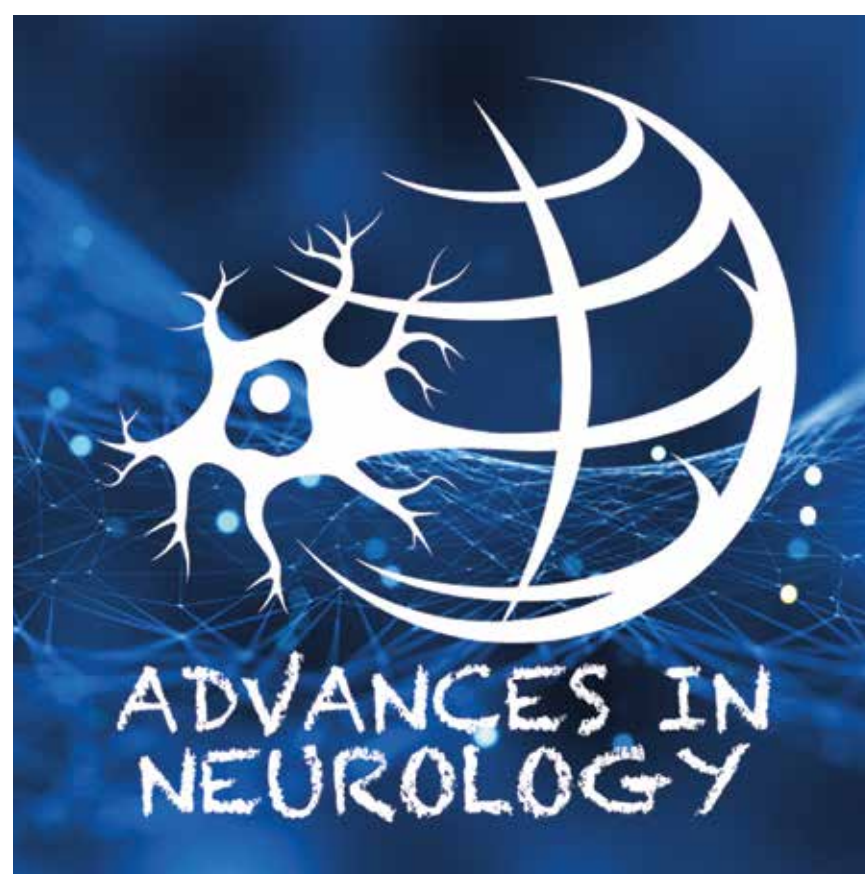
В.В. Чернявський.....40

КАРДІОЛОГІЯ

Роль рослинного флавоноїда кверцетину

в лікуванні хворих на COVID-19

А.С. Шаламай, О.М. Пархоменко.....42

Науково-практична конференція
«Advances in Neurology – Досягнення неврології»

15-17 жовтня, м. Київ

Місце проведення: Президент-готель (вул. Госпітальна, 12).

Детальну інформацію щодо умов реєстрації можна отримати в офіційній спільноті конференції
у Вайбер за посиланням: <https://cutt.ly/hyRS8YI>Реєстраційна форма доступна за посиланням: <https://forms.gle/5MYT2Z4PwWvsVAzPA>

Тіокт Q10®



Максимальне дозування
тіоктової кислоти **800** мг¹



Коензиму
Q10
25 мг

Ацетил-
L-карнітину
500 мг

Тіоктової
кислоти
800 мг



M.A.T.R.I.S.® —
запатентована форма
контрольованого
вивільнення
тіоктової кислоти²

**Єдина комбінація
3-х синергічних
компонентів^{1,3,5}
для пацієнтів
з діабетичною
полінейропатією**

**Зручна
форма
випуску
саше⁴**

1. Згідно даних ресурсу pharmxplorer.com.ua, 10.2019.

2. United States Patent; Pasotti et al.; Patent No.: US 9,333,170.B2; Date of Patent: May 10, 2016.

3. Танашян М. М., Антонова К. В., Раскуражев А. А. Диабетическая полинейропатия: патогенез, клиника, подходы к персонализированной коррекции // Медицинский совет. — 2017. — № 17. — С. 72–80.

4. Листок-вкладыш.

5. Pagano G, Aiello Talamanca A, Castello G, et al. Current experience in testing mitochondrial nutrients in disorders featuring oxidative stress and mitochondrial dysfunction: rational design of chemoprevention trials. Int J Mol Sci. 2014;15(11):20169–20208.

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на конференціях та симпозиумах.

Тіокт Q10®. Дієтична добавка. Склад: 1 пакет-саше (добова доза) містить: альфа-ліпоєвої кислоти — 800 мг (mg), ацетил-L-карнітину — 500 мг (mg), коензиму Q10 — 25 мг (mg), допоміжні речовини: наповнювач: мальтодекстрин; загущувач: ксантанова камедь; підсолоджувачі: ксиліт, стевіол глікозиди, сахароза; ароматизатор: натуральні ароматичні речовини, мальтодекстрин, гуміарабік; антизлежувач: кремнію діоксид; емульгатор: ефіри сахарози та жирних кислот. Без глютену. Без глюкози. Не містить лактози. 3 підсолоджувачами. Не є лікарським засобом. Спосіб споживання та рекомендована добова доза: дорослим по 1 саше на добу натще. Вміст одного саше розчинити у склянці води, ретельно перемішати до утворення однорідної суспензії. Тривалість споживання визначається лікарем індивідуально.

Альфа-ліпоєва кислота приймає участь в окислювальному декарбоксилюванні піровиноградної, α -кетоглутарової та інших α -кетокислот, приймає участь в утворенні ацетилкоферменту А. Ліпоєва кислота широко розповсюджена в природі,

але в основному в зв'язаній формі. L-карнітин — амінокислота, є необхідним для перенесення жирних кислот в мітохондрії, де відбуваються вивільнення із них енергії. Карнітин є необхідним для нормальної функції м'язів і підтримки оптимального фізіологічного стану. За нестачі карнітину невикористані жирні кислоти накопичуються в цитоплазмі і виникає дефіцит енергії, який найбільш є відчутним для м'язів серця та скелетної мускулатури. В організмі не синтезується. Коензиму Q10 (убіхінон) вітаміноподібна сполука, виявлена в більшості рослинних і тваринних клітин. Тіокт Q10® може бути рекомендований в якості дієтичної добавки до раціону харчування, як додаткове джерело альфа-ліпоєвої кислоти, L-карнітину та коензиму Q10. Компоненти, що входять до складу Тіокт Q10®, сприяють підтримці нормального енергетичного метаболізму, обміну глюкози і ліпідів (займають важливе місце в утилізації вуглеводів і здійсненні нормального енергетичного обміну, що покращує «енергетичний статус» клітин); мають цитопротективні властивості; підтримують нормальну детоксикаційну функцію печінки.

Не використовувати розчин із зіпсованої упаковки. Не вживайте після строку придатності, зазначеного на упаковці. Перед застосуванням обов'язкова консультація лікаря. Не є лікарським засобом.

Найменування виробника: ERBOZETA S.P.A., Strada delle Seriole 41/43, loc. Galavotto — 47894 Chiesanuova (SMR), Республіка Сан Маріно на замовлення ТОВ «Асіно Україна», компанія Acino Group, бул. І. Лепсе, 8, м. Київ, 03124, Україна.

Найменування та місцезнаходження імпортера (прийняття претензій від споживачів):

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

Інформація з листку-вкладишу дієтичної добавки Тіокт Q10®.

UA-TIOK-IMI-022020-004

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

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України
- О.Я. Бабак**, д.м.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Харківського національного медичного університету
- Г.М. Бутенко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України та РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»
- Б.М. Венцківський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Ю.В. Вороненко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика
- І.І. Горпинченко**, д.м.н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології
- Д.І. Заболотний**, д.м.н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов**, д.м.н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика
- В.М. Коваленко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- В.В. Корпачев**, д.м.н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології та фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- В.Г. Майданик**, д.м.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Б.М. Маньковський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика
- Ю.М. Мостовой**, д.м.н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
- В.І. Паньків**, д.м.н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
- О.М. Пархоменко**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- Н.В. Пасечнікова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- В.В. Поворознюк**, д.м.н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- І.М. Трахтенберг**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
- М.Д. Тронько**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Фещенко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- Н.В. Харченко**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика
- В.І. Цимбалюк**, д.м.н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»
- В.П. Черних**, д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету

Засновник – Ігор Іванченко

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

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

Свідоцтво КВ № 15650-4122ПР від 03.09.2009

Передплатний індекс: 35272

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Тетяна Черкасова**

Контактні телефони

Редакція **+380 (44) 521-86-86**

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

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

Адреса для листів

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

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

Газету віддруковано в ТОВ «Глянец»,

м. Київ, вул. Олександра Довженка, 3.

Підписано до друку 15.06.2020.

Замовлення № 631270. Тираж **33 000** прим.

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи думку автора.

За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.

Передрук матеріалів можливий лише з дозволу редакції.

Рукописи не повертаються та не рецензуються.

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

ПРЕСРЕЛІЗ

ACINO в Україні доповнює
продуктовий портфель
у галузі неврології



Наприкінці червня 2020 року на полицях вітчизняних аптек з'явиться нова дієтична добавка для спеціальних медичних цілей – Нейрістон®, комерційну реалізацію та просування котрої на території України здійснюватиме швейцарська фармацевтична компанія ACINO на підставі укладеної у вересні 2017 року дистрибуційної угоди з міжнародною фармацевтичною компанією Ferrer Internacional, S.A. (Іспанія).

Розширення продуктового портфелю ACINO в Україні відповідає стратегії сталого розвитку компанії. Продуктове портфоліо ACINO в Україні напряму психоневрології налічує 30 лікарських засобів. Компанія посідає позиції лідера в Україні в сегментах протипаркінсонічних, протиепілептичних та антипсихотичних лікарських засобів (за даними компанії Proxima Research, retail segment, ATC3 – N03A, N04B, N05A, YTD05 2020). Завдяки угоді з придбання частини терапевтичного портфелю компанії Takeda від 10 жовтня 2019 року продуктовий портфель ACINO в Україні був розширений, зокрема, такими відомими торговими марками, як Ксефокам® (лорноксикам) і Міорікс® (циклобензаприн), які разом із дієтичною добавкою для спеціальних медичних цілей Нейрістон® суттєво зміцнили портфель брендів компанії для лікування нейропатичного болю. Поряд із цим щорічні збутки ACINO в Україні в різних номінаціях конкурсу професіоналів вітчизняної фармацевтичної галузі «Панацея» демонструють довіру пацієнтів і визнання медичною спільнотою високого потенціалу компанії, котра у своїй діяльності спрямована на підвищення рівня та якості життя української нації.

Інновації – ключова частина діяльності науково-дослідної компанії Ferrer Internacional, S.A. із самого початку її заснування в 1959 році. Саме Ferrer Internacional, S.A. зі штаб-квартирою в Барселоні є розробником і виробником лікарських засобів і дієтичних добавок, які містять різноманітні комбінації нуклеотидів (уридину та цитидину), що мають більш ніж 45-річний успішний досвід застосування в клінічній практиці в понад 50 країнах світу. Сьогодні компанія провадить діяльність більш ніж у 110 країнах і відома своїми науковими розробками в таких терапевтичних напрямках, як неврологія, психіатрія, кардіологія, гастроентерологія, дерматологія, онкологія, педіатрія, порушення обміну речовин, захворювання опорно-рухового апарату та респіраторної системи, менеджмент болю.

Нейрістон®: сила трьох компонентів для відновлення
ушкоджених нервів



Нейрістон® – харчовий продукт для спеціальних медичних цілей, який може використовуватись як додаткове джерело поживних речовин, таких як уридин монофосфат, фолієва кислота та вітамін B₁₂. Активні компоненти продукту сприяють активізації власних відновлювальних процесів в ушкоджених нервових клітинах за таких станів, як нейропатії опорно-рухового апарату (зокрема, корінцевий синдром, ішіас, міжреберна невралгія чи люмбаго); ураження нервових волокон мета-

болічного характеру, котрі можуть провокуватися різними захворюваннями (наприклад, цукровим діабетом); інфекційні нейропатії, зумовлені оперізувальним лишаєм або іншими вірусами; запалення лицьового, трійчастого нерва чи плечового сплетення; ушкодження нервів токсичними речовинами чи внаслідок травм.

Уридин-5-монофосфат – це нуклеотид, який є одним із 4 основних компонентів рибонуклеїнової кислоти (РНК), що регулює біосинтез білка. Механізм дії цього нуклеотиду є багатофакторним і сприяє регенерації нервових закінчень. Зокрема, він стимулює синтез фосфоліпідів, гліколіпідів (сфінголіпідів) і глікопротеїнів – основних структурних компонентів клітинних мембран, особливо мембрани нейронів. Загалом уридин-5-монофосфат можна представити у вигляді будівельного матеріалу, що є необхідним для швидшої регенерації ушкодженої мієлінової оболонки нервових волокон і, як наслідок, для відновлення провідності нервових закінчень. При цьому було встановлено, що дію уридину монофосфату можна значно посилити при додаванні вітамінів групи В і фолієвої кислоти (Страчина Ю.А., 2017; Екушева Е.В., 2019). Вітамін B₁₂ – необхідний кофермент для різноманітних метаболічних реакцій. Ціанокобаламін підвищує здатність тканин до регенерації за рахунок участі в синтезі нуклеїнових кислот і білків. Своєю чергою, фолієва кислота також є коферментом, особливо важливим у реакціях метаболізму білка та нуклеїнових кислот. Зокрема, фолієва кислота бере участь у біосинтезі нейротрансмітерів, фосфоліпідів, гемоглобіну та залучена в синтез пурину, ДНК, метаболізм багатьох амінокислот (Рачин А.П. і співавт., 2017), за рахунок чого сприяє живленню й регенерації ушкоджених тканин.

Комбінація трьох згаданих активних компонентів дає змогу зменшити вираженість таких неприємних симптомів полінейропатії, як біль, печіння, гіперчутливість і парестезії, а в разі тривалого прийому сприяє зменшенню кількості використовуваних нестероїдних протизапальних засобів та анагетиків при лікуванні полінейропатії (Negrão L., Almeida P., Alcino S. et al., 2014).

Згідно з умовами зазначеної угоди харчовий продукт для спеціальних медичних цілей Нейрістон® буде представлений на ринку України у формі капсул у двох товарних позиціях: № 20 або № 40 в упаковці. Випуск цього продукту здійснюватиметься на фармацевтичному заводі Trommsdorff GmbH & Co. KG у м. Альсдорф, Німеччина.

Сума й інші деталі угоди не розголошуються.

Нейрістон® можна буде придати в мережах офіційних дистриб'юторів ACINO в Україні: ТОВ «БаДМ», ТОВ «Вента. ЛТД» і ТОВ СП «Оптіма-Фарм, Лтд».

UA-NEIR-PIM-062020-005

В.В. Ховака, к.м.н., О.В. Зінич, д.м.н., відділ вікової ендокринології та клінічної фармакології
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ

Психосоматичні аспекти розвитку цукрового діабету

...Найбільшою помилкою в лікуванні хвороб є те, що є лікарі для тіла й лікарі для душі, оскільки одне не віддільне від іншого, – але саме цього не бачать грецькі лікарі, й тому від них вислизає настільки багато хвороб; вони ніколи не бачать цілого.
Платон

Протягом останніх десятиліть пильну увагу при вивченні виникнення численних патологічних станів приділяють психоемоційним факторам. За даними різних досліджень, на частку психосоматичних захворювань припадає від 43 до 53% звернень по медичну допомогу [4]. Згадуючи слова видатного давньогрецького філософа Платона, стає зрозумілим, що він мав рацію, коли стверджував: неправильно поділяти захворювання людини на два компоненти – психічний і соматичний. До того ж це може бути шкідливим при виборі тактики лікування пацієнта.

Сьогодні вже відомо, що в основі виникнення психосоматичних порушень лежить стрес – навантаження, що може спричинити розвиток патології. Проте результат впливу цього чинника модифікується через особливості сприйняття його людиною. Той, хто перебуває в гармонії з навколишнім світом, здатен витримати екстремальні соматичні та психічні навантаження без розвитку хвороби. На жаль, у житті час від часу виникають і такі особисті драми, котрі супроводжуються негативними емоціями, комплексами, що нерідко призводить до важкого душевного розладу. Коли, як-то кажуть, «душа болить». Але кожний такий стрес впливає на функціонування організму, й у разі надмірного для конкретної людини афективного напруження та хронічного емоційного стану виникають вісцеро-вегетативні порушення [4]. Доведено, що стрес призводить до змін у функціонуванні гіпоталамо-гіпофізарної та симпатно-парасимпатичної систем, психоемоційними проявами чого є тривога й депресія [5].

З-поміж численних факторів стресогенними вважаються лише ті, що відзначаються новизною, силою та/або тривалістю дії, виходять за межі нормальної реакції. Встановлено, що у формуванні психопатологічних порушень, які передують виникненню чи впливають на перебіг цукрового діабету (ЦД), вирішальну роль відіграють психоемоційні (фізична чи розумова перевтома, необхідність швидкого виконання складних завдань, біль, негативні емоції – горе, туга, страх, тривога, гнів, образа, ненависть, відчай) і психосоціальні (психологічні стреси внаслідок інтенсивної соціальної взаємодії або її відсутності – загибель близьких, розлучення, втрата роботи, житла, самотність, страх за життя дітей, побутові чи службові конфлікти) чинники [4, 47]. Той самий стресогенний фактор викликає в різних людей і навіть в однієї людини (тільки за різних умов) несхожі та навіть протилежні реакції. Є думка, що індивідуальна реакція пояснюється генетичними відмінностями людей, особливостями, зумовленими попередніми стресами, наявним досвідом, різним характером сприйняття й оцінки стресової ситуації, власними психологічними характеристиками особистості [47]. Було розроблено виражену у відсотках умовну градацію

ступеня тяжкості психоемоційного стресу (ПЕС) при змінах у житті. У ній вказано 43 життєві ситуації, котрі його спричиняють. Найбільшого значення в індуkcії ПЕС можуть мати такі події, як смерть чоловіка чи жінки (за ступенем тяжкості відповідає 100% стресового навантаження), розлучення (73%), проживання нарізно зі своїм партнером або родиною (65%), тюремне ув'язнення (63%), смерть близької людини (63%) тощо [51].

Врахування психоемоційних і психосоціальних складових у хворих на ЦД допомагає краще зрозуміти ймовірні каталізувальні фактори маніфестації захворювання, особливості його перебігу та підвищити ефективність терапії [3, 4].

У ході одного з досліджень пацієнтів із ЦД 2 типу встановлено, що в 76% із них виникнення захворювання пов'язане з тим чи іншим психотравматичним чинником. Сімейно-побутові причини виникнення сильних емоційних переживань, такі як хвороба чи смерть близьких, розлучення, тривалі сімейні конфлікти, становили 77%. Стреси, пов'язані з роботою (звільнення, конфлікти в колективі), зазначалися в 1% випадків [48]. Незважаючи на невисокий відсоток службових стресів, їх стресогенне навантаження насправді доволі значуще. Так, згідно з градацією ступеня тяжкості ПЕС, пов'язаного з роботою, такі події, як звільнення, визначають 50% стресового навантаження, погіршення фінансового стану – 38%, зміна умов роботи – 36%, втрата задоволення від роботи – 29%, не виплата винагороди – 28%, конфлікти з керівництвом – 23% тощо [51].

Обстеження 6324 чоловіків і 4001 жінки без діабету, проведене в Південній Кореї, дало можливість встановити, що подовження тривалості робочого часу (>52 год/тиж) підвищувало ризик розвитку предіабету в чоловіків [56].

Проведені в Індії дослідження асоціації між професією та ризиком розвитку діабету продемонстрували, що вищі посадовці, діяльність яких пов'язана з високим напруженням і відповідальністю, частіше страждали на підвищений артеріальний тиск і ЦД, ніж особи нижчих посадових рангів. Найнижча захворюваність на діабет виявлена у кваліфікованих сільськогосподарських робітників [57].

Шведське загальнонаціональне дослідження (n=4 550 892), в якому вивчалася залежність між професією та захворюваністю на ЦД 2 типу, показало, що найвища поширеність цієї патології була в чоловіків – водіїв транспортних засобів (9,41%), а найнижча – серед чоловіків – викладачів університету (3,44%) і жінок-фізіотерапевтів (2,20%). На думку авторів, зазначені відмінності пов'язані з наявністю стресорних факторів ризику у водіїв-професіоналів [58].

Було виявлено вплив сімейного конфлікту на перебіг ЦД 1 типу. Більш тяжкий сімейний конфлікт асоціювався з гіршим глікемічним контролем [49].

У ході когортного дослідження за участю 1728 осіб, народжених у період із 1934 по 1944 рік, з яких 273 людини зазнали розлуки з батьками в середньому віці 4,7 року у зв'язку з евакуацією під час Другої світової війни, вивчалися поліморфізм гена FKBP5 (бере участь у регуляції функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової осі) та стан вуглеводного обміну. Аналіз даних продемонстрував, що в обстежуваних, які перенесли стрес у ранньому віці, за наявності порушень регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової системи, пов'язаних із поліморфізмом гена FKBP5, спостерігалися вищі значення глікемії й інсулінемії в середньому віці 61,5 року [55].

Для української популяції врахування психосоматичної складової у формуванні захворювання сьогодні є нагальною необхідністю, зокрема через те, що громадяни України перебувають під потужним стресогенним тягарем воєнного конфлікту, котрий щодня забирає життя та здоров'я людей, їхніх близьких, родичів, примушує людей залишати насиджені місця внаслідок втрати оселі та майна. Як ніколи раніше, вкрай актуальною проблемою є вплив посттравматичного стресу (ПТС) [52].

Зростання захворюваності на ЦД у тих, хто пройшов війну, є відомим фактом [43-45]. Так, із 4503 обстежених у США жінок-ветеранів, які служили протягом 1965-1973 років у В'єтнамі, 17,7% захворіли на ЦД [43]. 44% ветеранів США, котрі брали участь у воєнних конфліктах в Іраку, Кувейті й інших країнах, страждають від ожиріння й мають схильність до розвитку ЦД [50]. В американців відповідного



В.В. Ховака



О.В. Зінич

віку, котрі не мали подібного військового досвіду, цей відсоток значно нижчий. Окрім того, слід згадати про сумний приклад Лівану: населення цієї країни протягом кількох десятиліть перебуває під впливом військових подій у Близькосхідному регіоні. У 47% випадків ключовою причиною смерті населення Лівану є серцево-судинні захворювання, пов'язані з ЦД, гіперхолестеринемією та кардіоміопатією [44]. Із багатьма проблемами та труднощами під час воєнних дій, які тривають із 2011 року, зіткнулися й хворі на діабетичну стопу в Сирії. У 2317 осіб з обстежених зросла необхідність в ампутаціях [45].

Метааналіз результатів обстеження 23 396 ветеранів війни з ПТС у США показав значну поширеність у них ЦД 2 типу (16,3%) [54].

Науковці з Harvard School of Public Health (США) провели дослідження з метою виявлення асоціації між наявністю ПТС і підвищенням імовірності виникнення ЦД 2 типу. У ході виконання програми Nurses' Health Study II було обстежено приблизно 50 тис. медсестер. У більш як 3 тис. із них діагностований ЦД 2 типу. Встановлено, що найнижчий показник рівня розвитку ЦД 2 типу зафіксований у жінок, які не зазнали впливу ПТС (2,1 випадку на 1 тис. обстежених), а найвищий – у пацієнток, які пережили 6-7 ПТС (4,6 випадку на 1 тис. обстежених). Окрім того, високий показник індексу маси тіла на 50% підвищував ризик розвитку ЦД 2 типу в жінок із ПТС [53].

Заслугує на увагу ще один факт: ПТС, окрім учасників і безпосередніх жертв воєнних конфліктів, зазнають біженці, переселенці, бранці, постраждали від терористичних актів, сексуального насилля, надзвичайних ситуацій (аварій, катастроф, землетрусів, пожеж, повеней тощо). Усі ці випадки ПТС мають свої особливості й потребують певних підходів до надання допомоги постраждалим [5, 52]. Незалежно від причини виникнення ПТС його наявність призводить до поширення психосоматичних захворювань, зокрема метаболічного синдрому та ЦД [1, 3]. З огляду на те, що ПТС, який виникає в разі будь-якого стихійного лиха, провокує розвиток ЦД, а також ускладнює надання медичної допомоги хворим на цю патологію, було розроблено «Керівництво з лікування діабету при стихійних лихах», в основу котрого покладено досвід, отриманий під час Великого східно-японського землетрусу 2011 року, що супроводжувався цунамі й аварією на атомній станції в префектурі Фукусіма [59].

На сьогодні є чимало публікацій, у яких життєве виснаження, тобто сполучення втомлюваності, недостатньої енергії, відчуття безнадії, втрати лібідо та підвищеної дратівливості, розглядається як предиктор виникнення низки захворювань [21, 22, 36-38]. Життєве виснаження є характерним для особистості типу D («дистрес-особистості») [36]. Виділення цього типу ґрунтується на двох його головних і стійких характерних складових: негативній емоційності (тенденції до переживань протягом тривалого часу) та соціальному стримуванні (тенденції до гальмування цих негативних емоцій при соціальній взаємодії) [37]. Johan Denollet розробив і ретельно обґрунтував опитувальник для визначення типу особистості D – так звану шкалу DS-14, яка включає 14 запитань [37]. Методика була прийнята в країнах Європейського союзу й Американським психосоматичним товариством [36, 37]. Наявність у хворих типу особистості D та її компонентів є відображенням у них проявів негативної психосоматики. Негативні психологічні особливості з використанням шкали DS-14 було встановлено насамперед у пацієнтів із серцево-судинною патологією [21, 38], а надалі – й у хворих на ЦД [22].

Останніми роками приділяється особлива увага вивченню й діагностиці дистресу саме при ЦД. Дистрес при діабеті – це низка тяжких негативних емоційних реакцій, пов'язаних із навантаженням і клопотами, що супроводжують це захворювання [39]. Для оцінки вираженості дистресу проводиться анкетування з використанням «Шкали дистресу при діабеті» (Diabetes Distress Scale) DDS-17, яка включає низку субшкал:

- «Емоційне навантаження» (відчуття перевантаженості, занепокоєння, страху, пов'язані з ЦД);
- «Дистрес, пов'язаний із режимом лікування» (хворі відчувають, що не здатні управляти хворобою, наприклад планом харчування, фізичними навантаженнями);
- «Міжособистісний дистрес» (хворим здається, що вони не відчувають підтримки від сім'ї та друзів);
- «Дистрес, пов'язаний із лікарем» (переживання через відчуття відсутності достатньої підтримки від лікаря) [40, 41].

Виявлення ключового чинника виникнення дистресу допоможе лікарю ефективніше лікувати хворого.

За наявності ЦД 2 типу дистрес відзначається у 36% хворих [39]. При ЦД 1 типу спостерігається більш виражений, порівняно з ЦД 2 типу, дистрес; причинами цього є ранній початок захворювання, довша тривалість, часті гіпоглікемії, молодший вік, жіноча стать [42].

Стандарти Американської діабетичної асоціації (ADA) включають рекомендації щодо комплексної оцінки психосоматичного стану пацієнтів із ЦД; наголошується на важливості раціональної організації лікування для уникнення тяжкої гіпоглікемії. Лікарям потрібно звертати увагу на симптоми психопатологічних станів, які перешкоджають пацієнту в щоденному контролі діабету. Необхідно оцінювати симптоми депресії, тривожності, розладів харчової поведінки, когнітивних функцій за допомогою діагностичних тестів під час першого візиту, подальших консультацій і в разі змін перебігу хвороби. Актуальним є проведення скринінгу тривожних розладів в осіб, які виявляють переживання та страх щодо ускладнень ЦД, ін'єкцій інсуліну, приймання ліків і розвитку гіпоглікемії, тому що все це перешкоджає самоконтролю хвороби. У разі виявлення таких розладів необхідно призначити відповідне лікування. Пацієнтам для подолання страху перед гіпоглікемією та кращого розуміння цього стану треба пройти навчання-тренінг [19, 60].

У розвитку ЦД 2 типу простежується зв'язок між депресією та хронічним психологічним стресом. Унаслідок останнього активується гіпоталамо-гіпофізарна вісь, підвищується рівень кортизолу, що може призвести до розвитку субклінічного гіперкортицизму; активується автономна нервова система, зростає рівень епінефрину, норепінефрину; підвищується рівень інтерлейкіну-6. При цьому розвивається інсулінорезистентність, зростає рівень глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}), тригліцеридів, знижується вміст холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), формується ендотеліальна дисфункція. Фенотипово такі зміни виявляються в ожирінні (передусім вісцеральному), збільшеному обводі талії та надалі, відповідно, спричиняють розвиток ЦД 2 типу (рис.) [6].

До того ж сполучення кількох патологічних станів за наявності ЦД посилює негативну психосоматику. Так, серед населення країн із високим

рівнем доходу тяжка депресія та ЦД 2 типу є поширеними коморбідними станами, що призводить до втрати працездатності й навіть підвищення кількості летальних випадків [31-33]. У хворих на ЦД поширеність депресії досягає 15-30% [34]. З огляду на актуальність проблеми, протягом 2015-2018 років здійснювався міжнародний проєкт International Prevalence and Treatment of Diabetes and Depression (INTERPRET-DD) Study, до якого долучилися 14 країн. Згідно з отриманими даними, в Україні з-поміж обстежених пацієнтів із ЦД 2 типу у 2,7% випадків діагностовано значущий депресивний розлад, у 17% – помірно тяжку й тяжку депресію [33].

Свій негативний внесок, окрім наявності основного захворювання, можуть додавати й проблеми, асоційовані з віком: серцево-судинні захворювання, сексуальна дисфункція, зростання маси тіла, порушення функціонування опорно-рухового апарату тощо. Кожна з цих змін супроводжується негативною психосоматикою, а сукупний їх внесок може призвести до серйозних психопатологічних порушень [21-24]. Зважаючи на те що серед хворих на ЦД 2 типу значний відсоток становлять літні люди, в рекомендаціях ADA увагу акцентовано на необхідності індивідуалізації фармакотерапії в таких хворих із метою запобігання гіпоглікемії та нераціональному лікуванню, а також для спрощення складних терапевтичних схем, з урахуванням погіршення когнітивних функцій у пацієнтів похилого віку. Рекомендовано проводити скринінг на наявність когнітивних порушень, деменції та депресії в осіб ≥65 років під час першого візиту та щорічно за необхідності, оскільки згадані стани можуть бути також проявами хронічного порушення мозкового кровообігу чи дисциркуляторної енцефалопатії, а отже, їх своєчасна діагностика й лікування дуже важливі для подовження тривалості життя пацієнтів [18, 20, 60]. За даними літератури, діабетичну енцефалопатію діагностують у 89,7% хворих на ЦД 1 типу. Її розвиток зумовлений переважно неефективним метаболічним контролем регуляції мозкового кровотоку [9, 10]. У хворих на ЦД 2 типу переважно спостерігається змішана енцефалопатія, чинниками її розвитку здебільшого є гіперліпідемія й артеріальна гіпертензія [11-16].

Отже, проведення психометричних досліджень у хворих на ЦД за допомогою анкетування з використанням різноманітних психометричних шкал є важливим елементом персоніфікованої курації. Тестування дає можливість оцінити індивідуальні психологічні особливості та створити основу персоніфікованого підходу лікування з урахуванням особистості хворого. При цьому, з одного боку, оцінюється психосоматичний стан пацієнта, тобто чи є потреба в наданні йому психотерапевтичної допомоги, а з іншого – виникає нагода мобілізації його внутрішніх психологічних зусиль у боротьбі із захворюванням [46]. Треба зазначити, що завданням лікаря-ендокринолога є визначення початкових порушень у психоемоційній сфері для запобігання їх

трансформації в більш тяжкі психічні порушення, що потребуватимуть втручання лікаря-психіатра [33].

Література

1. Менегетти А. Психосоматика / Менегетти А. – М.: НФ «Антонио Манегетти», 2015. – 334 с.

2. Спринц А.М. Медицинская психология с элементами общей психологии / Спринц А.М., Михайлова Н.Ф., Шатова Е.П. – Санкт-Петербург: СпецЛит, 2016. – 441 с.

3. Хаустова О.О. Метаболический синдром X (психосоматический аспект) / Хаустова О.О. – К.: Медкнига, 2009. – 126 с.

4. Чабан О.С. Психосоматическая медицина (аспекты диагностики и лечения) / Чабан О.С., Хаустова О.О. – К.: ТОВ «ДСГ Лтд», 2005. – 96 с.

5. Пережить потрясение: помощь при стрессовых и послестрессовых расстройствах / [Чабан О., Пинчук И., Хаустова Е. и др.]. – www.olfa.ua>products>adaptol>book_previev_peregiti_potrisenie.

6. Joseph J.J. Cortisol dysregulation: the bidirectional link between stress, depression, and type 2 diabetes mellitus / Joseph J.J., Golden S.H. // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2017. – Mar. 1391 (1). – P. 20-34.

7. Цереброваскулярные заболевания и сахарный диабет 2 типа / Л.А. Чугунова, П.Р. Камчатное, А.В. Чугунов [и др.] // Сахарный диабет. – 2006. – № 1. – С. 34-40.

8. Cicero F.M. Diabetes mellitus, neurological pathology, diagnostic position / F.M. Cicero // J. Am. – 2004. – Vol. 12. – P. 713-719.

9. Северина А.С. Нарушение системы гемостаза у больных сахарным диабетом / А.С. Северина, М.В. Шестакова // Сахарный диабет. – 2004. – № 1. – С. 62-67.

10. Ferguson S.C. Cognitive ability and brain structure in type 1 diabetes / S. Ferguson., A. Blane, P. Perros // Diabetes. – 2003. – Vol. 52. – P. 149-156.

11. Мищенко Т.С. Сахарный диабет и цереброваскулярные заболевания / Т.С. Мищенко, В.Н. Перцева, В.Н. Мищенко // Новости медицины и фармации. – 2010. – № 6. – С. 16-20.

12. Шишкова В.Н. Взаимосвязь развития метаболических и когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом, предиабетом и метаболическим синдромом / В.Н. Шишкова // Consilium Medicum. Приложение «Неврология/ревматология». – 2010. – № 1. – С. 36-42.

13. Чугунова Л.А. Ранняя диагностика хронической ишемии мозга с применением современных иммуновоспалительных маркеров и инструментальных методов у больных сахарным диабетом: пособие для врачей / Чугунова Л.А., Семенова И.В., Шестакова М.В. – М., 2007. – С. 6-7.

14. Kyung Y.L. Arterial pulsatility as an index of cerebral microangiopathy in diabetes / Y.L. Kyung, Y.H. Sohn, J.S. Baik // Stroke. – 2000. – Vol. 31. – P. 1111-1115.

15. Тованьянская Е.Л. Нарушение ауторегуляции мозгового кровотока как фактор развития мозговых дисциркуляций при сахарном диабете II типа / Е.Л. Тованьянская, О.И. Дубинская, И.О. Безуглая [и др.] // Международный неврологический журнал. – 2012. – № 4. – С. 43-47.

16. Williams E. Electron microscopical studies of vessels in diabetic peripheral neuropathy / E. Williams, W. Timperley, J. Ward et al. // J. Clin. Pathol. – 2000. – Vol. 33. – P. 462-470.

17. Усманова Д.Д. Особенности патогенеза развития диабетической энцефалопатии / Д.Д. Усманова, Х.Х. Хаджибакиев // Вестник КазНМУ. – 2016. – № 2. – С. 342-346.

18. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. – 8-й выпуск. – М., 2017.

19. American Diabetes Association (2018). Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: standards of medical care in diabetes // Diabetes Care. – 2018. – Jan., 41 (Suppl. 1). – S28-S37.

20. American Diabetes Association (2018). Older adults: standards of medical care in diabetes // Diabetes Care. – 2018. – Jan., 41 (Suppl. 1). – S119-S125.

...

60. American Diabetes Association (2019). Standards of medical care in diabetes // Diabetes Care. – 2019. – Jan., 42 (Suppl. 1). – S46-60.

Повний список літератури знаходиться в редакції.

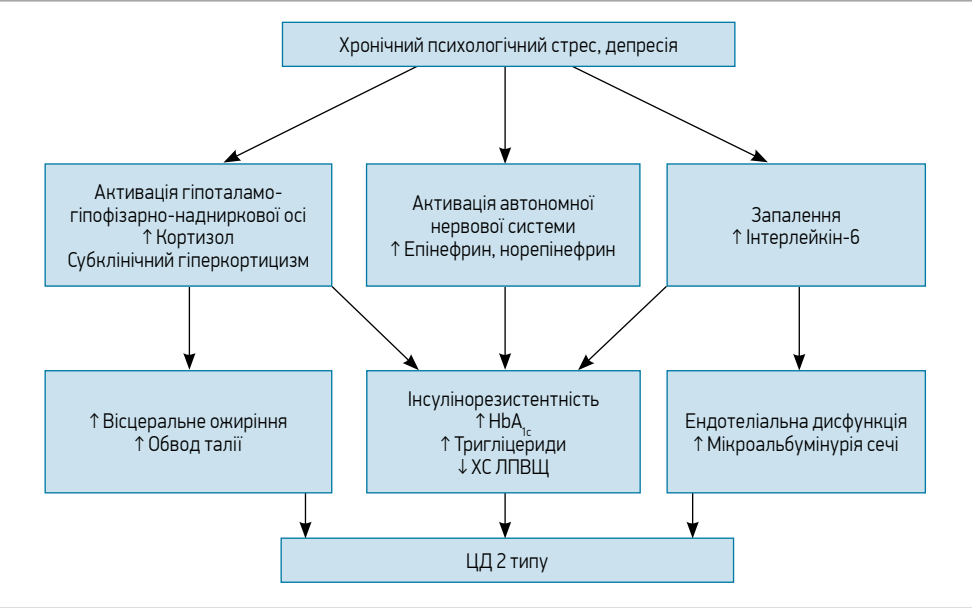


Рис. Зв'язок між стресом, депресією, кортизоном і діабетом

НовоРapid®

#1 В СВІТІ

серед швидкодіючих інсулінів за кількістю призначень¹

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу
НОВОРAPID® ФЛЕКСПЕН® (NOVORAPID® FLEXPEN®)

Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 03.08.2011 №461. Реєстраційне посвідчення № UA/4863/01/01. Склад: діюча речовина: інсулін аспарт; 1 мл розчину містить 100 ОД (100 ОД відповідає 600 нмоль) інсуліну аспарт (рДНК), що еквівалентно 3,5 мг; допоміжні речовини: гліцерин, фенол, метакрезол, цинку хлорид, натрію хлорид, натрію гідрофосфат дигідрат, натрію гідроксид, кислота хлористоводнева, вода для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Протидіабетичні засоби. Інсулін та аналоги для ін'єкцій швидкої дії. Код АТХ A10A B05. Показання. Лікування цукрового діабету у дорослих, підлітків та дітей віком від 1 року. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини або до допоміжних речовин. Спосіб застосування та дози. Дози. Дозування лікарського засобу НовоРapid® ФлексПен® індивідуальне і визначається лікарем відповідно до потреб хворого. НовоРapid® ФлексПен® зазвичай використовують у комбінації з препаратами інсуліну середньої тривалості дії або тривалої дії, які вводять як мінімум 1 раз на добу. Для досягнення оптимального контролю глікемії рекомендується моніторинг глюкози крові та корекція дози інсуліну. Індивідуальна потреба в інсуліні у дорослих та дітей звичайно становить від 0,5 до 1,0 ОД/кг/добу. При базально-болюсному режимі лікування 50-70 % потреби в інсуліні задовольняється препаратом НовоРapid® ФлексПен®, а решта – інсулінами середньої тривалості дії чи тривалої дії. Корекція дози може бути необхідна у пацієнтів при підвищеному фізичному навантаженні, зміні дієти або протягом

супутніх захворювань. Через швидкий початок дії НовоРapid® ФлексПен® слід вводити безпосередньо перед прийомом їжі або одразу після прийому їжі при необхідності. У зв'язку з коротшою тривалістю дії застосування препарату НовоРapid® ФлексПен® має менший ризик спричинення нічних епізодів гіпоглікемії. Побічні реакції. За частотою реакції розподілено на ті, що виникають дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); частота невідома (частоту неможливо визначити за наявними даними). Порушення з боку імунної системи Кропив'янка, висипання, еритема – нечасто. Анафілактичні реакції – дуже рідко. Порушення з боку харчування та обміну речовин Гіпоглікемія – дуже часто. Порушення з боку нервової системи Периферичні нейропатії (болючі нейропатії) – рідко. Порушення з боку органів зору Порушення рефракції – нечасто. Діабетична ретинопатія – нечасто. Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини Ліпідистрофія – нечасто. Генералізовані порушення і реакції в місцях ін'єкцій Реакції в місці ін'єкції – нечасто. Набряк – нечасто. Термін придатності. 2,5 року. Після першого відкриття препарат можна застосовувати (у разі зберігання при температурі не вище 30°C) протягом 4 тижнів. Умови зберігання. До початку використання: зберігати у холодильнику при температурі від 2 °C до 8 °C (не надто близько до морозильної камери). Не заморозувати. При використанні: не слід зберігати у холодильнику. Зберігати при кімнатній температурі (не вище 30 °C) до 4 тижнів. Для захисту від дії світла зберігати шприц-ручку з надітим ковпачком, коли шприц-ручку не використовують. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Дата останнього перегляду: 14.11.2019

Посилання: 1. За даними власних розрахунків Novo Nordisk, що базуються на інформації з бази даних IQVIA Novo Nordisk SAP/BO, Insulin bolus market only: A10C1 Measure: patient lives 1996-2019; Measure: MU/patients MAT 03.2019.

* Ново Нордіск®

** НовоРapid® (інсулін аспарт)

*** Інформацію подано скорочено. Будь-ласка, ознайомтеся з повною інструкцією, перш ніж застосовувати або призначати препарат.

