Здоров'я України
Здоров'я нації — добробут держави
ISSN 2412-4451
Здоров'я України XXI сторіччя
МЕДИЧНА ГАЗЕТА
№ 17 (486) вересень 2020 р.
Передплатний індекс 35272
www.health-ua.com

Доктор медичних наук, професор
Сергій Герасименко

Ортопедичне лікування хворих на ревматоїдний артрит

Читайте в рубриці **Ревматологія** на сторінці **31**

ESC

Рекомендації Європейського товариства кардіологів із діагностики та лікування фібриляції передсердь (2020)

Читайте на сторінці **14**

Доктор медичних наук, професор
Володимир Паньків

Субклінічний гіпотиреоз як особливий спосіб життя

Читайте на сторінці **48**

ВЖЕ В АПТЕЦІ

ІННОВАЦІЙНА ТЕХНОЛОГІЯ[1]

Антиангінальна ефективність[2]

24 години

ОДИН РАЗ НА ДЕНЬ[3]

ПРЕДУКТАЛ® ОД 80 мг

Триметазидину дигідрохлорид

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ПРЕДУКТАЛ® ОД 40 мг (PREDUCTAL® OD 40 mg), ПРЕДУКТАЛ® ОД 80 мг (PREDUCTAL® OD 80 mg)
Склад. Предуктал® ОД 40 мг: 1 капсула пролонгованої дії тверда містить 40 мг триметазидину дигідрохлориду; Предуктал® ОД 80 мг: 1 капсула пролонгованої дії тверда містить 80 мг триметазидину дигідрохлориду. **Фармакологічні властивості.** Фармакодинамічні ефекти у пацієнтів з ішемічною хворобою серця триметазидин діє як метаболічний агент, зберігаючи внутрішньоклітинні рівні високоенергійних фосфатів у міокарді. Анти-ішемічні ефекти досягаються без супутніх гемодинамічних ефектів. **Показання.** Дорослим триметазидин показаний для симптоматичного лікування стабільної стенокардії за умови недостатньої ефективності або непереносимості антиангінальних препаратів першої лінії. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Хвороба Паркінсона, симптоми паркінсонізму, тремор, синдром «неспокійних ніг» та інші рухові розлади, що мають відношення до вищезазначеного. Порушення функції нирок тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Не виявлено. **Особливості застосування.** Цей лікарський засіб не призначений для купірування нападів стенокардії. Його не слід призначати як первинну терапію на догоспітальному етапі або у перші дні госпіталізації при нестабільній стенокардії або інфаркті міокарда. У разі виникнення нападу нестабільної стенокардії на тлі поточної терапії необхідно переглянути перебіг хвороби пацієнта та відкоригувати лікування (медикаментозну терапію та можливість реваскуляризації). Триметазидин може спричиняти або погіршувати симптоми паркінсонізму (тремор, акінезія, гіпертонус м'язів), які слід регулярно досліджувати, особливо у пацієнтів літнього віку. У сумнівних випадках пацієнтів потрібно направляти до невропатолога для відповідних обстежень. Можливі падіння, пов'язані з нестійкістю ходи або артеріальною гіпотензією, особливо у пацієнтів, які отримують антигіпертензивне лікування. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** *Вагітність.* Для запобігання будь-якому ризику не рекомендовано застосовувати триметазидин у період вагітності. *Годування груддю.* Триметазидин не слід застосовувати у період годування груддю. *Фертильність.* Дослідження репродуктивної токсичності показали відсутність впливу на фертильність самок та самців щурів. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.** В постмаркетинговий період було зафіксовано випадки запаморочення і сонливості, які можуть вплинути на здатність керувати автомобілем і працювати з іншими механізмами. **Спосіб застосування та дози.** Для перорального застосування. Рекомендована доза становить 1 капсулу триметазидину 80 мг 1 раз на добу вранці під час сніданку. Після 3 місяців лікування необхідно оцінити результати лікування та у разі відсутності відповіді на лікування триметазидин необхідно відмінити. *Порушення функції нирок.* Пацієнтам з порушенням функції нирок помірного ступеня (кліренс креатиніну – 30-60 мл/хв) слід зменшити дозу вдвічі. Рекомендована доза становить 1 капсулу триметазидину 40 мг або 1 таблетку триметазидину 35 мг вранці під час сніданку. **Передозування.** Кількість даних щодо передозування триметазидином обмежена. Лікування має бути симптоматичним. **Побічні реакції.** *Часто:* запаморочення, головний біль, біль в абдомінальній ділянці, діарея, диспепсія, нудота та блювання, висипання, свербіж, кропив'янка, астенія. *Рідко:* пальпітація, екстрасистолія, тахікардія, артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, яка може бути асоційована з нездужанням, запамороченням або падінням, особливо у пацієнтів, які застосовують антигіпертензивні засоби, почервоніння обличчя. *Частота невідома:* симптоми паркінсонізму (тремор, акінезія, гіпертонус м'язів), нестійкість ходи, синдром «неспокійних ніг» та інші рухові розлади, що мають відношення до вищезазначеного, які зазвичай минають після припинення лікування, розлади сну (безсоння, сонливість), вертиго, запор, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, ангіоедема, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, тромбоцитопенічна пурпура, гепатит. **Упаковка.** По 10 капсул у блістері з фольги з поліаміду-алюмінію-ПВХ та фольги алюмінієвої; по 3 або 9 блістерів у коробці з картону. **Дата останнього перегляду.** 30.08.2019.

1. Під інноваційною технологією мається на увазі спосіб виробництва композиції, яка є винаходом підтвердженим патентом. **2.** Висновок зроблений на основі результатів дослідження Glezer M. Anti-Anginal Effectiveness and Tolerability of Trimetazidine Modified Release 80 Mg Once Daily in Stable Angina Patients in Real-World Practice // Adv Ther https://doi.org/10.1007/s12325-018-0756-3. **3.** Показання, протипоказання, спосіб застосування, дози, особливі групи пацієнтів та іншу інформацію дивіться в повній інструкції для медичного застосування препарату Предуктал® ОД 80 мг (Р/п МОЗ України № UA/17645/01/02, наказ МОЗ України від 30.08.2019 р. № 1925.

SERVIER

Імпортер: Товариство з обмеженою відповідальністю «Серв'є Україна», 04070, м. Київ, вул. Набережно-Хрещатицька, 41
Тел.: (044) 490-34-41, факс (044) 490-34-40

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

За додатковою інформацією відвідайте сайт www.servier.ua
Copyright © 2020 ТОВ «Серв'є Україна». Всі права захищені

* Загальний наклад із 15.08.2014.

33 000 примірників*

Мезим® *капсули*. Нові можливості![1]

Міні-таблетки однакового розміру (~ 2мм* 2 мм)[2]

Мезим®капсули 10000/25000

Діюча речовина: порошок із підшлункових залоз

Інформація про безрецептурний лікарський засіб. Перед прийомом обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією[3] для медичного застосування Мезим капсули 10000/25000 від 25/02/2020 РП № UA/6763/01/01 та № UA/6763/01/02 (особливо розділи «Протипоказання» та «Побічні реакції»). **Діюча речовина.** порошок з підшлункових залоз (свиней); МЕЗИМ® КАПСУЛИ 10000: 1 капсула тверда містить порошку з підшлункових залоз (свиней) 153,5 (98,3-178,6) мг, що має мінімальну ліполітичну активність 10000 ОД ЄФ (одиниці Європейської фармакопеї), мінімальну амілолітичну активність 9000 ОД ЄФ, мінімальну протеолітичну активність 500 ОД ЄФ; МЕЗИМ® КАПСУЛИ 25000: 1 капсула тверда містить порошку з підшлункових залоз (свиней) 356,1 (245,6-446,66) мг, що має мінімальну ліполітичну активність 25000 ОД ЄФ, мінімальну амілолітичну активність 22500 ОД ЄФ, мінімальну протеолітичну активність 1250 ОД ЄФ. **Показання.** Порушення екзокринної функції підшлункової залози, що супроводжуються порушенням травлення. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини, мяса свиней (алергія на свинину) або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу. Гострий панкреатит або хронічний панкреатит у стадії загострення. Проте, якщо розлади травлення зберігаються, епізодичний прийом препарату є доцільним у фазі затухаючого загострення при розширенні дієти. Спосіб застосування та дози. Дозу потрібно підбирати індивідуально, відповідно до тяжкості порушення травлення та кількості жирів, що входять до складу їжі. Рекомендована доза на прийом їжі: 2-4 капсули препарату МЕЗИМ® КАПСУЛИ 10000 (відповідає 20000-40000 ОД ЄФ ліпази) або 1 капсула препарату МЕЗИМ® КАПСУЛИ 25000 (відповідає 25000 ОД ЄФ ліпази). Зазвичай рекомендованою дозою є доза ліпази 20000-50000 ОД ЄФ на прийом їжі, але залежно від виду їжі, а також від ступеня тяжкості розладів травлення доза препарату може бути більшою. **Побічні реакції.** Дуже рідко: біль у животі, нудота, діарея, дискомфорт у животі, блювання.

[1] United European Gastroenterology evidence based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU), United European Gastroenterology Journal, 2017, Vol. 5(2) 153-199
[2] Eurand Minitabs – the innovative application formula of a pancreatic enzyme complex (Pangrol 10,000, 25,000). Kolodziejczyk MK, Zgoda MM Polim. Med. 2010;40(2):21-8
[3] Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Мезим® капсули 10000 / Мезим® капсули 25000, наказ МОЗ України №527 від 25/02/20206 ПР № UA/6763/01/01 та № UA/6763/01/02.

Виробник: Берлін Хемі АГ, Глінікер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина.
Адреса Представництва "Берлін Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ" в Україні – м.Київ, вул. Березняківська, 29.
Тел.: +38 (044) 494-33-88, факс: +38 (044) 494-33-89
UA_MEZ_09-2020-v1-print затв. 31/08/2020.

BERLIN-CHEMIE MENARINI

M.K. Kolodziejczyk, M.M. Zgoda, Польща

Мезим® *капсули:* сучасна формула комплексу панкреатичних ферментів

Технологія створення лікарської форми та клінічний ефект

З огляду на сучасні технології та вимоги до виготовлення лікарських засобів ефективна фармакотерапія залежить не лише від діючої речовини та її дози, а й від відповідної лікарської форми [1-3]. Завданням сучасної фармакології є розроблення лікарської форми, що відповідатиме таким критеріям:

- забезпечення максимального терапевтичного ефекту;
- зручність і безпечність;
- досягнення відповідного часу, місця та швидкості дії;
- мінімізація ризику розвитку можливих побічних ефектів;
- збереження необхідної стабільності препарату [4, 5].

Ці завдання можуть бути виконані тільки при використанні відповідних допоміжних речовин, завдяки яким активна речовина перестає характеризуватися лише одним із трьох агрегатних станів (твердим, рідким або газоподібним) і перетворюється на лікарську форму з додатковими властивостями. Своєю чергою, застосовність певної лікарської форми залежить від вимог фармакотерапії [6].

У процесі розроблення нового лікарського засобу можна виділити дві фази: преформуляційні дослідження та створення лікарської форми. Перша фаза включає вивчення фізико-хімічних характеристик біологічно активної речовини й допоміжних компонентів. Визначається розчинність, кристалічна структура та наявність/вид взаємодії між компонентами. Друга фаза зосереджена на створенні належної лікарської форми й контролюється відповідними нормативними документами [7]. У результаті цих зусиль з'являється клінічно ефективний лікарський засіб, який у руках лікаря може стати методом поліпшення здоров'я пацієнта [6, 8].

Сьогодні фармацевтичний ринок наповнений різними технологічними рішеннями, котрі можна класифікувати залежно від шляху введення лікарського засобу – перорального чи парентерального. Для перорального прийому препарату використовуються такі тверді лікарські форми, як таблетки, капсули та гранули.

Сучасні технології дають змогу розробляти лікарські форми, що поєднують властивості капсул, таблеток і гранул. Мета їх створення – підвищення ефективності й безпечності препарату, а також комфортне для пацієнта застосування [9, 10].

Необхідність розроблення нових лікарських форм найчастіше зумовлена характеристиками активної речовини. Особливо актуальна вона для препаратів, які мають пептидну структуру (ферменти, гормони). Під час розроблення нової лікарської форми необхідно захистити лікарську речовину від несприятливих умов середовища (наприклад, низьких або високих значень pH), а також забезпечити її вивільнення в певний час і в певному місці.

Створення лікарської форми з активних компонентів із пептидною структурою пов'язане з низкою труднощів. Метаболічна активність складників майбутнього препарату може викликати значні технологічні проблеми. Яскравий приклад – препарати на основі панкреатичних ферментів, які проявляють активність щодо всіх основних поживних речовин.

Біохімічні та фізіологічні властивості панкреатичних ферментів у сучасній технології Eurand Minitabs®

Одним із найпоширеніших ферментних комплексів є панкреатин. Він містить травні ферменти підшлункової залози: ліпазу, амілазу та протеазу. Фізіологічною характеристикою панкреатину є його активність у лужному середовищі тонкої кишки. Цей фермент не може бути доставлений за допомогою звичайної твердої пероральної лікарської форми (таблетки чи капсули), оскільки такі таблетки й капсули вивільняють діючу речовину в кислому середовищі шлунка, що призводить до її інактивації.

Панкреатичний сік має різко лужну pH (≥7,5-8,0). До його складу входять ферментні (ферменти та проферменти) й мінеральні компоненти. Протеолітична активність панкреатичного соку зумовлена наявністю трьох ендопептидаз: трипсину, хемотрипсину й еластази [13]. Дія трипсину спрямована на пептидні з'єднання між основними амінокислотами, хемотрипсину – на пептидні з'єднання між ароматичними амінокислотами, а еластази – на пептидні з'єднання між малими амінокислотами (гліцин, аланін, серин).

Каталізатором перетворення трипсиногену на трипсин є фермент слизової оболонки тонкої кишки ентерокіназа. Під її впливом від проферменту від'єднується невеликий поліпептид, молекула трипсину набуває протеолітичної активності. Трипсин, своєю чергою, активує решту молекул трипсиногену й інші проферменти.

Амілолітична активність панкреатичного соку забезпечується α-амілазою, дія котрої подібна до такої α-амілази слини. Панкреатична α-амілаза розщеплює крохмаль і глікоген. Панкреатична ліпаза сприяє розщепленню тригліцеридів на гліцерин і вищі жирні кислоти. Цей фермент відіграє найважливішу роль у процесі перетравлення жирів.

Вищеописані властивості панкреатичних ферментів дають змогу зрозуміти, наскільки високоспецифічною має бути лікарська форма, щоби забезпечити ефективну дію всіх компонентів ферментного комплексу. Прикладом сучасного підходу до терапевтичного застосування панкреатину при низці захворювань шлунково-кишкового тракту (хронічному панкреатиті, муковісцидозі, звуженні протоки підшлункової залози, станах, зумовлених повною чи частковою резекцією підшлункової залози) є препарат Мезим® капсули, виготовлений за технологією інкапсульованих мінітаблеток Eurand Minitabs® [14-17].

Деякі аспекти застосування твердих пероральних лікарських форм – капсул і таблеток

Препарат Мезим® капсули створений на основі сучасної технології Eurand Minitabs®, яка забезпечує вищу фармакологічну доступність панкреатину порівняно зі стандартними твердими пероральними лікарськими формами, такими як таблетки чи капсули, заповнені гранулами. Закономірним наслідком застосування технології Eurand Minitabs® є підвищення біологічної активності панкреатину.

Мезим® капсули представлений лікарською формою, що поєднує властивості капсул і таблеток. При цьому мінітаблетки, якими заповнені капсули, стійкі до дії кислого середовища шлунка. Для повного розуміння можливостей такої комбінованої системи слід розглянути особливості її окремих елементів [14-17].

Таблетки – тверда дозована лікарська форма, що містить один або кілька активних/допоміжних компонентів. Капсули також є твердою дозованою лікарською формою, що включає один або кілька активних компонентів, уміщених в оболонку з желатину, крохмалю, похідних целюлози чи інших сполук [4, 7].

Допоміжні компоненти, котрі застосовуються при виготовленні таблеток і капсул, не мають чинити негативного впливу на термін зберігання, фармацевтичну й біологічну доступність активних компонентів [4, 7, 11].

Незважаючи на деякі загальні ознаки, капсули й таблетки мають багато відмінностей у технології виробництва та фармацевтичній ефективності. Клінічний ефект препарату залежить від методу розроблення формули, використовуваних допоміжних компонентів і виробничого процесу. Застосування однакової дози активної речовини в різних лікарських формах супроводжується різним клінічним ефектом [4, 7, 11].

Технологія модифікованого вивільнення активної речовини

Полімери Eudragit, використані для формування захисної оболонки мінітаблеток, є аніонними та катіонними похідними складних ефірів акрилової й метакрилової кислот. Різні хімічні типи кополімерів метакрилової кислоти дають змогу створювати таблетки, що вивільняють активну речовину в кишечнику, а також тверді лікарські форми з модифікованим вивільненням. Сучасні технології твердих пероральних лікарських форм із захисним покриттям були би неможливі без поліметакрилатів [4].

Використання кополімерів метакрилової кислоти як основи оболонки таблеток забезпечує значні переваги. Ці речовини гарантують захист активного компонента від несприятливого впливу рідин, полегшують прийом препарату, а також маскують його негативні органолептичні властивості.

Різні хімічні типи кополімерів метакрилової кислоти дають змогу змінювати місце вивільнення активної речовини. Так, використання кополімерів типу E забезпечує вивільнення активної речовини в шлунку, а L і S – у кишечнику. Застосування нерозчинних кополімерів Eudragit дає можливість створити таблетки з модифікованим вивільненням, яке не залежатиме від pH цільового місця дії. Вирішальне значення як для фармакологічних особливостей, так і для терапевтичної ефективності препарату мають метод приготування, нанесення та склад захисного шару [14, 18, 19].

Сучасна технологія Eurand Minitabs® як гарантія високої біологічної доступності панкреатину

Технологія Eurand Minitabs® концерну Eurand International (м. Мілан, Італія) стала «серцем» препарату Мезим® капсули і становить поєднання двох твердих пероральних лікарських форм в одній. Препарат представлений у формі твердої капсули, що містить стандартизовану кількість мінітаблеток залежно від ферментативної активності панкреатину (20-60 мінітаблеток). Кожна мінітаблетка стійка до дії шлункового секрету. Така стабільність досягається завдяки допоміжним речовинам, особливо похідним метакрилової кислоти [14-17].

У більшості технологій твердих капсул (за деякими винятками) передбачено, що вміст не слід висипати. Капсули необхідно ковтати цілими, щоб увесь їхній уміст потрапив у шлунково-кишковий тракт. При недотриманні цього правила можлива інактивація діючої речовини. Однією з переваг лікарської форми Мезим® капсули є можливість розкрити капсулу, висипати вміст у ємність із водою й випити (це дуже зручно в тому випадку, якщо пацієнт має труднощі з ковтанням). Технологія Eurand Minitabs® забезпечує повну незалежність мінітаблеток поза капсулою [14-17].

Мінітаблетки, як і звичайні таблетки, виготовляють у спеціальних машинах. Необхідна форма таблетки досягається за рахунок штампу й матриці. В останній здійснюється пресування маси таблеток або грануляту. Пресування виконується шляхом значного тиску на гранульований матеріал. Під час таблетування відбуваються такі процеси:

- дія молекулярних сил;
- вплив теплової енергії, котра утворюється в процесі стиснення;
- деформація капілярів, витіснення води та зволоження гранул;
- взаємне механічне вклинювання часточок.

Процес таблетування та якість таблеток залежать насамперед від складу, фізичних властивостей і способу приготування маси таблеток, а також від механічних чинників [4, 9-11, 14-17].

Підбір параметрів процесу таблетування особливо важливий при компресії субстанції, що містить ферменти, оскільки від цих чинників залежить активність діючої речовини після вивільнення. Зокрема, була виявлена пряма залежність між силою стиснення та зниженням активності ліпази. Отже, що менша сила стиснення в процесі таблетування, то менш виражене зниження активності ліпази спостерігатиметься після прийому препарату [17]. Проте мінітаблетки повинні мати достатню твердість, щоби не руйнуватися під час нанесення захисного покриття. У зв'язку з цим для досягнення необхідного балансу між силою компресії та бажаною твердістю таблеток проводиться тестування, в ході якого вимірюються активність ліпази й механічні характеристики таблеток перед нанесенням захисного покриття. Під час виготовлення мінітаблеток препарату Мезим® капсули досягається баланс між двома вищеописаними параметрами.

Процес створення капсул, заповнених мінітаблетками, можна розділити на чотири етапи [4, 14-17]:

1) отримання мінітаблеток;
2) нанесення захисного покриття;
3) заповнення капсул мінітаблетками із захисним покриттям;
4) запечатування капсул.

Чому мінітаблетка?

Метою інноваційної технології твердої лікарської форми є отримання часточок із такими характеристиками:

- однаковий розмір;
- однакова форма;
- висока однорідність маси;
- низька пористість;
- відтворювана структура поверхні;
- високий уміст активної речовини [17, 20-27].

Використання комплексу панкреатичних ферментів у вигляді мінітаблеток, які заповнюють тверді капсули, є ефективнішим, аніж застосування стандартних таблеток. Мінітаблетки дають можливість уникнути передчасного вивільнення активної речовини в шлунково-кишковому тракті, що має місце при використанні класичних таблетованих форм. Покриття мінітаблеток на основі кополімеру метакрилової кислоти стійке до шлункового секрету, стабілізує панкреатичний комплекс і перешкоджає його інактивації. Завдяки технології Eurand Minitabs® мінітаблетки мають однакові розмір і форму, що сприяє рівномірному заповненню капсули.

Сучасна технологія Eurand Minitabs® забезпечує вищу фармацевтичну та біологічну доступність порівняно з раніше застосовуваними лікарськими формами. Використання капсул, заповнених мінітаблетками, стійкими до дії шлункового секрету, дає також змогу стабілізувати процес вивільнення активної речовини завдяки розширеній площі дифузії.

Ступінь збільшення площі поверхні, отриманий за допомогою мінітаблеток, робить вивільнення панкреатичних ферментів ефективнішим. За рахунок високого ступеня фрагментації досягається велика площа поверхні щодо маси, що впливає на швидкість розчинення, а отже, на біодоступність. Збільшення площі поверхні також дає змогу підвищити адсорбцію молекул розчину (шлункового чи кишкового секрету), в якому міститься лікарська форма [14-17, 22-27].

Висновки

Препарат Мезим® капсули, вироблений за технологією Eurand Minitabs®, є сучасною лікарською формою, що забезпечує максимум фармакотерапевтичних переваг:

- покриття мінітаблеток на основі кополімеру метакрилової кислоти стійке до кислого pH і запобігає інактивації комплексу панкреатичних ферментів;
- технологія Eurand Minitabs® дає можливість досягти рівномірної концентрації ферментів у місці застосування;
- забезпечується висока доступність комплексу панкреатину;
- мінітаблетки вивільняють максимальну дозу ліпази;
- ефективна фармацевтична доступність гарантує відповідну біологічну доступність і клінічний ефект.

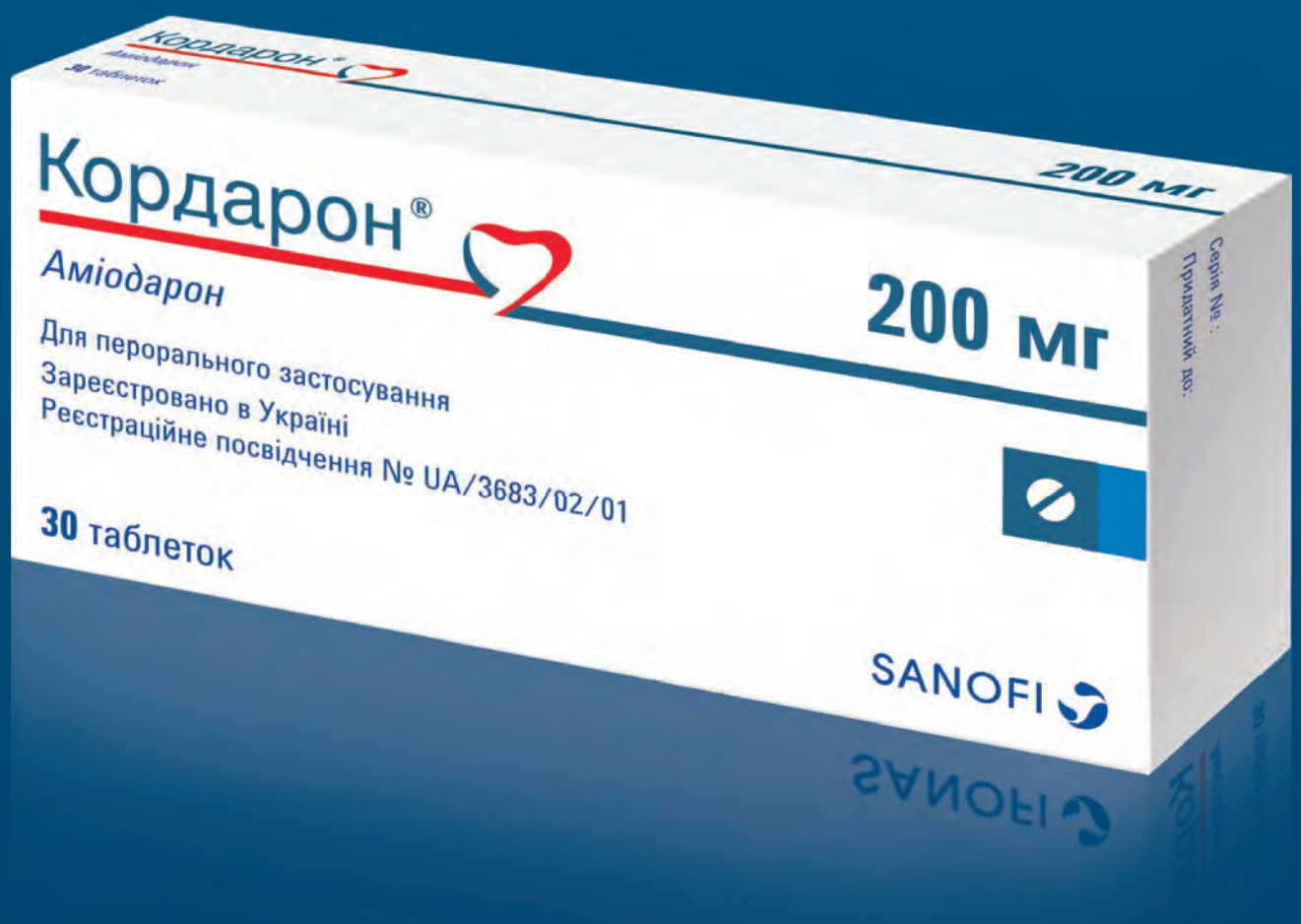
Список літератури знаходиться в редакції.

Переклав із польської ***Ігор Кравченко***

Кордарон®

аміодарон

ЗАДАЄ РИТМ



ПОКАЗАННЯ:

- Профілактика рецидивів:
  - шлункової тахікардії, яка становить загрозу для життя хворого: лікування необхідно починати в умовах стаціонару при наявності постійного контролю за станом пацієнта;
  - симптоматичної шлуночкової тахікардії (документально підтвердженої), яка призводить до непрацездатності;
  - суправентикулярної тахікардії (документально підтвердженої), що потребує лікування, та у тих випадках, коли інші препарати не мають терапевтичного ефекту або протипоказані;
  - фібриляції шлуночків.
- Лікування суправентрикулярної тахікардії: уповільнення або зменшення фібриляції або тріпотіння пересердь.
- Ішемічна хвороба серця та/або порушення функції лівого шлуночка.

SAUA.AMD.19.10.0770

Інформація* про препарат КОРДАРОН®, таблетки, 200 мг.

Склад. Діюча речовина: аміодарон; 1 таблетка містить аміодарону гідрохлориду 200 мг. Лікарська форма. Таблетки.
Фармакотерапевтична група. Антиаритмічні препарати III класу. Код АТХ C01B D01.
Спосіб застосування та дози.
Початкове лікування. Звичайна рекомендована доза препарату – по 200 мг (1 таблетка) 3 рази на добу протягом 8-10 днів. У деяких випадках для початкового лікування використовуються більш високі дози (4-5 таблеток на добу), але завжди – протягом короткого періоду часу та під електрокардіографічним контролем.
Підтримуюче лікування. Слід застосовувати мінімально ефективну дозу. Залежно від реакції хворого на застосування препарату підтримуюча доза для дорослих може становити від таблетки на добу (1 таблетка кожні 2 дні) до 2 таблеток на добу.
Діти. Безпека та ефективність застосування аміодарону у дітей не оцінювалися, тому застосування препарату дітям не рекомендується.
Протипоказання: синусова брадикардія, синоатріальна блокада серця при відсутності кардіостимулятора; синдром слабкості синусового вузла при відсутності кардіостимулятора (ризик зупинки синусового вузла); порушення атріовентрикулярної провідності високого ступеня при відсутності ендокардіального кардіостимулятора; гіпертиреоз, через можливе загострення при прийомі аміодарону; відома гіперчутливість до йоду, аміодарону або до однієї з допоміжних речовин; другий та третій триместри вагітності; період годування груддю; комбінація з препаратами, здатними викликати пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу «torsades de pointes» (за винятком протипаразитарних засобів, нейролептиків та метадону): антиаритмічні засоби Ia класу (хінідин, гідрохінідин, дизопірамід); антиаритмічні засоби III класу (соталол, дофетилід, ібутилід); інші лікарські засоби, такі як сполуки миш'яку, бепридил, цизаприд, циталопрам, есциталопрам, дифеманіл, доласетрон в/в, домперидон, дронедарон, еритроміцин в/в, левофлоксацин, мехітазин, мізоластин, моксифлоксацин, прукалоприд, спіраміцин в/в, тореміфен, вінкамін в/в; телапревір; кобіцистат.
Побічні реакції. Дуже часто: мікродепозити у рогівці, майже у всіх дорослих осіб, зазвичай у межах ділянки під зіницею, які не вимагають відміни аміодарону; фотосенсибілізація, рекомендовано уникати впливу сонячного випромінювання (та ультрафіолетового випромінювання в цілому) під час лікування препаратом; за відсутності будь-яких клінічних ознак дисфункції щитовидної залози певна невідповідність рівнів гормонів щитовидної залози в крові (підвищений рівень Т4, нормальний або дещо знижений рівень Т3) не вимагає відміни препарату; зазвичай помірне та ізольоване підвищення рівнів трансаміназ (у 1,5-3 рази вище норми), яке зникало після зменшення дози препарату або навіть спонтанно; помірні розлади травлення (нудота, блювання, дисгевзія), які зазвичай виникають на початку лікування препаратом та зникають після зменшення його дози та інш.
Застосування у період вагітності або годування груддю. Враховуючи вплив аміодарону на щитовидну залозу плода, цей препарат протипоказаний до застосування під час вагітності, за винятком випадків, коли користь його призначення переважає ризик, пов'язаний з ним. Враховуючи ризик розвитку гіпотиреозу в немовляти, годування груддю протипоказане у період лікування аміодароном.
Діти. Безпека та ефективність застосування аміодарону у дітей не оцінювалися, тому застосування препарату дітям не рекомендується.
Категорія відпуску. За рецептом.

*Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу КОРДАРОН®, таблетки, 200 мг. Наказ МОЗ України №1925 від 30.08.2019.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування препарату.

ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Київ, вул. Жилянська, 48-50а
тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01
www.sanofi.ua

SANOFI

F. Sanchis-Gomar, C. Lavie, D. Morin і співавт.

Аміодарон в епоху COVID-19: препарат тільки для лікування симптоматичних хворих або для профілактики інфекції?

Терміновий пошук ефективних методів лікування коронавірусної хвороби (COVID-19) виявив широкий спектр препаратів-кандидатів для внесення до переліку потенційних терапевтичних лікарських засобів; при цьому ендоцитарний шлях був обраний як терапевтична стратегія при COVID-19. Різні групи вчених визначили аміодарон як препарат-кандидат для лікування тяжкого гострого респіраторного синдрому, індукованого SARS-CoV-2. Деякі з них рекомендували профілактичне внутрішньовенне введення аміодарону з метою зниження ризику раптової серцевої смерті (РСС) у пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2. Ініційовано проведення рандомізованого дослідження ReCOVery-SIRIO для вивчення впливу аміодарону на стан симптоматичних хворих, госпіталізованих із підтвердженим діагнозом COVID-19, порівняно зі стандартною терапією.

Аміодарон є одним із найзастосовуваніших протиаритмічних препаратів у світі для лікування як шлуночкових, так і суправентрикулярних аритмій, який здатен підтримувати синусовий ритм у разі фібриляції передсердь (ФП). Незважаючи на те що він не знижує рівень смертності від усіх причин у популяції хворих, які отримують цей препарат із метою первинної профілактики, аміодарон визнаний одним із найефективніших протиаритмічних засобів у запобіганні РСС. Окрім цього, препарат має протизапальні й антиоксидантні властивості, тобто чинить плейотропну дію, що може опосередковано пригнічувати суправентрикулярні аритмії. Однак аміодарон не позбавлений вторинних побічних дій, протипоказань і взаємодій з іншими ліками, включаючи потенційну здатність зумовлювати легеневий фіброз, аміодарон-індуковану легеневу токсичність (АІЛТ), ураження щитоподібної залози й печінки, підвищення рівня креатиніну, подовження інтервалу QT, брадіаритмію. Більшість із цих несприятливих ефектів зазвичай розвивається при тривалому застосуванні аміодарону. COVID-19, імовірно, асоційована з високим ризиком виникнення аритмії, що існувала до інфікування коронавірусом, а також аритмії, що вперше з'явилася під час захворювання. Перебіг COVID-19 асоційований зі значною достовірністю розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС); цей факт зменшує шанси застосування аміодарону, але вибір протиаритмічних препаратів у тяжких хворих на вірусну інфекцію значно обмежений. Отже, постає питання: чи можна використовувати аміодарон для лікування аритмії у хворих на COVID-19? Аритмія (особливо ФП) часто реєструється в пацієнтів із COVID-19, а аміодарон може бути ефективним додатковим антиаритмічним препаратом у таких хворих. У цій статті ми наводимо дані, що обґрунтовують застосування аміодарону при COVID-19, а також, ґрунтуючись на даних доказової медицини, розглядаємо питання щодо того, чи є його призначення потенційною стратегією для профілактики інфекції SARS-CoV-2, а не просто засобом для лікування хворих з ознаками та/або тяжким перебігом COVID-19.

Раціональне застосування аміодарону. Аргументи за

Аміодарон для профілактики чи лікування інфекції

Існують думки стосовно доцільності дослідження катіонних амфіфільних препаратів (ліків, які одночасно мають ліофільні та ліофобні властивості) щодо можливого втручання в життєвий цикл РНК-вірусів. Зокрема, катіонний амфіфільний препарат аміодарон і його основний метаболіт N-дезетиламіодарон інгібують проникнення філовірусів (сімейство вірусів, до складу котрого входить вірус Ебола) в клітини в концентраціях, схожих на такі, що виявляють у крові пацієнтів, які приймають його з приводу аритмії. Аміодарон може перешкоджати проникненню й ампліфікації SARS-CoV-2; також він здатний блокувати поширення SARS-CoV-2 у культурі клітин, пригнічуючи інфекцію на постендосомальному рівні. Такий ефект досягається без зміни щільності рецепторів ангіотензинперетворювального ферменту на поверхні клітин і без перешкоди для прикріплення SARS-CoV-2 до клітин. Отже, аміодарон визначається як інгібітор поширення SARS-CoV-2 завдяки його здатності змінювати ендоцитарний шлях, блокуючи іонні канали, навіть якщо вірус зможе доставити свій геном у цитоплазму через цитоплазматичну мембрану, оминаючи тим самим ендоцитарний компартмент. Нещодавно Aimo та співавт. запропонували аміодарон як кандидата для лікування COVID-19 як у вигляді монотерапії, так і в складі комбінованого лікування. Автори припустили, що аміодарон ефективніший у разі низького вірусного навантаження,

Продовження на стор. 6.

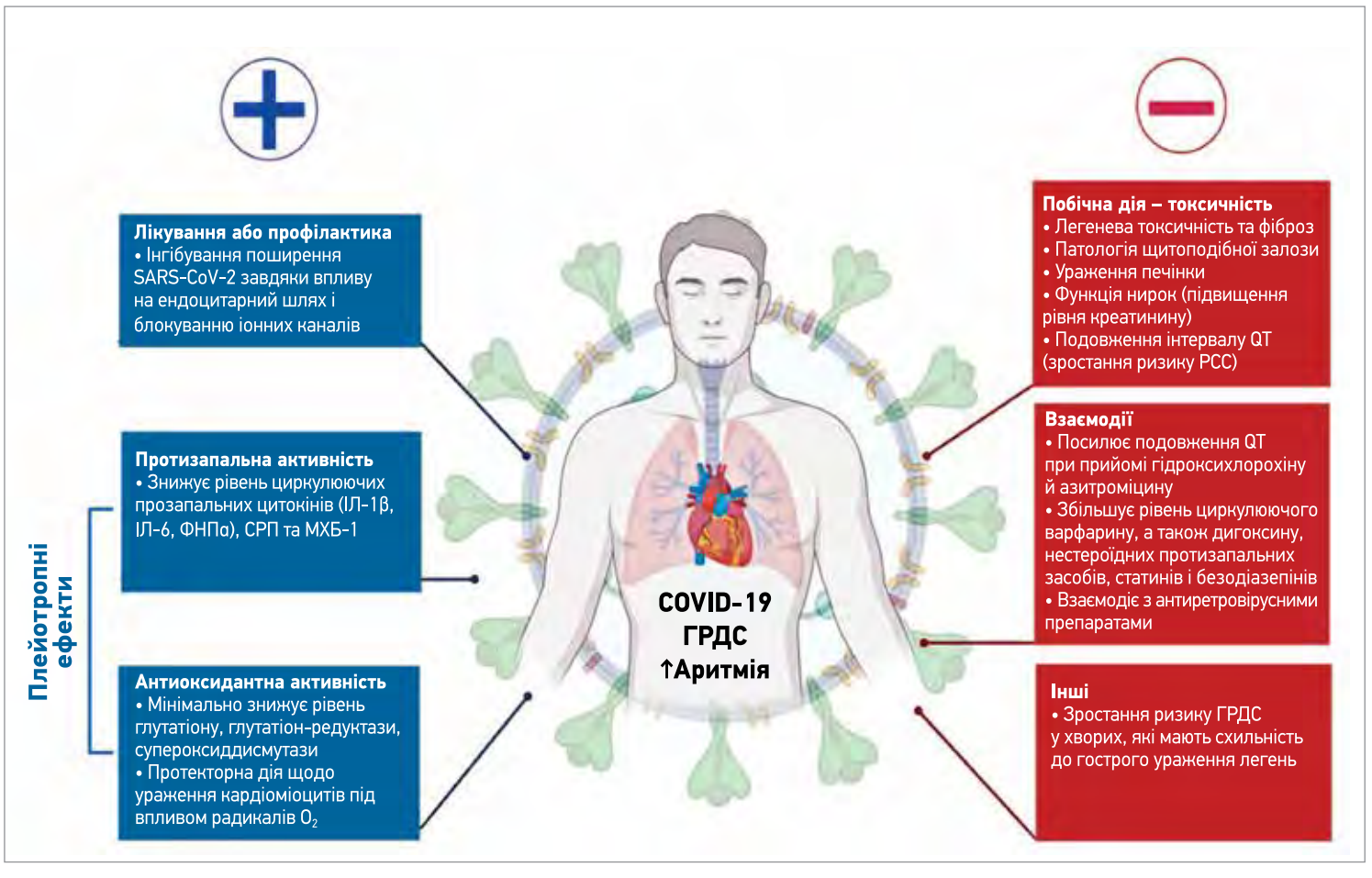


Рис. Раціональне застосування аміодарону у хворих на COVID-19: аргументи за та проти

F. Sanchis-Gomar, C. Lavie, D. Morin і співавт.

Аміодарон в епоху COVID-19: препарат тільки для лікування симптоматичних хворих або для профілактики інфекції?

Продовження. Початок на стор. 5.

тобто його призначення доцільніше в осіб, які зазнали впливу вірусу, але поки що не мають симптомів. Багатоцентрове дослідження ReCOVery-SIRIO вивчає вплив аміодарону на реплікацію вірусу шляхом інгібування іонних каналів у госпіталізованих пацієнтів із початковою стадією COVID-19. Це дослідження може мати велике значення для послаблення надходження та реплікації вірусів іще до розвитку цитокінового шторму, зумовленого імунною відповіддю організму-хазяїна (рис.).

Протизапальні й антиоксидантні властивості

COVID-19 асоціюється зі значною активністю запального процесу, що може спричинити запалення судин, розвиток міокардиту й аритмії. Існує припущення, що прийом аміодарону запобігає продукції цитокінів і виникненню окислювального стресу, тобто може захистити легені від каскаду реакцій, які розвиваються при сепсисі. Зокрема, інфекція SARS-CoV-2 запускає активацію дендритних клітин і моноцитів/макрофагів, які активізують секрецію прозапальних цитокінів, як-от інтерлейкін-6 (ІЛ-6), моноцитарний хемоатрактантний білок-1 (МХБ-1), фактор некрозу пухлини (ФНП) тощо. Крім того, зменшується активність ангіотензину I-VII, що спричиняє вазоконстрикцію, запалення, розвиток окислювальних і фіброзних ушкоджень.

Щодо прозапальних цитокінів Polat і співавт. повідомили, що застосування аміодарону дозою 25-50 мг/кг знижує рівень циркулюючих запальних цитокінів ІЛ-1β, ІЛ-6 і ФНП, а також 8-ізопростагландину F2α в легенях щурів, які отримували аміодарон. У схожий спосіб відзначено збільшення активності супероксиддисмутази та сумарного рівня глутатіону в легенях. Ці дані узгоджуються з результатами, отриманими Matsumori та співавт., які показали, що аміодарон пригнічує синтез ІЛ-1β, ІЛ-6 і ФНП у людських мононуклеарах периферичної крові. Ґрунтуючись на даних експериментального дослідження на мишачій моделі вірусного міокардиту, індукованого вірусом енцефаломіокардиту, Ito та співавт. повідомили, що аміодарон (30 мг/кг/добу, що еквівалентно 2,5 мг/кг у людей) достовірно зменшував рівень ІЛ-6 у міокарді та сприяв зростанню виживаності, проте не впливав на рівень ФНП. Важливо, що синтез цих цитокінів посилювався в разі прийому інших антиаритмічних препаратів, як-от хінідин і дизопірамід. Oral і співавт. вивчали вплив тривалого прийому аміодарону на рівень ФНП у хворих на ішемічну/неішемічну кардіоміопатію. Автори проаналізували початкові рівні циркулюючого ФНП та його вміст через 1 і 2 роки лікування у хворих із III функціональним класом за NYHA, які отримували плацебо (n=40) чи аміодарон (n=40). Достовірні зміни у хворих на неішемічну кардіоміопатію не зафіксовані, тоді як прийом аміодарону збільшував рівень ФНП у хворих на ішемічну кардіоміопатію через 1 рік лікування, але не через 2 роки терапії, що свідчить про наявність у цього препарату різних ефектів, поява яких залежить від тривалості застосування. Досліджуючи моноцити пацієнтів з ідіопатичною дилатаційною кардіоміопатією, Hirasawa та співавт. констатували, що 4-тижневий прийом аміодарону зменшував продукцію цитокінів і хемокінів (зокрема, ФНП та МХБ-1) у відповідь на С-реактивний білок. Ці автори припустили, що аміодарон здатний покращувати роботу серця за рахунок власних протизапальних властивостей, хоча цей факт іще не є доведеним у людей.

З іншого боку, окислювальний стрес також відіграє важливу роль у патофізіології ішемічної хвороби серця та серцевої недостатності, тому поліпшення антиоксидантної здатності може мати велике значення в лікуванні цих пацієнтів. Halici та співавт. вивчали вплив аміодарону на рівні глутатіону й активність супероксиддисмутази, каталази, глутатіон-S-трансферази, глутатіонредуктази та мієлопероксидази в щурів із карагінан-індукованим набряком лап. У цьому дослідженні аміодарон зменшив вираженість карагінан-індукованого набряку лап, збільшив активність каталази та глутатіон-S-трансферази, дещо знизив рівень глутатіону й активність супероксиддисмутази, глутатіонредуктази, ампліфікував набряк-асоційовану активність мієлопероксидази. Ці результати дають змогу припустити, що протизапальна дія аміодарону може бути пов'язана з антиоксидантними властивостями. Ide та співавт. вивчали антиоксидантні властивості аміодарону та його вплив на вільні радикали кисню, здатність запобігати шкідливій дії кисневих радикалів на кардіоміоцити. Вони описали дозозалежне зменшення інтенсивності сигналів 5,5-диметил-піролін N-оксиду під впливом аміодарону, тоді як дизопірамід й атенолол не мали таких ефектів. Аміодарон дозою 10 ммоль/л також захищав неушкоджені кардіоміоцити дорослих собак від ОН-опосередкованого ушкодження міоцитів, що дає змогу припустити здатність препарату захищати кардіоміоцити від наслідків окислювального стресу шляхом безпосереднього видалення вільних кисневих радикалів.

Саме тому, незважаючи на відсутність точних даних щодо молекулярного механізму дії, за допомогою якого аміодарон набуває протизапальної та/або антиоксидантної активності, аміодарон-індуковане інгібування синтезу цитокінів, хемокінів поряд із поліпшенням антиоксидантних здібностей може стати вирішальним фактором, що визначає потенційні сприятливі ефекти цього препарату в лікуванні COVID-19.

Аргументи проти застосування аміодарону

Використання аміодарону має суттєві обмеження. Протягом перших місяців пандемії комбінація гідроксихлорохіну й азитроміцину була широко рекомендована для лікування COVID-19, але ця терапія залишається досить суперечливою з огляду на ефективність і здатність впливати на інтервал QT. Аміодарон може посилити це подовження QT, що пов'язано зі збільшенням ризику PCC. Окрім того, клінічне застосування аміодарону обмежене у зв'язку з його значною позакардіальною токсичністю; його прийом асоційований із підвищенням рівня печінкових трансаміназ, дисфункцією щитоподібної залози, легеневою токсичністю, хоча ці побічні дії безпосередньо пов'язані з тривалістю лікування (токсичність аміодарону є кумулятивною й дозозалежною). Йодовмісні фрагменти аміодарону та їх значна ліофільність підсилюють токсичність препарату. АІЛТ може розвинутися після короткого чи тривалого прийому та характеризується появою гострої гіперчутливості легень із неоднорідними інфільтратами чи хронічного інтерстиційного фіброзу легень. Важливо пам'ятати, що аміодарон-індукований фіброз легень є надзвичайно рідкісною побічною дією, що зазвичай розвивається через кілька місяців/років його прийому. До факторів, які спричиняють розвиток АІЛТ, належать пряма цитотоксична дія, фосфоліпідоз, імунологічні механізми й активація ангіотензинової системи; втім, точні механізми, що провокують виникнення АІЛТ, залишаються остаточно не вивченими.

Висновки та перспективи

Насамперед, незважаючи на вищезгадані позитивні ефекти, слід зазначити, що докази доцільності використання аміодарону у хворих на COVID-19 нечисленні; ми повинні бути обережними та ретельно аналізувати очікувані результати клінічних досліджень, які тривають, із метою отримання обґрунтованих висновків. Профіль безпеки/ризику аміодарону добре відомий і, ймовірно, препарат є ще одним кандидатом для проведення клінічних випробувань із лікування COVID-19. Короткотривала терапія аміодароном відносно добре переноситься. Можна припустити, що аміодарон ефективніший у разі низького вірусного навантаження та на ранніх стадіях COVID-19, а отже, його клінічні дослідження варто проводити здебільшого в безсимптомних хворих або в пацієнтів, які перебувають на ранніх стадіях захворювання, а не в осіб із тяжким перебігом COVID-19.

Поки ми чекаємо на появу нових даних доказової медицини, шлуночкові та суправентрикулярні аритмії у хворих на COVID-19 слід лікувати так само, як у пацієнтів, які не інфіковані COVID-19, а саме шляхом призначення антиаритмічних препаратів. Аритмія, особливо ФП, типова для COVID-19 й асоційована з високим ризиком захворюваності та смерті. Аміодарон є ефективним протиаритмічним засобом для лікування госпіталізованих хворих, схильних до суправентрикулярних і шлуночкових аритмій.

Sanchis-Gomar F., Lavie C., Morin D. et al. Amiodarone in the COVID-19 era: treatment for symptomatic patients only, or drug to prevent infection? Am. J. Cardiovasc. Drugs. 2020. https://doi.org/10.1007/s40256-020-00429-7.

Переклала з англ. ***Тетяна Можина***

Поліпшення результатів лікування пацієнтів із тяжкою формою COVID-19 завдяки застосуванню триметоприму/сульфаметоксазолу чи триметоприму: досвід регіональної лікарні

Комбінація триметоприму та сульфаметоксазолу (ТМП/СМК, або ко-тримоксазол) є бактерицидним антибіотиком широкого спектра дії, що застосовується для лікування госпітальної пневмонії у Великій Британії. Він ефективний проти низки мікроорганізмів, включаючи й таких частих збудників вентилятор-асоційованих інфекцій, як метицилінорезистентний золотистий стафілокок (MRSA) та *Sternotrophomonous maltophilia*. Крім протимікробної дії, ТМП/СМК і триметоприм можуть чинити протизапальну дію. Відомо про випадок одужання пацієнта з гострим респіраторним дистрес-синдромом (ГРДС), спричиненим коронавірусом близькосхідного респіраторного синдрому (MERS-CoV), після застосування ТМП/СМК.

Ці дані й послужили приводом до спроби застосування ТМП/СМК або триметоприму в пацієнтів із тяжкою формою COVID-19. У цьому дослідженні провели ретроспективний аналіз лікування 22 пацієнтів із тяжкою формою COVID-19, які додатково до стандартної терапії отримували пероральний ТМП/СМК або триметоприм, і порівняли ці дані з результатами лікування 22 пацієнтів із тяжкою формою COVID-19, які отримували тільки стандартну терапію. Позитивний результат COVID-19 був підтверджений за допомогою полімеразно-ланцюгової реакції.

Групи були зіставні за віком, статтю, етнічною приналежністю, наявністю діабету, хронічних захворювань легень, ішемічної хвороби серця та хронічної хвороби нирок. Однак поширеність артеріальної гіпертензії виявилася дещо нижчою в групі, котра отримувала триметоприм або ко-тримоксазол (14%), порівняно з групою стандартної терапії (50%).