Представлена інформація призначена виключно для розміщення у спеціалізованих виданнях призначених для спеціалістів охорони здоров'я, а також для поширення на конференціях, симпозиумах, семінарах з медичної тематики.

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

Інсулін аспарт у веденні цукрового діабету: 20 років клінічного досвіду

Недостатня секреція інсуліну є ключовим патогенетичним механізмом цукрового діабету (ЦД), а отже, інсулінотерапія залишається невід'ємною складовою лікування цієї хвороби. За останнє століття відбувся суттєвий прогрес у вдосконаленні інсулінотерапії, значною мірою пов'язаний із впровадженням аналогів інсуліну. Мета цього огляду – узагальнити 20 років клінічного досвіду застосування швидкодіючого аналога інсуліну – інсуліну аспарт – у різних популяціях пацієнтів із діабетом.

Недоліки звичайного людського інсуліну

У концентраціях, наявних у лікарських формах, мономери звичайного людського інсуліну (ЗЛІ) формують димери, з яких у присутності іонів цинку за нейтрального рН утворюються гексамери. Цей процес супроводжується небажаним ефектом – затримкою абсорбції після підшкірної (п/ш) ін'єкції, оскільки, перед тим як потрапити у кровоток, гексамери спочатку мають дисоціюватися. Через затримку абсорбції ЗЛІ може виявитися неефективним у запобіганні постпрандіальним підвищенням глюкози, що, своєю чергою, призводить до субоптимального глікемічного контролю. З іншого боку, подовження дії може спричинити відстрочену гіпоглікемію, включно з нічними епізодами. Нефізіологічний профіль дії ЗЛІ також є незручним для пацієнта, котрий повинен вводити препарат за 30 хв до їди, щоби краще синхронізувати рівень інсуліну зі всмоктуванням вуглеводів. Для подолання цих недоліків був створений швидкодіючий аналог людського інсуліну – інсулін аспарт (Новорапід®, Novo Nordisk, Данія).

Фармакокінетика та фармакодинаміка інсуліну аспарт

Інсулін аспарт є структурно подібним до ЗЛІ й ендогенного інсуліну та відрізняється від них лише заміною амінокислоти проліну в положенні 28 С-термінальної зони В-ланцюга на аспарагінову кислоту. Ця заміна ослаблює природну схильність мономерів до димеризації, що зменшує утворення гексамерів і прискорює абсорбцію після п/ш ін'єкції. Оскільки заміна аспарагіновою кислотою в В-ланцюзі не залучає рецепторну частину молекули інсуліну, вона не впливає на біологічну активність інсуліну аспарт *in vivo*.

Інсулін аспарт проти ЗЛІ

Фармакокінетика інсуліну аспарт вивчалась у здорових добровольців, у пацієнтів із діабетом і в особливих популяціях хворих. У ранніх дослідженнях за участю здорових добровольців із застосуванням методу еуглікемічного клемпу було продемонстровано, що після п/ш ін'єкції інсулін аспарт швидше абсорбується та створює вищі сироваткові концентрації порівняно зі ЗЛІ. При цьому профіль дії інсуліну аспарт більшою мірою наближається до нормального ендогенного постпрандіального вивільнення інсуліну завдяки збільшенню максимальної концентрації (C_{max}) й удвічі швидшому досягненню C_{max} (рис., А). Фармакокінетичні переваги інсуліну аспарт зберігаються також у пацієнтів із ЦД 1 та 2 типів (рис., Б, В).

У дослідженні в пацієнтів без діабету було встановлено, що швидша абсорбція інсуліну аспарт порівняно зі ЗЛІ підтримується незалежно від місця ін'єкції (приміром, передня черевна стінка, стегно чи ділянка дельтоподібного м'яза плеча). Однак абсорбція може зменшуватися в ліпогіпертрофічній

тканині, як це спостерігалось в пацієнтів із ЦД 1 типу (зменшення C_{max} на 25%).

Інсулін аспарт проти інших аналогів інсуліну

Фармакокінетику інсуліну аспарт також порівнювали з відповідним показником інших швидкодіючих аналогів. В одному з таких досліджень інсулін аспарт забезпечував вищі сироваткові концентрації та вираженіше пригнічення С-пептиду протягом перших 80 хв після однократної п/ш ін'єкції. В іншому дослідженні ці два інсуліни продемонстрували подібні значення C_{max} , проте

концентрація інсуліну лізпро знижувалася дещо швидше. У дослідженні за участю здорових добровольців швидкість абсорбції була більшою для інсуліну глюлізин порівняно з інсуліном аспарт; утім, цей результат слід інтерпретувати з обережністю через застосування різних аналітичних методів.

Швидша абсорбція та вища пікова концентрація інсуліну аспарт (порівняно з такими ЗЛІ) забезпечують покращений фармакодинамічний профіль. Зокрема, в дослідженнях за участю здорових добровольців було продемонстровано, що інсулін аспарт має більш потужний ранній

метаболічний ефект і менш виражену пізню метаболічну дію. У пацієнтів із ЦД 1 та 2 типів інсулін аспарт зменшував постпрандіальні пікові рівні глюкози значно ефективніше, ніж ЗЛІ.

У рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні, проведеному в умовах реальної клінічної практики із застосуванням постійного моніторингу глікемії, інсулін аспарт, призначений у фіксованій дозі 0,06 МО/кг, значно зменшував тривалість періодів із глюкозою крові >8 ммоль/л і площу під фармакокінетичною кривою (AUC) глюкози >8 ммоль/л.

У порівняльному дослідженні за участю здорових добровольців середні плазмові концентрації глюкози через 50 хв після ін'єкції були нижчими для інсуліну аспарт проти інсуліну лізпро (3,2 vs 3,5 ммоль/л; $p=0,026$). Середній час до досягнення мінімального рівня глюкози (t_{min}) становив 59,3 та 63,5 хв відповідно без статистичної різниці між групами.

У пацієнтів із ЦД 2 типу й ожирінням плазмові концентрації глюкози та пікові рівні глюкози були однаковими для інсуліну аспарт й інсуліну глюлізин при загальній тривалості спостереження 360 хв. В іншому порівняльному дослідженні цих препаратів пацієнти отримували ін'єкції інсуліну безпосередньо перед сніданком і через 1 год починали контрольовані аеробні вправи на велотренажері. Плазмові рівні глюкози були значно нижчими в групі інсуліну аспарт через 90, 120 і 150 хв від початку тренування ($p<0,05$ для всіх порівнянь), хоча ця перевага спостерігалась тільки в пацієнтів з індексом маси тіла (ІМТ) <25 кг/м².

Особливі групи пацієнтів

Важливо, що переваги інсуліну аспарт порівняно зі ЗЛІ (швидша абсорбція, коротший час до пікової активності, менша тривалість дії), продемонстровані в молодих осіб, зберігаються в пацієнтів похилого віку, котрі часто мають порушену функцію печінки та нирок, а також у дітей, які схильні до виражених постпрандіальних підвищень глюкози та тяжких клінічних наслідків гіпоглікемій.

Під час дослідження трьох груп пацієнтів (із ЦД 1 типу й ІМТ >19 кг/м²; із ЦД 1 типу та нирковою дисфункцією різного ступеня; без діабету, але з печінковою недостатністю різного ступеня) було продемонстровано відсутність клінічно значущих кореляцій між фармакокінетикою інсуліну аспарт й ІМТ, нирковою чи печінковою дисфункцією.

У випробуванні за участю 346 дорослих пацієнтів (20-85 років) із ЦД 1 типу та порушенням функції нирок, визначеним за розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ), потреба в короткодіючому інсуліні не залежала від ниркової функції. Разом із тим результати для інсуліну лізпро ($n=116$) показали статистично значущий зв'язок між дозою та рШКФ: пацієнти з рШКФ <60 мл/хв потребували приблизно на 32,6% менше інсуліну лізпро порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок ($p=0,002$).

У дослідженні вивчали фармакокінетику й фармакодинаміку інсуліну аспарт порівняно зі ЗЛІ у вагітних із гестаційним діабетом. AUC глюкози через 120, 180 і 240 хв

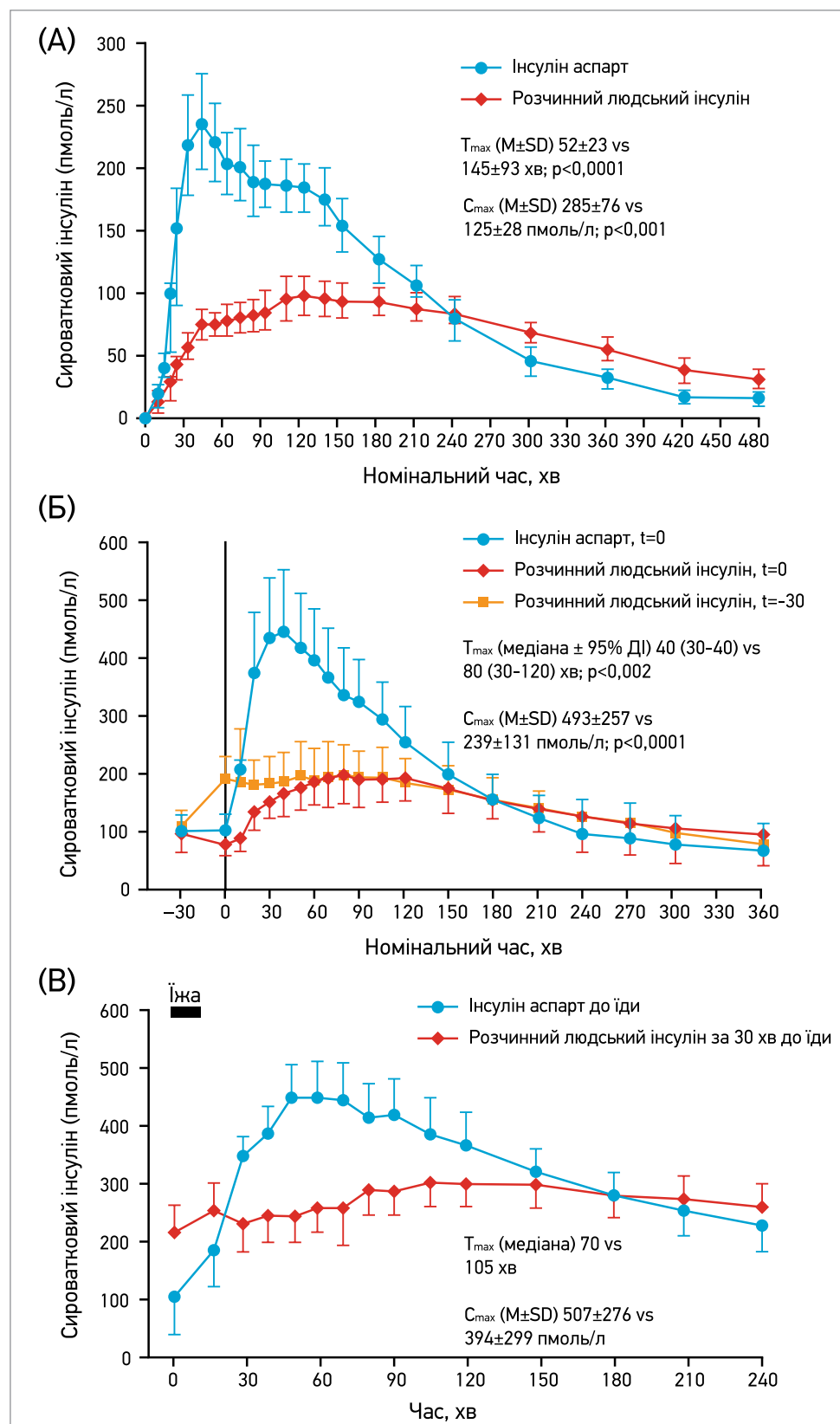


Рис. Фармакокінетика інсуліну аспарт порівняно з розчинним / звичайним людським інсуліном у здорових добровольців (А), пацієнтів із ЦД 1 типу (Б) та пацієнтів із ЦД 2 типу (В)

Продовження на стор. 14.

Інсулін аспарт у веденні цукрового діабету: 20 років клінічного досвіду

Продовження. Початок на стор. 13.

після ін'єкції ЗЛІ незначно відрізнялася від такої без екзогенного інсуліну, натомість для інсуліну аспарт цей показник був нижчим порівняно з відсутністю екзогенного інсуліну ($p=0,018$ і $p=0,006$ через 180 і 240 хв відповідно).

Клінічна ефективність інсуліну аспарт

Протягом останніх 20 років було опубліковано результати численних рандомізованих і спостережених досліджень інсуліну аспарт у базально-болюсних схемах у пацієнтів із ЦД 1 та 2 типів, при застосуванні з пероральними цукрознижувальними препаратами у хворих на ЦД 2 типу, а також у разі використання за потребою разом із базальним інсуліном у пацієнтів із ЦД 2 типу.

У дослідженнях за участю дорослих пацієнтів із ЦД 1 типу, в яких інсулін аспарт застосовувався в базально-болюсних схемах і в обох групах як базальний інсулін призначався нейтральний протамін Хагедорна (НПХ), інсулін аспарт продемонстрував покращений контроль постпрандіальної глюкози плазми порівняно зі ЗЛІ після сніданку, обіду та вечері. У дослідженнях із тривалістю від 12 тиж до 3 років рівень глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) був значно нижчим у пацієнтів, які застосовували інсулін аспарт.

У рандомізованих дослідженнях у пацієнтів із ЦД 2 типу інсулін аспарт значно знижував HbA_{1c} порівняно зі ЗЛІ. У двох великих спостережених дослідженнях базального й базально-болюсного режимів рівні HbA_{1c} , постпрандіальної глюкози та глікемії натще значно знижувалися після переведення зі ЗЛІ на інсулін аспарт. В обох дослідженнях дозволялося використовувати пероральні цукрознижувальні препарати.

Метааналіз 10 опублікованих і неопублікованих рандомізованих досліджень базально-болюсної терапії при ЦД 1 та 2 типів із мінімальною тривалістю спостереження 12 тиж підтвердив значно кращий контроль глюкози при застосуванні інсуліну аспарт порівняно зі ЗЛІ (середня різниця HbA_{1c} між групами $-0,1\%$; 95% ДІ від $-0,15$ до $-0,04$; $p<0,001$ на користь інсуліну аспарт). Рівень постпрандіальної глюкози також був значно нижчим при лікуванні інсуліном аспарт ($p<0,001$).

Інтенсифікація лікування шляхом призначення інсуліну аспарт

Через властиве ЦД 2 типу невідворотне зниження функції β -клітин пацієнти потребують інтенсифікації терапії, коли за допомогою дієти, фізичних навантажень і метформіну вже не можливо підтримувати адекватний глікемічний контроль. Зазвичай інтенсифікацію здійснюють шляхом додавання другого перорального цукрознижувального препарату, лікарського засобу класу інкретинів, базального чи преміксованого інсуліну. Зрештою для забезпечення адекватного прандіального та загального контролю глікемії багато пацієнтів потребують повної базально-болюсної інсулінотерапії. У 18-тижневому дослідженні було продемонстровано, що застосування інсуліну аспарт разом із базальним аналогом інсуліну є значно ефективнішим стосовно зниження HbA_{1c} порівняно з комбінацією ЗЛІ + НПХ.

Деякі пацієнти із ЦД 2 типу побоюються застосовувати повні базально-болюсні режими терапії через їх складність і ризик

розвитку гіпоглікемії. Отже, деякі хворі можуть початково інтенсифікувати лікування за допомогою преміксованого інсуліну. Проте раціональнішим може бути покрокове додавання ін'єкцій інсуліну аспарт до базального інсуліну; цей підхід продемонстрував ефективність у двох клінічних дослідженнях.

У випробуванні STEPwise тривалістю 48 тиж 296 пацієнтів із ЦД 2 типу, котрі вже застосовували базальний інсулін, рандомізували на схему SimpleSTEP (додавання інсуліну аспарт під найбільший прийом їжі; $n=150$) або ExtraSTEP (додавання інсуліну аспарт залежно від найвищої постпрандіальної глікемії; $n=146$). Рівень HbA_{1c} знизився приблизно на $1,2\%$ в обох групах, і застосовані стратегії виявилися однаково ефективними в зниженні глюкози плазми натще. Крім того, доза інсуліну аспарт була ідентичною в обох групах ($0,53$ МО/кг). Отримані результати свідчать, що покрокове додавання прандіального інсуліну аспарт до одного чи більше прийомів їжі ефективно покращує глікемічний контроль у пацієнтів, які потребують інтенсифікації лікування.

У дослідженні FullSTEP покроковий підхід порівнювали з повним базально-болюсним режимом у пацієнтів із ЦД 2 типу ($n=401$; 150 клінічних центрів у 7 країнах). Пацієнти при повному базально-болюсному режимі вводили інсулін аспарт під кожний прийом їжі; у групі покрокової стратегії інсулін аспарт додавали спочатку під найбільший прийом їжі, а потім (якщо HbA_{1c} становив $\geq 7,0\%$) під наступний найбільший прийом їжі через 11 і 22 тиж. Рівні HbA_{1c} та глюкози плазми натще знизилися однаково в обох групах, однак середнє прандіальне підвищення глюкози було більшим у разі покрокового підходу.

Віддалені макросудинні ускладнення

Важливим віддаленим результатом кращого контролю глікемії є зниження ризику кардіоваскулярних подій. У великому німецькому дослідженні (6008 пацієнтів) після середнього періоду спостереження 3,5 роки в пацієнтів, які застосовували інсулін аспарт, ризик усіх макросудинних ускладнень знизився на 15% , інсульту – на 42% , інфаркту міокарда – на 31% , ішемічної хвороби серця – на 16% , хвороби периферичних судин – на 20% (усі $p<0,05$) порівняно з відповідними показниками для ЗЛІ. За ризиком мікросудинних ускладнень групи суттєво не відрізнялися.

Якість життя та задоволеність лікуванням

У низці досліджень вивчали якість життя та/або задоволеність лікуванням інсуліном аспарт у дітей, а також дорослих із ЦД 1 та 2 типів. У педіатричному дослідженні, в якому порівнювали інсулін аспарт у вигляді постійної п/ш інфузії (CSII), інсулін аспарт у режимі багаторазових щоденних ін'єкцій (MDI) та звичайний людський інсулін у режимі MDI, пацієнти обох груп інсуліну аспарт відзначили підвищення задоволеності лікуванням.

У 6-місячному рандомізованому дослідженні задоволеність лікуванням оцінювали в 424 пацієнтів із ЦД 1 типу, з яких 284 використовували інсулін аспарт у режимі MDI та 141 – ЗЛІ, в обох групах – на додаток до базального НПХ-інсуліну. Наприкінці спостереження задоволеність лікуванням за двома валідованими шкалами була значно вищою для інсуліну

аспарт ($p<0,01$), передусім завдяки більшій гнучкості часу харчування та відпочинку ($p<0,0001$). Поряд із цим у пацієнтів групи інсуліну аспарт значно покращилася якість життя стосовно дієтичних обмежень ($p<0,01$).

У 16-тижневому багатоцентровому дослідженні 513 дорослих пацієнтів із ЦД 1 чи 2 типу, котрі раніше застосовували інсулін ліпро CSII, переводили на інсулін аспарт CSII. Середня загальна оцінка за опитувальником задоволеності інсулінотерапією (ITSQ) була значно кращою для інсуліну аспарт порівняно з інсуліном ліпро ($p=0,001$).

Безпека та переносимість

Під час дослідження будь-якого нового інсуліну важливо оцінити його взаємодію з рецепторами й інсуліноподібними факторами росту (IGF), щоб упевнитися, що молекулярні модифікації не чинять негативного впливу на профіль безпеки. У дослідженнях *in vitro* було продемонстровано, що інсулін аспарт є еквіпотентним ЗЛІ у зв'язуванні з інсуліновими рецепторами, дисоціюється з рецепторів з однаковою швидкістю та має однакову метаболічну активність. Ба більше, оцінка мітогенного потенціалу на клітинній лінії людської остеосаркоми засвідчила, що інсулін аспарт є менш мітогенним, аніж ЗЛІ.

При вивченні впливу інсуліну аспарт і ЗЛІ на систему циркулюючих IGF було встановлено, що попри різницю в глюкозознижувальних властивостях після однократної п/ш ін'єкції інсулін аспарт і ЗЛІ однаково знижували рівні IGF-зв'язувального протеїну-1 (IGFBP-1) протягом перших 3 год, мали подібні профілі й AUC загального IGF-1, IGFBP-1 та IGFBP-2. При цьому жоден інсулін не змінював загальний сироватковий рівень IGF-1 порівняно з вихідним значенням. Результати іншого дослідження IGF у пацієнтів із ЦД 1 типу, котрі отримували інсулін аспарт + НПХ або ЗЛІ + НПХ, показали відсутність статистично значущої різниці між групами щодо загального IGF-1, вільного IGF-1, загального IGF-2, IGFBP-1 та IGFBP-2.

Модифікація молекули інсуліну гіпотетично може сприяти утворенню антитіл при п/ш введенні, котрі, своєю чергою, можуть впливати на фармакокінетичні та/або фармакодинамічні властивості. У численних дослідженнях за участю дітей, підлітків, дорослих пацієнтів із ЦД і вагітних із гестаційним діабетом було продемонстровано, що частота виявлення специфічних антитіл проти інсуліну аспарт є дуже низькою ($<1\%$) і загалом не відрізняється від такої для ЗЛІ. Крім того, абсолютні рівні антитіл не корелювали з клінічною ефективністю чи глюкодинамічними параметрами.

У дослідженнях за участю пацієнтів із ЦД 1 та 2 типів загальна частота гіпоглікемії та частота тяжких гіпоглікемічних епізодів при лікуванні інсуліном аспарт не відрізнялися від таких у разі застосування ЗЛІ. Утім, у двох дослідженнях було продемонстровано значно нижчу частоту нічних гіпоглікемії для інсуліну аспарт порівняно зі ЗЛІ.

У метааналізі 10 досліджень продемонстровано однакову частоту гіпоглікемії для інсуліну аспарт + НПХ і ЗЛІ + НПХ, але частота нічних гіпоглікемії була значно нижчою в разі застосування інсуліну аспарт.

У дослідженні STEPwise при інтенсифікації лікування шляхом додавання інсуліну аспарт частота гіпоглікемії була однаково низькою при використанні стратегій

SimpleSTEP та ExtraSTEP. Натомість у дослідженні FullSTEP загальна частота гіпоглікемічних подій була значно нижчою в групі покрокової стратегії ($p<0,0001$).

У рандомізованому контрольованому дослідженні порівнювали три короткодіючі аналоги інсуліну (аспарт, глюлізин, ліпро), застосовані шляхом постійної п/ш інфузії (CSII), у пацієнтів із ЦД 1 типу. Головна мета дослідження – продемонструвати переваги інсуліну глюлізин стосовно нез'ясованих гіпоглікемії та/або передбачуваної оклюзії інфузійної системи (комбінована кінцева точка) – не була досягнута: після 13 тиж лікування різниця між інсуліном глюлізин і препаратами порівняння була відсутня. Також групи не відрізнялися за рівнем HbA_{1c} , частотою тяжкої гіпоглікемії та кетоацидозу. Проте загальна частота гіпоглікемії (у перерахунку на 1 пацієнта за рік) була значно вищою для інсуліну глюлізин порівняно з інсуліном аспарт ($73,84$ vs $65,01$; $p=0,008$) або інсуліном ліпро ($73,84$ vs $62,69$; $p<0,001$). Крім того, аналіз вторинних кінцевих точок свідчив не на користь інсуліну глюлізин. Так, частота нез'ясованих гіпоглікемії (на 1 пацієнта за місяць) значно відрізнялася для інсуліну глюлізин ($2,02$) проти інсуліну аспарт ($1,32$; $p<0,001$) й інсуліну ліпро ($1,54$; $p<0,001$), так само як і частота нез'ясованих гіперглікемії ($1,61$ vs $1,04$ vs $1,22$ відповідно; $p<0,001$). За місячною частотою передбачуваної оклюзії інфузійної системи інсулін глюлізин значно відрізнявся від інсуліну аспарт ($0,41$ vs $0,28$ відповідно; $p<0,001$), але не від інсуліну ліпро ($0,31$; $p=0,07$).

У дослідженні НуроАна вивчали питання, чи може базально-болюсний режим з аналогами інсуліну зменшити ризик гіпоглікемії (порівняно зі ЗЛІ) в пацієнтів із ЦД 1 типу та тяжкими повторними гіпоглікеміями в анамнезі. Унікальність НуроАна полягає в тому, що в більшості інших клінічних випробувань пацієнтів із тяжкими гіпоглікеміями виключали з дослідження. Результати НуроАна показали, що застосування інсуліну аспарт + базальний аналог інсуліну замість схем зі ЗЛІ зменшує відносний ризик тяжких гіпоглікемії на 29% ($p<0,01$).

Згідно з результатами нещодавнього метааналізу, інсулін аспарт й інсулін ліпро, застосовані при гестаційному діабеті, є ефективними і безпечними для матері та плода; натомість для інсуліну глюлізин даних щодо використання при вагітності немає.

Інсулін аспарт – швидкодіючий аналог інсуліну, створений для подолання недоліків, властивих препаратам звичайного людського інсуліну. Порівняно зі ЗЛІ інсулін аспарт характеризується швидшою абсорбцією з підшкірної клітковини, коротшим періодом до досягнення пікової активності, швидшою й коротшою за тривалістю дією. Клінічно переваги інсуліну аспарт реалізуються в кращому контролі постпрандіальної глікемії, значно ефективнішому зниженні HbA_{1c} , нижчому ризику гіпоглікемії. Інсулін аспарт має сприятливий профіль безпеки в усіх підгрупах пацієнтів і схвалений для лікування діабету в дорослих, підлітків і дітей, починаючи з віку 1 рік.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував **Олексій Терещенко**

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

Ендокринопатії та COVID-19

Більшість людей із хронічними захворюваннями в Україні – це особи з патологією залоз внутрішньої секреції, насамперед із цукровим діабетом (ЦД) і хворобами щитоподібної залози (ЩЗ), які потребують регулярної амбулаторної допомоги. Для таких пацієнтів ендокринолог в одній особі є не лише вузьким спеціалістом, а й сімейним лікарем, котрий іде пліч-о-пліч із ними по життю впродовж десятиліть. І в той самий час ми якось відвикли від епідемій, тому сьогодні лікарі-ендокринологи повинні оперативно пояснити людям із ЦД й іншими ендокринопатіями, як їм поводитися за нових умов, зазначити всі загрози нового вірусу.



В.І. Паньків

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), нові інфекційні захворювання продовжують виникати та становлять загрозу для громадської охорони здоров'я. З початку нового тисячоліття було зареєстровано декілька нових вірусних захворювань, яким було надано статус епідемії, як-от тяжкий гострий респіраторний синдром (SARS-CoV) у 2002-2003 рр., вірус грипу А/H1N1 у 2009 р., а в 2012 р. був уперше виявлений близькосхідний респіраторний синдром (MERS-CoV). 31 грудня 2019 р. у бюро ВООЗ у Китаї повідомили про випадки захворювання нижніх дихальних шляхів незрозумілою інфекцією.

Доступна література дає змогу прослідкувати початок симптоматики ще до грудня 2019 р.; таке відтермінування в доповіді свідчить про те, що збудник був виявлений не відразу. Етіологією нового вірусу виявилася належність до сімейства коронавірусів (CoV). 11 лютого 2020 р. генеральний директор ВООЗ оголосив, що захворювання, спричинене новим CoV, має назву COVID-19, тобто «коронавірусна хвороба – 2019». Згодом експерти Міжнародного комітету з таксономії вірусів назвали його SARS-CoV-2, оскільки він дуже схожий за будовою на SARS-CoV (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32150360).

SARS-CoV-2 виявився агресивним вірусом, адже кількість захворювань у світі продовжує зростати й дотепер. На зустрічі 30 січня 2020 р. (відповідно до міжнародних санітарних правил) ВООЗ оголосила про надзвичайну ситуацію в галузі охорони здоров'я, котра має міжнародне значення, а вже 11 березня 2020 р. захворювання набуло статусу пандемії. Наявні потоки інформації, різноманітні директиви та постанови задля зменшення впливу загрози найоптимальнішим способом.

Світ опинився в умовах епідемії коронавірусної інфекції. Настали цікаві часи: проблема є, а її розуміння немає. Спостерігаємо вкрай невдалу комбінацію – відсутність стратегічного бачення, навичок кризового менеджменту та заблоковане критичне мислення. Маємо закриті кордони, заборони на експорт і ще чимало чого за відсутності чітких і науково обґрунтованих рекомендацій. Повна дезорієнтація населення досягла світових масштабів: дані статистики про захворюваність і смертність, які розносять засоби масової інформації, взагалі ні про що не свідчать, при цьому жодна авторитетна структура не береться правильно їх проаналізувати. ВООЗ не в змозі знайти єдиний підхід до подання даних. Нині відсутня достовірна інформація про те, як і коли цей вірус перейшов на людину,

а також щодо того, чи виробляється до нього імунітет. Чи вважається хворою інфікована людина, котра не виявляє жодних симптомів? А якщо після проходження тестування виявиться, що $\frac{1}{3}$ населення вже перехворіли та вся ця паника була безглуздою? Тести самі по собі дають суперечливі результати. Постає запитання: чому?

Коронавірусна інфекція поширилася з континенту на континент зі швидкістю польоту реактивного лайнера, а від людини до людини – в мить ненавмисного дотику. Особи будь-якого віку можуть заразитися цим вірусом. Для більшості COVID-19 є легкою; з мінімальними симптомами грипу нагадує звичайну застуду, проте в 15-20% випадків COVID-19 має тяжкий перебіг (приблизно в 5% випадків призводить до критичних станів), при цьому важливо розуміти, що люди похилого віку з наявністю ЦД 2 типу (20%) не є основним джерелом поширення інфекції, це – її головні жертви.

Відомо, що у хворих на ЦД більший ризик виникнення коронавірусної інфекції. При діабеті порушений як гуморальний, так і клітинний імунітет (первинне порушення імунітету). Незадовільний контроль глікемії порушує імунну відповідь на вірусну інфекцію та на потенційну бактеріальну інфекцію в легенях (вторинне порушення імунітету). Ожиріння (80-90% хворих на ЦД 2 типу) – фактор ризику тяжкої інфекції, бронхолегеневої патології тощо. Не варто забувати й про коморбідність і серцево-судинні ускладнення.

До супутніх захворювань та інших станів, пов'язаних із тяжким перебігом і випадками смерті, належать (Zhou F. et al., 2020; Wu Z. et al., 2020):

- серцево-судинні захворювання;
- ЦД;
- артеріальна гіпертензія (АГ);
- хронічні захворювання легень;
- рак (зокрема, гематологічні злоякісні захворювання, рак легень);
- хронічні захворювання нирок;
- ожиріння;
- куріння.

Слід ретельно оцінити деякі лабораторні показники, з якими пов'язані несприятливі результати лікування:

- лімфопенія;
- підвищений рівень печінкових ферментів;
- підвищена концентрація лактатдегідрогенази;
- підвищений уміст маркерів запалення (наприклад, С-реактивний білок, феритин);
- підвищений D-димер (>1 мкг/мл);
- підвищений протромбіновий час;
- підвищений тропонін;

- підвищена креатинфосфокіназа;
- гостре ураження нирок.

Саме тому перед ендокринологами поставлені нові завдання – своєчасно, чітко та доступно проінформувати осіб з ендокринопатіями (насамперед із ЦД) про ризики пандемії, що потенційно можуть завдати шкоди їхньому здоров'ю, методи профілактики зараження й тактику ведення осіб з ендокринопатіями за умови виникнення COVID-19. Під основну загрозу потрапили люди віком понад 65 років. Особи, котрі страждають на хронічні недуги, схильніші до ризику тяжкого перебігу захворювання. Наприклад, ЦД був наявний у 42,3% із 26 смертельних випадків унаслідок COVID-19 у китайському Ухані, а кількість супутніх захворювань є значущим фактором випадків смерті. Звіт про 72 314 випадків COVID-19, опублікований у Китаї, продемонстрував підвищену смертність у людей із ЦД (2,3% загалом і 7,3% у пацієнтів із ЦД). Коморбідні стани обтяжують перебіг COVID-19: хронічне обструктивне захворювання легень (відносний ризик (ВР) 2,681; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,424-5,048), ЦД (ВР 1,59; 95% ДІ 1,03-2,45), АГ (ВР 1,58; 95% ДІ 1,07-2,32) і злоякісні пухлини (ВР 3,50; 95% ДІ 1,60-7,64) (Guan W. et al., 2020).

У реальній клінічній практиці бачимо, що переважна більшість хворих на ЦД 2 типу – люди віком понад 65 років, у яких при інфікуванні вищі ризики тяжкого перебігу вірусної пневмонії, а також пневмонії, спричиненої пневмококом, тому в багатьох країнах наполегливо пропонують саме людям із ЦД щорічну профілактичну протигрипозну вакцинацію.

У нових умовах змінюються й аспекти надання медичної допомоги хворим на ЦД, особливості їх адаптації до карантину. Характерно, що позиції асоціацій ендокринологів і діабетологів різних країн практично не відрізняються.

Цукровий діабет і COVID-19

ЦД сам по собі не сприяє інфікуванню, але в цій популяції внаслідок як віку, так і супутньої серцево-судинної патології зростає ризик виникнення тяжкої коронавірусної інтерстиціальної пневмонії, тому для людей із ЦД особливо важливі самоізоляція й максимально ретельне дотримання рекомендацій стосовно гігієни та профілактичних заходів. Жодної специфічної методики, яка зміцнювала б імунітет щодо COVID-19, на сьогодні не існує. Важлива особиста відповідальність хворого на ЦД і членів його родини за стан здоров'я. Крім того, в багатьох країнах існують школи навчання хворих на ЦД, а спілкування через гаджети стає

прийнятним для більшості соціально активних осіб із цією недугою. За умов збільшення дефіциту лікарських кадрів, які зайняті боротьбою з пандемією, змінюється й організація допомоги пацієнтам – модифікація взаємодії медиків із хворими на ЦД.

Безумовно, хворі повинні мати необхідний запас ліків і тест-смужок для глюкометрів, аби посилити контроль за ЦД, а також можливість дистанційного консультування. Та й сам ЦД є моделлю надання людям амбулаторно-поліклінічної допомоги. Водночас доведеться скоротити нетермінові консультації та планові госпіталізації, але завжди будуть ті хворі, котрі потребуватимуть невідкладної допомоги, – з кетоацидозом або синдромом діабетичної стопи. З огляду на те що багато стаціонарів тимчасово перепрофільовані під надання допомоги людям із COVID-19, слід переводити хворих на ЦД на подальше амбулаторне лікування в домашніх умовах, яке буде безпечнішим. Хворий на ЦД повинен мати постійний телефонний контакт із закріпленим лікарем для консультацій щодо всіх неекстрених питань.

На період карантину не слід без вагомих підстав змінювати раніше підібрану як антигіперглікемічну терапію, так і контроль за АГ.

Коронавірусна інфекція вносить корективи в лікування хворих на ЦД. За наявності ЦД 2 типу в поєднанні з COVID-19 слід відмінити препарати метформіну (підвищення рівня молочної кислоти), інгібіторів натрій-глюкозного котранспортера 2 типу (дегідратація, зміни метаболізму жирів із ризиком розвитку кетозу), агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (нудота та блювання). При показниках глікемії >13,0 ммоль/л рекомендується переведення на базисно-болюсну інсулінотерапію з розподілом дози інсуліну короткої дії та базального інсуліну 50/50%. Початок терапії базальним інсуліном – із 10 ОД/добу чи 0,1-0,2 ОД/кг маси тіла, інсуліном короткої дії – дозою 4 ОД або 10% від дози базального інсуліну перед основними прийомами їжі, титрація дози базального інсуліну проводиться по 2 ОД 1 раз на 3 дні за рівнем глікемії натще. Дози інсуліну короткої дії залежать від рівня глікемії перед їдою та планованої кількості вуглеводів. Контроль глікемії здійснюється не менш як 4 р/день.

Абсолютно безпечними препаратами для хворих на ЦД 2 типу за умов епідемії залишаються інгібітори дипептидилпептидази-4, адже SARS-CoV-2

Продовження на стор. 16.

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

Ендокринопатії та COVID-19

Продовження. Початок на стор. 15.

використовує інші рецептори, а не амінопептидазу N і дипептидилпептидазу-4 як свою мішень.

Слід також пам'ятати, що прийом паретамола може помилково завищувати дані CGM-системи, тому Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) рекомендує використовувати глюкометри для вирішення питання про корекцію дози інсуліну.

Чимало запитань стосується механізмів впливу вірусу на легеневу тканину, а саме контакту з рецепторами ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) (Cheng H. et al., 2020). Неоднозначна інформація не додає позитиву людям із ЦД й АГ, які отримують інгібітори АПФ, тому нагадуємо позицію Європейського товариства кардіологів, Міжнародного товариства гіпертензії стосовно інгібіторів АПФ і блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА): наразі відсутні експериментальні чи клінічні дані, які свідчили би про сприятливі чи несприятливі випадки при застосуванні інгібіторів АПФ, БРА й інших антагоністів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) у пацієнтів із COVID-19.

Авторитетні міжнародні профільні організації рекомендують продовжувати прийом антагоністів РААС пацієнтам, яким такі препарати вже призначені за показаннями та для яких вони є ефективними при таких станах, як серцева недостатність (СН), АГ або ішемічна хвороба серця. Якщо в пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями діагностується COVID-19, приймають індивідуальні рішення про лікування відповідно до показників гемодинаміки та клінічної картини кожного пацієнта; не рекомендується додавати чи скасовувати будь-які методи терапії, пов'язані з РААС, що виходять за рамки стандартної клінічної практики. При стабільному перебігу хронічної СН необхідно продовжувати прийом усіх рекомендованих препаратів, оскільки немає доказів про ризики застосування інгібіторів АПФ і БРА при інфікуванні SARS-CoV-2.

Відміна базової медикаментозної терапії (інгібітори АПФ / БРА в комбінації з β -блокаторами та діуретиками за потреби) у хворого на стабільну СН або в пацієнта з легкими формами COVID-19 (без ураження легень) не обґрунтована. У разі розвитку пневмонії, асоційованої з інфекцією SARS-CoV-2, терапію цими препаратами слід тимчасово призупинити (<https://scardio.ru/content/Guidelines/COVID-19.pdf>).

Зв'язування з рецепторами АПФ-2 в легенях – одна з причин тяжкого перебігу COVID-19. Ці самі рецептори АПФ-2 присутні й в острівцях Лангерганса підшлункової залози, що підвищує ймовірність прямого впливу вірусу на ендокринну частину підшлункової залози (Yang J. et al., 2010).

Встановлено, що SARS (його збудник близький до збудника COVID) може індукувати транзиторну резистентність до інсуліну, але докази стосовно COVID-19 відсутні, а можливі прогнози

не мають доказової бази. Як і при будь-якій іншій інфекції, може виникнути потреба в збільшенні дози інсуліну та заміні пероральних цукрознижувальних препаратів на інсулін залежно від клінічної ситуації.

У пацієнтів із ЦД 1 типу та COVID-19 можливий розвиток кетоацидозу (а не типових легневих симптомів), що ускладнює ведення хворого, а також диференційну діагностику з легневими ураженнями при COVID-19. У хворих без ЦД, які перебувають у відділеннях інтенсивної терапії, можливий розвиток гіперглікемії, що потребує агресивнішої допомоги, ніж звичайна стресорна гіперглікемія людини в тяжкому стані.

Варто також мати на увазі можливість нашарування сезонного грипу в нещеплених осіб або навіть поєднання грипу та COVID-19.

До особливої категорії належать вагітні з ЦД, яким слід надавати допомогу згідно із загальними стандартами ведення вагітних із COVID-19 із ретельним контролем ЦД. На сьогодні вже накопичені дані щодо таких клінічних ситуацій, вони є досить оптимістичними.

Захворювання щитоподібної та прищитоподібних залоз і COVID-19

Значну частку осіб з ендокринопатіями становлять пацієнти з тиреоїдними захворюваннями. За відсутності порушень функціонального стану ЩЗ у цих людей немає будь-яких додаткових ризиків або особливих правил профілактики чи ведення в разі виникнення інфекції. Проте виникає низка запитань у хворих, які перебувають на замісній терапії з приводу гіпотиреозу, а також у пацієнтів із дифузним токсичним зобом (хворобою Грейвса-Базедова). Насамперед вони стосуються інформації про те, чи не створює їхнє фонове ендокринне захворювання автоімунної природи, а також щодо того, чи прийом ліків не утворює несприятливого підґрунтя для підвищення ризику інфікування чи погіршення загального стану.

На сьогодні немає жодних даних, що ймовірність інфікування в людей із патологією ЩЗ вища, ніж у загальній популяції. Проте такі хворі також мають ретельно дотримуватися режиму ізоляції, правил гігієни в умовах пандемії.

Людей із гіпотиреозом слід поінформувати, що дотримання правил замісної терапії левотироксином підвищує опір до будь-якої інфекції. Водночас погана компенсація гіпотиреозу може штучно знижувати температуру тіла, а це не дає змоги реально оцінити тяжкість інфекційного захворювання в таких умовах, зменшуючи ймовірність отримання своєчасної адекватної допомоги, тому припинення замісної терапії левотироксином неприпустиме.

При дифузному токсичному зобі також слід продовжувати підібрану терапію тиреостатичними препаратами, оскільки в умовах пандемії планові оперативні втручання чи лікування радіоактивним йодом будуть відтерміновані, тому рекомендується продовжувати консервативну терапію й обговорювати дистанційно

з лікарем показання до подальших досліджень. Хворі, котрі нещодавно розпочали терапію тиреостатичними препаратами, повинні знати про можливий розвиток побічних явищ (біль у горлі, діарея) з підвищенням температури тіла, що формально нагадують інфікування й можуть бути пов'язані з агранулоцитозом.