Через 48 годин пацієнти, котрі отримували триметоприм або ТМП/СМК, продемонстрували значне зниження температури тіла, рівня С-реактивного білка, частоти дихання та зростання індексу оксигенації до середнього значення 320, що свідчило про зменшення вираженості гострого ушкодження легень. У пацієнтів групи стандартної терапії не спостерігалося загальних змін у будь-якому із зазначених параметрів.

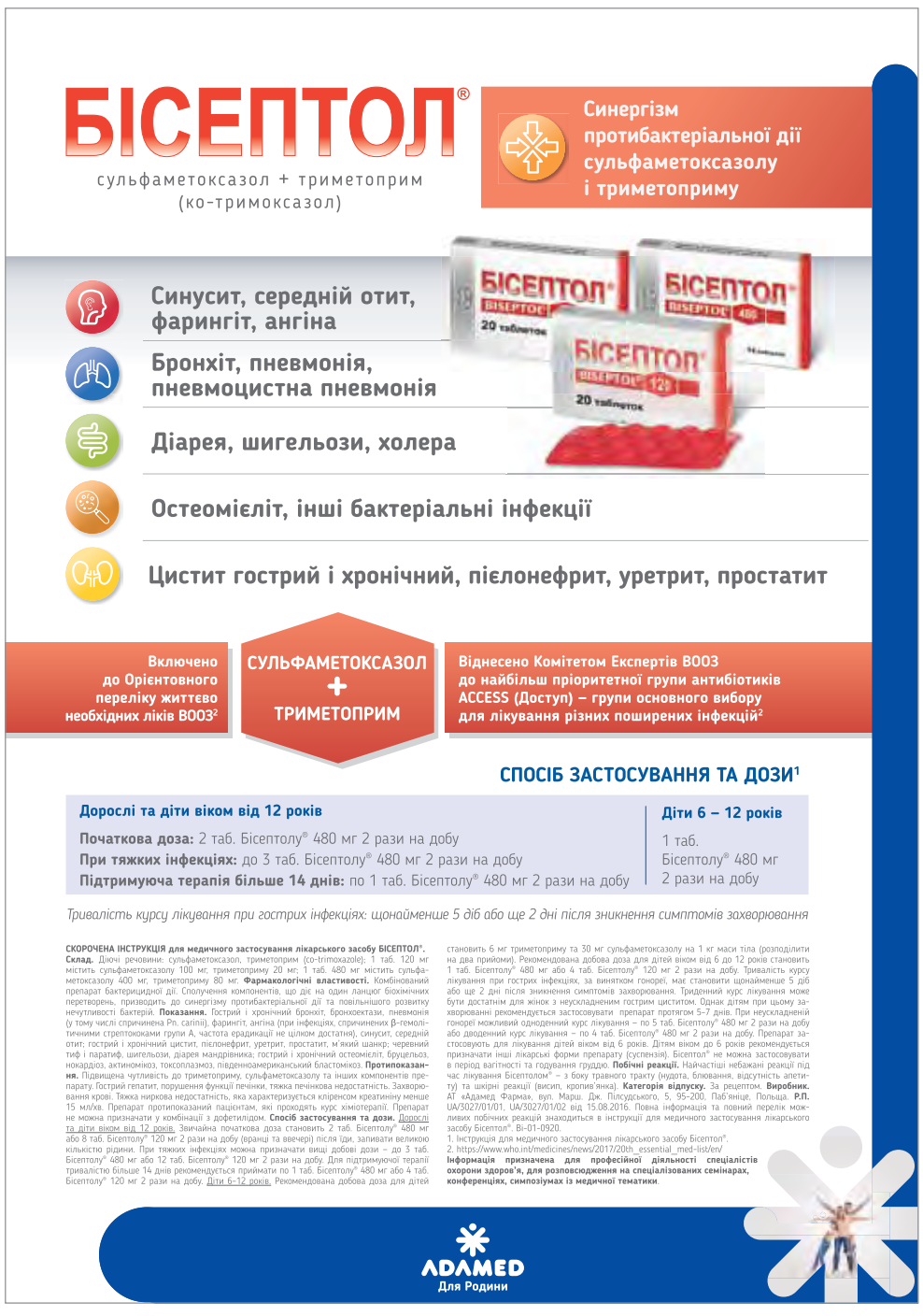
У групі пацієнтів, які отримували ТМП/СМК або триметоприм додатково до стандартної терапії, було зафіксовано один випадок смерті внаслідок ГРДС (4,5%) на 2-й день після переведення на штучну вентиляцію легень (ШВЛ). Середня тривалість госпіталізації пацієнтів, які вижили (n=21), становила 9 днів. Серед пацієнтів, які отримували лише стандартну терапію, було зафіксовано 7 летальних випадків унаслідок ГРДС (32%). При цьому середня тривалість госпіталізації для пацієнтів, які вижили, досягла 22 днів.

Отже, пацієнти з тяжким перебігом COVID-19, які додатково до стандартної терапії отримували ТМП/СМК або триметоприм, мали кращі результати лікування. Сюди входило зниження смертності (4,5% проти 32%; p=0,022), потреби у вентиляційній підтримці (3 проти 16 пацієнтів; p<0,001) і тривалості госпіталізації (середнє значення: 9 проти 22 днів; p<0,001). Клінічні параметри покращилися протягом 48 годин після початку призначення ко-тримоксазолу чи триметоприму (SpO_2/FiO_2; p<0,001; С-реактивний білок; p=0,002).

Зважаючи на ймовірну ефективність зазначеної терапії, етичні міркування вимагають поширення цієї інформації в науковій спільноті для подальших досліджень.

Наразі триває рандомізоване контрольоване дослідження з ТМП/СМК у пацієнтів із тяжкою формою COVID-19 (ClinicalTrials.gov Identifier NCT04470531). Якщо його результати підтвердять корисні ефекти ТМП/СМК у цієї категорії пацієнтів, це дасть змогу суттєво зменшити потребу в лікарняних ліжках, кисневій терапії та врятувати тисячі людських життів.

Syed R. et al. Improved outcomes with trimethoprim or cotrimoxazole in patients with severe COVID-19: a district hospital experience. Available at: https://ssrn.com/abstract=3626443.



Ефективність застосування триметоприму/сульфаметоксазолу як терапії порятунку при інфекціях кісток і суглобів

ТМП/СМК має широкий спектр активності з адекватною кістковою дифузією та може застосовуватись як перорально, так і внутрішньовенно. Проте даних щодо ефективності та безпеки застосування цього протимікробного лікарського засобу при лікуванні інфекцій кісток і суглобів досі недостатньо. Як наслідок, застосування цього препарату при вказаних станах є обмеженим.

Методи. Ретроспективне дослідження проводилося серед пацієнтів, які застосовували ТМП/СМК на базі 2 спеціалізованих центрів лікування інфекцій кісток і суглобів у період із 2013 по 2018 рік. Дані були зібрані з медичних карток пацієнтів. Результати та побічні ефекти препарату оцінювалися на 7-й, 45-й і 90-й день терапії.

Результати. Проаналізовано дані 51 пацієнта, середній вік яких становив 60±20 років; із них 76% мали інфекцію ортопедичного пристрою. Грамнегативні бактерії було висіяно в 47% випадків інфекцій кісток і суглобів. Виявлено, що ураження ортопедичного пристрою часто виникало внаслідок мікст-інфекції (41%). ТМП/СМК застосовувався в дозі 800/160 мг двічі (61%; n=31) чи тричі на добу (39%; n=20). Середня тривалість антибіотикотерапії становила 45 днів (міжквартильний розмах – 40-45). У 84% пацієнтів (n=43) ТМП/СМК застосовувався в складі подвійної протимікробної терапії: разом із фторхінолонами (n=17) чи рифампіцином (n=14). Сприятливий результат терапії відзначено на 7-й день у 98% випадків (n=50), на 45-й день – у 88,2% (n=45) і на 90-й день – у 78,4% (n=40). Застосування ТМП/СМК у складі подвійної протимікробної терапії не було незалежним фактором сприятливого результату (p=0,97). Розвиток побічних ефектів на тлі терапії зареєстрований у 8% (n=4) пацієнтів із медіаною 21 день (міжквартильний розмах – 20-30) від початку лікування, внаслідок чого 3 пацієнти змушені були припинити терапію.

Висновки. Застосування ТМП/СМК виявилося ефективним у пацієнтів з інфекціями кісток і суглобів, включаючи інфекцію ортопедичного пристрою, як терапія порятунку, навіть у разі інфікування грамнегативною чи полімікробною флорою. Ефективність ТМП/СМК як альтернативного лікування при вказаних станах потребує подальшого вивчення.

Deconinck L. Efficacy of cotrimoxazole (sulfamethoxazole-trimethoprim) as a salvage therapy for the treatment of bone and joint infections (BJIs). PLoS One. 2019 Oct.

Функціональний результат тривалого застосування триметоприму/сульфаметоксазолу в низьких дозах у разі хронічного гнійного риносинуситу

Метою цього дослідження було оцінити функціональні й ендоскопічні наслідки застосування ТМП/СМК протягом 3 міс у низьких дозах із метою лікування хронічного риносинуситу.

Методи. Проспективне дослідження включало пацієнтів, які були спрямовані до центру медичної допомоги з діагнозом хронічного гнійного риносинуситу. ТМП/СМК призначали в дозі 960 мг/добу протягом 3 міс. Було задокументовано скарги на синоназальні симптоми й ендоскопічні дані та порівняно дані бактеріологічних досліджень.

Результати. У дослідженні взяли участь 15 пацієнтів. Золотистий стафілокок був висіяний у 86% випадків. Поліпшення функції носа, що оцінювали за допомогою опитувальника стосовно результатів лікування синоназальних захворювань (SinoNasal Outcome Test, SNOT-22), виявилося вельми суттєвим через 3 міс антибіотикотерапії (p<0,0005) та залишалося значним протягом 6, 9 та 12 міс після початку лікування. Побічних ефектів такої терапії не відзначалося. Ендоскопічні дані показали аналогічні та зіставні результати застосування ТМП/СМК.

Висновки. Тривале застосування ТМП/СМК у низьких дозах, імовірно, є безпечною альтернативою лікування хронічного риносинуситу. Сьогодні питання такої терапії залишається відкритим і потребує подальшого вивчення.

de Bonnecaze G. et al. Functional outcome after long-term low-dose trimethoprim/sulfamethoxazole in chronic rhinosinusitis with purulence: a prospective study. J. Laryngol. Otol. Jul 2018.

Терапія триметопримом/сульфаметоксазолом із метою запобігання тяжким і небезпечним для життя інфекціям, пов'язаним із застосуванням ритуксимабу, в осіб з АНЦА-васкулітом

Метою дослідження було оцінити фактори ризику тяжкої інфекції в пацієнтів із васкулітом, асоційованим з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами (АНЦА-васкуліт), які отримують ритуксимаб.

Методи. Було ідентифіковано 192 пацієнти з АНЦА-васкулітом. Із метою виявлення факторів ризику розвитку тяжкої інфекції, асоційованої з прийомом ритуксимабу, проведено однофакторний і багатоваріантний аналізи. Тяжкі інфекції класифікували як ступінь ≥3 відповідно до Загальних термінологічних критеріїв для побічних реакцій v. 4.0.

Результати. У 49 (25,52%) пацієнтів було зафіксовано 95 тяжких інфекцій, що відповідає частоті подій 26,06 на 100 людино-років. Профілактичне застосування ТМП/СМК асоціювалося зі зниженням ризику розвитку тяжких інфекцій (відносний ризик (ВР) 0,30; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,13-0,69), тоді як старший вік (ВР 1,03; 95% ДІ 1,01-1,05), ендобронхіальне ураження (ВР 2,21; 95% ДІ 1,14-4,26), наявність хронічного обструктивного захворювання легень (ВР 6,30; 95% ДІ 1,08-36,75) і попереднє застосування алемтузумабу (ВР 3,97; 95% ДІ 1,50-10,54) збільшувало такий ризик. Коли аналіз обмежувався інфекціями дихальних шляхів (66,3% із-поміж усіх інфекцій), наявність ендобронхіального ураження (ВР 4,27; 95% ДІ 1,81-10,06), тяжких бронхоектазів (ВР 6,14; 95% ДІ 1,18-31,91), збільшеної кількості нейтрофілів (ВР 1,19; 95% ДІ 1,06-1,33) і серйозного рецидиву (ВР 3,07; 95% ДІ 1,30-7,23), що виступали як показання до призначення ритуксимабу, асоціювалася з вищим ризиком розвитку тяжких інфекцій, натомість рефрактерна хвороба (ВР 0,25; 95% ДІ 0,07-0,90) як показання до терапії ритуксимабом була пов'язана з нижчим ризиком.

Висновки. Застосування ТМП/СМК знижувало ризик розвитку тяжких інфекцій у пацієнтів з АНЦА-васкулітом, які отримували ритуксимаб, тоді як наявність бронхоектатичної хвороби й ендобронхіальних уражень виступала фактором ризику виникнення тяжких респіраторних інфекцій.

Kronbichler A. Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis prevents severe/life-threatening infections following rituximab in antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. Ann. Rheum. Dis. Oct 2018.

Триметоприм/сульфаметоксазол (ко-тримоксазол) для лікування інфекцій шкіри та м'яких тканин, включаючи імпетиго, целюліт й абсцес

Інфекції шкіри та м'яких тканин (ІШМТ) уражають мільйони людей у всьому світі, що зумовлює значне навантаження на амбулаторні та лікарняні установи.

Було проведено систематичний огляд клінічних випробувань та обсерваційних досліджень, які стосуються корисності ТМП/СМК для лікування ІШМТ, спричинених стрептококом групи А (СГА) чи золотистим стафілококом, включаючи метицилінорезистентний (МРЗС).

Виявлено 196 досліджень, 15 пройшли повний перегляд двома рецензентами. Обсерваційні дослідження, переважно орієнтовані на МРЗС, підтримували використання ТМП/СМК у порівнянні з кліндаміцином або β-лактамами. З-поміж 10 рандомізованих контрольованих досліджень 8 продемонстрували ефективність ТМП/СМК для лікування ІШМТ, включаючи зумовлені СГА.

Ці результати підтверджують доцільність використання ТМП/СМК для лікування імпетиго та гнійного целюліту (без додаткового β-лактама), а також абсцесу й ранової інфекції.

Bowen A., Carapetis J., Currie B. et al. Sulfamethoxazole-trimethoprim (cotrimoxazole) for skin and soft tissue infections including impetigo, cellulitis, and abscess. Open Forum Infectious Diseases 2017; 4 (4): 1-7. [ofx232]. https://doi.org/10.1093/ofid/ofx232.

Підготувала ***Лілія Нестеровська***

ЗМІСТ

РЕВМАТОЛОГІЯ

Неомилювані сполуки авокадо та сої:
безліч можливостей, якими не слід нехтувати
B. Salehi, A. Rescigno, T. Dettori та ін. 24-25

Регенерація суглобового хряща:
огляд останніх досліджень 27

Системні васкуліти в сучасних умовах:
гетерогенність і потреба в діагностичній настороженості
О.М. Радченко, О.О. Зімба 28-30

Ортопедичне лікування хворихна ревматоїдний артрит
С.І. Герасименко, М.В. Полулях, А.М. Бабко та ін 31

Вплив вітаміну D на перебіг ревматичних захворювань:
нові наукові дані – нова надія для пацієнтів 33

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Оперативно про головне 9, 45

«Санофі» та GSK розпочали I/II фазу клінічних
досліджень потенційної ад'ювантної вакцини
проти COVID-19 на основі рекомбінантної технології 11

IV Міжнародний конгрес з інфузійної
терапії відбудеться 12-13 жовтня в м. Києві в режимі on-line 13

В Україні за підтримки ACINO відкрито надсучасну
аудиторію нейрофармакології в НМУ ім. О.О. Богомольця 19

Прощальное слово о Юрии Виленском 30

Нормативні новели щодо суб'єктів надання
медичної допомоги: ефект метелика
О.І. Антонюк, І.І. Вишнивецький 35-36

КАРДІОЛОГІЯ

Аміодарон в епоху COVID-19: препарат тільки
для лікування симптоматичних хворих
або для профілактики інфекції?
F. Sanchis-Gomar, C. Lavie, D. Morin та ін. 5-6

Рекомендації Європейського товариства кардіологів
із діагностики та лікування фібриляції передсердь (2020),
розроблені в співпраці з Європейською
асоціацією кардіоторакальної хірургії
G. Hindricks, T. Potpara, N. Dagres та ін. 14-16

Пропафенон у веденні фібриляції передсердь:
рекомендації ESC (2020) 17

Зниження ризику серцево-судинних
захворювань у курців
Р. Зімліхман 37

ОПЕРАТИВНО ПРО ГОЛОВНЕ

НОВИНИ FDA

FDA було надано дозвіл на маркетинг нового препарату для лікування оптичного невромієліту

17 серпня Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (US Food and Drug Administration – FDA) схвалило препарат Енспринг (Ensprgng, виробник – компанія Genentech Inc) (сатралізумаб-mwge) для лікування спектра оптикомієліт-асоційованих розладів (neuromyelitis optica spectrum disorders – NMOSD) у дорослих пацієнтів, позитивних на антитіла до аквапорину-4 (AQP4). NMOSD – рідкісне автоімунне запальне демієлінізувальне захворювання центральної нервової системи, що характеризується селективним ураженням зорового нерва та спинного мозку. Енспринг є третім препаратом для лікування цього розладу, схваленим FDA.

У пацієнтів із NMOSD імунна система організму помилково атакує здорові клітини та білки (найчастіше зорових нервів і спинного мозку); в таких хворих зазвичай виникають напади невриту зорового нерва, що супроводжуються болем в очах і порушенням зору. Близько 50% пацієнтів мають постійне порушення зору та параліч, зумовлений атаками NMOSD. Захворювання спричинене виробленням антитіл до білка AQP4; зв'язування антитіл з AQP4, ймовірно, активує інші компоненти імунної системи, призводячи до запалення й ушкодження центральної нервової системи.

Ефективність і безпечність препарату Енспринг для лікування NMOSD була продемонстрована в двох 96-тижневих клінічних дослідженнях. У першому випробуванні взяли участь 95 дорослих пацієнтів, 64 з яких мали антитіла до AQP4; за результатами цього дослідження препарат зменшив кількість рецидивів NMOSD на 74% у пацієнтів, позитивних до антитіл AQP4, порівняно з лікуванням плацебо (неактивне лікування). До другого випробування залучили 76 дорослих хворих, 52 з яких були позитивними до антитіл AQP4. Лікування препаратом Енспринг знизило кількість рецидивів у пацієнтів із позитивними антитілами до AQP4 на 78% порівняно з плацебо.

В інструкції з використання препарату Енспринг наведено попередження про те, що на тлі терапії хворі стають схильнішими до інфекцій, включаючи серйозні й потенційно фатальні (наприклад, гепатит В і туберкульоз). Водночас із-поміж побічних ефектів зазначається й про підвищення рівня печінкових ферментів, нейтропенію, реакцію гіперчутливості. Найчастішими побічними ефектами на терапію є назофарингіт, головний біль, інфекції верхніх дихальних шляхів, гастрит, висип, біль у суглобах, нудота, загальна слабкість. У період застосування препарату протипоказана вакцинація живими вакцинами.

Офіційний сайт FDA: www.fda.gov

Підготувала ***Ольга Татаренко***

Сучасний світовий досвід лікування ішемічного інсульту: роль і місце трифлузалу

Інсульт посідає провідне місце в структурі захворюваності та довгострокової інвалідності в Європі, є найчастішою причиною епілепсії в людей похилого віку, другою за поширеністю причиною деменції та нерідко зумовлює депресію. Близько 85% усіх інсультів становить ішемічний інсульт (ІІ). В етіології ІІ домінують атеротромботичний інфаркт мозку й емболія (Kral M. et al., 2010). Ці ускладнення частіше виникають у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, ішемічною хворобою серця, серцевою недостатністю й фібриляцією передсердь (ФП), що значно утруднює їх лікування та профілактику.

Висвітленню проблеми сучасної терапії інсульту була присвячена доповідь **головного позаштатного спеціаліста МОЗ України зі спеціальності «Рефлексотерапія», завідувачки кафедри неврології та рефлексотерапії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктора медичних наук, професора Наталії Костянтинівни Свиридової**, презентація котрої відбулася на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Когнітивні порушення та деменція при цереброваскулярних і нейродегенеративних порушеннях» (6 червня, м. Київ).

Найновіші дані щодо діагностики та лікування інсультів, зокрема оновлені настанови Американської асоціації серця й Американської асоціації інсульту (Powers W. et al., 2018), доступні на сайті журналу Stroke (www.ahajournals.org/journal/str).

Нині в перебігу ІІ виділяють такі стадії: прогресивний інфаркт, завершений інфаркт (до 5 діб), найгостріший період (до 10 діб), гострий період (до 1 міс). Далі починається відновний період – ранній (до 6 міс) і пізній (до 1 року), після чого настає віддалений період. Особливо важливим є період до 1 міс, оскільки лікування саме в ці терміни визначає подальший перебіг хвороби та наслідки.

Пацієнтів із позитивними результатами скринінгу та/або передбачуваним ІІ рекомендовано якомога швидше транспортувати в клініки, персонал яких має досвід внутрішньовенного введення альтеплази (Powers W. et al., 2018). Отже, якщо пацієнт потрапляє в «терапевтичне вікно» до 4,5 год від початку симптомів, йому показано тромболізис.

Подальше лікування ІІ передбачає застосування антикоагулянтів, антиагрегантів, статинів, нейроцитопротекторів, а також симптоматичну терапію болю, тривоги, депресії та спастичності.

Антикоагулянти обов'язково показані пацієнтам із ФП. Що стосується антитромбоцитарної терапії, то ацетилсаліцилову кислоту (АСК) рекомендовано призначати в перші 24-48 год після виникнення ІІ. Для вторинної профілактики повторного інсульту в період до 90 днів рекомендовано призначати подвійну антитромбоцитарну терапію, що включає АСК і клопідогрель, починаючи з 24 год після появи симптомів (клас рекомендації І, рівень доказів А).

Трифлузал – безпечний антиагрегант із нейропротекторним ефектом. Наразі доступні нові антиагреганти з нейропротекторним ефектом, зокрема трифлузал – синтетичний аналог АСК, уперше синтезований в Іспанії. Механізм дії полягає в незворотному пригніченні циклооксигенази (ЦОГ) тромбоцитів, зокрема ізоферменту ЦОГ-1, що знижує біосинтез тромбоксану A_2. На відміну від АСК, у терапевтичних дозах трифлузал не впливає на ізофермент ЦОГ-2 ендотелію судин, а отже, й на синтез простацикліну, що значно зменшує ризик кровотеч. У ході рандомізованого подвійного сліпого багатоцентрового дослідження TACIP (Triflusal versus Aspirin in Cerebral Infarction Prevention) порівнювали ефективність трифлузалу (600 мг/добу) й АСК (325 мг/добу) в профілактиці судинних подій у 2113 пацієнтів з інсультом або транзиторною ішемічною атакою. Частота настання комбінованої кінцевої точки практично не відрізнялася між групами (13,1% для трифлузалу, 12,4% для АСК), але загальна частота кровотеч була значно нижчою в групі трифлузалу: 16,7 проти 25,2% (рис.) (Matias-Guiu J. et al., 2003).

Порівняння ефективності та безпеки вторинної профілактики атеротромботичних станів трифлузалом у дозі 300 або 600 мг і АСК у дозі 100 мг упродовж 12 міс у пацієнтів з інфарктом міокарда (ІМ) або інсультом в анамнезі продемонструвало, що трифлузал удвічі зменшує ризик виникнення кровотечі (Kalantzi K. et al., 2018).

Важливо, що утворення активних метаболітів трифлузалу в печінці відбувається незалежно від системи цитохрому Р450. Під час першого проходження через печінку шляхом деацетилювання утворюється основний активний метаболіт 2-гідрокси-4-трифторметил-бензойна кислота (ГТБ), яка також інгібує ЦОГ-1 і завдяки тривалому $T_{1/2}$ (до 34 год) потенціює антитромботичний ефект. Як трифлузал, так і ГТБ підвищують концентрацію циклічного аденозин-5-монофосфату в тромбоцитах шляхом інгібування фосфодіестераз. Застосування трифлузалу в дозі 600 мг/добу впродовж 7 днів пригнічує агрегацію 50-75% тромбоцитів, у тому числі й індуковану арахідоновою кислотою, АДФ, адреналіном і колагеном. Окрім того, трифлузал стимулює вивільнення окису азоту нейтрофілами, що сприяє вазодилатації (Sanchez de Miguel L. et al., 2000).

Ефективність трифлузалу доведена при різних тромботичних станах, як-от гострий ІМ, коронарна реваскуляризація, хронічна периферична артеріопатія, тромбоз глибоких вен після операцій на кульшових суглобах (Masotti M. et al., 1991; Putz P. et al., 1991; Plaza L. et al., 1993; Auteri A. et al., 1995; Guiteras P. et al., 1989; Cruz-Fernandez J. et al., 2000).

Ще однією важливою перевагою трифлузалу є відсутність міжлікарської взаємодії, завдяки чому він більше підходить пацієнтам, які приймають інгібітори ЦОГ-1, аніж АСК. Як згадувалося вище, інсульт часто виникає в пацієнтів із супутніми серцево-судинними захворюваннями. Відомо, що під впливом АСК дія інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) значно ослаблюється. Комбінація трифлузал + ІАПФ знижувала ризик інсульту значно ефективніше, ніж комбінація АСК + ІАПФ (Cruz-Fernandez J. et al., 2000).

Що стосується нейропротекторного ефекту трифлузалу, то при ішемічних пошкодженнях мозку в тварин його активний метаболіт ГТБ значно зменшував зону інфаркту, спричиненого оклюзією середньої мозкової артерії, покращував моторну активність та усував неврологічний дефіцит. Це пов'язано з протизапальною дією ГТБ унаслідок пригнічення активації мікроглії й експресії прозапальних цитокінів у ділянці ішемії. Крім того, ГТБ має нейроцитопротекторні властивості, оскільки зменшує пошкоджувальну дію нейромедіаторів (ексайтотоксичність) і Zn^{2+} (Kim S. et al., 2017).

Відповідно до міжнародних стандартів рекомендована доза трифлузалу для вторинної профілактики інсульту становить 600 мг 1 р/добу.

Нейроцитопротекція. Настанови 2018 року наголошують на застосуванні лише препаратів із доведеною здатністю покращувати клінічні результати після ІІ (І, А). Інші нейропротектори не рекомендуються (ІІІ, А).

Етил-метил-гідроксипіридину сукцинат має антиоксидантний ефект, сприяє утворенню дофаміну, серотоніну й норадреналіну. Його ефективність доведена в ході дослідження EUROASPIRE (Долженко М.Н. и соавт., 2016).

Коло показань досить широке – гострі порушення мозкового кровообігу, черепно-мозкові травми (ЧМТ), дисциркуляторна енцефалопатія, нейроциркуляторна дистонія, легкі когнітивні розлади атеросклеротичного генезу, тривога при неврозах і неврозоподібних станах, гострий ІМ із 1-ї доби, первинна відкритокутова глаукома, абстинентний синдром при алкоголізмі, гострa інтоксикація антипсихотичними засобами, гострий некротичний панкреатит, перитоніт.

Цитиколін прискорює ресинтез фосфоліпідів і сприяє ангіогенезу, зменшує активність глутамату, а отже, й ексайтотоксичність і загибель нейронів. Завдяки впливу на адренергічну та дофамінергічну активність центральної нервової системи показаний у разі хвороби Паркінсона (Davalos A., Secades J., 2011; Krupinski J. et al., 2012). Зменшує смертність та інвалідизацію пацієнтів з ішемічним і геморагічним інсультом за умови призначення в перші 24 год після появи симптомів. Покращує пам'ять у пацієнтів похилого віку з хронічною церебральною патологією, когнітивними й поведінковими розладами (Fioravanti M., Yanagi M., 2005; Cotroneo A. et al., 2013).

Екстракт гінкго білоба рекомендовано як додаткову терапію (І, А). При хворобі Альцгеймера в поєднанні з інгібітором ацетилхолінестерази й антагоністом N-метил-D-аспартату мемантином; у разі судинної деменції до вказаної комбінації додають антиагреганти; при поведінкових і психологічних симптомах – селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, седативні засоби, вітаміни групи В, фолієву кислоту та нефармакологічну терапію (Kandiah N. et al., 2019).

Симптоматична терапія. Для корекції тривоги й депресії доцільно призначати гопантенову кислоту, котра поєднує ноотропну та протисудомну дії, підвищує стійкість мозку до гіпоксії та токсичних впливів, має седативний і м'який стимулювальний ефекти без снодійної дії. При тривалому використанні покращує когнітивні функції в разі дисциркуляторної енцефалопатії.

Для усунення болю варто призначати прегабалін, ефективний при нейролептичному больовому синдромі периферичного й центрального генезу, тривожних розладах, фіброміалгії, епілепсії з парціальними судомними нападами з або без вторинної генералізації.

Міорелаксант центральної дії баклофен ефективно усуває спастичність, що підтверджено дослідженням SISTERS (Cramer M. et al., 2018). Показаний при розсіяному склерозі, мієлітах, травмах спинного мозку, інсультах, ЧМТ, церебральному паралічі, запаленні мозкових оболонок.

Отже, сучасні світові настанови рекомендують тромболізис у період до 4,5 год від появи симптомів ІІ з подальшим застосуванням антикоагулянтів, антиагрегантів, статинів, нейроцитопротекторів і симптоматичних засобів. У вторинній профілактиці судинних порушень ішемічного характеру трифлузал не поступається АСК, але значно рідше спричиняє кровотечі, навіть у разі супутнього застосування тромболітиків, і не взаємодіє з іншими препаратами. Активний метаболіт трифлузалу має протизапальні та нейроцитопротекторні властивості. На вітчизняному ринку трифлузал доступний у вигляді препарату Дісгрен («Х. Уріак і Сіа, С.А.», Іспанія) в капсулах по 300 мг № 30, що гарантує високу якість і безпечне застосування в пацієнтів із коморбідністю, непереносимістю чи резистентністю до АСК.

Підготувала ***Ольга Королюк***

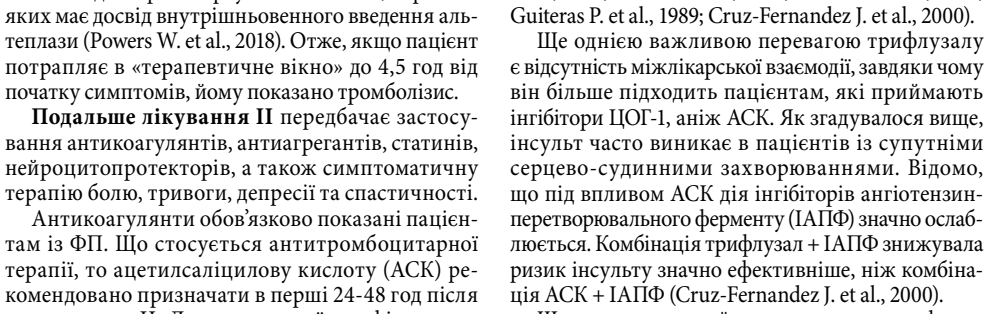


Рис. Аналіз виживання за первинною кінцевою точкою, що включала нефатальний ІІ, нефатальний інфаркт міокарда, судинну смерть (А) та кумулятивний ризик будь-якої церебральної чи великої системної кровотечі (Б)

ЗМІСТ

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Мезим® капсули: сучасна формула комплексу панкреатичних ферментів
М.К. Kolodziejczyk, M.M. Zgoda **3**

Оцінка ефективності застосування пробіотиків при гастроінтестинальних розладах на тлі атопічного дерматиту в дітей
С. Л. Няньковський, О. С. Няньковська, М. І. Городиловська та ін **20-22**

АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ

Антибіотикотерапія • Дайджест **8**

НЕВРОЛОГІЯ

Сучасний світовий досвід лікування ішемічного інсульту: роль і місце трифлузалу
Н.К. Свиридова **10**

Тривога й когнітивні порушення: можливості та критерії вибору фармакотерапії
С.Г. Бурчинський **39-40**

Стресс-менеджмент в профилактике и лечении офисного синдрома в условиях пандемии COVID-19 ..... **41**

Сучасні методи лікування діабетичних нейропатій
М.М. Орос, А.Я. Сабовчик **43-44**

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Стрес і гострі респіраторні інфекції: досліджуємо зв'язок **12**

КОРОНАВІРУСНА ХВОРОБА 2019

Коронавірусна хвороба • Новини **23**

Ополіскування ротової порожнини розчином повідон-йоду як додатковий рівень захисту від SARS-CoV-2 ..... **34**

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Субклінічний гіпотиреоз як особливий спосіб життя
В.І. Паньків **48-48**

Спектр дії перстачу білого (potentilla alba l.) за умов поєднаної патології: нове про добре відоме
В.І. Паньків **50-51**

Ендокринологія • Дайджест **51**

МОВОЮ ЦИФР І ФАКТІВ

Вітамін D у профілактиці респіраторних вірусних інфекцій: недооцінений потенціал в епоху COVID-19 ..... **52-53**

ПРЕСРЕЛІЗ

«Санофі» та GSK розпочали I/II фазу клінічних досліджень потенційної ад'ювантної вакцини проти COVID-19 на основі рекомбінантної технології

- **Доклінічні дослідження показали обнадійливі результати щодо безпеки майбутньої вакцини та її здатність формувати імунну відповідь.**
- **У I/II фазі клінічних досліджень беруть участь понад 400 осіб.**
- **Отримавши позитивні результати I/II фази клінічних досліджень, компанія має намір перейти до випробувань III фази вже наприкінці поточного року.**
- **«Санофі» та GSK нарощують виробництво антигенів та ад'ювантів, ставлячи собі за мету виготовити до 1 млрд доз у 2021 році.**

«Санофі» та GSK розпочали I/II фазу клінічних досліджень ад'ювантної вакцини проти COVID-19. Компанії розробили вакцину-кандидата на основі технології рекомбінантних білків, яку «Санофі» використовує при виготовленні сезонної вакцини проти грипу, а також залучили ад'ювантну технологію, винайдену GSK.

Клінічне дослідження I/II фази – це рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження, призначене для оцінки безпеки, реактогенності (переносимості) й імуногенності (імунної відповіді) вакцини-кандидата проти COVID-19. До випробувань залучили 440 дорослих в 11 дослідних центрах США.

Компанії чекають на перші результати досліджень на початку грудня поточного року. Це дасть змогу розпочати дослідження III фази вже в грудні 2020 року. Якщо даних буде достатньо для подачі заявки на ліцензію, то в першій половині 2021 року компанії планують ініціювати процедуру отримання офіційного дозволу.

«Санофі» є лідером проєкту з розроблення та реєстрації вакцини проти COVID-19. Дані доклінічних досліджень показали допустимий профіль реактогенності. Також після двох ін'єкцій ад'ювантної рекомбінантної вакцини було зафіксовано високі рівні нейтралізувальних антитіл, зіставні з показниками в осіб, які вилікувалися від COVID-19. Результати доклінічних досліджень будуть невдовзі опубліковані. Паралельно «Санофі» та GSK нарощують виробництво антигенів та ад'ювантів, ставлячи собі за мету виготовити до 1 млрд доз у 2021 році.

«Санофі» та GSK використовують доказову науку й технології, щоби боротися проти глобальної пандемії COVID-19. Компанії мають спільну мету – створити безпечну й ефективну вакцину, – зазначає ***Томас Тріумф, виконавчий віцепрезидент і керівник «Санофі Пастер»****. – Початок наших клінічних випробувань – це важливий крок, який підводить нас дедалі ближче до створення потенційної вакцини, котра може допомогти подолати COVID-19. Наша команда та партнери продовжують віддано працювати в цілодобовому режимі, адже ми прагнемо отримати перші результати досліджень уже на початку грудня. Позитивні дані цих випробувань дадуть змогу швидко розпочати ключовий етап дослідження – III фазу – до кінця поточного року».*

«Перехід до клінічних випробувань цієї потенційної вакцини – важливий момент у боротьбі з глобальною пандемією, з якою ми всі нині стикнулися, – додає ***Роджер Коннор, президент GSK Vaccines****. – Це ґрунтується на впевненості уряду в потенціалі цієї ад'ювантної вакцини, котру розробляють із використанням перевірених технологій обох компаній і котра може створюватися у великих масштабах двома провідними виробниками вакцин у світі. Нині ми з нетерпінням чекаємо на дані цих досліджень, адже, якщо вони будуть позитивні, це дасть нам змогу розпочати III фазу випробувань до кінця року».*

Розроблення потенційної ад'ювантної вакцини проти COVID-19 підтримує шляхом фінансування та співпраці Біомедичне управління сучасних досліджень і розробок (BARDA), що входить до складу Офісу Секретаря з питань підготовки та реагування при Міністерстві охорони здоров'я та соціальних служб США.

«Санофі» та GSK прагнуть зробити вакцину доступною в усьому світі

У липні 2020 року «Санофі» та GSK анонсували співпрацю з американським урядом для постачання 100 млн доз своєї рекомбінантної вакцини проти COVID-19 задля реалізації програми Warp Speed – якнайшвидше зробити доступними в США сотні мільйонів доз безпечної й ефективної вакцини проти COVID-19. Уряд США може також розглянути варіант закупівлі до 500 млн доз вакцини на триваліший термін. Обидві компанії погодилися (за умови підписання остаточного контракту) поставити уряду Великої Британії до 60 млн доз вакцин проти COVID-19 на основі технології рекомбінантних білків.

Партнери планують постачати значну частину від загальної кількості доступних вакцин у світі у 2021-2022 роках для COVAX, які відповідають за розроблення вакцин у рамках ACT-Accelerator – глобальної співпраці урядів, світових організацій охорони здоров'я, бізнесу та благодійників із метою прискорення розроблення, виробництва та рівного доступу до тестів, лікування та вакцин проти COVID-19.

На передовій у боротьбі проти COVID-19

Окрім розроблення рекомбінантної вакцини на основі білка в колаборації з GSK, «Санофі» розробляє матричну РНК-вакцину в партнерстві з Translate Bio. Наразі в галузі проводять дослідження кількох інноваційних платформ для вакцин, технологія мРНК вважається однією з найперспективніших. Доклінічні дослідження вже показали, що дві імунізації цими вакцинами демонструють високий рівень нейтралізувальних антитіл, який можна зіставити з верхнім діапазоном таких рівнів в інфікованих осіб. У «Санофі» очікують, що I/II фаза клінічних досліджень цієї вакцини розпочнеться в листопаді, а отримати офіційний дозвіл на неї зможуть уже в другій половині 2021 року. Translate Bio мають виробничі потужності для розроблення мРНК, отож у Санофі очікують, що зможуть поставляти від 90 до 360 млн доз вакцини щороку.

Про компанію GSK

GSK – міжнародна науково-дослідна компанія у сфері охорони здоров'я, особлива місія котрої – допомагати людям робити більше, почуватися краще та жити довше. GSK – одна з провідних компаній-виробників вакцин у світі. З докладною інформацією про компанію можна ознайомитися за посиланням: www.gsk.com.

Про «Санофі»

Зобов'язання «Санофі» – надавати підтримку людям, які мають проблеми зі здоров'ям. Ми є глобальною біофармацевтичною компанією, для котрої здоров'я людей – ключовий пріоритет. Ми запобігаємо хворобам за допомогою вакцин, пропонуємо інноваційні рішення для боротьби з болем і полегшення страждань. Ми завжди поруч із пацієнтами, котрі мають рідкісні захворювання, та з мільйонами тих, хто живе з хронічними недугами. Завдяки зусиллям 100 тис. співробітників у 100 країнах «Санофі» перетворює наукові інновації на терапевтичні рішення в усьому світі.

Sanofi, Empowering Life

Стрес і гострі респіраторні інфекції: досліджуємо зв'язок

Цьогорічний епідемічний осінньо-зимовий сезон буде особливо напруженим. Набирає силу друга хвиля пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19), і водночас уже звичні нам гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) та грип нікуди не дінуться. Що можна зробити сьогодні, щоби зменшити ризик респіраторних інфекцій? У цій статті ми намагалися з'ясувати зв'язок між ГРВІ та стресом.

ГРВІ та стрес: що говорять дослідження?

Однією з найвідоміших робіт, присвячених оцінці впливу стресу на ризик розвитку ГРВІ, є експериментальне дослідження S. Cohen і співавт. (1991). Загалом науковець присвятив понад 20 років вивченню зв'язку соціально-психологічних факторів і застуди та є автором десятків публікацій, присвячених цій темі. У першому своєму випробуванні він навмисне інфікував частину здорових добровольців респіраторними вірусами (риновірус типу 2, 9 або 14, респіраторно-синцитіальний вірус, коронавірус типу 229E), тоді як група контролю закрапувала в ніс просто сольовий розчин. Попередньо учасники обох груп заповнювали психологічні анкети. Було встановлено, що наявність психологічного стресу перед зараженням істотно підвищує ризик респіраторної інфекції, на що вказували не тільки симптоми, але й підвищення рівня антитіл, специфічних для застосованого вірусу. Цей зв'язок був підтверджений для всіх застосованих п'яти вірусів.

Наближеніше до реальних умов спостережне випробування провели B. Takkouche та співавт. (2001). У цьому проспективному когортному дослідженні взяли участь викладачі та співробітники іспанського університету (n=1149). Їх обстежили на предмет наявності певних форм стресу та спостерігали протягом року для фіксації випадків ГРВІ. Було встановлено, що ризик захворіти на ГРВІ зростав у осіб із так званим негативним афектом (відносний ризик (ВР) 3,7; 95% довірчий інтервал (ДІ) 2,2-6,2), сприйманим стресом (ВР 2,5; 95% ДІ 1,5-4,1) і стресовими подіями (ВР 1,9; 95% ДІ 1,1-3,2). Водночас у осіб із позитивним афектом ризик ГРВІ був нижчим, аніж у загальній популяції (ВР 0,6; 95% ДІ 0,3-1,0). Ці результати підтверджують, що психологічний стрес є фактором ризику застуди.

Потенційні механізми взаємозв'язку між стресом і ризиком розвитку ГРВІ

Існує кілька можливих пояснень підвищення ризику розвитку респіраторних інфекцій на тлі стресу. По-перше, відомо, що стрес негативно впливає на функціонування імунної системи, посилюючи вироблення прозапальних медіаторів і ураження дихальних шляхів (Glaser R. et al., 1999).

Здавалося би, підвищення рівня кортизолу – гормону стресу – мало би пригнічувати запалення подібно до преднізолону чи гідрокортизону. Проте все відбувається навпаки. Не так давно з'ясувалося, що зв'язок тут дещо складніший. S. Cohen і співавт. (2012) встановили, що імунні клітини на тлі стресу стають менш чутливими до кортизолу. Унаслідок цього типовий взаємозв'язок між кортизолом і запаленням у людей, які перебувають у стресовому стані, порушується й підвищення кортизолу не призводить до зменшення запалення. Результатом стає тяжчий перебіг ГРВІ.

По-друге, стрес може впливати на поведінку людини стосовно піклування про своє здоров'я. Особи, котрі перебувають у стресовому стані, можуть набувати шкідливих звичок, які підвищують ризик розвитку захворювання (куріння, надмірне вживання алкоголю, неправильне харчування) (Cohen S. et al., 1997).

COVID-19: насамперед зберігайте спокій

Зв'язок між стресом і COVID-19 можна сміливо описати як хибне коло. З одного боку, цієї коронавірусної інфекції стосується все, що було перелічено вище. Тобто стрес, найімовірніше, підвищує ризик інфікування SARS-CoV-2 і тяжкість захворювання. На сьогодні відповідні дослідження ще проводяться. З опублікованих слід згадати роботу T. Tan і співавт. (2020), що показали зв'язок між підвищеним рівнем кортизолу в сироватці крові та смертністю від COVID-19.

З іншого боку, пандемія COVID-19 є надзвичайно потужним стресовим фактором для населення. Опитування 5412 людей, проведене Центром із контролю та профілактики захворювань США наприкінці червня, показало, що 31% респондентів відчуває симптоми тривоги та депресії. Це приблизно втричі перевищує відповідний показник у першому півріччі 2019 року.

Отже, COVID-19 є стресогенним чинником, а стрес може підвищувати ризик респіраторних інфекцій. Основний висновок із цього: потрібно зберігати спокій.

Який препарат обрати лікарю загальної практики для емоційно лабільного чи тривожного пацієнта?

У ситуації хронічного стресу, в якій сьогодні перебуває багато з наших пацієнтів, седативних фітопрепаратів може бути замало. Водночас призначення бензодіазепінів у більшості випадків не виправдано через співвідношення користь/шкода (зниження тривоги vs психомоторне пригнічення, розвиток толерантності). Оптимальним вибором у разі хронічного стресу та помірного тривожного розладу є комплекс Гамалате B_6.

Гамалате B_6 являє собою унікальну комбінацію гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК), гамма-аміно-бета-оксимасляної кислоти (ГАБОМК), магнію глутамату гідроброміду (МГБ) і вітаміну B_6 (піридоксину гідрохлорид). ГАМК чинить анксіолітичну й антигіпоксичну дії. ГАБОМК виступає антиконвульсантом, а також має нейротрофічний ефект. МГБ – це хелатне органічне з'єднання магнію, що є оригінальною розробкою компанії Ferrer Internacional. До його властивостей належать седативний, протисудомний і антиаритмічний ефекти, здатність нормалізувати рівень глюкози в крові тощо. Вітамін B_6 є кофактором для трансаміназ, необхідних для синтезу амінокислот, а отже, для синтезу більшості нейромедіаторів. Одночасний прийом цих компонентів ефективно відновлює баланс між гальмівними та збуджувальними впливами на центральну нервову систему. Клінічними наслідками цього є покращення розумової діяльності, зменшення симптомів тривоги й депресії, зниження судомної готовності та ін.

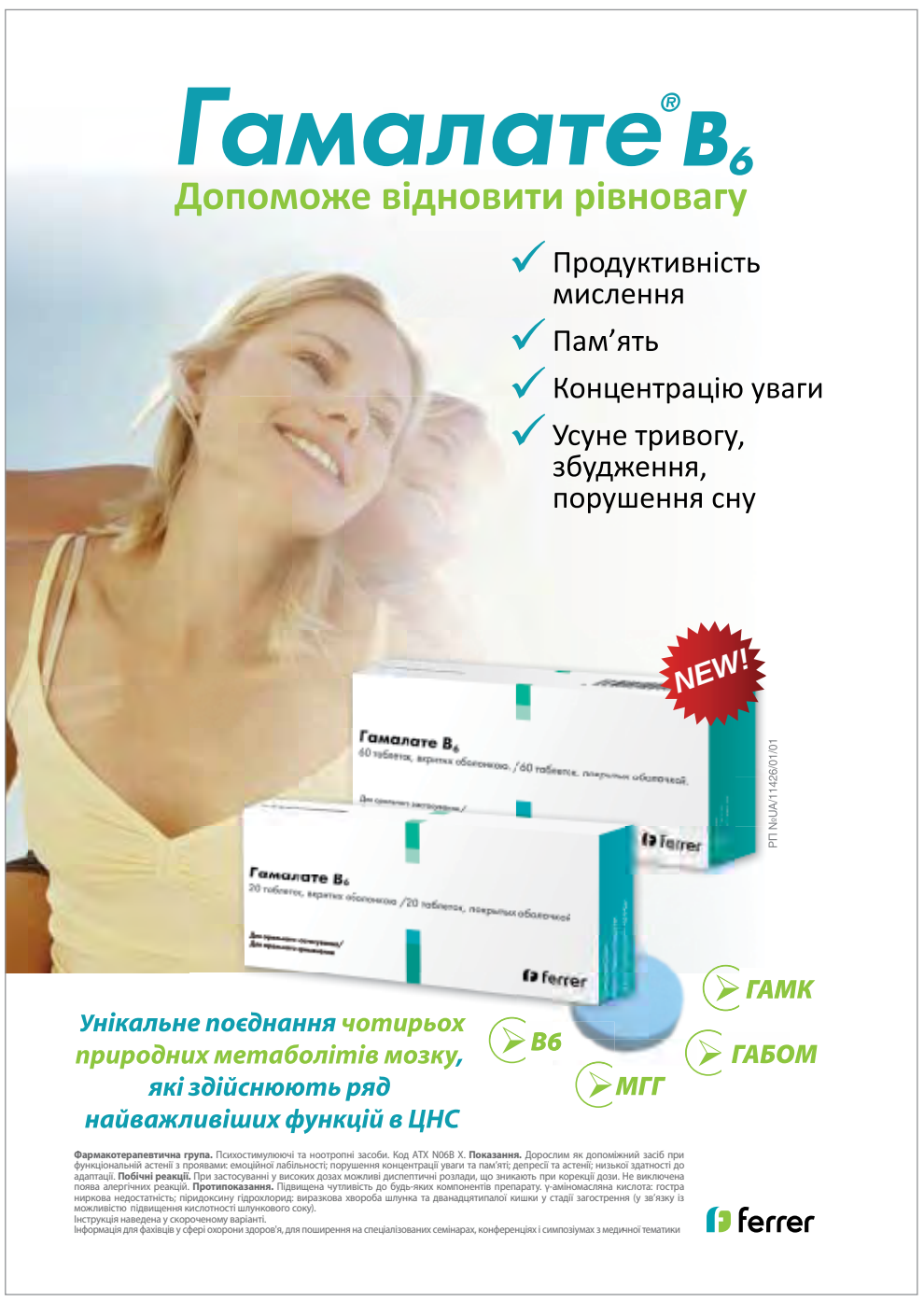
Гамалате B_6 має доведену ефективність у лікуванні тривожних станів. Так, у 1990 році A. Zamora та L. Pérez провели відкрите спостережне дослідження за участю 60 пацієнтів віком 14-75 років із симптомами тривожного розладу, котрі отримували лікування Гамалате B_6 протягом 60 днів. Автори виявили значне зменшення симптомів через 30 і 60 днів терапії ($p<0,01$). Побічних ефектів виявлено не було.

Через кілька років було опубліковано результати ще одного відкритого дослідження, проведеного за участю 100 пацієнтів віком від 17 до 70 років із вираженим тривожним розладом (Martínez M. et al., 1992). Слід зазначити, що до початку дослідження 48 учасників отримували терапію бензодіазепінами протягом більш ніж 1 міс. Тривалість терапії із застосуванням Гамалате B_6 становила 1 міс. Він виявився ефективним у 79% пацієнтів і в багатьох із них був оптимальною заміною бензодіазепінам.

Висновки

- Доведено, що ризик розвитку ГРВІ суттєво збільшується в осіб, які перебувають у стані стресу.
- Експериментальні дані підтверджують, що стрес негативно впливає на функціонування імунної системи, посилюючи запальну відповідь на гострі респіраторні інфекції.
- Пандемія COVID-19 є надзвичайно потужним стресогенним чинником, а стрес, своєю чергою, може підвищувати ризик респіраторних інфекцій, отож отримуємо класичне хибне коло.
- Значна частина пацієнтів у стресовому стані потребують медикаментозного лікування. Оптимальним вибором може стати Гамалате B_6, який характеризується добрим співвідношенням анксіолітичної ефективності та безпеки.

Підготувала ***Наталя Александрук***



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

Редакційна колегія

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Свідоцтво КВ № 15650-4122ПР від 03.09.2009

Передплатний індекс: 35272

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Тетяна Черкасова**

Головний редактор **В'ячеслав Килимчук**
Випусковий редактор **Галина Теркун**
Менеджер із реклами **Зоя Маймескул**
Медичний редактор **Зія Меліков**
Літературне редагування / коректура: **Анастасія Божко**, **Ірина Колесник**
Дизайн/верстка: **Юлія Фітісова**, **Наталія Дехтярь-Дігузова**

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

Адреса для листування
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
Газету віддруковано в ТОВ «Глянец»,
м. Київ, вул. Олександра Довженка, 3.
Підписано до друку 26.09.2020.
Замовлення № 00000. 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

IV Міжнародний конгрес з інфузійної терапії відбудеться 12-13 жовтня в м. Києві в режимі on-line

Починаючи з 2008 року, в Україні кожні 4 роки проходить конгрес з інфузійної терапії, до роботи якого долучаються провідні спікери й учасники з різних країн. В умовах пандемії захід уперше відбудеться в форматі онлайн. Цьогорічний **IV Міжнародний конгрес з інфузійної терапії** обіцяє стати наймасштабнішим для медичної спільноти України.

Організатори не тільки адаптували звичний формат проведення Конгресу, а й створили окремі тематичні секції, які транслюватимуться паралельно. Кожен учасник матиме можливість обрати цікаві для нього тематичні блоки та сформувати для себе персоніфіковану програму. Це унікальне рішення для ознайомлення з найбільш релевантним контентом, яке трансформує звичне уявлення про онлайн-конференції.

У програмі Конгресу передбачені робота секцій анестезіологів, хірургів, акушерів-гінекологів, терапевтів, пульмонологів, онкологів та фтизіатрів.

Секція хірургів

12 жовтня спеціалісти з Молдови розкажуть про свій досвід роботи в рамках відкритого багатоцентрового радномізованого контрольованого дослідження **Реостат,** у якому вивчалися ефективність і безпека застосування препарату Реосорбілакт у пацієнтів із сепсисом і перитонітом на території Молдови.

13 жовтня **професор Крістіан Фенгер-Еріксен** вестиме блок хірургічної секції «Шлунково-кишкові кровотечі». Він поділиться результатами моніторингу згортання крові під час кровотечі й обговорить питання гемостазу та переливання компонентів крові.

У рамках блоку «Герніопластика» будуть презентовані теми:

- Оптимізації вибору лапароскопічної та відкритої алопластики післяопераційних вентральних гриж
- Особливості хірургічного лікування защемлених післяопераційних гриж живота великих і гігантських розмірів
- Ускладнення алопластики вентральних гриж, лікування та профілактика

Секція анестезіологів

Уже підтвердили свою участь 11 доповідачів. У день відкриття конгресу о 12:00 спеціально запрошений гість **професор Генріх Келет (Данія)** поділиться власною концепцією швидкого відновлення пацієнтів після оперативних втручань (ERAS) і мультимодальної анелгезії.

12 жовтня експерти зупиняться на темах:

- Допомога при порушеннях серцево-судинної системи
- Знеболення та седація
- Вентиляційна підтримка

13 жовтня анестезіологи дискутуватимуть про особливості інфузійної терапії у хворих терапевтичного профілю в період пандемії COVID-19, а також про інфузійну терапію травматичного шоку й опікового сепсису.

Акушерська секція

В акушерській секції вітчизняні й іноземні доповідачі обговорять клінічні випадки ускладненого перебігу вагітності – від формування та планування до етапу ведення пологів. Науковці розкажуть про особливості ведення вагітних у I триместрі та розберуть загрозливі стани, які зустрічаються безпосередньо перед пологами в третьому триместрі. Буде розібрано критичні ситуації при акушерських кровотечах.

В акушерській секції візьме участь **директор перинатального центру з м. Цюрих (Швейцарія), професор акушерства та гінекології Крістіан Брейман.**

Онкологічна секція

Першим серед зарубіжних спікерів виступить **голова ESOP, доктор медицини, професор Інституту прикладних наук про охорону здоров'я (м. Гамбург, Німеччина) Клаус Мейєр**. Він розповість про важливість впровадження стандартів у сучасній онкології й онкофармації.

Про ризики роботи медичного персоналу при роботі із цитостатичними препаратами йтиметься в доповіді **віцеголови ESOP, доктора фармацевтичних наук Ахмета Самі Бошняка**.

Відомий вчений із Франції, **співголова Європейського товариства онкологічної фармації, професор Алана Астьє** присвятить свою доповідь термінам стабільності онкопрепаратів.

Терапевтична секція (кардіологія, неврологія, ендокринологія, сімейна медицина)

12-13 жовтня терапевтична секція стане майданчиком експертних думок, обговорення клінічних випадків і донесення важливого у форматі «від складного до простого». Вітчизняний та іноземний спікерський склад.

Головні теми:

- Нові можливості інфузійної терапії в умовах сучасних викликів
- Місце інфузійної терапії в лікуванні серцево-судинних захворювань
- Корекція мікроциркуляторних порушень за допомогою інфузійної терапії
- COVID-19: перспективні напрями терапії

Пульмонологічна секція

Уперше на Конгресі окремою секцією буде «Пульмонологія», адже ми перебуваємо в періоді пандемії COVID-19, тому запросили науковців і практиків поділитися 12 жовтня власним досвідом та напрацюваннями в пульмонологічній спеціалізації.

Головна тема:

- Пневмонія в умовах пандемії SARS-COV-2 (COVID-19). Експертний погляд на тактику ведення пацієнтів з пневмонією

Також будуть висвітлені такі теми:

- Актуальні питання недостатнього контролю бронхіальної астми та ХОЗЛ
- Небулайзерна терапія – ексклюзивний доступ до ураженого органу при загострені бронхообструктивних захворювань
- Інгаляційна терапія – ексклюзивний доступ до ураженого органу при бронхіальній астмі та бронхообструктивному синдромі при ГРВІ в дитячому віці

Секція медсестринства

Два дні, 12-13 жовтня, для всієї спільноти медичних сестер України незалежно від профілю окрема програма та найактуальніші доповіді і практичні кейси!

- Інфузійна терапія в практиці медичної сестри: особливості та принципи проведення залежно від складу розчину, осмолярності, pH
- Догляд за пацієнтом в терапії та хірургії. Профілактика та методи подолання ускладнень при проведенні інфузійної терапії
- Практичні аспекти захисту медичної сестри

А також практичний досвід та майстер-класи «Катетеризація периферичних вен» і «Серцево-легенева реанімація»

Зазначимо, що **участь у IV Міжнародному конгресі з інфузійної терапії БЕЗКОШТОВНА.** Зареєструватися можна на офіційному сайті Конгресу або ж просканувавши QR-код вайбер-бота. Рекомендуємо приєднатися до вайбер-бота, який супроводжуватиме вас до самого заходу та надаватиме актуальну і важливу інформацію. Комунікація з вайбер-ботом почнеться з слова «СТАРТ».

При реєстрації важливо заповнити обов'язкові поля, оскільки ця інформація необхідна також для оформлення сертифікатів усім учасникам Конгресу. Учасники отримають електронні сертифікати з 10 балами, а учасники, які братимуть участь у постерній сесії,– 20 балів, що враховуватимуться при атестації на присвоєння (підтвердження) лікарської категорії відповідно до наказу МОЗ України від 22.02.2019 № 446 («Професійний розвиток за дистанційною формою навчання з використанням електронних навчальних ресурсів» – 1 бал за 2 години).

Правила реєстрації та доступу до трансляції розміщені на сайті Конгресу. З програмою Конгресу та тематичних секцій можна ознайомитися на сайті за посиланням: https://infusiontherapy.org/

Електронна адреса для листування: info@infusiontherapy.org

Контакти

Голова оргкомітету: Кондрацький Богдан Олексійович, **+38 (067) 937-42-65.**

Телефон гарячої лінії: 0800-400-405.

Дзвінки зі стаціонарних та мобільних телефонів у межах України безкоштовні.

G. Hindricks, T. Potpara, N. Dagres і співавт.

Рекомендації Європейського товариства кардіологів із діагностики та лікування фібриляції передсердь (2020), розроблені в співпраці з Європейською асоціацією кардіоторакальної хірургії

Складність фібриляції передсердь (ФП) як захворювання зумовлює важливість багатогранного та мультидисциплінарного підходу до ведення пацієнтів із таким станом й активного їх залучення до контролю хвороби. Протягом останніх років у діагностиці та лікуванні ФП відбувся значний прогрес, який відображено в цьому виданні рекомендацій.

Основні поняття

ФП являє собою надшлуночкову тахіаритмію з некоординованою електричною активністю передсердь та їх неефективними скороченнями. Електрокардіографічні (ЕКГ) характеристики ФП включають незакономірно нерегулярні інтервали RR (за відсутності порушень атріовентрикулярної (АВ) провідності), відсутність виражених повторюваних зубців Р і нерегулярну активацію передсердь. Діагноз ФП потребує задокументування розладів ритму за допомогою запису ЕКГ упродовж щонайменше 30 с [6].

Факторами ризику ФП є клапанні захворювання серця, серцева недостатність (СН), ішемічна хвороба серця (ІХС), судинні захворювання (субклінічний атеросклероз), артеріальна гіпертензія (АГ), у т. ч. погранична, цукровий діабет (ЦД) і прediабет, хронічна хвороба нирок, запальні захворювання, хронічне обструктивне захворювання легень, обструктивне апное сну (ОАС), ожиріння, куріння, вживання алкоголю, низька фізична активність, проатерогенний ліпідний профіль, гострі захворювання та хірургічні втручання.

Запропоновано різні класифікації ФП, але традиційно виокремлюють 5 основних форм: уперше виявлену, пароксизмальну, персистентну, стійку персистентну та постійну. Необхідно припинити вживання таких термінів, як «самотня», тобто безпричинна ФП, клапанна/неклапанна чи хронічна ФП.

У хворих на ФП можуть бути різні симптоми [92, 108, 109, 128, 131], але в 50-87% випадків на початку захворювання спостерігається асимптоматичний перебіг [75, 82, 88, 111, 117, 120, 125, 127], який, імовірно, супроводжується менш сприятливим прогнозом [79, 82, 87, 88, 117, 119, 127, 134, 139].

Для оцінки клінічного стану хворих на ФП запропоновано схему 4S, яка включає stroke risk (ризик інсульту), symptom severity (тяжкість симптомів), severity of AF burden (тяжкість тягаря ФП), substrate severity (тяжкість ураження субстрату аритмії) [151].

Діагностика ФП

Оскільки ФП часто виникає в пацієнтів із факторами кардіоваскулярного ризику та коморбідними станами, всім хворим на ФП доцільно проводити ґрунтовну оцінку стану серцево-судинної системи. Стандартна діагностична оцінка має передбачати збирання повного анамнезу захворювання, визначення типу ФП, пов'язаних із ФП симптомів, а також ризику інсульту, тромбоемболії та дисфункції лівого шлуночка (ЛШ) [143]. Усім пацієнтам має бути проведено ЕКГ у 12 відведеннях для встановлення діагнозу ФП, оцінки частоти скорочення шлуночків і виявлення розладів провідності, ішемії й ознак структурних уражень серця.

Для обрання лікування необхідні також лабораторні дослідження (визначення функції щитоподібної залози й нирок, електроліти сироватки, загальний аналіз крові) та трансторакальна ехокардіографія (визначення розміру й функції ЛШ, розміру лівого передсердя, стану клапанів, розміру та систолічної функції правих відділів серця). Залежно від особливостей пацієнта може знадобитися проведення специфічних додаткових досліджень.

Оскільки симптоматика ФП варіює від повної відсутності симптомів до інвалідизувальних, а на прийняття рішень щодо контролю ритму (в т. ч. стосовно катетерної абляції) впливає тяжкість симптоматики, слід оцінювати клінічні прояви хвороби за шкалою Європейської асоціації серцевого ритму (табл. 1) [228], з'ясовуючи зв'язок симптомів, передусім неспецифічних (задишка, втомлюваність, дискомфорт у грудній клітці), з ФП, тому що вони можуть бути наслідком недіагностованих або неповноцінно лікованих хвороб або факторів ризику [229]. Стосовно деяких обраних пацієнтів рекомендовано проведення тривалого ЕКГ-моніторування з метою визначення адекватності контролю ритму чи встановлення зв'язку симптоматики з епізодами ФП; іноді цей зв'язок можна виявити лише ретроспективно (після успішного втручання та з'ясування контролю ритму).

Таблиця 1. **Шкала оцінки тяжкості симптомів ФП Європейської асоціації серцевого ритму**

Оцінка	Симптоми	Опис
1	Відсутні	ФП не спричиняє жодних симптомів
2a	Незначні	Симптоми, пов'язані з ФП, не впливають на нормальну щоденну активність
2b	Помірні	Симптоми, пов'язані з ФП, не впливають на нормальну щоденну активність, але турбують пацієнта
3	Тяжкі	Симптоми, пов'язані з ФП, впливають на нормальну щоденну активність
4	Інвалідизувальні	Нормальна щоденна активність неможлива

За цією шкалою необхідно оцінити 6 основних симптомів: серцебиття, втомлюваність, запаморочення, задишка, біль у грудях і тривожність.

Ведення пацієнтів із ФП

Інтегрована схема ABC

Проста схема під назвою ABC (Atrial fibrillation Better Care – краща медична допомога при ФП) передбачає 3 основні елементи: A (Anticoagulation / Avoid stroke) – антикоагулянтна терапія / профілактика інсульту; B (Better symptom management) – кращий контроль симптомів, C (Cardiovascular and Comorbidity optimization) – оптимізація контролю серцево-судинних та інших коморбідних станів.

A: профілактика інсульту

Антагоністи вітаміну К (АВК)

Порівняно з контрольною групою чи плацебо застосування АВК (здебільшого варфарину) знижує ризик інсульту на 64%, а смертність – на 26% [412]. На сьогодні АВК – єдиний засіб лікування з доведеною безпекою в пацієнтів із ФП на тлі ревматичного ураження мітрального та/або штучного клапана. Застосування АВК обмежене вузьким терапевтичним вікном, необхідністю частого визначення міжнародного нормалізованого співвідношення та потребою в корекції дози [413]. За умови часу перебування в терапевтичному вікні (time in therapeutic range, TTR) >70% АВК є ефективними та відносно безпечними.

Нові оральні антикоагулянти (НОАК)

У 4 ключових рандомізованих клінічних дослідженнях (РКД) апіксабан, дабігатран, едоксабан і ривароксабан показали не гіршу ефективність, аніж варфарин, щодо профілактики інсульту чи системної емболії [419-422]. У метааналізі цих РКД НОАК асоціювалися з достовірним зниженням ризику інсульту / системної емболії на 19%, а геморагічного інсульту – на 51% [423]. Зниження ризику ішемічного інсульту було зіставним з АВК, але застосування НОАК супроводжувалося достовірним зниженням показників смерті від усіх причин на 10%.

Інші антитромботичні препарати

Дослідження ACTIVE W (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events) показало, що подвійна антитромбоцитарна терапія аспірином і клопідогрелем є менш ефективною, ніж варфарином, у профілактиці інсульту, системної емболії, інфаркту міокарда та судинної смерті [438].

Стратегії мінімізації ризику кровотеч

Важливими моментами в мінімізації ризику кровотеч є забезпечення TTR >70% для АВК і підбір відповідної дози НОАК (табл. 2). Слід також приділяти увагу модифікованим факторам ризику кровотеч при кожній зустрічі з хворим і якомога раніше виявляти групи високого ризику. У пацієнтів, які приймають антикоагулянти, слід уникати регулярного застосування антитромбоцитарних препаратів або нестероїдних протизапальних препаратів.

Таблиця 2. **Обрання дози НОАК**

Доза	Дабігатран	Ривароксабан	Апіксабан	Едоксабан
Стандартна	150 мг 2 р/день	20 мг 1 р/день	5 мг 2 р/день	60 мг 1 р/день
Нижча	110 мг 2 р/день			30 мг 1 р/день
Знижена		15 мг 1 р/день	2,5 мг 2 р/день	30 мг 1 р/день
Критерії для зниження дози	110 мг 2 р/день для пацієнтів віком ≥80 років на тлі одночасного застосування верапамілу чи підвищеного ризику кровотеч	Кліренс креатиніну 15-49 мл/хв	Щонайменше 2 з 3 критеріїв: - вік ≥80 років; - маса тіла ≤60 кг; - креатинін сироватки ≥1,5 мг/дл (133 мкмоль/л)	За наявності будь-якого з цих критеріїв: - кліренс креатиніну 30-50 мл/хв, маса тіла ≤60 кг, одночасне застосування дронедарону, циклоспорину, еритроміцину чи кетоконазолу

Отже, першим кроком прийняття рішення на етапі А є визначення пацієнтів низького ризику, котрі не потребують антитромботичної терапії; другим – призначення оральних антикоагулянтів (ОАК) особам з ≥1 фактором ризику, крім статі; третім – вибір ОАК між НОАК (зважаючи на відносну ефективність, безпечність і зручність застосування; ці препарати зазвичай є першим вибором для профілактики інсульту при ФП) та АВК [182, 477].

B: кращий контроль симптомів

Контроль частоти серцевих скорочень (ЧСС)

Контроль ЧСС – невід'ємна складова лікування ФП, якої часто достатньо для зменшення вираженості симптоматики. Оптимальний показник ЧСС у хворих на ФП не є остаточно з'ясованим. Якщо симптоми не потребують суворішого контролю, прийнятним початковим підходом є поблажливий контроль (ЧСС – до 110 уд./хв).

Фармакологічний контроль ЧСС може бути досягнений за допомогою β-блокаторів (ББ), дигоксину, дилтіазему, верапамілу чи комбінованої терапії. Деякі антиаритмічні препарати (ААП) – аміодарон, дронедарон, соталол – також мають здатність знижувати ЧСС, але їх слід застосовувати лише для контролю ритму. Обрання препарату для контролю ЧСС залежить від симптомів, коморбідних станів і потенційних побічних ефектів. Препаратами першої лінії часто є ББ. Недигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів (верапаміл і дилтіазем) забезпечують задовільний контроль ЧСС і можуть зменшувати вираженість симптомів ФП порівняно з ББ [486]. У разі неможливості контролю ЧСС за допомогою комбінованої терапії в пацієнтів, які не підлягають відбору для нефармакологічного контролю ЧСС (абляція АВ-вузла, встановлення пейсмейкера), терапією порятунку може бути аміодарон.

За потреби термінового зниження ЧСС варто віддавати перевагу над дигоксином ББ і дилтіазему/верапамілу у зв'язку з їхнім швидким початком дії й ефективністю при високому симпатичному тонусі [507-511].

Контроль ритму

Під терміном «контроль ритму» слід розуміти спроби відновити та підтримати синусовий ритм; контроль ритму може стосуватися кардіоверсії, застосування ААП та катетерної абляції. Його метою є зниження вираженості симптомів і покращення якості життя.

Фармакологічна кардіоверсія являє собою елективну процедуру, показану гемодинамічно стабільним хворим. Ураховуючи високу частоту спонтанного відновлення синусового ритму впродовж перших 48 год після госпіталізації, щодо пацієнтів із нещодавнім початком ФП може бути застосована стратегія очікування та спостереження.

Обрання препарату ґрунтується на типі й тяжкості асоційованої з ФП хвороби серця. Так, флекаїнід (та інші препарати класу Ic) показаний хворим без значної гіпертрофії ЛШ, систолічної дисфункції ЛШ чи ІХС, тоді як аміодарон переважно рекомендований пацієнтам із СН. Препаратом для кардіоверсії з найшвидшою дією є вернакалант, який показаний хворим із незначною СН та ІХС; є ефективнішим за аміодарон [578-583] і флекаїнід [584]. Ібутилід ефективний для конверсії в синусовий ритм тріпотіння передсердь [585]. В обраних амбулаторних пацієнтів із рідкісними пароксизмами ФП самостійно застосовуваний пероральний прийом флекаїніду чи пропафенону є дещо менш ефективним, аніж фармакологічна кардіоверсія в стаціонарі, проте у зв'язку з більш ранньою можливістю втручання може бути методом вибору (після встановлення ефективності та безпечності застосування в умовах стаціонару) [586].

Довготривале застосування ААП для контролю ритму

Загалом терапія ААП є менш ефективною, ніж абляція, проте може застосовуватися для доповнення останньої та щодо пацієнтів, які не відповідають критеріям відбору для втручання.

Аміодарон рекомендований для довготривалого контролю ритму всім хворим на ФП, у т. ч. пацієнтам із СН зі зниженою фракцією викиду (ФВ). Однак, ураховуючи його позасерцеву токсичність, за можливості слід застосовувати як першу лінію терапії інші ААП [233, 570, 884, 942, 983, 985]. Дронедарон рекомендований для довготривалого контролю ритму в хворих на ФП із нормальною чи незначно погіршеною (але стабільною) функцією ЛШ або СН зі збереженою ФВ, ішемічними чи клапанними хворобами серця [884, 923, 925, 985]. Флекаїнід або пропафенон рекомендується застосовувати щодо хворих із нормальною функцією ЛШ і без структурних уражень серця, в т. ч. значної гіпертрофії ЛШ та ішемії міокарда [594, 884, 910, 942, 983, 984].

Отже, в пацієнтів із відсутнім або мінімальним структурним ураженням серця можуть застосовуватися дронедарон, флекаїнід, пропафенон або соталол; у пацієнтів з ІХС, СН зі збереженою ФВ, значущим ураженням клапанів – аміодарон, дронедарон або соталол; у пацієнтів із СН зі зниженою ФВ – аміодарон.

Лікування ААП не рекомендовано хворим із постійною формою ФП із контролем ЧСС і пацієнтам з істотними порушеннями провідності, якщо не встановлено водія ритму для протидії брадикардії.

C: контроль серцево-судинних та інших коморбідних станів

Кардіоваскулярні фактори ризику та коморбідні стани суттєво збільшують ризик розвитку ФП протягом життя, а виявлення й усунення цих чинників здатні зменшити тягар ФП і вираженість симптоматики.

Модифікація способу життя при ФП передбачає нормалізацію маси тіла, оскільки ожиріння прогресивно підвищує ризик розвитку ФП [366, 1001-1005], а також ішемічного інсульту, тромбоемболій і смерті в пацієнтів із ФП [366]. Ожиріння також асоціюється з вищими показниками рецидивування ФП після абляції [638, 643, 789, 1008].

Іншим фактором ризику ФП і розвитку кровотеч у пацієнтів, які приймають антикоагулянти [395], є зловживання алкоголем [1011-1014]. У нещодавньому РКД утримання від алкоголю зменшило частоту епізодів ФП в осіб, які регулярно вживали алкогольні напої [1016].

Зв'язок між фізичною активністю та ФП є нелінійним: хворим на ФП рекомендовані фізичні навантаження помірної інтенсивності, проте слід утриматися від значних навантажень, які потребують досить великої витривалості (марафонський біг, тріатлон).

Коморбідними станами, що потребують уваги та корекції при ФП, є АГ, СН, ІХС, ЦД, ОАС.

Ключові тези

1. Діагноз ФП має бути підтверджений ЕКГ у 12 відведеннях або записом в 1 відведенні тривалістю ≥30 с.
2. Структурований опис ФП (ризик інсульту, тяжкість симптомів, вираженість тягаря ФП, субстрат ФП) допомагає покращити персоналізоване лікування хворих на ФП.
3. Інноваційні методи та технології скринінгу й виявлення ФП на кшталт мікроімплантів і пристроїв, які вдягаються на пацієнта, значно покращують діагностичні можливості для хворих групи ризику ФП, але стратегії ведення пацієнтів на основі результатів таких досліджень остаточно не визначені.
4. Інтегрований холістичний підхід до ведення хворих на ФП покращує прогноз.
5. При прийнятті рішень стосовно лікування слід урахувати цінності пацієнта.
6. Інтегрований підхід до ведення хворих на ФП має базуватися на схемі ABC.
7. Першим кроком оптимального контролю тромбоемболічного ризику в пацієнтів із ФП має бути структурована клінічна оцінка особистого тромбоемболічного ризику на основі шкали CHA_2DS_2-VASc.
8. Хворі з ФП і факторами ризику інсульту повинні підлягати лікуванню ОАК із метою профілактики інсульту. У пацієнтів, які відповідають критеріям відбору для лікування НОАК, варто віддавати перевагу цим засобам над АВК.
9. Формалізована структурована оцінка ризику кровотеч (наприклад, із застосуванням шкали HAS-BLED) допомагає виявити немодифіковані та звернути увагу на модифіковані фактори ризику в пацієнтів із ФП.
10. Підвищений ризик кровотеч не має автоматично зумовлювати відміну ОАК у пацієнтів із ФП і ризиком інсульту. Натомість необхідно звернути увагу на модифіковані фактори ризику та запланувати частіші клінічні огляди для хворих високого ризику.
11. Контроль ЧСС є інтегральною складовою ведення пацієнтів із ФП; часто його достатньо для зменшення вираженості симптоматики ФП.
12. Основним показанням до застосування методів контролю ритму (кардіоверсія, ААП та/або катетерна абляція) є необхідність зменшити вираженість пов'язаних із ФП симптомів і покращити якість життя.
13. Перед прийняттям рішення щодо початку довготривалої терапії ААП необхідно врахувати баланс тягаря симптомів, імовірні побічні реакції, зокрема проаритмогенний ефект препаратів і позасерцеві побічні явища, а також уподобання пацієнта.
14. Катетерна абляція є достатньо вивченим методом для профілактики рецидивів ФП. За умови проведення добре навченими фахівцями катетерна абляція є безпечною процедурою, що має перевагу над ААП у підтримці синусового ритму та зменшенні вираженості симптомів.
15. При прийнятті рішення щодо інтервенційного лікування слід оцінити та врахувати провідні фактори ризику рецидивування ФП.
16. У хворих із ФП і нормальною ФВ ЛШ катетерна абляція не знижує загальної смертності чи частоти інсультів. У пацієнтів із ФП і кардіоміопатією, індукованою тахікардією, катетерна абляція здебільшого забезпечує зворотний розвиток дисфункції ЛШ.
17. Зниження маси тіла, суворий контроль факторів ризику й уникнення тригерів ФП є важливими стратегіями покращення прогнозу контролю ритму.
18. Виявлення та контроль факторів ризику й супутніх захворювань є інтегральною складовою лікування хворих на ФП.
19. У пацієнтів із ФП, які підлягають неускладненому черезшкірному коронарному втручанню (ЧКВ), слід розглянути раннє припинення прийому аспірину та перехід на подвійну антитромбоцитарну терапію ОАК й інгібітором P2Y12.
20. Хворі з епізодами високої частоти скорочень передсердь повинні підлягати регулярному моніторуванню щодо прогресування цього стану до клінічної ФП і змін в особистому тромбоемболічному ризику. У пацієнтів із такими тривалими епізодами (особливо >24 год) і високою оцінкою за CHA_2DS_2-VASc доцільно розглянути можливість застосування ОАК, якщо в процесі спільного прийняття рішень визнано їхні переваги.

Рекомендації щодо ведення хворих на ФП узагальнено в таблиці 3.

Продовження на стор. 16.

G. Hindricks, T. Potpara, N. Dagres і співавт.

Рекомендації Європейського товариства кардіологів із діагностики та лікування фібриляції передсердь (2020), розроблені в співпраці з Європейською асоціацією кардіоторакальної хірургії

Продовження. Початок на стор. 14.

Таблиця 3. **Нові рекомендації щодо ведення пацієнтів із ФП**

Рекомендація	Клас
Діагностика ФП	
Для встановлення діагнозу ФП необхідно задокументувати зміни на ЕКГ. Стандартне ЕКГ у 12 відведеннях або тривалий запис ЕКГ в 1 відведенні тривалістю ≥30 с, що демонструє серцевий ритм без видимих повторних зубців Р і нерегулярні інтервали RR (за відсутності порушень АВ-провідності є діагностичним критерієм клінічної ФП)	I
Структурований опис ФП	
У всіх пацієнтів із ФП доцільно проводити структурований опис ФП, який має включати клінічну оцінку ризику інсульту, статус симптомів, тягар ФП, оцінку субстрату аритмії. Метою такого опису є упорядкування оцінки хворих на різних рівнях охорони здоров'я, отримання інформації для прийняття рішень стосовно лікування та сприяння оптимальному веденню пацієнтів із ФП	IIa
Скринінг для виявлення	
При проведенні скринінгу для виявлення ФП рекомендовано, щоб: 1) особи, котрі підлягають скринінгу, були поінформовані щодо важливості та впливу на лікування виявленої ФП; 2) у разі позитивного результату подальші обстеження для підтвердження діагнозу проводилися структуровано та під контролем лікаря; 3) остаточний діагноз ФП у разі позитивного результату скринінгу ставився лише після підтвердження лікарем діагнозу ФП на основі перегляду ЕКГ-запису в 1 відведенні тривалістю ≥30 с або ЕКГ у 12 відведеннях	I
Рекомендації щодо профілактики тромбоемболічних подій при ФП	
Для формальної оцінки ризику виникнення кровотеч слід розглянути застосування шкали HAS-BLED із подальшим впливом на модифіковані чинники ризику кровотеч та ідентифікацією пацієнтів високого ризику, свідченням якого вважається оцінка ≥3 (для більш ранніх і частих клінічних оглядів)	IIa
Рекомендовано періодично проводити оцінку ризику інсульту та кровотеч із метою отримання інформації для прийняття клінічних рішень і впливу на потенційно модифіковані фактори ризику кровотеч	I
У хворих на ФП із вихідним низьким рівнем ризику інсульту перша повторна оцінка ризику має бути проведена через 4-6 міс після первинної	IIa
Розрахований ризик кровотечі за відсутності абсолютних протипоказань до прийому ОАК не має бути основним підґрунтям для прийняття терапевтичних рішень щодо застосування ОАК для профілактики інсульту	III
Клінічна форма ФП не впливає на показання до тромбопрофілактики	III
Рекомендації щодо кардіоверсії	
Фармакологічна кардіоверсія при ФП показана лише гемодинамічно стабільним пацієнтам після врахування ризику тромбоемболій	I
У хворих із синдромом слабкості синусового вузла, порушеннями АВ-провідності чи подовженням інтервалу QTc (>500 мс) не слід проводити фармакологічну кардіоверсію, не розглянувши спершу ризики проаритмічного ефекту та брадикардії	III
Рекомендації щодо контролю ритму / катетерної абляції	
Загальні рекомендації	
Під час прийняття рішення щодо катетерної абляції рекомендовано врахувати ризики самої процедури та фактори ризику рецидиву ФП й обговорити їх із пацієнтом	I
У хворих із рецидивом ФП, симптоматика котрих зменшилася після первинної ІЛВ, слід розглянути можливість проведення повторної ІЛВ	IIa
Катетерна абляція після невдачі лікування ААП	
Після невдачі лікування ББ або їх непереносимості в пацієнтів із пароксизмальною та стійкою ФП слід розглянути можливість застосування катетерної абляції з ІЛВ із метою зменшення вираженості симптомів	IIa
Терапія першої лінії	
Катетерна абляція з ІЛВ має / може бути розглянута як перша лінія терапії для контролю ритму з метою зменшення вираженості симптомів в обраних хворих із симптоматичними пароксизмальними нападами ФП *або*	IIa
стійкою ФП без значних факторів ризику рецидиву ФП як альтернатива ААП I чи III класу з урахуванням вибору пацієнта, клінічних переваг і ризику	IIb
Рекомендації для контролю ризику інсульту в перикардіоверсійний період	
Рекомендовано суворо наголосити хворим на важливості прихильності до лікування НОАК до та після кардіоверсії	I
У пацієнтів із тривалістю ФП >24 год, які підлягають кардіоверсії, антикоагулянтну терапію варто продовжувати протягом щонайменше 4 тиж навіть після успішної кардіоверсії з досягненням синусового ритму (після 4 тиж рішення щодо тривалої терапії ОАК приймається на основі наявності факторів ризику інсульту)	IIa
У хворих із точно відомою тривалістю ФП ≤24 год і дуже низьким ризиком інсульту (CHA_2DS_2-VASc на рівні 0 у чоловіків і 1 – у жінок) посткардіоверсійну антикоагулянтну терапію протягом 4 тиж можна не проводити	IIb

Рекомендація	Клас
Рекомендації з контролю ризику інсульту в період до та після катетерної абляції	
У пацієнтів із ФП і факторами ризику інсульту, котрі не приймали ОАК до абляції, рекомендовано розпочати антикоагулянтну терапію до процедури, причому бажано розпочати ОАК щонайменше за 3 тиж до абляції або альтернативно застосувати до абляції черезстравохідну ехокардіографію з метою виключення наявності тромбів у легеневій артерії	I IIa
Хворим, які підлягають катетерній абляції та які приймають варфарин, дабігатран, ривароксабан, апіксабан або едоксабан, рекомендовано проведення абляції без переривання лікування ОАК	I
Рекомендації щодо довготривалого прийому ААП	
У пацієнтів із ФП, які лікуються соталолом, рекомендовано ретельне моніторування інтервалу QT, сироваткового рівня калію, кліренсу креатиніну й інших проаритмічних факторів ризику	I
У хворих на ФП, які з метою довготривалого контролю ритму лікуються флекаїнідом, слід розглянути можливість одночасного застосування препарату, здатного блокувати АВ-вузол	IIa
Для довготривалого контролю ритму в пацієнтів із нормальною функцією ЛШ або ІХС за умови ретельного моніторування інтервалу QT, рівня калію сироватки, кліренсу креатиніну й інших проаритмічних факторів ризику може застосовуватися соталол	IIb
Рекомендації щодо модифікації способу життя та контролю факторів ризику й супутніх хвороб при ФП	
Виявлення та контроль факторів ризику й супутніх хвороб рекомендовано як обов'язкова складова лікування ФП	I
Для зменшення тягаря ФП і вираженості симптомів рекомендована модифікація нездорового способу життя та прицільна терапія коморбідних станів	I
Хворим на АГ рекомендовано проведення опортуністичного скринінгу з метою виявлення ФП	I
Пацієнтам з ОАС рекомендовано проведення опортуністичного скринінгу з метою виявлення ФП	IIa
Рекомендації для хворих із ФП, ГКС, ЧКВ або ХКС	
Рекомендації для пацієнтів із ФП і ГКС	
Хворим із ФП і ГКС, які підлягають неускладненому ЧКВ, рекомендовано раннє припинення прийому аспірину (≤1 тиж) і продовження подвійної терапії ОАК та інгібітором P2Y12 (бажано клопідогрелем) до 12 міс, якщо ризик тромбозу стента є низьким або потенційний ризик кровотеч переважає над потенційним ризиком тромбозу стента незалежно від типу останнього	I
Рекомендації для пацієнтів із ФП і ХКС, які підлягають ЧКВ	
Після неускладненого ЧКВ рекомендовано раннє припинення прийому аспірину (≤1 тиж) і продовження подвійної терапії на основі ОАК до 6 міс; клопідогрель рекомендований, якщо ризик тромбозу стента є низьким або якщо потенційний ризик кровотеч переважає над потенційним ризиком тромбозу стента незалежно від типу останнього	I
Рекомендації для лікування активної кровотечі на тлі ОАК	
За умови тяжких геморагічних ускладнень у хворих на ФП, які приймають АВК, рекомендовано розглянути застосування чотирифакторних концентратів протромбінового комплексу	IIa
Рекомендації з ведення вагітних із ФП	
Невідкладна терапія	
У вагітних із гіпертрофічною кардіоміопатією при стійкій ФП слід розглянути проведення кардіоверсії	IIa
У стабільних пацієнток зі структурно нормальними серцями для зупинки ФП може бути розглянуто внутрішньовенне введення ібутиліду чи флекаїніду	IIb
Довготривале лікування (пероральні препарати)	
Якщо ліки, що блокують АВ-проведення, неефективні, слід розглянути можливість застосування флекаїніду, пропафенону чи соталолу	IIa
Якщо ББ неефективні для контролю ЧСС, слід розглянути можливість застосування дигоксину чи верапамілу	IIa
Рекомендації для постопераційної ФП	
У хворих із ризиком інсульту та післяопераційною ФП після позасерцевих хірургічних втручань слід розглянути можливість проведення довготривалої терапії ОАК з огляду на потенційні клінічні переваги й уподобання пацієнта	IIa
ББ не слід рутинно застосовувати для профілактики постопераційної ФП у хворих, які підлягають позасерцевим хірургічним втручанням	III
Рекомендації, що стосуються статевих відмінностей при ФП	
Жінкам із симптоматичною пароксизмальною чи персистентною ФП за потреби слід пропонувати вчасний доступ до контролю ритму, в т. ч. катетерну абляцію	IIa

Примітки: ІЛВ – ізоляція легеневих вен; ГКС – гострий коронарний синдром; ХКС – хронічний коронарний синдром.

Стаття друкується в скороченні; в матеріалі висвітлено найважливіші аспекти для терапевта та сімейного лікаря.
Hindricks G., Potpara T., Dagres N. et al. ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). European Heart Journal. 2020: ehaa612.

Переклала з англ. ***Лариса Стрільчук***

Пропафенон у веденні фібриляції передсердь: рекомендації ESC (2020)

Фібриляція передсердь (ФП) є найпоширенішою стійкою аритмією, в Європі та США її діагностують у кожного четвертого дорослого середнього віку. На відміну від шлуночкових аритмій ФП безпосередньо не загрожує життю. Проте гострі порушення гемодинаміки, спричинені ФП, а також мозковий інсульт й інші тромбоемболічні ускладнення є причиною госпіталізацій, інвалідизації та смерті пацієнтів. Окрім того, ФП незалежно асоціюється з 2-разовим підвищенням ризику смерті від будь-яких причин у жінок і 1,5-разовим – у чоловіків. Якщо смертність від інсульту можна значною мірою зменшити за допомогою антикоагулянтів, то інші кардіоваскулярні смерті, наприклад унаслідок серцевої недостатності чи раптова смерть, залишаються частими в пацієнтів із ФП.

На конгресі Європейського товариства кардіологів (ESC), який відбувся 29 серпня – 1 вересня й уперше за 70-річну історію був віртуальним, на спеціальному симпозіумі було представлено нові настанови з діагностики й лікування ФП, розроблені спільно з Європейською асоціацією кардіоторакальної хірургії (EACTS). Порівняно з попередньою версією 2016 р. цей документ містить багато нових концепцій і рекомендацій, зокрема стосовно застосування фармакологічного ведення ФП за допомогою антиаритмічних препаратів (ААП). Із-поміж останніх визначна роль належить пропафенону – ААП IC класу (блокатори швидких натрієвих каналів, які не впливають на час реполяризації). Пропафенон є ААП першої лінії для фармакологічної кардіоверсії та довготривалого контролю ритму ФП, а також є одним із небагатьох ААП, які можуть використовуватися в стратегії «таблетка в кишені» (табл. 1).

Стратегія контролю ритму

Відповідно до рекомендацій ESC (2020), стратегія контролю ритму спрямована на відновлення й утримання синусового ритму та може поєднувати різні підходи, як-от кардіоверсію (фармакологічну або електричну), ААП і катетерну абляцію поряд з адекватним контролем частоти серцевих скорочень, антикоагулянтною терапією та всебічною кардіоваскулярною профілактикою (включно з модифікацією способу життя та веденням апное уві сні). Контроль ритму рекомендовано для покращення симптомів і якості життя в симптомних пацієнтів із ФП (клас рекомендації I, рівень доказів A).

Таблиця 1. **Показання для призначення пропафенону при ФП згідно з рекомендаціями ESC (2020)**

Показання	Клас[a]	Рівень[б]
Фармакологічна кардіоверсія нещодавньої ФП (окрім пацієнтів із тяжкою структурною хворобою серця)	I	A
Довготривалий контроль ритму в пацієнтів із ФП з нормальною функцією лівого шлуночка та без структурної хвороби серця, включно зі значними гіпертрофією лівого шлуночка й ішемією міокарда	I	A
Попереднє лікування для підвищення успіху електричної кардіоверсії	IIa	B
Керована пацієнтом кардіоверсія одноразовою дозою («таблетка в кишені») – в пацієнтів із нещодавньою ФП без значних структурної або ішемічної хвороби серця, після оцінки ефективності та безпеки	IIa	B
Профілактика ФП у вагітних, якщо препарати, котрі блокують АВ-вузол, є неефективними (нова рекомендація)	IIa	C

[a] Клас рекомендації: I – лікування є рекомендованим або показаним; IIa – лікування має розглядатися.
[б] Рівень доказів: A – численні рандомізовані клінічні дослідження чи метааналізи; B – одне рандомізоване клінічне дослідження чи великі нерандомізовані дослідження; C – консенсусний висновок експертів та/або невеликі/ретроспективні дослідження, реєстри.

Контроль ритму є особливо показаним за молодшого віку пацієнта; першого епізоду чи короткого анамнезу ФП; кардіоміопатії, зумовленої тахікардією; нормального чи помірно підвищеного індексу об'єму лівого передсердя / затримки передсердної провідності; за незначної супутньої патології серця чи її відсутності; коли контроль частоти серцевих скорочень є важко досяжним або ФП зумовлена тимчасовою подією (гострим захворюванням), а також за власним вибором пацієнта.

Кардіоверсія

На рисунку зображений алгоритм прийняття рішень щодо кардіоверсії (відновлення синусового ритму). У гемодинамічно нестабільних пацієнтів перевагу віддають екстреній електричній кардіоверсії; для підвищення її успіху може застосовуватися попереднє лікування пропафеноном.

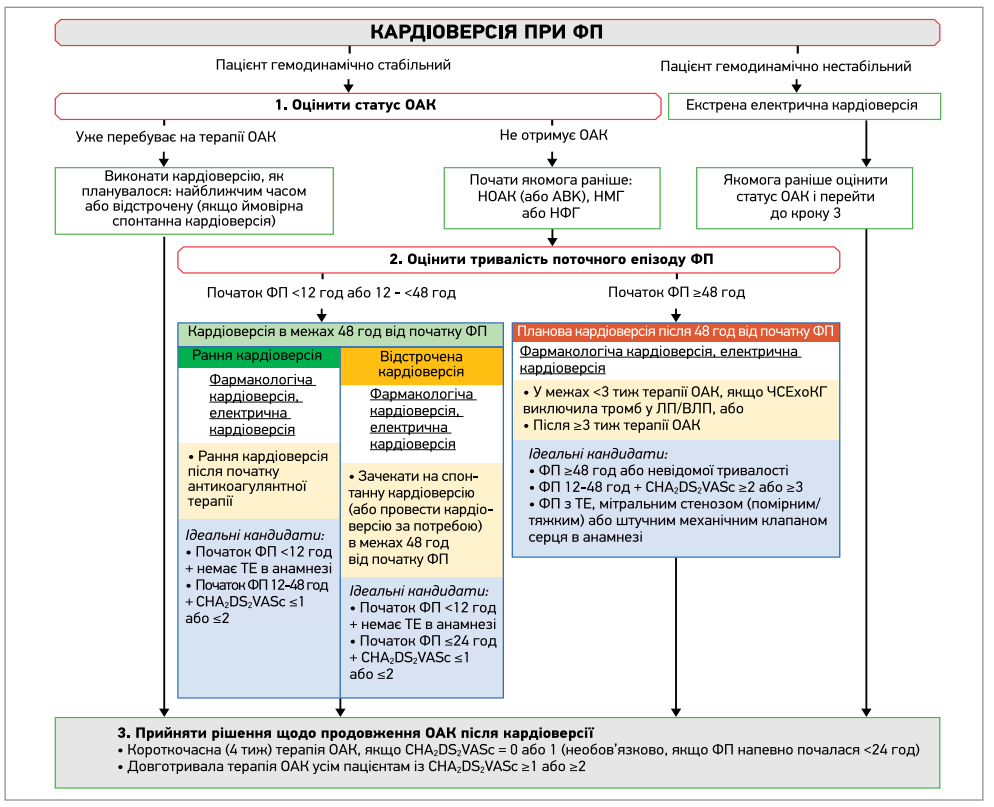


Рис. Алгоритм прийняття рішень щодо кардіоверсії ФП залежно від клінічної картини, початку ФП, застосування оральних антикоагулянтів і факторів ризику інсульту

Примітки: ОАК – оральні антикоагулянти; НОАК – нові оральні антикоагулянти; АВК – антагоністи вітаміну К; ЧСЕхоКГ – черезстравохідна ехокардіографія; ЛП – ліве передсердя; ВЛП – вушко лівого передсердя; НМГ – низькомолекулярний гепарин; НФГ – нефракціонований гепарин; ТЕ – тромбоемболія; CHA_2DS_2VASc – застійна серцева недостатність, вік ≥75 років, цукровий діабет, інсульт, судинне захворювання, вік 65-74 роки, стать (жіноча).

Фармакологічна кардіоверсія (включно зі стратегією «таблетка в кишені») – це планова процедура, показана гемодинамічно стабільним пацієнтам. Вибір препарату залежить від типу й тяжкості асоційованого захворювання серця. Пропафенон поряд із вернакалантом і флекаїнідом має найвищий клас рекомендації та рівень доказів для кардіоверсії в пацієнтів із нещодавньою ФП, які не мають тяжких структурних захворювань серця. Пропафенон забезпечує швидке й безпечне відновлення синусового ритму, а через 8 год після перорального прийому частота успіху кардіоверсії для пропафенону є вищою порівняно з такою для флекаїніду (69-78% проти 72% відповідно).

В амбулаторних пацієнтів із нечастими епізодами пароксизмальної ФП пропафенон може успішно застосовуватися у вигляді одноразової пероральної дози, призначеної самостійно пацієнтом («таблетка в кишені»). Важливою перевагою цієї стратегії (порівняно з фармакологічною кардіоверсією в умовах лікарні) є більш раннє відновлення синусового ритму. Слід зазначити, що стратегію «таблетка в кишені» можна застосовувати за умови, що ефективність і безпека препарату були попередньо встановлені в лікарні.

Є досвід успішного використання пропафенону в стратегії «таблетка в кишені» спортсменами; після прийому препарату слід утримуватися від фізичних навантажень до припинення ФП і поки не мине два періоди напівжиття препарату. Останній для пропафенону становить 5-7 год (в окремих випадках – до 12 год) після прийому багаторазових доз.

Дозування пропафенону для відновлення синусового ритму наведено в таблиці 2.

Підтримувальна антиаритмічна терапія

Порівняно з відсутністю лікування довготривала підтримувальна (протирецидивна) антиаритмічна терапія подвоює частоту утримання синусового ритму. Перед її призначенням варто зважити фактори кардіоваскулярного ризику й супутні захворювання та за необхідності призначити відповідне лікування (блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, статини тощо). Як препарат першої лінії пропафенон може призначатися перорально в пацієнтів із мінімальними ознаками структурного захворювання серця чи їх відсутністю (зі збереженою функцією лівого шлуночка) (клас рекомендації I, рівень доказів A).

Початкова доза пропафенону становить 150 мг 3 рази на добу зі збільшенням дози з принаймні триденним інтервалом до 300 мг 2 рази на добу (600 мг на добу). У деяких випадках може знадобитися підвищення добової дози до 900 мг (по 300 мг 3 рази на добу). Збільшувати дозу рекомендується поступово, з інтервалом у 3-4 дні.

Таблиця 2. **Дозування пропафенону для відновлення синусового ритму**

Лікарська форма	Доза для кардіоверсії	Частота успіху й очікуваний час до відновлення синусового ритму	Примітки
Розчин для ін'єкцій 3,5 мг/мл (ампула 10 мл)	Внутрішньовенно 1,5-2 мг/кг протягом 10 хв	43-89%, до 6 год	• Не застосовувати для кардіоверсії тріпотіння передсердь, при ішемічній хворобі серця та/або значній структурній хворобі серця • Можливі гіпотензія, тріпотіння передсердь із провідністю 1:1 (у 3,5-5,0% пацієнтів)
Таблетки, вкриті оболонкою, 150 мг	450-600 мг	45-55% через 3 год, 69-78% через 8 год	

До початку лікування пропафеноном і через 1-2 тиж рекомендовано виконати електрокардіографію. У хворих, які пройшли скринінг на схильність до проаритмії, прийом пропафенону характеризується низьким проаритмічним ризиком.

Пропафенон для підтримувальної терапії не варто застосовувати в пацієнтів із тяжкими захворюваннями печінки чи нирок, ішемічною хворобою серця, зниженою функцією лівого шлуночка або астмою. У разі розширення комплексу QRS >25% від вихідного, блокади лівої ніжки пучка Гіса й інших блокад >120 мс лікування потрібно призупинити.

ФП під час вагітності

ФП є однією з найчастіших аритмій під час вагітності, особливо в жінок із вродженими хворобами серця та вагітних старшого віку, й асоціюється з підвищенням ризику смерті. Швидка атріовентрикулярна (АВ) провідність може мати серйозні гемодинамічні наслідки для матері та плода.

Контроль ритму вважається найкращою стратегією при ФП під час вагітності. Пропафенон поряд із соталолом рекомендовано для профілактики ФП за неефективності препаратів, які блокують АВ-вузол (β-блокатори, блокатори кальцієвих каналів, дигоксин) (нова рекомендація).

Hindricks G., Potpara T., Dagres N. et al., ESC Scientific Document Group. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur. Heart. J. 2020 Aug 29; ehaa612. Online ahead of print.