Особи, проліковані з приводу високодиференційованого раку ЩЗ (тиреоїдектомія або операція й радіоактивний йод), також повинні дотримуватися всіх необхідних профілактичних заходів. Перенесена форма раку та проведене лікування не створюють жодних додаткових ризиків зараження. Проте можуть виникнути переживання через затримку з плановим динамічним обстеженням, тому важливо попередити хворих про те, що така затримка на декілька місяців не завдасть шкоди здоров'ю й цілком допускається.

Доволі психологічно складна ситуація в осіб, у яких на найближчий місяць була запланована операція з приводу високодиференційованого раку ЩЗ або оперативне лікування щодо неоплазії з невідзначеною цитологією. На цьому етапі пандемії дозволяється оперативне лікування в спеціалізованих закладах після відповідного обстеження хворого.

Пацієнтам із гіпаратиреозом слід ретельно дотримуватися режиму рекомендованого лікування, а при появі типових для декомпенсації захворювання скарг необхідно збільшити дозування відповідних препаратів кальцію й активних форм вітаміну D. У разі посилення симптоматики потрібно обговорити подальшу тактику лікування із закріпленим лікарем у телефонному режимі.

Особам із гіперпаратиреозом, яким тимчасово відтерміновано заплановане оперативне лікування, варто зменшити споживання кальцію з їжею, збільшити прийом рідини. Відтермінування операції на 1-2 міс не завдасть шкоди здоров'ю. При появі нудоти слід зв'язатися з лікарем телефоном для аналізу ситуації та корекції лікування.

Захворювання надниркових залоз, гіпоталамо-гіпофізарної системи та COVID-19

Хворі на первинну чи вторинну недостатність надниркових залоз, а також батьки дітей із сім'яночутливою формою вродженої дисфункції кори надниркових залоз у разі інфікування дотримуються тих самих правил, що й при інших ситуаціях з інфекційною патологією. При наднирковій недостатності слід збільшити дозу глюкокортикоїдів і завжди мати в запасі ін'єкційні препарати

(гідрокортизон, дексаметазон), які потрібно ввести при загрозі кризи (падіння артеріального тиску, нудота, блювання). Необхідне достатнє підсолювання їжі.

За наявності COVID-19, сухого кашлю й лихоманки потрібно невідкладно вдвічі збільшити денну дозу перорального препарату гідрокортизону та продовжувати цей режим на весь період лихоманки. При погіршенні стану, блюванні чи діареї глюкокортикоїди вводяться парентерально.

Оскільки приблизно 5% населення можуть отримувати препарати глюкокортикоїдів із метою лікування хронічних неендокринних захворювань, можна очікувати приблизно в половини таких хворих наявності медикаментозної надниркової недостатності (Kaiser U. et al., 2020). Логічно припустити, що ці люди внаслідок фармакологічних ефектів стероїдів перебувають у групі ризику зараження SARS-CoV-2. До того ж, ураховуючи коморбідність (стероїдний діабет, АГ, хронічні запальні захворювання), таким пацієнтам призначали супрафізіологічні дози зазначених препаратів. Відомо, що супрафізіологічні дози збільшують ризики смерті від гострої надниркової недостатності в разі скасування подібної терапії, що тривала понад 3 міс. Однак із досвіду лікування хворих на гострий респіраторний дистрес-синдром та уражених SARS і MERS, коли великі дози глюкокортикоїдів були неефективні, ВОЗ не рекомендує їх фармакологічні дози. При цьому очевидно, що для осіб, які отримували фармакологічні дози понад 3 міс, із тяжким ураженням унаслідок COVID-19 необхідні фізіологічні дози гідрокортизону (50-100 мг внутрішньовенно 3 р/день). Ці самі правила стосуються й людей зі вторинною наднирковою недостатністю та тяжким перебігом інфекції.

Особи з аденомами гіпофіза повинні продовжувати призначене лікування й ретельно дотримуватися гігієнічних приписів і режиму самоізоляції. За наявності нецукрового діабету в амбулаторних умовах слід ретельно контролювати прийом препаратів і випитої рідини, а при тяжкому перебігу в стаціонарі особливу увагу потрібно звернути на показники електролітного обміну та відновлення водно-електролітних втрат унаслідок лихоманки.

Ендокринологи можуть та повинні організовувати дистанційні консультації для наших пацієнтів, яким варто подумати про те, що в умовах пандемії візити до лікарів можливі лише в тому випадку, коли неможливо заочно вирішити проблеми.

Інформація про SARS-CoV-2 постійно оновлюється. Ніколи раніше ми не розуміли так гостро, наскільки значним є внесок лікарів у сучасному світі в тривалість життя людей. За умови хвилі соціальних, політичних, інформаційних подій, пов'язаних із коронавірусною інфекцією, люди з ендокринопатіями особливо повинні відчувати, наскільки сильно впливали на їхнє життя медицина та лікарі. Настав час змінити споживачьке ставлення до лікарів як до прислуги (та ще й нерозторопної, коли цієї самої миті не виписали необхідні ліки чи не відразу «прокапали» бабусю). Люди знали, що для них передбачено, тому особливо не замислювалися над тим, як знайти лікарську допомогу, якщо світ раптом зміниться.

ГІПОТИРЕОЗ: практичні рекомендації для лікарів первинної ланки

Гіпотиреоз – клінічний розлад, з яким часто стикаються лікарі первинної ланки медичної допомоги. Цей стан присутній у кожного 10-го дорослого, і більшість таких випадків можуть ефективно та безпечно вести терапевти чи сімейні лікарі. Пропонований алгоритм діагностики та лікування гіпотиреозу для лікарів первинної ланки складений на основі останніх рекомендацій Американської тиреоїдної асоціації (АТА), Американської колегії сімейних лікарів (ААФР), Американської асоціації клінічних ендокринологів (ААСЕ) й Ендокринологічного товариства Австралії (ЕСА).

Етіологія та класифікація

Найчастішою причиною гіпотиреозу у світі залишається дефіцит йоду; у країнах з адекватною забезпеченістю йодом цей синдром частіше пов'язаний з автоімунним тиреоїдитом (хворобою Хашимото).

Гіпотиреоз можна класифікувати на маніфестний, субклінічний вторинний і третинний.

• Симптомний, або маніфестний, гіпотиреоз (високий рівень тиреотропного гормону (ТТГ), низький уміст вільного тироксину – fT4) зазвичай супроводжується скаргами та легко діагностується (хоча можуть бути винятки).

• Субклінічний гіпотиреоз (підвищений ТТГ, нормальний fT4) трапляється частіше, ніж маніфестний, проте рідше діагностується клінічно, оскільки в багатьох пацієнтів симптоми виражені слабо.

• Вторинний і третинний, або центральний, гіпотиреоз є наслідком захворювань гіпофіза чи гіпоталамуса й характеризується зниженим ТТГ і непропорційно низькою концентрацією fT4. Трапляється рідко, зазвичай наявна підозра на центральну причину (пухлина гіпофіза, травма голови).

Фактори ризику прогресування субклінічного тиреозу в маніфестний
- Жіноча стать - Старший вік - Наявність антитіл до тиреопероксидази (АТПО) - Сироваткові рівні ТТГ >10,0 мМО/л - Абляція радіоїодом із приводу хвороби Грейвса в анамнезі - Дистанційна променева терапія з приводу нетиреоїдних злоякісних новоутворень в анамнезі - Довготривала терапія літієм в анамнезі - Прийом великої кількості йоду в анамнезі (наприклад, йодоконтрастні препарати, аміодарон, екстракт морських водоростей)

Клінічна картина

Гіпотиреоз зазвичай проявляється зниженою фізичною та розумовою активністю, проте може бути й безсимптомним. Симптоми й ознаки часто слабо виражені та не є ані чутливими, ані специфічними.

Мікседемна кома є тяжкою формою захворювання, що найчастіше розвивається в пацієнтів із недіагностованим або нелікованим гіпотиреозом, які зазнають зовнішнього стресу. Її ознаками є порушений психічний статус, гіпотермія, брадикардія, гіперкапнія, гіпонатріємія; також можуть спостерігатися кардіомегалія, перикардіальний випіт, кардіогенний шок й асцит.

Типові скарги пацієнта з гіпотиреозом
- Втома, втрата енергії, млявість - Збільшення маси тіла - Знижений апетит - Непереносимість холоду - Сухість шкіри - Втрата волосся - Сонливість - Біль у м'язах і суглобах, слабкість кінцівок - Депресія - Емоційна лабільність, психічні порушення - Забудьоватість, порушення пам'яті, нездатність концентруватися - Закреп - Менструальні розлади, порушення фертильності - Знижене потовиділення - Парестезії, синдроми компресії нервів - Нечіткість зору - Зниження слуху - Відчуття клубка в горлі, осиплість
Скарги, специфічніші для тиреоїдиту Хашимото
- Відчуття клубка в горлі - Безболісне збільшення щитоподібної залози (ЩЗ) - Виснаження - Минулий біль у шії, горлі чи в обох локалізаціях
Фізикальні ознаки гіпотиреозу
- Надмірна маса тіла чи ожиріння - Сповільнення мови та рухів - Сухість шкіри - Жовтуха - Блідість - Грубе, ламке, схоже на солому волосся - Втрата волосся на скальпі, у пахвах та/або на лобку - Одутлість обличчя - Періорбітальний набряк - Макрогlossія (збільшення язика) - Зоб (дифузний або вузлуватий) - Осиплість - Знижений систолічний і підвищений діастолічний артеріальний тиск - Брадикардія - Перикардіальний випіт - Здуття живота, асцит (рідко) - Гіпотермія (лише в тяжких випадках) - Мікседема - Набряки нижніх кінцівок - Гіпореклексія зі зменшеним часом релаксації та/або атаксія

Діагностика

Найчутливішим скринінговим тестом на первинний гіпотиреоз є визначення рівня ТТГ. Якщо вміст ТТГ вищий за норму, наступним кроком є визначення fT4 або індексу вільного тироксину (FTI), який являє собою сурогатний маркер fT4. Рутинне визначення трийодтироніну (Т3) не рекомендовано.

NB!

Біотин, який входить до складу багатьох дієтичних добавок, може спотворювати результати лабораторного визначення багатьох гормонів, зокрема тиреоїдних. Щоб уникнути цього, пацієнт має призупинити вживання таких добавок принаймні за 2 дні до тестування.

Під час інтерпретації результатів тестування ТТГ слід зважати на таке:

• у деяких здорових осіб і в пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом рівні ТТГ можуть коливатися без явної причини. Це необов'язково свідчить про зміни функції ЩЗ;

• нормальні діапазони ТТГ підвищуються з віком; верхня межа норми (97,5-й перцентиль) у віковому періоді 20-29 років становить 3,5 мМО/л, у віці понад 80 років – 7,5 мМО/л;

• рівні ТТГ слідують циркадіанному ритму з піковими значеннями з 00:00 до 4:00 і мінімальними – з 12:00 до 16:00. У здорових осіб і пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом ця варіабельність може сягати 1-2 мМО/л;

• низькі рівні ТТГ часто визначаються в І триместрі вагітності, але зазвичай нормалізуються в II-III триместрах.

За підвищених рівнів ТТГ для уточнення діагнозу рекомендовано визначення антитиреоїдних антитіл (повторне тестування не потрібне, оскільки воно не впливає на перебіг захворювання). Позитивні тести на антитіла свідчать про такі стани:

• антитіла до рецепторів ТТГ – хвороба Грейвса;

• антитіла до АТПО – хвороба Хашимото;

• антитіла до тироглобуліну – хвороба Хашимото; цей тест використовується під час спостереження пацієнтів із раком ЩЗ для інтерпретації рівнів тироглобуліну.

У пацієнтів із гіпотиреозом також можуть бути присутні анемія, ділюційна гіпонатріємія, зворотне підвищення креатиніну, підвищення трансаміназ і креатинкінази.

Ультразвукове дослідження ЩЗ при гіпотиреозі показано лише в разі зоба чи вузлів ЩЗ, які пальпуються.

Лікування

Метою лікування гіпотиреозу є нормалізація рівнів ТТГ і полегшення симптомів. У пацієнтів із симптомним або субклінічним гіпотиреозом препаратом першого вибору є L-тироксин, який призначають у початковій дозі 50-100 мкг/добу (або 25 мкг/добу в дуже слабких пацієнтів і хворих похилого віку).

• Якщо доза L-тироксину, котрої потребує пацієнт, значно перевищує очікувану, пацієнта необхідно обстежити на гастроінтестинальні розлади, як-от гелікобактерний гастрит, атрофічний гастрит або целиакія.

• Після початку чи відміни терапії естрогенами, андрогенами, інгібіторами тирозинкінази, фенобарбіталом, фенітоїном, карбамазепіном, рифампіном або сертраліном слід повторно визначити вміст ТТГ у рівноважному стані, оскільки ці препарати можуть змінювати потребу в L-тироксині.

• Початкова доза L-тироксину й цільовий рівень ТТГ залежать від ваги пацієнта, так званої пісної маси тіла, статусу вагітності, етіології гіпотиреозу, ступеня підвищення ТТГ, віку та супутніх захворювань (зокрема, хвороб серця).

• Корекція дози L-тироксину може бути необхідною в разі значних змін маси тіла, з віком і при настанні вагітності; через 4-6 тиж після будь-якої зміни дози слід визначити ТТГ.

• У вагітних із гіпотиреозом, які отримують L-тироксин, рівень ТТГ визначають щотижнево протягом першої половини вагітності для корекції дози.

• Жінкам із гіпотиреозом, які вже приймають L-тироксин, одразу після підтвердження вагітності можна призначити 2 додаткові дози на тиждень (1 додаткова звичайна доза двічі на тиждень з інтервалом у 3-4 дні).

Лікування мікседеми:

• L-тироксин внутрішньовенно (в/в), починаючи з дози 4 мг/кг пісної маси тіла, або приблизно 200-250 мкг, у вигляді

болюса за одне чи декілька введень залежно від ризику розвитку хвороби серця;

• через 24 год 100 мкг L-тироксину в/в, потім 50 мкг/добу в/в;

• стресові дози глюкокортикоїдів в/в;

• подальше корегування дози L-тироксину залежно від клінічних і лабораторних показників.

Клінічні особливості та рекомендації з моніторингу, тестування й лікування гіпотиреозу		
Стан	ТТГ, T4, T3	Моніторинг і тестування
Еутиреоїдний (нормальний), симптоми відсутні чи клінічна підозра на гіпотиреоз	Референсні значення в здорових осіб: - ТТГ: 0,4-4,0 мМО/л - T4: 10-25 пмоль/л - T3: 2,6-6,0 пмоль/л	- Безсимптомні пацієнти: тестування рекомендовано за обтяженого сімейного анамнезу - Клінічна підозра: визначення ТТГ як перший крок
Симптомний (маніфестний) гіпотиреоз	Високий ТТГ, низький T4	- Замісна гормональна терапія: L-тироксин - Візуалізація не показана - Визначення ТТГ і T4 через 6-8 тиж від початку лікування для оцінки потреби в зміні дози - За стабільних рівнів ТТГ повторювати тестування щорічно - Якщо рівні ТТГ нестабільні, оцінити комплаєнс (зокрема, чи приймає пацієнт L-тироксин натще). Повторне визначення ТТГ через 6-8 тиж
Субклінічний гіпотиреоз	Підвищений ТТГ, нормальні T4 та T3	- У деяких випадках лікування L-тироксином може бути корисним - Якщо ТТГ ≤10 мМО/л: визначити ТТГ, T4 й АТПО через 2-3 міс. Якщо АТПО позитивні, призначити L-тироксин або щорічно визначати ТТГ і T4. Якщо ТТГ і T4 нормальні й АТПО негативні, подальше обстеження не потрібне - Якщо ТТГ >10 мМО/л: призначити L-тироксин, через 6-8 тиж визначити ТТГ для корекції дози. За стабільних рівнів ТТГ контрольне тестування раз на рік

Коли пацієнта з гіпотиреозом слід направити до ендокринолога?

Показаннями до направлення пацієнта з гіпотиреозом до ендокринолога є:

• підозрілі вузли ЩЗ або компресійні симптоми (наприклад, дисфагія);

• вагітність (або планована вагітність);

• вік до 18 років;

• вторинний гіпотиреоз;

• незвичні поєднання результатів лабораторних тестів;

• нездатність підтримувати концентрацію ТТГ у цільовому діапазоні;

• відсутність відповіді на лікування.

У деяких пацієнтів із підгострим або післяпологовим тиреоїдитом до появи гіпотиреозу може розвиватися тиреотоксикоз. Таких хворих теж доцільно спрямувати на консультацію ендокринолога.

Мікседемна кома є невідкладним медичним станом із високою летальністю, що потребує початку в/в терапії L-тироксином і глюкокортикоїдами ще до лабораторного підтвердження.

У рідкісних випадках збільшення розмірів зоба в пацієнта з автоімунним тиреоїдитом може вказувати на лімфому. Такі пацієнти потребують обстеження ендокринологом або онкологом.

Прогноз

Нелікований гіпотиреоз призводить до прогресування захворювання з поступовим погіршенням симптомів і метаболічних розладів і, зрештою, розвитком глибокої коми чи навіть летальним наслідком. У дітей нелікований гіпотиреоз спричиняє незворотну затримку психічного розвитку.

Нелікований субклінічний гіпотиреоз у довгостроковій перспективі асоціюється з погіршенням ниркової функції, підвищенням частоти кардіоваскулярних подій і рівня загальної смертності.

На щастя, в більшості пацієнтів замісна гормональна терапія L-тироксином дає змогу позбутися ознак і симптомів гіпотиреозу та нормалізувати якість життя. Інші лабораторні показники (циркулюючі рівні ліпідів, підвищені рівні пролактину тощо) за належного лікування також покращуються.

Підготував Олексій Терещенко

Глюкофаж® Глюкофаж® XR

Метформіну гідрохлорид

Профілактика
ЦД 2 типу



Багатогранність ефектів у терапії ЦД 2 типу

- Ефективний контроль рівня глюкози крові^{1, 2}
- Розширення можливостей застосування у пацієнтів із супутніми стабільною ХСН і ХХН (I, II та IIIA)^{3, 4}
- Доведене зниження ризику серцево-судинних ускладнень і смертності⁵
- Низький ризик розвитку диспепсії^{4, 6}
- Знижує ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу на 31%⁷



Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Глюкофаж, Глюкофаж XR

Діюча речовина: metformin hydrochloride. **Лікарська форма.** Глюкофаж: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, по 500 мг, 850 мг, 1000 мг. Глюкофаж XR: 1 таблетка пролонгованої дії по 500 мг, 1000 мг. **Фармакотерапевтична група.** Пероральні гіпоглікемічні засоби, за виключенням інсулінів. **Фармакологічні властивості.** Метформін — бігуанід з антигіперглікемічним ефектом. Знижує рівень глюкози у плазмі крові як натще, так і після прийому їжі. Не стимулює секрецію інсуліну і не спричиняє гіпоглікемічного ефекту, опосередкованого цим механізмом. **Показання.** Глюкофаж, Глюкофаж XR: цукровий діабет 2 типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у хворих з надлишковою масою тіла. Глюкофаж: Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії. Глюкофаж XR: зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу у дорослих пацієнтів. **Побічні реакції.** Порушення смаку, розлади з боку травної системи, такі як нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску:** за рецептом.

Р. п. МОЗ України. Глюкофаж: №UA/3994/01/01, №UA/3994/01/02, №UA/3994/01/03. Глюкофаж XR: №UA/3994/02/01, №UA/3994/02/02. **Виробник:** Мерк Санте, Франція/Merck Sante, France. Мерк, СЛ, Іспанія/Merck, SL, Spain. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

ХСН — хронічна серцева недостатність, ХХН — хронічна хвороба нирок, ЦД — цукровий діабет.

1. Garber Aj. et al. Am J Med 1997;103(6):6491–7. 2. Fujioka K. et al. Clin Ther. 2003 Feb;25(2):515–29. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж. Р. п. МОЗ України: №UA/3994/01/01, №UA/3994/01/02, №UA/3994/01/03. 4. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж XR: №UA/3994/02/01, №UA/3994/02/02. 5. UKPDS Group. Lancet 1998; 352: 854–865. 6. Blonde L. et al. Submitted to Curr Med Res Opin, November 2003. 7. Diabetes Prevention Program Research Group. N Engl J Med, 2002; 346:393–403.

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

MERCK  **acino**

Здорове довголіття: новий підхід із застосуванням метформіну

У 1900 р. середня тривалість життя людей у Західному світі становила 47 років, у 1960-му – 69 років. Нині цей показник перевищив 80 років і стабільно збільшується. Якщо зазначена тенденція збережеться, то діти, котрі народжуються сьогодні, можуть прожити до 100 років і довше. Проте значне подовження життя не супроводжується пропорційним покращенням його якості в осіб похилого віку.



Нір Барзілай (Медичний коледж ім. Альберта Ейнштейна, США), директор AFAR, головний дослідник TAME:

«Метформін – незамінний препарат для лікування та профілактики ЦД. Це єдиний перспективний геропротектор, який використовується в медицині вже понад 60 років і не має значущих побічних ефектів. І ось виявилось, що він не тільки є ефективним при діабеті, а й істотно подовжує життя лабораторним тваринам, запобігає розвитку раку, кардіоваскулярних захворювань і навіть когнітивних розладів. Я й сам його постійно приймаю, але більше тому, що маю діабет».

Отже, людство потребує лікувального чи профілактичного засобу, що, за висловом професора Кембриджського університету Гая Брауна, «додасть не лише років життя, а й життя рокам», тобто подовжить здорове довголіття. Можливо, такий засіб уже давно існує – це метформін, який понад 60 років успішно застосовується в лікуванні цукрового діабету (ЦД). Останнім часом у численних експериментальних і клінічних дослідженнях було отримано докази здатності цього препарату запобігати пов'язаним із віком хворобам, сповільнювати старіння та подовжувати життя. Завдяки цьому, а також дуже сприятливому, досконало вивченому профілю безпеки й економічній доступності метформін став першим препаратом, який вивчають клінічно як геропротектор, або сенолітик, тобто засіб проти старіння.

Чому саме метформін?

Метформін був отриманий із *Galega officinalis* (козлятник лікарський), традиційної лікарської рослини, що широко застосовувалася в Європі в добу Середньовіччя для полегшення поліурії. Наприкінці XIX ст. було встановлено, що *G. officinalis* містить велику кількість гуанідину – сполуки, в якій згодом виявили гіпоглікемічні властивості. Проте клінічному застосуванню гуанідину перешкоджала його виражена токсичність, отож дослідники перемістили фокус на пошук безпечніших аналогів. Бігуаніди, що складаються з двох N-пов'язаних гуанідинів, були синтезовані в 1920-х рр., однак їхній терапевтичний потенціал залишався без належної уваги внаслідок появи в тому самому десятилітті інсулінотерапії. І тільки в 1957 р., після публікації результатів успішного дослідження французького лікаря Жана Стерна, метформін почав використовуватися для лікування ЦД. Автор дослідження дав йому звучну назву Glucophage, що означає «пожирач цукру», і під цією назвою він вийшов на ринок Великої Британії.

Сьогодні метформін є найбільш застосовуваним у світі пероральним цукрознижувальним препаратом для лікування ЦД 2 типу: за відсутності протипоказань він повинен завжди призначатися в першій лінії терапії. Засіб добре переноситься, не асоціюється з гіпоглікемією, сприяє зменшенню маси тіла та є безпечним у коротко- й довгостроковій перспективі.

Метформін протидіє розвитку не тільки ЦД, а й його ускладнень. У дослідженнях впливу препарату на смертність було показано, що крім зниження смертності від причин, пов'язаних із діабетом, на 42% метформін знижує смертність від усіх причин на 36%, а від інфаркту міокарда – на 39%. Застосування метформіну сприяло уповільненню прогресування неалкогольної жирової дистрофії печінки – широко розповсюдженої патології в старшому віці, що взаємопов'язана зі старінням і є одним із його маркерів. У низці досліджень було показано: метформін знижує рівень ліпопротеїнів низької щільності та холестерину в крові, що свідчить про його потенціал у профілактиці атеросклерозу. Крім того, метформін майже на третину знижує ймовірність розвитку ЦД 2 типу в пацієнтів групи ризику.



С. Джей Ольшанський (Університет Іллінойсу, США), дослідник TAME:

«Я вірю, що верхньої межі людського довголіття можна досягти за допомогою науково обґрунтованих заходів, які втручаються в процес старіння. Поки що потенційні вигоди від такого підходу є недооціненими, оскільки більшість лікарів для подовження життя зосереджуються на лікуванні захворювань».

У ході нещодавнього метааналізу 53 досліджень було показано, що метформін значно знижує загальну смертність у пацієнтів із діабетом порівняно із загальною популяцією та пацієнтами з ЦД, які отримують іншу антигіперглікемічну терапію.

Що вже відомо про те, як метформін може подовжувати здорове життя

Імунна система

Дані, отримані в молекулярних дослідженнях, а також здатність позитивно впливати на розвиток і перебіг захворювань, не пов'язаних із порушенням вуглеводного обміну, свідчать про наявність у метформіну імуномодулювальних властивостей.

Зокрема, метформін дозозалежно інгібує вивільнення інтерлейкіну-8 (ІЛ-8), індуковане ІЛ-1 β , у непосмугованих м'язових клітинах судин, макрофагах й ендотеліоцитах. Цей прямий протизапальний вплив на судинну стінку забезпечується шляхом зниження транслокації ядерного фактора транскрипції каппа В (NF- κ B).



Стів Аустад (Університет Алабами, США), дослідник TAME:

«Теперішнє лікування захворювань, пов'язаних із віком, є заміною однієї хвороби іншою. Наприклад, якщо в пацієнта вдасться запобігти інфаркту чи інсульту, невдовзі він усе одно матиме тяжку когнітивну дисфункцію чи рак. Отже, найкращою стратегією профілактики цих захворювань могло би бути сповільнення старіння як такого».

Під час вивчення впливу метформіну на низку показників запалення й імунітету в пацієнтів із ЦД 2 типу та кардіоваскулярними захворюваннями було встановлено, що монотерапія препаратом тривалістю від 8 до 12 міс на відміну від лікування похідними сульфонілсечовини сприяла зниженню інтенсивності системного низькорівневого запального процесу, що підтверджувалося достовірним зниженням співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів у периферичній крові. Водночас у групі метформіну спостерігалось значне зниження рівнів прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, хемокинів CXCL1/2) у плазмі крові, що супроводжувалося покращенням клінічного стану пацієнтів.

У пацієнтів із розсіяним склерозом метформін зменшує запалення в центральній нервовій системі та може покращувати перебіг захворювання. Експериментальні дані свідчать, що засіб модулює метаболізм CD4+ Т-лімфоцитів і таким чином зменшує автоімунну відповідь. Також метформін знижує рівень еотаксину-1 – цитокіну, котрий спричиняє вікову клітинну та тканинну дисфункцію.

Енергетичний баланс

Навіть після нетривалого лікування метформін забезпечує помірне зниження маси тіла, а за умови тривалого застосування запобігає збільшенню ваги. Спочатку цей феномен пояснювали можливим зниженням всмоктування та/або підвищенням витрат енергії. Проте наступні дослідження спростували це. В експериментальних і клінічних дослідженнях було продемонстровано, що метформін зменшує запаси тригліцеридів шляхом посилення ліполізу та β -окислення в жировій тканині. Метформін підвищує сироваткові рівні лептину й експресію рецепторів цього гормону в гіпоталамусі, що активує енергетичний обмін і зменшує апетит. Іншими ефектами метформіну, корисними при ожирінні, є покращення чутливості до інсуліну, зменшення всмоктування вуглеводів у кишечнику, а також пригнічення глікогенезу, глюконеогенезу та глюкозо-6-фосфату в печінці.

Кишкова мікробіота

Кишкова мікробіота людини налічує 10-100 трлн мікроорганізмів, які відіграють важливу роль у метаболічних процесах й імунітеті. Нещодавні дослідження засвідчили, що кишкова мікробіота та її метагеном беруть участь у патогенезі певних захворювань, зокрема ЦД 2 типу, ожиріння й метаболічного синдрому. Крім того, кишковий дисбіоз асоціюється з багатьма іншими захворюваннями – аутизмом, кардіоваскулярними розладами, запальними захворюваннями кишечника тощо. Отже, модулювання кишкової мікробіоти розглядають як нову терапевтичну стратегію при цих патологічних станах. У низці досліджень було продемонстровано, що на тлі лікування метформіном відбуваються кількісні та якісні зміни кишкової мікробіоти, котрі сприяють протидіабетичним ефектам препарату. Найбільше ці ефекти проявляються за наявності надлишкової маси тіла чи ожиріння.



Джеймс Л. Кіркленд (Клініка Мейо, США), дослідник TAME:

«Після отримання результатів дослідження TAME метформін може стати першим схваленим сенолітиком – препаратом для протидії старінню. Це кардинально змінить геріатричну медицину».

Когнітивні розлади

Інсулінорезистентність, метаболічний синдром і ЦД є факторами ризику вікових когнітивних розладів. Метформін не лише ефективно корегує всі ці фактори, а й має інші позитивні ефекти, внаслідок чого розглядається як перспективний препарат для довгострокової профілактики та/або лікування деменції. Зокрема, метформін зменшує гіперфосфорилування тау-протеїну й відкладання β -амілоїду, відновлює інсулінорезистентність нейронів і протидіє патологічним змінам головного мозку, асоційованим із хворобою Альцгеймера. Також метформін покращує нейрогенез і просторову пам'ять завдяки активації атипового сигнального шляху РКС-CBP (протеїнкінази С та протеїну, що зв'язує CREB), може пригнічувати апоптоз нейронів і зменшувати відкладання β -амілоїду в гіпокампі.

Онкологічні захворювання

Протипухлинні властивості метформіну привернули увагу онкологів після того, як у 2005 р. Evans і співавт. виявили, що пацієнти з ЦД, які приймають метформін, мають значно нижчий ризик розвитку раку порівняно з хворими, котрі лікуються іншими гіпоглікемічними препаратами. Вважається, що антинеопластична дія метформіну забезпечується переважно завдяки активації AMPK, що порушує енергетичний баланс у пухлинних клітинах. Окрім того, метформін незалежним від AMPK шляхом інгібує сигнальний шлях mTORC1, експресію цикліну D1 і протеїну ретинобластоми, що спричиняє зупинення клітинного циклу зловиясних клітин. Профілактичний ефект метформіну, ймовірно, пов'язаний зі здатністю зменшувати хронічні запальні відповіді, антиоксидантною й антимутагенною діями. У жінок із діабетом метформін знижував ризик розвитку раку грудної залози, а в чоловіків із діабетом – раку передміхурової залози.

Дослідницький проєкт TAME

TAME (Targeting Aging with Metformin) – проєкт із 14 окремих клінічних випробувань, організований Американською федерцією дослідження старіння (AFAR) із залученням приватних спонсорів. Ідейним натхненником і провідним дослідником TAME є всесвітньо відомий американський учений ізраїльського походження Нір Барзілай, який упродовж останніх десятиліть займається вивченням біології старіння.

У дослідженнях TAME протягом 6 років метформін або плацебо отримуватимуть 3 тис. пацієнтів віком 65-79 років, які вже мають 1-2 захворювання, пов'язані з віком (хвороба серця, рак, когнітивна дисфункція), чи високий ризик розвитку таких захворювань. У проєкті не беруть участі пацієнти з ЦД 2 типу, оскільки метформін уже використовується за цим показанням.

Первиною кінцевою точкою є розвиток будь-якого пов'язаного з віком захворювання (інфаркту міокарда, застійної серцевої недостатності, інсульту, більшості типів раку, легкої когнітивної дисфункції, деменції) чи настання смерті від будь-якої причини. Дослідження має статистичну силу 90% для виявлення зниження первинної кінцевої точки на 22,5%. Також у дослідженні оцінюються фізична й когнітивна функції, поширені геріатричні синдроми та стани, біомаркери тощо.

Нещодавно дослідницький проєкт TAME отримав «зелене світло» від Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA). У разі досягнення запланованої мети – зменшення ризику пов'язаних із віком захворювань або смерті – проєкт TAME створить прецедент і дасть змогу вважати старіння хворобою, що піддається медикаментозному лікуванню.

Довідка «ЗУ»

В Україні зареєстрований оригінальний метформін Глюкофаж і метформін пролонгованої дії Глюкофаж XR (компанія Acino Group, Швейцарія). Саме Глюкофаж використовувався у великих клінічних дослідженнях, які продемонстрували здатність метформіну знижувати кардіоваскулярний ризик і смертність у пацієнтів із діабетом. Глюкофаж XR – це інноваційна форма метформіну з пролонгованим вивільненням, в основі котрої лежить подвійний полімерний матрикс (патентована система дифузії крізь гелевий бар'єр GelShield®). Препарат дає можливість ефективно контролювати глікемію протягом доби при прийомі 1 р/день і забезпечує кращу переносимість із боку шлунково-кишкового тракту порівняно зі звичайним метформіном. Глюкофаж XR – єдиний метформін в Україні, дозволений для профілактики розвитку ЦД 2 типу в разі неефективності дієтотерапії й активної зміни способу життя. Глюкофаж і Глюкофаж XR можуть призначатися як стартове лікування при ЦД 2 типу як у режимі монотерапії, так і в комбінації з іншими цукрознижувальними засобами.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував **Олексій Терещенко**

UA-GLUC-PUB-062020-043

Світові рекомендації з лікування діабетичної нейропатії: місце препаратів Бенфогама та Тіогама

За прогнозами Міжнародної діабетичної федерації (2017), показники поширеності цукрового діабету (ЦД) у світі з 2017 до 2045 року зростуть із 425 до 628 млн, а це означає, що збільшиться й кількість ускладнень ЦД, передусім діабетичних нейропатій (ДН), які вважаються найчастішим мікросудинним ускладненням ЦД (Boulton A.J.M. et al., 2004; Raman R. et al., 2012).

Згідно з епідеміологічними дослідженнями, поширеність діабетичної периферичної нейропатії (ДПН) варіює від 2,4 до 78,8% (медіана – 59%). Така гетерогенність даних пояснюється різними критеріями нейропатії, відмінностями у складі проаналізованих популяцій і різною методологією проведення досліджень (Román-Pintos L.M. et al., 2016). Вітчизняна статистика щодо цього питання є дещо недосконалою. Станом на 2017 рік в Україні налічувалося ≈2757,7 млн осіб із діабетом (Ogurtsova K. et al., 2017), що дає змогу розрахувати кількість пацієнтів із ДПН на рівні від 66 тис. до 2,17 млн (медіана – 1,627 млн). Зважаючи на зростання поширеності ЦД, ДПН є й залишатиметься однією з найважливіших і найчастіших причин полінейропатій. Основною проблемою, пов'язаною з ДН, є те, що за умов її розвитку та прогресування до появи виразок, формування стопи Шарко тощо зворотний регрес процесу практично неможливий, тому в пацієнтів різко зростає ризик ампутацій і підвищується кількість випадків смерті (Boulton A., 2014; Bowling F. et al., 2015; Tesfaye S. et al., 2005, 2011).

ДН являють собою гетерогенну групу патологічних станів із різноманітними клінічними проявами, передусім із погіршенням чутливості (рис. 1), які можуть уражати практично будь-який орган, знижувати якість життя та підвищувати захворюваність (Rijken P. et al., 1998). За визначенням, ДПН є дисфункціями периферичних нервів із позитивними та негативними симптомами (Boulton A.J.M. et al., 2005).

До основних форм ДН належать больова та безбольова (рис. 2), проте до 50% ДПН є асимптоматичними. Вчасне розпізнання та лікування нейропатій зменшує вираженість симптомів, потенційні негативні наслідки та покращує якість життя (Міждисциплінарні стандарти діагностики та лікування ЦД, його

ускладнень і найбільш значущих супутніх захворювань; Словенська діабетична асоціація, 2018). ДН є діагнозом виключення, тому насамперед слід виключити в пацієнта з підозрою на ДН хронічну запальну демієлінізуючу полінейропатію, дефіцит вітаміну B₁₂, гіпотиреоз, уремію. Варто зауважити, що ці захворювання можуть перебігати одночасно з діабетом, роблячи сумісний унесок в ураження нервів (Rajabally Y. et al., 2017).

Розвиток ДПН є поступовим і зазвичай розпочинається з пальців ніг і стоп, поступово поширюючись у проксимальному напрямку. Коли симптоми досягають рівня коліна, з'являються розлади чутливості на кінчиках пальців, які надалі поширюються на кистях і руках, відображаючи прогресування нейронального ушкодження. Переважна більшість пацієнтів звертається до лікаря з типовими скаргами на сенсорні порушення за типом «шкарпеток» і «рукавичок». Клінічні прояви ДПН залежать від тривалості захворювання, тому з часом можуть уражатися навіть дистальні нервові закінчення та міжреберні нерви. Найбільш ранні симптоми ДПН відображають залучення до патологічного процесу найменших нервових волокон, яке зазвичай супроводжується болем, але може спричиняти й негативні симптоми із селективною втратою температурної та больової чутливості. Ураження великих волокон характеризується занімінням, відчуттям ходіння по шерсті чи відчуттям стопи, загорненої в папір. За наявності дисфункції великих волокон хода може бути нестабільною та супроводжуватися зростанням ризику падінь. При ДПН ураження малих і великих волокон може співіснувати, а при зверненні до лікаря виявляються і заніміння, і біль, і розлади ходи, і нестабільність постави (Gylfadottir S. et al., 2019).

Лікування ДПН є багатогранним і включає низку немедикаментозних

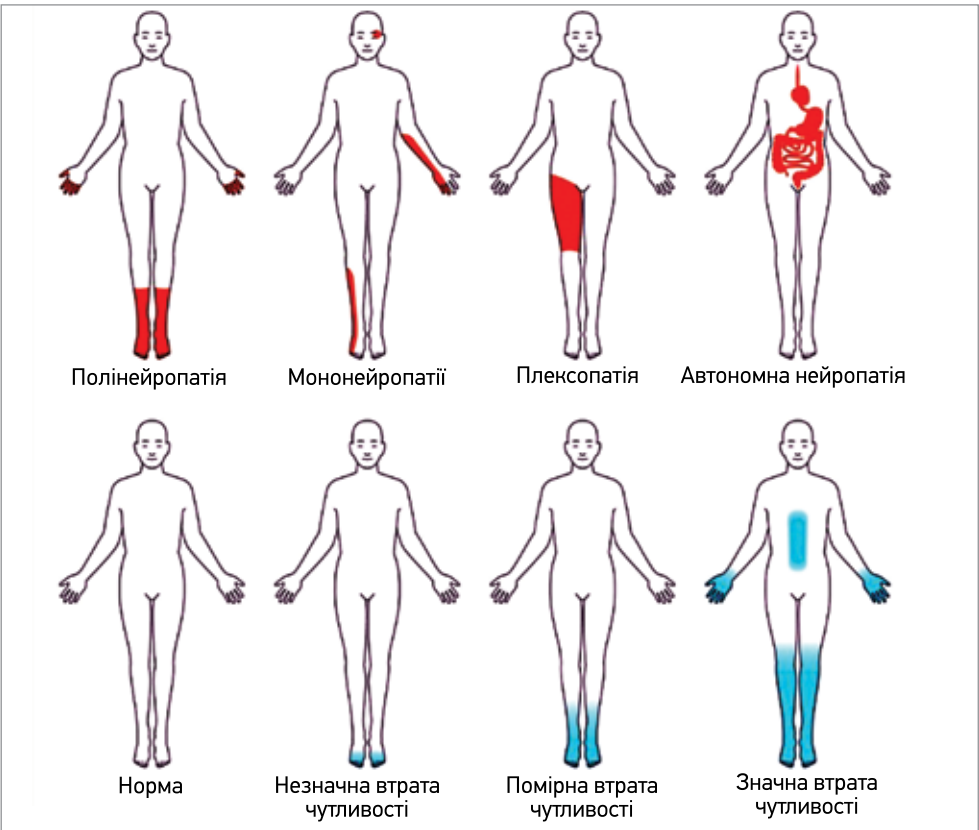


Рис. 1. Клінічні прояви найтиповіших варіантів ДН (верхня частина) та поступове прогресування змін чутливості при ДПН (нижня частина) (Gylfadottir S. et al., 2019)

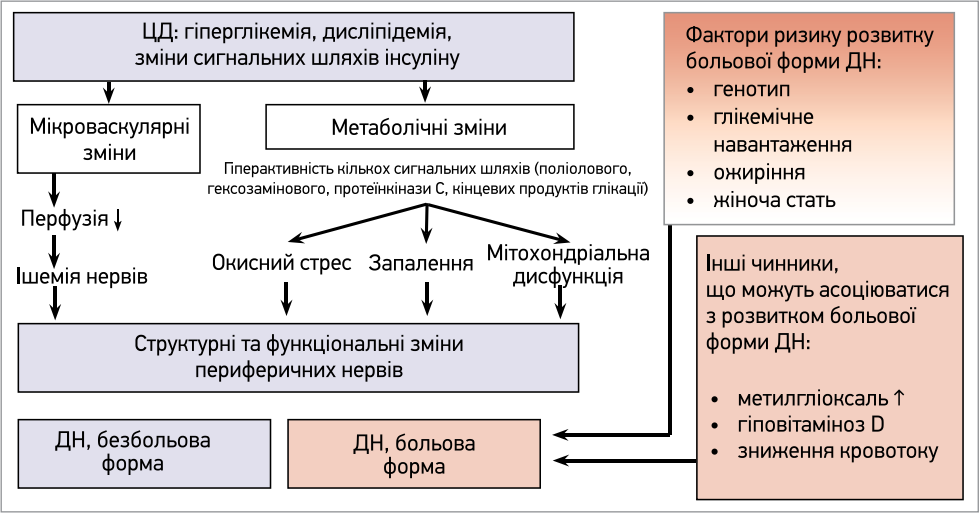


Рис. 2. Патолофізіологія больової та безбольової форм ДН (Rosenberger D. et al., 2020)

і медикаментозних методів. Немедикаментозними способами є контроль ваги та відмова від алкоголю й куріння, а медикаментозні представлені етіотропною терапією (гіпоглікемічні засоби) й іншими препаратами симптоматичного та патогенетичного спрямування (Iqbal Z. et al., 2018). Низка світових рекомендацій із лікування ЦД і його

ускладнень, наведених у таблиці, вказує на доцільність призначення α-ліпоевої кислоти та бенфотіаміну як складових патогенетичного лікування. У цьому матеріалі докладніше наведено рекомендації Польського товариства діабету (2019), оскільки економічні, соціальні та медичні реалії Польщі є наближеними до вітчизняних.