Підготував ***Олексій Терещенко***

Корамаг®

зручне поєднання в ОДНІЙ КАПСУЛІ

ПІД ЧАС ПРИЙОМУ ДІУРЕТИКІВ

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ дієтичної добавки КОРАМАГ®

Склад: хлорид калію, карбонат магнію, коензим Q10; наповнювач: целюлоза мікрокристалічна; екстракт софори японської (джерело вітаміну Р); антизлежувач: діоксид кремнію; D-альфа-токоферол (вітамін Е); наповнювач: магнію стеарат; оболонка капсули: желатин.1 капсула містить: хлорид калію – 286 мг, карбонат магнію – 99 мг, коензим Q10 – 10 мг, екстракт софори японської – 22 мг, D-альфа-токоферол (вітамін Е) – 1 мг. **Лікарська форма.** Капсули. **Рекомендації до споживання:** КОРАМАГ® може бути рекомендований в якості дієтичної добавки до раціону харчування, як додаткове джерело калію, магнію, коензиму Q10, вітамінів Р та Е з метою підтримки нормального функціонально стану серцево-судинної систем. Збалансоване поєднання калію і магнію сприяє нормальній роботі нервової системи, підтриманню в нормі кров'яного тиску, тонусу м'язів та зменшенню втомлюваності; Коензим Q10 підтримує енергетичний метаболізм, сприяє покращенню якості життя в осіб із ускладненнями роботи серцево-судинної системи; Рутін та коензим Q10 мають науково підтвердженні антиоксидантні властивості, беруть участь в окисно-відновних процесах, сприяють захисту організму від шкідливого впливу вільних радикалів, зниженню проникності та ламкості капілярів, зміцненню судинної стінки, зменшенню агрегації тромбоцитів. ***Перед застосуванням необхідно проконсультуватися з лікарем!*** **Протипоказання:** індивідуальна чутливість до компонентів дієтичної добавки, подагра, гіперурикемія, дитячий вік до 18 років, та під час вагітності та лактації. **Категорія відпуску.** Без рецепту.

Найменування та місце знаходження виробника: ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8, тел.: +38 (044) 281-23-33.

Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Склад згідно листку-вкладишу. 2. Один з популярних препаратів Калію/Магнію на ринку України UA/7315/01/01. 3. О.М. БАРНА. Можливості коензиму Q_{10} в кардіологічній практиці: від корекції окислювального стресу до кардіологічного континууму. Ліки України №6 (172) / 2013. С.19-25.

UA-KORA-IMI-042020-002

В Україні за підтримки ACINO відкрито надсучасну аудиторію нейрофармакології в НМУ ім. О.О. Богомольця

17 вересня на кафедрі фармакології Національного медичного університету (НМУ) ім. О.О. Богомольця (м. Київ) у рамках відкритої лекції відбулася урочиста презентація оновленої освітньої аудиторії (інтерактивної фармакологічної студії) з поглибленим вивченням нейрофармакології та лікарських засобів, які впливають на центральну нервову систему людини. Реконструкцію й оснащення освітньої аудиторії реалізовано за підтримки швейцарської фармацевтичної компанії ACINO в Україні.

У відкритій лекції взяли участь **ректор НМУ ім. О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор Юрій Леонідович Кучин**, **завідувачка кафедри фармакології НМУ ім. О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор Ганна Володимирівна Зайченко**, **генеральний директор ACINO в Україні, регіональний директор ACINO в країнах СНД, кандидат медичних наук Євген Едуардович Заїка**, студенти та представники ЗМІ, а також модератор заходу (штучний інтелект) робот Інокентій.

«Інтерактивна фармакологічна студія – унікальний проєкт, утілений у життя державним закладом медичної освіти та відповідальним бізнесом – фармацевтичною компанією ACINO. Завдяки спільним зусиллям співробітників кафедри фармакології та команди компанії ACINO вдалося реалізувати цю ініціативу, що сприяє виходу на новий рівень викладання однієї з фундаментальних дисциплін – фармакології, що формує компетенції в лікарів і фармацевтів», – підкреслив професор Ю.Л. Кучин.

Під час своєї промови професор Г.В. Зайченко зазначила: «Науково-педагогічний колектив нашої кафедри поставив собі за стратегічну мету мінімізувати цифровий розрив (digital, smart, divide) в середовищі здобувачів освіти, адже сучасне покоління студентів, народжених на початку 2000-х років, є повністю «цифровим»; це т. зв. покоління Z, «центеніали» чи «цифрові люди», що пов'язані між собою тенетами Інтернету й щодня використовують різноманітні мобільні технології для комунікації зі світом. Я впевнена, що елементи гейміфікації та повне занурення студентів у віртуальний світ фармакології під час заняття є кроками до подолання цифрового розриву поколінь між студентами та викладачами, що виникає через недостатність інформаційно-технічного забезпечення, на котре мають спрямовуватися вагомі організаційні, матеріальні та кадрові ресурси. Ми щиро радіємо, коли найкращі компанії України долучаються до процесу якісної підготовки висококваліфікованих фахівців».

Інтерактивна студія оснащена 3D-моделями, світлодіодними схемами, мобільними панелями, що візуалізують головні аспекти нейрофармакології. Ключовий елемент – настінний сенсорний SMART-дисплей, який дає викладачу змогу продемонструвати, а студентам – побачити у відеоформаті та відчути зв'язок мікроскопічного світу лікарських засобів з їхнім макроскопічним впливом на організм пацієнта. За допомогою дисплею можна знімати відеолекції високої якості та транслювати їх в аудиторію до 500 слухачів, а також здійснювати аналіз у цифровому просторі ефективності роботи викладача та засвоєння матеріалу студентами.

Водночас перспективний етап роботи кафедри фармакології на базі інтерактивної фармакологічної студії – професійний розвиток викладачів НМУ ім. О.О. Богомольця у співробітництві з Інститутом післядипломної освіти НМУ.

Ректор НМУ ім. О.О. Богомольця висловив подяку керівництву компанії ACINO за підтримку цієї ініціативи й активне сприяння втіленню в життя проєкту.

«ACINO – фундатор низки власних соціальних програм і проєктів, спрямованих на підтримку пацієнтів і медичної спільноти. Запроваджуючи на підприємстві інноваційні технології, ми розуміємо важливість створення сучасних умов для професійної підготовки майбутніх лікарів і фармацевтів, від яких залежить життя наших пацієнтів, адже інвестиція в студентів сьогодні є інвестицією в майбутнє. Ми вбачаємо свій вклад у розбудову системи охорони здоров'я України, а саме у сферу медичної та фармацевтичної науки й освіти. Оновлена SMART-аудиторія – це новітній підхід до освітнього процесу», – прокоментував генеральний директор ACINO в Україні.

Також Є.Е. Заїка зазначив, що ACINO в Україні тісно співпрацює з низкою провідних профільних вищих навчальних закладів України. Студенти різних вишів щороку проходять практику на підприємстві, а випускники – успішно реалізовують свій потенціал у кар'єрі. Співпраця між ACINO в Україні й університетом не обмежується лише благодійними проєктами та працевлаштуванням випускників, а передбачає проходження підвищення кваліфікації співробітниками ACINO в Україні на базі тих факультетів або кафедр, де готують спеціалістів, у яких зацікавлена компанія.

Студенти, котрі вже випробували можливості інтерактивної фармакологічної студії, висловили позитивні враження, подякувавши керівництву університету та представникам компанії ACINO в Україні.

Архітектурні рішення та комплекс проєктних і ремонтно-будівельних робіт забезпечила компанія Partner Construction на замовлення ACINO в Україні.

Про Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця – вищий навчальний заклад, який здійснює підготовку лікарів і провізорів; його історія бере початок від університету Св. Володимира в Києві, який планували відкрити в 1842 р. Нині в структурі університету 9 факультетів (4 медичні, стоматологічний, фармацевтичний, медико-психологічний, підготовки лікарів для ЗС України, підготовки іноземних громадян), які об'єднують 86 кафедр. Теоретичні та клінічні кафедри розміщені у 8 навчальних корпусах і на базі 162 лікувально-профілактичних і медичних закладів Києва. Також діють 2 НДІ, навчально-науковий центр – Український тренінговий центр сімейної медицини, Інститут післядипломної освіти, стоматологічний медичний центр, віварій. Із 2012 р. функціонує медичний коледж. У закладі працюють понад 1340 викладачів, з яких 17 академіків і членів-кореспондентів державних академій (із них 2 академіки НАНУ, 5 академіків НАМНУ й 1 академік НАПНУ), 9 членів-кореспондентів НАМНУ. Сьогодні в закладі навчаються 13 512 осіб (студентів, аспірантів, клінічних ординаторів, магістрів, лікарів/провізорів-інтернів), 3012 із них – іноземні громадяни. Докладна інформація: http://nmuofficial.com.

Про компанію ACINO в Україні

ACINO в Україні входить до швейцарської групи компаній ACINO та є сучасною фармацевтичною компанією в галузі розробки та виробництва високотехнологічних генеричних лікарських засобів із додатковими властивостями, що провадить діяльність на території України. Головний офіс ACINO в Україні розташований у м. Київ і виконує функцію регіональної штаб-квартири для бізнесу ACINO в країнах СНД. Виробничий завод ACINO в Україні – «Фарма Старт» (м. Київ) сертифікований відповідно до стандартів належної виробничої практики GMP EU й оснащений науково-дослідною лабораторією з розробки генеричних препаратів. На сьогодні компанія налічує понад 850 висококваліфікованих співробітників. Портфель лікарських препаратів, дієтичних добавок і виробів медичного призначення ACINO в Україні нараховує понад 70 продуктів як власного виробництва, так і на умовах дистрибуційних угод, які використовуються, зокрема, в неврології, психіатрії, кардіології, ендокринології, гастроентерології, педіатрії та терапії. Місія компанії – розробка, виробництво та просування лікарських засобів швейцарської якості на благо пацієнтів. Саме тому компанія бере участь у програмах захисту охорони здоров'я України, що включає підтримку вітчизняних лікувально-профілактичних закладів і благодійних проєктів, спрямованих на поліпшення якості життя нації. Докладніша інформація про ACINO в Україні розміщена на вебсайті www.acino.ua.

С.Л. Няньковський, О.С. Няньковська, М.І. Городиловська, А.В. Возняк, Г.М. Троцький, А.Є. Лісний, З.В. Томків, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького; **Я.В. Томків, Г.З. Вівчарівська, В.Д. Шайдич, О.М. Горайська, Л.В. Заставна,** комунальне некомерційне підприємство «Міська дитяча клінічна лікарня м. Львова»

С.Л. Няньковський

О.С. Няньковська

Оцінка ефективності застосування пробіотиків при гастроінтестинальних розладах на тлі атопічного дерматиту в дітей

Останніми десятиліттями спостерігається зростання алергологічних захворювань у всьому світі, особливо в західних країнах [1]. Серед них атопічний дерматит (АД) є найпоширенішим хронічним запальним захворюванням шкіри, що з'являється в ранньому дитячому віці й уражає близько 20% дітей, а також значно впливає на якість життя як маленького пацієнта, так і всіх членів його сім'ї [2].

Останніми роками спостерігається неабиякий інтерес до визначення ролі мікробіоти кишечнику в етіопатогенезі АД. Відомо, що нормальна мікрофлора травного каналу створює мікробну плівку на поверхні кишок, перешкоджаючи так надходженню алергенів і токсинів до внутрішнього середовища організму. Крім того, сьогодні доведено, що мікробний фактор визначає також кількість вільного гістаміну в біологічних середовищах і тканинах організму. Отже, стан кишкової мікрофлори є одним із факторів, що визначають патогенез алергічних проявів. Незважаючи на вищезазначені дані, слід визнати, що сьогодні не існує єдиних поглядів на роль мікрофлори у формуванні здоров'я і розвитку різноманітної, зокрема алергічної, патології [3].

Мікробіота кишечнику урізноманітнюється весь час, але найбільше – протягом перших 5 років життя. Кишковий бактеріальний склад є унікальним для кожного індивіда [4]. У шлунково-кишковому тракті дорослої людини міститься кілька трильйонів мікробних клітин. Дослідження виявили загалом 9,9 млн мікробних генів у кишечнику дорослої людини [5].

Мікробіота кишечнику бере участь у регуляції широкого спектра фізіологічних процесів, як-от кишкова ендокринна функція, проліферація клітин, васкуляризація, біосинтез різних сполук та елімінація токсинів [4]. Клітинно-опосередковані імунні реакції та розвиток і підтримка слизової оболонки кишечнику також здійснюються під впливом мікробіоти кишечнику [6]. Дисбаланс або дисбактеріоз мікробіоти кишечнику людини на ранніх етапах дитинства може бути фактором ризику для широкого спектра захворювань, пов'язаних зі способом життя й імунітетом, як-от бронхіальна астма, метаболічні захворювання та запальні захворювання кишечнику [7-9]. Дослідження на мишах, які не містять мікробів, свідчать про те, що відсутність кишкових бактерій може спричинити імунну дисфункцію, а це збільшує ризик захворювання в подальшому житті [10-12].

Відповідно до гігієнічної гіпотези, наслідки сучасної медичної практики, які знижують стимуляцію імунної системи різними мікробами, роблять дітей чутливішими до алергічних захворювань [13, 14]. Малодітні сім'ї, відмова від щеплень та широке застосування антибіотиків – усе це сприяло зменшенню контакту дітей з патогенами, здатними стимулювати саме Th1, тому активною залишається лише ланка активації Th2-лімфоцитів, що може зумовити розвиток алергічних захворювань. Задля розширення гігієнічної гіпотези було запропоновано «гіпотезу про мікрофлору алергічного захворювання», аби підкреслити роль мікробіоти кишечнику у формуванні імунної системи дитячого організму в ранньому віці [15]. Фактично рання мікробна колонізація кишечнику зміщує баланс Th1 і Th2 до фенотипу Th1 [16, 17]. І навпаки, відсутність нормальної кишкової бактеріальної колонізації при атопічних захворюваннях, особливо під час розвитку імунної системи слизової оболонки, зміщує баланс Th1/Th2 до фенотипу Th2 [18, 19]. Цитокіни Th2, як-от IL-4, IL-5 та IL-13, індукують синтез імуноглобулінів класу Ig E. Модуляція цієї відповіді через збільшення Th2 або регуляторних Т-клітин є новою стратегією профілактики та лікування АД шляхом призначення пробіотиків [20]. Пробіотики визначаються як живі мікроорганізми, які після прийому всередину приносять користь здоров'ю господаря [21]. При атопічних захворюваннях вони можуть діяти як імуномодулятори, що стимулюють Th1-опосередковані реакції [22].

Якщо незбалансований склад кишкової мікрофлори має змогу сприяти розвитку атопічних захворювань, то пробіотики можуть бути корисними завдяки їхній здатності поліпшувати імунологічні функції кишечнику шляхом зменшення вироблення прозапальних цитокінів і відновлення нормальної проникності кишечнику [3].

Крім того, було висловлене припущення, що позитивні ефекти пробіотиків у запобіганні запуску атопічних захворювань пов'язані зі стимуляцією ними Toll-подібних рецепторів (TLRs) [3, 23]. У відповідь на стимуляцію цих рецепторів кишкові епітеліальні клітини виробляють різні рецептори розпізнавання структур; вони є клітинно-специфічними, які, своєю чергою, розпізнають певні мікробні антигени (патоген-асоційовані молекулярні структури – PAMPs). Стимуляція TLRs різними PAMPs індукує диференціювання Т-клітин у клітини Th1, що опосередковують клітинні та запальні реакції, і Th2-клітини, які опосередковують гуморальну відповідь, антипаразитарний захист й алергічні реакції. Взаємодія мікрофлори дитини із TLRs може відігравати певну роль у реалізації схильності до харчової алергії [3].

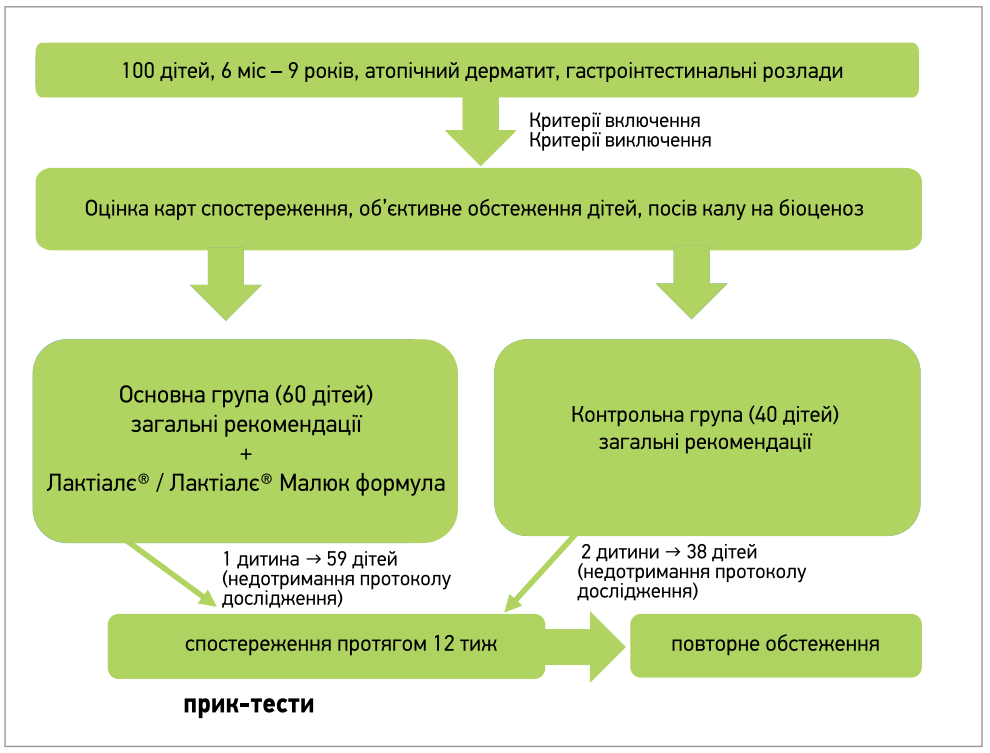


Рис. 1. Дизайн дослідження

Лактіалє® – сучасний синбіотик (пробіотик + пребіотик), який містить комплекс 7 корисних бактерій (біфідобактерій, лактобактерій та стрептокока), що в нормі присутні в мікрофлорі кишечнику здорової людини, і пребіотик – фруктоолігосахариди. Кожен пакетик містить 7 корисних штамів пробіотичних мікроорганізмів: *Lactobacillus casei, Lactobacillus rhamnosus, Streptococcus thermophylus, Bifidobacterium breve, Lactobacillus acidophylus, Bifidobacterium longum, Lactobacillus bulgaricus* (сумарно $5{,}0\times10^8$ КУО на 1 пакет у Лактіалє® Малюк формула і $1{,}00\times10^9$ КУО на 1 пакет у Лактіалє® для дітей) та фруктоолігосахариди.

Мета роботи – вивчити ефективність пробіотичних продуктів Лактіалє® Малюк формула та Лактіалє® для дітей щодо дітей віком від 6 міс до 9 років з гастроінтестинальними розладами на тлі АД.

Матеріали та методи

Пацієнти

До клінічного дослідження, яке проводилося у 2018-2019 рр., було залучено 100 дітей віком від 6 міс до 9 років з діагнозом АД (рис. 1).

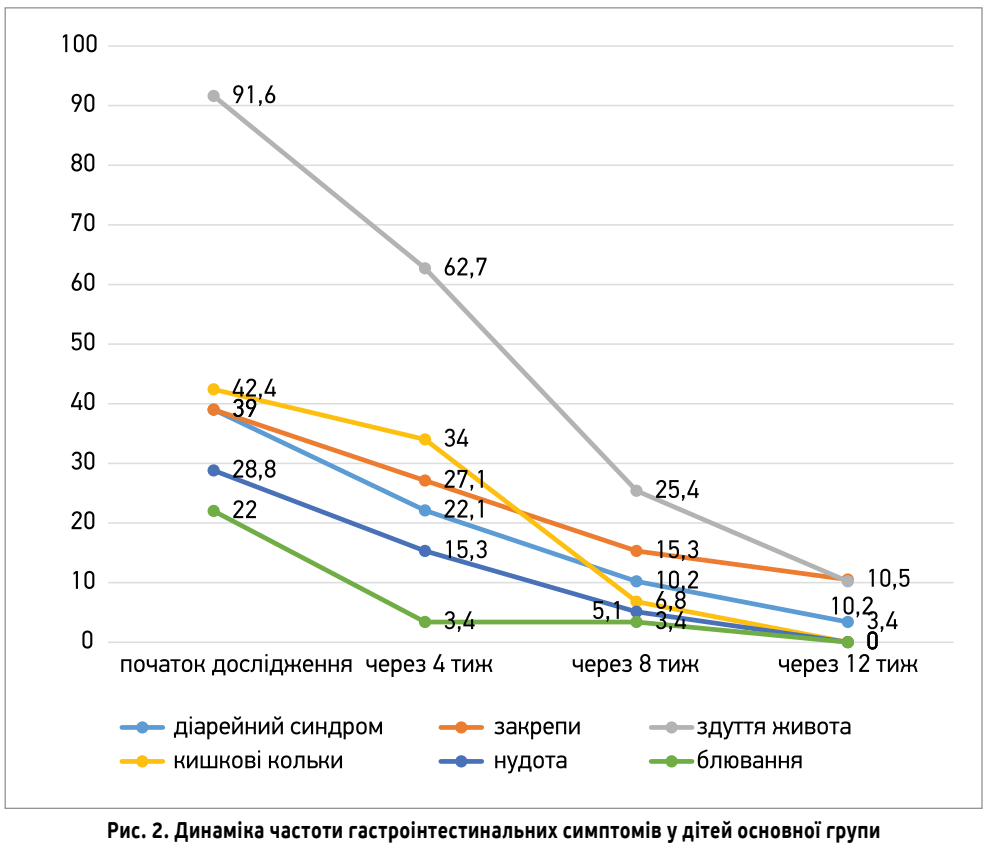


Рис. 2. Динаміка частоти гастроінтестинальних симптомів у дітей основної групи

Таблиця. **Динаміка частоти гастроінтестинальних симптомів у дітей в досліджуваних групах**

Показник	Основна група (n=59), %	Контрольна група (n=38), %
Діарейний синдром на початку дослідження		
0 (відсутній)	61,0	68,4
1 (до 3 рідких випорожнень на добу)	27,1	31,6
2 (більше 3 рідких випорожнень на добу)	11,9	0
Діарейний синдром через 4 тиж		
0 (відсутній)	77,9	100
1 (до 3 рідких випорожнень на добу)	17,0	0*
2 (більше 3 рідких випорожнень на добу)	5,1	0
Діарейний синдром через 8 тиж		
0 (відсутній)	86,4	100
1 (до 3 рідких випорожнень на добу)	10,2	0*
2 (більше 3 рідких випорожнень на добу)	3,4	0
Діарейний синдром через 12 тиж		
0 (відсутній)	96,6	100
1 (до 3 рідких випорожнень на добу)	3,4*	0*
2 (більше 3 рідких випорожнень на добу)	0	0
Закрепи на початку дослідження		
0 (відсутні)	61,0	52,6
1 (тверді випорожнення до 1 р/2 дні)	27,1**	47,4
2 (тверді випорожнення рідше 1 р/2 дні)	11,9	0
Закрепи через 4 тиж		
0 (відсутні)	72,9	60,5
1 (тверді випорожнення до 1 р/2 дні)	27,1	39,5
2 (тверді випорожнення рідше 1 р/2 дні)	0	0
Закрепи через 8 тиж		
0 (відсутні)	84,7	89,5
1 (тверді випорожнення до 1 р/2 дні)	15,3	10,5*
2 (тверді випорожнення рідше 1 р/2 дні)	0	0
Закрепи через 12 тиж		
0 (відсутні)	96,6	89,5
1 (тверді випорожнення до 1 р/2 дні)	3,4*	10,5*
2 (тверді випорожнення рідше 1 р/2 дні)	0	0
Здуття живота на початку дослідження		
0 (відсутнє)	8,4	50,0
1 (через день та рідше)	57,6	50,0
2 (через день та рідше)	34,0**	0
Здуття живота через 4 тиж		
0 (відсутнє)	37,3	71,0
1 (через день та рідше)	57,6**	29,0
2 (через день та рідше)	5,1*	0
Здуття живота через 8 тиж		
0 (відсутнє)	74,6	100
1 (через день та рідше)	25,4*,**	0*
2 (через день та рідше)	0*	0
Здуття живота через 12 тиж		
0 (відсутнє)	89,8	100
1 (через день та рідше)	10,2*	0*
2 (через день та рідше)	0*	0
Синдром кишкових кольок на початку дослідження		
0 (відсутній)	57,6	79,0
1 (до 3 год/добу)	27,1	21,0
2 (більше 3 год/добу та вночі)	15,3**	0
Синдром кишкових кольок через 4 тиж		
0 (відсутній)	66,0	100
1 (до 3 год/добу)	34,0	0
2 (більше 3 год/добу та вночі)	0*	0*
Синдром кишкових кольок через 8 тиж		
0 (відсутній)	93,2	100
1 (до 3 год/добу)	6,8*	0*
2 (більше 3 год/добу та вночі)	0*	0
Синдром кишкових кольок через 12 тиж		
0 (відсутній)	100	100
1 (до 3 год/добу)	0*	0*
2 (більше 3 год/добу та вночі)	0*	0
Нудота на початку дослідження		
0 (відсутня)	71,2	50,0
1 (рідше 1 р/тиж)	23,7**	50,0
2 (1 р/тиж і частіше)	5,1	0
Нудота через 4 тиж		
0 (відсутня)	84,7	89,5
1 (рідше 1 р/тиж)	0	0
2 (1 р/тиж і частіше)	15,3	10,5*
Нудота через 8 тиж		
0 (відсутня)	94,9	100
1 (рідше 1 р/тиж)	5,1	0*
2 (1 р/тиж і частіше)	0	0
Нудота через 12 тиж		
0 (відсутня)	100	100
1 (рідше 1 р/тиж)	0*	0*
2 (1 р/тиж і частіше)	0	0
Блювання на початку дослідження		
0 (відсутнє)	78,0	92,1
1 (рідше 1 р/тиж)	18,6	7,9
2 (1 р/тиж і частіше)	3,4	0
Блювання через 4 тиж		
0 (відсутнє)	96,6	100
1 (рідше 1 р/тиж)	3,4	0
2 (1 р/тиж і частіше)	0	0
Блювання через 8 тиж		
0 (відсутнє)	96,6	100
1 (рідше 1 р/тиж)	3,4	0
2 (1 р/тиж і частіше)	0	0
Блювання через 12 тиж		
0 (відсутнє)	100	100
1 (рідше 1 р/тиж)	0	0
2 (1 р/тиж і частіше)	0	0

*Примітки: * – достовірно (p<0,05) щодо даних на початку дослідження; ** – достовірно (p<0,05) щодо даних контрольної групи.*

Критерії включення до випробування: вік – від 6 міс до 9 років; діагноз – АД; доношена дитина (термін гестації – 37-42 тиж); маса при народженні – понад 2500 г; згода батьків на отримання пробіотичного продукту та повторний огляд й обстеження під час і після завершення терапії.

Критерії виключення з дослідження: непереносимість пробіотичних продуктів або їхніх компонентів; недотримання протоколу призначеної терапії; наявність тяжких супутніх захворювань, вроджених вад розвитку; гостра кишкова інфекція.

Отже, під спостереженням перебувало 97 дітей віком від 6 міс до 9 років (середній вік – 4,5±2,2 року) з діагнозом АД; серед них 36% хлопчиків і 64% дівчаток, які лікувалися на базі міської дитячої клінічної лікарні м. Львова.

Дітей було розподілено на 2 групи. Основна група – 59 дітей (42% хлопчиків і 58% дівчаток, середній вік – 3,62±2,1 року, діти до 2 років – 30,5%), які отримували пробіотичний продукт Лактіалє® чи Лактіале® Малюк формула (залежно від віку дитини: діти від 6 міс до 2 років – Лактіалє® Малюк формула, діти віком понад 2 роки – Лактіалє®) протягом 12 тиж по 1 пакетику 1 р/день (після основного прийому їжі, розчинивши у воді). Група контролю – 38 дітей (26% хлопчиків і 74% дівчаток, середній вік – 5,9±1,7 року), котрі не отримували пробіотичного продукту; їм було надано лише загальні рекомендації щодо режиму, дієти та догляду за шкірою.

Статистичні розрахунки проведені з використанням електронних таблиць Excel 2009 (Microsoft, USA), статистичного пакета прикладних програм STATISTICA For Windows v.6.0 (StatSoft, USA). При проведенні розрахунків обчислювали відносні (інтенсивні й екстенсивні показники) величини. Насамперед оцінювали характер змінних (кількісні, якісні) та нормальність розподілу варіаційного ряду. За умови непараметричного (неправильного) розподілу змінних для порівняння двох груп застосовували метод кутового перетворення Фішера (розрахунок критерію φ). Різницю двох середніх величин вважали достовірною при значеннях p≤0,05 (ймовірність помилки <5%). Отже, ці дані можна перенести на генеральну сукупність з достовірністю 95%.

Продовження на стор. 22.

С.Л. Няньковський, О.С. Няньковська, М.І. Городиловська, А.В. Возняк, Г.М. Троцький, А.Є. Лісний, З.В. Томків, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького;
Я.В. Томків, Г.З. Вівчарівська, В.Д. Шайдич, О.М. Горайська, Л.В. Заставна, комунальне некомерційне підприємство «Міська дитяча клінічна лікарня м. Львова»

Оцінка ефективності застосування пробіотиків при гастроінтестинальних розладах на тлі атопічного дерматиту в дітей

Продовження. Початок на стор.20.

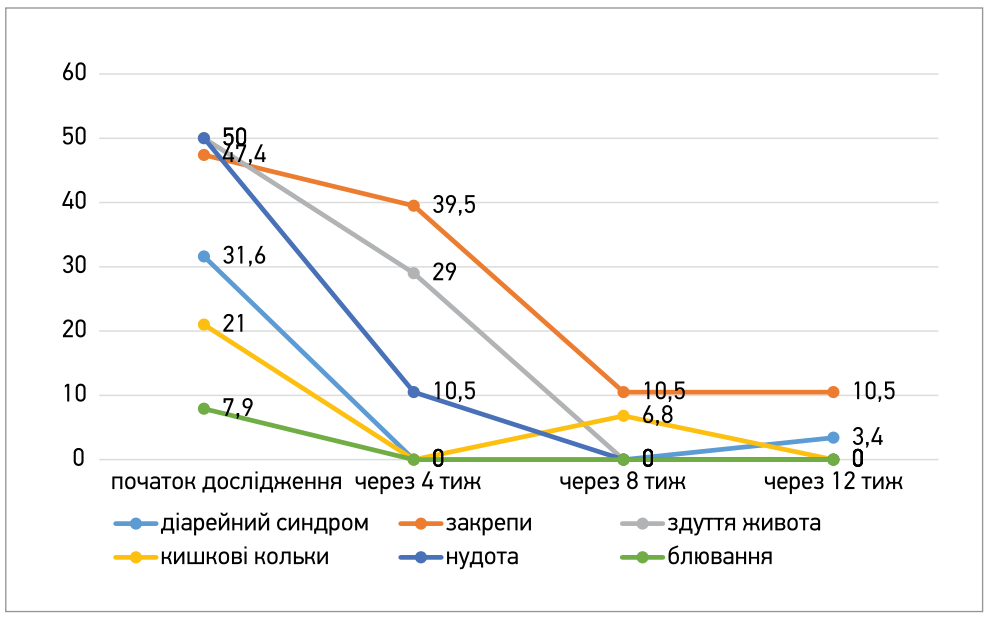


Рис. 3. Динаміка частоти гастроінтестинальних симптомів у дітей контрольної групи

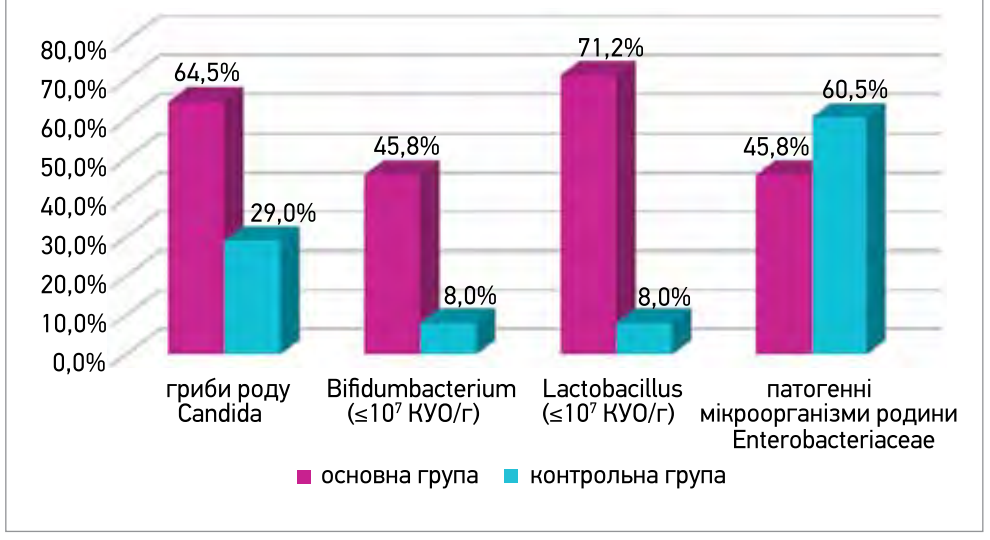


Рис. 4. Патологічні зміни у складі кишкової мікрофлори в дітей досліджуваних груп

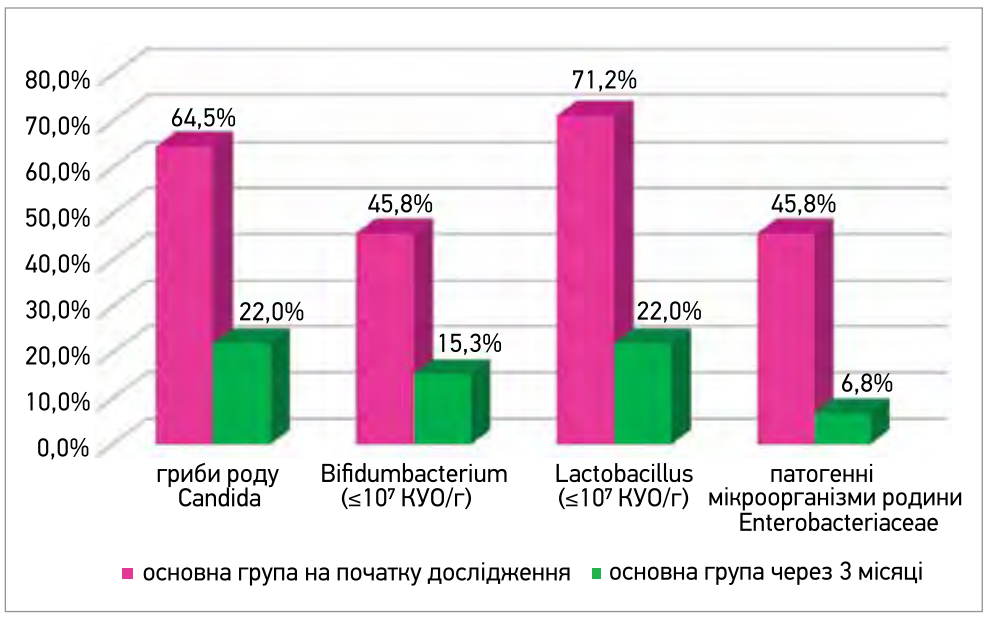


Рис. 5. Динаміка патологічних змін у складі кишкової мікрофлори в дітей основної групи

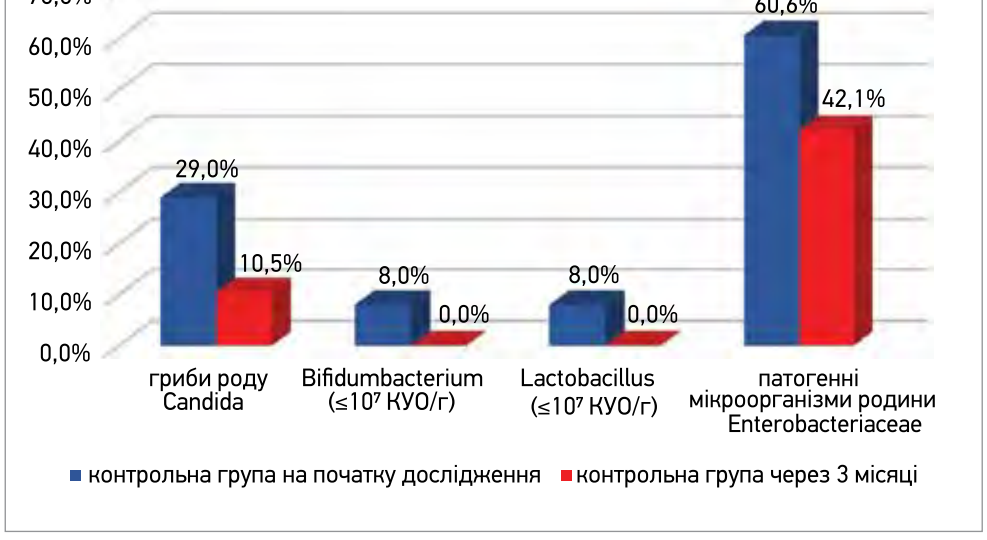


Рис. 6. Динаміка патологічних змін у складі кишкової мікрофлори в дітей контрольної групи

Результати та обговорення

Гастроінтестинальні прояви харчової алергії не є рідкістю в немовлят і дітей. До них належать блювання, гастроезофагеальний рефлюкс, болі в животі, діарея, метеоризм і закрепи. Клінічний діагноз вимагає виключення неімунологічних захворювань, які мають схожу гастроінтестинальну симптоматику [24].

Діти з АД часто скаржаться на шлунково-кишкові розлади [25]. Було встановлено, що діарейний синдром без температури на початку дослідження спостерігався у 39% дітей основної групи та 31,6% дітей контрольної проти 3,4% дітей основної групи через 12 тиж, закрепи на початку випробування – у 39% дітей основної групи та 47,4% дітей контрольної проти 3,4% і 10,5% дітей відповідно через 12 тиж, здуття живота на початку дослідження – в 91,6% дітей основної групи та 50% дітей контрольної проти 10,2% дітей основної групи через 12 тиж, кишкові кольки на початку випробування – в 42,4% дітей основної групи та 21% дітей контрольної, а через 12 тиж не спостерігалися в жодній із груп, нудота на початку дослідження – у 28,8% дітей основної групи та 50% дітей контрольної, блювання – у 22% і 7,9% дітей відповідно, а через 12 тиж не спостерігалося в жодній із груп (табл., рис. 2, 3).

Можна зробити висновок, що після проведеного лікування відсоток дітей з діарейним синдромом без температури, закрепами, синдромом кишкових кольок, здуттям живота та нудотою достовірно зменшився в обох групах, хоча тяжкість прояву деяких симптомів (синдром кишкових кольок, здуття живота) була достовірно вищою в дітей основної групи на початку дослідження.

При дослідженні калу на мікробіоценоз на початку дослідження було виявлено патологічні зміни у складі кишкової мікрофлори в значної кількості дітей.

Так, дріжджоподібні гриби роду *Candida* виявлено в 64,5% дітей основної групи та 29% дітей контрольної ($p<0,01$), недостатня кількість *Bifidumbacterium* ($\leq 10^7$ КУО/г) – у 45,8% і 8% дітей відповідно ($p<0,01$), дефіцит *Lactobacillus* ($\leq 10^7$ КУО/г) – у 71,2% і 8% дітей відповідно ($p<0,01$). Патогенні мікроорганізми родини *Enterobacteriaceae* на початку дослідження було виявлено в 45,8% дітей основної групи та 60,5% дітей контрольної (рис. 4).

Отже, в дітей основної групи були достовірно гірші результати при дослідженні калу на мікробіоценоз.

Через 12 тиж після випробування спостерігалася позитивна динаміка в дітей обох груп, проте в дітей основної групи вона була достовірно кращою.

Так, дріжджоподібні гриби роду *Candida* виявлено у 22% ($p<0,05$) дітей основної групи та 10,5% дітей контрольної проти 64,5% і 29% дітей відповідно на початку дослідження, недостатня кількість *Bifidumbacterium* ($\leq 10^7$ КУО/г) – у 15,3% ($p<0,05$) дітей основної групи проти 45,8% дітей основної та 8% дітей контрольної групи ($p<0,01$) на початку дослідження, патогенні мікроорганізми родини *Enterobacteriaceae* – в 6,8% ($p<0,05$) дітей основної групи та 42,1% дітей контрольної проти 45,8% і 60,5% дітей відповідно на початку випробування (рис. 5, 6).

Отже, в більшості дітей основної групи на початку дослідження основні показники мікробіоценозу випорожнень були достовірно незадовільнішими, проте через 12 тиж після лікування вони стали достовірно кращими.

Висновки

Гастроінтестинальні розлади на тлі АД залишаються однією з актуальних проблем сучасної педіатрії, оскільки зустрічаються доволі часто, можуть мати тяжкий перебіг і не завжди піддаються звичайним методам корекції. В етіопатогенезі АД, зокрема й гастроінтестинальних розладів на його тлі, має значення кількісний та якісний склад мікробіому кишечнику.

Тривале застосування (протягом 12 тиж) пробіотичного продукту Лактіалє® для дітей / Лактіалє® Малюк формула (відповідно до віку дітей) по 1 пакетику 1 р/день істотно покращує ефективність комплексної терапії АД, що супроводжується достовірним зменшенням функціональних розладів травної системи та покращенням мікробіоценозу кишок, а це свідчить про його ефективність й доцільність включення до схем лікування.

В дослідженні не визначено ознак непереносимості чи побічних дій цього пробіотичного препарату.

Список літератури знаходиться в редакції.

Пандемія COVID-19 суттєво загрожує психічному здоров'ю

Американське дослідження, проведене C.K. Ettman і співавт. у першій половині квітня, охопило дорослих респондентів (n=1441). За результатами опитування, поширеність симптомів депресії становила 27,8% і була більш ніж утричі вищою, ніж у дослідженні NHANES 2017-2018 рр. Автори зазначають, що цьогорічні показники суттєво вищі, ніж після інших катаклізмів, зокрема урагану Катріна чи теракту 11 вересня.

Ще одне опитування, проведене CDC у червні, також показало, що симптоми депресії більш ніж утричі частіші, ніж у другому кварталі 2019 р. (24,3% проти 6,5%).

Кожен сьомий випадок COVID-19 фіксується серед медичних працівників

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), загалом у світі кожен 7-й випадок захворювання на COVID-19 припадає на медичних працівників, а в деяких країнах медики становлять третину всіх інфікованих.

Окрім того, щодня медичні працівники зазнають стресу, вигорання, стигматизації, дискримінації й навіть насильства, пов'язаного з пандемією COVID-19, зазначає генеральний директор ВООЗ Тедрос Адханом Гебреєсус.

Антитіла до SARS-CoV-2 можуть зберігатися 4 міс

В Ісландії всіх пацієнтів, у яких був позитивний результат полімеразно-ланцюгової реакції й аналізу на антитіла до SARS-CoV-2, повторно обстежували на предмет наявності антитіл (Gudbjartsson D.F. et al.). Виявилося, що більшість людей (91,1%) залишалися серопозитивними через 120 днів без тенденції до зниження титру антитіл.

Отже, це дослідження дає надію на стійкий імунітет до COVID-19, хоча й не враховувало ризик повторного зараження.

На жаль, іще дуже мало людей мають антитіла до SARS-CoV-2

S. Anand і співавт. проаналізували результати серологічних досліджень на наявність антитіл до SARS-CoV-2 у загальнонаціональній американській вибірці пацієнтів, які отримують діаліз (n=28 503). Вони встановили, що станом на липень частка осіб з антитілами до SARS-CoV-2 у середньому дорівнювала 9,3%. Цей показник був вищим у північно-східних районах США, що найбільше постраждали від COVID-19 (27,2%), тоді як у західних штатах становив лише 3,5%.

Тож, якщо екстраполювати ці дані на все населення США, частка людей з антитілами до SARS-CoV-2 ще дуже мала для того, щоб говорити про популяційний імунітет, підкреслюють автори.

Ризик інфікування SARS-CoV-2 у дітей удвічі менший, аніж у дорослих

Майже з початку пандемії відомо, що діти менш вразливі до серйозних ускладнень COVID-19. А чи відрізняється ризик інфікування SARS-CoV-2?

Свіжий систематичний огляд і метааналіз R.M. Viner і співавт., який включив 32 дослідження, показав, що діти віком до 14 років мають удвічі менше шансів заразитися SARS-CoV-2, ніж дорослі (відносний ризик (ВР) 0,56; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,37-0,85). Водночас ризик інфікування в підлітків ≥14 років не був нижчим порівняно з дорослими (ВР 1,23; 95% ДІ 0,64-2,36).

Парадокс COVID-19 при вагітності: частіше буває безсимптомним

M.J. Delahoy та співавт. проаналізували когорту з 598 госпіталізованих вагітних, у яких було виявлена інфекція SARS-CoV-2. Три чверті цих жінок були госпіталізовані за акушерськими показаннями, включаючи пологи, переважно протягом III триместру. Близько 20% були госпіталізовані через COVID-19, переважно в I та II триместрі. З-поміж 598 госпіталізованих вагітних жінок із виявленою інфекцією SARS-CoV-2 близько 55% були безсимптомними, 16% із симптомами потрапили в реанімаційне відділення, 9% потребували штучної вентиляції легень, 2 пацієнтки померли.

...проте маніфестна хвороба тяжча

За даними систематичного огляду J. Allotey та співавт., вагітні пацієнтки з COVID-19 порівняно з невагітними жінками з COVID-19 частіше потребували інтенсивної терапії (ВР 1,62; 95% ДІ 1,33-1,96) та мали майже вдвічі більший ризик інвазивної вентиляції (ВР 1,88; 95% ДІ 1,36-2,60). Немовлята, народжені від цих матерів, частіше потрапляли до відділення інтенсивної терапії новонароджених. Старший вік матері, вищий індекс маси тіла, артеріальна гіпертензія та цукровий діабет були визначені як фактори ризику тяжкого перебігу COVID-19.

Безсимптомна COVID-19 не така вже й безсимптомна

За даними відразу двох досліджень, опублікованих наприкінці вересня (Low N. et al.; Kim S. et al.), лише 20% осіб, які є безсимптомними на момент позитивного тесту на COVID-19, із часом залишатимуться безсимптомними.

Стосовно ризику зараження інших встановлено, що при безсимптомному перебігу він дещо нижчий. Але, оскільки такі люди можуть не скорочувати свої соціальні контакти, вони є суттєвим фактором поширення інфекції. Отже, навіть при контакті з людьми, котрі здаються здоровими, не слід нехтувати засобами самозахисту.

Повторні випадки COVID-19 трапляються, проте залишаються рідкісними

Повідомляється про ще один випадок реінфекції COVID-19 у здорового молодого медичного працівника лікарні Міністерства оборони США у Вірджинії. Уперше він заразився в березні й одужав протягом 10 днів. Через 51 день у нього була виявлена повторна інфекція, спричинена дещо іншим штамом вірусу, як показало вірусологічне дослідження. Повторна інфекція мала тяжчий перебіг. Припускають, що причиною цього було або більша вірулентність збудника, або більше вірусне навантаження через сімейний контакт. Можливо також, що причиною стала інтенсивніша реакція імунної системи через попередній контакт із вірусом і наявність антитіл.

Рівень цитокінів може допомогти передбачити ступінь тяжкості COVID-19

Відомо, що в багатьох пацієнтів тяжкий перебіг COVID-19 зумовлений не тільки й не стільки вірусним ушкодженням, скільки неконтрольованим запаленням (так званий цитокіновий шторм).

D.M. Del Valle та співавт. провели лабораторне дослідження із залученням майже 1500 пацієнтів із COVID-19, у яких на момент госпіталізації визначали рівні низки цитокінів. Виявилося, що ризик смерті пацієнтів із COVID-19 при підвищеному рівні таких прозапальних медіаторів, як інтерлейкін-6 (ІЛ-6) і фактор некрозу пухлини, був принаймні вдвічі більшим, навіть зважаючи на інші відомі фактори ризику. Отже, ці біомаркери можуть бути корисними для прогнозування перебігу COVID-19 й оптимізації тактики лікування. Зокрема, в цьому самому дослідженні протизапальне лікування COVID-19, включаючи дексаметазон, ремдезивір й інгібітор ІЛ-6 тоцилізумаб, зменшувало рівень деяких або всіх прозапальних цитокінів.

Не тільки дексаметазон: результати нового метааналізу

У низці досліджень була показана ефективність дексаметазону при тяжкому перебігу COVID-19. Водночас свіжий метааналіз J.A.C. Sterne та співавт. доводить, що це класовий ефект для всіх кортикостероїдів.

У цей метааналіз було включено 7 рандомізованих клінічних випробувань, які оцінювали ефективність кортикостероїдів (дексаметазон, гідрокортизон, метилпреднізолон) у 1703 хворих на COVID-19 у критичному стані. Загалом кортикостероїди знизили 28-денну смертність на 34% порівняно з контролем (ВР 0,66, 95% ДІ 0,53-0,82). Розмір ефекту виявився схожим для всіх препаратів із показником ВР 0,64 для дексаметазону, 0,69 для гідрокортизону та 0,91 для метилпреднізолону.

Брадикініновий шторм?

Про цитокіновий шторм говорять уже давно, але виявляється, що є й інші теорії стосовно можливих механізмів тяжкого перебігу COVID-19.

Нова брадикінінова гіпотеза пов'язує багато різнорідних симптомів COVID-19 – від втрати нюху та смаку до гелеподібної речовини, що утворюється в легенях, й аномальної коагуляції. Її автори, D. Jacobson і співавт., вважають, що SARS-CoV-2 впливає як на ренін-ангіотензинову систему, так і на кінін-калікреїновий шлях, активуючи брадикінін – пептид, який розширює судини та підвищує їхню проникність.

На підтвердження цієї гіпотези вже є дані, що ікатибант – антагоніст брадикінінових рецепторів – покращує оксигенацію в пацієнтів із ранньою стадією COVID-19.

Знову показана здатність антикоагулянтів покращувати виживаність пацієнтів із COVID-19

Ретроспективне спостережне дослідження G.N. Nadkarni та співавт. показало, що застосування антикоагулянтів асоціюється з меншим ризиком небажаних наслідків у пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19.

Автори проаналізували електронні медичні картки 4389 дорослих пацієнтів із лабораторно підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2 та з'ясували, що прийом антикоагулянтів у терапевтичних і профілактичних дозах був пов'язаний із нижчою внутрішньолікарняною смертністю (ВР 0,53; 95% ДІ 0,45-0,62 та ВР 0,50; 95% ДІ 0,45-0,57 відповідно) й частотою інтубації (ВР 0,69; 95% ДІ 0,51-0,94 та ВР 0,72; 95% ДІ 0,58-0,89 відповідно). При застосуванні в перші 48 год від моменту госпіталізації не було статистично значущої різниці між терапевтичними та профілактичними дозами.

Препарати для лікування розсіяного склерозу підвищують ризик тяжкого перебігу COVID-19

Нові дані, отримані M.P. Sormani та співавт., викликають занепокоєння щодо більшого ризику тяжких наслідків COVID-19 у пацієнтів із розсіяним склерозом, які отримують анти-CD20-препарати (окрелізумаб і ритуксимаб). Дослідження показало підвищений ризик госпіталізації, лікування у відділенні інтенсивної терапії та штучної вентиляції легень у хворих, які приймають ці ліки (ВР 2,59; 95% ДІ 1,43-4,67; p=0,002). Нещодавнє використання метилпреднізолону (<1 міс до розвитку COVID-19) також було пов'язане з гіршим результатом (ВР 6,0; 95% ДІ 2,2-16,5; p=0,007).

Автори зазначають, що в країнах, де зберігається пандемія, для таких пацієнтів слід підвищувати інтенсивність заходів, спрямованих на захист від COVID-19.

Жінки з підозрою чи підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2 мають продовжувати годування груддю

У перші тижні пандемії існувала невизначеність щодо того, чи може грудне вигодовування сприяти поширенню вірусу. Згідно з повідомленнями китайських ЗМІ, новонароджених в Ухані, де вперше був виявлений вірус, іноді відокремлювали від матерів, які мали позитивний тест на SARS-CoV-2.

Проте дослідження, опубліковане минулого місяця в JAMA, свідчить про те, що передача вірусу через грудне вигодовування малоймовірна (Chambers C. et al.). Ба більше, ще одне експериментальне дослідження показує, що грудне молоко людини блокує прикріплення та реплікацію коронавірусу (Yigang T. et al.).

Сьогодні ВООЗ рекомендує матерям із підозрою чи підтвердженою COVID-19 розпочати чи продовжувати грудне вигодовування. Переваги грудного вигодовування істотно перевищують потенційні ризики передачі SARS-CoV-2.

Підготувала ***Наталя Александрук***

B. Salehi, A. Rescigno, T. Dettori та співавт.

Неомилювані сполуки авокадо та сої: безліч можливостей, якими не слід нехтувати

Неомилювані сполуки авокадо та сої (НСАС) мають потужні протизапальні властивості, завдяки яким рекомендовані як допоміжний засіб для лікування остеоартрозу та системних автоімунних захворювань. Механізм дії й аналіз доказової бази ефективності НСАС наведені в цьому огляді.

Загальні відомості про НСАС

НСАС отримують із фруктів авокадо та соєвої олії. Найчастіше співвідношення НСАС у препаратах складає 1:2, хоча було випробувано багато інших комбінацій (1:1; 1:3; 2:1). Суміш НСАС у співвідношенні 1:2 була вперше виготовлена у Франції та представлена на фармацевтичному ринку як препарат Піаскледин® 300 (Laboratories Expanscience, Курбевуа, Франція).

Екстракт авокадо містить поліоли (15%), стерини (від 4 до 20%), насичені вуглеводні з довгими ланцюгами (5%), сквален (2%) і токофероли (у слідових кількостях). Ключовими компонентами соєвої олії є стерини (від 40 до 50%), токофероли (10%), терпенові спирти (від 1 до 10%), метилстероли (<5%), сквален (4%), насичені вуглеводні (1%) й аліфатичні спирти (<1%). Сьогодні достеменно невідомо, які саме компоненти суміші НСАС відповідають за терапевтичний ефект. У деяких звітах висловлюється припущення, що фітостерини й ізофлавони, які містяться в суміші НСАС, відіграють ключову роль у запобіганні розвитку остеоартриту, ревматоїдного артриту, остеопоротичних переломів у жінок у постменопаузі, серцево-судинних захворювань, гіперхолестеринемії та атеросклерозу.

Механізм дії НСАС полягає у підвищенні вмісту ліпідів і колагену в тканинах (особливо розчинних фракцій), збільшенні активності тканинних протеаз і сироваткової лейцин-пептидази, зниженні рівня прозапальних і катаболічних цитокінів. Екстракт авокадо стимулює ферменти в стромі, тоді як екстракт сої – лізосомальні ферменти, що активуються при низькому pH, і деякі нейтральні лізосомальні протеази, але меншою мірою. Отже, комбінація обох екстрактів має синергетичний ефект.

Показання до застосування НСАС дещо різняться в різних країнах. Наприклад, Найвищий орган охорони здоров'я Франції (Haute Autorité de Santé) рекомендує НСАС як допоміжне лікування болю при остеоартрозі та як симптоматичне лікування повільної дії при остеоартрозі кульшового та колінного суглобів. Італійське агентство з лікарських засобів (Agenzia Italiana del Farmaco) затвердило використання НСАС як допоміжну терапію в разі системної склеродермії (шкірних і стравохідних проявів), схожих на склеродермію станів (морфея, лінійна склеродермія, склеродактилія, постфлебітичний і постварикозний стан), а також геморагічного та больового синдромів при пародонтозі.

Остеоартроз

Остеоартроз – це хронічне захворювання суглобів, яке характеризується дегенерацією хряща та зустрічається переважно в людей похилого віку. Його основними симптомами є біль та скутість, зумовлені ерозією суглобового хряща, ремоделюванням кісткової тканини й синовіальним запаленням.

У нормальних умовах здоровий стан позаклітинного матриксу хрящової тканини підтримується урівноваженими процесами синтезу та руйнування колагену типу II і протеогліканів суглобовими хондроцитами. Коли метаболізм хондроцитів порушений, підвищується продукція прозапальних цитокінів (інтерлейкін (IL) 1β та 6, фактор некрозу пухлини), простагландинів і протеолітичних ферментів (насамперед матриксних металопротеїназ). Одночасно із цим відбувається зниження рівня анаболічних медіаторів та інгібіторів протеаз. Долучаючись до патологічного процесу, прозапальні медіатори виробляють також синовіальні й інші клітини. Все це сприяє розвитку запалення та оксидативного стресу, зниженню синтезу колагену та протеогліканів і зрештою руйнуванню хрящової тканини.

Лікарські засоби, здатні запобігати ушкодженню хрящової тканини та сприяти відновленню її структури, об'єднують у групу структурно-модифікуючих препаратів. До них належать глюкозаміну сульфат, хондроїтинсульфат і НСАС. Механізм їхньої дії багатофакторний і включає анаболічні й антикатаболічні ефекти, тобто стимуляцію синтезу хондроцитами компонентів позаклітинного матриксу та зменшення їх деградації.

Біль, асоційований з остеоартрозом, контролюють за допомогою знеболювальних препаратів (ацетамінофен), нестероїдних протизапальних препаратів (ібупрофен, диклофенак, целекоксиб, напроксен) і місцевих аналгетиків. Чітких доказів на користь певного із цих препаратів не існує; водночас доведено, що тривале використання багатьох з них може збільшувати ризик серцево-судинних ускладнень, ураження нирок і шлунково-кишкових проблем. Опіоїдні аналгетики демонструють найвищу ефективність, але характеризуються ще більшим ризиком небажаних явищ і розвитку толерантності. Це зумовлює потребу в ефективніших і безпечніших засобах. Однією із цілей симптоматичних препаратів повільної дії при остеоартрозі є зменшення потреби в лікарських засобах із менш сприятливим профілем безпеки (здебільшого в аналгетиках і нестероїдних протизапальних препаратах).

Експериментальні дослідження in vitro та in vivo з вивчення ефективності НСАС при остеоартрозі

Наразі проведено чимало експериментальних робіт, присвячених

вивченню біологічних ефектів НСАС (Henrotin Y. et al., 1998; Henrotin Y. et al., 2003; Gabay O. et al., 2008; Ownby S.L. et al., 2014; Altinel L. et al., 2007). Загалом результати цих досліджень показали здатність НСАС зменшувати рівень прозапальних цитокінів і катаболічних медіаторів: IL-1β, IL-3, IL-6, IL-8, IL-13, простагландину-2 (PGE-2), циклооксигенази-2, протеолітичних ферментів, наприклад металопротеїназ, індуцибельної синтази оксиду азоту тощо. Молекулярний механізм НСАС полягає в інгібуванні активації NF-κB – фактора транскрипції, що відповідає за експресію прозапальних генів.

Окрім того, було встановлено, що НСАС підвищують продукцію анаболічних факторів, зокрема трансформуючого фактора росту β (TGF-β) з його ізоформами TGF- β1 і TGF- β2, тканинного інгібітора продукції металопротеїназ-1, стимулюють синтез продукції агрекану. В експериментальних роботах такі ефекти спостерігалися при підвищеному рівні IL-1, тобто НСАС демонструють протекторну дію в умовах хронічного запалення.

Розглянемо декілька з нещодавніх експериментальних робіт із вивчення НСАС. Grzanna та співавт. (2018) на моделі хондроцитів собаки вивчали ефекти комбінації структурно-модифікуючих препаратів (НСАС 8,3 мкг/мл, глюкозаміну 11 мкг/мл, хондроїтинсульфату 20 мкг/мл) із додаванням нестероїдного протизапального препарату карпрофен (40 нг/мл) і без такого. Вчені встановили, що поєднання всіх досліджуваних препаратів забезпечує найкращий результат щодо пригнічення синтезу PGE-2 порівняно з призначенням цих препаратів поодинці. Водночас інгібуюча дія карпрофену на продукцію IL-6, IL-8 і MCP-1 була значно меншою, ніж у комбінації НСАС, глюкозаміну та хондроїтинсульфату. Крім того, додавання карпрофену до структурно-модифікуючих препаратів не сприяло додатковому зменшенню вироблення IL-6, IL-8 і MCP-1 порівняно із застосуванням тільки суміші НСАС, глюкозаміну та хондроїтинсульфату.

Нещодавнє випробування N. Tanideh і співавт. (2017) на моделі морської свинки досліджувало терапевтичні ефекти екстракту гуави та НСАС на експериментально індукований остеоартроз. Було встановлено, що застосування НСАС суттєво знижувало тяжкість остеоартрозу порівняно з контрольною групою.

Hashemibeni та співавт. (2018) порівняли вплив НСАС і TGF-1 на хондрогенну диференціацію стовбурових клітин з жирової тканини людини. Дослідження показало, що НСАС покращують проліферацію та збільшують виживаність хондроцитів ефективніше, ніж TGF-1.

Клінічна ефективність НСАС при остеоартрозі

Деякі клінічні випробування були зосереджені на вивченні впливу НСАС на потребу у використанні знеболювальних препаратів у пацієнтів з остеоартрозом, тоді як інші досліджували структурні ефекти препарату.

Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження Blotman і співавт. (1997) включило 163 пацієнти з первинним остеоартрозом колінного чи кульшового суглобів і потребою в знеболювальних препаратах (вираженість болю за 10-бальною візуальною аналоговою шкалою ≥2,5 бала й індекс Лекена ≥4 балів). Учасники випробування отримували НСАС або плацебо протягом 3 місяців. Дослідження показало, що НСАС зменшив потребу в нестероїдних протизапальних препаратах у пацієнтів з остеоартрозом нижніх кінцівок. Так, через 45 днів кількість пацієнтів, які потребували прийому нестероїдних протизапальних препаратів, була значно меншою в групі НСАС порівняно з групою плацебо (43,4 vs 69,7%; p<0,001). Індекс Лекена також продемонстрував суттєво більше покращення в групі НСАС порівняно з групою плацебо (-2,3±2,6 vs 1,0±2,6; p<0,01).

У багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому дослідженні Appelboom і співавт. (2001) брали участь 260 пацієнтів з остеоартрозом колінного суглоба. Результати показали, що щоденне споживання 300 або 600 мг НСАС протягом 3 місяців має значний терапевтичний ефект порівняно з плацебо. Так, потреба в нестероїдних протизапальних і знеболювальних препаратах скоротилася на 50 та 71% при споживанні 300 та 600 мг НСАС відповідно порівняно зі зменшенням на 36% у групі плацебо. На 90-й день лікування індекс Лекена знизився на 3,9 та 2,9 бала в групах 300 і 600 мг НСАС відповідно порівняно зі зменшенням на 1,6 бала в групі плацебо. Дослідники дійшли висновку, що щоденне споживання НСАС є ефективнішим за плацебо та що доза НСАС 300 мг за ефективністю дорівнює дозі 600 мг.

Lequesne та співавт. (2002) оцінювали структурний вплив НСАС у 108 пацієнтів з остеоартрозом кульшового суглоба в рамках багатоцентрового рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження тривалістю 2 роки. Було встановлено, що в підгрупі пацієнтів з початковим суттєвим зменшенням суглобової щілини її подальше звуження було вираженішим у разі прийому плацебо порівняно з терапією НСАС (p<0,01).

Pavelka та співавт. (2010) у 6-місячному дослідженні порівнювали ефективність 300 мг НСАС (1 р/день) і 400 мг хондроїтинсульфату (3 р/день) у 361 пацієнта з остеоартрозом колінного суглоба. Ефективність і безпека препаратів виявилися зіставними. Загальна ефективність була оцінена як відмінна та добра більш ніж у 80% пацієнтів обох груп.

Дослідження Darestani та співавт. (2013) включало 60 пацієнтів з остеоартрозом колінного суглоба. Хворі приймали НСАС (300 мг/добу) або диклофенак (25 мг 3 р/день) протягом 8 тижнів, а результати оцінювали за допомогою індексу WOMAC. Дослідження показало, що НСАС може бути перспективною заміною нестероїдним протизапальним препаратам завдяки достовірно кращій відповіді на лікування за показником WOMAC (p<0,05).

У масштабному 3-річному рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні Maheu та співавт. (2014) спостерігали 345 пацієнтів із симптоматичним остеоартрозом кульшового суглоба. Частота прогресування захворювання (зменшення суглобової щілини на ≥0,5 мм) була нижчою в групі НСАС порівняно з групою плацебо (40 vs 50%; p=0,04).

Отже, НСАС має патофізіологічне обґрунтування та доведену клінічну ефективність у лікуванні остеоартрозу.

Список літератури знаходиться в редакції.

Salehi B., Rescigno A., Dettori T. et al. Avocado-soybean unsaponifiables: a panoply of potentialities to be exploited. Biomolecules. 2020 Jan; 10 (1): 130.

Переклала з англ. ***Наталя Александрук***

КОМЕНТАР ЕКСПЕРТА

Думкою щодо терапевтичних можливостей НСАС поділився **президент Асоціації ревматологів м. Києва, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор Олег Борисович Яременко.**

– Про позитивний вплив НСАС на перебіг остеоартрозу відомо досить давно. Спочатку це були експериментальні дані, які свідчили, що НСАС здатні зменшувати рівень прозапальних цитокінів, а також підвищувати продукцію анаболічних факторів. Вважалося, що основним потенціалом впливу НСАС на перебіг остеоартрозу є їхня здатність зменшувати синтез прозапальних цитокінів і катаболічних медіаторів, зокрема металопротеїназ, інтерлейкінів, циклооксигенази 2 типу.

У подальшому отримані експериментальні дані знайшли своє клінічне підтвердження в лікуванні пацієнтів з остеоартрозом різної локалізації (колінного, кульшового суглоба та ін.). Досить несподіваною знахідкою стала здатність НСАС стримувати розвиток структурних змін. Зокрема, в дослідженні Maheu та співавт. (2014) було показано, що при тривалому застосуванні НСАС у хворих на остеоартроз кульшового суглоба сповільнюється звуження суглобової щілини порівняно з плацебо. Однак отримані дані потребують підтвердження в масштабніших багатоцентрових дослідженнях.

Спочатку моє ставлення до НСАС (препарату Піаскледин® 300, що з'явився на фармацевтичному ринку) було досить скептичним. Важко було повірити, що препарат без чітко визначеного механізму дії може бути ефективним у лікуванні такого серйозного захворювання, як остеоартроз. Проте ці сумніви були розвіяні висновками експертів Кокранівської співпраці – одного з найбільш авторитетних джерел щодо визначення ефективності лікарських засобів і методів лікування. Було показано, що серед інших засобів рослинного походження Піаскледин® 300 має найвищу доказову базу ефективності в лікуванні хворих на остеоартроз.

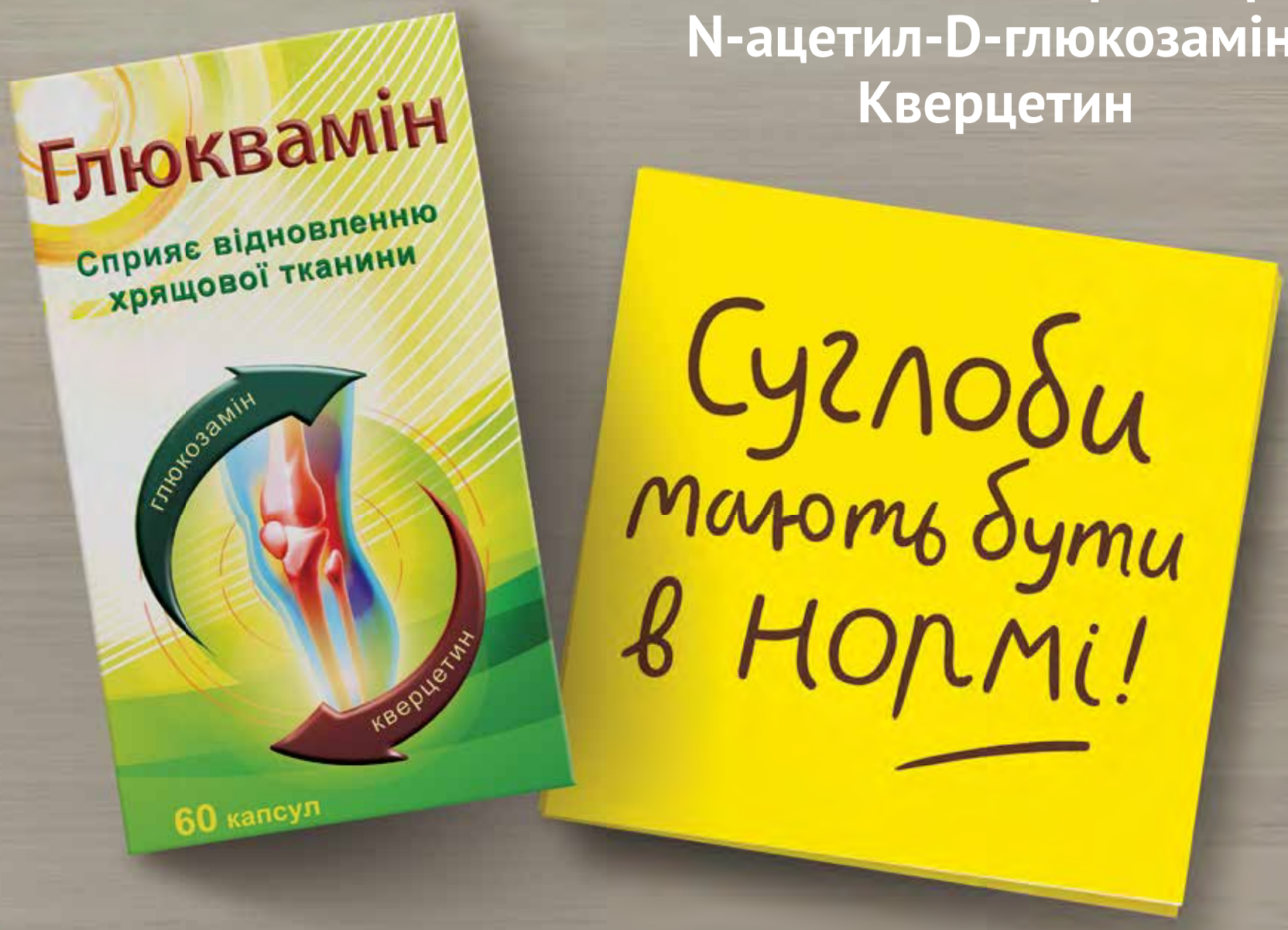
Ці дані стали поштовхом до проведення власного дослідження, що згодом було виконане на базі кафедри внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. Пацієнти з остеоартрозом колінних суглобів приймали Піаскледин® 300 протягом 3 місяців. На тлі застосування даного препарату було зареєстровано достовірне зменшення болю та покращення функції колінних суглобів, відзначалася тенденція до зменшення товщини синовіальної оболонки та кількості синовіальної рідини за даними ультразвукового дослідження колінних суглобів. Важливим свідченням хворобомодифікуючого потенціалу препарату стало зниження концентрації маркера деградації хряща uCTX-II – на 80,8% через 1 місяць (p<0,001) і на 51% через 3 місяці лікування (p<0,05) порівняно з вихідними значеннями.

Отже, Піаскледин® 300 має досить високий терапевтичний потенціал. Він не лише ефективний, але й безпечний при тривалому застосуванні, а це має суттєве значення в лікуванні хворих старшого та похилого віку.

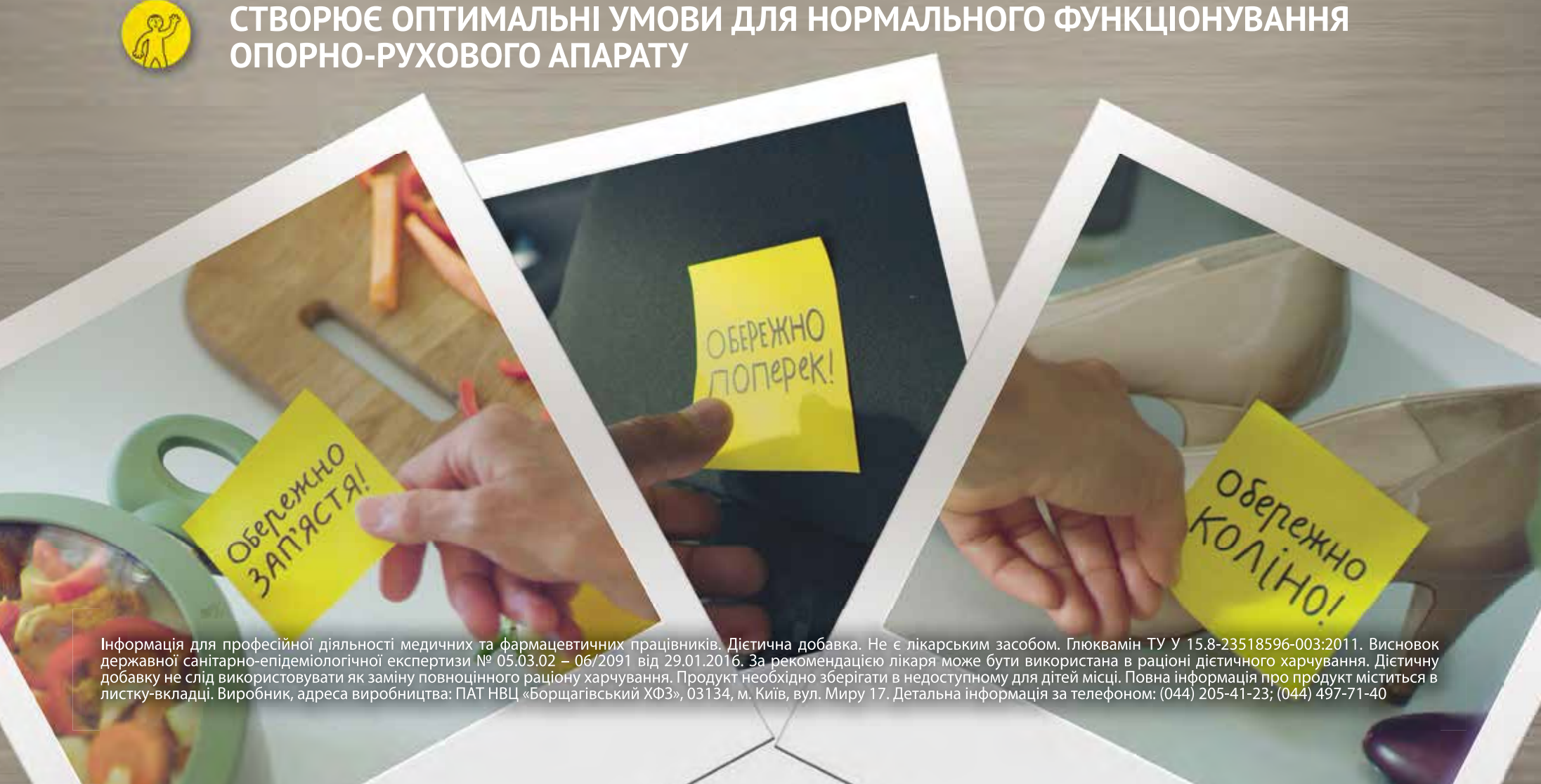
БХФЗ bcpp

Глюквамін

D-глюкозамін гідрохлорид
N-ацетил-D-глюкозамін
Кверцетин



- СПРИЯЄ БІОСИНТЕЗУ КОМПОНЕНТІВ ХРЯЩОВОЇ ТКАНИНИ ТА СУГЛОБОВОЇ РІДИНИ (ГІАЛУРОНОВОЇ КИСЛОТИ, ХОНДРОЇТИН СУЛЬФАТУ)
- БЕРЕ УЧАСТЬ У ВІДНОВЛЕННІ ХРЯЩОВОЇ ТКАНИНИ
- ПОКРАЩУЄ РУХЛИВІСТЬ СУГЛОБІВ
- СТВОРЮЄ ОПТИМАЛЬНІ УМОВИ ДЛЯ НОРМАЛЬНОГО ФУНКЦІОНУВАННЯ ОПОРНО-РУХОВОГО АПАРАТУ



Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Дієтична добавка. Не є лікарським засобом. Глюквамін ТУ У 15.8-23518596-003:2011. Висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи № 05.03.02 – 06/2091 від 29.01.2016. За рекомендацією лікаря може бути використана в раціоні дієтичного харчування. Дієтичну добавку не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. Продукт необхідно зберігати в недоступному для дітей місці. Повна інформація про продукт міститься в листку-вкладці. Виробник, адреса виробництва: ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», 03134, м. Київ, вул. Миру 17. Детальна інформація за телефоном: (044) 205-41-23; (044) 497-71-40

Регенерація суглобового хряща: огляд останніх досліджень

Декілька років тому серед учених панувала думка щодо неможливості відновлення суглобового хряща та неминучої інвалідизації хворих на остеоартрит (ОА), але нещодавно погляди науковців на цю патологію зазнали значних змін. Насамперед це пов'язано зі зміною дефініції самого захворювання: раніше ОА вважали хронічною незапальною патологією суглобів, яка перебігає на тлі прогресивної дегенерації суглобового хряща та структурних змін субхондрального відділу кістки. Саме тоді з'явився відомий перелік т. зв. неминучих супутників старіння, запропонований Національною академією наук США, в якому друге «почесне» місце серед восьми патологій, асоційованих зі старінням, посідав ОА. Згодом з'явилися доказові дані, котрі довели ключову роль агресивного катаболізму суглобового хряща, що відбувається на тлі запального процесу низької інтенсивності (Brosseau L. et al., 2017; McAlindon T. et al., 2014; Carlson V. et al., 2018; Ariani A. et al., 2019). Визнання помилковості попередніх поглядів, виявлення нових патогенетичних механізмів порушення метаболізму хряща спричинили зміни в лікувальних стратегіях ОА та появу т. зв. регенераторного напряму терапії.

Діагностичні критерії та фактори ризику ОА

Нині ОА залишається однією з найпоширеніших патологій суглобів, на яку страждають 5-18% представників загальної популяції та яка асоційована з вираженим негативним впливом на соціально-економічні аспекти життя суспільства (Mora J. et al., 2018). ОА також вважається захворюванням, яке постійно прогресує, основними клінічними проявами котрого є виражений біль у суглобах, скутість, обмеження функціональної активності з неухильною інвалідизацією та непрацездатністю.

Опубліковані рекомендації з діагностики та лікування ОА, розроблені авторитетними міжнародними товариствами (Brosseau L. et al., 2017; McAlindon T. et al., 2014; Carlson V. et al., 2018; Ariani A. et al., 2019), чітко визначають діагностичні критерії, котрі засновані на оцінці клінічної картини (ранкова скутість, яка триває понад 30 хв, крепітація в суглобах, чутливість і деформація суглобів) і рентгенологічних змін (утворення остеофітів, звуження суглобової щілини, наявність ознак склерозу, кіст тощо). Згідно з вищезазначеною практичною настановою, ОА класифікують на первинний (ідіопатичний, або нетравматичний) і вторинний (травматичний, або індукований механічним зміщенням) (Mora J. et al., 2018).

Проведені широкомасштабні дослідження дали змогу встановити фактори ризику, що спричиняють розвиток ОА. Здавна відомо, що на ОА страждають особи, котрі ведуть малорухливий спосіб життя й мають надлишкову масу тіла чи ожиріння. Надмірне навантаження на суглоби за наявності надлишкової маси тіла в поєднанні з м'язовою нестабільністю, деформацією суглобових поверхонь погіршує гомеостаз суглобового хряща та змінює процеси ремоделювання кісткової тканини. У результаті з'являються та швидко прогресують дегенеративні зміни хряща (ерозії й численні дефекти), кісткової (субхондральний склероз, остеофіти) та навколишніх тканин (значущий синовіт, екструзія меніска), внаслідок чого й розвивається ОА (Chen L. et al., 2020).

Раніше, крім ожиріння, перелік факторів ризику ОА доповнювали літній вік, жіноча стать, перенесена травма, але нині ОА дедалі частіше діагностують у молодих працездатних осіб, які беруть активну участь у змагальних видах спорту (футбол, гандбол) або мають професійні шкідливі фактори, що спричиняють надмірне навантаження на суглоби / травматичні ушкодження суглобів (військові) (Jorge P. et al., 2019; Schram B. et al., 2020). Установлено, що серед усіх спортивних ігор мініфутбол асоційований із максимальною деградацією суглобів (переважно колінних), тоді як плавання зумовлює мінімальне ураження суглобового хряща (Jorge P. et al., 2019).

З одного боку, корекція підходів до лікування ОА дала змогу поліпшити стан хворих, з іншого – нова тактика має низку недоліків: нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) пом'якшують ознаки захворювання, але негативно впливають на хрящ, стан шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи. Сучасним вирішенням цієї проблеми є призначення засобів, які сприяють регенерації суглобового хряща.

Регенерація суглобового хряща: міф або доведений факт?

Раніше вважалося, що суглобовий хрящ людини не має здатності до регенерації (на відміну від деяких тварин), але відносно нещодавно представлено результати експериментальних досліджень, які підтверджують можливість його відновлення. Дослідники під керівництвом M. Hsueh (2019), які розробили спосіб визначення біологічного віку білків суглобового хряща, довели неоднорідність процесу старіння суглобів. Виявляється, спочатку старіють хрящі тазостегнових суглобів, перебіг процесів дегенерації в колінних суглобах є дещо повільнішим, а суглобовий хрящ гомілковостопних суглобів довше залишається «молодим», його ураження нечасто трансформується в тяжкий артрит, а час, необхідний для відновлення, значно менший, аніж при патології колінних і тазостегнових суглобів. Виявивши схожу залежність, учені провели аналогію з особливостями відновлення кінцівок у деяких тварин, у котрих перебіг процесів репарації також є активнішим на кінчиках лап, хвостів порівняно з проксимальними суглобами (Hsueh M. et al., 2019). За даними цієї групи вчених, регенерація суглобового хряща у тварин і людей регулюється спеціальними молекулами – мікро-РНК, причому їхня найбільша активність притаманна тваринам, які здатні відновлювати кінцівки, плавники чи хвости (саламандри, африканські прісноводні риби, популярні акваріумні рибки даніо-реріо, ящірки). Схожі мікро-РНК, що дають змогу відновити суглобові тканини, виявлено в людини, проте їхня функціональна активність є значно меншою за таку в перелічених тварин. Установлено, що локалізація мікро-РНК достовірно впливає на здатність до регенерації: найвищі концентрації цих молекул виявлені в гомілковостопних суглобах порівняно з колінними та тазостегновими зчленуваннями (мікро-РНК переважно локалізуються у верхніх відділах хряща на відміну від глибших шарів). Висловивши припущення щодо здатності регуляторів регенерації гомілковостопних суглобів саламандр контролювати процеси відновлення суглобової тканини в людей, учені планують виділити та використовувати ці мікро-РНК з метою профілактики, уповільнення прогресування та зворотного розвитку ОА (Hsueh M. et al., 2019).

Ще одним яскравим фактом, який підтверджує здатність суглобового хряща до регенерації, є те, що в ньому наявні стовбурові клітини, здатні згодом диференціюватися в нову хрящову тканину (рис.).

Постнатальну хрящову зону росту (на рисунку хрящ – блакитного кольору, кісткова тканина – коричневого) умовно розподіляють на зону спокою, що містить хондроцити; зону, утворену колонами плоских хондроцитів, які проліферують; і зону, котра представлена гіпертрофованими, але непроліферувальними хондроцитами. Newton і співавт. (2019) довели, що в зоні спокою є стовбурові клітини (на рисунку зображені червоним кольором), які формують моноклональні колони плоских і гіпертрофованих хондроцитів; деякі з них перетворюються на остеобласти чи стовбурові клітини кісткової строми (останні не належать до лінії клітин крові). На рисунку одна стовбурова клітина зони спокою та її клітини-нащадки виділені пунктиром. Сигнальний шлях mTORC1 підтримує потенціал самооновлення стовбурових клітин, які перебувають у зоні спокою. Під впливом паратиреоїдного гормон-спорідненого білка (PTHrP), що синтезується в зоні спокою, та білка Indian hedgehog (Ihh), котрий виробляється диференційованими гіпертрофованими хондроцитами, здійснюється регуляція процесів проліферації та диференціювання хондроцитів зони росту, в т. ч. стовбурових клітин у зоні спокою.

Зазначені дані відкривають нові перспективи в лікуванні ОА, даючи сміливі надії на можливість відмовитися від проведення реконструктивних оперативних втручань або відтермінувати їх за умови використання засобів, які сприяють регенерації суглобового хряща.

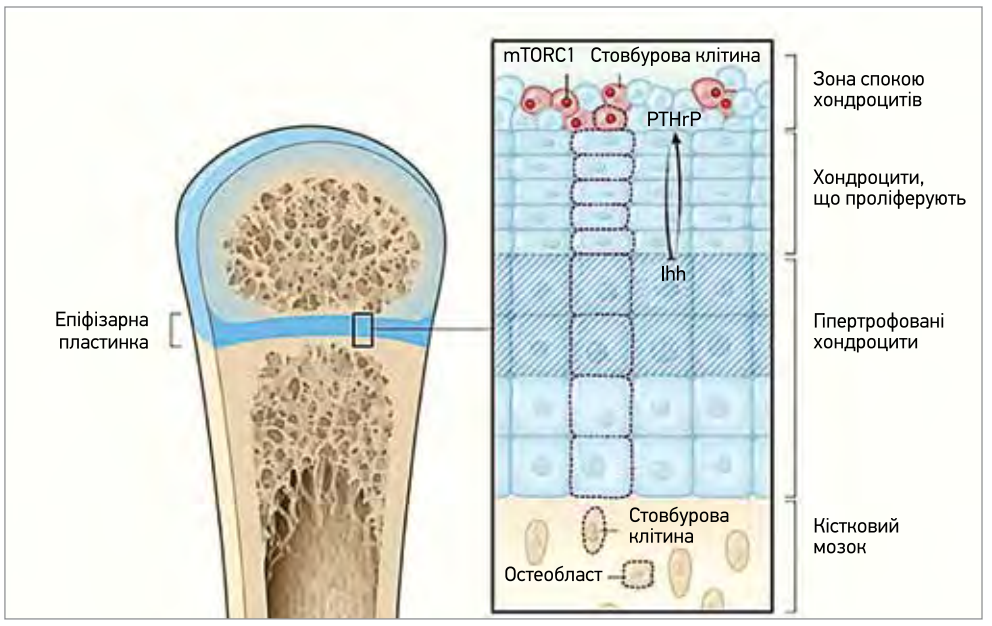


Рис. Особливості росту довгих кісток (за Wuelling M. et al., 2019)

Примітка: mTORC1 – комплекс мішені рапаміцину ссавців-1.

Засоби для прискорення регенерації суглобового хряща

Питання активізації регенераторного потенціалу хрящової тканини та цілеспрямованого впливу на патогенні медіатори сьогодні в центрі уваги багатьох дослідників (Li M. et al., 2017). Нині фармакотерапія ОА обмежена призначенням знеболювальних засобів та/або НПЗП, але переконливо доведено, що ці ліки не сповільнюють прогресування ОА й не протидіють каскаду патофізіологічних змін (D'Adamo S. et al., 2020).

Альтернативний підхід до лікування ОА полягає в призначенні речовин, які мають регенераторні властивості; їх тривалий прийом чинить протизапальну та прохондрогенну дію, запобігає деградації суглобового хряща, сприяє активації ендогенних стовбурових клітин.

Серед декількох терапевтичних стратегій, здатних уповільнити прогресування дегенеративних змін у суглобовому хрящі, особливу увагу приділяють D-глюкозаміну, його похідним (N-ацетил-D-глюкозаміну) та кверцетину (Li M. et al., 2017). Доведено, що моно- чи комбінована терапія глюкозаміном асоційована зі зниженням рівня інтерлейкін-1β-індукованої експресії мікро-РНК матриксної металопротеїнази (ММП)-3 та 13, агреканази-1 і 2, Jun-N-термінальної кінази, а також із модуляцією активності сигнального шляху NF-κB (D'Adamo S. et al., 2020). Кверцетин стимулює біогенез мітохондрій, а також надходження кисню, підвищує їхній мембранний потенціал, збільшує рівні аденозинтрифосфату, глутатіону й пероксидази глутатіону, знижує активність окислювального стресу, сприяючи поліпшенню функціональної активності хондроцитів (D'Adamo S. et al., 2020). Відносно недавно стало відомо, що цей поліфенол сприяє зростанню експресії фактора мітохондріальної транскрипції А, ядерних респіраторних чинників-1 і 2, коактиватора 1-α рецептора, що активується проліфератором пероксисом. Усе це забезпечує зниження інтенсивності окислювального стресу в ендоплазматичному ретикулумі, покращує виживаність хондроцитів і сприяє підтриманню оптимальних фізико-хімічних властивостей хряща (D'Adamo S. et al., 2020).

Установлено, що введення глюкозаміну в культуру мезенхімальних стовбурових клітин людини асоціюється з посиленням синтезу протеогліканів, активацією експресії специфічних генів, відповідальних за диференціювання хондроцитів, що сприяє посиленню регенерації хрящової тканини (Agrawal P. et al., 2018). В іншій експериментальній роботі підтверджено збільшення експресії гена хрящового матриксу в хондроцитах на тлі застосування глюкозаміну; зазначений факт учені розцінили як прояв хондропротекторної активності препарату (Derfoul A. et al., 2007).

Кверцетин впливає на патогенетичні механізми розвитку ОА, знижуючи рівень фактора некрозу пухлини, інтерлейкіну 1β та 17, моноцитарного хемотаксичного білка-1 (D'Adamo S. et al., 2020). Монотерапія кверцетином експериментальних тварин із колаген-індукованим артритом сприяла зниженню активності запального процесу в суглобах й асоціювалася з максимальним рівнем артропротекції порівняно з уведенням плацебо, метотрексату (Haleagrahara N. et al., 2017). Інші дослідники констатували здатність кверцетину активувати регуляцію супероксиддисмутази, тканинного інгібітора ММП-1, зменшувати рівень ММП-13 й активність окислювального стресу, сприяти зниженню дегенеративних змін при ОА (Wei B. et al., 2019). N. Haleagrahara та співавт. (2017) вважають, що кверцетин є альтернативним й ефективним препаратом для лікування ОА.

Глюквамін – оптимальний вибір для підтримання процесів регенерації хряща

Оптимальна комбінація D-глюкозаміну гідрохлориду, N-ацетил-D-глюкозаміну, кверцетину міститься у вітчизняному продукті, широко відомому під торговою назвою Глюквамін (виробник – ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»); усі його складові активно беруть участь у формуванні та відновленні суглобового хряща, запобігають деградації та захищають від ушкоджень при механічному й фізичному навантаженні. Активні компоненти Глюкваміну (125 мг D-глюкозаміну, 125 мг N-ацетил-D-глюкозаміну, 8 мг кверцетину) складають єдине злагоджене тріо та можуть сприяти зменшенню інтенсивності запального процесу при ОА, уповільненню руйнування й частковому відновленню суглобового хряща, поліпшенню рухливості уражених суглобів. Достовірними ефектами компонентів Глюкваміну є протизапальний і хондропротекторний, а також активація ендогенних стовбурових клітин; додаткова перевага компонентів Глюкваміну – можливість зниження частоти прийому та дози НПЗП / знеболювальних засобів, що дає змогу зменшити ймовірність розвитку НПЗП-асоційованих побічних дій, а також запобігти метаболічному руйнуванню хряща. Висока якість й економічна доступність характеризують Глюквамін як продукт, що може застосовуватися для підтримання регенеративних процесів у суглобовому хрящі.

Нормалізація маси тіла, оптимальна фізична активність, зміцнення навколосуглобових м'язів, аеробні вправи в умовах низького фізичного навантаження (плавання) є базовими рекомендаціями щодо збереження здоров'я суглобів у хворих на ОА (Jorge P. et al., 2019). Обґрунтованим при ОА також є включення до раціону нутрицевтика Глюквамін, компоненти котрого можуть допомогти не лише зменшити больовий синдром, поліпшити функціональну активність уражених суглобів, мінімізувати негативні наслідки прийому НПЗП, а й домогтися часткового відновлення суглобового хряща.

Підготувала ***Тетяна Можина***

О.М. Радченко, д.м.н., професор, завідувачка кафедри внутрішньої медицини № 2,
О.О. Зімба, к.м.н., Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Системні васкуліти в сучасних умовах: гетерогенність і потреба в діагностичній настороженості

О.М. Радченко

Досить підступною патологією в практиці сімейного лікаря та терапевта є запальне ураження судин – васкуліт. Це передусім зумовлено тим, що судини є в кожному органі та тканині, складаючи подеколи досить непросту систему циркуляції із судинами різного калібру, котрі першими реагують з усіма речовинами крові.

Украй важливо те, що судини активно можуть змінювати свій просвіт (вазоспазм/констрикція та вазорелаксація/дилатація) та свою проникність. За сучасними уявленнями, вистилку судин (ендотелій) можна вважати найбільшим ендокринним органом, маса якого в дорослої людини досягає 2 кг. Ендотелій виробляє речовини адгезії клітин, регулює плинність та зсідання крові, тканинне дихання і транспорт кисню, артеріальний тиск, скоротливу здатність серця, фільтрацію в нирках та печінці, мозкову діяльність, імунний захист й усі обмінні процеси.

Васкуліти – гетерогенна група хвороб, основними морфологічними проявами яких є запалення та некроз судинної стінки з ішемічними змінами в органах і тканинах. Захворюваність на окремі види системних васкулітів (СВ) дуже різниться і залежить від етнічних, расових, географічних, екологічних, вікових, гендерних та інших особливостей. Частота СВ перевищує 100 нових випадків на 1 млн населення, проте справжня їхня розповсюдженість є значно вищою [1]. Системність ураження, величезна кількість клінічних масок і недостатня настороженість лікарів зумовлюють складність своєчасної діагностики СВ, що може бути причиною встановлення правильного діагнозу лише на пізніх стадіях хвороби, а в певних випадках – навіть під час секційного дослідження.

Особливого значення проблема СВ набуває у зв'язку з пандемією COVID-19. На думку академіка НАН України С.В. Комісаренка, майже в третини тяжкохворих на COVID-19 з'являється системне запалення ендотелію судин, що зумовлює прискорене неконтрольоване зсідання крові у всіх кровоносних судинах і спричиняє ураження різних органів та систем із вкрай різноманітною симптоматикою [2, 3]. Це зумовлює актуальність і доцільність оновлення відомостей про СВ.

Історія вивчення СВ відносно невелика та налічує лише понад 200 років. Учення про васкуліти бере свій початок із другої половини XIX століття, коли один за іншим описувалися різні клінічні форми СВ (емпіричний період), оскільки до того часу відома судинна патологія була представлена переважно люетичним аортитом – проявом третинного періоду сифілісу. Adolf Kussmaul і Rudolf Maier у 70-х роках XIX століття вперше детально описали системний некротизуючий васкуліт і власні спостереження вузликового поліартеріїту; запропонували термін periarteritis nodosa; дослідили патоморфологічні зміни та зазначили відмінності від сифілітичного ураження артерій. Поступово була описана більшість СВ, частина з яких називається досі іменами перших дослідників: пурпура Шенлейна-Геноха (Schonlein J., 1837; Henoch E., 1874); артеріїт Такаясу (Savory W., 1856; Takayasu M., 1908); хвороба Бюргера (Von Winivarter F., 1879; Buerger L., 1908); хвороба Хортона (Horton B., 1932); гранульоматоз Вегенера (Klinger H., 1931; Wegener F., 1936); мікроскопічний поліангіїт (Davson J. et al., 1948).

У другій половині XX століття почалося створення номенклатури, класифікацій, а також виокремлення діагностичних критеріїв СВ (синдромологічний період), був частково розшифрований імунопатогенез цих хвороб та описані нові клінічні форми СВ – синдром Чарга-Стросса (Churg J., Strauss L., 1951) і хвороба Кавасакі (Kawasaki T., 1967). Саме хвороба Кавасакі описана зараз як прояв інфекції COVID-19 у дітей [4].

Важливою науковою подією, що започаткувала патогенетичний період історії вивчення СВ, стало відкриття антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл (АНЦА) та встановлення їхньої патогенетичної ролі в розвитку гранульоматозу з поліангіїтом, мікроскопічного поліангіїту, еозинофільного гранульоматозу з поліангіїтом [5]. Сучасний етіологічний етап дослідження продовжує вирішувати питання етіології, механізмів розвитку та прогресування СВ, аби досягти контролю над їхнім перебігом і симптомами. Особливу увагу вчених привертає дослідження впливу ксенобіотиків у рамках гіпотези, вперше запропонованої в 1977 році львівським академіком НАН України Д.Д. Зербіно [6].

Класифікація СВ

Оскільки вчення про СВ є відносно молодим напрямом медичної науки, цілком зрозуміло, що й у класифікації, й у номенклатурі ще немає остаточного погодження. Включення СВ до рубрики «Хвороби артерій, артеріол і капілярів» було головним досягненням МКХ-9 (1975), оскільки підкреслювало, що СВ не є звичайними хворобами сполучної тканини, а мають нозологічну самостійність і належать до окремого розділу медичної науки – ангіології. Проте під час створення МКХ-10 (1995) класичні СВ (вузликовий поліартеріїт, синдром Чарга-Стросса, хвороба Кавасакі) знову були віднесені до системних хвороб сполучної тканини, тоді як гранульоматоз Вегенера, хвороба Такаясу та гігантоклітинний артеріїт – до групи «Інших некротизуючих васкулопатій», а хвороба Бехчета – до «Інших системних уражень сполучної тканини». Саме тому науковцям ще слід дійти до спільної думки. Сучасна номенклатура васкулітів та їх визначення, рекомендовані до використання погоджувальною конференцією (Chapell Hill, USA, 2012), наведені в таблицях 1, 2 [7].

Клініка

У зв'язку з тим, що СВ – це гетерогенна група уражень будь-яких судин, клінічні їхні прояви завжди багатоморфні, системні та значно залежать як від калібру уражених судин та їхніх локалізації, так і від ступеня активності запалення й імунної реактивності (табл. 3).

Класифікаційні критерії СВ судин великого калібру (артеріїту Такаясу та гігантоклітинного артеріїту) дають змогу діагностувати хвороби з досить високими чутливістю та специфічністю (табл. 4). Допоміжну інформацію може мати виявлення в пацієнта будь-якої комбінації таких синдромів: загальнозапальні реакції, ураження гілок дуги аорти, стеноз низхідної грудної аорти / псевдокоарктаційний синдром, вазоренальна гіпертензія, хронічна абдомінальна ішемія, ураження біфуркації черевної аорти, коронарний синдром, недостатність аортального клапана, ураження легеневої артерії, аневризма аорти [8]. Цілком зрозуміло, що варіантів поєднання зазначених 10 синдромів може бути величезна кількість, тому завжди за умови поєднання декількох синдромів ураження судинного русла слід виключати артеріїт Такаясу. Наприклад, найчастіша комбінація патологічних синдромів в інтерністиці (коронарний синдром, хронічна абдомінальна ішемія та вазоренальна гіпертензія) помилково можуть розглядатися виключно як прояви атеросклеротичного ураження з відповідними помилками в лікуванні.

Клінічні та лабораторні ознаки гігантоклітинного артеріїту можна розподілити на часті, що зустрічаються в 30-80% пацієнтів, менш поширені (близько 20%) та такі, що виявляються рідко (до 5%). До частих ознак належать головний біль, чутливість під час пальпації шкіри голови, патологічні зміни скроневої артерії при огляді та пальпації, симптом «переміжної кульгавості» нижньої щелепи, ревматична поліміалгія, виснаження, нормоцитарна нормохромна анемія та лабораторні інтенсивні гострофазові реакції (збільшення ШОЕ; підвищення рівнів С-реактивного протеїну й інтерлейкіну-6, тромбоцитоз). Менш часто в пацієнтів можна діагностувати очні симптоми, дисфагію, респіраторні симптоми (сухий малопродуктивний кашель), симптом переміжної кульгавості в кінцівках, відсутність або асиметрію пульсу на променевих артеріях, асиметричні показники артеріального тиску [9].

До васкулітів судин середнього калібру належать вузликовий поліартеріїт і хвороба Кавасакі (табл. 5). Остаточно їхні причини не встановлені: обговорюються і генетична схильність, і зміна імунітету внаслідок зовнішніх/внутрішніх впливів. Одним із вагомих наслідків хвороби Кавасакі може бути утворення аневризм у судинах (коронарних, церебральних), що часто спричиняє летальні наслідки.