Таблиця. Світові рекомендації з патогенетичного лікування ДПН			
Країна	Тема	Автори, рік видання	Рекомендації
Аргентина	ДН, больова форма	Товариство діабету, 2016	Застосування α-ліпоевої кислоти та бенфотіаміну є стратегією патогенетичного лікування больової форми ДН
Болгарія	ЦД	Товариство ендокринології, 2016	Патогенетичне лікування ДН: α-ліпоева кислота в дозі 600 мг/добу перорально чи внутрішньовенно; жиророзчинний бенфотіамін
Німеччина	ДН	Асоціація діабету, 2019	α-ліпоева кислота та бенфотіамін згадуються як компоненти схеми лікування
Угорщина	ЦД	Товариство діабету, 2014	Скарги та симптоми неврологічного дефіциту, спричинені нейропатією, можна зменшити за допомогою парентерального чи перорального введення α-ліпоевої кислоти (рівень доказів А). Певні патологічні параметри ДПН можна покращити за допомогою бенфотіаміну чи комбінацій вітамінів групи В, що містять бенфотіамін (слід застосовувати препарати з вищими добовими дозами впродовж щонайменше 3 міс) (рівень доказів С)
	Синдром діабетичної стопи	Міністерство охорони здоров'я, 2018	Скарги та симптоми неврологічного дефіциту, спричинені нейропатією, можна зменшити за допомогою парентерального чи перорального введення α-ліпоевої кислоти (рівень доказів А). Певні патологічні параметри ДПН можна покращити за допомогою бенфотіаміну чи комбінацій вітамінів групи В, що містять бенфотіамін (рівень доказів С)
Казахстан	ДН	Міністерство охорони здоров'я, 2017	Для патогенетичного лікування ДПН рекомендована α-ліпоева кислота 600 мг у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 30-40 хв 1 р/добу, курс – 2-4 тиж; 600 мг перорально 1 р/добу, курс – 1-4 міс (рівень доказів D); бенфотіамін 150 мг перорально 2 р/добу протягом 1-2 міс (рівень доказів D); комбінація тіаміну / бенфотіаміну, піридоксину та ціанокобаламіну – індивідуально, залежно від дози активних інгредієнтів (рівень доказів D)
Польща	ЦД	Товариство діабету, 2019	Фармакотерапія ДН: α-ліпоева кислота, бенфотіамін
Словенія	ЦД	Асоціація діабету, 2018	Призначення тіоктової кислоти та жиророзчинних вітамінів групи В зменшує вираженість симптомів і покращує якість життя
Латинська Америка	Сенсомоторна полінейропатія	Асоціація діабету, 2019	Етіотропне та патогенетичне лікування: α-ліпоева кислота в дозі 600 мг на 250 мл фізіологічного розчину може бути патогенетичним лікуванням вибору. Прийом цього препарату показаний протягом 3 тиж поспіль (15 інфузій із перервами на вихідні), після чого рекомендовано призначати 600 мг 1 р/добу протягом щонайменше 4 років. Застосування бенфотіаміну в добовій дозі 300 мг також рекомендовано як частина патогенетичного лікування. Розпочинати слід із 300 мг 2 р/добу, а через 5 тиж (залежно від відповіді на лікування) продовжувати в дозі 300 мг/добу

21



Українська
Асоціація
клінічних
ендокринологів

Школа ендокринолога:

EndSchool

новий формат, сучасні дані та практичні рекомендації

Незважаючи на епідемію коронавірусної хвороби (COVID-19), популярний національний освітній проєкт «Школа ендокринолога» не було перенесено. Подія в онлайн-форматі відбулася 23-25 квітня, її проведення стало можливим завдяки зусиллям ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка», Асоціації ендокринологів України, Міністерства охорони здоров'я України, кафедри ендокринології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, КНП «Київський міський центр громадського здоров'я» та за підтримки технічного організатора – компанії «ЛАВ консалт». Три дні, впродовж яких тривало чергове засідання школи, були насичені інформативними й цікавими доповідями, що містили сучасні дані та практичні рекомендації щодо лікування різноманітних ендокринних порушень.



Відкрив роботу конференції **віце-президент НАМН України, член-кореспондент НАН України, академік НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Микола Дмитрович Тронько.** Його доповідь «Сучасні виклики ендокринологічній службі під час пандемії COVID-19» стосувалася найактуальнішого захворювання сьогодення – інфекції, котру спричиняє коронавірус SARS-CoV-2. Професор М.Д. Тронько підкреслив, що пацієнти із захворюваннями ендокринної системи, зокрема з цукровим діабетом (ЦД) 1 та 2 типів, перебувають у групі ризику розвитку COVID-19, причому ризик летального наслідку хвороби в них є високим.

Згідно із сучасними даними, вірус SARS-CoV-2 представлений віріоном діаметром 50-200 нм, оболонка котрого має шипоподібні відростки, що нагадують сонячну корону, та специфічні білки. РНК SARS-CoV-2 містить кеп-структуру та полі(А)-послідовність, яка захищає його від розпізнавання системами внутрішньоклітинної імунної відповіді, здатними руйнувати інозидну РНК. Установлено, що вірус потрапляє до організму через ніс, рот або очі, а потім прикріплюється до клітин дихальних шляхів або кишечника, зв'язуючись із рецептором ангіотензин-перетворювального ферменту-2 (АПФ-2). Доповідач розкрив основні шляхи взаємодії SARS-CoV-2 із пневмоцитом: вірус проникає в пневмоцит за допомогою рецепторів АПФ-2, які використовуює як вхідні ворота. АПФ-2 активується при попередньому застосуванні терапевтичних антигіпертензивних препаратів – інгібіторів АПФ або блокаторів рецепторів ангіотензину II.

За статистичними даними, більшість випадків (80%) COVID-19 має легкий перебіг, у 15% випадків спостерігають тяжку форму, у 4-5% – критичний перебіг. Частіше на COVID-19 хворіють дорослі віком від 30 до 79 років, частка літніх пацієнтів (віком >80 років) становить 3%, дітей і підлітків віком від 10 до 19 років – 1%, дітей віком ≤9 років – 1%. На COVID-19 з однаковою частотою хворіють як жінки, так і чоловіки. Найбільший рівень захворюваності зафіксований у США, Іспанії, Італії та Франції, найменші показники летальності спостерігаються в Німеччині. Можливо, заходи, котрі проводять німецькі лікарі, є найефективнішими в запобіганні розповсюдженню захворювання. Аналіз рівня летальності серед хворих на COVID-19 свідчить, що наявність супутньої патології негативно позначається на прогнозі. Відповідно до інформації, наданої Китайським центром контролю та профілактики захворювань, летальність від COVID-19 підвищується при коморбідній онкологічній патології на 5,6%, гіпертонічній хворобі – на 6,0%, хронічних респіраторних захворюваннях – на 6,3%, ЦД – на 7,3%, серцево-судинних захворюваннях – на 10,5%. Відзначена також вікова тенденція до зростання летальності у віковій групі ≥80 років (14,80%), а також у пацієнтів віком 70-79 років (8,0%). Ускладненим є перебіг захворювання й у хворих 60-65 років, натомість випадків смерті дітей китайські вчені не реєстрували. На жаль, наразі у світовій статистиці вже є дані щодо загибелі маленьких пацієнтів.

В Україні спочатку діагностика COVID-19 проводилася дуже повільно, наразі щодня виконується близько 4-5 тис. тестувань. Деякі вчені-епідеміологи прогнозують другий

пік пандемії COVID-19 восени. Найгірше те, що підйоми та спади захворюваності на COVID-19 можуть коливатися тривалий час, протягом 2-2,5 років. Згідно з вітчизняними статистичними даними, в структурі супутньої патології у хворих, які померли від COVID-19, переважають серцево-судинні захворювання (74%), ЦД (22-40%), поєднані захворювання (29%); рідше реєструють запалення легень (9%), онкопатологію (8%), захворювання нирок (7%). Серед померлих від COVID-19 превалюють особи 60-70 років (27%) і 70-80 років (26%), переважно чоловіки (52%). У віковій структурі випадків, підозрілих щодо COVID-19, домінують особи 50-65 років (17%), частка пацієнтів віком до 17 років дещо менша (11,5%), кількість хворих віком >65 років є мінімальною (5%).

Нині у світі діагностика COVID-19 здійснюється за допомогою двох видів тестів. Перший (полімеразно-ланцюгова реакція – ПЛР) виконується тільки в спеціалізованих лабораторіях; для його проведення необхідно взяти мазок із носа чи ротоглотки. ПЛР допомагає виявити вірус і діагностувати зараження на ранніх стадіях – від декількох годин до декількох днів, тобто ще в інкубаційному періоді. Другий вид (експрес-тест) визначає наявність у крові імуноглобулінів класів IgM та IgG. Експрес-тест проводиться в будь-якій лікарні чи в амбулаторних умовах; ефективність його помітно нижча за таку ПЛР, тому що він виявляє лише непрямі ознаки наявності вірусу – антитіла. Вони починають продукуватися на 5-7-й день після інфікування, тому виявлення IgM свідчить про «свіжий» процес, а поява IgG через 2-3 тиж вказує на затяжний процес або на вже перенесену інфекцію. Цей тест також дає змогу виявити осіб із безсимптомним перебігом COVID-19. Саме з проведенням експрес-тесту пов'язують значну кількість діагностичних помилок.

Питання лікування COVID-19 на сьогодні є найактуальнішим, особливо складна терапія пацієнтів із супутніми захворюваннями, як-от патологія легень, ЦД, кардіоваскулярні порушення. Велике значення має вплив на фактори ризику, наприклад, за рахунок антигіпертензивної й антитромбоцитарної терапії, контролю рівня ліпідів і глікемії, а також зниження маси тіла, зміни способу життя. Тактика курації хворих на ЦД 2 типу в умовах пандемії COVID-19 полягає у швидкій компенсації діабету, досягненні цільового рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}; <7%), частому моніторингу рівня глюкози в крові, уникненні гіпоглікемії, моніторингу рівня ацетону (кожні 4-6 год) при рівні глюкози в крові >15 ммоль/л, стабілізації серцево-судинних захворювань і хронічної патології нирок, підтриманні водного балансу, правильному харчуванні й адекватному фізичному навантаженню, самоізоляції.

Згідно з рекомендаціями Американської асоціації діабету (2020), хворих на ЦД із супутньою COVID-19 слід перевести на інсулінотерапію з використанням невеликих доз інсуліну. Вважається, що швидка компенсація рівня глікемії дасть змогу полегшити перебіг коронавірусної інфекції. Є деякі особливості проведення інсулінотерапії в амбулаторних умовах. Вони полягають у виконанні 5 терапевтичних кроків: визначенні глікемічного рівня, виборі інсулінотерапії, визначенні стартової дози інсуліну, обранні схеми титрації інсуліну, призначенні підтримувальної терапії.

Презентація «Вагітність і діабет», яку підготувала **викладач «Школи ендокринолога», кандидат медичних наук Юлія Богуславівна Бельчина** (ДУ «Інститут



ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»), дуже зацікавила слухачів. Починаючи свою доповідь, доповідка нагадала про особливості обміну речовин в організмі вагітної, а саме про фізіологічну інсуліно-резистентність за рахунок підвищення фетоплацентарних гормонів, безперешкодне потрапляння

глюкози з крові матері в кровоносну систему плода протягом усієї вагітності, відсутність проникнення інсуліну від матері до плода через плаценту, зниження нормальних значень глікемії, зокрема натще, посилення ліполізу.

Гестаційний ЦД (ГЦД) небезпечний як для матері, так і для плода. Ризиками для жінки є підвищення артеріального тиску під час вагітності, розвиток прееклампсії, необхідність виконання кесаревого розтину, розвиток ЦД 2 типу та метаболічного синдрому в майбутньому. Для плода ГЦД може ускладнитися розвитком макросомії, неонатальної гіпоглікемії, ожиріння, метаболічних порушень.

У світі поширеність ГЦД варіює в межах 2-14%; його діагностують у кожній 7-й вагітній. Утім, захворюваність на ГЦД може бути вищою, тому що скринінг на діабет проходять не всі вагітні. Поширеність ГЦД залежить від соціально-економічного статусу: переважна більшість хворих на ГЦД мають низький і середній рівень життя. Чинниками ризику розвитку ГЦД є вік (>25-35 років), надлишкова маса тіла чи ожиріння (індекс маси тіла >25 кг/м²), особливо у віці до 25 років, ЦД у сімейному анамнезі, ГЦД в анамнезі життя, підвищення рівня глюкози протягом доби чи зранку натще під час вагітності, глюкозурія ≥2 разів упродовж вагітності, макросомія плода під час вагітності чи в анамнезі, народження дітей із масою тіла 4-4,5 кг, мертвородження та народження дітей з уродженими вадами розвитку в анамнезі.

Діагноз ГЦД ставиться на підставі перорального глюкозотолерантного скринінг-тесту (ПГТТ) із навантаженням 75 г глюкози, котрий проводять на 24-28-му тижні вагітності. Діагностика ГЦД заснована на результатах ПГТТ: діагноз є безсумнівним при глікемії натще ≥5,1 ммоль/л, постпрандіальній глікемії через 1 год після вживання їжі ≥10,0 ммоль/л, через 2 год – ≥8,5 ммоль/л. Існують певні особливості проведення ПГТТ у вагітних: після забору першої проби плазми венозної крові натще необхідно відразу виміряти рівень глюкози, тому що при отриманні результатів, які вказують на ГЦД, подальше навантаження глюкозою не проводять і завершують тест. Високим є ризик розвитку ГЦД у жінок, які мають >2 факторів ризику. У таких випадках ПГТТ із 75 г глюкози виконують при виявленні вагітності та на 24-28-му тижні гестації. За умови помірного чи середнього ризику розвитку ГЦД у жінок з 1-2 факторами ризику, а також у вагітних із низьким ризиком ПГТТ виконують на 24-28-му тижні гестації. ПГТТ не проводять за наявності токсикозу вагітних (нудота, блювання), необхідності збереження жорсткого ліжкового режиму (виконання тесту слід відкласти до розширення рухової активності), на тлі гострого запального або інфекційного захворювання, при загостренні хронічного панкреатиту чи за наявності демпінг-синдрому (після резекції шлунка).

Правильно підібрана дієта в поєднанні з дозованими фізичними навантаженнями – основна необхідна умова для нормалізації показників вуглеводного обміну при ГЦД. Харчування слід розподілити на 5 або 6 прийомів,

рекомендується їсти малими порціями фрукти й овочі кілька разів на день, активно рухатися на свіжому повітрі, виконувати будь-які фізичні вправи. Необхідно стежити за збільшенням маси тіла під час вагітності: якщо перед вагітністю індекс маси тіла відповідав нормативним значенням, то протягом вагітності дозволяється набрати 10-12 кг (у разі ожиріння – лише 7-8 кг).

Із метою досягнення оптимального рівня глюкози рекомендується проводити постійний самоконтроль цього показника як при ГЦД, так і при прегестаційному ЦД. Цільові значення глікемії при ГЦД такі: рівень глюкози в плазмі натще <5,3 ммоль/л, через 1 год після їди – <7,8 ммоль/л, через 2 год – <6,7 ммоль/л. Оптимальний рівень HbA_{1c} – <6% (за умови, що він може бути досягнутий без значної гіпоглікемії; якщо це неможливо, то цільовий показник може бути підвищений до <7%).

Якщо корегування способу життя є недостатньо ефективним, необхідно додати інсулін для корекції глікемії. Інсулін – найкращий лікарський засіб для лікування ГЦД. Метформін не є препаратом першої лінії для корекції ГЦД, тому що він проникає через плаценту. Інші пероральні гіпоглікемічні ліки не мають даних щодо тривалої безпеки застосування. Саме тому при веденні вагітних із ЦД 1 та 2 типів перевага віддається препаратам інсуліну. При вагітності, ускладненій ЦД 1 типу, можна використовувати кілька щоденних ін'єкцій або вводити інсулін за допомогою помпи. Жінкам, хворим на ЦД 1 чи 2 типу, до кінця першого триместру вагітності слід призначати низьку дозу аспірину – 60-150 мг/добу (звичайна доза – 81 мг/добу) з метою зниження ризику гестозу.

У вагітних із ЦД та гіпертензією чи значною протеїнурією слід підтримувати артеріальний тиск <135/85 мм рт. ст. із метою оптимізації довгострокового здоров'я матері. Цільові значення артеріального тиску мають становити не нижче 120/80 мм рт. ст., оскільки нижчі показники можуть погіршити ріст плода. Прийом потенційно шкідливих ліків (інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину, статини) варто припинити після зачаття.

Після пологів резистентність до інсуліну різко знижується, що є підставою для прискіпливої оцінки дози інсуліну, її дбайливої корекції. Виявлення предіабету в післяпологовому періоді в жінок, які страждали на ГЦД, є підставою для рекомендації інтенсифікувати спосіб життя та/або застосовувати метформін для запобігання діабету. Таким особам рекомендується проходити довічний скринінг на наявність ЦД 2 типу чи предіабету з періодичністю кожні 3 роки. Через 4-12 тиж після пологів слід провести ПГТТ і повторити обстеження через 6-12 міс. При нормальних значеннях ПГТТ тест виконують 1 раз на 3 роки, при виявленні порушеної толерантності до глюкози – 1 раз на рік.



Доповідь «Мікробіота та вітамін D при ендокринних захворюваннях» представила **завідувачка науково-консультативного відділу амбулаторно-профілактичної допомоги хворим з ендокринною патологією ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», кандидат медичних наук** Валерія Леонідівна Орленко.

Доповідачка підкреслила, що нині під терміном «мікробіота» розуміють сукупність усіх мікроорганізмів, які перебувають у тілі людини, тоді як термін «мікробіом» характеризує сукупність усіх генів цих мікроорганізмів. Геном людини містить близько 22 тис. генів, які кодуєть білки для регуляції метаболізму, а мікробіом, який складається із генів 10 тис. видів різних бактерій, додає ще близько 8 млн унікальних бактеріальних генів. Якщо порівнювати ДНК людини, то всі особи є приблизно однаковими, тому що наш геном на 99,9% збігається з геномом будь-якої людини. Проте це не стосується кишечника: мікробіом у різних осіб збігається лише на 10%.

Вміст мікробів в організмі адаптується залежно від місцевості проживання людини, дієти та низки інших факторів (грудне вигодовування, антибіотикотерапія, запальні захворювання шлунково-кишкового тракту – ШКТ). Порушення складу мікробіоти може спричинити різні захворювання, як-от ожиріння. Гіперглікемія та жирна їжа, що споживається, зумовлюють запалення й активацію імунних клітин, водночас розвивається метаболічна ендотоксемія, котра посилює запалення та зумовлює порушення складу мікробіоти, розвиток ожиріння.

Мікробіота сприяє виникненню основних метаболітів, які створюють умови для нормального функціонування організму: ліпополісахаридів, коротколанцюгових жирних кислот (КЛЖК), жовчних кислот (ЖК). КЛЖК (бутанова, метанова та пропанова кислоти, ацетат) пригнічують проліферацію пухлинних клітин, регулюють здатність лейкоцитів виробляти цитокіни й мігрувати в осередок запалення, стимулюють синтез еукаріотичними клітинами муцинів і речовин з антимікробною активністю. ЖК є сигнальними молекулами, що взаємодіють із різними внутрішньоклітинними та трансмембранними рецепторами й можуть впливати на гомеостаз глюкози та чутливість тканин до інсуліну, запобігати/сприяти зворотному розвитку ожиріння.

Є дані, що бактерії кишечника впливають на вагу. Під час переробки пребіотичних волокон бактерії виділяють КЛЖК, які надсилають сигнал до шлунка та кишечника про достатність їжі. У відповідь посилюється моторика ШКТ, їжа швидко переміщується кишечником, а час, необхідний для вилучення калорій, зменшується. Якщо кількість КЛЖК низька, то скорочення ШКТ уповільнюється, а всмоктування поживних речовин зростає. Слід зазначити, що кишкові бактерії виробляють КЛЖК лише тоді, коли харчуються певним типом складного вуглеводу – пребіотичним волокном. Харчування з високим вмістом пребіотичних волокон збільшує кількість КЛЖК і спричиняє зменшення поглинання калорій. Порушення мікробіоти зумовлює погіршення всмоктування йоду та селену. Пацієнти з аутоімунним тиреоїдитом (АІТ) мають зміни в популяції мікробіоти, страждають на синдром «негерметичної» кишки, що спричинений бактеріальним запаленням. Порушення мікробного складу кишечника відбувається при виділенні великої кількості кортизолу, що спостерігається в умовах стресу.

Вітамін D наразі вважають гормоном, тому що він не тільки впливає на стан скелета та м'язів, а й чинить значну позаскелетну дію (імунорегуляція, проліферація, автофагія). Він безпосередньо впливає на кишковий мікробіом і бере участь в епігенетичній модуляції хазяїна. Низький вміст вітаміну D підвищує проникність кишкового бар'єра, активує імунну систему, що зумовлює розвиток аутоімунних реакцій і активацію запального процесу. Дефіцит вітаміну D змінює мікробіом кишечника, знижуючи вироблення вітаміну В у ньому та рівень пантотенової кислоти, що негативно впливає на імунну систему, стимулюючи неспецифічний протизапальний стан, пов'язаний з атеросклерозом й аутоімунітетом. Збільшення вмісту вітаміну D асоціюється зі зменшенням кількості бактероїдів (умовно-патогенної мікрофлори) та зростанням рівня КЛЖК, зниженням аутоімунітету.

Потенційними терапевтичними опціями для відновлення активності мікробіому кишечника є прийом пребіотиків, пробіотиків, бактеріофагів, антибіотиків, трансплантація фекальної мікробіоти та вітаміну D. В.Л. Орленко звернула увагу слухачів на появу комбінованих препаратів, які містять лакто- та біфідобактерії, а також достатню дозу вітаміну D₃.



Слід також відзначити доповідь «Старіння щитоподібної залози. Особливості перебігу тиреопатій та їх лікування в літніх пацієнтів» **кандидата медичних наук Юлії Валеріївни Булдігіної (ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»)**. Доповідачка наголосила, що розвиток патології щитоподібної залози (ЩЗ) із віком спричиняють атрофія та фіброз залози, збільшення рівня антитиреоїдних антитіл, неопластичні процеси, а також нестача надходження йоду через дієтичні обмеження вживання йодованої солі та зниження її абсорбції через коморбідний стан. Розповсюдженість гіпотиреозу зростає з віком, особливо після 50 років. Згідно з даними німецьких учених, особам похилого віку притаманне зростання кількості антитіл до ЩЗ, їх кількість не залежить від рівня йоду в організмі, але його постачання відіграє важливу роль у розвитку гіпотиреозу. Гіпотиреоз у літніх людей спричиняють ятрогенні дії, дефіцит йоду, АІТ (переважно атрофічна форма), операційне лікування ЩЗ в анамнезі. Ознаки гіпотиреозу (набір ваги, набряки, зниження розумової активності, сонливість, брадикардія, кардіоміопатія, закрепи, м'язові судоми, парестезії) можуть бути сприйняті лікарями як прояви процесу старіння.

Субклінічний гіпотиреоз (СГ) – це стійке підвищення рівня тиреотропного гормону (ТТГ) при нормальних значеннях тиреоїдних гормонів. Причинами СГ є АІТ, операції на ЩЗ, нестача надходження йоду. Доцільність лікування СГ у літніх пацієнтів визначається індивідуально залежно від рівня ТТГ і стану супутньої патології (ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності, наявності кардіоваскулярних факторів ризику). Доцільне призначення замісної терапії СГ у літніх пацієнтів при верифікованому АІТ, резекції ЩЗ, після проведення радіоїодтерапії, дистанційної променевої терапії з приводу пухлин голови/шиї, наявності клінічних проявів, дисліпідемії або афективних розладів (депресії).

Згідно з рекомендаціями щодо лікування гіпотиреозу в літніх пацієнтів (ЄТА, 2019), розглядати можливість медикаментозного лікування слід за рівня ТТГ 7,0-9,9 Од/мл, а при концентраціях >10 Од/мл обов'язково призначається L-тироксин. Левотироксин є препаратом першого вибору для лікування гіпотиреозу внаслідок ефективного усунення симптомів, тривалого досвіду успішного застосування, позитивного профілю побічних явищ, простоти застосування, доброї абсорбції в кишечнику, тривалого періоду напіввиведення та низької вартості. Мета замісної терапії левотироксином полягає в усуненні симптомів та ознак гіпотиреозу, нормалізації вмісту ТТГ, запобіганні наслідкам надлишкового лікування при ятрогенному гіпертиреозі. Діагноз гіпотиреозу в осіб похилого віку слід ретельно оцінювати, враховуючи, що верхнє нормальне значення ТТГ у пацієнтів віком >80 років становить 7,5 МО/мл порівняно з 4,0 МО/мл у молодих дорослих. Ускладненнями терапії гіпотиреозу в літніх людей є підсилення ішемії міокарда, інфаркт міокарда, фібриляція передсердь, раптова смерть, прогресування остеопорозу.

Гіпертиреоз у літніх осіб може бути проявом хвороби Грейвса, аденоми ЩЗ, тиреоїдиту, передозування тироксином, надлишку йоду. Ознаками гіпертиреозу є втрата ваги, втомлюваність, непереносимість спеки, тахікардія, систолічна гіпертензія, порушення ритму серця, діарея, тремтіння кінцівок, слабкість м'язів, роздратованість, плаксивість. Особливостями перебігу гіпертиреозу в літніх пацієнтів є часте виникнення фібриляції передсердь з уповільненим скороченням шлуночків, розвиток стенокардії чи серцевої недостатності, що можуть помилково розцінюватись як вікові зміни.

Основною причиною розвитку гіпертиреозу в цієї вікової групи є токсичний зоб / аденома, що виникає внаслідок надлишку йоду (на тлі прийому аміодарону, введення рентгеноконтрастних речовин), мутації рецепторів ТТГ. Лабораторна діагностика полягає у виявленні зниження ТТГ при підвищенні рівнів вільних Т4 та Т3 за умови відсутності антитіл до тиреопероксидази та до рецепторів ТТГ.

СГ також може бути діагностований в осіб похилого віку. Для оцінки його тяжкості використовують рівень ТТГ: при зниженні концентрації ТТГ (0,1-0,39 мОд/л) або надзвичайно низькому рівні (<0,1 мОд/л) необхідно повторювати процедуру визначення рівня цього гормону кожні 2-3 міс, оскільки СГ визначається як стійке зниження ТТГ. Медикаментозна корекція СГ в осіб похилого віку проводиться за наявності серцево-судинної патології чи супутніх захворювань за допомогою антитиреоїдних препаратів, за потреби призначають β-блокатори чи радіоактивний йод, оперативне втручання.

Особливості раку ЩЗ в осіб похилого віку порівняно з молодшими пацієнтами полягають у збільшенні розміру первинної пухлини, їх кількості, частоти екстракапсулярної інвазії, формуванні віддалених метастазів. Згідно з вітчизняними даними, рак ЩЗ у пацієнтів похилого віку характеризується мультифокальністю, екстратиреоїдною інвазією, високою частотою рецидивів. Одним із варіантів раку ЩЗ є медулярний рак, найчастіше виникає спорадичний варіант; останніми роками відзначають зростання анапластичного раку ЩЗ. Прогноз 5-річної виживаності при диференційованих формах раку ЩЗ становить 80-97%, 10-річної – 75-95%, 20-річної – 61-92,9%. Найгірший прогноз при анапластичній формі раку: незалежно від лікування протягом 6-12 міс помирає 100% хворих.

Розлади ЩЗ поширені в людей похилого віку та є складними для діагностики й лікування через атипові симптоми, широкий спектр коморбідних станів. Нелікована дисфункція ЩЗ пов'язана зі значною супутньою патологією в літніх людей. Інтерпретація тестів на функцію ЩЗ потребує врахування супутніх захворювань і впливу препаратів, які перешкоджають оцінці функції залози.

Підготувала **Тетяна Можина**

Возможности нутритивной коррекции аутоиммунной патологии щитовидной железы: роль йода и селена

Щитовидная железа (ЩЖ) – уникальный орган организма человека, определяющий активность различных метаболических процессов (белкового, углеводного, жирового обменов) и функционирование нервной системы. ЩЖ подвержена развитию аутоиммунной патологии – аутоиммунного тиреоидита (АИТ) и диффузного токсического зоба (McLeod D., 2012).

АИТ впервые описал в 1912 г. японский врач Хашимото как заболевание ЩЖ, при котором ткань органа инфильтрируется лимфоцитами, а в крови появляются антитиреоидные антитела. В настоящее время АИТ считается аутоиммунной патологией с многофакторной этиологией, формированию которой способствуют не только генетические, экологические, но и алиментарные факторы (Rayman M. et al., 2019). АИТ может протекать на фоне как снижения, так и увеличения функциональной активности ЩЖ: постепенное разрушение тиреоцитов сопровождается снижением синтеза тиреоидных гормонов и появлением клинической симптоматики (усталость, увеличение массы тела, запоры, повышение чувствительности к холоду, сухость кожи, депрессия, боли в мышцах, снижение толерантности к физическим нагрузкам). Диагностика АИТ основана на выявлении антител

к тиреопероксидазе – ТПО (ферменту, окисляющему йодид до йода и необходимому для синтеза тиреоидных гормонов) или тиреоглобулин – ТГ (белку, являющемуся своеобразной матрицей для синтеза тиреоидных гормонов и локализирующемуся в коллоиде) (Efraimidis G. et al., 2014). При диффузном токсическом зобе основным аутоантигеном является рецептор для тиреотропного гормона (ТТГ), вследствие чего развивается избыточная продукция гормонов и появляется противоположная клиническая симптоматика (раздражительность, учащенное сердцебиение, снижение массы тела, непереносимость жары, экзофтальм) (Rayman M. et al., 2019).

Доказано, что функциональная активность тиреоцитов зависит не только от уровня ТТГ, но и от множества различных факторов: стресса, инфекции, дисфункции печени и почек, а также от содержания в пище некоторых микроэлементов. Значительное

влияние на функцию ЩЖ оказывают два нутриента – йод и селен (рис. 1, 2).

Йод и АИТ

Йод является ключевым компонентом, необходимым для синтеза тиреоидных гормонов в фолликулах: тироксина (Т4, прогормона) и трийодтиронина (Т3, активной формы) (рис. 1). При снижении его содержания образование Т3 и Т4 становится невозможным. Доказано, что низкое и высокое содержание йода в пище ассоциируется с увеличением уровня тиреоидных антител: циркулирующие антитела к ТПО и ТГ появляются и при чрезмерно высоком потреблении йода, и при легком/умеренном йододефиците (Laurberg P. et al., 2010). Недостаток йода способен спровоцировать развитие узлового зоба, при этом антитела ЩЖ высвобождаются из пораженных тиреоцитов, приводя к появлению антитиреоидных антител в системном кровотоке (Rayman M. et al., 2019).

Подчеркивая важность йода для жизнедеятельности организма, эксперты различных авторитетных организаций рекомендуют оптимизировать его потребление (табл.). Пациентам, проживающим в регионах с йододефицитом и пренебрегающим приемом йодированных продуктов, основных пищевых источников этого нутриента (молока и молочных продуктов, морепродуктов, яиц), рекомендуется ежедневно дополнительно принимать 140-150 мкг йода, особенно при планировании беременности (Rayman M., 2019).

Таблица. Рекомендованные суточные дозы потребления селена и йода (EFSA, 2014)

Возрастная группа	Суточная доза	
	Селен, мкг	Йод, мкг
1-11 мес	15	70
1-3 года	15	90
4-6 лет	20	90
7-10 лет	35	90
11-14 лет	55	120
15-17 лет	70	130
От 18 лет	70	150
Беременные	70	200
Женщины в период лактации	85	200

Селен и АИТ

Помимо йода в ткани ЩЖ содержится большое количество селена. Этот микроэлемент, поступая в тиреоциты, связывается с белками, образуя так называемые селенопротеины, которые выполняют разнообразные функции. Селен содержится также в деиодиназах: одни ферменты этой группы активируют Т4, трансформируя его в Т3, тогда как другие предотвращают активацию Т4, превращая его в неактивный обратный (реверсивный) Т3 (рис. 2). Помимо этого, селенопротеины обеспечивают антиоксидантную защиту клеток, оказывают противовоспалительное иммуномодулирующее действие, регулируют процессы клеточной пролиферации и апоптоза.

Установлено, что селенодефицит ассоциирован с увеличением риска развития различной патологии ЩЖ, включая гипотиреоз, субклинический гипотиреоз, АИТ, рак. В одном широкомасштабном исследовании (n=6000) доказано, что высокая сывороточная концентрация селена ассоциирована со снижением вероятности возникновения АИТ (относительный риск (ОР) 0,47; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,35-0,65), гипотиреоза (ОР 0,75; 95% ДИ 0,63-0,90), субклинического гипотиреоза (ОР 0,68; 95% ДИ 0,58-0,93), увеличения ЩЖ (ОР 0,75; 95% ДИ 0,59-0,97) (Wu Q. et al., 2015). Зафиксирована сильная отрицательная взаимосвязь между содержанием селена в сыворотке и титром антител к ТПО (r=-0,161; p=0,021), ТГ (r=-0,237; p=0,001) (Liu Y. et al., 2018).

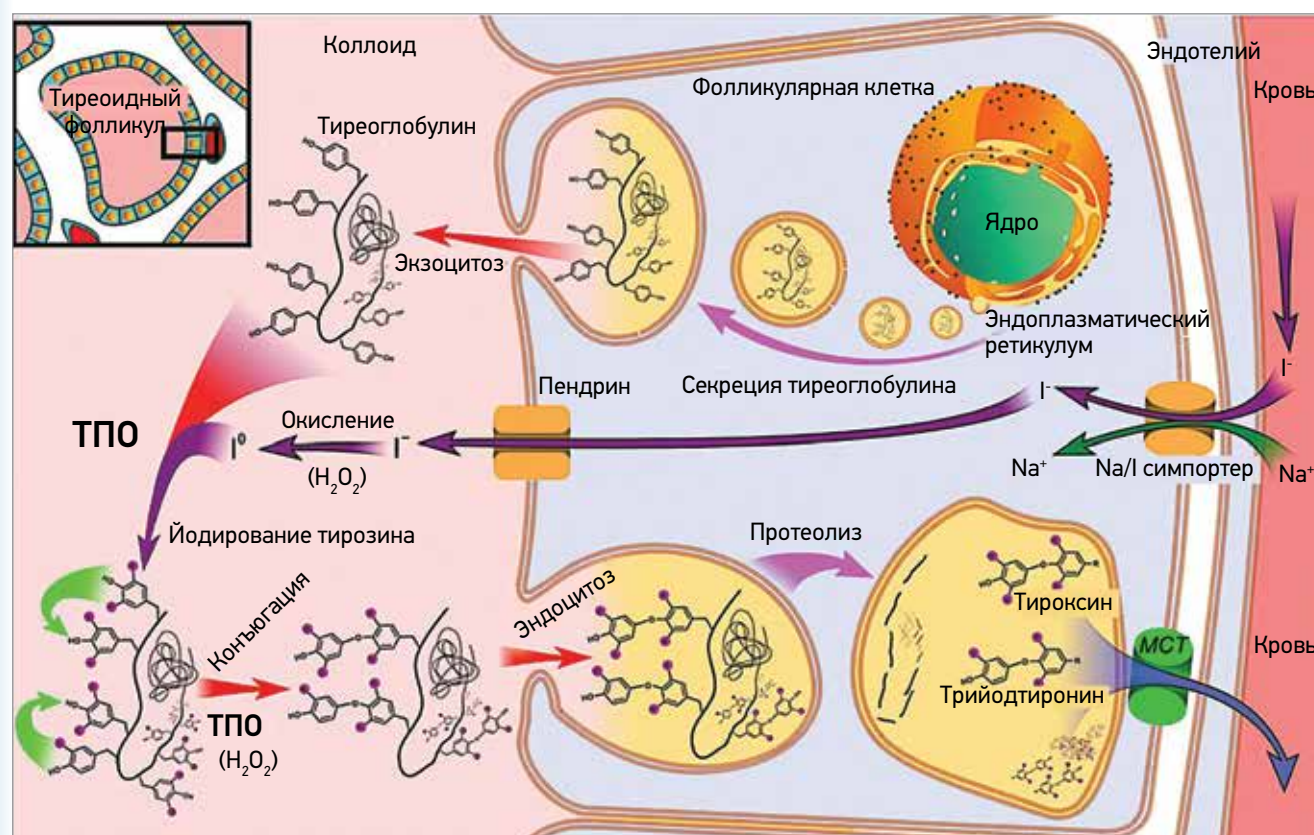


Рис. 1. Физиологическая функция йода и его роль в синтезе тиреоидных гормонов (Rayman M., 2019)

Первоначально ТГ синтезируется в эндоплазматическом ретикулуме, а затем секретируется в коллоид посредством экзоцитоза. Симпортер Na/I обеспечивает активное поступление йодида (I-) в клетку, после чего последний проходит через фолликул и покидает цитоплазму при помощи белка-транспортёра пендрина. В коллоиде йодид (I-) окисляется в йод (I0) при помощи тканевой пероксидазы (ТПО), содержащей перекись водорода (H2O2). Высокоактивный йод (I0) соединяется с молекулой ТГ; после конъюгации остатки тирозина вновь попарно соединяются под воздействием ТПО и H2O2. Этот комплекс возвращается в фолликул посредством эндоцитоза, где в ходе протеолиза образуются Т3 и Т4, которые затем высвобождаются в системный кровоток.

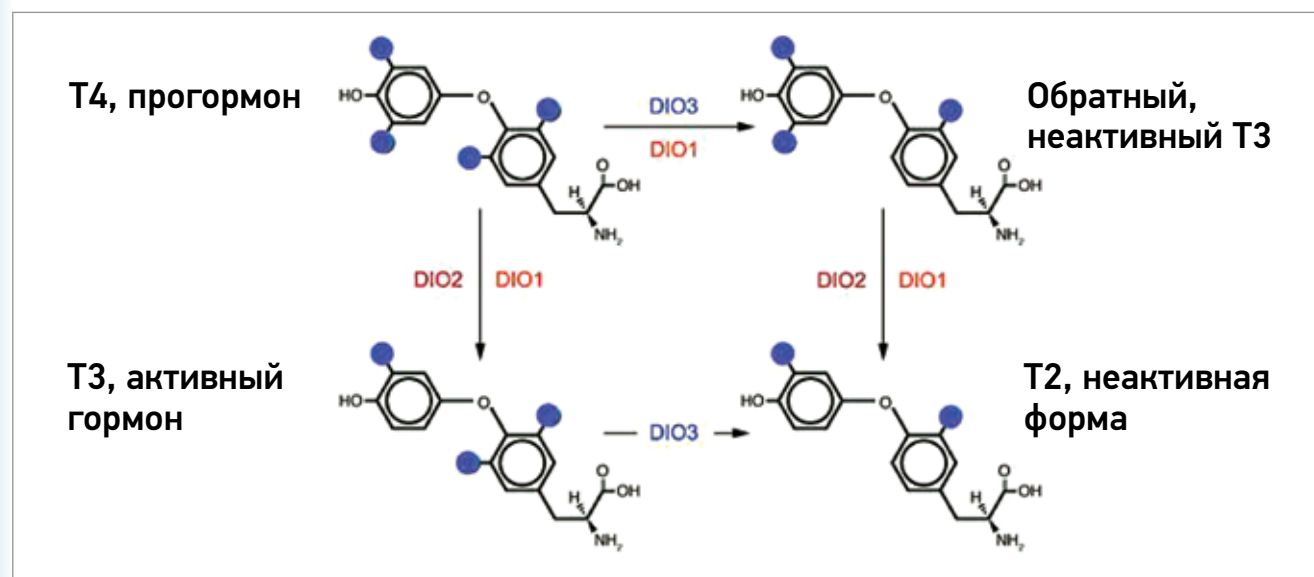


Рис. 2. Функции селеносодержащих деиодиназ (DIO1, DIO2 и DIO3) в отношении синтеза активных и неактивных ТТГ (Rayman M., 2019)

Целесообразность приема селена при АИТ доказана в ряде различных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), систематических обзоров и метаанализов (Wichman J. et al., 2016; Fan Y. et al., 2014). В одном из них, основанном на результатах 16 РКИ, показано, что селен способствует снижению уровня антител к ТПО у больных АИТ, получающих L-тироксин (Wichman J. et al., 2016). Подобный результат отмечали также у пациентов, не принимавших L-тироксин, при этом статистически значимый эффект появлялся уже через 3 мес терапии (Wichman J. et al., 2016). В некоторых исследованиях терапия селеном ассоциировалась со снижением уровня антител к ТГ, улучшением эхогенности ткани ЩЖ и нормализацией самочувствия. Установлено, что сочетанный прием селена и L-тироксина сопровождается снижением уровня антител к ТПО, сывороточного содержания провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка (Wichman J. et al., 2016).

Учитывая физиологическую значимость селена, многие ведущие эндокринологи подчеркивают необходимость нормализации содержания этого микроэлемента в рационе питания. Пациентам, проживающим в регионах с низким/умеренным содержанием этого нутриента, рекомендуется прием селено-содержащих препаратов в дозе 50-100 мкг/сут, что позволяет оптимизировать синтез селенопротеинов (Rayman M., 2019).