До групи СВ судин дрібного калібру, що асоційовані з АНЦА (АНЦА-асоційовані васкуліти), належать гранульоматоз із поліангіїтом (Вегенера), еозинофільний гранульоматоз із поліангіїтом (Чарга-Стросса) та мікроскопічний поліангіїт (табл. 6). Доцільність об'єднання їх в одну групу пояснюється наявністю спільних ознак: а) переважне ураження судин мікроциркуляторного русла; б) ключова роль АНЦА в патогенезі та діагностиці; в) наявність легенево-ниркового синдрому (основного в клінічній картині). Гранульоматозу

Таблиця 1. **Номенклатура васкулітів, рекомендована погоджувальною конференцією (Chapell Hill, USA, 2012) [7]**

1. Васкуліт судин великого калібру
- 1.1. Артеріїт Такаясу
- 1.2. Гігантоклітинний артеріїт

2. Васкуліт судин середнього калібру
- 2.1. Вузликовий поліартеріїт
- 2.2. Хвороба Кавасакі

3. Васкуліт судин дрібного калібру
- 3.1. Васкуліти, асоційовані з АНЦА
  - 3.1.1. Мікроскопічний поліангіїт
  - 3.1.2. Гранульоматоз із поліангіїтом (гранульоматоз Вегенера)
  - 3.1.3. Еозинофільний гранульоматоз із поліангіїтом (синдром Чарга-Стросса)
- 3.2. Імунокомплексні васкуліти
  - 3.2.1. Анти-БМК хвороба, асоційована з наявністю антитіл до гломерулярної базальної мембрани
  - 3.2.2. Кріоглобулінемічний васкуліт
  - 3.2.3. IgA-васкуліт (пурпура Шенлейна-Геноха)
  - 3.2.4. Гіпокомплементемічний уртикарний васкуліт

4. Васкуліт судин різного калібру
- 4.1. Хвороба Бехчета
- 4.2. Синдром Когана

5. Васкуліт судин одного органа
- 5.2. Шкірний лейкоцитокластичний ангіїт
- 5.3. Шкірний васкуліт
- 5.4. Первинний васкуліт центральної нервової системи
- 5.5. Ізольований аортит
- 5.6. Інші

6. Васкуліт, асоційований із системними хворобами
- 6.3. Люпус-васкуліт
- 6.4. Ревматоїдний васкуліт
- 6.5. Васкуліт, асоційований із саркоїдозом
- 6.6. Інші

7. Васкуліт зі встановленою етіологією
- 7.1. Кріоглобулінемічний васкуліт, асоційований з вірусом гепатиту С
- 7.2. Васкуліт, асоційований з вірусом гепатиту В
- 7.3. Аортит, асоційований із сифілісом
- 7.4. Імунокомплексний васкуліт, асоційований з прийомом ліків
- 7.5. Медикаментозний васкуліт, асоційований з АНЦА
- 7.6. Васкуліт, асоційований з пухлинами (паранеопластичний васкуліт)
- 7.7. Інші

Таблиця 2. **Визначення васкулітів, рекомендовані погоджувальною конференцією (Chapell Hill, 2012) [7]**

Хвороба	Визначення й основна характеристика
Васкуліт судин великого калібру (аорта та її великі гілки, можливе залучення артерій різного калібру)	
Артеріїт Такаясу	Артеріїт гранульоматозного характеру з переважним ураженням аорти чи її великих гілок. Початок хвороби звичайно відбувається у віці до 50 років
Гігантоклітинний артеріїт	Артеріїт часто гранульоматозного характеру, при якому звичайно уражається аорта та/або її великі гілки, особливо сонні та вертебральні артерії. Типовим вважається залучення в патологічний процес скроневої артерії. Хвороба звичайно розпочинається у віці старше 50 років і поєднується з ревматичною поліміалгією
Васкуліт судин середнього калібру (головні вісцеральні артерії та їх гілки, можливе залучення артерій різного калібру; притаманно утворення аневризм і стенозів артерій)	
Вузликовий поліартеріїт	Некротизуючий васкуліт артерій середнього та дрібного калібру без гломерулонефриту чи васкуліту артеріол, капілярів, венул; не асоційований з АНЦА
Хвороба Кавасакі	Артеріїт, асоційований зі слизово-шкірним лімфонодулярним синдромом і переважним ураженням артерій середнього та дрібного калібру. Часто в патологічний процес залучаються коронарні артерії, можуть уражатися аорта й інші артерії крупного калібру. Звичайно зустрічається в дитячому віці
Васкуліт судин дрібного калібру (дрібні паренхіматозні артерії, артеріоли, капіляри та венули, можливе залучення артерій і вен середнього калібру)	
Васкуліт, асоційований з АНЦА	Некротизуючий васкуліт з невеликою кількістю або відсутністю імунних депозитів, з переважним ураженням судин дрібного калібру, асоційований з АНЦА до мієлопероксидази (МПО) чи протеїнази-3 (ПРЗ), які можуть виявлятися не у всіх пацієнтів. Залежно від наявності чи відсутності АНЦА позначаються як МПО-АНЦА, ПРЗ-АНЦА, АНЦА-негативні
Мікроскопічний поліангіїт	Некротизуючий васкуліт з наявністю/відсутністю імунних депозитів і переважним ураженням дрібних судин, рідше - середнього калібру. Характерною ознакою є гломерулонефрит; часто зустрічається легеневий капілярит. Гранульоматозне запалення відсутнє
Гранульоматоз із поліангіїтом (Вегенера)	Некротизуюче гранульоматозне запалення із залученням верхніх і нижніх дихальних шляхів та некротизуючий васкуліт з переважним ураженням судин дрібного й середнього калібру. Характерною ознакою є гломерулонефрит
Еозинофільний гранульоматоз із поліангіїтом	Синдром Чарга-Стросса - еозинофільне та некротизуюче гранульоматозне запалення із частим залученням дихальних шляхів і судин дрібного / середнього калібру, асоційований із бронхіальною астмою та еозинофілією
Імунокомплексний васкуліт	Васкуліт з відкладанням у стінках судин депозитів з імуноглобуліну та/або комплементу з переважним ураженням дрібних судин. Часто зустрічається гломерулонефрит
Анти-БМК хвороба	БМК-базальна мембрана клубочків. Це васкуліт з ураженням гломерулярних та/або легеневих капілярів унаслідок утворення аутоантитіл проти базальної мембрани. Клінічними проявами є геморагічний альвеоліт і некротизуючий гломерулонефрит
Кріоглобулінемічний васкуліт	Васкуліт з відкладанням у стінках судин дрібного калібру імунних депозитів, асоційований з наявністю кріоглобулінів у крові. До патологічного процесу часто залучені шкіра, ниркові клубочки та периферійна нервова система
IgA-васкуліт (Шейнлейна-Геноха)	Васкуліт з відкладанням у стінках судин дрібного калібру імунних депозитів, що складаються переважно з IgA. До патологічного процесу часто залучені шкіра, шлунково-кишковий тракт і суглоби. Можливий гломерулонефрит, який не відрізняється від IgA нефропатії
Гіпокомплементемічний уртикарний васкуліт	Васкуліт судин дрібного калібру, що супроводжується кропив'янкою і гіпокомплементемією, асоційований з анти-C1q антитілами. Клінічними проявами є гломерулонефрит, артрит, хронічне обструктивне захворювання легень, ураження очей
Васкуліт судин різного калібру (дрібний, середній, великий) і типу (артерії, вени, капіляри)	
Хвороба Бехчета	Васкуліт у пацієнтів із хворобою Бехчета. В патологічний процес залучаються як артерії, так і вени. Клініка характеризується рецидивними оральними та/або генітальними афтозними виразками в поєднанні з ураженням шкіри, суглобів, шлунково-кишкового тракту й центральної нервової системи; можуть спостерігатися тромбоз і артеріальні аневризми.
Синдром Когана	Васкуліт у пацієнтів із синдромом Когана, що проявляється запальним ураженням очей (інтерстиціальний кератит, увеїт, епісклерит), змінами органа слуху (сенсорно-невральна глухота); характеризується ураженням артерій дрібного, середнього та великого калібру; аортитом; формуванням аневризм аорти; вальвулітом аортального й мітрального клапанів
Інші форми васкулітів	
Васкуліт з ураженням одного органа	Васкуліт з ізольованим ураженням артерій / вен різного калібру одного органа. Орган і тип судин можуть бути включені до назви васкуліту (шкірний лейкоцитокластичний васкуліт; тестикулярний артеріїт; васкуліт центральної нервової системи; ізольований аортит). Деколи васкуліт з ураженням одного органа перетворюється на СВ (наприклад, шкірний артеріїт може трансформуватися в системний вузликовий поліартеріїт)
Асоційований із системними хворобами	Вторинний васкуліт, асоційований із системними хворобами. В назві васкуліту необхідно використовувати означення, що вказує на наявність системної хвороби (ревматоїдний васкуліт, люпус-нефрит)
Васкуліт з відомою етіологією	Васкуліт з відомою причиною його виникнення; в назві використовується означення, що вказує на етіологію (гідралазин-асоційований мікроскопічний поліангіїт, гепатит В-вірус-асоційований васкуліт, гепатит С-вірус-асоційований кріоглобулінемічний васкуліт)

Таблиця 3. **Типові клінічні прояви системних васкулітів залежно від калібру уражених судин**

Васкуліти судин великого калібру	Васкуліти судин середнього калібру	Васкуліти судин дрібного калібру
Переміжна кульгавість у кінцівках	Шкірні вузлики	Пурпура
Асиметрія артеріального тиску	Виразки	Везикулобульозні ураження
Відсутність пульсу	Сітчасте ліведо	Кропив'янка
Шуми над артеріями	Гангрена пальців	Гломерулонефрит
Дилатація аорти	Геморагічний альвеоліт	Піднігтьові крововиливи
Поліневрит	Мікроаневризми	Склерит/епісклерит/увеїт

Таблиця 4. **Класифікаційні критерії васкулітів великого калібру [7]**

Артеріїт Такаясу	
1	Вік <40 років
2	Переміжна кульгавість у кінцівках
3	Ослаблення пульсу на плечовій артерії
4	Різниця АТ >10 мм рт. ст.
5	Шум на підключичних артеріях або черевній аорті
6	Зміни при ангіографії
Наявність трьох або більше ознак свідчить про артеріїт Такаясу із чутливістю 90% і специфічністю 97%	
Гігантоклітинний артеріїт	
1	Вік початку хвороби >50 років
2	«Новий» головний біль
3	Патологічні зміни з боку скроневих артерій
4	Збільшення ШОЕ >50 мм/год
5	Позитивні результати біопсії скроневих артерій: васкуліт з переважною інфільтрацією мононуклеарними клітинами чи гранульоматозне запалення, звичайно з гігантськими багатоядерними клітинами
Діагноз вважається достовірним за наявності не менше трьох будь-яких критеріїв із чутливістю 93,5% і специфічністю 91,2%	

з поліангіїтом (Вегенера) притаманна наявність антитіл до ПРЗ у 80-90% пацієнтів, а в 10% – антитіл до МПО. Дві інші форми АНЦА-асоційованих васкулітів (еозинофільний гранульоматоз із поліангіїтом і мікроскопічний поліангіїт) характеризуються присутністю антитіл до МПО (50-70 та 70% відповідно).

Під час установлення діагнозу АНЦА-асоційованого васкуліту насамперед слід проводити диференційну діагностику з іншим імунокомплексним васкулітом судин дрібного калібру – анти-БМК хворобою (БМК-базальна мембрана клубочків), у клінічній картині якої домінує аналогічний легенево-нирковий синдром. Ключовим моментом стає визначення антитіл до гломерулярної базальної мембрани, наявність яких є діагностичним маркером анти-БМК хвороби й дає змогу виключити АНЦА-асоційовані васкуліти. Також до імунокомплексних васкулітів, окрім анти-БМК хвороби, належать кріоглобулінемічний васкуліт, IgA-васкуліт (Шенлейна-Геноха), гіпокомплементемічний уртикарний васкуліт.

Васкуліти та COVID-19

Особливої гостроти проблема СВ набуває під час епідемії COVID-19, оскільки ураження судин як системна реакція на вірусну інфекцію є досить частими [11]; вони описані майже в третини тяжкохворих пацієнтів [2, 3], хоча часто не розглядаються як самостійне ускладнення чи прояв. Уже немає сумнівів, що інфекція COVID-19 супроводжується розвитком СВ, оскільки практично в усіх органах під час біопсії було виявлено множинні мікросудинні тромбози в артеріях й артеріолах, венах, венулах і капілярах, що розцінюють як наслідок лімфоцитарного ендотеліїту й апоптозу. Ймовірно, саме цитокіновий шторм (викид), притаманний тяжким формам COVID-19, і зумовлює системне ураження ендотеліоцитів, які першими стикаються з надлишком цитокінів у крові. Важливо, що вірусні ураження судин виявляються навіть за відсутності безпосереднього проникнення вірусу в клітини ендотелію внаслідок запуску каскаду реакцій запалення й апоптозу [12], суттєвих метаболічних змін, надмірного окисного стресу, гіперпродукції хемокінів, цитокінів та інших ендотоксинів.

На сьогодні в науковій літературі описано 72 випадки СВ унаслідок COVID-19, які проявлялися ішемічно-некротичними змінами в кінцівках/пальцях, нервовій системі, кишках, сітківці ока, висипаннями на шкірі, а також інфарктами міокарда й інфарктами / інсультами мозку [11]. У двох пацієнтів описаний лейкоцитокластичний васкуліт. Лімфоцитарний васкуліт, який проявляється ураженнями шкіри пальців, стоп, частіше спостерігався в дітей і підлітків; біопсія в цих випадках показала наявність дерматиту та судинної дегенерації базального епідермального шару, а запальний інфільтрат містив зрілі Т-лімфоцити з перевагою хелперів [13].

Найчастішим проявом COVID-19 вважається синдром, схожий на хворобу Кавасакі (Kavasaki-like syndrome), який з'являється внаслідок надмірної Т- і В-імунної відповіді на вірусну інфекцію на тлі зменшення загальної кількості лімфоцитів і зростання моноцитів, що секретують цитотоксичні цитокіни й можуть спричиняти т. зв. цитокіновий шторм. Науковці вважають, що він з'являється через стимуляцію генів інтерферонів, яка запускається дією аспірину та довенного введення імуноглобулінів, однак цей механізм не може пояснити усіх описаних випадків. Синдром, схожий на хворобу Кавасакі, є класичним проявом токсичного шоку з мультисистемним запаленням; переважно зустрічається в дитячому чи підлітковому віці [4, 14], хоча описаний випадок хвороби Кавасакі й у дорослого пацієнта східноазійського походження, в котрого вона проявлялася утворенням коронарних аневризм [15].

Загальні принципи лікування системних васкулітів

Лікування СВ є тривалим процесом, який має здійснюватися під наглядом не лише лікаря загальної практики – сімейної медицини чи терапевта, а й ревматолога. Хворі на уперше виявлений СВ або в його активній фазі підлягають стаціонарному лікуванню в спеціалізованих ревматологічних відділеннях, а під час ремісії лікуються та спостерігаються амбулаторно. Протоколи лікування регламентуються наказом Міністерства охорони здоров'я України № 676 від 12.10.2006 зі змінами та доповненнями, внесеними наказом Міністерства охорони здоров'я України № 263 від 11.04.2014. Основним принципом лікування є пригнічення системної імунної відповіді та надмірного запалення (табл. 7).

Імуносупресивна терапія з використанням глюкокортикоїдів є основним методом лікування гігантоклітинного артеріїту, артеріїту Такаясу, еозинофільного гранульоматозу з поліангіїтом Чарга-Стросса. Швидкий ефект від застосування глюкокортикоїдів можна розглядати як певну діагностичну ознаку гігантоклітинного артеріїту. Глюкокортикоїди у вигляді монотерапії не використовують для лікування гранульоматозу з поліангіїтом (Вегенера), мікроскопічного поліангіїту, вузликового поліартеріїту. Цитостатична

Продовження на стор. 30.

О.М. Радченко, д.м.н., професор, завідувачка кафедри внутрішньої медицини № 2, **О.О. Зімба**, к.м.н., Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Системні васкуліти в сучасних умовах: гетерогенність і потреба в діагностичній настороженості

Продовження. Початок на стор. 28.

Таблиця 5. **Класифікаційні критерії артеріїтів судин середнього калібру [7]**

Вузликовий поліартеріїт (Американська колегія ревматологів, 1990)	
1	Зменшення маси тіла на >4 кг
2	Сітчасте ліведо
3	Біль у яєчках при пальпації
4	Біль у м'язах нижніх кінцівок при пальпації
5	Мононеврит, множинна моно- чи поліневропатія
6	Діастолічний артеріальний тиск >90 мм рт. ст.
7	Підвищення рівня креатиніну в сироватці крові
8	Інфікування вірусом гепатиту В
9	Ангіографічні зміни: аневризми чи оклюзії вісцеральних артерій
10	Біопсія артерій
Діагноз вважається достовірним за наявності не менше трьох будь-яких критеріїв із чутливістю 82,2% і специфічністю 86,6%	
Хвороба Кавасакі	
1	Двобічна кон'юнктивальна ін'єкція
2	Зміни на губах або в порожнині рота («малиновий / полуничний» язик, еритема чи тріщини на губах, ін'єкованість слизової порожнини рота і глотки)
3	Поліморфна екзантема на тулубі без пухирців або кірочок
4	Гостра негнійна шийна лімфаденопатія (діаметр лімфатичного вузла >1,5 см)
5	Зміни на кінцівках (еритема долонь / стоп, щільний набряк кистей / стоп на 3-5-й день хвороби, лущення шкіри на кінчиках пальців на 2-3-му тижні)
Для постановки діагнозу синдрому Кавасакі необхідна наявність гарячки тривалістю понад 5 днів і будь-яких чотирьох критеріїв	

Таблиця 6. **Диференційна діагностика між АНЦА-асоційованими васкулітами [10]**

	Гранульоматоз із поліангіїтом	Мікроскопічний поліангіїт	Еозинофільний гранульоматоз із поліангіїтом
ЛОР-органи	Виразково-некротичний риніт із гнійно-геморагічними виділеннями; синусити, перфорація носової перетинки, деформація носа; стеноз гортані	Ураження ЛОР-органів не є характерним!	Поліпи носа; алергічний риніт
Легені	Інфільтрати, що схильні до розпаду й утворення каверн; ерозивні легеневі кровотечі	Геморагічний альвеоліт	Бронхіальна астма: мігруючі легеневі еозинофільні інфільтрати
Нирки	Некротизуючий гломерулонефрит	Некротизуючий гломерулонефрит	Некротизуючий гломерулонефрит

Таблиця 7. **Основні принципи лікування системних васкулітів**

- пригнічення системної імунної відповіді та надмірного запалення (імуносупресори і цитостатики, амінохінолінові препарати);
- зменшення активності запалення (глюкокортикоїди та нестероїдні протизапальні препарати);
- антиагреганти й антикоагулянти для запобігання тромбозам;
- прицільне пригнічення імунних реакцій моноклональними антитілами;
- симптоматичне та допоміжне лікування

терапія (циклофосфамід, метотрексат) є препаратами вибору при гранульоматозі з поліангіїтом (Вегенера), мікроскопічному поліангіїті, вузликовому поліартеріїті в комбінації з глюкокортикоїдами.

Екстракорпоральні методи лікування (плазмаферез) включають до комбінованої терапії гострого прогресуючого перебігу СВ, що переважно асоціюється з ураженням нирок (гломерулонефрит).

Моноклональні антитіла до пре-В і В-лімфоцитів (ритуксимаб) офіційно рекомендовані Європейською протиревматичною лігою для лікування АНЦА-асоційованих васкулітів: гранульоматозу з поліангіїтом (Вегенера), еозинофільного гранульоматозу з поліангіїтом (Чарга-Стросса) та мікроскопічного поліангіїту.

Антиагреганти (ацетилсаліцилова кислота) застосовуються для профілактики тромботичних ускладнень у невеликих стандартних дозах, зокрема 75-150 мг/добу при артеріїті Такаясу та гігантоклітинному артеріїті.

Хірургічне лікування на великих артеріях і судинах середнього калібру застосовується у випадках, коли ураження є локальними. Так, близько 70% пацієнтів з артеріїтом Такаясу потребують артеріальної реконструкції та шунтування (після ангіопластики та стентування більш висока частота рестенозування).

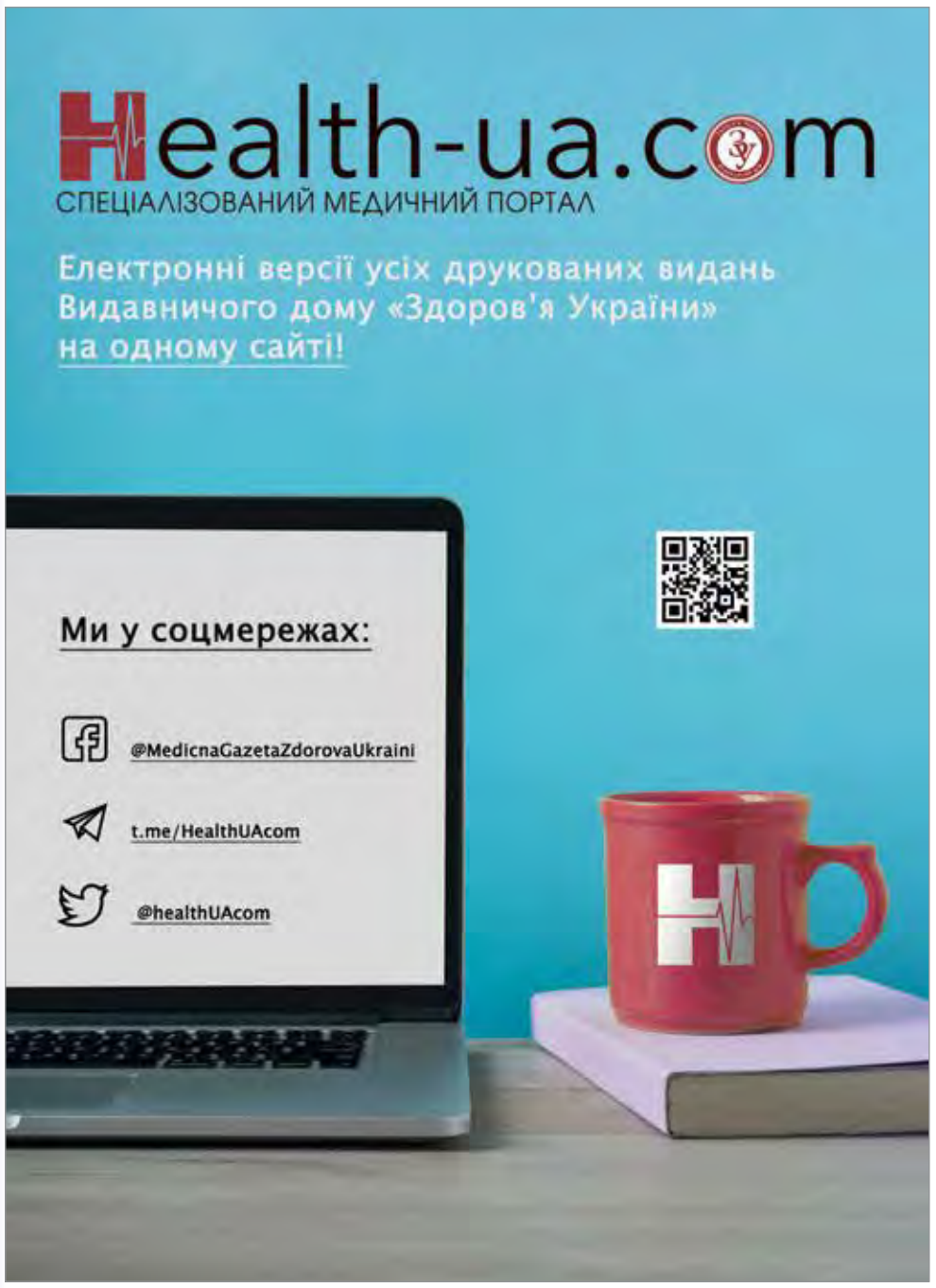
Практично завжди СВ потребують активного симптоматичного лікування для зменшення проявів артеріальної гіпертензії, поліневритів, хронічної ниркової недостатності, артритів тощо.

Допоміжне значення в лікуванні мають вітаміни й інші засоби, які зменшують проникність та ламкість капілярів, ангіопротектори, противірусні препарати при виявленні маркерів активної реплікації вірусів гепатитів В і С.

Висновки

СВ є гетерогенною групою уражень судин різного калібру та різноманітної локалізації, про які завжди слід пам'ятати під час обстеження мультисиндромних пацієнтів; у сучасних умовах вони можуть бути проявами тяжкого перебігу COVID-19 (частіше в молодих пацієнтів); за умов підозри на СВ особливу увагу слід звертати на специфічну імунну діагностику; кожного пацієнта із СВ необхідно націлювати на тривалу терапію.

Список літератури знаходиться в редакції.



ПАМ'ЯТЬ

Прощальное слово о Юрии Виленском

28 августа 2020 года ушел из жизни мастер слова, врач, талантливый человек Юрий Григорьевич Виленский.

Писать о покинувшем нас светлом Друге мне оправданно и легко, но в то же время горько и трудно.

Оправданно потому, что знал Юрия много лет – еще с той поры, когда он был студентом медицинского института. Вместе с другими одаренными юношами он увлеченно создавал в институте легендарную газету «Крокодил в халате».

Легко, потому что он всегда был моим единомышленником: наши взгляды на события прошлого и настоящего совпадали. И главное, он был моим соавтором по многим публикациям, человеком талантливым и необыкновенно скромным.

А горько и трудно, поскольку мучительно тяжело осознавать, что больше никогда не поговорю с ним, не обниму, не поддержу его новые планы, его будущие публикации…

Слова А.П. Чехова о том, что «занятия медицинскими науками имели серьезное влияние» на его литературную деятельность, вполне могут пояснить и феномен Юрия Виленского. Юрий Григорьевич создал ряд портретов и зарисовок, посвященных таким ярким талантам, как всемирно известные хирурги Николай Амосов, Андрей Ромоданов, Александр Шалимов, Александр Возианов и другие. Он рассказывал о новейших открытиях отечественных медиков, об их буднях и праздниках. Особой темой стали события вокруг Чернобыля, важное участие в них киевских врачей. Из статей и заметок Ю. Виленского можно составить своеобразную хронику событий в украинской медицине советского и постсоветского времени. Виленский – выдающийся эссеист, член Национального союза журналистов Украины, историк медицины, автор многочисленных публикаций, посвященных людям, составившим славу отечественной медицинской науки, лауреат премии НАМН Украины за цикл историко-медицинских исследований.

Освоив малые литературные формы, Юрий Григорьевич берется за монументальные полотна: из-под его пера выходят книги «Доктор Булгаков», «Виктор Некрасов: портрет жизни», «Огонь на себя», «Детский хирург Николай Ситковский», учебник «Основи медичної етики», монография «Доторк до полум'я» (в соавторстве), «Степан Руданський – лікар і поет» (в соавторстве)… В свое время особое внимание читающей медицинской публики привлекло его предисловие к мемуарному труду Николая Михайловича Амосова «Голоса времен».

Юрий Григорьевич – автор десяти документально-художественных книг. Некоторые из литературных трудов Виленского сразу же стали раритетными, как, к примеру, книга «Доктор Булгаков». Она уникальна чрезвычайно интересным эксклюзивным материалом, фактажом, который опубликован впервые. Это документальное произведение читается как захватывающий приключенческий роман. И Юрий Григорьевич от издания к изданию постоянно дорабатывал эту книгу.

Он был человеком исключительно порядочным, с твердо устоявшимися принципами служения Богу, Добру и Правде. Этим принципам врач и выдающийся киевский литератор Юрий Виленский оставался верным всегда, до последнего своего часа. Он прожил сложную жизнь с трагическими поворотами, временами впадал в неверие, но всегда оставался преданным своему призванию – служить людям не только врачебным искусством, но и литературным – вдохновенным Словом!

Член редколлегии «Медичної газети «Здоров'я України», академик НАМН Украины, член-корреспондент НАН Украины, доктор медицинских наук, профессор Исаак Трахтенберг

С.І. Герасименко, д.м.н., професор, **М.В. Полулях**, д.м.н., професор, **А.М. Бабко**, д.м.н., **А.С. Герасименко**, к.м.н., **І.В. Гужевський**, к.м.н., ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ

Ортопедичне лікування хворих на ревматоїдний артрит

С.І. Герасименко

Ревматоїдний артрит (РА) на сучасному етапі розвитку медичної науки розглядається як загальне захворювання організму, в основі котрого лежить системна прогресивна дезорганізація сполучної тканини з вираженими місцевими та загальними автоімунними змінами; при цьому відбувається запально-деструктивне ураження суглобів, яке спричиняє порушення їхньої функції й анкілозування.

За тяжкістю ураження суглобів РА не має собі рівних серед інших захворювань опорно-рухової системи. Слід зазначити, що жінки хворіють у 4 рази частіше, ніж чоловіки; уражаються переважно особи працездатного віку. Поширеність РА серед дорослого населення в різних країнах коливається від 0,6 до 1,5%. У перші 5 років 60% хворих втрачають працездатність, у т. ч. вже під час первинного огляду визнаються інвалідами першої групи 9%, другої – 65% і тільки 20% – обмежено працездатними; причиною цьому є ураження опорно-рухового апарату.

Діагностика РА має певні труднощі, зумовлені насамперед відсутністю специфічних лабораторних тестів і багатогранністю клінічних варіантів проявів хвороби (особливо в початкових фазах її розвитку). Часто спостерігаються діагностичні помилки при моноартритному варіанті ураження.

До появи типових клінічних ознак РА у хворих визначається продромальний період, який характеризується погіршенням загального стану здоров'я (слабкість, млявість, утомлюваність, зниження апетиту, порушення сну, тахікардія, анемія). У переважної більшості хворих з'являлася ранкова скутість, яка тривала 1-2 год, а потім зникала. Відчуття скутості пов'язується зі зменшенням утворення вранці ендогенного гідрокортизону, з наявністю дезорганізувального проліферативного процесу в синовіальній тканині, а також із набряком, порушенням мікроциркуляції, що після активних рухів поліпшується, після чого це відчуття зникає.

Частіше РА з'являється як підгострий або первинно-хронічний моно- чи олігоартрит із поступовим залученням у патологічний процес інших суглобів. Значно рідше РА в дорослих з'являється від самого початку як гострий процес з ураженням усіх або більшості суглобів, коли хворий стає буквально прикутий до ліжка.

В уражених суглобах виникають синовіт і біль, який посилюється під час рухів. Суглоб при пальпації болючий, місцева температура зазвичай підвищена. Від наявності ексудату в порожнині та набряку навколосуглобових м'яких тканин суглоб збільшений, його контури дефігуровані, згладжені, капсула напружена, позитивний симптом флюктуації, а в колінному суглобі – позитивний симптом балотування надколінника. Водночас у 75% випадків виявляється симптом гіпералгезії при напруженні чотириголового м'яза й у фіксованому надколіннику. Від набряку та початку проліферації синовіального шару капсула стає потовщеною. Виникає рання гіпотрофія м'язів (особливо розгиначів біля уражених суглобів).

У 75% випадків захворювання на РА розпочинається з ураження п'ястково-фалангових і проксимальних міжфалангових суглобів.

Одночасне ураження симетричних суглобів з обох боків спостерігається в половини хворих, згодом цей відсоток збільшується. У зв'язку із запальним процесом у суглобі кінцівка набуває вимушеного (найчастіше – напівзігнутого) положення, при якому менше турбує біль. У колінному суглобі, наприклад, за наявності ексудату, що розтягує капсулу та зв'язки суглоба, при зниженні сили м'язів, виникає нестабільність.

Окрім характерних клінічних проявів та ознак РА спостерігаються рентгенологічні зміни в суглобах:

- рівномірний остеопороз, наявний у 100% хворих;
- порушення архітектоніки коротких кісток – 100% спостережень;
- зменшення субхондрального склерозу – 56%;
- «стертість» структури – 53%;
- втрата однорідності субхондрального склерозу – 46%;
- локальний остеопороз – 45%;
- розшарування субхондрального склерозу – 26%.

Біомеханічні обстеження хворих виявляють зниження активної функції уражених суглобів, порушення стабільності в них при навантаженні, зниження сили м'язів.

При лабораторному дослідженні на ранніх стадіях РА у 100% хворих спостерігається значне підвищення ШОЕ (від 20 до ≥40 мм/год), у 90% – високий рівень стрептолізину – 0 (>650 МО/мл) у сироватці крові, у 85% – слабопозитивна (1-2+) реакція на С-реактивний білок, у 30% – наявність ревматоїдного фактора.

При біохімічному обстеженні хворих у 100% випадків виявляється підвищення активності катаболічних ферментів (еластази, колагеназ, катепсину В) у крові.

При ультразвуковому обстеженні суглобів у всіх хворих спостерігаються потовщення синовіальної оболонки та наявність підвищеного кровообігу в ній.

Підсумовуючи ранні критерії діагностики РА, слід брати за основу насамперед такі дані обстеження хворого:

1) анамнез:
- фактори ризику – інфекція, спадковість;
- скарги – біль, скутість у суглобах, погіршення загального стану й апетиту, швидка втома, втрата ваги;
- розповсюдженість патологічного процесу на інші суглоби;

2) клініка:
- множинність ураження суглобів;
- симетричність ураження суглобів;
- первинність ураження п'ястково-фалангових і проксимальних міжфалангових суглобів кистей;
- ознаки гострого, підгострого чи хронічного синовіту: біль у суглобах, дефігурація суглобів, обмеження рухів, підвищення місцевої температури, напруження капсули суглоба, флюктуація;
- стадійність патологічного процесу в суглобах;
- хронічний прогресивний характер захворювання;
- симптом гіпералгезії за напруження чотириголового м'яза стегна при фіксованому надколіннику (за наявності синовіту колінного суглоба).

Діагностика пізніх стадій РА особливих ускладнень не спричиняє через наявність характерних деформацій, контрактур і анкілозів у суглобах і характерного анамнезу.

Ортопедичне лікування хворих на РА має свої принципові особливості. По-перше, воно має починатися з перших днів захворювання; по-друге, необхідна його безперервність на всіх стадіях патологічного процесу з огляду на індивідуальності хвороби та характер її перебігу.

Рішення щодо початку хірургічного лікування приймається разом із закріпленим лікарем-ревматологом з урахуванням супутньої медикаментозної терапії. Сучасні методи лікування із застосуванням препаратів, які модифікують захворювання, та біологічних препаратів істотно покращують якість життя пацієнтів і віддаляють терміни хірургічного втручання. Однак проведені дослідження показують, що хірургічні втручання на суглобах під час прийому зазначених лікарських засобів значно погіршують результати операції за рахунок збільшення відсотка гнійних післяопераційних ускладнень. Саме тому необхідно попереджати пацієнта про переривання курсу лікування модифікувальними препаратами за 2 тиж до та після операції, та за 3-4 тиж – біологічними препаратами.

Для клінічної оцінки стану хворих на РА ми користуємося клініко-рентгено-морфологічною класифікацією Є.Т. Скляренка та В.І. Стецули, котра повністю задовольняє ортопедів. Ця класифікація чітко характеризує процес, відображаючи динаміку патологічних змін у суглобах за стадіями та фазами:

I стадія – синовіт (гострий, підгострий, хронічний);
II стадія – продуктивно-деструктивний панартрит;
1-ша фаза – ексудативно-проліферативна;
2-га фаза – проліферативно-деструктивна;
3-тя фаза – деструктивно-склеротична;
III стадія – анкілозування;
1-ша фаза – фіброзний анкілоз;
2-га фаза – кістковий анкілоз.

Зважаючи на стадію захворювання, активність і характер перебігу патологічного процесу, функціональну недостатність суглобів і кінцівки загалом, а також вольові якості хворого та його психологічний стан, розроблено схеми комплексного ортопедичного лікування РА.

У гострому періоді I стадії та в 1-й фазі II стадії чи в період загострення з високою активністю (3 ступінь) процесу, вираженого больового синдрому, хибних установок у суглобах показано стаціонарне лікування, метою якого є досягнення стійкої ремісії, зняття больового синдрому, усунення хибних установок, запобігання розвитку контрактур при збереженні функції суглобів. У цьому періоді призначають антиревматоїдну медикаментозну терапію, протибольову та протизапальну фізіотерапію, проводять пункцію суглобів з евакуацією ексудату та введенням медикаментозних препаратів.

У разі гострих і підгострих синовітів із метою усунення хибних установок і створення спокою в суглобі застосовують іммобілізацію гіпсовими шинами у функціонально вигідному положенні, котру зберігають до зниження больового синдрому, але не більш ніж 5-7 діб, аби не спричинити тугорухомості в суглобі.

При покращенні загального стану, зниженні загальних і місцевих проявів активності процесу гіпсову іммобілізацію знімають, залишаючи її тільки на час сну, й розпочинають активну лікувальну фізкультуру з поступовим наростанням амплітуди та кількості рухів, а для запобігання гіпотрофії м'язів застосовують міостимуляцію, імпульсну гімнастику.

Якщо для хворих з I або II стадією захворювання проведене комплексне лікування було неефективним, а явища гострого чи підгострого артриту не зменшувалися, тоді рекомендували лікувально-профілактичну операцію – артроскопічну синовектомію з подальшим раннім відновним лікуванням. У післяопераційному періоді лікувальна фізкультура в оперованому суглобі розпочиналася з 3-5-го дня на тлі протибольової дедистрофічної терапії. Після зняття швів амплітуда активних рухів поступово зростала та через 3-4 тиж хворі розпочинали ходити за допомогою милиць, частково навантажуючи оперовану кінцівку, а через 2 міс – за допомогою палички чи без неї.

На II стадії, коли були виражені проліферативні процеси в суглобі, з'явилися деструкція хряща, стійкі контрактури (як при 3-й фазі цієї стадії) з вираженою деструкцією кістково-хрящових елементів суглоба, рубцево-склеротичними змінами капсули та параартикулярних тканин; лікувальні заходи проводяться з урахуванням кількості та певних уражень суглобів, тяжкості контрактур і ступеня обмежень рухів, активності й характеру перебігу процесу, вольових якостей хворого. На цій стадії хірургічний метод лікування посідає провідне місце.

У 2-й фазі II стадії здійснюють синовкапсулектомію та синовкапсулхейлектомію, котрі передбачають видалення патологічно зміненої синовіальної оболонки, усунення контрактур, відновлення функції ураженого суглоба. При 3-й фазі II стадії (у зв'язку з руйнуванням суглобового хряща та деструкцією суглобової поверхні) проводять операцію тотального ендопротезування.

Поряд із хірургічними методами лікування на II стадії захворювання за наявності невеликих обмежень амплітуди рухів в уражених суглобах і відсутності високої активності патологічного процесу застосовують метод редресації суглобів під наркозом або редресації за допомогою етапних гіпсових пов'язок. Окрім того, для відновлення функції суглобів, а також із метою зменшення тяжкості чи усунення контрактур у перед- або післяопераційний період застосовують функціональні дистракційні апарати типу Волкова-Оганесяна.

На III стадії захворювання при фіброзному чи кістковому анкілозі рекомендували тільки реконструктивно-відновну операцію – тотальне ендопротезування або артродез у функціонально вигідному положенні. Артродезувальні операції застосовують зазвичай у променево-зап'ястковому та гомілково-стопному суглобі, а також у разі деформацій стоп.

Послідовність оперативних втручань на суглобах кінцівок залежить від функціональної значущості суглобів і тяжкості деформацій, також слід ураховувати статико-біомеханічний стан кінцівки загалом.

Наприклад, коли є одночасне ураження декількох суглобів нижньої кінцівки (а саме кульшового, колінного й інших), реконструктивно-відновні операції розпочинають із кульшового суглоба, що є ніби біомеханічним «ключем» усієї кінцівки, а вже потім проводять втручання на колінному й інших суглобах. В інших випадках пріоритетним для хірургічного втручання є суглоб, який спричиняє найбільшу інвалідизацію та біль.

Аналогічну тактику використовують при ураженнях суглобів верхньої кінцівки, де «ключовим» є ліктьовий суглоб.

Отже, правильно спланована тактика й ортопедичне лікування хворих на РА з огляду на стадію та характер перебігу захворювання, функціональну недостатність суглобів і кінцівки загалом є надійним засобом профілактики високої інвалідності. Комплексне лікування й реабілітація тяжких інвалідів дають змогу спростити та зробити не таким дорогим їх утримання в домашніх умовах або спеціальних закладах, а багатьох із них – повернути до активної суспільно корисної праці.

Кожен день стане сонячним!

ВІТАГАМА® D_3 2000

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

Не містить[2]:

- консервантів
- барвників
- глютену
- лактози

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

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

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

НІМЕЦЬКА ЯКІСТЬ

WÖRWAG PHARMA

Вплив вітаміну D на перебіг ревматичних захворювань: нові наукові дані – нова надія для пацієнтів

20-22 серпня відбувся щорічний Всесвітній конгрес з остеопорозу, остеоартрозу та захворювань кістково-м'язової системи (WCO), організаторами якого традиційно виступають Міжнародна асоціація з остеопорозу (IOF) та Європейське товариство з клінічних та економічних аспектів остеопорозу й остеоартрозу (ESCEO). Як і більшість цьогорічних міжнародних медичних заходів, через спричинені пандемією коронавірусної хвороби (COVID-19) карантинні обмеження цей масштабний форум проводився у віртуальному форматі. Проте це не завадило відомим ученим представити до уваги колег і лікарів із різних країн надзвичайно цікаві наукові досягнення, котрі вже в найближчому майбутньому мають істотно вплинути на реальну клінічну практику ведення пацієнтів із різноманітними захворюваннями кістково-м'язової системи. Зокрема, цьогоріч у фокусі уваги організаторів та учасників конгресу перебували ревматичні захворювання, успішне лікування котрих, як відомо, завжди стає серйозним викликом для лікарів. Окрема наукова секція була присвячена можливостям покращення результатів лікування за допомогою корекції дефіциту вітаміну D – фактора, щодо важливої ролі якого в патофізіології автоімунних процесів останніми роками накопичено чимало вагомих даних.

Роботу секції розпочала **доктор медицини Ifigenia Kostoglou-Athanassiou (м. Афіни, Греція),** котра докладно розповіла про тісні взаємозв'язки між дефіцитом вітаміну D й автоімунними процесами.

– Наразі вітамін D вже розглядається не лише як власне вітамін, а і як жиророзчинний секостероїдний гормон, який бере безпосередню участь у підтриманні здоров'я кістково-м'язової системи та кальцієво-фосфорному метаболізмі. Як відомо, він регулює всмоктування кальцію в тонкій кишці, а також підтримує структурну цілісність і скоротливу активність м'язів. Вітамін D також має «позаскелетні» ефекти, й саме вони нині перебувають у центрі наукових досліджень. Із-поміж таких ефектів одним із провідних є регуляція функціонування імунної системи: зокрема, вітамін D індукує імунологічну толерантність до автоантигенів і водночас посилює активність вродженого неспецифічного протиінфекційного імунітету. Різноманітні клітини імунної системи експресують на своїй поверхні рецептор вітаміну (VDR) і містять 1α-гідроксилазу та 24-гідроксилазу; відтак, вони здатні локально продукувати активний $1,25(OH)_2D_3$ (1,25-дигідроксивітамін D_3, кальцитріол). Отже, клітини імунної системи реагують на вітамін D й активують вітамін D паракринним або автокринним способом. Клітини імунної системи, що експресують VDR і містять 1α-гідроксилазу, включають макрофаги, Т-клітини, дендритні клітини, моноцити та В-клітини. Вітамін D бере участь у регуляції реакцій вродженого імунітету, оскільки він посилює захист організму від мікробів й інших патогенних організмів, модулює адаптаційну імунну систему шляхом прямого впливу на активацію Т-клітин, а також на фенотип і функцію антиген-презентуючих клітин (особливо дендритних клітин). $1,25(OH)_2D_3$ пригнічує проліферацію Т-клітин і змінює експресію цитокінів. Під впливом вітаміну D відбувається загальний зсув від фенотипу Th1-відповіді до більш толерогенної Th2-відповіді. Крім того, $1,25(OH)_2D_3$ пригнічує автоімунні реакції та руйнування тканин, інгібуючи відповідь із боку Th17 на декількох рівнях. Вітамін D також, імовірно, чинить прямий вплив на В-клітини, пригнічуючи вироблення імуноглобулінів і перериваючи диференціювання В-клітин. Фізіологічні рівні $1,25(OH)_2D_3$ пригнічують дозрівання дендритних клітин і підтримують толерогенний фенотип імунної відповіді з інгібуванням маркерів активації та висхідною регуляцією інгібуючих молекул.

Отже, вітамін D є потужним імуномодулятором, який чинить різноманітні ефекти на імунну систему. Рівень вітаміну D людини може мати важливі імунологічні наслідки: зокрема, його дефіцит може призводити до втрати імунологічної толерантності до автоантигенів і розвитку автоімунних захворювань. На моделях автоімунних процесів у тварин він може запобігати клінічному дебюту автоімунного захворювання чи поліпшувати його перебіг. У людей за допомогою вітаміну D, імовірно, можна запобігати автоімунним захворюванням або полегшувати їхні клінічні прояви.

Експерт у галузі реабілітації пацієнтів із патологією кістково-м'язової системи, **доктор медицини Yannis Dionyssiotis (Афінський національний університет, Греція)** зосередився на розгляді зв'язку між дефіцитом вітаміну D і такою серйозною патологією суглобів, як ревматоїдний артрит (РА).

– Вітамін D у своїй біологічно активній формі (1,25-дигідроксивітамін D) життєво важливий для забезпечення гомеостазу кальцію в організмі, формування та підтримання здоров'я кісткової тканини. Крім цього, він бере безпосередню участь у регуляції роботи імунної системи, модулюючи надмірно активну імунну відповідь (переважно шляхом інгібуючого впливу на проліферацію та функціональну активність Т-хелперів 1 типу). На сьогодні встановлено, що дефіцит вітаміну D асоційований з автоімунною патологією, зокрема з підвищенням ризику розвитку РА, що є одним із найпоширеніших автоімунних захворювань, яке характеризується структурним запальним ураженням суглобів та їх подальшою деформацією. Багатоцентрові клінічні дослідження, виконані в різних регіонах світу, показали, що в пацієнтів із РА дійсно має місце дефіцит вітаміну D, ба більше, ступінь його вираженості пов'язаний з активністю захворювання та якістю життя хворих (Vojinovic J. et al., 2017). Дані метааналізу досліджень високої якості з оцінки асоціації між дефіцитом вітаміну D та РА також підтвердили, що дефіцит вітаміну D дійсно спостерігається серед пацієнтів із РА достовірно частіше, ніж серед осіб контрольної групи, а між рівнями вітаміну D у крові й активністю захворювання дійсно спостерігається зворотна кореляція (Lin J. et al., 2016).

Це означає, що чим нижчі рівні вітаміну D у крові хворих на РА, тим, імовірно, вища активність захворювання. Крім того, є дані про те, що частота встановлення діагнозу РА є вищою в групах осіб із нестачею вітаміну D (Kostoglou-Athanassiou I. et al., 2012).

Дослідження, котрі плануються до проведення найближчим часом, покликані не тільки глибоко дослідити точний механізм зв'язку між дефіцитом вітаміну D та РА, а й надати відповідь на низку практичних запитань: зокрема, яким має бути найоптимальніший метод компенсації дефіциту вітаміну D у хворих на РА, чи можна успішно застосовувати препарати вітаміну D для первинної профілактики РА та чи може їх включення до схеми комплексного лікування чинити істотний позитивний вплив на активність і швидкість прогресування захворювання в осіб з уже встановленим діагнозом. Наразі вченими висловлюється припущення про те, що прийом вітаміну D може сприяти зменшенню вираженості больового синдрому при РА й що вітамін D може використовуватись як доцільне доповнення до терапії інгібіторами фактора некрозу пухлини (TNF) при лікуванні РА. Отже, глибоке розуміння ролі дефіциту вітаміну D в етіопатогенезі РА сприятиме розробленню нових підходів до профілактики та комплексного лікування зазначеної патології.

Доктор медицини Panagiotis Athanassiou (м. Салоніки, Греція) запропонував учасникам конгресу розглянути потенційну роль дефіциту вітаміну D як однієї з ланок складного патогенезу системного червоного вовчака (СЧВ).

– У сучасній ревматології вітамін D дійсно дедалі більше заявляє про себе як про потужний імуномодулятор, який може індукувати імунологічну толерантність до автоантигенів. З іншого боку, існують дані про те, що його дефіцит, навпаки, здатний провокувати втрату толерантності до автоантигенів, що згодом закономірно призводить до розвитку клінічно маніфестного автоімунного захворювання. Одним із найбільш тяжких й інвалідизуючих системних автоімунних захворювань, безумовно, є СЧВ, при якому до патологічного процесу залучається відразу декілька органів і систем. На сьогодні отримані дані про те, що у хворих на СЧВ спостерігається дефіцит вітаміну D (Amital H. et al., 2010; Watad A. et al., 2016; Cutolo M. et al., 2018), що може впливати на патогенез і перебіг захворювання. При СЧВ запальне середовище стимулює розвиток Т-клітин за прозапальними шляхами, порушення функції регуляторних Т-клітин (Tregs), виживання й активацію В-клітин, які виробляють автоантитіла. Пацієнти із СЧВ мають нижчі рівні $1,25(OH)_2D_3$ порівняно з особами контрольної групи; це вказує на те, що дефіцит вітаміну D може насправді виступати фактором ризику СЧВ. У більшості досліджень також було виявлено, що вища активність автоімунного процесу при СЧВ асоційована з нижчими рівнями $1,25(OH)_2D_3$. Оскільки в пацієнтів із СЧВ часто спостерігається феномен фотосенсибілізації та їм рекомендується уникати впливу прямих сонячних променів, своєчасне виявлення дефіциту вітаміну D та його компенсація шляхом перорального прийому препаратів вітаміну D_3 (холекальциферолу) має критично важливе значення й може впливати на активність захворювання. Дані останніх досліджень свідчать, що дефіцит вітаміну D у пацієнтів із СЧВ дійсно корелює з підвищенням рівня маркерів запалення в крові, ступенем тяжкості й активністю захворювання (Athanassiou L. et al., 2020).

Компенсація дефіциту вітаміну D за допомогою призначення пероральних препаратів із його вмістом на тлі стандартної імуномодулюючої терапії може мати вкрай важливе значення при довготривалому веденні пацієнтів із такою складною системною автоімунною патологією, як СЧВ.

Сучасні уявлення про генетичні основи тієї ролі, яку відіграють вітамін D і поліморфізм його рецепторів у процесі розвитку автоімунних захворювань, висвітлив **доктор медицини Lambros Athanassiou (м. Афіни, Греція).**

– Внутрішньоклітинні рецептори вітаміну D (VDR) наявні в Т-лімфоцитах, при цьому їхня щільність збільшується в присутності $1,25(OH)_2D_3$. Отже, це дає змогу припустити, що VDR безпосередньо залучені до механізму реалізації імунорегулюючої дії вітаміну D. Поліморфізм генів VDR може модулювати дію вітаміну D і його імуномодулюючу активність. VDR закодований у 12-й хромосомі та складається з 427 амінокислот. В експериментах у тварин, у яких VDR був інактивований, спостерігалася підвищена активність імунної системи, головним чином зумовлена модуляцією регуляторних Т-клітин. Наразі відомо про існування понад 60 однонуклеотидних поліморфізмів VDR (Frankia R.D. et al., 2017). Доведено, що деякі з них можуть асоціюватися з підвищеним ризиком автоімунних захворювань, зокрема РА, СЧВ, розсіяного склерозу.