Комбинация йода и селена: залог успеха

Тесная взаимосвязь между метаболическими процессами, протекающими в тиреоцитах с участием йода и селена, обуславливает прямую зависимость между их концентрацией и функцией ЩЖ: недостаток селена ассоциируется со снижением активности синтеза ферментов, принимающих участие в активации и регуляции баланса тиреоидных гормонов, причем увеличение концентрации йода не в состоянии компенсировать данный дефект (Паньків В., 2014). Поэтому восстановление и поддержание работы ЩЖ возможно при условии одновременного восполнения физиологического уровня двух эссенциальных элементов – йода и селена (Duntas L. et al., 2015; Guastamacchia E. et al., 2015).

Ведущие мировые организации строго нормируют нормы суточного потребления указанных микроэлементов; в зависимости от географического региона они значительно варьируют. В обновленном руководстве Всемирной организации здравоохранения «Йододефицит» (2017) указывается, что суточная потребность взрослых в йоде составляет 150 мкг, беременных – 250 мкг. Согласно положениям Европейского агентства по безопасности продуктов питания (EFSA, 2014), дети и взрослые, беременные и лица пожилого возраста безопасно для своего здоровья могут принимать значительно большие дозы йода и селена (табл.). Каждая из этих организаций считает целесообразным дополнительный лечебно-профилактический прием йода, селена при проживании в ареалах природного дефицита, а некоторые специалисты называют данную меру обязательной при появлении признаков субклинического гипотиреоза или аутоиммунной тиреопатии (Guastamacchia E. et al., 2015; Andrade G. et al., 2018).

Отечественные ученые подтверждают перспективность комбинированного приема йода и селена как для лечения, так и для профилактики йододефицитных заболеваний (Тронько М., 2006; Тимков И., 2007; Гончарова О., 2012). Ведущие тиреологические специалисты подчеркивают, что сочетанный прием этих нутриентов позволяет усилить антиоксидантную защиту ЩЖ, улучшить процессы конверсии Т4 в Т3. Коррекция отягощающего фактора – нехватки селена – способствует более быстрому нивелированию йододефицита и нормализации функциональной активности ЩЖ, уменьшению клинических проявлений диффузного зоба (Тимков И., 2007) и аутоиммунных тиреопатий (Тронько М., 2006).

По мнению экспертов, прием лечебно-профилактических средств, обеспечивающих одновременное поступление в организм физиологических доз йода и селена, позволяет сбалансировать образование тиреоидных гормонов и антиоксидантную защиту ЩЖ

(Паньків В., 2014). Хорошо известна диетическая добавка ЙоСен, содержащая фиксированную комбинацию йода и селена (Киселева И. и соавт., 2015; Москва Х. и соавт., 2014). Назначая ЙоСен женщинам, страдавшим АИТ без явлений манифестного гипотиреоза (n=53), отечественные ученые доказали, что его прием сопровождается достоверным снижением уровня антител к ТГ и ТПО, ростом уровня свободного Т4, а также тенденцией к увеличению концентрации ТТГ по сравнению с контролем – йодидом калия (Киселева И. и соавт., 2015). К подобному выводу пришли Х. Москва и соавт. (2014), рекомендовавшие ЙоСен пациентам с диффузным нетоксическим зобом, узловым и многоузловым зобом, хроническим АИТ (n=30). Они подтвердили безопасность назначения фиксированной комбинации йода и селена, содержащей физиологические дозы этих микроэлементов, не только при йододефицитных заболеваниях ЩЖ, но и при аутоиммунной патологии. Терапия ЙоСеном способствовала восполнению йодо- и селенодефицита, восстановлению метаболизма йода и улучшению его усвоения, что клинически проявлялось замедлением прогрессирования тиреоидных заболеваний. В настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке имеются различные формы выпуска этого продукта, которые могут быть рекомендованы взрослым (ЙоСен, 1 таблетка которого

содержит 150 мкг йода, 75 мкг селена), беременным (ЙоСен для беременных и матерей, кормящих грудью; в 1 таблетке – 200 мкг йода, 30 мкг селена), а также детям (ЙоСен для детей от 3 до 11 лет; в 1 таблетке – 90 мкг йода, 25 мкг селена).

Восполнение физиологического количества йода и селена сопровождается восстановлением метаболизма этих микронутриентов, что ведет к нивелированию их дефицита, нормализации функционирования тиреоцитов, снижению уровня антитиреоидных антител, замедлению прогрессирования аутоиммунных тиреопатий и улучшению самочувствия пациентов. Надежным помощником во всех этих ситуациях может стать ЙоСен. Этот дополнительный источник йода и селена является эффективным и безопасным средством профилактики и коррекции некоторых заболеваний ЩЖ (хронического АИТ, диффузного нетоксического зоба, узлового и многоузлового зоба), спровоцированных недостатком йода/селена.

Список литературы находится в редакции.

Подготовила Лада Матвеева

3

ЙоСен®

для здоров'я щитовидки краще йод та селен

ЙОД:
«сировина» для синтезу гормонів

СЕЛЕН:
необхідний для антиоксидантного захисту клітин щитовидної залози. Бере участь в метаболізмі тиреоїдних гормонів в тканинах і органах

ЙОСЕН - КОМБІНАЦІЯ ЙОДУ ТА СЕЛЕНУ для корекції йододефіцитних станів у дозуваннях згідно рекомендацій WHO, UNICEF¹ та EFSA^{2,3}

150 мкг I
75 мкг Se

90 мкг I
25 мкг Se

200 мкг I
30 мкг Se

200 мкг I
30 мкг Se

НАТУРАЛЬНІ ЗАСОБИ
З ДОВЕДЕНОЮ ЕФЕКТИВНІСТЮ

OMNIFARMA

1. WHO, UNICEF, ICCIDD. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. Geneva: WHO, 3rd ed. 2007.
2. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for iodine. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). EFSA Journal 2014;12(SI):3660
3. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for selenium. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). EFSA Journal 2014;12(SI):3846
Інформація для фахівців. Дієтична добавка

нове покоління
α-ліпоєвої кислоти
для потужного
антиоксидантного
захисту

РАЙТ

Перший в Україні
R(+)-енантіомер
α-ліпоєвої кислоти*

Саме R(+)-енантіомер
АЛК має позитивні
біологічні ефекти*

R(+)-енантіомер АЛК
краще за традиційну
(рацемічну) АЛК
реактивує антиокси-
дантну систему*



**Вироблено в Україні
з імпортованої субстанції**

R ALPHA-LIPOIC ACID
R(+)-енантіомер альфа-ліпоєвої кислоти

Добавка дієтична.

Склад: 1 капсула містить: основна речовина: натрієва сіль R(+)-енантіомеру альфа-ліпоєвої (тіоктової) кислоти – 375 mg (mg) (що еквівалентно 300 mg (mg) R(+)-енантіомеру альфа-ліпоєвої кислоти); допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, кремнію діоксид, кальцію стеарат, лактоза. **Рекомендації щодо споживання:** РАЙТ рекомендується в якості дієтичної добавки до раціону харчування як додаткове джерело альфа-ліпоєвої кислоти при станах, пов'язаних із оксидативним стресом та порушеннями роботи антиоксидантної системи. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** вживати дорослим по 1 капсулі на добу натще, за 30 хв до першого прийому їжі, запиваючи питною водою. Мінімальна тривалість курсу споживання – 2 місяці. При необхідності курс споживання можна повторити. За призначенням лікаря добова доза і курс споживання можуть бути змінені. Перед початком застосування рекомендована консультація лікаря. **Протипоказання:** індивідуальна непереносимість компонентів, вагітність та період лактації. **Форма випуску:** капсули №30 і/або №60 у полімерних контейнерах. **Виробник:** ТОВ "АКТИФАРМ" (Україна).

* Юзвенко Т.Ю., Тарасенко С.А., Марченко О.В. Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна (2019)

www.actipharm.com.ua

R-альфа-ліпоева кислота: інновації від природи

Близько 50 років тому була синтезована α -ліпоева кислота, й уже невдовзі почали з'являтися перші результати її клінічного застосування. Дослідники відзначали позитивний вплив препаратів α -ліпоевої кислоти на перебіг захворювань печінки та цукрового діабету. Згодом були виявлені універсальні антиоксидантні властивості α -ліпоевої кислоти, після чого сфера її терапевтичного застосування суттєво розширилася.

Сьогодні найбільша кількість масштабних рандомізованих клінічних досліджень (РКД) із застосуванням α -ліпоевої кислоти стосується лікування діабетичної периферичної та вегетативної поліневропатії. Ці РКД продемонстрували здатність α -ліпоевої кислоти покращувати провідність нервових імпульсів, зменшувати больову симптоматику та неврологічний дефіцит, покращувати сон пацієнтів і якість їхнього життя.

Препарати α -ліпоевої кислоти широко використовуються в гастроентерології для лікування хронічних дифузних захворювань печінки (гепатити різної етіології, гепатози, цироз і фібрози). Доведено, що застосування α -ліпоевої кислоти в таких пацієнтів сприяє збільшенню запасів внутрішньоклітинного глутатіону, запобігає ураженню мітохондрій у процесі перекисного окислення ліпідів. Це дає змогу відновити рівновагу окисно-відновних процесів у гепатоцитах і знижує ушкоджувальну дію токсичних речовин.

Було отримано обнадійливі результати застосування α -ліпоевої кислоти в лікуванні атеросклерозу та запальних захворювань судин (Zhang W.J. et al., 2008). Зокрема, встановлено, що α -ліпоева кислота пригнічує утворення атеросклеротичних бляшок у середньому на 50%, сприяє суттєвому зниженню рівня холестерину ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності. На сьогодні цей препарат вважається ефективним засобом профілактики та лікування атеросклеротичних уражень судин. У неврологічній практиці α -ліпоеву кислоту застосовують для лікування ішемічних захворювань головного мозку (транзиторні ішемічні атаки, ішемічний інсульт) і розсіяного склерозу.

Наведена вище інформація вже давно відома, й, на перший погляд, до неї нічого додати. Однак останнім часом з'являється дедалі більше даних щодо активності ізомерів α -ліпоевої кислоти та схем її застосування, і саме про ці нові дані, котрі, поза сумнівом, корисно знати клініцисту, йтиметься в огляді.

Насамперед слід нагадати, що стандартні препарати α -ліпоевої кислоти являють собою рацемічну суміш двох оптичних ізомерів – R(+) і S(-). Саме така суміш ізомерів дістала узагальнену назву «тіктова кислота». У клітинах організму людини α -ліпоева кислота присутня лише у формі свого активного ізомеру – R(+)-енантіомеру. (До речі, це стосується й усіх рослинних і тваринних клітин.) Саме з ним пов'язані її основні біологічні ефекти. S(-)-ізомер α -ліпоевої кислоти є побічним продуктом її синтезу, котрий має певний антагоністичний вплив відносно R(+)-ізомеру.

Дослідники вважають, що системи транспорту α -ліпоевої кислоти в клітину (зокрема, натрійзалежна система транспорту та трансмембранний білок SLC5A6) також відповідають за всмоктування α -ліпоевої кислоти в кишечнику. При цьому R(+) і S(-) енантіомери конкурують за транспортні системи, тому можуть впливати на біодоступність і клінічну ефективність рацемічних сумішей α -ліпоевої кислоти (Zehnpfennig B. et al., 2015). У результаті абсолютна біодоступність рацемічної α -ліпоевої кислоти обмежується показником приблизно 30%.

На відміну від звичайної суміші, прийом лише R(+)-ізомеру α -ліпоевої кислоти виключає конкуренцію між ізомерами, тож біодоступність R(+)- α -ліпоевої кислоти є вищою порівняно з такою рацемічних сумішей. Доклінічні дослідження продемонстрували, що біодоступність R(+)- α -ліпоевої кислоти підвищується в разі призначення лише цієї форми порівняно з показниками

біодоступності при застосуванні рацемічних сумішей (Hermann R. et al., 1996).

Отже, природна форма α -ліпоевої кислоти (R(+)-ізомер) дає змогу досягти вищої терапевтичної концентрації при меншій дозі порівняно зі звичною сумішшю R(+) і S(-) ізомерів, тобто тіктовою кислотою.

Рекомендована доза тіктової кислоти при лікуванні діабетичної невропатії становить 600 мг, з яких на R(+) і S(-) ізомери α -ліпоевої кислоти припадає по 300 мг. На основі результатів доклінічних досліджень очікується, що фармакокінетичні характеристики R(+)- α -ліпоевої кислоти після застосування звичайного препарату тіктової кислоти в дозі 600 мг будуть подібними до результатів застосування R(+)- α -ліпоевої кислоти в дозі 200 мг.

Для перевірки цієї гіпотези J. Yoon і співавт. провели відкрите рандомізоване дослідження

в паралельних групах здорових добровольців чоловічої статі. Метою цього випробування було порівняти фармакокінетичні властивості та переносимість R(+)- і S(-)- α -ліпоевої кислоти після одноразового перорального застосування R(+)- α -ліпоевої кислоти з аналогічними показниками після прийому тіктової кислоти.

Учасники були розподілені методом рандомізації до однієї з 3 груп: R(+)- α -ліпоевої кислоти 200 мг або 300 мг і тіктової кислоти 600 мг. Після утримання від їжі протягом понад 10 год учасники приймали одноразову дозу тестового препарату, запиваючи його 240 мл води. Надалі їм заборонялося їсти й пити протягом 4 год після прийому препарату. Серійні відбори зразків крові для визначення концентрації R(+)- α -ліпоевої кислоти та S(-)- α -ліпоевої кислоти в плазмі крові проводили перед застосуванням препаратів

і через 0,08; 0,17; 0,25; 0,33; 0,5; 0,67; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6 і 8 год після цього.

Концентрації R(+)- та S(-)- α -ліпоевої кислоти в плазмі визначали за допомогою валідованої системи рідинної хроматографії. Максимальну концентрацію (C_{max}) і час для її досягнення (t_{max}) отримували шляхом безпосередньої перевірки індивідуальних профілів «концентрація – час». Площу під кривою «концентрація – час» від 0 до останнього показника концентрації, що піддається вимірюванню (AUC_{last}), обчислювали за допомогою лінійно-логіфімічного методу трапецій.

Співвідношення середнього геометричного (GMR) і пов'язаного з ним 90% довірчого інтервалу (ДІ) для R(+)- α -ліпоевої кислоти 200 мг і тіктової кислоти 600 мг та R(+)- α -ліпоевої кислоти 300 мг і тіктової кислоти 600 мг обчислювали для логарифмічно перетворених значень C_{max} й AUC_{last} із метою вивчення фармакокінетичних параметрів досліджуваних препаратів.

Фармакокінетичні характеристики після одноразового перорального застосування R(+)- α -ліпоевої кислоти 300 мг були подібними до відповідного показника після одноразового перорального прийому тіктової кислоти 600 мг. Показники t_{max} та $t_{1/2}$ були зіставними в усіх трьох групах. Показник C_{max} для 200 мг і 300 мг R(+)- α -ліпоевої кислоти та 600 мг тіктової кислоти становив 4186 ± 1956 , 6985 ± 3775 і 6498 ± 3575 мкг/л відповідно, а показник AUC_{last} – 1893 ± 759 , 3575 ± 1149 і 3790 ± 1623 мкг $\times$ год $^{-1}\times$ л $^{-1}$ відповідно (рис. 1).

Надалі було проведено оцінку й порівняння параметрів фармакокінетики в кожній групі. Співвідношення середнього геометричного та пов'язаного з ним 90% ДІ для R(+)- α -ліпоевої кислоти 200 мг відносно тіктової кислоти 600 мг для C_{max} та AUC_{last} становило 0,71 (0,43-1,15) і 0,51 (0,37-0,70) відповідно. Значення для R(+)- α -ліпоевої кислоти 300 мг і тіктової кислоти 600 мг дорівнювало 1,11 (0,68-1,80) і 0,97 (0,71-1,34) відповідно (рис. 2).

Отримані результати свідчать, що фармакокінетичні характеристики R(+)- α -ліпоевої кислоти після одноразового перорального застосування в дозі 300 мг подібні до показників, отриманих після одноразового перорального застосування тіктової кислоти в дозі 600 мг.

Висновки

- У природі – в рослинних, тваринних і людських клітинах – α -ліпоева кислота існує лише у формі R(+)-енантіомеру, і тільки R(+)-енантіомер чинить біологічну дію.

- Природна форма α -ліпоевої кислоти (R(+)-енантіомер) дає змогу досягти вищої терапевтичної концентрації при меншій дозі, ніж звичайна ліпоева кислота (рацемічна суміш R(+)- та S(-)-енантіомерів).

- На відміну від рацемічної суміші, застосування чистої R(+)- α -ліпоевої кислоти виключає конкуренцію між енантіомерами, що підвищує біодоступність.

- Для пацієнтів важливими перевагами R(+)- α -ліпоевої кислоти є менше медикаментозне навантаження, потенційно вища безпека та більша доступність терапії, що в довгостроковій перспективі покращить комплаєнс, а отже, й ефективність лікування.

- На сьогодні в Україні вже доступна перша пероральна форма R(+)-енантіомеру α -ліпоевої кислоти – саплемет Райт, капсули 300 мг, № 30. Спосіб і тривалість застосування, показання та протипоказання в цього саплементу такі самі, як у звичайної α -ліпоевої кислоти: приймати по 1 капсулі на добу натще за 30 хв до першого прийому їжі. Мінімальна тривалість курсу становить 2 міс.

Підготував В'ячеслав Килимчук

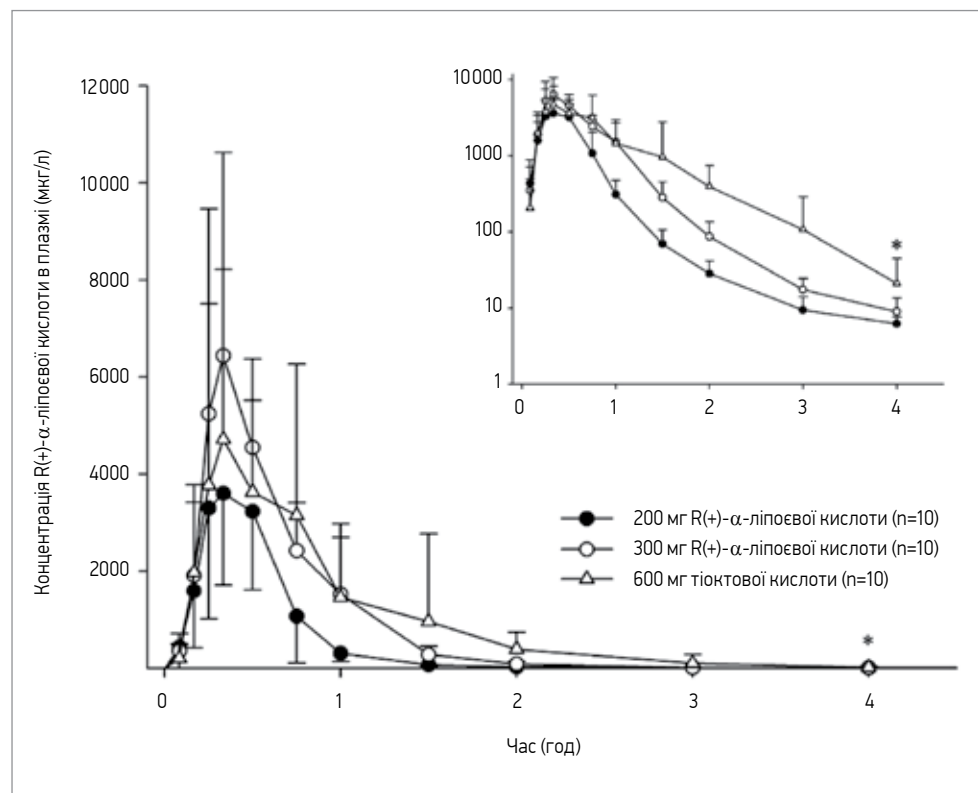


Рис. 1. Середнє значення площі під кривою «концентрація – час» після одноразового перорального застосування R(+)- α -ліпоевої кислоти в дозі 200 мг чи 300 мг або тіктової кислоти 600 мг

Показники на графіку відображені шляхом логарифмічно-лінійної моделі. Відрізками позначено стандартне відхилення.

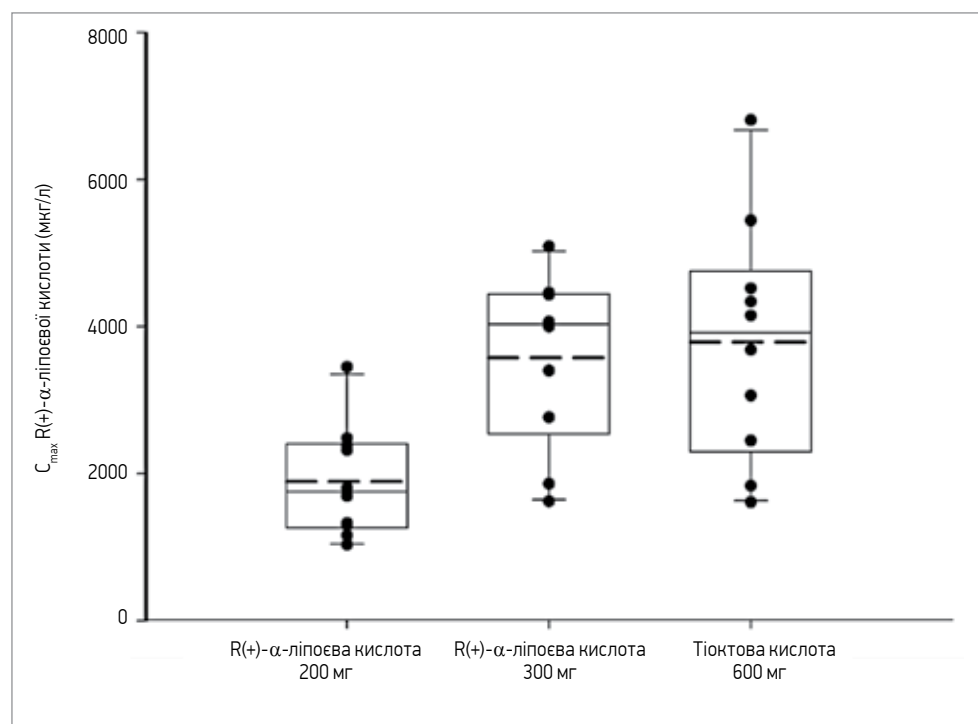


Рис. 2. Порівняння максимальної концентрації (C_{max} , верхня межа) та площі під кривою «концентрація – час» від 0 до останнього показника концентрації, що піддається вимірюванню (AUC_{last} , нижня межа), R(+)- α -ліпоевої кислоти після одноразового перорального застосування R(+)- α -ліпоевої кислоти в дозі 200 мг чи 300 мг або тіктової кислоти 600 мг

«Ящики» вказують інтерквартильний діапазон, «вуса» – 10-й і 90-й процентилі. Горизонтальні риси всередині «ящика» позначають медіану, довга пунктирна лінія – середнє значення.



Lviv
Medical
Center

Офтальмологічні ускладнення цукрового діабету

І.Я. Новицький, д.м.н., професор кафедри офтальмології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, головний лікар клініки «Окулюс», лікар-офтальмолог клініки «Львів Медікал Центр»;
І.Ю. Кірдей, лікар-офтальмолог клініки «Львів Медікал Центр»



І.Я. Новицький



І.Ю. Кірдей

Цукровий діабет (ЦД) є однією з медико-соціальних проблем у всьому світі. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, кількість хворих, які страждали на ЦД у 1980 році, становила 108 млн, а у 2014 році – 433 млн. Згідно з прогнозами експертів число пацієнтів, які хворіють на ЦД, подвоюється кожні 5 років. Наразі залишається актуальною проблема попередження та лікування ранніх і пізніх ускладнень діабету з боку органа зору, котрі суттєво погіршують якість життя та спричиняють незворотну втрату зору, а в деяких випадках і сліпоту. За статистикою, половина пацієнтів залишаються недіагностованими.

Найчастішими ускладненнями ЦД з боку органа зору є:

- діабетична ретинопатія (ДР);
- катаракта;
- глаукома.

ДР – це мікроангіопатія, що проявляється оклюзією дрібних судин та їх патологічною проникністю. Серед дорослих пацієнтів втрата зору внаслідок ДР виникає у 8-15% випадків. У хворих з інсулінозалежним ЦД через 5-7 років після початку захворювання клінічно значущі симптоми проявляються в 15-20% випадків, через 10 років – у 50-60%, а через 30 років практично в усіх пацієнтів. При інсулінонезалежному ЦД у зв'язку з пізньою діагностикою ДР виявляють у 15-30% випадків, через 10 років – у 50-70%, а через 30 років майже в 90% хворих.

Найважливішим фактором ризику ДР є гіперглікемія. Органом-мішенню в разі

ДР є ендотелій судин; спостерігається збільшення проникності стінок судин, унаслідок чого організм починає створювати нові, що є ламкими, а це зумовлює інтратретинальні крововиливи, крововиливи у склоподібне тіло, утворення холодних ексудатів. Саме ці процеси є початком захворювання.

ДР поділяється на такі стадії (табл. 1) (Kohner E., Porta M., 1991):

- непроліферативна чи фонова;
- препроліферативна – стадія клінічних провісників переходу захворювання в проліферативну форму;
- проліферативна – розповсюдження патологічних змін поверхнею сітківки чи за її межами.

Прояви хвороби

Підступність ЦД полягає в тому, що захворювання на ранніх стадіях може

Таблиця 1. Стадії ДР та її клінічні прояви

Стадія ДР	Клінічні прояви
Непроліферативна	Геморагії, мікроаневризми, ексудати, судинні аномалії за відсутності ішемічних зон і неоваскуляризації
Препроліферативна	Нааявність ішемічних зон за відсутності неоваскуляризації сітківки, чи ДЗН, чи кута передньої камери
Проліферативна	Неоваскуляризація сітківки, чи ДЗН, чи кута передньої камери. Проліферація сполучної тканини (гліоз 1-4 ступенів, вітрео-ретинальні тракції, відшарування сітківки)

Примітка: ДЗН – диск зорового нерва.

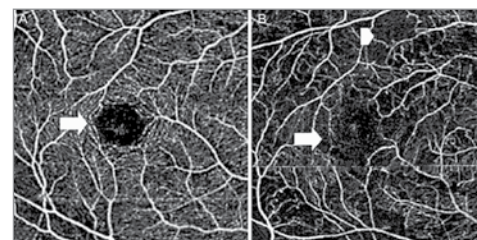


Рис. 2. ОКТ-ангіографія: норма, ФАЗ кругла, щільність судинного рисунка навколо ФАЗ збережена (А); макулярна ділянка пацієнта, хворого на ЦД: ФАЗ розширена, нерівномірні межі, поза ФАЗ – ділянки неперфузії (В)

Примітка: ФАЗ – фовеолярна аваскулярна зона.

Додатковою перевагою цього методу є можливість демонстрації пацієнту змін на очному дні. За допомогою такого фото можна побачити точкові крововиливи, спостерігати динаміку їх змін. Кількість крововиливів >20 в одному квадранті сітківки є показанням до виконання панретинальної лазерної коагуляції сітківки для зупинення прогресування хвороби (рис. 3, 4).

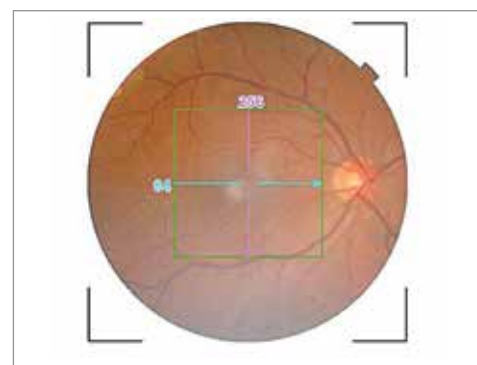


Рис. 3. Фото очного дна в нормі

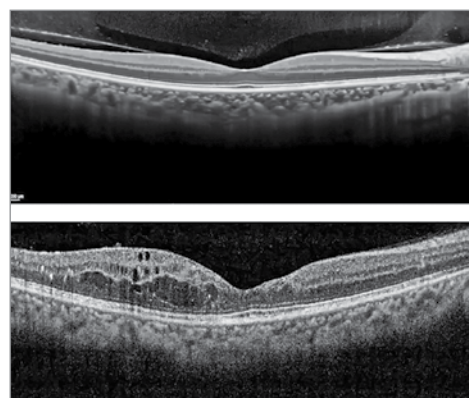


Рис. 1. ОКТ сітківки: норма та кістоподібний набряк у парамаккулярній ділянці

Революцією ОКТ-діагностики є ОКТ-ангіографія, що дає змогу діагностувати стан судин, ділянки неперфузії, а також розширення макулярної аваскулярної зони, котра виступає критерієм ішемії сітківки (рис. 2).

Ще одним методом діагностики ускладнень ЦД є фотографування очного дна за допомогою фундус-камери, що допомагає зрозуміти, які зміни наявні на очному дні, а також дає змогу проводити моніторинг захворювання.



Рис. 4. Фото очного дна з препроліферативною ДР, точковими крововиливами, холодними ексудатами

Для самостійного контролю змін власного зору хворі можуть використовувати сітку Амслера. Увагу слід звертати на рух ліній сітки, переривання чи викривлення котрих може вказати на ураження макули. У такому разі необхідно в найкоротші терміни звернутися до лікаря (рис. 5).

Слезавіт

ВІТАМІННО-МІНЕРАЛЬНИЙ
КОМПЛЕКС ДЛЯ ОЧЕЙ

З ЛЮТЕЇНОМ, ЗАЕКСАНТИНОМ ТА ЕКСТРАКТОМ ЧОРНИЦІ

Потужні природні
антиоксиданти –
комплексна підтримка
усіх структур ока!

- 👁 Під час інтенсивного росту дитини
- 👁 Для сповільнення темпів розвитку наростання вікових змін сітківки
- 👁 Як складова комплексної терапії під час відновлення після офтальмологічних операцій

WORLD MEDICINE
OPHTHALMICS

Тел.: (044) 495 25 30 | e-mail: info@wm-ophtalmics.com.ua

СЛЕЗАВІТ – комплексний препарат, що містить у собі найкращі природні антиоксиданти: лютеїн, зеаксантин та екстракт чорниці. Ці компоненти є важливими для здоров'я очей, оскільки вони захищають очі від окислювального стресу, який є основною причиною багатьох очних захворювань. **Лютеїн** та **зеаксантин** – це каротиноїди, які накопчуються в жовтій плямі очей та сітківці, де вони захищають від шкоди, спричиненої ультрафіолетовим світлом та вільними радикалами. **Екстракт чорниці** багатий на антоціани, які також мають сильні антиоксидантні властивості. Цей комплексний препарат допомагає зберегти здоров'я очей, покращити зорову функцію та запобігти розвитку багатьох очних захворювань, таких як катаракта, глаукома та макулярна дегенерация.

Екстракт чорниці / 60 мг	Лютеїн / 10 мг	Зеаксантин / 1 мг
Цинк оксид / 10 мг	Мідь сульфат / 1 мг	Хром / 50 мг
Селен / 25 мг		

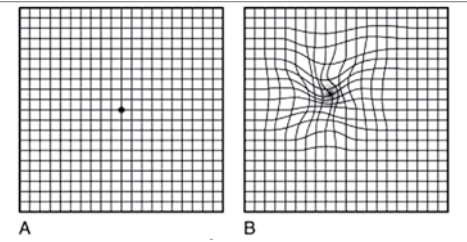


Рис. 5. Сітка Амслера та викривлення ліній у разі діабетичного набряку макули

Іншими тривожними скаргами в пацієнтів із ЦД є:

- раптове зниження гостроти зору – може бути симптомом гемофтальму (крововилив у склоподібне тіло);
- скарги на випадіння поля зору – одна з ознак відшарування сітківки, що є показанням для виконання хірургічного втручання.

Слід пам'ятати, що саме профілактика та рання діагностика діабету є запорукою уникнення ускладнень та їх прогресування.

Згідно з рекомендаціями Американської діабетичної асоціації (стандарт медичної допомоги при ЦД 2020 року) необхідно оптимізувати контроль глікемії, артеріального тиску та ліпідів сироватки крові, щоби зменшити ризик або сповільнити прогресування ДР.

Скринінг

Частота огляду хворих із ДР в офтальмолога залежить від стадії захворювання (табл. 2).

Таблиця 2. Рекомендована частота обстеження хворих із ДР офтальмологом	
Стадія	Частота огляду лікарем-офтальмологом
Немає ознак ДР, глікемія добре контрольована	1 раз на рік
Непроліферативна ДР без макулопатії	2 рази на рік
Непроліферативна ДР із макулопатією	3 рази на рік
Препроліферативна ДР	4 рази на рік
ДР будь-якої стадії в період вагітності	1 раз на 3 міс

Лікування

Непроліферативна ДР потребує спостереження та консервативного лікування. Необхідними заходами є відмова від куріння, уникнення ультрафіолетового випромінювання й застосування препаратів для покращення обмінних процесів у макулярній ділянці.

Одним із засобів лікування є вітамінно-мінеральний комплекс СлезеВіт, який містить у своєму складі лютеїн, зеаксантин та екстракт чорниці; саме ці складники є ключовими для покращення функціонування макулярної ділянки. При вживанні комплексу спостерігається збільшення щільності макулярного пігменту в здорових і хворих людей; це запобігає виникненню оксидантного стресу від впливу ультрафіолетового випромінювання. Також СлезеВіт містить селен, оксид цинку, сульфат міді та хром; уміст цих мікроелементів є важливим, оскільки вони беруть участь в обмінних процесах, допомагають контролювати апетит і потяг до солодкого, нормалізують вуглеводний обмін. Кратність прийому – 1 капсула 1 р/добу. Мінімальний курс триває 30 днів, у разі ДР уживання комплексу рекомендовано протягом 3 міс.

За наявності макулярного набряку рекомендовано інтраокулярне введення

анти-VEGF-терапії кількістю 5 навантажувальних доз за схемою: 1 введення 1 р/міс. Наступні введення проводять залежно від динаміки змін у сітківці.

На проліферативній стадії ДР утворюються проліферативні мембрани (розростання сполучної тканини), котрі спричиняють натягування сітківки, що супроводжується крововиливами в склоподібне тіло та тракційними відшаруваннями сітківки (рис. 6), унаслідок чого відбувається значне зниження гостроти зору, що в деяких випадках зумовлює сліпоту. Ця стадія потребує виконання хірургічного втручання; суть операції полягає у видаленні новоутворених мембран.

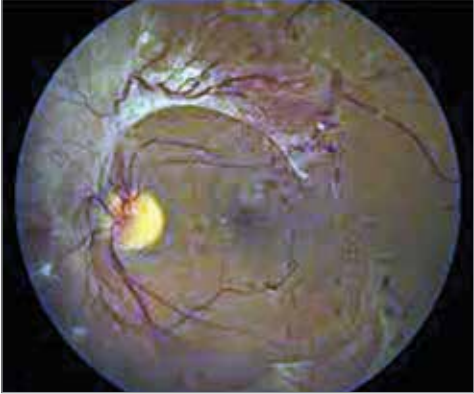


Рис. 6. Проліферативна мембрана та тракційне відшарування сітківки в разі ДР

Одним із тяжких ускладнень проліферативної ДР є вторинна неоваскулярна глаукома, що виникає в 41% пацієнтів і має ознаки як відкритокутової, так і закритокутової глаукоми. Цей тип глаукоми пов'язаний із ростом новоутворених судин у райдужці та куті передньої камери, що зумовлено ішемією сітківки, внаслідок чого відбувається виділення судинного ендотеліального фактора росту судин (VEGF). Факторами ризику є тривала декомпенсація діабету та тривалість захворювання ≈10-15 років.

Лікування цього типу глаукоми має бути швидким та радикальним, оскільки неоваскулярна глаукома характеризується значним підвищенням внутрішньоочного тиску, циклічними болями та швидким прогресуванням сліпоти в разі несвоєчасної терапії.

Лікувальні заходи при неоваскулярній глаукомі включають:

- гіпотензивні антиглаукомні препарати. За такого типу глаукоми частково чи повністю закривається кут передньої камери новоутвореними судинами. Варто зазначити, що застосування простагландинів є недоцільним, оскільки через сітку новоутворених судин увеосклеральний відтік є неможливим, а запалення, що є однією з ланок патогенезу, може посилитися. Використання β-адреноблокаторів та інгібіторів карбоангідрази є виправданим, оскільки механізм їхньої дії пов'язаний зі зменшенням секреції водянистої вологи. Одним із таких препаратів є Дорзамед (дорзоламід – інгібітор карбоангідрази), що має також нейтропротекторну дію. Кратність інстиляцій препарату – 1 крапля 2 р/день. Іншим антигіпертензивним засобом є Норматин (тимолол – β-адреноблокатор) із дозуванням 1 крапля 2 р/день;
- інтравітреальне введення анти-VEGF-препаратів. Препарати цієї групи пригнічують ріст новоутворених судин і сприяють зменшенню ішемії.

За неефективності медикаментозного лікування необхідним є (в найкоротші

терміни) виконання операції фільтрувального типу чи оперативне втручання з імплантацією дренажних систем (клапан Ahmed або Ex-Press).

Ще одним частим ускладненням ЦД є катаракта (помутніння кришталика). Її розвиток також зумовлює зниження гостроти зору. Більшість випадків прогресування цієї хвороби пов'язані з процесом старіння, проте ЦД спричиняє розвиток катаракти в більш ранньому віці.

Помутніння кришталика при ЦД

Кришталик не має судин, а його живлення здійснюється за рахунок вологи передньої камери. Якщо рівень цукру крові є некомпенсованим, то в передній камері він також буде вищим за норму. Водночас запускається процес перетворення глюкози на сорбітол, накопичення котрого створює гіперосмотичний ефект. Сорбітол спричиняє стрес ендоплазматичного ретикулу, а це зумовлює вивільнення вільних радикалів, білків і помутніння кришталика. У результаті цих процесів гідропічні волокна кришталика дегенерують і розвивається катаракта.

Катаракта на ранніх етапах свого розвитку може перебігати безсимптомно; її перші прояви – зниження гостроти

зору, сутінкового зору, погіршення відчуття контрастності кольорів.

Лікування катаракти

На ранніх стадіях можливе використання крапель для покращення метаболізму в кришталику, що зменшує швидкість прогресування катаракти. Одним із таких препаратів є Катаксол, адже в його складі присутній азапентацен, який зменшує порушення структури клітин волокон кришталика за рахунок активації протеолітичних ферментів у волозі передньої камери. Кратність інстиляцій – 1 крапля 3-5 р/добу.

Також слід пам'ятати про необхідність планових оглядів офтальмолога, уникнення ультрафіолетового випромінювання та включення до раціону продуктів, збагачених антиоксидантами та вітамінами. Можливий паралельний прийом вітамінно-мінеральних комплексів у таблетованому вигляді (СлезеВіт, World Medicine Ophthalmics).

Єдиний спосіб позбутися катаракти – оперативне лікування.

Золотим стандартом є ультразвукова факоемулсифікація; операція відбувається під місцевою анестезією, триває ≈15-20 хв, не потребує стаціонарного нагляду та є безшовною хірургією.

Раннє виявлення ускладнень ЦД із боку органа зору здебільшого залежить від усвідомлення пацієнтами важливості регулярного обстеження очей (навіть у разі відсутності симптомів). Хворих слід проінформувати про те, що в них можуть бути відсутні скарги з боку очей або вони можуть мати хороший зір навіть при вже наявному захворюванні.

Катаксол

Азапентацен 0,15 мг/мл 15 мл

краплі очні, розчин

УПОВІЛЬНЮЄ ДЕГЕНЕРАЦІЮ КРИШТАЛИКА

КАТАКСОЛ. Показання. Катаракта (вікова, травматична, вроджена, вторинна). **Протипоказання.** Реакції гіперчутливості до діючої речовини або до інших компонентів препарату. **Діти.** Ефективність та безпека застосування азапентацену дітям не встановлені. Препарат не рекомендується застосовувати цій групі пацієнтів. **Побічні реакції.** Наступні побічні реакції були виявлені під час застосування азапентацену. Частоту проявів побічних реакцій не можна оцінити з наявних даних. З боку органів зору: біль в очах, подразнення очей, підвищена сльозотеча, гіперемія очей. **Повідомлення про підозрювані побічні реакції:** Повідомлення про підозрювані побічні реакції, що виникли після реєстрації лікарського засобу, надзвичайно важливі. Це дає змогу постійно спостерігати за балансом користі/ризиків лікарського засобу. Працівників системи охорони здоров'я просить повідомити про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень. **Категорія відпуску:** За рецептом. **Виробник:** УОРПД МЕДИЦИН ПЛАН САН. ВЕ ПДЖ. А.Ш. Туреччина. **Заявник:** УОРПД МЕДИЦИН ПЛАН САН. ЗАТВЕРДЖЕНО Наказ МОЗ України №1925 від 30.08.2019 р. РП №УА/17621/01/01. Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

Тел.: +38 044 495 25 30 / info@wm-marketing.com.ua

Роль лікарів загального профілю в боротьбі з офтальмопатологією у хворих на цукровий діабет

Проблема поширеності цукрового діабету (ЦД) залишається актуальною, кількість хворих рік у рік зростає. Добре відомо, що основною небезпекою при ЦД є його ускладнення, зокрема діабетична ретинопатія (ДР) – порушення в сітківці ока клітинного метаболізму, ретинального кровотоку й функціонування ретинальних капілярів унаслідок структурних, фізіологічних і біохімічних змін, спричинених хронічним підвищенням рівня глюкози в крові.



ДР залишається одним із найчастіших проявів універсальної діабетичної мікроангіопатії, основною причиною сліпоти. На прохання нашого видання медичний директор ТОВ «Медичний центр «Інститут зору», лікар-офтальмолог вищої категорії, кандидат медичних наук Андрій Борисович Мішенін розповів про практичні аспекти моніторингу ураження органів зору при ЦД і необхідність протидіяти зростанню поширеності цих порушень.

Пропонуємо цей огляд у форматі «запитання – відповідь».

Наскільки актуальна для України проблема діабетичних уражень органа зору?

Поширеність ЦД у світі продовжує зростати, внаслідок чого збільшується й кількість пов'язаних із ним ускладнень, у т. ч. ДР. Чисельність хворих на діабет зросла зі 108 млн (у 1980 році) до 422 млн (у 2014 році); глобальна його поширеність серед людей віком понад 18 років підвищилася з 4,7% (у 1980 році) до 8,5% (у 2014 році). Понад 1 млн осіб в Україні хворіють на ЦД. За оцінками, у 2016 році 1,6 млн випадків смерті були безпосередньо спричинені ЦД, іще 2,2 млн (у 2012 році) – зумовлені високим умістом глюкози в крові. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), діабет посідав 7-ме місце серед причин смерті у 2016 році (рис.).



Рис. Структура причин смерті в Україні (ВООЗ, 2016)

Діабет є однією з основних причин сліпоти, ниркової недостатності, інфарктів, інсультів й ампутацій нижніх кінцівок. У понад третини хворих на ЦД на певному етапі життя розвивається патологія очей, зокрема ДР, а понад 93 млн людей мають ту чи іншу форму ураження очей, зумовлену ЦД.

У якому віці найчастіше виникають офтальмологічні ускладнення ЦД? Чи існує гендерна розбіжність?

У розвитку ДР значну роль відіграють вік, коли встановлено діагноз ЦД, і тривалість захворювання від його початку. Так, серед пацієнтів із початком ЦД у віці до 30 років частота ДР через 10-12 років зростає до 50% і підвищується до більш ніж 75% через 20 років. У випадках, коли ЦД діагностують у більш зрілому віці, ДР може розвинути значно швидше та діагностується в 75-80% хворих уже після 7-8 років захворювання. ДР частіше діагностують через перших 5 років після встановлення діагнозу ЦД і переважно після досягнення пубертатного віку, при ЦД 1 та 2 типу – у середньому в 40% і 20% хворих відповідно.

Частка ДР серед хворих жінок і чоловіків становить 60% і 40% відповідно; жінки частіше хворіють і мають більше факторів ризику розвитку захворювання. Жінки з діабетом, які планують вагітність, повинні проходити повне офтальмологічне обстеження й отримати консультацію щодо ризику розвитку та/або прогресування ДР. Жінок із діабетом, які завагітніли, слід обстежити в першому триместрі та постійно спостерігати впродовж року після пологів. Жінки, в яких розвивається гестаційний діабет, не мають підвищеного ризику розвитку ДР, тому не потребують такого офтальмологічного обстеження та моніторингу.

Прогресування ДР спостерігається в 16-85% жінок із діабетом, які завагітніли.

Наскільки в пацієнтів із ЦД підвищений ризик розвитку офтальмологічної патології порівняно із загальною популяцією?

За відсутності своєчасної й адекватної терапії майже в третині пацієнтів із ДР і клінічно значущим макулярним набряком протягом 3 років виникає значна втрата центрального зору, а пізніше може розвинути й повна сліпота. Поширеність ДР зростає з тривалістю діабету. Додаткові фактори ризику включають менший ступінь глікемічного контролю, тип діабету (для 1 типу ризик більший, аніж для 2 типу) та наявність пов'язаних із цим станів, як-от гіпертензія, куріння, нефропатія, дисліпідемія та вагітність. Сьогодні ДР – це основна причина сліпоти в дорослих людей працездатного віку в багатьох країнах; також вона є третьою за частотою серед причин зниження зору в осіб віком понад 65 років (після вікової макулодистрофії та глаукоми). Підраховано, що ризик сліпоти в пацієнтів із ЦД приблизно в 30 разів вищий, аніж у людей такого самого віку без діабету. Через сліпоту чи втрату центрального зору хворий випадає із соціального життя, втрачає здатність упізнавати людей, читати, обслуговувати себе, тобто якість життя суттєво знижується, тому очевидно, що проблема ДР заслуговує пильної уваги з боку не лише офтальмологів, а й ендокринологів і лікарів загальної практики. У багатьох пацієнтів виникає враження, що ДР не розвинеться, якщо підтримувати хороший рівень глікемії. Практика доводить, що навіть хороший глікемічний контроль не гарантує уникнення розвитку ДР і не виключає необхідності регулярного її скринінгу.

Чи проводиться в Україні скринінг діабетичних уражень органа зору серед пацієнтів із ЦД із метою раннього виявлення?

Усі хворі на ЦД перебувають у групі високого ризику втрати зору. Контроль рівня глікемії та ліпідемії, а також артеріального тиску дає змогу знизити ризик діабетичного ураження очей і сліпоти, а також підвищити тривалість життя. Вчасно розпочате лікування майже в усіх випадках допомагає зберегти зір людям із ЦД, тому важливо проводити регулярне обстеження очей. Скринінг має починатися з первинної ланки охорони здоров'я (табл.). У світі недостатня кількість офтальмологів, тому вони не мають змоги проводити скринінгові обстеження очей усім, хто має ризик офтальмопатології. Скринінг ДР має стати невід'ємною частиною безперервного процесу надання пацієнтам із ЦД первинної медичної допомоги з налагодженим механізмом маршрутизації в разі необхідності подальшої діагностики та лікування.

Скринінг може проводити будь-який навчений співробітник. Здебільшого непрактично та неефективно направляти всіх пацієнтів із ЦД на диспансерний нагляд до таких вузьких спеціалістів, як офтальмолог і ретинолог. Обстеження сітківки на наявність ДР і визначення її тяжкості може проводити будь-яка людина (навіть без медичної кваліфікації), навчена офтальмоскопії чи фотографуванню сітківки ока. У медичних установах первинної ланки охорони здоров'я, де немає спеціалізованих кабінетів/відділень, обстеження очей на виявлення ДР можна проводити за допомогою фокус-камери (пристрій для фотографування сітківки). Для отримання знімків сітківки потрібна спеціальна цифрова камера. За відсутності суттєвих зорових розладів спеціалісти рекомендують перевіряти гостроту зору та стан сітківки.

Таблиця. Доступні методики обстеження хворих на ЦД на рівні первинної ланки (ВООЗ, 2016)

Базові технології в закладах первинної медико-санітарної допомоги
Вимірювання рівня глюкози
Оральний тест на толерантність до глюкози
Вимірювання концентрації глікованого гемоглобіну крові
Обстеження очного дна
Сприйняття вібрації стопи за допомогою камертона
Доплерографія судин стопи
Аналіз кетонів і глюкози в сечі за допомогою тест-смужок

За даними ВООЗ, станом на 2016 рік в Україні не проводилися скринінгові обстеження для виявлення ЦД, разом із тим на сьогодні ведеться реєстр хворих на ЦД, розроблено національні протоколи, стандарти лікування повністю відповідають міжнародним.

Які сучасні методи профілактики та лікування ДР і діабетичної катаракти?

На сьогодні для лікування ДР використовуються медикаментозні, лазерні та хірургічні методи. Можливості консервативної терапії ДР усе ще досить обмежені, вони або чинять симптоматичну дію, або спрямовані на гальмування патологічного процесу в тканинах. Патогенетично обґрунтоване медикаментозне лікування включає такі групи препаратів, як антиоксиданти, реокоректори, нейропротектори тощо, але не є достатньо ефективним.

Як золотий стандарт лікування діабетичного ураження розглядається інтравітреальна анти-VEGF-терапія (інгібітори фактора росту ендотелію судин) у комбінації з лазерною коагуляцією сітківки чи вітреоретинальними втручаннями. Вибір анти-VEGF-препарату ретинологом для окремого пацієнта ґрунтується на декількох чинниках, включаючи вихідну гостроту зору, анатомічні характеристики, офтальмологічний анамнез, плановане майбутнє лікування інших аспектів ДР. Досить складними моментами є висока вартість анти-VEGF-препаратів і необхідність повторних ін'єкцій. На сьогодні лазерна коагуляція сітківки – радикальний і в багатьох випадках незамінний метод лікування ДР, якщо застосовується відповідно до показань.

Чи можливо окреслити межі компетенції лікаря загального профілю у веденні пацієнтів із діабетичним ураженням органа зору? В якій ситуації сімейний лікар може самостійно вести таких пацієнтів, а коли необхідно залучати вузького спеціаліста?

ДР може спричинити сліпоту, але в більшості випадків повної втрати зору можливо запобігти. Ураження сітківки на початкових стадіях часто мають безсимптомний перебіг і лише регулярні обстеження очного дна дають змогу оцінити її стан і своєчасно вжити відповідних заходів. Адекватне ведення ЦД і виявлення патології очей на ранніх стадіях дають змогу загальмувати розвиток тяжких інвалідизувальних порушень зору та сліпоти. Отже, для досягнення цієї мети необхідні оптимізація системних факторів (рівень цукру в крові, артеріального тиску тощо), регулярне обстеження органа зору та своєчасне направлення пацієнтів для подальшого лікування. Лікарі первинної ланки охорони здоров'я відіграють ключову роль на всіх етапах догляду за очима та збереження їхнього здоров'я, забезпечуючи ранню діагностику діабетичних уражень і подальше ведення таких пацієнтів. Сімейні лікарі та терапевти можуть проводити скринінг і навчання хворих. За таких умов вузькі спеціалісти, чисельність яких обмежена, отримують можливість зосередитися на лікуванні, а не на обстеженні пацієнтів.

Для збереження здоров'я очей у хворих на ЦД спеціалісти мають прагнути досягти таких цілей:

- оптимізувати контроль рівня глюкози та ліпідів у крові, артеріального тиску, що дає змогу загальмувати прогресування ДР;
- забезпечити регулярний огляд очного дна, а за потреби своєчасно розпочати лікування;
- навчити людей із ЦД принципам його контролю й догляду за очима.

Ефективні стратегії, спрямовані на зниження та стабілізацію зору, що погіршується, включають такі основні компоненти: соціальна підтримка, раціональне харчування, терапія основного захворювання (ЦД), медичне обстеження та лікування.

Рішення щодо терапевтичних заходів лікар і хворий на ЦД мають приймати спільно. Своєчасне направлення пацієнта з виявленою ДР до офтальмолога для початку лікування із застосуванням лазерної фотокоагуляції та/або інтравітреальних ін'єкцій дає змогу запобігти сліпоті, стабілізувати зір (а в деяких випадках навіть покращити його), якщо лікування було розпочато на ранній стадії.

Для чого було створено Медичний центр «Інститут зору» та які можливості він пропонує пацієнтам?

Одним з основних завдань нашого центру є організація максимально повного процесу діагностики, медикаментозної, хірургічної та лазерної реабілітації пацієнтів, які мають захворювання органа зору на тлі загальної ендокринної патології.

Використання новітньої апаратури, наявність висококласних кваліфікованих фахівців у поєднанні з комплексною командною роботою офтальмологічної й ендокринологічної служб дають змогу забезпечити високу ефективність лікування як метаболічних патологій, так і зумовленого ними вторинного ураження органа зору.

В Інституті зору пацієнти мають можливість скористатися послугами не тільки фахівців-ендокринологів, а й офтальмологів, які безпосередньо займаються проблемами ДР, ендокринної офтальмопатії, макулодистрофії, катаракти, глаукоми, причому не тільки в практичній площині, а й у науковому аспекті.

Підготувала Тетяна Олійник

Порушення коагуляції та тромбоз у пацієнтів із COVID-19

Здебільшого коронавірусна хвороба – 2019 (COVID-19) зумовлює інфекційне ураження дихальних шляхів. Однак у частини пацієнтів захворювання прогресує та має тяжкий перебіг, що характеризується лихоманкою, стійкою до протизапальної терапії, гострим ушкодженням легень із розвитком гострого респіраторного дистрес-синдрому, шоківим станом і мультиорганною дисфункцією, котра асоціюється зі значним ризиком смерті [1]. У багатьох пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 присутні порушення коагуляції, що імітують інші системні коагулопатії, пов'язані з тяжкими інфекціями, такі як синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ-синдром) або тромботична мікроангіопатія, але COVID-19 має відмінні риси [2].

Коагулопатія у хворих на COVID-19 асоціюється з підвищеним ризиком летального наслідку [3]. Крім того, актуальність цієї проблеми зумовлена тим, що венозні й артеріальні тромбоемболічні ускладнення в пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 часто залишаються не діагностованими [4, 5]. У цьому огляді підсумовано характеристики COVID-19-асоційованої коагулопатії, результати досліджень коагулограм інфікованих пацієнтів, особливості прогностичного статусу та частоту тромбоемболічних ускладнень, а також представлено терапевтичні заходи, потенційно ефективні для лікування відповідних станів.

Найтипівішими знахідками в пацієнтів із COVID-19 є підвищення концентрації D-димеру, відносно помірне зниження кількості тромбоцитів і зростання протромбінового часу. Так, у дослідженні [6], проведеному в Китаї із залученням 1099 пацієнтів із COVID-19, зростання рівня D-димеру ($>0,5$ мг/л) спостерігалось в 260 (46%) із 560 учасників. Інше китайське обсерваційне дослідження [3] за участю 183 хворих на COVID-19 виявило, що в пацієнтів, які не вижили, середній рівень D-димеру становив 2,12 мг/л (діапазон – 0,77-5,27) порівняно з 0,61 мг/л (діапазон – 0,35-1,29) серед тих, хто вижив. Окрім того, за результатами випробування [7], в пацієнтів, які потребували лікування у відділенні реанімації й інтенсивної терапії (BPIIT), відзначалися значимо вищі середні показники концентрації D-димеру (2,4 мг/л, інтерквартильний розмах (ІКР) – 0,6-14,4), ніж у хворих, які не потребували терапії у BPIIT (0,5 мг/л, ІКР – 0,3-0,8). Автори ще одного дослідження [8] відзначили, що рівень D-димеру >1 мг/л при надходженні збільшував ризик смерті у 18 разів (95% довірчий інтервал 2,6-128,6; $p=0,0033$).

Цікавим також виявився той факт, що в пацієнтів, які померли внаслідок тяжкого перебігу COVID-19, попередньо відзначалося помірне зростання показника протромбінового часу (15,6 с, діапазон – 14,4-16,3) порівняно з тими, хто вижив (13,6 с, діапазон – 13,0-14,3) [3]. Однак такі зміни можуть залишитися невиявленими, якщо показник протромбінового часу надати як міжнародне нормалізоване відношення.

Варто звернути увагу на результати досліджень [6, 7], які виявили, що в 5% зі всіх госпіталізованих хворих на COVID-19 кількість тромбоцитів на момент надходження була меншою за 100×10^9 /л. Натомість помірна тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів $<150 \times 10^9$ /л) спостерігалася в 70-95% випадків тяжкого перебігу COVID-19. Незважаючи на це, деякі автори не вважають тромбоцитопенію важливим предиктором прогресування та несприятливого перебігу COVID-19 [5, 7].

Встановлено, що концентрація фібриногену на рівні верхньої межі норми, ймовірно, є одним із проявів гострофазової відповіді при COVID-19. Утім, у великій кількості інфікованих пацієнтів незадовго до їхньої смерті спостерігалось раптове зниження цього показника до рівня $<1,0$ г/л [3]. Окрім того, концентрація антитромбіну в плазмі крові у хворих, які не вижили, була значно нижчою порівняно з тими, хто залишився живим (84% від належної в тих, хто не вижив, проти 91% від належної в тих, які вижили). Проте зниження цього показника до $<80\%$ від належного спостерігається вкрай рідко [3].

Деякі автори зазначають, що наявність тромбоцитопенії в комплексі з подовженням протромбіновим часом і підвищеним рівнем D-димеру може свідчити про розвиток ДВЗ-синдрому крові. Проте такий патерн істотно відрізняється від ДВЗ, асоційованого із сепсисом [2]. Так, тромбоцитопенія при сепсисі зазвичай є вираженішою; натомість рівні D-димеру не досягають високих значень порівняно з такими в пацієнтів, які інфіковані SARS-CoV-2. Крім того, згідно зі шкалою діагностики ДВЗ Міжнародного товариства з вивчення тромбозу та гемостазу, більшість хворих на COVID-19 не будуть класифіковані як пацієнти з ДВЗ-синдромом [2, 3].

До інших лабораторних відхилень, які трапляються в пацієнтів із COVID-19 і можуть мати стосунок до коагулопатії, належать підвищений рівень лактатдегідрогенази й (у деяких хворих) істотно висока концентрація феритину, що

нагадує таку в разі тромботичної мікроангіопатії [8]. При посмертному дослідженні пацієнтів із COVID-19 виявляють типові тромботичні маси в дрібних судинах легень й інших органів, при цьому ознак гемолізу чи наявності шизоцитів у мазках крові немає. До того ж фіксується значно вища кількість тромбоцитів порівняно з відповідним показником у хворих на тромботичну мікроангіопатію.

Зібрані дані свідчать про те, що коагулопатія, розвиток якої пов'язаний із COVID-19, – це поєднання слабо вираженого ДВЗ-синдрому та локальної легеневої тромботичної мікроангіопатії, що може мати суттєвий вплив на органну дисфункцію в найтяжчих пацієнтів.

У хворих із тяжкою формою COVID-19 може також спостерігатися підвищення концентрації прозапальних цитокінів, як-от фактора некрозу пухлини (TNF), і деяких інтерлейкінів (ІЛ-1 та ІЛ-6) [7]. Відомо, що ІЛ-6 властиво зумовлювати експресію тканинного фактора, розміщеного на поверхні моноклеарних клітин, що надалі ініціює активацію коагуляції й утворення тромбіну. Натомість TNF й ІЛ-1 є основними медіаторами, здатними пригнічувати ендogenous антикоагуляційні механізми. Так, у субпопуляції найтяжчих пацієнтів із COVID-19 можуть спостерігатися розвиток так званого цитокінового шторму, що характеризується зростанням рівнів прозапальних цитокінів і хемокинів [9].

Перебіг коронавірусних інфекцій також пов'язують зі значною активацією фібринолітичної системи, зокрема встановлено, що в пацієнтів, інфікованих коронавірусом SARS-CoV-1, плазмові концентрації тканинного активатора плазміногену (tPA) були більш ніж у 6 разів вищими, ніж у хворих без інфекції. Наявність високої концентрації D-димеру та продуктів деградації фібрину в пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 може бути пояснена розвитком індукованого запаленням ушкодження ендотелію, котре, своєю чергою, спричиняє масивний викид активаторів плазміногену.

Відомо, що виникнення тромботичної мікроангіопатії зазвичай пов'язане з появою в плазмі крові ультравеликих мультімерів фактора фон Вільлебранда (ULvWF), що зумовлює патологічно посилену взаємодію між тромбоцитами та судинною стінкою. Зазвичай ULvWF викидаються з ушкоджених ендотеліальних клітин і в нормальних умовах розкладаються за допомогою плазмової металопротейнази ADAMTS 13 (дизінтегрин і металопротеаза з повторами тромбоспину типу 1, член 13). Дефіцит останньої може спостерігатися на тлі багатьох тяжких запальних процесів, зумовлених системними інфекціями, проте поки що відсутні дані щодо концентрації ADAMTS 13 у тяжких хворих на COVID-19.

Коагулопатія, асоційована з COVID-19, свідчить про наявність у таких пацієнтів стану гіперкоагуляції, що безпосередньо збільшує ризик тромбоемболічних ускладнень. До інших факторів, які підвищують ризик тромбозу, належать іммобілізація й ушкодження судин. Наразі існують поодинокі повідомлення про розвиток тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) у хворих на COVID-19, а це дає змогу припустити наявність диспропорційно високого ризику венозних тромбоемболічних ускладнень і, можливо, артеріальних тромбозів у таких пацієнтів. Результати початкових когортних досліджень свідчать про те, що розповсюдженість тромбоемболій серед хворих на COVID-19 становить 35-45% [10]. Окрім того, деякі автори припускають роль легеневої емболії як однієї з причин швидкого погіршення легеневої функції [10]. Утім, на практиці далеко не завжди є можливість проведення адекватної об'єктивної діагностики (наприклад, КТ-ангіографії) цих патологічних станів.

Окремо варто звернути увагу на результати одного з ретроспективних досліджень [4], яке включало 449 пацієнтів, госпіталізованих із тяжкою формою COVID-19. У підгрупі хворих із тяжким перебігом COVID-19, які відповідали критеріям сепсис-індукованої коагулопатії (≥ 4 бали за шкалою SIC) або мали підвищені рівні D-димеру (в 6 разів вище за верхню межу норми), було виявлено, що рівень 28-денної смертності був нижчим у тих хворих, які отримували низькомолекулярний гепарин (НМГ)

протягом ≥ 7 днів, порівняно з тими, кому тромбопрофілактику не проводили (40 (40%) із 99 пацієнтів проти 224 (64%) із 350 хворих; $p=0,029$). Однак, на думку авторів, дані цього дослідження слід інтерпретувати з обережністю, оскільки призначення НМГ не було рандомним, а висновки були зроблені на основі множинного ретроспективного та підгрупового аналізу. Отже, щоб установити ефективність профілактичної антикоагулянтної терапії в пацієнтів із COVID-19, необхідно провести додаткові проспективні рандомізовані контрольовані випробування.

На основі наявних даних моніторинг коагулопатії в пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 рекомендовано здійснювати за допомогою визначення протромбінового часу, кількості тромбоцитів і рівня D-димеру кожні 2-3 дні (табл.) [5]. Деякі автори припускають користь застосування профілактичних доз НМГ із метою профілактики венозних тромбоемболій у хворих, які перебувають у критичному стані. Гіперкоагуляційний стан і потенційно підвищений ризик тромбозів у пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 зумовлюють необхідність призначення профілактичної терапії НМГ усім госпіталізованим хворим (за відсутності медичних протипоказань). Окрім того, хворі з тяжким перебігом COVID-19 можуть потребувати застосування антикоагулянтів у вищих дозах (не так, як зазвичай).

Таблиця. Ведення коагулопатії в пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19

Діагностичний підхід
Періодичне (кожні 2-3 дні) визначення: • рівнів D-димеру; • протромбінового часу; • кількості тромбоцитів
Терапевтичне ведення
• Підшкірне введення НМГ усім госпіталізованим пацієнтам • Зважати на можливість розвитку тромбоемболічних ускладнень у хворих із раптовим розвитком декомпенсованої гострої дихальної недостатності та високими концентраціями D-димеру: ✓ виконати КТ-ангіографію або УЗД вен нижніх кінцівок; ✓ у разі неможливості проведення діагностичного обстеження та за відсутності факторів ризику кровотечі розглянути питання щодо антикоагулянтної терапії в лікувальних дозах. • Інші втручання (плазмаферез або призначення інших антикоагулянтів чи протизапальних препаратів) є експериментальними та можуть здійснюватися лише в рамках клінічних досліджень

У ситуації, коли препарати НМГ є недоступними, можна призначити нефракціонований гепарин, хоча в такому разі виникне потреба в частому його введенні. Як альтернативу пропонують також застосування фондапаринуксу, проте поки що невідомо, чи має цей препарат постульовані протизапальні ефекти гепарину.

При проведенні диференційної діагностики в пацієнтів із високими концентраціями D-димеру та раптовою декомпенсованою гострою дихальною недостатністю обов'язково варто врахувати ймовірність ТЕЛА, при цьому такий діагноз має бути підтверджений візуалізаційними методами дослідження, що може спричинити деякі труднощі в клінічно нестабільних хворих. Як альтернативу можна виконати УЗД вен нижніх кінцівок, що може бути корисним для діагностики тромбозів вен нижніх кінцівок, які характерні для пацієнтів із ТЕЛА. У разі суттєвої підозри щодо наявності ТЕЛА та за неможливості проведення діагностики з метою підтвердження легеневого тромбозу слід розпочати антикоагулянтну терапію в середніх терапевтичних дозах, зокрема за відсутності факторів ризику кровотечі чи наявності інших протипоказань до застосування антикоагулянтів. До того ж варто зазначити, що частота геморагічних ускладнень у пацієнтів із COVID-19 є низькою навіть за наявності тяжких порушень коагуляції [4].

Застосування інших методів антикоагулянтної терапії в пацієнтів із COVID-19 рекомендувати поки що не варто, адже ефективність такого лікування досі систематично не вивчалася, хоча проведення плазмаферезу може бути корисним для лікування тромботичної мікроангіопатії, оскільки здатне забезпечити компенсацію деяких втрачених речовин (наприклад, ADAMTS 13 або білків системи комплементу) та видалення надмірної кількості медіаторів запалення. Проте обмежена кількість даних зумовлює потребу подальшого вивчення ефективності цієї терапевтичної методики в таких хворих.

Список літератури знаходиться в редакції.

Levi M., Thachil J., Iba L., Levy J. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol.* 2020; published online May 11, 2020. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30145-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30145-9).

Переклала з англ. **Лілія Нестеровська**

Роль препаратів цинку в профілактиці та лікуванні COVID-19

Цинк – незамінний мікроелемент, залучений у різноманітні біологічні процеси як кофактор, сигнальна молекула чи структурний елемент. Він бере участь у метаболізмі вуглеводів і ліпідів, функціонуванні репродуктивної, кардіоваскулярної та нервової систем, процесах регенерації шкіри, рості нігтів і волосся. Крім того, цинк впливає практично на всі ланки імунної системи, завдяки чому його розглядають як перспективний засіб профілактики та лікування коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19).

Чим небезпечний дефіцит цинку?

Дефіцит цинку є дуже поширеною проблемою: цей стан присутній у 17% світової популяції. Найуразливішими групами щодо розвитку дефіциту цинку та пов'язаних із цим ускладнень є діти, вагітні, люди похилого віку, пацієнти з певними патологічними станами (цирозом печінки, запальними захворюваннями кишечника тощо), а також особи, котрі нерационально харчуються чи дотримуються вегетаріанської/веганської дієти.

В умовах дефіциту цинку збільшується чутливість організму до мікробних патогенів та їхніх токсинів, порушується абсорбція води й електролітів у шлунково-кишковому тракті, підвищується продукція запальних цитокінів, що погіршує наслідки багатьох метаболічних, нейродегенеративних та інфекційних захворювань. Доведено зв'язок дефіциту цинку з підвищеним ризиком розвитку та тяжчим перебігом синдрому набутого імунodefіциту, кору, малярії, туберкульозу, гострих респіраторних вірусних інфекцій і пневмонії.

Дефіцит цинку асоціюється зі зменшенням продукції антитіл і порушенням функції вродженої імунної системи (низькою активністю натуральних кілерів). Він також призводить до атрофії та дисфункції тимуса, лімфопенії та дефективних клітинно- й антитілоопосередкованих відповідей, що, своєю чергою, збільшує частоту та тривалість інфекцій. Окрім того, дефіцит цинку опосередковано зменшує сироваткові рівні активного тимуліну – цинкозалежного непептидного гормону, що регулює диференціацію незрілих Т-клітин у тимусі та функцію зрілих периферичних Т-клітин.

З іншого боку, цинк може впливати на передачу сигналів моноцитами та зв'язування LFA-1 (асоційованого з лімфоцитарною функцією антигену-1) з ICAM-1 (молекулою міжклітинної адгезії-1), що вчасно пригнічує запальну відповідь. Тому дефіцит цинку може призводити до надмірної запальної реакції й так званого цитокінового шторму, котрий вважають головною причиною розвитку тяжкого гострого респіраторного синдрому при COVID-19.

Противірусна імунна відповідь і роль іонів цинку

Іони цинку (Zn^{2+}) беруть участь у нормальному розвитку, диференціюванні та функціонуванні імунних клітин і є критично важливими для адекватної вродженої та набутої противірусної відповіді.

В експериментах *in vitro* й *ex vivo* продемонстровано, що цинк індукуює продукцію інтерферонів а

та у і може посилювати противірусну активність останнього. У дослідженнях за участю здорових добровольців призначення препаратів цинку поряд із вищезазначеними ефектами супроводжувалося зменшенням продукції фактора некрозу пухлини (TNF) та інтерлейкіну-1 β . Цинк підвищує стійкість клітин до апоптозу шляхом інгібування каспаз 3, 6, 9 і підвищення співвідношення Bcl-2/Bax, і цей антиапоптотичний ефект на периферичному та тимусному рівнях збільшує кількість Т-хелперів. Іони цинку пригнічують транскрипційний рух білків плазми, що зменшує локальний набряк, запалення, ексудацію та секрецію слизу. Зрештою, цинк стабілізує й захищає клітинні мембрани, завдяки чому може запобігати потраплянню вірусу в клітину.

Противірусні ефекти цинку також реалізуються за допомогою металотіонінів – родини низькомолекулярних багатих на цистеїн білків, однією з функцій яких є зберігання та транспортування Zn^{2+} . Встановлено, що гіперекспресія металотіонінів пригнічує реплікацію багатьох видів вірусів.

Ефективність додаткового призначення цинку при вірусних інфекціях

У разі дефіциту цинку додаткове призначення цинку в адекватних терапевтичних дозах може відновлювати виснажену імунну функцію чи покращувати активність нормальних імунних клітин. Окрім того, цинк може діяти синергічно зі стандартними противірусними препаратами.

У пацієнтів із вірусним гепатитом С прийом цинку зменшував запалення в печінці, посилював відповідь на противірусну терапію, ефективно пригнічував продукцію вірусних онкогенних білків E6 та E7, сприяв відновленню функції пухлинних супресорів p53 та pRb. У лікуванні хронічної HCV-інфекції цинк у комбінації з інтерфероном α був ефективнішим порівняно з лише інтерфероном α . Лікування цинком вважають найефективнішою системною терапією вірусних папілом. У рандомізованому дослідженні було продемонстровано, що в дітей із дефіцитом призначення Zn зменшує тривалість епізодів діареї та частоту невдач лікування чи смерті на 42%. Додавання Zn до антиретровірусної терапії в пацієнтів із ВІЛ значно підвищувало кількість CD4+ Т-клітин порівняно з контролем.

Потенційна роль цинку при COVID-19

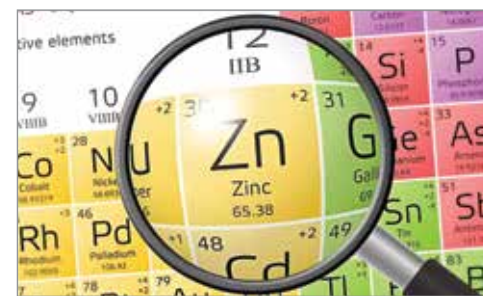
На сьогодні описано декілька механізмів, за допомогою яких цинк може запобігати інфікуванню та полегшувати перебіг коронавірусних інфекцій.

Відомо, що іони Zn^{2+} пригнічують активність РНК-полімерази коронавірусу SARS-CoV, що зменшує його реплікацію. На підставі цього препарати цинку можуть розглядатись як специфічне лікування COVID-19. Хлорохін, який пропонувався як засіб терапії COVID-19 (але потім від нього відмовилися через побічні ефекти), насправді є іонофором цинку, тобто підвищує надходження Zn^{2+} у клітину. Отже, зростання внутрішньоклітинної концентрації іонів цинку під дією хлорохіну може опосередковувати його противірусний ефект проти SARS-CoV-2. Із цього погляду призначення препаратів цинку може мати подібну до застосування хлорохіну корисну дію, але без побічних ефектів останнього.

Ще одним пов'язаним із цинком підходом до лікування COVID-19 є вплив іонів Zn на структуру вірусних білків. Зокрема, продемонстровано, що індуковане дисульфідом вивільнення Zn^{2+} із папаїноподібної протеази має наслідком дестабілізацію MERS-CoV і SARS-CoV.

Для потрапляння в клітину SARS-CoV-2, як і SARS-CoV, використовує ангіотензинперетворювальний фермент-2 (АПФ-2). Відтак, модуляція рецептора АПФ-2 є перспективною терапевтичною стратегією при COVID-19. У дослідженнях встановлено, що цинк у мікромолярних концентраціях зменшує експресію АПФ-2 у легенях.

Окрім вищенаведених свідчень прямих й опосередкованих противірусних ефектів Zn, існує ціла низка інших обґрунтувань застосування препаратів цинку в профілактиці та лікуванні COVID-19. Так, цинк виявляє активність проти інших респіраторних вірусів (риновірусу, респіраторно-синцитіального вірусу, коінфекції вірусу грипу та MERS), підвищує резистентність до гострих респіраторних інфекцій, зменшує ризик розвитку та полегшує перебіг позалікарняної пневмонії в дітей і дорослих. Натомість дефіцит цинку асоціюється



з тяжким локальним (пневмонія) та системним (цитокіновий шторм) запаленням, яке відіграє ключову роль у патогенезі COVID-19.

15 червня Європейська асоціація клінічного харчування та метаболізму опублікувала звіт, згідно з яким застосування додаткових джерел цинку може бути корисною стратегією в боротьбі з глобальною пандемією COVID-19. У США, Австралії, Європі й інших регіонах вже розпочалися клінічні дослідження цинку, призначеного в монотерапії чи в комбінації з іншими засобами з метою профілактики та лікування COVID-19.

Цинк, імунітет і COVID-19: практичні висновки

- Цинк є незамінним мікроелементом, який відіграє ключову роль у функціонуванні імунної системи.
- В організмі людини немає специфічного депо цинку, тому для підтримання стабільних концентрацій необхідне щоденне надходження приблизно 10 мг Zn. Із метою корекції дефіциту застосовують препарати цинку в дозі 20 мг/добу.
- Дефіцит цинку асоціюється з підвищеною схильністю та більш тяжким перебігом метаболічних, автоімунних й інфекційних захворювань.
- У дослідженнях *in vitro*, *ex vivo* та *in vivo* продемонстровано пряму й опосередковану активність Zn проти широкого спектра вірусів, включно з респіраторними вірусами.
- Експериментальні докази свідчать, що прийом препаратів цинку може сприяти профілактиці та полегшувати перебіг COVID-19; ця гіпотеза наразі перевіряється в клінічних дослідженнях.
- Рутинне застосування цинку з метою профілактики чи лікування COVID-19 не рекомендується до отримання відповідних клінічних доказів. Проте додаткові джерела цинку у вигляді дієтичних добавок можуть бути рекомендовані пацієнтам груп ризику як безпечний засіб для корекції раціону харчування й підтримки захисних сил організму.

Список літератури знаходиться в редакції.
Підготував **Олексій Терещенко**

ДОВІДКА «ЗУ»

На ринку України наявні декілька засобів, діючою речовиною котрих є цинку сульфат. Із-поміж них тільки Цинкіт («Вьорваг Фарма», Німеччина) представлений у формі шипучих розчинних таблеток, які мають приємний смак завдяки наявності натуральної добавки маракуйї. Цинкіт містить 44 мг цинку сульфату (відповідає 10 мг цинку), рекомендований як дієтична добавка, що є додатковим джерелом цинку, з метою корекції раціону харчування. Приймати Цинкіт для профілактики та корекції цинкодефіцитних станів рекомендовано по 1 шипучій таблетці двічі на добу протягом щонайменше місяця.



ЦИНКІТ

ДОДАТКОВЕ
ДЖЕРЕЛО ЦИНКУ

Шипуча таблетка, яка містить 10 мг цинку

Питна форма з приємним смаком маракуйї

Вироблено в Німеччині

Більше інформації на сайті
www.zinkit.club



№05.03.02-03/57788 від 02.06.2011.
Дієтична добавка. Не є лікарським засобом.

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



А.А. Мельник, к.б.н., г. Киев

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

Продолжение. Начало в № 6.

Специфическая лабораторная диагностика коронавирусной инфекции SARS-CoV-2

Латеральный проточный иммуноанализ (экспресс-тесты)

Для диагностики острых инфекций существует лаг-период, так как антитела против вируса обычно появляются через 7-14 дней после начала заболевания. Иммуноанализ с использованием тест-полосок может обеспечить быстрое и качественное обнаружение антител для скрининга с последующим проведением подтверждающих тестов. Исследователи из Сингапура (Медицинская школа Duke-NUS) разработали тесты для определения антител к SARS-CoV-2 [9, 10]. Тест-полоски для быстрого определения антител IgM (руководитель Dr. Zhong Nanshan, Гуанчжоуский медицинский университет) используются в Китае [11]. Такие компании, как Guangzhou Wondfo Biotech и Innovita Biological Technology получили одобрение EUA от Китайской национальной медицинской службы по надзору за продукцией для применения их наборов при определении антител [12-15]. Компания Guangzhou Wondfo Biotech также получила знак CE для набора Wondfo SARS-CoV-2 для определения антител (метод латерального потока), который тестирует антитела IgM и IgG [16, 17]. Компании Pharmact AG из Германии [18], Zhejiang Orient Gene Biotech [19, 20] и SD Biosensor [21] имеют коммерчески доступные тест-полоски для иммуноанализа с целью качественного обнаружения антител, которые могут использоваться для тестирования в месте оказания медицинской помощи. Также предпринимаются другие усилия по разработке и коммерциализации наборов для экспресс-тестирования Jiangsu Medomics Medical Technologies [22], Shenzhen Tisenc Medical Devices [23] и Nankai University [24]. Ожидается, что время проведения тестирования с использованием этих тест-полосок будет варьировать от 15 до 20 мин, что значительно меньше по сравнению с использованием ОТ-ПЦР. Компания Jiangsu Medomics Medical Technologies разработала иммуноанализ латерального потока в месте оказания медицинской помощи, который одновременно обнаруживает антитела IgM и IgG против SARS-CoV-2.

Экспресс-кассета IgG/IgM 2019-nCoV (цельная кровь / сыворотка / плазма) представляет собой иммунохроматографический анализ с боковым течением. В тесте используются антитела против IgM человека (тестовая линия IgM), IgG (тестовая линия IgG) и антикроличьи IgG (контрольная линия C), иммобилизованные на нитроцеллюлозной мембране. Подложка для конъюгата бордового цвета содержит коллоидное золото, конъюгированное с рекомбинантными антигенами COVID-19, конъюгированным с коллоидным золотом и кроличьими конъюгатами IgG-золота. Когда образец, за которым следует буфер для анализа, добавляется в лунку образца, антитела IgM и/или IgG, если они присутствуют, будут связываться с конъюгатами COVID-19, образуя комплекс антиген-антител. Этот комплекс мигрирует через нитроцеллюлозную мембрану под действием капиллярной силы. Когда комплекс встречается с линией соответствующего иммобилизованного антитела (человеческого IgM и/или человеческого IgG), происходит его захват, при этом образуется полоска бордового цвета, что подтверждает положительный результат теста. Отсутствие цветной полосы в тестовой области свидетельствует об отрицательном результате. Тест содержит внутренний контроль (C-полоса), который должен иметь бордовую цветную полосу иммунокомплексного козьего антикроличьего IgG / кроличьего IgG-конъюгата золота

независимо от развития цвета на любой из тестируемых полос. В противном случае результат теста является недействительным и образец должен быть повторно протестирован на другом устройстве (рис. 5).

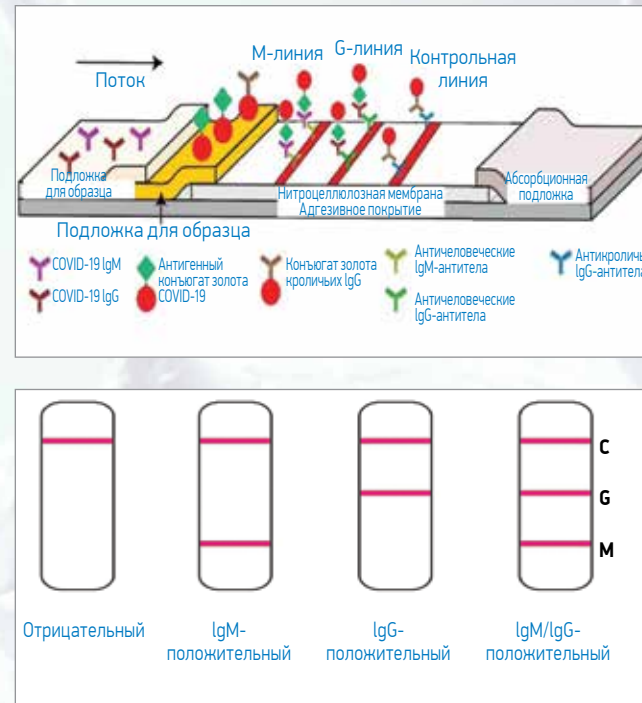


Рис. 5. Схематическая иллюстрация быстрого комбинированного теста на антитела SARS-CoV-2 IgM-IgG. Иллюстрация различных результатов тестирования

Непосредственно процедура проведения теста представлена на рисунке 6. Репрезентативное фото для различных результатов анализа крови пациентов представлено на рисунке 7.

Преимущества

Новый набор для быстрого тестирования комбинированных антител SARS-CoV-2 IgG-IgM имеет несколько преимуществ. По сравнению с методом ОТ-ПЦР он экономит время, нет необходимости

в оборудовании, простой в исполнении и требует лишь минимального обучения. Анализ может быть выполнен у постели больного, в любой клинике или лаборатории, в аэропорту или на вокзале [25]. Для внеклинического скрининга будет удобнее использовать кровь из пальца или пятки вместо крови из вены. Другим потенциальным применением этого теста является скрининг бессимптомных носителей SARS-CoV-2, которые могут распространять данный вирус [26, 27]. Этот набор для тестирования комбинированных антител IgM/IgG дает возможность проводить крупномасштабный скрининг бессимптомных носителей. По крайней мере, некоторые, если не все носители, вероятно, имеют антитела против SARS-CoV-2, что продемонстрировано бессимптомными носителями вируса Зика [28]. Поскольку этот тест может одновременно определять IgM и IgG, его можно использовать как для ранней диагностики (IgM), так и для мониторинга во время лечения. Инфекция SARS-CoV-2 начинается в легких, а не в верхних дыхательных путях [29], поэтому отбор проб на ранней стадии инфекции с использованием мазка из горла или мокроты может не обнаружить вирус. Это одно из возможных объяснений высоких ложноотрицательных результатов в тесте ОТ-ПЦР.