Таким чином, генетичні поліморфізми VDR можуть модулювати реалізацію біологічної дії вітаміну D, зокрема його імунорегуляторного впливу, змінюючи тим самим клінічний перебіг автоімунних захворювань.

***

Наступний Всесвітній конгрес з остеопорозу, остеоартрозу та захворювань кістково-м'язової системи (WCO) IOF-ESCEO планує провести на початку квітня наступного року в Лондоні (Велика Британія). Звичайно, сьогодні складно прогнозувати, в якому форматі – традиційному чи віртуальному – він проводитиметься, але можна впевнено говорити про те, що багатогранні теоретичні та практичні аспекти сучасної ревматології знову стануть однією з найобговорюваніших тем. Це повною мірою стосується й проблематики впливу дефіциту вітаміну D на перебіг ревматичних захворювань, адже дослідження з оцінки результатів його корекції дійсно здатні відкрити перед лікарями та пацієнтами простий і водночас дієвий спосіб покращення ефективності комплексного лікування цієї складної автоімунної патології.

Підготувала ***Інга Боброва***

Ополіскування ротової порожнини розчином повідон-йоду як додатковий рівень захисту від SARS-CoV-2

У статті представлено результати американського дослідження, метою якого було визначити оптимальні час експозиції та концентрацію розчину повідон-йоду для досягнення віруліцидної активності проти SARS-CoV-2 для зменшення ризику передачі вірусу в хірургічній і стоматологічній практиці.
Ключові слова: COVID-19, SARS-CoV-2, коронавірус, повідон-йод, ополіскування порожнини рота.

Через пандемію COVID-19, яка призвела до значної захворюваності та смертності, клініцистам необхідно розглянути допоміжні заходи захисту, котрі можуть створити додатковий бар'єр безпеки при наданні медичної допомоги. Зрозуміло, що не існує єдиного методу чи засобу, котрий може повністю усунути чи мінімізувати ризик зараження COVID-19 для медичного персоналу й інших пацієнтів.

Harrel і Molinari описали три рівні захисту від аерозолів при маніпуляціях у ділянці ротової порожнини [4]. Перший рівень – це засоби індивідуального захисту (ЗІЗ), такі як рукавички, окуляри та маски. Другий – це регулярне ополіскування порожнини рота антисептичними розчинами, а третій – використання евакуаторів високої потужності (HEV) та додаткових високоефективних фільтрів твердих частинок (HEPA). Другий рівень захисту, на відміну від першого та третього, не отримав належної уваги серед лікарів.

Настанови Американської стоматологічної асоціації (ADA) від квітня 2020 року пропонують передпроцедурне полоскання ротової порожнини 1,5% розчином перекису водню чи 0,2% розчином повідон-йоду [8]. Центри з контролю та профілактики захворювань (CDC) також рекомендують попереднє промивання порожнини рота антисептичними розчинами [9]. На сьогодні немає клінічних досліджень, які підтверджували би віруліцидний ефект будь-якого допроцедурного полоскання ротової порожнини проти SARS-CoV-2 [8]. Крім того, не проводилося досліджень in vitro щодо віруліцидного ефекту 1,5% розчину перекису водню. Проте було доведено, що розчини повідон-йоду 0,23% ефективно інактивують SARS-CoV і MERS із часом експозиції до 15 с in vitro [10, 11]. Оскільки SARS-CoV-2 є новим коронавірусом із тієї самої родини, очікується, що він інактивується повідон-йодом таким самим чином.

Метою даного дослідження було визначити в умовах in vitro оптимальний час експозиції розчину повідон-йоду для досягнення віруліцидної активності проти SARS-CoV-2, а також його концентрацію. За нульову гіпотезу, яку б мало спростувати це дослідження, було взято те, що не буде різниці у віруліцидній активності повідон-йоду при застосуванні різних концентрацій і часу експозиції, а також не буде різниці між використанням повідон-йоду та двох контрольних речовин (70% розчину етанолу й води).

Таблиця. **Титри вірусів і зменшення рівня SARS-CoV-2 порівняно з контролем при експозиції з різними концентраціями повідон-йоду й контрольними розчинами протягом 15 та 30 с**

Розчин	Концентрація розчину повідон-йоду після розведення 1:1 (%)	Титр вірусів* T=15 с	LRV** T=15 с	Титр вірусів* T=30 с	LRV** T=30 с
Повідон-йод 3,0%, антисептик для полоскання порожнини рота	1,5	<0,67	3,0	<0,67	3,33
Повідон-йод 1,5%, антисептик для полоскання порожнини рота	0,75	<0,67	3,0	<0,67	3,33
Повідон-йод 1,0%, антисептик для полоскання порожнини рота	0,5	<0,67	3,0	<0,67	3,33
Етанол 70%	N/A	1,5	2,17	<0,67	3,33
Вода	N/A	3,67	N/A	4,0	N/A

*Примітки: T – час експозиції; * log10 CCID50 вірусу на 0,1 мл. Нижня межа виявлення становить 0,67 log10 CCID50/0,1 мл; ** LRV (log reduction value) – зменшення рівня вірусу порівняно з контролем.*

Матеріали та методи

Середовище для отримання культури вірусу являло собою 2% фетальну бичачу сироватку з додаванням гентаміцину (концентрація 50 мкг/мл).

Досліджувані розчини повідон-йоду змішували з розчином вірусу в співвідношенні 1:1. Концентрації протестованих розчинів повідон-йоду наведені в таблиці. Етанол (70%) використовували як позитивний контроль, воду – як контроль збереження життєздатності вірусу.

Результати

При 15-секундній експозиції всі досліджувані розчини повідон-йоду ефективно знижували інфекційну дозу вірусу SARS-CoV-2 (>3 log10 CCID50 вірусу, з 3,67 log10 CCID50/0,1 мл до ≤0,67 log10 CCID50/0,1 мл). При 30-секундній експозиції всі досліджувані розчини повідон-йоду мали аналогічну ефективність (>3,33 log10 CCID50 вірусу, з 4,0 log10 CCID50/0,1 мл до ≤0,67 log10 CCID50/0,1 мл). Жоден із досліджуваних розчинів не проявляв цитотоксичної дії. Застосування контрольних речовин (70% розчину етанолу й води) призвело до очікуваних результатів (табл.).

Обговорення

Антисептичні розчини повідон-йоду для ополіскування ротової порожнини швидко інактивують вірус SARS-CoV-2 in vitro. Мінімального часу експозиції 15 с виявилося достатньо для інактивації повідон-йодом нового коронавірусу, що також відповідає результатам попередніх досліджень, де розчини повідон-йоду продемонстрували віруліцидну активність проти SARS-CoV і MERS [10, 11].

Застосування антисептичних розчинів для ротової порожнини є важливим рівнем захисту поряд із застосуванням ЗІЗ для зменшення передачі вірусу, особливо при проведенні аерозоль-генерувальних процедур.

На сьогодні за відсутності клінічних досліджень одним із завдань залишається пошук безпечної для застосування ефективної концентрації та часу експозиції розчину повідон-йоду. Існує декілька клінічних настанов, у яких рекомендовано для інактивації вірусу в носовій і ротовій порожнинах використовувати концентрації повідон-йоду від 0,25 до 0,5% [13].

Результати досліджень показали, що розчини повідон-йоду в концентрації до 5% виявилися безпечними для санації ротової порожнини та в концентрації до 1,25% – для санації носової порожнини [18-20]. Після застосування цих концентрацій не спостерігалося змін нюху чи порушення мукоциліарного кліренсу [21]. При застосуванні концентрацій розчину від 0,2 до 0,5% поглинання йоду було мінімальним і нижчим від загальної добової норми споживання йоду для здорової дорослої людини, що становить 150 мкг. Окрім того, у літературі не зафіксовано зміни смаку чи кольору зубів при застосуванні повідон-йоду [23]. Проте слід зазначити, що розчини повідон-йоду протипоказані пацієнтам, які мають в анамнезі алергічну реакцію на йод, вагітним, пацієнтам з активними захворюваннями щитоподібної залози та тим, які проходять терапію радіоактивним йодом [25-27].

Щодо розчинів перекису водню, то CDC не рекомендують їх застосування через відсутність достатніх наукових доказів [9]. Хоча відомо, що 1,5% розчин перекису водню має антибактеріальні властивості, цей засіб є хімічно більш нестабільним. На сьогодні немає опублікованих досліджень, результати яких доводили би віруліцидну активність розчину перекису водню проти SARS-CoV-2 [28]. Потенційна токсичність при застосуванні цього розчину для санації ротової порожнини та його ефективність також невідомі. Щодо етанолу, котрий присутній у більшості розчинів для полоскання порожнини рота, то, за результатами цього дослідження, він потребував більш тривалого часу експозиції для ефективної інактивації вірусу, ніж досліджувані розчини повідон-йоду.

Висновки

Результати дослідження показали, що антисептичні розчини повідон-йоду для ополіскування ротової порожнини швидко інактивують вірус SARS-CoV-2 in vitro. Застосування 70% розчину етанолу виявилося ефективним тільки при 30-секундній експозиції, тоді як при 15-секундній експозиції не забезпечило повної інактивації SARS-CoV-2. Повідон-йод забезпечував віруліцидну активність за концентрації 0,5% і при експозиції 15 с. Це дає змогу рекомендувати застосування розчину повідон-йоду як додаткового рівня захисту для зменшення ризику передачі нового коронавірусу від інфікованих осіб медичним працівникам та іншим пацієнтам.

Список літератури знаходиться в редакції.

За матеріалами: Avinash S. Bidra et al. Rapid in-vitro inactivation of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) using povidone-iodine oral antiseptic rinse. Journal of Prosthodontics. 2020 Jun 16.

Реферативний огляд підготувала ***Марія Грицуля***

О.І. Антонюк, к.юр.н., член Правління Української асоціації клінічних досліджень;
І.І. Вишнивецький, к.м.н., голова Української асоціації клінічних досліджень, кафедра менеджменту охорони здоров'я Інституту післядипломної освіти Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Нормативні новели щодо суб'єктів надання медичної допомоги: ефект метелика

О.І. Антонюк

І.І. Вишнивецький

Традиційним для національної системи охорони здоров'я є створення клінічних закладів охорони здоров'я (ЗОЗ). Зокрема, в Положенні про клінічний заклад охорони здоров'я, затвердженому наказом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 05 червня 1997 року за № 174 (Положення) (https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0245-97#Text), передбачена можливість створення клінічного ЗОЗ шляхом розташування структурних наукових і навчальних підрозділів (кафедри, лабораторії тощо) вищих навчальних закладів, які здійснюють підготовку фахівців за спеціальностями галузей знань «Медицина» та «Фармація» III, IV рівнів акредитації (ВНМЗ), закладів післядипломної освіти, наукових установ з метою забезпечення лікувально-діагностичного процесу, підготовки, перепідготовки й підвищення кваліфікації медичних кадрів, а також проведення і впровадження в практику охорони здоров'я результатів наукових досліджень (на договірній основі). Такий статус надається ЗОЗ наказом МОЗ України (пункти 1.1-1.2 Положення).

У Положенні передбачено, що однопрофільна кафедра (відділ, лабораторія) ВНМЗ, який здійснює підготовку фахівців за спеціальностями галузей знань «Медицина» та «Фармація» III, IV рівнів акредитації (закладу післядипломної освіти, наукової установи), що співпрацює з відділенням клінічного закладу для надання медичної допомоги та наукової й навчально-виховної роботи, називається клінікою. Основними її завданнями є:

1) проведення навчально-виховного процесу з використанням нових форм і методів навчання, досягнень медичної науки та практики охорони здоров'я; навчання студентів, лікарів-інтернів, клінічних ординаторів, аспірантів, підготовка магістрів медицини, післядипломна підготовка, перепідготовка й підвищення кваліфікації медичних кадрів, у т. ч. працівників клінічного закладу;

2) проведення наукових досліджень та розробка ефективних методів профілактики, діагностики, лікування і реабілітації пацієнтів; експертна оцінка результатів наукових досліджень; апробація й впровадження нових методів діагностики, лікування та реабілітації пацієнтів, апробація медичних інструментів, апаратури, лікарських засобів;

3) надання кваліфікованої медичної допомоги пацієнтам; обстеження та лікування хворих, госпіталізованих у клініку, консультації пацієнтів в інших підрозділах клінічного закладу; участь в організації й проведенні семінарів, клінічних, патолого-анатомічних, науково-практичних конференцій, експертних комісій, консиліумів, медичних рад тощо та заходів з контролю за якістю лікувально-діагностичного процесу хворими.

Отже, створення клінічних ЗОЗ одночасно мало навчальну та наукову ціль, а також мету надання медичної допомоги.

Зазначений статус ЗОЗ обумовлює право працівників клініки з числа професорсько-викладацького складу брати участь у наданні медичної допомоги пацієнтам, консультацій хворим, здійсненні обходів, організації консиліумів, визначенні та коригуванні планів і тактики подальшого обстеження й лікування пацієнтів, а також водночас покладає відповідальність за якість медичної допомоги (разом з іншими співробітниками клінічного закладу). Крім того, асистенти, аспіранти, клінічні ординатори та наукові співробітники клінічних кафедр (відділів) надають медичну допомогу в профільних відділеннях, на яких базувалася клініка, в обсязі, що визначався від розрахункової норми навантаження лікаря-ординатора відповідної спеціальності.

Статус клінічного закладу надається наказом міністра охорони здоров'я на підставі подання ректора (директора) ВНМЗ, що здійснює підготовку фахівців за спеціальностями галузей знань «Медицина» та «Фармація» (закладу післядипломної освіти, науково-дослідної установи), й органу охорони здоров'я, якому підпорядковується ЗОЗ, за наявності необхідних спеціалістів, достатнього рівня матеріально-технічної бази, а також необхідних приміщень та угоди між ректором (директором) відповідного ВНМЗ і керівником ЗОЗ, яка встановлює форми взаємовідносин, права, обов'язки, відповідальність кожної зі сторін.

Незважаючи на те, що Положення є чинним, де-факто його не можна застосовувати з таких підстав.

Унаслідок медичної реформи було переглянуто порядок фінансування медичної допомоги та роботи ЗОЗ, більшість з яких змінили свою організаційно-правову форму й реорганізувалися в неприбуткові комунальні підприємства.

Однією з проблем, що виникли у зв'язку з медичною реформою, є неможливість працівниками кафедр, розміщених у клінічних ЗОЗ, отримати доступ до електронних медичних систем, а отже, вносити електронні медичні записи.

Фактично після цього питання щодо надання медичної допомоги лікарями з числа науково-педагогічних працівників, котрі не перебувають у трудових відносинах із ЗОЗ, було поставлено під сумнів як органами управління охороною здоров'я, так і місцевою владою з посиланням на статтю 33 Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» (Основи), редакція якого, чинна до липня 2020 року (https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12/ed20200519#Text), передбачала, що медична допомога надається відповідно до медичних показань професійно підготовленими медичними працівниками, котрі перебувають у трудових відносинах із ЗОЗ, що забезпечують надання медичної допомоги згідно з одержаною відповідно до закону ліцензією, та фізичними особами – підприємцями, які зареєстровані й отримали відповідну ліцензію в установленому законом порядку і можуть перебувати із цими закладами в цивільно-правових відносинах.

Слід зазначити, що така редакція зазначеної статті діяла з 1 січня 2013 року та раніше не викликала в органів управління охороною здоров'я і місцевої влади сумнівів у законності надання медичної допомоги працівниками кафедр у клінічних ЗОЗ, адже Положення не було скасоване.

Проблема фактично виникла у зв'язку з тим, що концепція медичної реформи, запровадження державних фінансових гарантій медичного обслуговування населення, електронної системи охорони здоров'я залишили поза увагою той факт, що медична допомога надається також працівниками кафедр у межах лікувального навантаження у зв'язку із функціонуванням клінічних ЗОЗ.

Що змінилося в липні 2020 року? У частині другій статті 33, частині п'ятій статті 35-2 і частині четвертій статті 35-3 Основ (https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12#Text) було передбачено право науково-педагогічних працівників ВНМЗ надавати в ЗОЗ з метою забезпечення освітнього процесу медичну, вторинну (спеціалізовану) і третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу за наявності сертифіката лікаря-спеціаліста та погодження керівника ЗОЗ на надання медичної допомоги пацієнту, тобто чітко передбачено для будь-якого ЗОЗ (а не лише для тих, що не мають статусу клінічних) погодження допуску науково-педагогічних працівників ВНМЗ, які здійснюють підготовку кадрів у сфері охорони здоров'я, в ЗОЗ для надання медичної допомоги пацієнту.

Цю норму запроваджено Законом України «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо окремих питань організації освітнього процесу у сфері охорони здоров'я» від 3 липня 2020 року № 749-IX (Закон № 749-IX) (https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/749-20#Text).

У пояснювальній записці до цього проєкту (http://w1.c1.rada.gov.ua/pls/zweb2/webproc34?id=&pf3511=69165&pf35401=529988) необхідність прийняття такого законопроєкту обґрунтовувалася так: «*Залучення науково-педагогічних працівників закладів вищої освіти, що готують фахівців у сфері охорони здоров'я або здійснюють їх післядипломну освіту, які є співробітниками клінічних кафедр (далі – кафедральні співробітники), які не є штатними працівниками ЗОЗ, до надання медичної допомоги потребує негайного врегулювання. Про дану проблему регулярно інформують представники закладів вищої освіти та шляхи її вирішення неодноразово обговорювалися спільно з МОЗ України. Станом на 2020 рік лише у закладах вищої освіти, що підпорядковані МОЗ України, працює більше 8500 кафедральних співробітників і лише 1300 з них мають законне право надавати медичну допомогу, оскільки працюють за сумісництвом у ЗОЗ. ЗОЗ часто відмовляються працевлаштовувати кафедральних співробітників, відповідно, такі не мають права надавати медичну допомогу, а отже, і не можуть забезпечити якісний освітній процес, зокрема практичну підготовку медичних кадрів. Так, статтею 33 Основ законодавства України про охорону здоров'я передбачено, що медична допомога надається відповідно до медичних показань професійно підготовленими медичними працівниками, які перебувають у трудових відносинах із ЗОЗ, що забезпечують надання медичної допомоги згідно з одержаною відповідно до закону ліцензією, та фізичними особами – підприємцями, які зареєстровані та одержали відповідну ліцензію в установленому законом порядку і можуть перебувати з цими закладами у цивільно-правових відносинах. Тож, з моменту набрання чинності цим Законом (1993 рік, зі змінами від 2012 року) ним було чітко визначено, що обов'язковою умовою надання медичної допомоги є наявність трудових відносин між лікарем та ЗОЗ. З метою забезпечення доступу до надання медичної допомоги кафедральними працівниками пропонується надати право таким працівникам надавати медичну допомогу, не перебуваючи у трудових відносинах із ЗОЗ, тобто шляхом внесення змін до статті 33 Основ законодавства про охорону здоров'я*».

Варто звернути увагу на те, що Головне науково-експертне управління Верховної Ради України висловило сумнів у тому, що така проблема існує саме на нормативному рівні, зауваживши в своєму висновку (http://w1.c1.rada.gov.ua/pls/zweb2/webproc34?id=&pf3511=69165&pf35401=530782) таке: «*Чинне законодавство України вже містить правові передумови для організації підготовки висококваліфікованих фахівців у сфері охорони здоров'я в контексті предмету законопроекту. Зокрема, відповідно до ч. 8 ст. 33 Закону України «Про вищу освіту» заклад вищої освіти, що готує фахівців у сфері охорони здоров'я або здійснює їх післядипломну освіту, та академія, інститут післядипломної освіти, що здійснюють післядипломну освіту, спільно з центральними органами виконавчої влади, НАН України та національними галузевими академіями наук, органами місцевого самоврядування можуть утворювати на базі наукових установ, ЗОЗ, у тому числі тих, що належать територіальним громадам або передані їм, клінічні бази закладів освіти у сфері охорони здоров'я, університетські клініки та лікарні. Клінічна база закладу освіти у сфері охорони здоров'я, університетська клініка чи лікарня створюються з метою забезпечення освітнього процесу особам, які навчаються у закладі вищої освіти, підвищення кваліфікації медичних працівників, проведення наукових досліджень, а також надання спеціалізованої медичної допомоги. Зазначена законодавча*

Продовження на стор. 36.

О.І. Антонюк, к.юр.н., член Правління Української асоціації клінічних досліджень;
І.І. Вишнивецький, к.м.н., голова Української асоціації клінічних досліджень, кафедра менеджменту охорони здоров'я Інституту післядипломної освіти Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Нормативні новели щодо суб'єктів надання медичної допомоги: ефект метелика

Продовження. Початок на стор. 35.

норма знайшла свою деталізацію, зокрема, в Типовому положенні про університетську клініку ВНМЗ (закладу післядипломної освіти) (затверджене наказом МОЗ України від 06.07.2015 № 408). Відповідно до цього Типового положення університетська клініка є ЗОЗ, який є лікувально-навчально-науковим структурним підрозділом ВНМЗ (закладу післядипломної освіти). Університетська клініка утворюється згідно з наказом керівника ВНМЗ за погодженням з МОЗ України та центральним органом виконавчої влади, у підпорядкуванні якого знаходиться ВНЗ (п.п. 1, 2 розділу І). Головною метою діяльності університетської клініки є надання третинної (високоспеціалізованої), вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги, забезпечення підготовки та підвищення кваліфікації медичних працівників за стандартами вищої освіти, проведення науково-дослідної роботи, розробка, апробація та впровадження нових медичних технологій (п. 1 розділу ІІ)».

Проте Закон № 749-IX прийнято Верховною Радою.

Незважаючи на внесені зміни, ситуація наразі лише погіршилася. Причина криється у формулюванні частини другої статті 33 Основ, де передбачено отримання науково-педагогічними працівниками ВНМЗ погодження керівника ЗОЗ на надання медичної допомоги пацієнту, форма якого затверджується центральним органом виконавчої влади, що забезпечує формування державної політики у сфері охорони здоров'я. Закон № 749-IX було прийнято 3 липня 2020 року, а МОЗ України відповідної форми не розробив, що унеможливлює допуск зазначених працівників до надання медичної допомоги.

У Прикінцевих положеннях Закону № 749-IX доручено Кабінету Міністрів України протягом місяця з дня набрання чинності цим Законом привести свої нормативно-правові акти у відповідність із цим Законом; забезпечити перегляд і приведення міністерствами й іншими центральними органами виконавчої влади їх нормативно-правових актів у відповідність із цим Законом. Ніяких доручень МОЗ України, незважаючи на пряме зазначення в змінах до статті 33 Основ необхідності розробки відповідної форми, надано не було, отже, строків такої розробки не встановлено. Крім того, слід звернути увагу на тимчасовий характер запровадження таких нормативних положень, оскільки вони діятимуть лише два роки з дня набрання чинності Законом № 749-IX (тобто з 24 липня 2020 року).

У пояснювальній записці до проєкту цього Закону не наведено обґрунтування тимчасового характеру права працівників кафедр ВНМЗ надавати медичну допомогу пацієнтам. Навпаки, мета цього Закону (побудова якісної системи медичної освіти в Україні, забезпечення сфери охорони здоров'я медичними працівниками з високим рівнем підготовки, врегулювання питання освітнього процесу у сфері охорони здоров'я, зокрема в частині права науково-педагогічним працівникам закладів вищої освіти надавати медичну допомогу й участі лікарів-інтернів у наданні медичної допомоги) свідчила про виключно сталий позитивний ефект від такої законодавчої ініціативи, дія якого не обумовлена певним часом.

Щодо цієї норми Головне науково-експертне управління Верховної Ради України висловило такі зауваження: «*Додаткового обґрунтування потребує положення п. 2 розділу ІІ законопроекту, відповідно до якого «частина перша підпункту 1 пункту 1 та частина перша підпункту 2 пункту 1 розділу І цього Закону діють протягом двох років з дня опублікування цього Закону», адже включення в тексти базових законів тимчасових норм не узгоджується з природою закону як постійно діючого нормативно-правового акта*». Цих зауважень не було враховано під час прийняття Закону № 749-IX.

Ще однією особливістю є те, що у вищезазначених нормах не йдеться про наукових співробітників наукових установ, про яких зазначалося в Положенні, що фактично виключає їх допуск до надання медичної допомоги навіть за наявності в ЗОЗ статусу клінічного.

Ситуація, що склалася із правом науково-педагогічних працівників закладів вищої (післядипломної) освіти, які здійснюють підготовку кадрів у сфері охорони здоров'я, надавати медичну допомогу наразі не відповідає принципу правової визначеності, що є елементом верховенства права, та потребує негайного вирішення на рівні МОЗ України, а також Кабінету Міністрів України, який має затвердити положення про організацію освітнього процесу в ЗОЗ за участю науково-педагогічних працівників закладів вищої освіти, що здійснюють підготовку здобувачів вищої освіти у сфері охорони здоров'я.

Якщо до внесення змін до статті 33 Основ можна було дискутувати щодо права зазначених осіб надавати медичну допомогу, то на сьогодні передбачена чітка нормативна умова допуску таких осіб до надання медичної допомоги, котра не може бути фактично реалізована з огляду на відсутність форми погодження, що не розроблена МОЗ України, тоді як строк, упродовж якого такі працівники можуть бути допущені до надання медичної допомоги, поступово спливає.

Ця ситуація породжує й інші питання: чи буде вирішено окреслену проблему розробкою відповідної форми? Чи надасть ця форма без зміни інших нормативно-правових актів, які врегульовують трансформацію системи охорони здоров'я, реальну можливість працівникам кафедр ВНМЗ надавати медичну допомогу?

Розробники проєкту Закону № 749-IX в пояснювальній записці зазначили, що прийняття законопроєкту не потребує внесення змін до інших нормативно-правових актів (хоча в Прикінцевих положеннях цього Закону зобов'язано Кабінет Міністрів України привести свої нормативно-правові акти у відповідність до запроваджених змін і забезпечити проведення аналогічної роботи міністерствами й іншими центральними органами виконавчої влади щодо їх нормативно-правових актів). У висновку Комітету з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування Верховної Ради України щодо зазначеного проєкту Закону зауважувалося, що організація освітнього процесу в ЗОЗ за участю науково-педагогічних працівників закладів вищої освіти здійснюватиметься відповідно до положення, затвердженого Кабінетом Міністрів України. Отже, парламентарями не оцінювалася достатність погодження керівника ЗОЗ для початку надання працівниками кафедр медичної допомоги, навіть якщо Кабінет Міністрів України врегулює порядок освітнього процесу на базі ЗОЗ, без визначення особливостей надання медичної допомоги такими суб'єктами в нормативно-правових актах, що визначають питання державних фінансових гарантій медичного обслуговування та доступу до eHealth.

Слід ураховувати, що погодження керівником ЗОЗ надання працівниками кафедр ВНМЗ медичної допомоги не обумовлює виникнення в ЗОЗ з такими працівниками трудових обов'язків. Відповідно постає питання: чи мають на такі послуги поширюватися державні фінансові гарантії медичного обслуговування або ж оплата праці працівника кафедри при наданні медичної допомоги має здійснюватися ВНМЗ у межах його навантаження (що включає й лікувальне)?

Крім того, слід звернути увагу на те, що наразі ця ситуація має значний «побічний» негативний ефект – під загрозою опинилася сфера клінічних випробувань лікарських засобів, у якій активну участь беруть не лише ЗОЗ, а й ВНМЗ, що уклали договори про співпрацю із ЗОЗ. Водночас під загрозою як проведення поточних клінічних випробувань, у яких дослідники – працівники кафедр ВНЗМ, котрі не є штатними працівниками ЗОЗ, так і початок нових клінічних випробувань за участю таких дослідників. У результаті Україна зазнає не лише економічних, а й репутаційних втрат у відносинах з інвесторами.

Також доволі дискусійним є поширення статті 33 Основ на сферу клінічних випробувань, оскільки:

по-перше, клінічні випробування визнані науково-дослідною роботою (пункт 2.1 Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань, затвердженого наказом МОЗ України від 23 вересня 2009 року за № 690) (Порядок № 690) (https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1010-09#Text), а не медичною допомогою чи освітньою діяльністю (на яку поширюється стаття 33 Основ);

по-друге, для призначення дослідника з числа працівників кафедри ВНМЗ відсутні нормативні приписи щодо додаткових погоджень його як суб'єкта, який з освітньою метою надає медичну допомогу, а передбачена лише наявність договору про співпрацю між ЗОЗ і ВНМЗ (пункт 5.1 Порядку № 690). Так, відповідно до пункту 5.1 Порядку № 690 дослідники, які братимуть участь у клінічному дослідженні, повинні: 1) мати достатню професійну підготовку, досвід лікування пацієнтів відповідного профілю; 2) бути обізнаними щодо міжнародних вимог належної клінічної практики та нормативно-правових актів про проведення клінічних випробувань в Україні, зокрема брати участь у відповідних семінарах, які проводить Центр; 3) працювати в ЛПЗ, де планується проведення клінічного випробування (в разі якщо відповідальний дослідник / дослідник є працівником кафедри ВНМЗ, необхідна наявність договору про співпрацю між ВНМЗ і ЛПЗ); 4) дослідники, які залучатимуться до проведення клінічних випробувань І фази та біоеквівалентності лікарських засобів, окрім основних навичок, повинні мати досвід проведення клінічних випробувань, що підтверджується інформацією, наведеною в автобіографіях (curriculum vitae).

Слід констатувати, що на сьогодні така новела була сприйнята ДП «Державний експертний центр МОЗ України» як підстава для розширення інформації, що має надаватися під час проведення експертизи матеріалів випробування (пункт 7.1 Порядку № 690), оскільки ним направляються запити щодо підтвердження можливості працівників кафедр, заявлених у складі дослідницьких груп, виконувати функції дослідника в ЗОЗ, незважаючи на подання заявниками експертному центру документів відповідно до нормативно визначеного переліку (що з 2014 року не зазнавав змін).

Для сфери клінічних випробувань така правова невизначеність ставить під загрозу проведення випробувань дослідниками – працівниками кафедр ВНМЗ, що зумовлює заподіяння шкоди замовникам, а також виконавцям клінічних випробувань. Водночас, з огляду на окреслені причини виникнення цієї ситуації, заподіювачем такої шкоди є держава.

Оскільки замовники клінічних випробувань здебільшого є іноземними, можна прогнозувати актуалізацію в окреслених умовах норм статті 34 Закону України «Про зовнішньоекономічну діяльність» (https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/959-12#Text), котра передбачає, що Україна як держава несе майнову відповідальність у повному обсязі перед суб'єктами зовнішньоекономічної діяльності й іноземними суб'єктами господарської діяльності за всі свої дії, які суперечать чинним законам України та спричиняють збитки (прямі, побічні), моральну шкоду цим суб'єктам і зумовлюють втрату ними вигоди, а також за інші свої дії, в т. ч. і ті, котрі регулюють зовнішньоекономічну діяльність й прямо не передбачені в цьому Законі, що спричиняють зазначені збитки (шкоду) та зумовлюють втрату вигоди, крім випадків, коли такі дії спричинені неправомірними діями зазначених суб'єктів зовнішньоекономічної діяльності й іноземних суб'єктів господарської діяльності. Україна як держава відповідає за дії, зазначені в цій статті, всім своїм майном. Дії державних органів та офіційних службових осіб цих органів вважаються діями України як держави загалом; держава несе за них відповідальність, як зазначено в цій статті. Будь-який суб'єкт зовнішньоекономічної діяльності чи іноземний суб'єкт господарської діяльності має право подати позов до України як держави.

Отже, існують підстави для висновку про необхідність оперативного та комплексного вирішення питання щодо правового забезпечення надання медичної допомоги працівниками кафедр ВНМЗ, для чого зміни лише статті 33 Основ є недостатніми. Участь таких працівників у клінічних випробуваннях може бути забезпечена на рівні роз'яснень МОЗ України, а також нормативного визначення особливостей ведення електронних записів під час проведення клінічних випробувань, що не пов'язано з порядком допуску таких працівників до надання медичної допомоги в освітніх цілях, а має на меті їх участь у науково-дослідній роботі, котра проводиться на договірних засадах у ЗОЗ, у яких визначено місце проведення дослідження.

Зниження ризику серцево-судинних захворювань у курців

Цьогоріч XXI Національний конгрес кардіологів України відбувся 22-25 вересня в режимі онлайн. У такому форматі, який у наш час поступово стає традиційним, учасники мали змогу прослухати виступи провідних вітчизняних і закордонних фахівців у галузі діагностики, лікування та профілактики серцево-судинних захворювань (ССЗ), а також обговорити найактуальніші питання цієї сфери, серед яких постало й питання щодо зменшення загального серцево-судинного ризику, в т. ч. за рахунок зниження шкоди від куріння.

Відповідно до звіту Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ, 2016), в Україні курять 47% чоловіків і 11% жінок. Куріння є провідним патогенетичним чинником до 80% інфарктів міокарда (ІМ) у віці до 45 років, тому питання зменшення шкідливості куріння як способу знизити кардіоваскулярний ризик є надзвичайно важливим.

Директор Інституту серцево-судинних досліджень Бруннера (медичний факультет ім. Саклера, Тель-Авівський університет, Ізраїль), консультант зі зменшення шкоди компанії Philip Morris International, професор Ровен Зімліхман присвятив свою доповідь зниженню ризику ССЗ у курців.

Сучасні дослідження доводять, що ризик розвитку ССЗ зростає експонентно залежно від наявності численних факторів. Фактори ризику ССЗ традиційно розподіляють на модифіковані та немодифіковані. До немодифікованих належать вік, стать, сімейний анамнез, етнічне походження, анамнез попередніх інсультів або транзиторних ішемічних атак. Модифікованими, своєю чергою, є куріння, ожиріння, режим харчування, стреси, відсутність фізичної активності та надмірне споживання алкоголю. Окремими факторами ризику є ССЗ і метаболічні розлади, які можна вилікувати чи контролювати (артеріальна гіпертензія, фібриляція передсердь, цукровий діабет, дисліпідемія тощо). Слід зауважити, що термін «модифіковані ФР» є дещо неточним, оскільки не всі люди здатні збільшити рівень фізичної активності, зменшити вагу, припинити куріння чи вживання алкоголю.

Куріння сигарет є важливим зворотним чинником ризику ішемічної хвороби серця (ІХС) (Benjamin, 2019). Ризик ІМ є пропорційним споживанню тютюну як у чоловіків, так і в жінок (Prescott, 1998). У чоловіків, які викурюють щонайменше 20 сигарет на день, ризик ІМ порівняно з тими, хто ніколи не курив, зростає утричі, а в жінок – у 6 разів (Njolstad, 1996). У дослідженні INTERHEART куріння становило 36% популяційного ризику розвитку першого ІМ (Yusuf, 2004). Сполучення куріння з наявністю ССЗ у сімейному анамнезі ще виразніше підвищує ризик ІХС (приблизно в 4 рази) та знижує тривалість життя на 12-15 років (Hopkins P.N. et al., 1984). Куріння також різко збільшує імовірність інсульту: так, у пасивних курців ризик цереброваскулярних катастроф удвічі перевищує ризик контрольної групи некурців, у колишніх курців – у 3,5 разу, в активних курців – у 4 рази, а у злісних курців – в 7,2 разу (Bonita, 1999).

Показано, що при відмові від куріння значно знижуються ризики розвитку інсульту й ІХС; зменшення ризику раку легень та хронічного обструктивного захворювання легень є менш виразним (Fry, 2013; Lee, 2014; 2012). Аналіз зв'язку статусу куріння та показника довгострокової смертності після ІМ довів, що смертність серед тих, хто кинув курити до ІМ, була нижчою, ніж у тих, хто кинув курити після ІМ, і набагато нижчою, ніж у тих, хто не відмовився від цієї шкідливої звички й після інфаркту.

Ризик повторного ІМ у курців, котрі відмовилися від куріння, впродовж першого року відмови знижувався на 50%, а через 2 роки досягав показників некурців (Willhelmson, 1975).

В іншому дослідженні пацієнти, які кинули курити після першої серцево-судинної події, в середньому прожили на 5 років довше та відтермінували розвиток нової серцево-судинної події на 10 років порівняно з тими, хто продовжував курити. Автори дослідження, опублікованого кілька місяців тому, стверджують, що куріння асоціюється із втратою 10 років життя. Загалом переваги відмови від куріння сигарет і вживання будь-яких видів тютюну чітко встановлені. Серед пацієнтів без підтвердженої ІХС зниження частоти серцево-судинних подій, пов'язане з відмовою від куріння, за даними різних авторів становить 7-47%.

Цього року було опубліковано бюлетень ВООЗ, присвячений негайній та довгостроковій користі відмови від куріння.

Так, протягом 20 хв після останньої викуреної сигарети знижуються частота пульсу й артеріальний тиск, а через 20 год нормалізується вміст оксиду вуглецю в крові. Через 2-12 тиж покращуються кровообіг і функція легень, через 1-9 міс зменшуються кашель та задишка.

Через 1 рік ризик ІХС стає приблизно удвічі меншим, ніж у курця, а через 10 років аналогічні зміни відбуваються і для ризику раку легень. Знижуються також і ризики інших злоякісних новоутворень, зокрема раку порожнини рота, горла, стравоходу, сечового міхура, шийки матки, підшлункової залози. Через 15 років після відмови від куріння ризик ІХС відповідає показнику некурця.

ВООЗ стверджує, що люди будь-якого віку можуть отримати переваги від припинення куріння.

Якщо кинути курити у 30 років, можна виграти майже 10 років тривалості життя; для осіб, котрі припинили курити в 40 років, перевага становить 9 років, у 50 років – 6 років, у 60 років – 3 роки.

У людей, які кинули курити після першого перенесеного серцевого нападу, ймовірність другого нападу зменшується удвічі.

Відмова від куріння також зменшує тягар небезпек, пов'язаних з пасивним курінням дітей, а саме хвороб дихальних шляхів (передусім бронхіальної астми) та інфекцій вуха.

Крім того, перевагами відмови від куріння є зменшення імовірності розвитку імпотенції, ускладнень вагітності, передчасних пологів, низької маси тіла дитини при народженні, невиношування вагітності.

Рандомізованих контрольованих досліджень, присвячених впливу відмови від куріння на ризик інсульту, не існує. Однак обсерваційні випробування довели, що підвищений ризик інсульту внаслідок куріння зменшується при відмові від цієї шкідливої звички та повністю зникає через 5 років після відмови. У зв'язку із цим у настановах Американської асоціації серця / Американської асоціації з вивчення інсульту рекомендовано припинити куріння й уникати будь-якого впливу тютюнового диму всім особам, які перенесли інсульт або транзиторну ішемічну атаку.

Метааналіз 20 проспективних когортних досліджень за участю 12 603 курців, 5659 з яких відмовилися від куріння, а 6944 продовжували курити, продемонстрував, що відносний ризик смерті серед тих, хто припинив курити, склав 0,64 (95% довірчий інтервал 0,59-0,71) порівняно з тими, хто продовжив. На користь припинення куріння не впливали вік, стать, захворювання чи країна проведення випробування. Спостереження, проведені в рамках дослідження CARDIA в 1995-2015 рр., довели, що серед осіб, які мешкали в регіонах, де діяла заборона на куріння на робочому місці, ризик ССЗ був на 46% нижчим, ніж серед осіб, у місці проживання яких такої політики не існувало. Аналогічне випробування в окрузі Олмстед (Міннесота, США) довело, що через 18 міс після заборони куріння на робочому місці частота ІМ знизилася на 33%, а частота раптової серцевої смерті – на 17%.

Зв'язок між зменшенням кількості сигарет і зниженням ризиків для здоров'я є нелінійним; навіть низькі дози тютюнового диму чинять несприятливий вплив на ендотеліальну функцію (погіршують ендотелій-залежне розширення судин і зменшують резерв коронарного кровотоку) й підвищують ризик ІХС. Метааналіз A. Hackshaw і співавт. (2018) показав, що узагальнений відносний ризик ІХС на тлі викурювання 1 сигарети на день становить 1,48, а на тлі викурювання 20 – 2,04, тобто куріння 1 сигарети несе набагато більший додатковий ризик ІХС, ніж очікувалося. Безпечної кількості сигарет не існує, тому курці повинні прагнути повністю відмовитися від цієї звички.

Відсутність прогресу в зниженні смертності від ССЗ за останні 20 років яскраво демонструє необхідність нового підходу до зменшення шкоди від куріння.

За підрахунками, в найближчому майбутньому курити продовжить 1 млрд людей. Суть стратегії зниження шкоди від куріння полягає у тому, що певний рівень нездорової поведінки є неминучим, тому доцільно хоча б мінімізувати шкоду, якої люди зазнають унаслідок цієї поведінки. Стратегія зниження шкоди успішно застосовується в багатьох сферах, наприклад, шкода від нездорового харчування компенсується застосуванням статинів й антиагрегантів, від засмаги – сонцезахисним кремом тощо. Такий підхід можна застосувати й до куріння.

Переважну більшість шкоди курцям завдають токсичні речовини, що утворюються в процесі горіння тютюну. Натомість причинно-наслідковий зв'язок між уживанням нікотину та серцево-судинними подіями відсутній.

Дослідження довели, що застосування нікотинових жувальних гумок та інших видів нікотинозамісної терапії не підвищувало частоти розвитку ССЗ і госпіталізацій з їх приводу. Загалом ризики, пов'язані із застосуванням нікотиновмісних лікарських засобів (якщо такі є), у пацієнтів із ССЗ значно нижчі, ніж ризики, пов'язані з курінням, а користь застосування нікотинозамісної терапії однозначно перевищує ризик, асоційований із продовженням куріння.

Тютюновий дим містить понад 6000 різних хімічних речовин, а також ультрадисперсні частинки (Rodgman A., Perfetti T.A., 2013). 93 із цих речовин увійшли до переліку Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських засобів США (Food and Drug Administration, FDA) як шкідливі та потенційно шкідливі речовини (ШПШР). Більшість ШПШР є канцерогенами чи потенційними канцерогенами.

У наш час з'являється все більше альтернатив звичайним сигаретам, у т. ч. снус, електронні сигарети, тютюновмісні вироби для електричного нагрівання. Нагрівання тютюну без горіння дає змогу зберегти смак, досвід сприймання, профіль доставки нікотину та ритуальні характеристики куріння цигарок.

Нещодавно FDA схвалило системи для електричного нагрівання тютюну виробництва Philip Morris International (США) як продукт, здатний модифікувати ризик, оскільки те, що система IQOS нагріває тютюн, але не спалює його, істотно знижує вироблення ШПШР.

Наукові дослідження довели, що повний перехід зі звичайних сигарет на систему IQOS значно зменшує ризик впливу ШПШР на організм людини.

Оцінка, проведена FDA, дала змогу зробити такий висновок щодо IQOS: «Заявник продемонстрував, що продукція, яка продається або розповсюджується із запропонованою інформацією про модифікований ризик, відповідає стандарту, передбаченому розділом 911(g)(2) Федерального закону про харчові продукти, лікарські засоби та косметику, включаючи той факт, що вимірюване і значиме зниження захворюваності чи смертності серед окремих споживачів тютюну є достатньо ймовірним у подальших дослідженнях, а видання наказу, як очікується, принесе користь здоров'ю населення в цілому, беручи до уваги як споживачів тютюнових виробів, так і осіб, котрі наразі їх не вживають».

Під час наукової оцінки систем нагрівання тютюну IQOS було виявлено, що аерозоль, вироблений цими системами, має значно менше токсичних речовин, ніж звичайний сигаретний дим, а знайдені токсини містяться в значно нижчих кількостях. Так, викиди акролеїну та бензпірену за умов застосування системи нагрівання тютюну становлять <10% від аналогічних викидів при курінні звичайної сигарети, викиди формальдегіду – <20%, N-нітрозонорнікотину – <8%, 4-(метилнітрозаміно)-1-(3-піридил)-1-бутанону – <2%. Що стосується нікотину, то IQOS доставляє його в кількостях, близьких до показника звичайних сигарет, що дає можливість вільного легкого переходу із сигарет на системи нагрівання тютюну.

Загалом Американська колегія кардіологів при консультуванні пацієнтів-курців, не готових відмовитися від куріння просто зараз, радить проводити мотиваційну бесіду, прописувати та/або пропонувати безкоштовні зразки лікарських засобів для лікування нікотинової залежності, заохочувати до зменшення кількості викурених сигарет, рекомендувати відмовитися від куріння вдома та в автомобілі, а також обговорити використання тютюнових виробів, які не потрібно підпалювати (Barua R.S. et al., 2018).

Професор Р. Зімліхман підсумував свій виступ, зауваживши, що близько мільярда людей у всьому світі продовжують курити, хоча й знають про шкідливість куріння. Задля зменшення цієї шкоди та профілактики асоційованих з курінням хвороб доцільно застосовувати революційні технології. Тим, хто продовжує курити, слід розглянути можливість застосування технологічних пристроїв, розроблених для зменшення впливу токсичних і потенційно токсичних речовин, що утворюються в процесі куріння. Своєю чергою, фахівцям у галузі охорони здоров'я необхідно бути обізнаними стосовно застосування таких нових можливостей зниження ризику ССЗ.

Підготувала ***Лариса Стрільчук***

ПОКРАЩУЄ РОБОТУ МОЗКУ

стимулює пам’ять і навчання,
підвищує фізичну працездатність[1]

ЗАСПОКОЮЄ

усуває психоемоційне
напруження,
тривожність, страх[1]

Біфрен® ПРАЦЮЙ СПОКІЙНО ТА ЕФЕКТИВНО

Тривожно-невротичні стани, хронічна втома[2]:
1–2 капс. 3 р/день 2–3 тижні[1]

Запамороченнчя[3]:
1 капс. 3 р/день 12 днів[1]

1. Інструкція по застосуванню ЛЗ Біфрен. 2. В якості клінічного прояву астенічного розладу. 3. Запаморочення при дисфункціях вестибулярного апарату судинного та травматичного генезу.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату БІФРЕН.
Склад. Діюча речовина: фенібут. 1 капсула містить фенібуту 250 мг. **Лікарська форма.** Капсули. **Фармакотерапевтична група.** Психостимулятори та ноотропні засоби. Код АТС N06B X. **Фармакологічні властивості.** Біфрен® є похідним γ-аміномасляної кислоти та фенілетиламіну. Домінуючою є його антигіпоксична та антиамнестична дія. Має транквілізуючі властивості, стимулює пам’ять і навчання, підвищує фізичну працездатність; усуває психоемоційне напруження, тривожність, страх і поліпшує сон; подовжує та посилює дію снодійних, наркотичних, нейролептичних і протисудомних засобів. **Показання.** Астенічні та тривожно-невротичні стани (емоційна лабільність, порушення пам’яті, зниження концентрації уваги), неспокій, страх, тривожність, невроз нав’язливих станів; у дітей — заїкання, енурез, тики; у людей літнього віку — безсоння, нічний неспокій. Профілактика стресових станів, перед операціями або болючими діагностичними дослідженнями. Як допоміжний засіб під час лікування абстинентного синдрому при алкоголізмі. Призначати також при хворобі Меньєра, запамороченнях, пов’язаних із дисфункцією вестибулярного апарату, для профілактики захитування. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату. Гостра ниркова недостатність. Дитячий вік до 11 років. **Побічні реакції.** З боку нервової системи: сонливість (на початку лікування), головний біль та запаморочення (в дозах вище 2 г на добу, при зменшенні дози, вираженість побічної дії зменшується). З боку шлунково-кишкового тракту: нудота (на початку лікування), блювання, діарея, біль в епігастральній ділянці. З боку печінки та жовчовивідних шляхів: гепатотоксичність (при тривалому застосуванні високих доз). З боку імунної системи: алергічні реакції, включаючи висип, свербіж, кропив’янку, почервоніння шкіри. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник.** ТОВ «Фарма Старт». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 03124, м. Київ, бульвар Вацлава Гавела, 8. Повна інформація міститься в інструкції до лікарського засобу. **Р.П.** №UA/12087/01/01
UA-BIFR-PUB-092020-025

Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

ТОВ «Асіно Україна» | бульвар Вацлава Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | Тел.: +38 044 281 2333 | www.acino.ua

acino

С.Г. Бурчинський, к.м.н., ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ

Тривога й когнітивні порушення: можливості та критерії вибору фармакотерапії

С.Г. Бурчинський

Проблема стресу та стрес-залежних захворювань стає однією з провідних у сучасному суспільстві. Особливої актуальності набуває патологічний вплив хронічного психоемоційного стресу, що є причиною формування патологічних процесів, які лежать в основі «хвороб цивілізації» – своєрідної «триголової гідри» сучасної медицини, котра включає психосоматичну та цереброваскулярну патологію, а також неврози [9, 20, 30]. Об'єднує згадані форми патології первинність ураження центральної нервової системи (ЦНС) на всіх рівнях структурно-функціональної організації мозку – від молекулярного до системного – з подальшим розвитком дисрегуляції внутрішніх органів, центрального й периферичного кровообігу, тому «хвороби цивілізації» належать до категорії «дисрегуляційної патології» [10].

Патогенез когнітивних і психоемоційних порушень

Важливо підкреслити, що вплив хронічного стресу на головний мозок зачіпає як нейромедіаторний баланс загалом (тобто механізми центральної регуляції), так і нейрометаболічні процеси на рівні окремих нейронів, а також включає порушення трофічних і пластичних процесів у ЦНС, тому корекція патологічного ефекту стресу на організм передбачає вплив на найрізноманітніші синдроми з боку ЦНС (психоемоційні розлади, когнітивні розлади, порушення мозкового кровообігу) та периферичних органів (психосоматична патологія). До найважливіших клінічних синдромів у рамках «хвороб цивілізації» належать когнітивні та психоемоційні розлади.

Однією з найактуальніших проблем сучасної медицини є рання діагностика й ефективна фармакотерапія початкових етапів когнітивних розладів. Ця проблема вже давно вийшла за рамки геріатрії, оскільки перші прояви когнітивного дефіциту сьогодні найчастіше діагностуються вже в 50-60-річному віці. Послаблення пам'яті, уваги, здатності до концентрації та навчання (зазвичай помірно виражене, таке, що не є динамічним і прогресивним процесом) – один із найхарактерніших вік-залежних феноменів.

Патогенез когнітивних порушень є досить складним і може бути розподілений на три основні складові: нейромедіаторні, нейрометаболічні та судинні порушення.

Нейромедіаторні порушення

В основі когнітивного дефіциту лежить насамперед послаблення холінергічних процесів як провідного системного механізму реалізації когнітивних функцій [32]. Однак останнім часом важливого значення також набуває послаблення ГАМК- і дофамінергічних впливів [27, 32]. У результаті нейрональної дегенерації, нейрональної мітохондріальної дисфункції та/або структурно-функціональних мембранних змін відбувається порушення нейротрансмітерних процесів на всіх рівнях синаптичної регуляції (біосинтез медіатора, вивільнення, зворотне захоплення, рецепторне зв'язування) й формується нейромедіаторний дисбаланс, насамперед у корі та гіпокампі – провідних регіонах реалізації когнітивних функцій.