Ограничения

Причины ложноотрицательных результатов могут быть связаны, во-первых, с низкими концентрациями антител. Когда уровни IgM и IgG ниже предела обнаружения (пока не определено), результаты теста будут отрицательными. Во-вторых, разница в выработке антител индивидуального иммунного ответа может быть одной из причин ложноотрицательных результатов у пациентов с COVID-19. И последнее, но не менее важное: антитела IgM снижаются и исчезают через 2 нед. В некоторых случаях трудно точно знать, когда пациент был инфицирован или как долго он был инфицирован.

Продолжение на стр. 34.

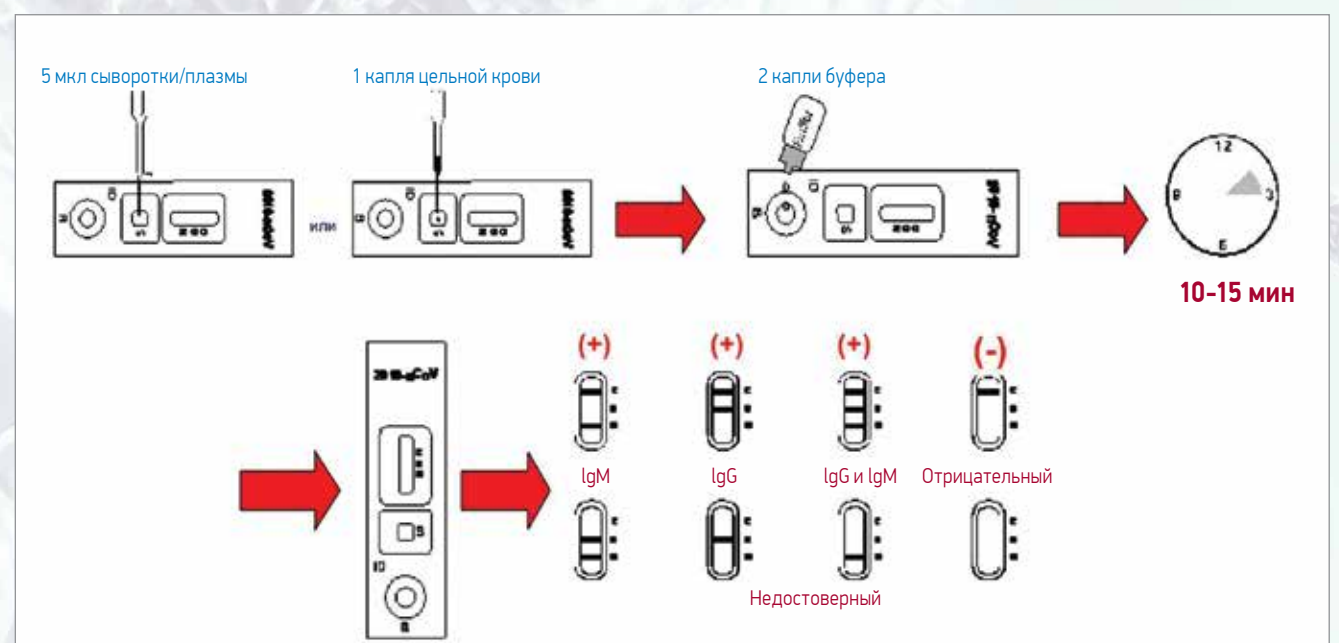


Рис. 6. Процедура проведения теста



Рис. 7. Фото различных результатов анализа крови пациента

Примечания:
№ 13 – IgM- и IgG-положительные;
№ 14 – IgM-слабоположительный;
№ 15 – IgM- и IgG-отрицательные;
№ 16 – IgG-слабоположительный;
№ 17 – IgG-положительный;
№ 18 – IgM-положительный.

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

Продолжение. Начало на стр. 33.

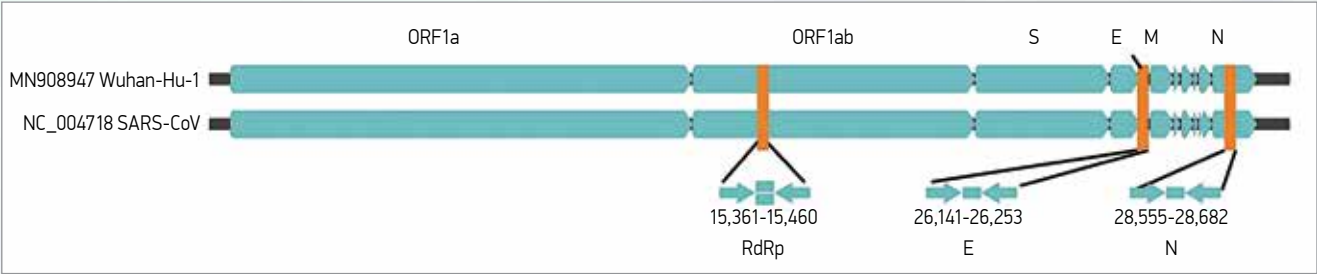


Рис. 8. Относительные положения ампликон-мишеней на коронавирусе SARS и новом геноме коронавируса 2019 года

Таким образом, когда пациент проходил тестирование, уровень IgM мог быть значительно ниже его пика и не обнаруживаться этим тестом.

Полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР)

Для обнаружения вирусного генетического материала органы здравоохранения Китая опубликовали полный геном SARS-CoV-2 в GenBank и на портале GISAID [30] (рис. 8).

ВОЗ на своей веб-странице опубликовала пять протоколов диагностики с применением ОТ-ПЦР. К ним относятся протоколы Института вирусологии Charité в Германии и Гонконгского университета (HKU), а также протоколы из Таиланда, Японии и Китая. Шестой протокол Центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC) США был добавлен на веб-страницу ВОЗ 29 января 2020 года [31]. С тех пор веб-страница ВОЗ была обновлена с использованием другого URL-адреса и дополнена руководящими документами [32]. Седьмой протокол их Института Пастера в Париже (Франция) был добавлен в марте 2020 года [33]. Следует отметить, что протоколы диагностики с использованием ОТ-ПЦР, опубликованные на веб-странице ВОЗ, являются именно руководствами, а не исчерпывающими документами. Различные учреждения и правительства разработали собственные протоколы, которые ВОЗ может не публиковать на своих страницах.

Первый валидированный диагностический тест был разработан группой профессора Christian Drosten из Института вирусологии Charité в Берлине [34]. Первоначальный дизайн анализа ОТ-ПЦР основан на совпадении вирусов SARS-CoV или SARS с вирусом из Уханя. Для диагностики использовали RdRP- и E-гены, где E выступал в качестве инструмента первой линии, а анализ гена RdRP – в качестве подтверждающего. Все анализы были высокочувствительными и специфичными, не реагировали перекрестно с другими коронавирусами, а также с клиническими образцами человека, которые содержали респираторные вирусы.

Эксперты US CDC поделились протоколом для анализа ОТ-ПЦР с праймерами и зондами, предназначенными для универсального обнаружения SARS-подобного коронавируса и специфического обнаружения SARS-CoV-2 [35, 36].

Некоторые группы исследователей также поделились своими протоколами. В определенных случаях они будут готовы отправлять реагенты либо смеси реагентов с соответствующей оплатой или без нее (табл. 3).

Таблица 3. Сводная таблица доступных протоколов для диагностики SARS-CoV-2		
Страна	Институт	Целевые гены
Китай	China CDC	ORF1ab и N
Германия	Шарите	RdRP, E, N
Китай	HKU	ORF1b-nsp14, N
Япония	Национальный институт инфекционных заболеваний, факультет вирусологии	Рансогопа и несколько мишеней, S-белок
Таиланд	Национальный институт здоровья	N
США	US CDC	Три мишени в N-гене
Франция	Институт Пастера	Две мишени в RdRPT

Тест концерн Roche под торговым наименованием Cobas® SARS-CoV-2 получил разрешение на экстренное использование (Emergency Use Authorization – EUA) от Управления по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) и будет доступен на рынках, поддерживающих маркировку CE. Об этом компания сообщила 2 марта 2020 года. Молекулярный тест на SARS-CoV-2 позволит провести ускоренное тестирование при помощи автоматизированных систем Roche Cobas® 6800 и Cobas® 8800. Их пропускная способность позволяет получать 1440 результатов (Cobas® 6800) и 4128 результатов (Cobas® 8800) за 24 ч, при этом результаты первых 96 тестов получают через 3,5 ч, а в дальнейшем – по 96 тестов каждые 30 или 90 мин. Больницы и референтные лаборатории могут проводить тестирование на полностью автоматизированных системах Roche Cobas® 6800 и Cobas® 8800, которые широко доступны в США и во всем мире.

Многими международными организациями с помощью тест-систем ОТ-ПЦР коронавирус SARS-CoV-2 рекомендуется выявлять по следующим генетическим маркерам: RdRP-gene, N-gene и E-gene.

Процедура проведения теста для выявления SARS-CoV-2 гибридационно-флуоресцентной детекцией

Выявление РНК SARS-CoV-2 методом ОТ-ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией включает в себя три этапа: экстракцию РНК из образцов исследуемого материала, реакцию обратной транскрипции и амплификацию участка комплементарной ДНК (кДНК) данного коронавируса с гибридационно-флуоресцентной детекцией, которая производится непосредственно в ходе ПЦР. Экстракция РНК из биологического материала проводится в присутствии внутреннего контрольного образца, который позволяет контролировать выполнение процедуры исследования для каждого образца. Отдельно используются положительный контроль экстракции и отрицательный контроль экстракции РНК. Реакция обратной транскрипции проводится с целью образования кДНК на матрице РНК. Затем с полученными пробами кДНК проводится реакция амплификации участков при помощи специфичных к этим участкам кДНК праймеров и фермента Taq-полимеразы. В составе реакционной смеси присутствуют флуоресцентно меченые олигонуклеотидные зонды, которые гибридизуются с комплементарными участками амплифицируемых мишеней кДНК, в результате чего происходит нарастание интенсивности флуоресценции. Это позволяет регистрировать накопление специфического продукта амплификации путем измерения интенсивности флуоресцентного сигнала. Детекция флуоресцентного сигнала осуществляется непосредственно в ходе ПЦР с помощью амплификатора с системой детекции флуоресцентного сигнала в режиме реального времени.

Ограничения ПЦР

Несколько последовательных отрицательных результатов тестирования совсем не исключают возможности наличия инфекции. К появлению ложноотрицательных результатов может приводить ряд таких факторов:

- низкое качество образцов;
- образец был взят слишком рано или слишком поздно в течение заболевания;
- при обращении с образцом или в ходе его транспортировки не были соблюдены необходимые требования;
- технические факторы, связанные с выполнением теста (например, мутация вируса или ингибирование ПЦР).

Методы на основе микрочипов

Метод обнаружения коронавируса на основе микрочипов является быстрым анализом с высокой пропускной способностью. Его принцип состоит в том, что с помощью обратной транскриптазы РНК коронавируса продуцирует кДНК, меченную специфическими зондами. Затем эти меченные кДНК помещаются в лунки и гибридизуются с твердофазными олигонуклеотидами, закрепленными на микрочипе, с последующей промывкой для удаления свободных ДНК. В результате РНК коронавируса может быть определена путем исследования специфических зондов [37]. Shi и соавт. [38] разработали 60-мерный олигонуклеотидный микрочип и успешно применили его для обнаружения коронавируса ОРВИ. Тем не менее, учитывая быструю мутацию SARS-CoV, Guo и соавт. [39] разработали микрочип для обнаружения однонуклеотидного полиморфизма (SNP) мутации в гене spike (S) SARS-CoV со 100% точностью. Поскольку коронавирус может привести к внезапной вспышке эпидемии, большое значение имеет обнаружение широкого спектра коронавирусов, при этом диагностика должна проводиться Point of Care (анализ по месту лечения). В связи с этим Luna и соавт. [40] разработали недорогой нефлуоресцентный олигонуклеотид низкой плотности для обнаружения всего рода коронавирусов в реальном времени с чувствительностью, равной ОТ-ПЦР. Hardick и соавт. [41] создали новую портативную РОС-диагностическую платформу на основе микрочипов – Mobile Analysis Platform (MAP), которая имеет отличные показатели в выявлении различных вирусов и допустимый предел обнаружения.

Уникальная технологическая платформа компании Randox позволяет, используя технологию Biochip, проводить экспресс-анализ SARS-CoV-2, обрабатывая одновременно 54 образца пациентов и представляя результаты 540 анализов в течение 5 ч на анализаторе Evidence Investigator (рис. 9).



Рис. 9. Биочип и анализатор Evidence Investigator компании Randox для обнаружения SARS-CoV-2

Петлевая изотермическая амплификация нуклеиновых кислот

Петлевая изотермическая амплификация (LAMP) является новым методом амплификации нуклеиновых кислот, была разработана Tsugunori Notomi и его коллегами в 2000 году [42]. Суть данного метода заключается в удвоении участка ДНК с высокой специфичностью, эффективностью и скоростью в условиях постоянной температуры. При совмещении с обратной транскрипцией LAMP может с высокой эффективностью амплифицировать последовательности РНК. Данный метод основан на автоматическом цикле синтеза цепи ДНК со смещением при использовании ДНК-полимераз с высокой активностью смещения и 4 (6) специально созданных праймеров. Четыре праймера сконструированы

Всемирный день микробиома: вопросы эксперту

27 июня отмечается Всемирный день микробиома. Это событие учреждено для привлечения общественного внимания к научным исследованиям микробиома, повышения осведомленности о живом и разнообразном мире микроорганизмов. Влияние микробиома на состояние органов и систем является одним из интереснейших направлений медицинской науки.



НАМН Украины» (г. Харьков), доктору медицинских наук, профессору Галине Дмитриевне Фадеенко.

? Уважаемая Галина Дмитриевна, расскажите, пожалуйста, что такое микробиом человека. В какой период происходит формирование микробиома и может ли его состав меняться в течение жизни?

– Под микробиомом понимают совокупность всех микроорганизмов и их генов, населяющих определенное пространство. Микробиом человека – это совокупность всех микроорганизмов (бактерий, архей, грибов, вирусов) и их генов, населяющих различные анатомические пространства человека – внутренние и наружные. Причем численность микробов и их генов значительно превосходит таковую собственных клеток и генов человека. Так, среднее число собственных клеток человека составляет не более чем 43% от общего количества клеток (микробных и человеческих). Сотни триллионов микробных резидентов каждого человека несут в себе в 200 раз больше генов, чем человеческий геном.

В физиологических условиях наибольшая заселенность микроорганизмами (до 70% от их общего числа) приходится на пищеварительный канал: по убыванию – толстая кишка, тонкая кишка, ротовая полость, желудок, пищевод. По численности и разнообразию бактерии преобладают над другими микробными группами.

Постепенное микробное заселение происходит с момента рождения человека (прохождение через родовые пути, попадание во внешнюю среду, кормление) и дополняется при расширении рациона питания и его особенностей, контакта со внешней средой, образом жизни. В течение жизни микробиом (его разнообразие и групповой состав) может изменяться под влиянием питания, привычек и возраста (максимально в молодом возрасте с убыванием в процессе старения).

? Какова связь микробиома и таких патологий, как метаболический синдром, сахарный диабет и ожирение?

– Доказано, что микробиом имеет тесную взаимосвязь с так называемыми болезнями метаболизма – метаболическим синдромом в целом и всеми его компонентами (инсулинорезистентностью, артериальной гипертензией, неалкогольной жировой болезнью печени, избыточной массой тела, атерогенной дислипидемией), сахарным диабетом 2 типа (приобретенным), ожирением. С одной стороны, измененный микробиом под воздействием внешних факторов (вредных привычек, нерационального питания, низкой физической активности и др.) рассматривается как главный фактор риска и пусковой механизм для развития вышеперечисленных болезней метаболизма. С другой – сами

эти заболевания являются причиной возникновения глубоких дисбиотических нарушений и их поддержания, что ведет к прогрессированию заболеваний и развитию их осложнений.

Установлено, что хроническое системное воспаление низкой степени активности является главным патогенетическим процессом, обуславливающим возникновение метаболических заболеваний. За инициацию и поддержание системного воспаления отвечает молекула триметиламин-оксида (ТМАО), которая образуется из триметиламина, выделяемого определенным видом кишечных бактерий, размножающихся в ответ на употребление красного мяса и жиров с последующей его оксидацией специальными ферментами печени. Именно молекулы ТМАО активируют каскад воспалительных реакций: умеренные процессы перекисного окисления липидов, умеренно повышенную экспрессию провоспалительных цитокинов, эндотелиальную дисфункцию сосудов, атерогенную активацию макрофагов и др. Возникающая при этом периферическая инсулинорезистентность (преддиабетическое состояние) может легко трансформироваться в сахарный диабет 2 типа. Вместе с тем изменение образа жизни (физическая активность, устранение вредных привычек, здоровый рацион питания) может позитивно изменить состояние кишечного микробиома, что сопровождается улучшением течения метаболических заболеваний: улучшение углеводного обмена, вплоть до его нормализации, снижение веса, снижение/нормализация уровня артериального давления, уменьшение частоты обращений к врачу и числа обострений.

? В настоящее время активно изучается связь кишечного микробиома и центральной нервной системы. Каким образом микробиом человека может влиять на функцию головного мозга? Существует ли связь между нарушением состава микробиома и психическими расстройствами?

– О существующей связи между кишечником и головным мозгом известно давно. Функционирование оси «кишечник/микробиом – мозг» достаточно изучено. Обмен информацией между мозгом и кишечником основан на четырех основных путях: нервном, гормональном, иммунном и метаболическом. Связь этих двух органов осуществляется через блуждающий нерв, который идет от черепа к грудной и брюшной полости и отвечает за несколько жизненно важных функций.

Кишечный микробиом осуществляет связь с мозгом через продукцию нейротрансмиттеров (серотонин, дофамин, ГАМК и т. д.). Эти микробиологические молекулы не оказывают непосредственного влияния на мозг, который изолирован и защищен гематоэнцефалическим барьером. Предполагается, что данные нейротрансмиттеры воздействуют на определенные структуры кишечника с последующей передачей импульсов в центральную нервную систему через нейроны желудочно-кишечного тракта, связанные с мозгом. Короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) вырабатываются бактериями толстой кишки в процессе ферментации пищевых волокон, оказывают благоприятное

и защитное действие, играют важную роль в обеспечении связи между двумя органами, воздействуя непосредственно на мозг. Другими возможными путями связи являются иммунная система и кровоток. Благодаря КЦЖК кишечные бактерии могут стимулировать синтез цитокинов, которые способны преодолевать стенку кишечника, проникать в кровоток и проходить через гематоэнцефалический барьер, воздействуя на области головного мозга, участвующие в регуляции стрессовых реакций. Поэтому пациентам с тяжелыми токсическими нарушениями печени и мозга назначают антимикробные препараты, уменьшающие численность кишечных бактерий и их метаболитов, что снижает их транслокацию (проникновение) в системный кровоток и тем самым снижает интоксикацию.

Мозг, в свою очередь, воздействует на кишечник, модулируя его секрецию, сократительную способность и кровообращение, оказывает влияние на его проницаемость. Вместе с тем исследования последних лет демонстрируют очень тесную связь между психикой человека и его кишечным микробиомом.

Очевидно, что микробиом влияет на организм и психику системно и непрерывно в течение жизни. Изучение микробиома как целостной системы внутри более высокоорганизованной системы (человека) в различных моделях психических расстройств демонстрирует значимую связь между композицией кишечных бактерий и психическими процессами. Кишечный микробиом может играть определенную роль как в этиологии, так и в патогенезе психических расстройств, что доказывает ряд исследований.

Показано, что расстройства аутистического спектра связаны с нарушениями развития мозга при нарушениях микробиоты. Так, у детей с аутизмом обнаружено меньшее разнообразие кишечной микробиоты, чем у здоровых детей: в ней содержится меньше полезных бактерий, таких как *Bifidobacterium*, и больше других (*Lactobacillus*, *Clostridium* и т. д.). Кроме того, в кишечнике детей с аутизмом в увеличенном количестве присутствуют грибы *Candida* (особенно *Candida albicans*), которые продуцируют аммиак и токсины, предположительно влияющие на работу мозга и усугубляющие кишечные бактериальные расстройства. Улучшение состояния микробиома – приближение его к норме – может существенно ослабить аутистическое поведение, повысить способность к общению. Исходя из этого, недавно был разработан новый диагностический биомаркер аутизма у детей (точность составляет 96%), определяемый путем генетического анализа микробиома в ротовой полости (в слюне и зубном налете), – превышение количества вредных бактерий и уменьшение микробного разнообразия.

Многообещающие результаты были получены при изучении связи между кишечным дисбиозом и хронической тревожностью. Согласно научным исследованиям, микробиом может оказывать индуцирующий тревожность эффект или, наоборот, подавлять беспокойство (анксиолитическое действие). Использование антибиотиков, которые уничтожают и подавляют кишечную микробиоту, может

быть связано с возникновением тревожных расстройств или, наоборот, со снижением тревожности у животных. Данные результаты нуждаются в подтверждении в исследованиях у пациентов с тревожностью. Показано, что у людей пробиотики снижают уровень кортизола в моче. У здоровых людей потребление кисломолочных продуктов приводит к изменениям мозговой активности в областях, которые отвечают за эмоции и боль.

Ряд исследований посвящен изучению связи кишечного дисбиоза и депрессии. Экспериментальные работы демонстрируют, что отсутствие кишечной микробиоты или ее гибель связаны с симптомами депрессии и дисбалансом нейротрансмиттеров (серотонина, дофамина, ГАМК и т. д.). Кроме того, молекулы – индукторы воспаления, которые в избытке присутствуют в крови и вырабатываются кишечными бактериями, предположительно имеют прямое отношение к развитию депрессии. Небольшое количество проведенных исследований у людей позволили выявить характерные бактериальные признаки: низкий уровень некоторых родов бактерий в кишечнике (*Coprococcus* и *Faecalibacterium*) связан с ощущением низкого качества жизни у пациентов с депрессией. А прием некоторых психобиотиков (*Lactobacillus* и *Bifidobacteria*), численность которых снижена у пациентов с депрессией, усиливает действие антидепрессантов (получены первые обнадеживающие результаты): их длительное применение может облегчить симптомы депрессии и психологического стресса, не вызывая нежелательных явлений.

Авторы большого обзора публикаций о фармакотерапии депрессии отмечают, что препараты, принадлежащие к новым классам антидепрессантов, обладают противомикробным действием. И, напротив, прием некоторых антибактериальных препаратов демонстрирует антидепрессантный эффект. Предполагается, что именно антибактериальное действие может быть связано с эффективностью препаратов для лечения большого депрессивного расстройства.

Некоторые продукты питания также способны влиять на степень депрессии. Так, продукты с высоким содержанием глюкозы могут увеличивать предрасположенность к депрессии. Пребиотики (в основном галактоолигосахариды, содержащиеся в красной фасоли, нуте, артишоках и т. д.) могут оказывать положительный эффект, стимулируя увеличение количества бифидобактерий. Фрукты, овощи, рыба (богатая ω -3-ЖК) могут способствовать восстановлению микробиома, регуляции провоспалительных процессов и, таким образом, благоприятно влиять на настроение.

Наиболее клинически значимыми являются результаты исследований нейродегенеративных расстройств, таких как болезнь Альцгеймера (самая распространенная форма деменции) и болезнь Паркинсона. Доказано, что ключом к патогенезу болезни Альцгеймера и ее прогрессированию является воспалительный процесс, вызванный локальными отложениями пептида А β 42 в головном мозге. Каким образом влияет на этот процесс кишечный микробиом при дисбиозе, на данный момент неизвестно. Однако существует достаточно доказательств того, что дисбаланс в композиции кишечной микробиоты может провоцировать воспалительный процесс, который по оси «кишечник/микробиом – мозг» может достигать головного мозга. Применение пробиотического препарата влияет на состав кишечной микробиоты

и ее метаболитов, что оказывает эффект на плазменную концентрацию воспалительных цитокинов и ключевых метаболитических гормонов, которые считают терапевтическими мишенями при нейродегенерации, что способствовало восстановлению двух нарушенных протеолитических путей нейтронов. Таким образом, модуляция микробиоты вызывает положительные эффекты на пути, которые способны замедлить прогрессирование болезни Альцгеймера.

Вместе с тем до настоящего времени отсутствуют исследования, доказывающие какое-либо влияние (позитивное либо негативное) на процесс психотерапевтического воздействия. В отличие от доказанной регуляции кишечными бактериями аффективной сферы, до сих не выяснено их влияние на мотивационную сферу, на когнитивные установки и другие сферы человеческой психики. Это открытые вопросы для будущих междисциплинарных исследований на стыке нейробиологии и психологической науки.

? Какие, на Ваш взгляд, наиболее перспективные исследования микробиома проводятся в настоящее время?

– Глобальное исследование по доказыванию гипотезы о существовании ключевой микробиоты – так называемого филометаболического ядра, представленного доминирующими бактериями, существующими у большинства здоровых людей. В соответствии с гипотезой, физиологическая роль филометаболического ядра состоит в регуляции метаболитических процессов в кишечнике. В случае подтверждения данной гипотезы возможность вычленения микробной основы позволит дифференцировать состояние здоровья и наличие метаболитических заболеваний, а также создать новые возможности для восстановления здорового гомеостаза (и метаболизма) в случае микробного дисбаланса кишечника (дисбиоза). Например, базовое лечение и профилактика болезней метаболизма путем восстановления кишечного микробиома.

Еще одно исследование касается профилактики и лечения колоректального рака путем воздействия на кишечный микробиом. Имеющиеся данные свидетельствуют о патогенетической роли измененного кишечного микробиома в развитии колоректального рака (стимуляция роста опухоли, появление болезнетворных бактериальных видов, подавление полезных видов и их разнообразия). В экспериментальных и клинических исследованиях получены обнадеживающие результаты в отношении профилактики и лечения колоректального рака при восстановлении кишечного микробиома.

Интересным направлением, которое интенсивно изучается, является определение эффективности фекальной трансплантации для ребиоза кишечника. В настоящее время ведется составление международных рекомендаций для практического применения данного метода лечения.

? Расскажите о современных методах терапевтического воздействия на кишечный микробиом.

– Современные методы терапевтического воздействия на микробиом включают несколько направлений:

- 1) исключение факторов риска его нарушений – вредных привычек, нездорового питания, ограниченной физической нагрузки, необоснованного приема антибактериальных препаратов, ограничение употребления продуктов с консервантами;
- 2) индивидуально подобранные физические нагрузки;
- 3) рацион, богатый пребиотиками, пробиотиками, витаминами и минералами;
- 4) применение пребиотиков, пробиотиков и их метаболитов в виде лекарственных препаратов при кишечном дисбиозе;

5) пересадка нормальной микробиоты от здорового донора (фекальная микробная трансплантация).

? Может ли индивидуальный состав микробиома определять наиболее подходящий рацион для конкретного человека?

– Действительно, наиболее подходящий рацион для конкретного человека и его режим физической нагрузки лучше всего определять на основе генетического анализа. Это называется персонализированным подходом, который рассматривается как медицина ближайшего будущего. В Украине такие исследования проводятся. Судя по опыту нашего института, именно такое индивидуальное составление рациона питания и физической нагрузки является наиболее эффективным

для более устойчивого ребиоза кишечника в сравнении со стандартными диетическими расчетами.

? Важно ли для практикующих врачей разных специальностей понимать роль микробиома в патогенезе различных заболеваний? Для каких медицинских специальностей это наиболее актуально?

– Понимание роли кишечного микробиома в патогенезе заболеваний является архиважным, поскольку оно открывает новые возможности лечения, а также первичной и вторичной профилактики многих, в том числе распространенных, заболеваний: метаболитических, неврологических, онкологических. Наиболее актуальны такие сведения для семейных врачей, терапевтов, гастроэнтерологов, эндокринологов, кардиологов, онкологов.

? Что могут врачи рекомендовать своим пациентам с целью коррекции микробиома, профилактики нарушений его состава?

– Здоровый образ жизни, придерживаться которого необходимо на протяжении всей жизни и начинать никогда не поздно. Здоровый образ жизни является основой и коррекции, и профилактики кишечного дисбиоза, а также многих заболеваний. Без этого никакие медикаменты не смогут стойко восстановить микробный спектр кишечника. Задача врача – мотивировать своих пациентов к поддержанию физиологического состава кишечного микробиома, в том числе и на собственном примере.

Подготовила **Ирина Петренко**

37

СВІТОВИЙ ЕКСПЕРТ З МІКРОБІОТИ

BIOCODEX
Microbiota Institute



5 ВАЖЛИВИХ ПРИЧИН ДІЗНАТИСЯ БІЛЬШЕ ПРО МІКРОБІОТУ ТА ВІДВІДАТИ САЙТ WWW.BMI-PRO.COM

1 Збагачуйте Ваші персональні знання
Різні розділи веб-сайту є скарбницею інформації про микробиоту та захворювання, пов'язані з дисбактеріозом.

2 Слідкуйте за останніми досягненнями в дослідженнях
Веб-сайт регулярно оновлюється новинами та резюме останніх публікацій.

3 Зрозумійте точку зору відомих фахівців
Підпишіться на наш інформаційний бюлетень, що виходить тричі на рік, і отримайте інформацію від всесвітньо відомих вчених-експертів щодо останніх новин микробиоти.

4 Розширений доступ
Функція Services + дозволяє завантажувати додаткові ресурси та надає доступ в Інтернеті до публікацій, запропонованих Biocodex. Сайт також надає вам доступ до мультимедійної бібліотеки відео, фотографій та наукової інфографіки.

5 Навчіть своїх пацієнтів дбати про микробиоту
На веб-сайті також розміщено загальнодоступний розділ, куди ви можете направити своїх пацієнтів для отримання додаткової інформації. Інститут микробиоти Biocodex завжди доступний у соціальних мережах на сторінці у Facebook.

Biocodex 11. 17.06.2020

Гепатопротектори в лікуванні хвороб травної системи

Гепатопротектори мають широке поле для застосування при ураженнях печінки [1], а також чинять різноманітні ефекти – протизапальний, антиоксидантний, детоксикаційний, мембраностабілізуювальний. Підбір препарату для лікування уражень печінки може здійснюватись як за нозологічним (стеатоз, гепатит), так і синдромним (цитоліз, запалення, холестаза, фіброзування, енцефалопатія, інтоксикація) принципом (Радченко О.М., 2020) [2].



О.М. Радченко

Гепатопротектори впевнено займають свою нішу в лікуванні захворювань органів травної системи, передусім тих, які структурно та функціонально пов'язані з печінкою, – жовчного міхура (ЖМ), жовчовивідних шляхів і підшлункової залози (ПЗ), оскільки процес травлення відбувається стадійно та синхронно, забезпечується багатьма рефlekсами, гормонами, нейротрансмітерами, котрі, відповідно, впливають на всі структури та функції травної системи загалом.

Матеріали та методи

Із метою підсумувати принципи раціонального використання гепатопротекторів для лікування уражень органів травної системи, крім печінки, на основі аналізу сучасної наукової літератури проведено огляд джерел у базі Pubmed і вітчизняних періодичних виданнях за ключовими словами «гепатопротектори», «розторопша + ЖМ/холецистит», «есенціальні фосфоліпіди + ЖМ/холецистит», «урсодезоксихолева кислота + ЖМ/холецистит», «лікування панкреатиту», «лікування дискінезії ЖМ», «лікування холециститу».

Результати й обговорення

Безумовно, з роботою печінки найтісніше пов'язана функція ЖМ і жовчовивідної системи загалом. Біліарний тракт – одна з основних транспортних систем організму, що здійснює проходження та доставку жовчі, котра емульгує жири, створює сприятливі умови для дії ліполітичних ферментів і всмоктування в кишках жирних кислот і холестерину, стимулює панкреатичну секрецію, запобігає розвитку гнильних процесів у кишках, посилює їх моторну діяльність. Жовч у печінці утворюється безупинно, її секреторний тиск у печінці становить ≈ 300 мм вод. ст., але до дванадцятипалої кишки (ДПК) жовч надходить лише під час травлення, що забезпечується рефлексним скороченням ЖМ. Основними чинниками холекінезу є стан сфінктерів Люткінса, Міріцці, Одді; моторика та тонус ЖМ і міхурової протоки; моторика ДПК; функція ПЗ; ентерогепатична циркуляція жовчних кислот (ЖК). Канальцева секреція жовчі в печінці визначається як ЖК, так і незалежними транспортними системами, локалізованими на апікальній поверхні гепатоциту, котрі працюють як помпа та додатково регулюються гормонами, вторинними месенджерами та шляхами сигнальної трансдукції за участю генетичних механізмів [3].

У лікуванні захворювань ЖМ і жовчовивідної системи стратегічним є вирішення питання щодо застосування консервативного чи хірургічного методу, адже деякі причини та наслідки таких хвороб можуть бути усунені лише хірургічним шляхом. За умови терапевтичного підходу основними принципами є раціональне харчування, фармакотерапія

та фізіотерапевтичне лікування. Фармакотерапія включає застосування холеретиків, холекінетиків, спазмолітиків.

Холеретики стимулюють жовчоутворювальну функцію печінки, що зумовлює збільшення обсягу свіжої та менш концентрованої жовчі (більш рідкої).

До холеретиків належать:

- 1) гепатопротектори, що містять ЖК і жовч;
- 2) гепатопротектори рослинного походження (кукурудзяні рильця, Фламін, квітки безсмертника, Холосас, м'ята перцева);
- 3) синтетичні холеретики (як-от нікотин, оксафенамід);
- 4) гідрохолеретики – мінеральні води, що збільшують секрецію жовчі за рахунок водного компонента («Нафтуся», «Слов'янська», «Єсентуки»).

За умови як ізольованого перебігу окремих нозологій, так і коморбідного поєднання дискінезії жовчовивідних шляхів, хронічних холециститів, постхолецистектомічного синдрому з гепатопротекторів запропоновано застосовувати урсодезоксихолеву кислоту (УДХК), есенціальні фосфоліпіди (ЕФЛ), препарати розторопші, комбіновані рослинні лікарські засоби (табл. 1).

Перше місце серед гепатопротекторів для лікування хвороб жовчовивідної системи посідають похідні ЖК (УДХК) [4]. УДХК має антихолестатичний, холеретичний і літолітичний ефекти. Антихолестатичний ефект зумовлений пригніченням синтезу токсичних ЖК у жовч за рахунок конкурентного захоплення УДХК рецепторами тонкої кишки та стимуляцією екзоцитозу в гепатоцитах унаслідок активації Ca^{2+} -залежної α -протейнінази, що має наслідком зменшення концентрації гідрофобних ЖК (холевої, літохолевої, дезоксихолевої та ін.) [5], та відбувається внаслідок індукції гідрокарбонатного

холерезу, що посилює виведення гідрофобних ЖК до кишок. Холеретична дія реалізується за двома механізмами: осмотичним і секреторним. Осмотичний холерез притаманний усім ЖК, які сприяють секреції завдяки пасивному току води й електролітів, що знижує підвищений осмотичний тиск, зумовлений виділенням ЖК до жовчних каналів [6]. Секреторний холерез був відкритий у 1980 р. М. Дюмоном і співавт. і пов'язаний із секрецією гідрокарбонатних іонів. Окрім того, УДХК активує фарнезоїд-Х-рецептор, який регулює проліферацію, диференціацію та секреторну активність холангіоцитів [3, 6], а також забезпечує зменшення літогенності жовчі та має літолітичний ефект унаслідок зменшення секреції холестерину в жовч. У 1970-х рр. групи дослідників під керівництвом Хофманна та Макіно довели здатність хенодезоксихолевої кислоти й УДХК розчиняти холестеринові жовчні камені. УДХК є полярнішою, тому й утворює менше міцел [6].

Клінічні наслідки застосування УДХК вивчалися в багатьох дослідженнях (≈ 3500), у т. ч. на власному досвіді [8], проте дотепер відбуваються дискусії щодо показань й адекватного дозування. Незважаючи на тривалу історію медичного застосування, препаратів УДХК існує небагато (табл. 2) як і форм їх випуску (капсули; суспензія оральна 250 мг / 5 мл), доза УДХК розраховується по 10 мг/кг. Показаннями до застосування УДХК, окрім хвороб печінки, вважаються холестаза при парентеральному харчуванні; дискінезія жовчовивідних шляхів; біліарний рефлюкс-гастрит і рефлюкс-езофагіт; холестеринові жовчні камені в ЖМ за неможливості їх видалення хірургічним або ендоскопічним методом. УДХК спричиняє синдром відміни – після припинення застосування в терапевтичних дозах зростає ризик каменеутворення. Серед побічних ефектів

Таблиця 1. Застосування гепатопротекторів у разі непечінкових хвороб травної системи

Ситуація	Речовина	Рекомендовані препарати	Обережно
Дискінезії жовчовивідних шляхів, холецистити, постхолецистектомічний синдром	Комбінації розторопші плямистої	Гепабене, Гепатофальк планта	При синдромі холестази
	УДХК	Урсохол, Урсофальк, Урсосан	
	Препарати з жовчю	Алохол, Холівер	При дуоденогастральному рефлюксі та гастриті типу С
	ЕФЛ	Ессенціале, Ліволакт, Лівенціале, Енерлів, Ліволін, Гепафорте	При синдромі холестази
	Антитоксична фракція печінки	Гепадиф	
	Препарати артишоку	Хофітол, Артібель, Цинарікс	
	Холін + сорбіт	Гепалін	
	Рослинні	Фламін	
Супутні закрепи	ЕФЛ із лактулозою	Ліволакт	
	Холін + сорбіт	Гепалін	
Спазматичний больовий синдром	Комбінації розторопші	Гепабене, Гепатофальк планта	При дуоденогастральному рефлюксі, гастриті типу С, синдромі холестази
	Комбіновані рослинні	Апкосул	

Таблиця 2. Препарати урсодезоксихолевої кислоти		
Препарат	Виробник	Дозування
Урсохол	ЗАТ «Дарниця» (Україна)	Капсули 250 мг 1 р/день із розрахунку 10 мг/кг
Урсолізін	Mitim S.r.l. для Magis Farmaceutici S.p.A. (Італія)	Капсули 150 мг, 300 мг
Урсосан	Pro.Med.CS Praha a.s. (Чеська Республіка)	Капсули 250 мг
Урсофальк	Dr. Falk Pharma GmbH (Німеччина)	Капсули 250 мг
Урсоност	Francia Farmaceutici Industria Farmaco Biologica S.r.l. (Італія)	Капсули 150 мг, 300 мг

Таблиця 3. Гепатопротектори з есенціальними фосфоліпідами		
Препарат	Виробник, склад	Дозування
Ессенціалє Н, Ессенціалє форте Н	«Ей. Наттерманн енд Сайі. ГмбХ» (Німеччина), «Санофі-Авентіс» (Польща); ЕФЛ-субстанція (фосфоліпіди із соєвих бобів – фосфатидилхолін)	Капсули желатинові тверді, 300 мг № 30 (2 капсули 3 р/день), розчин для ін'єкцій 250 мг / 5 мл № 5 (внутрішньовенно 5-10 мл/добу)
Лівенціалє форте	Scan Biotech (Індія); натуральні фосфоліпіди (трифосфадилхолін) із соєвих бобів	Капсули 300 мг № 30 (2 капсули 3 р/день), розчин для ін'єкцій 250 мг / 5 мл № 5 (внутрішньовенно 5-10 мл/добу)
Енерлів	Berlin-Chemie AG (Menarini Group) (Німеччина); знежирені та збагачені соєві фосфоліпіди (фосфатидилхолін)	Капсули желатинові 300 мг № 30 (2 капсули 3 р/добу)
Комбіновані ЕФЛ		
Ессел форте	Nabros Pharma Pvt. Ltd. (Індія); ЕФЛ 300 мг, тіаміну мононітрат 6 мг, рибофлавін 6 мг, піридоксину гідрохлорид 6 мг, ціанокобаламін 6 мкг, нікотинамід 30 мг, токоферолу ацетат 6 мг	Капсули 300 мг № 30 (2 капсули 3 р/добу)
Ліволін форте	Mega Lifesciences (Таїланд); ЕФЛ 300 мг, тіаміну мононітрат 10 мг, рибофлавін 6 мг, піридоксину гідрохлорид 10 мг, ціанокобаламін 10 мкг, нікотинамід 30 мг, токоферолу ацетат 10 мг	Капсули желатинові м'які 300 мг № 30 (2 капсули 3 р/день)
Есслівер форте	Nabros Pharma Pvt. Ltd. (Індія); ЕФЛ 300 мг, тіаміну мононітрат 6 мг, рибофлавін 6 мг, піридоксину гідрохлорид 6 мг, ціанокобаламін 6 мкг, нікотинамід 30 мг, токоферолу ацетат 6 мг	Капсули 300 мг № 30 (2 капсули 3 р/день)

застосування УДХК виокремлюють діарею, парадоксальне підвищення рівня трансаміназ у крові (з невідомих причин), алергічні реакції, шкірний свербіж, нудоту, біль в епігастрії.

До препаратів, які містять жовч, належать комбіновані препарати Алохол (Україна). Екстракт сухої жовчі має жовчоутворювальну та жовчогінну дії, стимулює роботу кишечника, створює оптимальні умови для функціонування ферментів ПЗ, що полегшує діяльність не тільки жовчовивідної системи, а й печінки загалом. Обережно слід застосовувати препарати з екстрактами жовчі при дуоденогастральному рефлюксі та хронічному гастриті типу С. Комбінований лікарський засіб Алохол (Україна), відомий практично всім пацієнтам із проблемами жовчовивідної системи, містить суху жовч, сухий екстракт часнику (бактерицидна дія), сухе листя кропиви (вітаміни С, К, В₂), активоване вугілля (ентеросорбент), тому, крім жовчогінної, має певну кровоспинну дію та зменшує метеоризм.

Холеретичний ефект мають також багато інших рослин, зокрема:

- ✓ куркума довга (Curcuma longa) й артишок польовий (Cynara scolymus): препарати Хофітол (Франція), Цинарікс (Австрія);
- ✓ цмин пісковий (Helichrysum arenarium): Фламін (Україна), основні діючі речовини якого – флавоноїдні глікозиди (кемпферол, саліпурпузид, ізосаліпурпузид) й інші флавоноїди (нарингенін, апігенін). У Державному формулярі лікарських засобів Фламін належить до класу препаратів, які застосовуються при біліарній патології завдяки посиленню утворення жовчі та ЖК і нормалізації кінетики жовчі біліарним трактом; зменшує запальний процес у паренхімі печінки та жовчовивідних шляхах, полегшує кровообіг у печінці, стабілізує мембрани гепатоцитів через антиоксидантний ефект тощо. При поєднанні хронічного холециститу та хронічної ішемічної хвороби серця добре зарекомендували себе похідні розторопші, проте вона також протипоказана за наявності клінічних і лабораторних ознак внутрішньопечінкового холестазу.

Основними діючими речовинами ЕФЛ (табл. 3) є фосфатидилхолін із лінолевою кислотою та насичені чи мононенасичені жирні

кислоти. ЕФЛ вбудовуються в пошкоджені мембрани гепатоцитів і відновлюють їхні функції, посилюють діяльність транспортних систем і підвищують їхній екскреторний потенціал, забезпечують нормальний колоїдний стан жовчі [9]. Ефективність і безпечність ЕФЛ доведена в >240 клінічних досліджень за участю >14 тис. пацієнтів, однак за наявності клінічних і лабораторних ознак внутрішньопечінкового холестазу ЕФЛ протипоказані.

Холекінетики стимулюють жовчовиведення (ксиліт, сорбіт, сульфат магнію, берберин), таку саму дію мають і холеспазмолітики. Певну холеспазмолітичну дію має рутка лікарська, котра знижує тонус сфінктера Одді; входить до складу комбінованого засобу разом із розторопшею: Гепабене (Німеччина).

Не менш важливими гепатопротектори є для лікування уражень ПЗ, які завжди супроводжуються погіршенням відтоку жовчі та розвитком внутрішньопечінкової чи післяпечінкової гіпертензії в жовчовивідних шляхах. Відомо, що найчастішими причинами уражень ПЗ є утруднення відтоку панкреатичного секрету й алкоголь. Так, жовчнокам'яна хвороба спричиняє утруднення відтоку панкреатичного секрету та рефлюкс жовчі, котра може бути інфікована, чи вмісту ДПК у панкреатичні протоки (теорія спільного каналу). Жовч або дуоденальний уміст активують ферменти ПЗ та ініціюють запалення залози. Такому рефлюксу сприяють дискінезії жовчовивідних шляхів, спазми та стенози фатерового сосочка. Медикаментозну корекцію відтоку секрету ПЗ здійснюють спазмолітики. Проте слід пам'ятати, що слабку дію щодо сфінктера Одді мають дротаверин,

папаверин, блокатори кальцієвих каналів (Дицетел, Спазмомен), вираженішу – холіолітики (атропін, Гастроцепін), нітрати, ефедрин, баралгін, новокаїн, мебеверин.

За умови ізольованого чи супутнього панкреатиту слід передусім розглядати потребу застосування гепатопротекторів для зменшення внутрішньопечінкового холестазу та використувати для цього вищезазначені препарати з холеретичною та холекінетичною діями, а також синдромне лікування холестазу за допомогою гепатопротекторів, як зазначалося раніше (Радченко О.М., 2020) [2]. Синдром холестазу, що лабораторно маніфестується зростанням лужної фосфатази та γ-глутамілтранспептидази, досить добре схильний до корекції під впливом УДХК, адеметіоніну (Гепаметіон, Гептрал), препаратів артишоку (Хофітол, Цинарікс), куркуми тощо. Слід звернути увагу, що засоби, котрі містять жовч (Алохол), слід призначати тільки в період реконвалесценції чи не в стадії загострення панкреатиту, оскільки присутня в їхньому складі жовч може підсилювати активацію панкреатичних ферментів, особливо за умови закиду до панкреатичної протоки. Звертає увагу той факт, що деякі панкреатичні ферментні комбіновані препарати містять компоненти, котрі покращують виведення жовчі, наприклад, Фестал (має у складі суху жовч).

При хворобах шлунково-кишкового тракту гепатопротектори мають лише допоміжне значення, застосовуються синдромно переважно за визначенням структурно-функціонального стану печінки (мезенхімальне запалення, холестаз) або кишок (спазм, закреп, метеоризм). Є поодинокі дані про застосування препаратів Антраль (синтетичний гепатопротектор із протизапальною та знеболювальною діями через стабілізацію мембран лізосом), Ербісол (комплекс природних небілкових низькомолекулярних органічних сполук негормонального походження, отриманих із тваринної ембріональної тканини, що містить олігопептиди та глікопептиди, нуклеотиди, амінокислоти та сприяє загоєнню ушкоджень слизових оболонок шлунка та ДПК, підвищує регенеративно-репаративний потенціал тканин).

Закрепи (аліментарні, неврогенні, динамічні; функціональні порушення товстої кишки, коліти, ентерити; механічні, медикаментозні тощо) ефективно лікуються з використанням лактулози та сорбіту, тому таким пацієнтам показані гепатопротектори з лактулозою й сорбітом. За умови вираженого метеоризму гепатопротекторним препаратом вибору є Алохол (Україна), котрий містить, окрім жовчі, екстракт часнику, листя кропиви й активоване вугілля, що є ентеросорбентом і зменшує газоутворення в кишечнику. При спазматичних болях доцільні комбінації розторопші плямистої (Гепабене, Гепатофальк планта), котрі слід обережно призначати пацієнтам із дуоденогастральним рефлюксом і гастритом С. Певну спазмолітичну дію має також цикорій звичайний та інші рослини (комбіновані гепатопротектори Вімлів, Лів.52, Індія), хоча слід пам'ятати, що ця дія є слабо вираженою (непідконтрольною) внаслідок використання рослинної сировини.

ВИСНОВКИ

Проблема застосування гепатопротекторів для лікування уражень жовчовивідної системи, ПЗ, шлунка та кишок є актуальною, потребує уваги клініцистів і подальших неупереджених наукових досліджень. Гепатопротектори мають множинні ефекти (холеретичний, холекінетичний, літолітичний, протизапальний, антиоксидантний, детоксикаційний, мембраностабілізуювальний), завдяки котрим найдоцільніше їх використання в лікуванні захворювань ЖМ і ПЗ, коли вибір має здійснюватися з урахуванням провідних і додаткових механізмів.

Список літератури знаходиться в редакції.

Функціональна диспепсія в загальносімейній практиці

Функціональна диспепсія (ФД) – це патологічний стан, який характеризується появою симптомів із локалізацією у верхній частині живота (відчуття постпрандіального переповнення, швидке насичення, епігастральний біль або печіння), що не пов'язані з органічним захворюванням. Загальна поширеність ФД сягає 21%; кількість хворих залежить від географічного регіону (Ford A.C. et al., 2015). Симптоми ФД негативно впливають на якість життя людей, цей стан також є економічним тягарем для системи охорони здоров'я. Тому лікування, котре відповідало би сучасним вимогам доказової медицини та позбавляло пацієнтів від надокучливих симптомів, є дуже актуальним питанням для лікарів первинної ланки та гастроентерологів.

Римський консенсус IV (2016) виділяє два типи ФД – постпрандіальний дистрес-синдром (ПДС) та епігастральний больовий синдром (ЕБС). При ПДС щонайменше 3 рази на тиждень виникають такі симптоми: відчуття переповнення шлунка та/або швидке насичення, інтенсивність яких є настільки серйозною, що перешкоджає звичній щоденній діяльності людини та нормальному закінченню прийому їжі. При ЕБС пацієнти скаржаться на епігастральний біль та/або печіння, котрі виникають щонайменше 1 раз на тиждень і перешкоджають щоденній діяльності. ПДС та ЕБС можуть поєднуватися з іншими симптомами. ФД діагностується в разі, якщо пацієнт повідомляє про наявність ≥ 1 з перелічених симптомів за останні 3 міс, коли перші клінічні прояви виникли за 6 міс до встановлення діагнозу, за відсутності інших органічних захворювань, які пояснювали би ці симптоми.

Епідеміологія та фактори ризику розвитку ФД

Поширеність ФД у світі є нерівномірною. Найбільше випадків фіксується в західних країнах (10-40%), менше – в Азії (5-30%) (Mahadeva S. et al., 2016). За результатами масштабного дослідження з оцінки здоров'я та харчування населення, що включало понад 35 тис. учасників, у 15% людей було запідозрено ФД, у 28% – синдром подразненого кишечника (СПК) та в 6% – ФД і СПК (Le Pluart D. et al., 2015). Згідно з епідеміологічними дослідженнями, кількість пацієнтів, які страждають одночасно від ФД і СПК, коливається в межах 10-27% (Suzuki H. et al., 2011), проте деякі автори повідомляють про ще вищі показники – до 30% (Rasmussen S. et al., 2015; Yao X. et al., 2016). Ці спостереження стали підставою для появи нового терміна – «overlap-синдром», який нині дедалі частіше використовується в практичній діяльності лікарів. Так, у пацієнтів із проявами ФД із часом може з'явитися класична клінічна

картина СПК, і навпаки: особи з ознаками СПК через 2-10 років можуть мати симптоми ФД (Talley N., 1992; Olafsdottir L. et al., 2010).

Встановлено, що ФД поширеніша серед жінок, аніж чоловіків (Naphthali K., 2016), проте ця різниця є менш вираженою, ніж при СПК. До інших факторів ризику виникнення ФД належать перенесена гостра кишкова інфекція та діарея мандрівника, прийом антибіотиків і нестероїдних протизапальних препаратів, рання мікробна експозиція, психосоціальні фактори й особливості індивіда, стрес, надмірна маса тіла, ожиріння, куріння.

Патогенез ФД

ФД – це мультифакторне захворювання з різними патофізіологічними механізмами, кожен з яких відіграє певну роль у виникненні симптомів (Enck P. et al., 2017).

✓ **Моторика шлунково-кишкового тракту (ШКТ).** При ФД дія механічних і хімічних подразників супроводжується патологічною реакцією та неадекватною моторикою. У нормі існують чіткі механізми рухової активності ШКТ під час і між прийомами їжі. Важливу роль у забезпеченні нормальної моторики травного каналу має мігравальний моторний комплекс (ММК), який відповідає за циклічні та повторювані скорочувальні рухи шлунка й тонкої кишки між прийомами їжі. ММК має 4 фази. Третя фаза (фаза фронтальної активності) характеризується інтенсивними ритмічними скороченнями, що забезпечують перистальтику ШКТ у напрямку від проксимального відділу до кінцевих відділів тонкої кишки. При ФД порушується моторика шлунка, пілоруса, тонкої кишки під час і після прийому їжі. У 30% випадків симптоми ФД пов'язані з атипичним ММК, представленим ретроградними чи нерозповсюджуваними скороченнями (Kim D. et al., 2001). Клінічними проявами дисмоторики ШКТ можуть бути порушення випорожнення шлунка, інтестинальної рефлексорної активності, підвищення чутливості до механічних і хімічних подразників.

✓ **Гастродуоденальна чутливість.** При ФД має місце висцеральна гіперчутливість у разі розтягнення фундального відділу шлунка при прийомі їжі та в стані голоду. Ступінь висцеральної гіперчутливості корелює з вираженістю симптомів (Simren M. et al., 2017). Кількість пацієнтів із висцеральною гіперчутливістю залежить від діагностичних критеріїв, які застосовуються, та трактування відчуття алодинії (болю через дію нормальних неbolьових подразників) та/або гіпералгезії (підвищеної чутливості до больових подразників).

✓ **Запалення.** Механічна та хімічна гіперчутливість можуть бути наслідками місцевої імунної активації. Нові дані щодо механізмів ФД перемістили фокус досліджень із ролі *Helicobacter pylori* та дисмоторики ШКТ на проникність епітеліального бар'єра, еозинофілію та ледь виражене запалення слизової оболонки дванадцятипалої кишки (Holtmann G. et al., 2015). Результати дослідження показують підвищення проникності епітеліального бар'єра в пацієнтів із ПДС, ЕБС і ФД у поєднанні з СПК (Ishigami H. et al., 2017).

✓ **Мікробіота.** Наразі дані про роль надмірного бактеріального росту в тонкій кишці з кількісними та якісними змінами мікрофлори (присутні мікроорганізми, характерні для флори товстої кишки) в патогенезі ФД є суперечливими.

✓ **Генетичні фактори.** В одному дослідженні за участю 3 тис. пар близнюків при генетичному моделюванні виявлені незалежні генетичні ефекти при СПК, гастро-езофагеальній рефлюксній хворобі (ГЕРБ), але не при ФД (Lembo A. et al., 2007). Проте слід зважати на той факт, що частина пацієнтів із сильними проявами ФД можуть мати overlap-синдром із СПК або ГЕРБ. Багато досліджень вказують на зв'язок поліморфізму гена *GNB3* (впливає на низку важливих функцій, зокрема адренергічну, серотонінергічну й імунну, котрі потенційно можуть мати значення при ФД) та симптомів ФД, причому деякі автори відзначали такий зв'язок у пацієнтів без *H. pylori* (Tahara T. et al., 2008) або наявності специфічних для ЕБС симптомів (Oshima T. et al., 2010).

✓ **Психосоціальні фактори** є невід'ємною частиною біосоціальної моделі функціональних розладів ШКТ, яка базується на порушенні осі «головний мозок – кишечник». Ці фактори включають як досить тривалі зміни в індивідуальному психосоціальному функціонуванні, що є наслідком психіатричної коморбідності чи зміни особистості, так і короткочасні психологічні процеси, що індукуються миттєвими емоціями чи станами.

Діагностика

ФД – це клінічний діагноз, який визначається Римськими критеріями IV. При обстеженні пацієнта із симптомами ФД лікарю необхідно виключити наявність таких тривожних симптомів: уперше виявлена диспепсія у віці >55 років, ознаки кровотечі ШКТ, дисфагії, одиофагії, часте блювання, безпричинне зниження маси тіла, обтяжений сімейний анамнез щодо раку шлунка чи стравоходу, ущільнення при пальпації живота, залізодефіцитна анемія. Діагностична програма, спрямована на виключення органічної природи симптомів,



В.В. Чернявський

у різних пацієнтів відрізняється залежно від отриманих даних фізикального обстеження та зібраного анамнезу.

Принципи лікування ФД

Лікувальна схема при ФД включає корекцію харчування, ерадикаційну терапію (в разі підтвердження інфікування *H. pylori*), фармакотерапію, психотерапію й інші альтернативні напрями лікування (рис.).

Прокінетики широко застосовуються для лікування пацієнтів із ПДС, адже вони стимулюють скорочення гладкої мускулатури ШКТ, сприяють спорожненню шлунка та полегшують симптоми ФД (Hiyama T. et al., 2007; Camilleri M. et al., 2013). Найчастіше в клінічній практиці застосовуються антагоністи допамінових D_2 -рецепторів. Першим доступним засобом із цієї групи став метоклопрамід, але його застосування було пов'язано з розвитком екстрапірамідних порушень. Із цим побічним ефектом також асоційоване застосування алізаприду, клеопаприду. Іншим відомим прокінетиком є домперидон, який також має серйозний побічний ефект – пролонгацію інтервалу QT. Окрім того, більшість антагоністів допамінових D_2 -рецепторів при тривалому застосуванні призводять до гіперпролактинемії та підвищують ризик виникнення галактореї, гінекомастії (Camilleri M. et al., 2013; Enck P. et al., 2017).

Ітоприду гідрохлорид – це лікарський засіб, який має подвійний механізм дії завдяки антагонізму з допаміновими D_2 -рецепторами й інгібувальній активності ацетилхолінестерази. Препарат не впливає на інтервал QT, є безпечним і добре переноситься. Молекула ітоприду має високу полярність, завдяки чому препарат погано перетинає гематоенцефалічний бар'єр, тому не впливає на центральну нервову систему та не провокує виникнення екстрапірамідних порушень на відміну від метоклопрамиду. За результатами багаточисельного рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження, ітоприд значно зменшив інтенсивність симптомів у пацієнтів із ФД порівняно з плацебо (Holtmann G. et al., 2006). Метааналіз 9 рандомізованих клінічних досліджень показав, що ітоприд має клінічні переваги в полегшенні симптомів постпрандіального переповнення, раннього насичення та рідше спричиняє побічні ефекти (Huang X. et al., 2012). Також ітоприд, на відміну від інших препаратів, можна приймати до 8 тиж завдяки кращому профілю безпеки (Suzuki H., 2017).

Ітоприд Ксантіс (фармацевтична компанія «Ксантіс Фарма») – це новий європейський препарат на вітчизняному ринку, вироблений у Словаччині, що є доступнішим за аналоги*; він застосовується для купірування шлунково-кишкових симптомів функціональної невиразкової диспепсії. Ефективна активація моторики ШКТ, висока специфічність препарату до верхніх відділів травного каналу, високий профіль безпеки та доступна ціна роблять його препаратом вибору при ФД.

* Згідно з прайсом БАДМ від 05.06.2020.

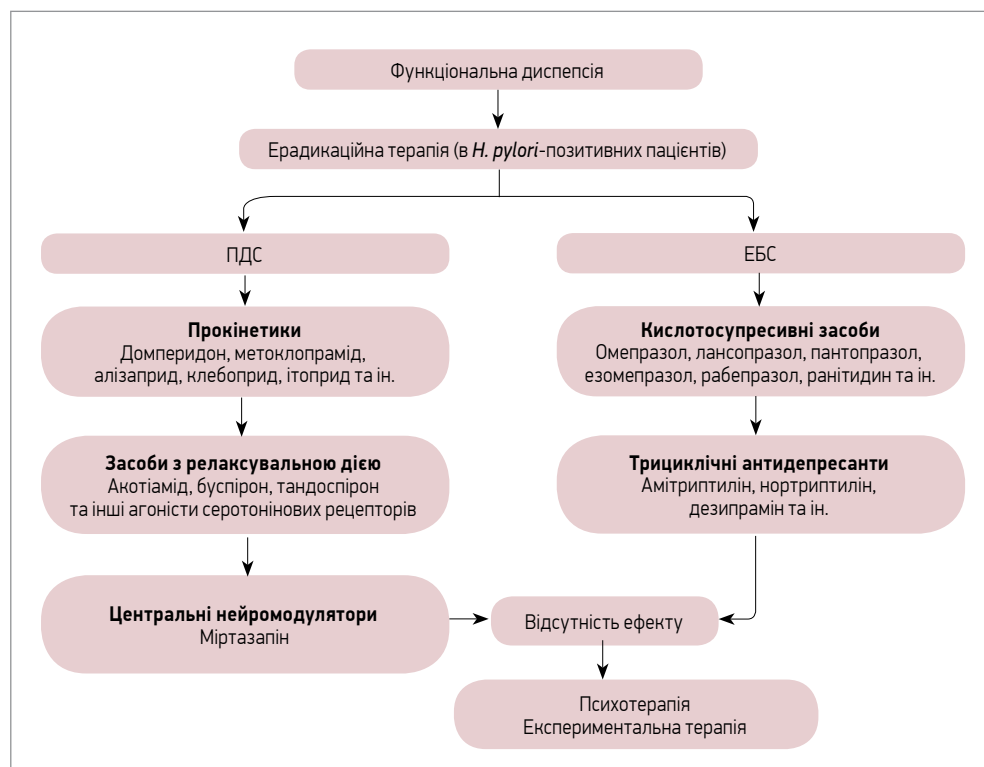


Рис. Алгоритм лікування ФД (Enck P. et al., 2017)

ІТОПРИД КСАНТІС



НУДОТА



ПЕЧІЯ



БІЛЬ



ЗДУТТЯ

ПОДВІЙНА ДОПОМОГА ШЛУНКУ



Усуває нудоту
на центральному рівні¹



Безпечно нормалізує моторику
ШКТ, усуває явища диспепсії²

1. Inoue K., Sanada Y., Fijimura J., Mihara O. Clinical effect of itopride hydrochloride on the digestive symptoms of chronic gastritis with reflux esophagitis. Clin. Med. 1999; 15: 1803—8. 2. Hidekazu Suzuki The Application of the Rome IV Criteria to Functional Esophagogastrroduodenal Disorders in Asia // Neurogastroenterol Motil 2017;23:325-333. **Склад.** Діюча речовина: ітоприду гідрохлорид; 1 таблетка містить 50 мг. **Фармакодинаміка.** Ітоприду гідрохлорид активує пропульсивну моторику шлунково-кишкового тракту завдяки антагонізму з допаміновими D2-рецепторами та інгібує активність ацетилхолінестерази. **Показання.** Купірування шлунково-кишкових симптомів функціональної

невиразкової диспепсії (хронічного гастриту), а саме: здуття живота; відчуття швидкого насичення; біль та дискомфорт у верхній частині живота; анорексія; печія; нудота; блювання. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до ітоприду гідрохлориду та до інших компонентів препарату. Стани, при яких підвищення скорочувальної активності шлунково-кишкового тракту може бути шкідливим, наприклад при шлунково-кишковій кровотечі, механічній обструкції або перфорації. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Санека Фармасьютікалз АТ. Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності: Нітранська 100, 920 27 Глоговець, Словачка Республіка.

ТОВ «КСАНТІС ФАРМА»

01054, м. Київ, вул. Дмитрівська, буд. 18/24. Тел.: +38 (044) 277-62-07

 **xantis**
pharma

Пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19), поза сумнівом, є одним із найбільших викликів, з якими стикалося людство у своїй новітній історії. Швидко здолавши рамки медико-соціальної проблеми для окремої країни, вірус SARS-CoV-2 перетворився на глобальну загрозу усталеному світовому порядку. За понад півроку боротьби з «невидимим ворогом» медичними дослідниками зроблено чимало для того, щоби взяти ситуацію під контроль. Авторитетні фахові асоціації уклали й постійно оновлюють рекомендації щодо ведення COVID-19 з огляду на коморбідності, експертні групи оцінюють ефективність запропонованих терапевтичних стратегій за стандартами доказової медицини. Триває пошук лікарських субстанцій, здатних полегшити перебіг захворювання та покращити його прогноз. Є певний поступ на шляху розуміння особливостей патогенезу COVID-19. Показано, що SARS-CoV-2 характеризується тропністю до ендотелію капілярів, за рахунок чого у хворих з обтяженим кардіоваскулярним анамнезом зростає ризик ускладнень із боку серцево-судинної системи. Отже, ведення COVID-19 є мультидисциплінарним завданням, до якого за потреби долучаються й кардіологи.

Своїм поглядом на особливості лікування COVID-19 із кореспондентом нашого видання поділилися фахівець із розробки лікарських засобів, кандидат хімічних наук Анатолій Севастьянович Шаламай і науковий керівник відділення реанімації та інтенсивної терапії ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор Олександр Миколайович Пархоменко.



А.С. Шаламай
кандидат медичних наук,
експерт із розробки
лікарських засобів

? Анатолію Севастьяновичу, розкажіть, будь ласка, в чому полягають загальні принципи лікування хворих на COVID-19 в умовах відсутності специфічної терапії.

– Наразі в клінічній практиці відсутні специфічні антивірусні засоби чи вакцини, які могли б застосовуватись як етіотропна терапія COVID-19. Тому варіантами терапії цього захворювання є підтримувальна допомога та неспецифічне лікування, спрямоване на поліпшення симптомів. Із цією метою може бути застосований досить широкий арсенал лікарських засобів, у тому числі й дуже далеких від групи протівірусних препаратів. Їх вибір потрібно проводити з урахуванням особливостей розвитку інфекції, її перебігу в часі, швидкістю вірусного кліренсу.

? Чи використовуються в лікуванні пацієнтів з інфекцією SARS-CoV-2 речовини рослинного походження? Чи можна оцінити специфіку впливу цих засобів на стан пацієнтів?

– Ми знаємо, що в Китаї паралельно з підбіркою терапією понад 85% хворих на COVID-19 додатково отримували засоби традиційної китайської медицини, більшість з яких мають рослинне походження. Це узгоджується з експертними висновками Китайського товариства кардіологів про використання консервативних медикаментозних підходів для мінімізації поширення хвороби. На жаль, дотепер відсутні дані клінічних випробувань щодо ефективності такої терапії, проте результати експериментальних досліджень свідчать про позитивну фармакотерапевтичну дію засобів традиційної китайської медицини рослинного походження у хворих на COVID-19.

? Які саме засоби рослинного походження можуть розглядатись як найперспективніші для застосування в таких пацієнтів?

– Усі типи коронавірусів містять генетичний матеріал, який кодує однакову протеазу для забезпечення реплікації вірусу. Багато експериментальних робіт продемонстрували виражену інгібувальну дію субстанцій природного походження – флавоноїдів, зокрема кверцетину, – щодо цього ферменту. Важливий внесок у пошук потенційних антикоронавірусних флавоноїдів було зроблено дослідженнями їхньої інгібувальної дії стосовно 3С-подібної протеази (3CLpro) та папаїноподібної протеази (PLpro), котрі беруть участь у процесі протеолізу та є важливими для інфікування й репродукції SARS-CoV-2.

? Які ефекти кверцетину спонукали до старту досліджень щодо використання його при COVID-19?

– Широкий спектр біологічної дії кверцетину та його низька токсичність давно привертають увагу дослідників. Добре відомо, що препарати кверцетину мають потужні антиоксидантні, імуномодулювальні та протизапальні властивості.

Антиоксидантний ефект значною мірою пов'язаний зі здатністю кверцетину активувати ферменти антиоксидантного захисту організму.

Протизапальна активність кверцетину реалізується шляхом блокади ліпооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти, зниження синтезу лейкотрієнів, серотоніну й інших медіаторів запалення. Кверцетин здатний збільшувати активність фагоцитів, Т- і В-лімфоцитів, підвищувати продукцію антитіл, знижуючи таким чином прояви вторинного імунodefіциту. Завдяки цим властивостям кверцетин є перспективним для патогенетичної терапії хворих на COVID-19, а саме для зниження активності цитокінів і забезпечення протизапальної дії.

? Розкажіть про специфічні ефекти кверцетину. Наскільки добре вони вивчені?

– У дослідженнях *in vitro* кверцетин був ефективним проти широкого спектра вірусів за рахунок блокади зворотної транскриптази. Він зменшував вірулентність (реплікацію) вірусу імунodefіциту людини й інших ретровірусів, вірусу герпесу 1 типу, вірусу поліомієліту 1 типу, вірусу паратрипу 3 типу, респіраторно-синцитіального вірусу та вірусу гепатиту С.

SARS-CoV-2 належить до родини коронавірусів, які спричиняють різноманітні захворювання дихальної системи. При цьому активність кверцетину була протестована щодо інших представників цієї родини. Так, лабораторне дослідження 2004 року показало, що кверцетин блокує надходження в клітину коронавірусу SARS, що зумовлює гостру респіраторну вірусну інфекцію. Дослідження 2012 року також підтвердило протівірусну активність кверцетину.

? Чи є дані щодо доцільності застосування кверцетину в комбінації з іншими активними речовинами?

– Науково-практичний інтерес становить одночасне застосування кверцетину з вітаміном С. Відомо, що вітамін С допомагає відновити кверцетин і тим самим підтримувати його антиоксидантні властивості. Дослідники вважають, що поєднання цих двох засобів може сприяти лікувальному процесу, насамперед зменшувати патогенну дію вірусу. Підставою для такої оптимістичної позиції є дослідження, в якому комбінація 500 мг кверцетину та 250 мг вітаміну С знижує пошкодження клітин, а також зменшує вміст маркерів запалення на 62%.

У відділенні легеневої та критичної медицини Медичної школи Східної Вірджинії (м. Норфолк, США), керуючись науковою літературою, включно з Шанхайськими керівними принципами щодо COVID-19, професором Р. Марік рекомендовано оновлений протокол лікування. З метою зниження тяжкості захворювання в особливо вразливих осіб (віком понад 60 років), а також у пацієнтів із легкою симптоматикою запропоновано для профілактики та лікування COVID-19 застосовувати комбінацію кверцетину по 250-500 мг, вітаміну С по 500 мг двічі на день та цинку (ацетату чи глюконату) 30-50 мг 1 раз на день.

Досить важливим є той факт, що Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) затвердило кверцетин як безпечну для споживання людиною речовину, відповідно, вивчення безпеки його застосування наразі не є актуальним.



О.М. Пархоменко
член-кореспондент НАМН
України, доктор медичних
наук, професор, експерт
у галузі кардіології

? Олександр Миколайовичу, як кардіолог розкажіть, будь ласка, чому найуразливішими до COVID-19 є пацієнти з кардіологічними проблемами.

– Коронавірус здатен не лише уражати епітеліальні клітини легень, а й опосередковано впливати на кардіоміоцити у зв'язку із залученням ендотелію системи мікроциркуляції серця. Крім того, власне гіпоксемія, зумовлена COVID-19, також може бути вагомою причиною розвитку кардіальних ускладнень. Ось чому пацієнти з кардіологічною патологією мають більш несприятливий прогноз у разі тяжкого перебігу COVID-19. Метааналіз проведених серцево-судинних і метаболічних досліджень при прогресивному легенево-ушкодженні в разі інфікування SARS-CoV-2 за участі 1527 пацієнтів із COVID-19 продемонстрував, що частота гострих серцевих ускладнень була приблизно в 13 разів вищою в тяжкохворих осіб порівняно з пацієнтами з легшими формами захворювання. Відтак, і показники лікарняної смертності в таких хворих були значно вищими.

? Які препарати кверцетину доступні в Україні?

– На сьогодні на вітчизняному фармацевтичному ринку наявні два лікарські препарати кверцетину виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» – Квертин, таблетки жувальні по 40 мг, і Корвітин, ліофілізат для розчину для ін'єкцій по 0,5 г. За фармакокінетичними параметрами препарат Квертин у формі жувальних таблеток має значні переваги над іншими відомими у світі кверцетиновмісними лікарськими засобами та дієтичними добавками завдяки вмісту модифікатора розчинності пектину, що достовірно покращує показники біодоступності кверцетину. Це підтверджено в ході експериментального дослідження фармакокінетики Квертину: було показано зростання біодоступності кверцетину в 10 разів порівняно з власне субстанцією.

? Чим водорозчинна форма кверцетину Корвітин відрізняється від Квертину в аспекті фармакокінетичних властивостей?

– Квертин і Корвітин відрізняються насамперед за своєю біодоступністю. Звичайна біодоступність Квертину майже в 10 разів більша, ніж у чистого кверцетину,

а біодоступність Корвітину становить 100%. Слід зазначити, що перші таблетовані форми кверцетину мали вкрай низьку біодоступність, що й стало імпульсом для створення спеціальної водорозчинної форми, котру, на відміну від нативного препарату, що є жиророзчинним, можна вводити внутрішньовенно. Розробка водорозчинного кверцетину (Корвітин) базується на технології наночастинок носія розміром 50-70 нм, на яких розміщують молекулу кверцетину. У 2018 році ця технологія була визначена Американською колегією кардіологів як найперспективніший метод транспорту лікарських засобів.

? У яких клінічних ситуаціях доцільно віддавати перевагу ін'єкційній формі?

– Завдяки здатності біоактивних метаболітів Корвітину утримуватися в сироватці протягом достатньо тривалого часу після ін'єкційного введення ($T_{1/2}$ становить близько 7 год) його призначення відкриває широкі можливості в терапії хворих, які перебувають у тяжкому чи критичному стані.

Нині основними показаннями до застосування ін'єкційної форми препарату Корвітин є порушення коронарного кровообігу, інфаркт міокарда, серцева недостатність, порушення церебральної гемодинаміки, запобігання розвитку гострого ушкодження нирок унаслідок введення контрасту та на тлі серцевої недостатності. Усе це окреслює доцільність застосування Корвітину у хворих на COVID-19 із метою лікування ускладнень із боку серцево-судинної, центральної нервової й інших систем та органів, що набуває особливої актуальності в пацієнтів груп ризику, похилого віку, котрим притаманна поліморбідність і коморбідність.

? У яких дослідженнях було продемонстровано позитивні властивості кверцетину при серцево-судинних захворюваннях?

– Кардіопротекторні властивості кверцетину було показано в низці доклінічних і клінічних досліджень. Зокрема, встановлено, що його призначення пацієнтам із гострим коронарним синдромом, гострим інфарктом міокарда, гострою серцевою недостатністю забезпечує такі позитивні ефекти, як обмеження зони некрозу, запобігання реперфузійним ушкодженням міокарда, а також антиаритмічну, антиішемічну, антитромботичну дію. У комплексному дослідженні ефективності за різних моделей експериментальної кардіоміопатії було доведено, що кверцетин чинить протекторний вплив на серцевий м'яз і має антиоксидантну дію. Про це свідчать підвищення активності антиоксидантних ферментів і каталази та зниження вмісту продуктів перекисного окислення ліпідів.

Отже, Квертин і Корвітин, вітчизняні лікарські препарати, що містять кверцетин, можуть стати перспективними засобами комплексного лікування хворих на COVID-19. Застосування Квертину й Корвітину в лікувальних протоколах COVID-19 при сучасному стані цієї проблеми в Україні може мати статус питання національної безпеки.

Підготував **В'ячеслав Килимчук**

КОРВІТИН

КОЛИ НЕМАЄ ЧАСУ НА РОЗДУМИ

ЧИНИТЬ КАРДІОПРОТЕКТОРНУ ДІЮ ПРИ ІШЕМІЧНОМУ
І РЕПЕРFUЗІЙНОМУ УРАЖЕННІ СЕРЦЯ

ВПЛИВАЄ НА ЗМЕНШЕННЯ ЗОНИ НЕКРОТИЗОВАНОГО
МІОКАРДА

НОРМАЛІЗУЄ ЦЕРЕБРАЛЬНУ ГЕМОДИНАМІКУ ПРИ
ІШЕМІЧНИХ УРАЖЕННЯХ

ЗМЕНШУЄ КОЕФІЦІЄНТ АСИМЕТРІЇ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ
ПРИ ІШЕМІЧНОМУ ІНСУЛЬТІ

МАЄ АНТИОКСИДАНТНІ ТА КАПІЛЯРОСТАБІЛІЗУЮЧІ
ВЛАСТИВОСТІ



БХФЗ  БСРР
www.bcpp.com.ua

Коротка інформація про лікарський засіб КОРВІТИН® Склад: 1 флакон містить корвітину, який є комплексом кверцетину з повідомом, 0,5 г. Лікарська форма. Ліофілізат для розчину для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Капіляростабілізуючі засоби. Код АТС C05C X. Показання. Комплексна терапія при: інфаркті міокарда; декомпенсації ХСН; ішемічному інсульті; транзиторних ішемічних атаках. Лікування та профілактика реперфузійного синдрому при хірургічному лікуванні хворих на облітеруючий атеросклероз черевної аорти та периферичних артерій. Протипоказання: індивідуальна чутливість до кверцетину та/або до інших компонентів препарату; підвищена чутливість до препаратів з Р-вітамінною активністю; виражена артеріальна гіпотензія. Спосіб застосування та дози. Вводити в/в краплинно (дозування див. в інструкції до медичного застосування). Побічні реакції: запаморочення, головний біль, заніміння язика, озноб, шум у вухах, збудження або загальна слабкість; свербіж, анафілактичний шок; гіперемія обличчя, біль за грудиною, утруднене дихання, зміни у місці введення. При швидкому в/в введенні або в комбінації з органічними нітратами можливе виникнення тимчасової помірної артеріальної гіпотензії. Упаковка. По 5 флаконів у касеті, по 1 касеті у пеналі. Категорія відпуску. За рецептом. Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування. Р.П.МОЗ України № UA/8914/01/01 від 26.04.2018. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Виробник: ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17. Тел.: (044) 205-41- 23; (044) 497-71- 40.

Доведений та передбачуваний захист¹



Наявність
мультидозового
флакона²



Висока ефективність
та безпека, що доведено
клінічними дослідженнями¹



Шприц-доза
з захисною
системою голки³



SANOFI

Інформація про препарат КЛЕКСАН®, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл: по 0,2 мл, 0,4 мл, 0,8 мл у шприц-дозі із захисною системою голки, РП № UA/7182/01/01, зміни затверджено Наказом МОЗ України №978 від 26.04.2019; КЛЕКСАН®300, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл: по 3 мл в багатодозовому флаконі, РП № UA/10143/01/01, зміни затверджено Наказом МОЗ України №1655 від 22.07.2019.

Склад. Діюча речовина: еноксапарин; 1 мл розчину містить еноксапарину натрію 10 000 анти-Ха МО, що еквівалентно еноксапарину натрію 100 мг; 1 шприц-доза містить 2000 МО анти-Ха/0,2 мл, що еквівалентно еноксапарину натрію 20 мг, або 4000 МО анти-Ха/0,4 мл, що еквівалентно еноксапарину натрію 40 мг, або 8000 МО анти-Ха МО/0,8 мл, що еквівалентно 80 мг еноксапарину натрію; допоміжна речовина: вода для ін'єкцій (і спирт бензиловий в КЛЕКСАН®300). Еноксапарин натрію – це біологічна речовина, яку отримують шляхом лужної деполімеризації бензилового ефіру гепарину, який походить зі слизової оболонки кишечника свиней. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Група гепарину. Код АТХ B01A B05. **Показання.** Препарат показаний для застосування дорослим для: профілактики венозних тромбоемболічних (ВТЕ) ускладнень у хірургічних пацієнтів з помірним та високим ризиком, особливо у пацієнтів, які підлягають ортопедичним або загальному хірургічному оперативним втручанням, в тому числі оперативним втручанням з приводу онкологічних захворювань. Профілактики ВТЕ ускладнень у терапевтичних пацієнтів з гострими захворюваннями (такими як гостра серцева недостатність, дихальна недостатність, тяжкі інфекції або ревматичні захворювання) та зниженою рухливістю, які мають підвищений ризик виникнення венозної тромбоемболії. Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), за винятком випадків ТЕЛА, при яких може бути необхідним проведення тромболітичної терапії або хірургічного втручання. Профілактики утворення тромбів у екстракорпоральному кровообігу під час гемодіалізу. При гострому коронарному синдромі: для лікування нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда без підйому сегмента ST (NSTEMI), у комбінації з пероральним прийомом ацетилсаліцилової кислоти; для лікування гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI), в тому числі у пацієнтів, яким планується медикаментозне лікування або подальше черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до еноксапарину натрію, гепарину або його похідних, в тому числі інших низькомолекулярних гепаринів, або до будь-якої з допоміжних речовин. Наявність в анамнезі імуноопосередкованої гепариніндукованої тромбоцитопенії у межах останніх 100 днів за наявності циркулюючих антитіл. Активна клінічно значуща кровотеча і стани з високим ризиком виникнення кровотечі, в тому числі нещодавно перенесений геморагічний інсульт, виразка шлунково-кишкового тракту, присутність злоякісного новоутворення з високим ризиком кровотечі, нещодавно перенесене оперативне втручання на головному мозку, спинному мозку або очях, відоме або підозрюване варикозне розширення вен стравоходу, артеріовенозні мальформації, судинні анеризми або серйозні вади розвитку інтраспінальних або інтрацеребральних судин. Спінальна або епідуральна анестезія або локорегіонарна анестезія, якщо еноксапарин натрію використовувався для лікування у межах попередніх 24 годин. Додатково для КЛЕКСАН®300: підвищена чутливість до бензилового спирту; з огляду на вміст бензилового спирту еноксапарин натрію у формі випуску в багатодозових флаконах не повинен призначатися новонародженим та недоношеним новонародженим. **Спосіб застосування та дози.** Препарат не можна вводити внутрішньом'язово. Для профілактики венозних тромбоемболічних ускладнень після оперативних втручань, лікування ТГВ і ТЕЛА, лікування нестабільної стенокардії та NSTEMI еноксапарин натрію слід вводити шляхом п/ш ін'єкцій. Для лікування гострого STEMI застосування препарату слід розпочинати з однократної в/в болюсної ін'єкції з подальшим негайним п/ш введенням. Для профілактики утворення тромбів у екстракорпоральному кровообігу під час гемодіалізу препарат вводиться у артеріальну лінію діалізного контуру. Див. повну інструкцію для медичного застосування препарату. **Побічні реакції.** Дуже часто: підвищення рівнів печінкових ферментів (головним чином рівнів трансаміназ більш ніж у 3 рази від верхньої межі норми). Часто: геморагічні явища, геморагічна анемія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз; алергічна реакція; головний біль; кропив'янка, свербіння, еритема; гематома у місці ін'єкції, біль у місці ін'єкції, інша реакція у місці ін'єкції (наприклад набряк, крововилив, гіперчутливість, запалення, об'ємне утворення, біль або інші реакції). **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Еноксапарин слід призначати вагітним лише у разі встановлення лікарем чіткої потреби у такому лікуванні. За вагітними жінками, які отримують еноксапарин, необхідно здійснювати ретельне спостереження щодо виникнення ознак кровотечі або надмірної антикоагулянтної дії, а також потрібно застерегти таких пацієнок про ризик геморагічних явищ. Всмоктування еноксапарину при пероральному прийомі є малоімовірним, тому його можна застосовувати під час годування груддю. **Діти.** Безпека та ефективність застосування еноксапарину наразі не встановлені. КЛЕКСАН®300 містить бензиловий спирт і не повинен застосовуватися у новонароджених та у недоношених новонароджених. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією. Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

1. Iqbal Z., Cohen M. Enoxaparin: a pharmacologic and clinical review. Expert Opin Pharmacother. 2011 May;12(7):1157-70.

2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу КЛЕКСАН®, 10 000 анти-Ха МО/мл: по 3 мл в багатодозовому флаконі, РП № UA/10143/01/01, зміни затверджено Наказом МОЗ України №1655 від 22.07.2019

3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу КЛЕКСАН®, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл: по 0,8 мл у шприц-дозі із захисною системою голки, РП № UA/7182/01/01, зміни затверджено Наказом МОЗ України №978 від 26.04.2019.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жиланська, 48-50а, тел.: +380 (44) 354 20 00. www.sanofi.ua

SAUA.ENO.18.02.0087(1)a (6 December 2019)