Нейрометаболічні порушення

Унаслідок найрізноманітніших процесів (стрес, старіння, цереброваскулярна недостатність) послаблюються процеси біосинтезу АТФ, транспорту кисню, утилізації глюкози, тканинного дихання тощо, тобто порушуються базові характеристики діяльності нейрона [2, 26]. Особливо чутливі в цьому сенсі нейрони кори, гіпокампа, ретикулярної формації, відповідальні за функціонування когнітивної сфери.

Судинні порушення

Атеросклероз мозкових судин, артеріальна гіпертензія, спастичні реакції в церебральному кровоносному руслі, порушення реологічних властивостей крові тощо слугують механізмом запуску реакцій «ішемічного каскаду» з формуванням подальших нейромедіаторних і нейрометаболічних порушень, а далі – з розвитком процесів апоптозу та загибелі клітин [22].

Провідним синдромом при всіх формах «хвороб цивілізації» в рамках розладів психоемоційної сфери є синдром тривоги. Тривожність є одним із найчастіших, а нерідко й одним із найяскравіших проявів клінічної картини як при різних формах психосоматичних порушень, цереброваскулярної патології та неврозів, так і в загальномедичній і неврологічній практиці загалом. Поширеність тривожних розладів у популяції досягає 15-25%, а в пацієнтів терапевтичних і неврологічних амбулаторій і стаціонарів – до 30-40% [4, 20].

Поєднання соматичного захворювання та тривожного розладу (коморбідність) сьогодні розглядається як предиктор несприятливого клінічного перебігу та прогнозу при всіх формах вищезазначених захворювань, зниження ефективності соматичної фармакотерапії та якості життя пацієнтів [28].

Як і у випадку з когнітивними порушеннями, можливо виявити взаємозв'язок між розвитком тривожних станів у рамках «хвороб цивілізації» та впливом хронічного (рідше гострого) стресу, котрий є ключовим пусковим механізмом розвитку «хвороб цивілізації» [4].

Патогенез тривожних розладів досить складний. За сучасними уявленнями, розвиток тривоги не є результатом дисфункції будь-якої однієї нейромедіаторної системи, а відображає виникнення системного регуляторного дисбалансу різних нейромедіаторів. Ключове місце у формуванні зазначеного дисбалансу має послаблення функцій ГАМК – основного гальмівного нейромедіатора в мозку. Саме порушення ГАМК-залежних процесів у ЦНС опосередковують подальшу дисфункцію серотонін-, катехоламін-, пептидергічних та інших нейромедіаторних систем, які при подальшому розвитку та прогресуванні тривожних розладів набувають ролі самостійних патогенетичних механізмів [3, 24].

Ноотропи як нейрометаболічні засоби

Однією з найпопулярніших груп нейро- та психофармакологічних засобів, що останніми роками привертають до себе значну увагу, є ноотропи. Головною та принциповою особливістю дії цих засобів є вплив на біохімічні процеси, що лежать в основі реалізації інтелектуально-мнестичних функцій, тобто регуляції пізнавальних процесів, навчання, пам'яті – основи вищої нервової діяльності людини. Унікальною стороною дії ноотропів є те, що сфера їх застосування включає:

1) фармакотерапію різноманітних форм нервової та психічної патології;

2) фармакопрофілактику порушень адаптаційно-компенсаторних процесів у ситуаціях тривалого психоемоційного стресу, котрий слугує основою формування клініки невротичних розладів і психосоматичних захворювань, а також вікових порушень метаболізму в мозку при старінні, котрі є фундаментом для подальшого розвитку різних форм вік-залежної неврологічної та психічної патології (сенільні деменції, атеросклеротична енцефалопатія, інсульт тощо); тобто реалізацію геропротекторних ефектів цих препаратів.

Ноотропи сьогодні є єдиною групою фармакологічних засобів зі спрямованою нейрометаболічною дією. В її основі лежать два принципові ефекти – вплив на інтелектуально-мнестичні функції та нейропротекторний ефект за рахунок реалізації багатосторонньої (мембраностабілізувальної, антиоксидантної, нейропластичної, антигіпоксичної, нейромедіаторної) нейротропної дії [2, 8].

Найважливішими механізмами дії ноотропів є їхній вплив на:

1) процеси синтезу білкових структур у мозку, тобто стимуляція утворення білків, що є матеріальною основою функціонування нейронів і ЦНС загалом;

2) енергетичні процеси в мозку, тобто поліпшення процесів енергозабезпечення, тканинного дихання, накопичення макроергічних з'єднань;

3) нейромедіаторні процеси в мозку, тобто нормалізація порушеного при різних негативних впливах балансу нейромедіаторів;

4) кровопостачання мозку шляхом реалізації захисного впливу на судинну стінку (поліпшення метаболізму в клітинах ендотелію), гальмування реакції тромбоутворення, нормалізації в'язкості крові тощо [2, 8, 31].

З огляду на клініко-фармакологічну ефективність як основні критерії дії «ідеального» ноотропу, в основі якого лежать вищезазначені ефекти, можна виокремити такі:

1) поліпшення процесів навчання та пам'яті як у нормі, так і при патологічних порушеннях (у т. ч. за фізіологічного старіння та стресу);

2) наявність структурно-функціональної та/або регіональної специфічності дії на ЦНС;

3) підвищення тонусу кори головного мозку та поліпшення кортико-субкортикального контролю;

4) підвищення стійкості головного мозку до ушкоджувальних чинників і вікових змін;

5) добре проникнення через гематоенцефалічний бар'єр;

6) фармакологічна нейтральність (мінімальна взаємодія між ліками чи її відсутність).

Принципово важливою обставиною, котра виокремлює ноотропи серед усіх інших груп нейрофармакологічних засобів, є те, що ідеологія їх створення та застосування була спрямована не на лікування конкретної форми патології (як це відбувається при використанні антидепресантів, антиконвульсантів, нейролептиків, протипаркінсонічних засобів тощо), а на регуляцію природних метаболічних процесів у ЦНС, їх нормалізацію в умовах впливу того чи іншого патогенного фактора, в т. ч. стресу, а також при старінні, коли вікові зміни діяльності мозку створюють основу для подальшого розвитку певного захворювання (судинні ураження, хвороба Паркінсона, старечі деменції, депресії тощо).

Ноотропи є єдиною групою нейротропних засобів, які з успіхом застосовуються з метою як фармакотерапії, так і фармакопрофілактики. Наявність комплексної багатогранної дії, специфічність спектра клініко-фармакологічних ефектів, виняткове розмаїття можливостей і перспектив застосування ноотропів у різних галузях медицини та високий рівень безпеки багато в чому пояснюють надзвичайно великий інтерес до них і фармакологів, і клініцистів.

Вибір оптимального ноотропу

Незалежно від лікування основного соматичного (психосоматика) чи неврологічного (неврози, початкові форми порушень мозкового кровообігу) захворювання, існує необхідність у специфічній фармакотерапії синдрому тривоги. Важливим питанням є також обґрунтованість застосування протитривожних лікарських засобів на донозологічному рівні, тобто в здорових осіб у стані гострого чи хронічного стресу з вираженими проявами тривожності, з метою фармакопрофілактики подальшого розвитку одного з варіантів «хвороб цивілізації».

Визначальною умовою вибору лікарського засобу є можливість досягнення з його допомогою максимально комплексного мультимодального ефекту щодо провідних патогенетичних механізмів розвитку тривоги з метою забезпечення корекції як психічних, так і соматичних проявів тривожних станів. Тут звертає на себе увагу глобальна схожість патогенетичних механізмів когнітивних і тривожних розладів, що передбачає основне завдання клініциста в цьому випадку – можливість одномоментної корекції когнітивних і тривожних порушень.

Продовження на стор. 40.

С.Г. Бурчинський, к.м.н., ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ

Тривога й когнітивні порушення: можливості та критерії вибору фармакотерапії

Продовження. Початок на стор. 39.

Зокрема, при початкових стадіях розвитку синдрому тривоги (особливо в рамках неврозів, при тривожно-депресивних розладах із переважанням тривожної симптоматики, при психосоматичній патології, старечій тривожності, клімактеричному синдромі, тобто при найчисленніших і соціально значущих формах тривожних розладів) традиційним інструментом фармакотерапії є призначення відповідного анксіолітика. Водночас застосування традиційних анксіолітиків – бензодіазепінів (особливо їхніх класичних представників першого покоління – діазепаму, феназепаму тощо) при «хворобах цивілізації» має наслідком підвищений ризик розвитку побічних ефектів (особливо при тривалому застосуванні), а саме:

1) негативний вплив на когнітивні функції та повсякденну активність, міорелаксація й астенізація пацієнтів;

2) депресогенна дія;

3) формування звикання та залежності, розвиток синдрому відміни;

4) високий потенціал взаємодії між ліками;

5) труднощі в прописуванні та досягненні комплаєнсу.

Саме тому для загальномедичної практики особливо актуальним стає вибір принципово інших засобів із протитривожними (й не тільки) ефектами як інструмента анксіолітичної терапії.

Не можна не згадати про два клінічні синдроми, що тісно асоційовані зі стрес-залежною патологією й часто поєднуються з когнітивними та тривожними розладами, – запаморочення (особливо при цереброваскулярній патології та неврозах) й астенію. З огляду на те що скарги на запаморочення та/або астенію складають до 60% усіх скарг, які висловлюються при первинному зверненні [29], також з'являється необхідність супутньої терапії зазначених синдромів. Одним із класичних симптомокомплексів у разі психосоматики є така тріада: власне астенія (підвищена стомлюваність, зниження працездатності, тривожність тощо) в поєднанні з когнітивними розладами [1]. При неврозах до згаданої тріади додаються запаморочення й порушення сну.

Отже, традиційний підхід до терапії всіх форм «хвороб цивілізації» передбачає призначення великої кількості лікарських засобів із найрізноманітніших фармакологічних груп, що неминуче зумовлює поліпрагмазію, підвищення ризику взаємодії між ліками та виникнення побічних ефектів, зниження комплаєнсу й істотне здорожчання лікування. Саме тому цілком логічним є запитання: чи можливе в цій ситуації застосування одного лікарського засобу, що має комплексний, мультимодальний фармакологічний ефект і відповідну широту терапевтичної дії? Виявляється, що вибір такого препарату є цілком реальним. Ідеться про лікарський засіб фенібут (гідрохлорид β-феніл-γ-аміномасляної кислоти) – певною мірою унікальний препарат як за своїми фармакологічними властивостями, так і за можливостями застосування в клінічній практиці, засіб, який, по суті, не має аналогів як серед похідних ГАМК, так і серед нейротропних препаратів загалом. Водночас іще досить поширений (особливо серед лікарів загальної практики) однобічний погляд на фенібут тільки як на анксіолітик «денного» типу дії; в такому статусі його спочатку й запровадили в медичну практику. Проте відтоді був накопичений значний фактичний матеріал, який принципово змінив усталену думку про цей препарат і наочно підтвердив характерний тільки для фенібуту спектр клініко-фармакологічних ефектів. Саме тому комплексний аналіз механізмів дії та можливостей, а також перспектив клінічного застосування фенібуту сьогодні є актуальним.

Із накопиченням досвіду як експериментальних, так і клінічних досліджень фенібуту дедалі більшу увагу привертала одна з найхарактерніших рис фармакодинаміки цього засобу – антиастенічна дія. Якщо анксіолітичний ефект при застосуванні фенібуту в осіб без астенії був досить м'яким і не дуже стійким, то при станах, які супроводжувалися вираженим астенічним синдромом, зокрема при неврозах, цереброваскулярній патології, психосоматичних захворюваннях (ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, вегетативна дисфункція), згаданий анксіолітичний ефект був дуже вираженим і зіставним за своєю потужністю з бензодіазепінами [5, 6, 15]. Саме цей факт і стимулював дослідження інших сторін механізмів дії фенібуту.

Серед найважливіших у клінічному сенсі аспектів антиастенічної дії фенібуту слід назвати антигіпоксичні та біоенергетичні ефекти, тобто саме ті, що є основою характеристики фенібуту як ноотропу. Фенібут покращує коротко- та довгострокову пам'ять, прискорює процеси навчання, підвищує стійкість головного мозку до різних несприятливих факторів (перевтома, екзотоксикози тощо), також покращує контрольні функції кори щодо інших мозкових структур.

В основі цих ефектів – регулювальний вплив фенібуту на біоенергетичний метаболізм нейронів. У результаті підвищується рівень «адаптаційного резерву» ЦНС, що особливо яскраво проявляється при тривалому хронічному стресі на тлі виснаження енергетичного потенціалу нейронів мозку. Фенібут нормалізує співвідношення аеробних і анаеробних процесів, що проявляється в зниженні коефіцієнта лактат/піруват, підвищенні рівня глюкози в мозку та вмісті макроергічних фосфатів (АТФ, АДФ) у різних структурах мозку [15]. Загалом фенібут має виражену психоенергізуючу дію, а це є його однією з найхарактерніших і найсприятливіших відмінностей від бензодіазепінів.

Ще одна з принципових ланок фармакологічного ефекту фенібуту – аналгетична дія, наявність якої, як відомо, не є характерною ані для ноотропів, ані для анксіолітиків. Вона реалізується через активацію опіатних рецепторів, тісно пов'язаних анатомічно й функціонально з ГАМК-нейронами – основною точкою прикладання нейромедіаторної дії фенібуту, а також через активацію дофамінової системи, оскільки дофамін є відомим агоністом ендогенних опіатів.

Які ж механізми лежать в основі такого комплексного мультимодального ефекту фенібуту? Це насамперед вплив на одну з провідних гальмівних нейромедіаторних систем мозку – ГАМК [7, 15, 19]. Оскільки фенібут, як стає зрозумілим із його хімічної назви, є похідним ГАМК, то цілком логічною є його дія саме на ГАМК-ергічні процеси в ЦНС. При аналізі згаданих механізмів реалізації своїх фармакологічних ефектів (насамперед анксіолітичного) виявилася специфічна активізувальна дія фенібуту на зовсім інший (на відміну від бензодіазепінів і переважної більшості інших анксіолітиків, які діють через ГАМК-А-бензодіазепіновий рецепторний комплекс) тип ГАМК-рецепторів – ГАМК-В. Саме цим можна пояснити як інший спектр фармакологічних ефектів фенібуту порівняно з бензодіазепінами, так і високий рівень безпеки цього засобу, оскільки всі побічні ефекти традиційних ГАМК-ергічних засобів опосередковані через гіперактивацію саме ГАМК-А-рецепторів. Оскільки ГАМК-система мозку бере участь у регуляції всіх найважливіших функцій організму й тісно пов'язана анатомічно та функціонально з іншими нейромедіаторами, значна частина ефектів фенібуту може бути опосередкована через цю взаємодію. Крім уже зазначених механізмів аналгетичної дії фенібуту, слід згадати про активізувальну взаємодію ГАМК – дофамін у стріатумі. Саме цим можна пояснити широту когнітивних ефектів фенібуту, котрі залучають у свою реалізацію механізми, не властиві переважній більшості інших ноотропних засобів.

Унікальне та своєрідне поєднання анксіолітичної та психоенергезуючої дії фенібуту (що особливо чітко проявляється в астенізованих осіб, а також у літньому та старечому віці) може пояснюватися ще й тим, що фенібут є не тільки похідним ГАМК, а й (із хімічного погляду) таким самим похідним β-фенілетиламіну – одного з найактивніших моноамінів мозку (стимуляторів підкіркових і кіркових центрів ЦНС) [7, 15].

У результаті реалізується можливість комплексної дії цього препарату як на активізувальні, так і на гальмівні процеси в мозку, його нормалізувальний вплив на баланс зазначених процесів. Отже, фенібут можна охарактеризувати як «центральний адаптоген» в умовах негативного впливу хронічного стресу на організм. Водночас фенібут не має прямого психостимулювального ефекту та пов'язаних із цим тривожності, невмотивованого збудження, безсоння, що вельми часто спостерігається, наприклад, під час прийому пірацетаму [2]. У цьому полягає перевага фенібуту перед класичними ноотропними засобами.

Своєрідність і мультимодальність механізмів дії фенібуту дають можливість обґрунтувати його вибір як препарату першої лінії в лікуванні різних форм патології.

Насамперед серед показань до застосування фенібуту слід назвати різні форми астено-невротичних станів, особливо за наявності іпохондричного та тривожно-депресивного синдромів, а також прояви вегетативної дисфункції в рамках різних форм психосоматичної патології. У таких пацієнтів фенібут ефективно усував й істотно зменшував тривогу, емоційну лабільність, підвищував розумову та фізичну працездатність, поліпшував когнітивні функції, тобто впливав саме на ті клінічні прояви, що здебільшого найтяжче суб'єктивно переносяться пацієнтами [19, 23]. Крім того, фенібут, на відміну від інших ноотропів (пірацетам, аміналон), проявляє свою ноотропну дію вже в перші дні лікування, а при застосуванні класичних ноотропів аналогічний ефект починає з'являтися на 2-3-му тижні прийому.

Додатковими перевагами фенібуту при застосуванні у хворих із вегетативною дисфункцією слід назвати вегетостабілізувальну дію, а саме нормалізацію судинного тонусу та помірний гіпотензивний ефект, зменшення головного болю судинного генезу, шуму у вухах і запаморочення [16, 17]. Зокрема, показана ефективність фенібуту як інструмента одномоментної корекції тривожних, когнітивних і судинних розладів у пацієнтів з ішемічною хворобою серця й артеріальною гіпертензією [11, 21, 25]. За потреби включення до складу курсової терапії бензодіазепінових анксіолітиків паралельне застосування фенібуту дає змогу істотно зменшити дозу цих засобів, що сприяє зниженню ризику розвитку побічних ефектів останніх. Аналогічно це положення може бути застосовано і при спільному використанні фенібуту та снодійних. Отже, в певних клінічних ситуаціях анксіолітики й інші нейротропні засоби не є антагоністами чи конкурентами фенібуту; навпаки, призначення фенібуту дає змогу оптимізувати застосування інших нейротропних препаратів.

Окремо слід наголосити на доцільності призначення фенібуту в геріатричній практиці. В осіб похилого та старечого віку, особливо на тлі дисциркуляторної енцефалопатії та інших проявів судинної мозкової недостатності (системної артеріальної гіпертензії та церебрального атеросклерозу), фенібут ефективно впливав на частоту та вираженість симптомів ажитації, тривоги, страху, психомоторного збудження, у хворих з'являлося більш адекватне ставлення до себе й оточення, підвищувався інтерес до життя, поліпшувався сон [23]. Окрім того, фенібут виявився ефективним засобом купірування больового синдрому в жінок у менопаузальному періоді в поєднанні з вираженою психоемоційною корекцією, що зовсім не властиве іншим препаратам – ноотропам і анксіолітикам [18].

Фенібут також є дієвим засобом лікування порушень вестибулярного аналізатора – як фізіологічних (морська та повітряна хвороба), так і патологічних (хвороба Меньєра, нейросенсорна туговухість, ускладнення хронічного отиту), а також запаморочення й шуму у вухах судинної етіології. Ефективність фенібуту в цих випадках зумовлена насамперед вегетостабілізувальною й гіпотензивною дією (за рахунок нормалізації балансу катехоламіни/ГАМК), а також його антигіпоксичними властивостями та поліпшенням енергетичного метаболізму в нейронах і судинній стінці [12].

За своїми механізмами дії та спектром клінічної ефективності фенібут є ноотропним засобом з анксіолітичним компонентом. Своєрідність фармакодинаміки фенібуту зумовлює широту сфери його застосування. Проте не меншу роль відіграють у цьому й дуже високі показники його безпеки. Цей препарат завдяки своїй структурній схожості з природними метаболітами організму практично позбавлений побічних ефектів. Тільки зрідка при першому прийомі фенібуту можуть спостерігатися незначні прояви нудоти, головний біль, сонливість чи алергічні реакції внаслідок індивідуальної непереносимості.

Загалом можна виокремити такі переваги фенібуту:

- унікальність комплексної дії, що не має прямих аналогів серед інших лікарських засобів;
- широта терапевтичного застосування;
- швидкість і стійкість проявів клінічних ефектів;
- високі показники безпеки.

Одним із найвідоміших і найпопулярніших лікарських препаратів, які містять фенібут, на фармацевтичному ринку України є Біфрен® компанії Acino (у вигляді капсул по 0,25 г фенібуту). Біфрен® повністю відповідає всім світовим стандартам якості; при цьому є одним із найдоступніших препаратів фенібуту в Україні. Його середня добова доза становить 0,75-1,5 г, курс лікування – 4-6 тиж із можливістю повторення за потреби 2-3 р/рік.

У спеціальному вітчизняному відкритому проспективному клінічному скринінговому дослідженні за програмою БАЛАНС була підтверджена ефективність Біфрену як засобу анксіолітичної та вегетостабілізувальної терапії в понад 98% пацієнтів із різними психосоматичними захворюваннями. Такий результат є безсумнівним доказом високої клінічної цінності цього препарату, котрий істотно перевищує аналогічні показники результатів лікування для інших протитривожних засобів [14]. Також Біфрен® виявився ефективним інструментом корекції поєднаних тривожних розладів, астенічного та больового синдромів при хронічній патології в нефрологічній практиці [13]. Отже, Біфрен® продемонстрував доцільність його включення до схем лікування всіх основних форм патології, при яких показано застосування фенібуту.

Висновки

Проблема спрямованої ефективної та безпечної фармакотерапії стрес-залежної патології сьогодні є однією з найбільш значущих у медичному та соціальному сенсі. Застосування фенібуту (Біфрен®) дає змогу значною мірою вирішити завдання оптимізації лікування та профілактики провідних форм патології в сучасному суспільстві.

Список літератури знаходиться в редакції.

Стресс-менеджмент в профилактике и лечении офисного синдрома в условиях пандемии COVID-19

Повышенный уровень неопределенности, резкая смена привычного образа жизни, выход из зоны комфорта – все это представляет собой благодатную почву для стресса. Именно с этим все мы, наши близкие и наше профессиональное окружение в той или иной степени сталкиваемся в связи с пандемией коронавирусной инфекции.

Много веков человек стремился избавиться от тяжелого физического труда. Компьютеризация труда представлялась решением этой проблемы и оптимальным путем к минимизации воздействия стресса. Однако с развитием информационных технологий, автоматизацией труда, распространенностью гиподинамии, все большей однообразностью движений офисных служащих стали возникать новые симптомокомплексы, этиологически связанные с факторами риска на работе. Человечество столкнулось с новой, не менее серьезной проблемой, которую образно называют офисным синдромом, что представляет собой сложный симптомокомплекс, включающий в себя нарушения в различных органах и системах и развивающийся у офисных служащих в связи с воздействием на них различных профессиональных факторов.

Компоненты офисного синдрома

К основным проявлениям офисного синдрома относятся:

- головная боль, болевые синдромы, локализирующиеся в области шеи и спины;
- туннельный синдром запястного канала, связанный с работой на клавиатуре и манипуляторе, проявляющийся как парестезии, боль, слабость в кисти, отек кисти (в начале 1980-х гг. в США, Австралии и ряде европейских стран были приняты нормативные акты, трактовавшие синдром запястного канала как профессиональную патологию);
- сердечно-сосудистые заболевания (атеросклероз, гипертоническая болезнь, аритмии и др.);
- синдром сухого глаза, включающий в себя гиперемию конъюнктивы, нарушение функции слезовыделения и перераздражение цилиарных и глазодвигательных мышц, что впоследствии может провоцировать развитие миопии либо гиперметропии;
- гастроэнтерологическая патология (гастрит, хронический колит, язва желудка);
- геморрой и трещины прямой кишки;
- воспаление органов малого таза (хронический простатит у мужчин, хронический эндометрит, сальпингоофорит у женщин);
- синдром хронической усталости, психологическая подавленность;
- воспаление вен, тромбофлебит;
- ожирение.

Наиболее распространенными нарушениями у офисных работников являются синдром хронической усталости и различные болевые синдромы. При растущей нагрузке и продолжительности рабочего дня отмечается тенденция к росту распространенности мышечно-скелетных болей в области шеи, плеча и верхних конечностей, нижней части спины.

Таким образом, в сложный комплекс нарушений, связанных с офисным синдромом, входят заболевания, представляющие интерес для врачей различных специальностей. При этом специфическое лечение конкретных нарушений из указанного спектра, проводимое под наблюдением узкого специалиста, не является решением проблемы. Необходимо обратить внимание на неспецифические факторы, способствующие развитию этих нарушений и непосредственно связанные с пребыванием человека в офисной среде, т. е. причины и механизмы возникновения стресса.

Факторы риска

Какие же факторы способствуют развитию офисного синдрома? К важнейшим из них относятся неудовлетворенность выполняемой работой, некомфортная обстановка, однообразная рутинная деятельность, неблагоприятный тип питания, физическая инертность и гиподинамия. В то же время представляется невозможным избежать всех стрессов, связанных с работой в условиях офиса. Задача современного стресс-менеджмента состоит в том, чтобы перенаправить энергию стресса в конструктивное русло, т. е. на преодоление проблемы.

Каковы возможности профилактики и лечения офисного синдрома? К современным методам управления стрессом у офисных работников относятся:

- физическая активность;
- обучение пациента способам релаксации, медитации;
- развитие позитивного мышления;
- эргономика рабочего пространства;
- смена вида деятельности;
- осознанное питание;
- рациональная фармакотерапия.

Фармакотерапия

Рациональная фармакотерапия занимает важное место в перечне подходов к лечению стресса, поскольку пациент, уже находящийся под воздействием хронического стресса и переживающий его последствия в виде физического недомогания, нуждается в медикаментозной помощи с целью купирования острого состояния. В данном контексте следует напомнить, что стрессовые реакции имеют биохимическую подоплеку. Нейрофизиология стресса включает в себя нарушение синтеза в организме γ-аминомасляной кислоты (ГАМК) – одного из важнейших медиаторов нервной системы. Как известно, ГАМК является главным тормозным нейротрансмиттером центральной нервной системы, рецепторы которого широко распространены в структурах головного мозга, практически во всех нейрональных группах. Представляя естественный механизм защиты, ГАМК ограничивает возбуждающий стимул как пресинаптически (через ГАМКВ-рецепторы, функционально связанные с потенциалозависимыми кальциевыми каналами пресинаптических мембран), так и постсинаптически (через ГАМКА-рецепторы [ГАМК-барбитурат-бензодиазепин-рецепторный комплекс], функционально связанные с потенциалозависимыми хлорными каналами). В результате нарушения синтеза ГАМК происходят избыточное распространение процесса возбуждения в нервной системе, нарушение интегративной деятельности ее вегетативного звена, в свою очередь приводящие к психической и вегетативной активации, реализации проявлений стресса на организменном уровне. Научно доказано, что обеспечение физиологически нормального уровня ГАМК может осуществляться за счет освоения пациентом техник мышечной релаксации, медитаций, йоги, использования методов нейростимуляции блуждающего нерва, а также с помощью соответствующих лекарственных препаратов.

Нефармакологические методы

Фармакологическое лечение является лишь начальным этапом преодоления стрессового расстройства, своеобразным переходом между состоянием переживаемого острого стресса и последующей коррекцией образа жизни, овладением методами стресс-менеджмента. Одним из значимых факторов стресса является неудовлетворенность человека либо же его руководства выполняемой работой или ее результатами. В данном контексте пациенту необходимо учиться переосмыслению происходящего, избегая катастрофизации. Именно катастрофизация мышления – мощнейший фактор риска развития хронических заболеваний, болевых синдромов, сердечно-сосудистых или гастроэнтерологических нарушений и др.

Одним из способов управления эргономической обстановкой офиса является участие самих сотрудников в ее формировании, оформлении рабочей среды, а также использование ортопедической мебели. Изменение привычного локомоторного стереотипа и образа жизни лежит в основе профилактики и лечения туннельных синдромов, которые часто являются результатом не только монотонной деятельности, но и нарушения эргономики (неправильная поза, неудобное положение конечности во время работы). Сегодня разработаны специальные рекомендации по оптимальной организации трудового дня и рабочего места. Значимым аспектом профилактики офисного синдрома является частая смена видов деятельности, включение в рабочий день рациональной физической нагрузки. Так, рекомендуется каждые 2 ч покидать рабочее место на 15 мин, делать физические упражнения, зарядку для глаз и т. д. В частности, показано, что попеременное осознанное напряжение разных групп мышц способствует мышечной релаксации и улучшает общее состояние организма. Ряд исследований свидетельствуют о том, что регулярные физические упражнения приравниваются по эффективности и даже превосходят по действию современные антидепрессанты. В то же время бездумные или принудительные занятия спортом могут стать дополнительным фактором стресса, поэтому крайне важен осознанный подход человека к организации физической активности с учетом индивидуальных особенностей и потребностей организма, конституции и т. д.

Рекомендации по стресс-менеджменту

• Сбалансированный режим труда и отдыха поможет сохранить организм в форме. Последствия бессонных ночей – апатия и вялость. Если человек привык ложиться спать в 11 вечера и вставать в 7 утра, то лучше придерживаться этого же распорядка и в условиях карантина. То же касается и рабочего графика. По опросам людей, перешедших на удаленную работу, закончить рабочий день в положенное время нелегко. Хотя сейчас приходится совмещать работу и жизнь в одном пространстве, желательно закрыть ноутбук согласно установленному графику и посвятить вечер своим личным интересам и семье.

• Необходимо делать перерывы в процессе рабочего дня. Помочь в этом могут специальные приложения. Мышцам нужен отдых после длительного пребывания в статичном положении. Отдыхом для тела будет небольшая разминка. Для снижения тревожности рекомендуются дыхательная гимнастика, стретчинг и медитативные техники.

• Фитнес-клубы закрыты, а на улицу выходить нежелательно. Тем не менее физическая нагрузка нужна как никогда прежде. Ее можно обеспечить и в закрытом пространстве. Например, установив мобильное приложение с советами по тренировкам или присоединившись к онлайн-тренировкам, которые сейчас проводят фитнес-клубы и бренды производителей спортивных товаров. Доказано, что физические нагрузки уменьшают беспокойство, снижая содержание в крови кортизола (гормона стресса) и способствуя выработке эндорфина (гормона радости).

• Диета оказывает большое влияние на физическое и эмоциональное состояние. По возможности лучше заменить «быстрые» углеводы (сахар, сладости, выпечку) на «медленные» (гречневая и овсяная крупы, бурый рис), есть больше фруктов и овощей. Если рассматривать потребление пищи с точки зрения противодействия стрессу, более целесообразным является употребление насыщенных витаминами напитков, а при выборе продуктов питания следует отдавать предпочтение тем, которые содержат универсальные регуляторы мозговой деятельности. К числу последних, в частности, относятся аминокислота триптофан, антиоксиданты, полиненасыщенные жирные кислоты, ресвератрол.

• В условиях карантина нам всем не хватает общения. Психологи рекомендуют чаще общаться с родными, друзьями по телефону, но особенно по видеосвязи, ведь эмоциональная поддержка – это способ борьбы со стрессом. Регулярные видеоконференции с коллегами также помогают компенсировать нехватку живого общения и поддерживать рабочую атмосферу. Некоторые компании предлагают сотрудникам поучаствовать в командных квизах или поболтать за чашкой чая в виртуальной комнате отдыха, а кто-то собирается после работы, чтобы сыграть в «Мафию» онлайн.

• Психологи рекомендуют дозировать потребление новостей. Особенно это касается тех, у кого известия о текущих событиях вызывают тревогу и беспокойство. Чтобы быть в курсе событий, достаточно выделить полчаса в день на просмотр ленты новостей. Важно не поддаваться слухам, черпать информацию только из проверенных источников. Достоверные факты, четкое понимание рисков, связанных с COVID-19, поможет снизить стресс.

• Лицом к лицу с бедой человек нередко готов вести себя альтруистично, получая от этого позитивные эмоции. Волонтерство дает такой позитивный опыт. В настоящее время возможностей стать волонтером немало: например, помощь пожилым соседям или просто поддержка людей в изоляции. Помогая другим, мы помогаем себе отвлечься от навязчивых мыслей и снизить тревожность.

Таким образом, стресс-менеджмент является значимым фактором профилактики и коррекции неврологических нарушений и других патологических состояний, связанных с условиями труда, в особенности в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции. Среди методов управления стрессом важное место занимает коррекция образа жизни, в частности изменение двигательных и мировоззренческих стереотипов. В то же время при выраженных стрессовых расстройствах, которые сопровождаются клиническими симптомами, характерными для офисного синдрома, необходима рациональная фармакотерапия. Для обеспечения продолжительного успеха лечения медикаментозную терапию в обязательном порядке дополняют другими, перечисленными выше, методами стресс-менеджмента.

Подготовила ***Катерина Совенко***

SANDOZ A Novartis Division

ЛІНБАГ

- *перша лінія терапії нейропатичного болю*[1]
- *препарат першого вибору для лікування генералізованого тривожного розладу*[2]
- *швидке регресування симптомів тривоги*[3]

Показання. Епілепсія. Препарат Лінбаг призначають як додаткову терапію парціальних судомних нападів із вторинною генералізацією або без такої у дорослих. **Генералізований тривожний розлад.** Препарат Лінбаг призначають для лікування генералізованого тривожного розладу у дорослих. **Нейропатичний біль.** Препарат Лінбаг призначають для лікування нейропатичного болю у дорослих при ушкодженні периферичної та центральної нервової системи. **Генералізований тривожний розлад.** Доза, яку розділяють на 2 або 3 прийоми, може змінюватися в межах 150–600 мг на добу. Періодично слід переоцінювати необхідність продовження лікування. Лікування прегабаліном можна розпочати з дози 150 мг на добу. Залежно від ефективності та переносимості препарату окремим пацієнтам дозу можна збільшити до 300 мг на добу після першого тижня прийому. Після ще одного тижня прийому дозу можна збільшити до 450 мг на добу. Ще через один тиждень дозу можна збільшити до максимальної – 600 мг на добу. **Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЛІНБАГ (Pregabalin). Склад:** діюча речовина: прегабалін, 1 капсула містить прегабаліну 50 мг, або75 мг, або 150 мг, або 300 мг. **Лікарська форма.** Капсули тверді. **Фармакотерапевтична група.** Протиепілептичні засоби. Код АТХ N03A X16. **Показання.** Нейропатичний біль. Генералізований тривожний розлад. Епілепсія. **Термін придатності.** 3 роки. Категорія відпуску. За рецептом. **Діти.** Безпека та ефективність застосування препарату Лінбаг дітям (віком до 18 років) не були встановлені. Даних немає. РП № UA/15586/01/03, UA/15586/01/05, UA/15586/01/08, № UA/15586/01/02, заявник ТОВ "Сандоз Україна".

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г).

1. NICE clinical guideline. Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings. Last updated 2019.
2. BORWIN BANDELOW. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive — compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. International Journal of Psychiatry in Clinical Practice, 2012.
3. О.А. Левада. Прегабалин: новые возможности медикаментозной терапии генерализованного тревожного расстройства. НейроNEWS 1 (20) 2010.

3-14-ЛИН-РЕЦ-1219

М.М. Орос, д.м.н., **А.Я. Сабовчик**, кафедра неврології, нейрохірургії та психіатрії
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

Сучасні методи лікування діабетичних нейропатій

М.М. Орос

Одним із найчастіших діагнозів, з яким стикається сучасний лікар незалежно від спеціалізації, є цукровий діабет (ЦД) і спричинені ним ускладнення. За останні десятиліття звертає на себе увагу різке зростання поширеності ЦД, що набуває характеру епідемії. Саме тому Всесвітня організація охорони здоров'я визначила ЦД як неінфекційну епідемію, а 2006 року Організація Об'єднаних Націй (ООН) ухвалила резолюцію про боротьбу з цим захворюванням. За всю історію ООН це була четверта резолюція щодо боротьби з хворобою після малярії, туберкульозу та ВІЛ-інфекції.

Про стрімке зростання поширеності ЦД свідчить той факт, що на початку 80-х років XX століття у світі налічувалося близько 30 млн хворих на цю недугу, а 2017 року цей показник уже становив 422 млн осіб [1, 2].

За останніми даними Міжнародної діабетичної федерації, 2019 року близько 463 млн дорослих у світі хворіли на ЦД [3].

Згідно з прогнозами експертів, зважаючи на тенденцію до зростання числа випадків ЦД, 2030 року кількість хворих становитиме 552 млн осіб, а вже 2035 року – 592 млн, тобто на цю недугу хворітиме близько 10% населення планети [4, 5].

ЦД небезпечний своїми наслідками; одним з основних і частих ускладнень цього захворювання є ураження периферичної нервової системи, що трапляється в 11 разів частіше, ніж у пацієнтів без діабету [9]. У понад половини пацієнтів, які страждають на ЦД, має місце діабетична нейропатія.

Діабетична нейропатія – це клінічний і субклінічний синдромокомплекс, який характеризується дифузним або вогнищевим ушкодженням периферичних нервових волокон унаслідок тривалої гіперглікемії.

За даними різних досліджень відомо, що частота діабетичної нейропатії коливається від 10 до 90% залежно від додаткових методів обстеження, а також ураховуючи критерії діагностики [6-8].

Найчастішим ураженням периферичної нервової системи внаслідок ЦД є дистальна полінейропатія; її частка становить 72% [10].

Хронічна дистальна сенсомоторна діабетична полінейропатія є серйозним ускладненням ЦД, оскільки спричиняє парези та деформує стопи; її наслідком є порушення ходи, що разом із сенсорним і вегетативним дефіцитом зумовлює розвиток діабетичної стопи, котра з'являється в 6,4% осіб, які хворіють на ЦД [9, 11].

Діабетична полінейропатія є причиною 50-75% серед усіх нетравматичних ампутацій [12]. Отже, слід розуміти, що діабетична полінейропатія є серйозним ускладненням ЦД, адже спричиняє тяжку інвалідизацію та значне порушення якості життя. Саме тому першочерговим завданням лікаря є відтермінувати розвиток ускладнень. У цьому сенсі доречно пригадати давню китайську мудрість: «Лікувати хворобу краще за 3 роки до хвороби, ніж за 3 дні до смерті».

Патофізіологічні механізми розвитку діабетичної полінейропатії

Причини розвитку різних неврологічних ускладнень ЦД, незважаючи на високий розвиток сучасної медицини, залишаються незрозумілими й досі. Саме тому було розроблено дві основні гіпотези, котрі певною мірою дали поштовх у вивченні неврологічних ускладнень при тривалій гіперглікемії.

Перша гіпотеза була сформована на основі досліджень уражених судин і нервових стовбурів, узятих при аутопсії чи з ампутованих кінцівок від хворих на ЦД, і пояснювала ішемічний патогенез розвитку неврологічних ускладнень. Згодом було досліджено, що живильні артерії й ендоневральні судини мають потовщені стінки та звужений просвіт за рахунок дуплікації базальної мембрани, фенестрації та дегенерації ендотелію й перицитів, а також інші ознаки діабетичної мікроангіопатії [13].

Коли вчені не змогли знайти кореляції між ушкодженими стінками судин і нейропатією, була висунута наступна гіпотеза – метаболічна, котра зосереджувалася на обмінних порушеннях у розвитку діабетичної нейропатії [13]. Нині існує думка, що в розвитку цього ускладнення відіграє роль поєднання обох зазначених факторів. Згідно з метаболічною гіпотезою, в основі розвитку патологічних реакцій при хронічній гіперглікемії лежить оксидативний стрес. Вважається, що в умовах гіперглікемії збільшується утворення донорів вільних електронів (нікотинамідаденіндинуклеотид відновлений (НАДН) і флавінаденіндинуклеотид відновлений – $ФАДН_2$), що через каскад реакцій спричиняє посилене утворення активних форм кисню, тобто радикалів супероксиду. Велика кількість активного кисню, ушкоджуючи мітохондріальну ДНК, активує полі-АДФ-рибозополімеразу, котра, своєю чергою, пригнічує гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогеназу (ГАФДГ). ГАФДГ виступає головним ферментом гліколітичного каскаду [14-16, 25].

Унаслідок інгібування ГАФДГ порушується регуляція метаболізму глюкози, що спричиняє активування побічних шляхів перетворення глюкози, а саме поліолового шляху, підвищеного утворення кінцевих продуктів неферментативного глікозилювання, гексозамінового шляху та протеїнкінази С [14, 15, 25].

Для поліолового шляху основним ферментом є альдозоредуктаза, котра перетворює глюкозу на сорбітол із використанням великої кількості НАДН, а сорбітол під дією сорбітолдегідрогенази перетворюється на фруктозу [14-16, 25].

Через надмірне використання НАДН при активації сорбітолового шляху метаболізму глюкози порушується відновлення глутатіону, що є потужним антиоксидантом, унаслідок чого клітина стає чутливішою до окисного стресу [14, 15, 25].

Утворена в поліоловому шляху фруктоза під впливом ферментів перетворюється через фруктозо-3-фосфат на 3-деоксиглюказон, які є активними глікуючими речовинами, що сприяють посиленому утворенню кінцевих продуктів неферментативного глікозилювання [14, 25].

Глікозилювання – це процес, який виникає в умовах гіперглікемії, коли глюкоза неферментативним шляхом приєднується до молекули білка. Це все зумовлює функціональні ушкодження клітини внаслідок структурної модифікації як білків на поверхні клітини, так і білків, які регулюють транскрипцію певних генів.

Також посилене утворення кінцевих продуктів неферментативного глікозилювання спричиняє утворення прозапальних цитокінів (інтерлейкін (IL)-1, IL-6, фактор некрозу пухлини – TNF), молекул адгезії (ICAM-1 і VCAM-1), вазоконстрикторів (ендотелін-1) і ростових факторів, порушуючи функцію судин, що зумовлює порушення мікроциркуляції [14-16, 25].

Активація гексозамінового шляху виникає в тих самих гіперглікемічних умовах, коли частина глюкози, що не метаболізувалася під впливом глутамін-фруктозо-6-фосфатамінотрансферази, перетворюється на уридиндифосфат-β-D-N-ацетилглюкозамін. Останній, глікозилюючи білки за залишками серину та треоніну, спричиняє підвищення експресії трансформувального фактора росту-$β_1$, інгібітора активатора плазміногену-1 і фактора росту тромбоцитів, наслідком чого є посилення гемокоагуляції та розвиток судинної дисфункції [14, 15, 25].

Наступним наслідком гіперглікемії є зростання синтезу діацилгліцеролу, що активує класичні ізоформи ферменту протеїнкінази С. Активна протеїнкіназа С діє декількома шляхами: по-перше, посилює синтез ендотеліну-1, простагландину Е2 та тромбоксану А2, котрі є вазоконстрикторами; по-друге, зменшує синтез NO та простацикліну – речовин, які є потужними вазодилататорами; по-третє, збільшує синтез фактора росту тромбоцитів, фібронектину, інгібітора активатора плазміногену-1, що збільшує ризик тромботичних ускладнень [14, 15, 25].

Усі вищезазначені метаболічні зміни зумовлюють як ушкодження клітин судинної стінки, що спричиняє порушення мікроциркуляції в органах-мішенях, так і безпосереднє ураження органів-мішеней.

Аналітичний підхід до розуміння розвитку клінічної картини при діабетичних нейропатіях

Для розуміння розвитку неврологічної симптоматики при ЦД слід детально вивчити гістологічні та фізіологічні особливості периферичних нервів.

Відомо, що залежно від наявності в нервовому волокні мієлінової оболонки, швидкості проведення ним нервового імпульсу, а також з огляду на діаметр волокна, розрізняють такі типи нервових волокон: А (α, β, γ, δ), В та С [17, 18].

Класифікація побудована так, що розподіл відбувається за порядком зменшення діаметра волокна. Волокна типу А є найтовстішими за рахунок мієлінізації нервового волокна; швидкість проведення ними

Продовження на стор. 44.

М.М. Орос, д.м.н., **А.Я. Сабовчик**, кафедра неврології, нейрохірургії та психіатрії ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

Сучасні методи лікування діабетичних нейропатій

Продовження. Початок на стор. 43.

нервового імпульсу також є найбільшою. Кожен наступний тип волокна є тоншим за попередній; швидкість проведення ним нервового імпульсу зменшується. Класифікація завершується безмієліновими волокнами, швидкість проведення котрими найменша, тобто волокнами типу С.

Волокна типу Аα проводять рухову та пропріоцептивну інформацію. Типом Аβ проводиться інформація про тиск і дотик, а також вібраційну чутливість. Волокна Аγ несуть моторну інформацію до інтрафузальних м'язових волокон, Аδ проводять температурну та больову чутливість. Волокна типу В утворюють прегангліонарні волокна автономної нервової системи, а типу С несуть інформацію про біль і температуру (разом з Аδ), барорецепцію (разом з Аβ), а також містяться в постгангліонарних симпатичних волокнах [17, 19, 20].

Різні дослідження підтверджують, що ураження нерва починається з ушкодження волокон типу С [21-23]. Про першочергове ураження найтонших волокон свідчить і розвиток клінічної картини хронічної сенсомоторної діабетичної полінейропатії. Часто пацієнти з ЦД 2 типу звертаються насамперед до неврологів зі скаргами на дискомфорт у ногах, що проявляється відчуттям печіння, поколюванням, болем, парестезіями й іншою позитивною чутливою симптоматикою. Водночас можуть на себе звернути увагу сухість і стоншення шкіри (можливо зі злущуванням епідермісу й облисінням дистальних відділів ніг). Вищезазначені симптоми вказують на ураження волокон типу С. Уже на цьому етапі обстеження пацієнта (чи пізніше) виникають порушення з боку внутрішніх органів, що може вказувати на ураження волокон типу В, а саме прегангліонарних волокон автономної нервової системи.

Із розвитком хвороби гіперестезія змінюється на гіпестезію – знижується насамперед поверхнева чутливість, що, можливо, є наслідком ураження волокон Аδ. За найтяжчих станів спостерігається зниження глибокої чутливості, а також виникають парези та паралічі. Це свідчить про те, що до процесу залучилися найбільш мієлінізовані волокна нервової системи. Отже, розвиток неврологічних ускладнень ЦД розпочинається з ураження волокон типу С та завершується ураженням волокон типу Аα.

Лікування потрібно розпочинати, коли в пацієнта виникає позитивна чутлива симптоматика, тобто вже є ознаки ураження волокон типу С, а також намагатися призупинити подальше прогресування нейропатії.

Що стосується гострих діабетичних нейропатій, то, найімовірніше, вони виникають унаслідок тромбозів vasa nervorum, а отже, розвиваються так звані ішемічні нейропатії.

Сучасні принципи лікування діабетичної полінейропатії

Як уже було сказано, насамперед варто проводити профілактику розвитку діабетичної полінейропатії. Згідно з даними досліджень, для профілактики та лікування діабетичних ускладнень, у т. ч. нейропатії, основним є жорсткий діабетичний контроль.

В одному з Кокранівських оглядів, до якого було включено 17 рандомізованих досліджень, вивчався вплив жорсткого контролю глікемії на розвиток діабетичної полінейропатії. До 7 досліджень включали пацієнтів із ЦД 1 типу, до 8 – з ЦД 2 типу, до 2 – з обома типами ЦД [24].

Жорсткий контроль глікемії при ЦД 1 типу мав значний ефект у профілактиці діабетичної нейропатії (порівняно зі стандартною терапією). При ЦД 2 типу жорсткий контроль також забезпечував кращі результати, але вони не були статистично значущими (p=0,06) [24]. Варто зазначити, що при жорсткому глікемічному контролі зростає частота виникнення гіпоглікемічних станів, а це потрібно враховувати в призначенні лікування й завжди зважати на користь/ризик.

Наступна ланка, на котру потрібно впливати для сповільнення прогресування ускладнень ЦД, – патогенетична.

Як зазначалося вище, розвиток ускладнень відбувається в результаті оксидативного стресу та його наслідків, а саме поліолового шляху, підвищеного утворення кінцевих продуктів неферментативного глікозилювання, гексозамінового шляху й активації протеїнкінази С. Для втручання в поліоловий шлях розроблялася група препаратів – інгібітори альдозоредуктази, котрі теоретично були багатонадійними. Проведені дослідження вказували на позитивний ефект від лікування цією групою препаратів [26-29]. Утім, Кокранівський огляд, де було проаналізовано 32 рандомізовані контрольовані дослідження, виявив, що ці випробування мали значні методологічні недоліки. Встановлено, що суттєвої різниці в лікуванні між досліджуваними та контрольними групами не було. Отже, автори дійшли висновку, що ця група препаратів не має значної користі при лікуванні діабетичної полінейропатії [30].

Для боротьби з кінцевими продуктами неферментативного глікозилювання вивчався їхній інгібітор – аміногуанідин. Хоча проведені досліди на щурах і показали хороший ефект цього препарату, в клінічній практиці він не використовувався через значний токсичний ефект на організм [15, 31-34].

Також варто зазначити, що проводяться експериментальні дослідження інгібіторів протеїнкінази С; вони показують ефективні результати, але за межі доклінічної стадії вивчення ці речовини не вийшли [35-38].

Для боротьби з оксидативним стресом сьогодні досить широко використовується α-ліпоєва кислота; численні дослідження вказують на її ефективність у протекції нервових волокон при ЦД порівняно з плацебо. Згідно з даними, α-ліпоєва кислота значно покращує як суб'єктивні відчуття, так і об'єктивні показники [39-44]. Проведені метааналізи, котрі вивчали ефективність α-ліпоєвої кислоти, вказують на те, що вона (дозою 600 мг/добу при тривалості лікування понад 3 тиж) є безпечною, зменшує позитивну неврологічну симптоматику та неврологічний дефіцит, а також покращує провідність [45, 46]. Але Кокранівського огляду щодо α-ліпоєвої кислоти наразі немає.

Дуже часто в практиці можна зустріти застосування вітамінів групи В для лікування захворювань периферичної нервової системи. Існують дослідження, що вказують на здатність бенфотіаміну впливати на внутрішньоклітинний рівень глюкози (бере участь у пентозофосфатному циклі), а відтак, запобігати ушкодженню клітин. Слід зазначити, що даних недостатньо, тому потрібно проводити подальші дослідження [47-49].

У Кокранівському огляді є дані стосовно використання вітамінів групи В для лікування нейропатій, у т. ч. діабетичних. Цей огляд включав 13 досліджень, у яких брали участь пацієнти (n=741) з діабетичною чи алкогольною полінейропатією; лише одне випробування показало можливий короткотривалий ефект від 8-тижневого лікування бенфотіаміном при алкогольній полінейропатії. Також було показано, що лікування α-ліпоєвою кислотою є ефективнішим, аніж прийом вітамінів групи В [50].

Наступною ланкою терапії є симптоматичне лікування, що насамперед спрямоване на боротьбу з нейропатичним больовим синдромом.

У 2014 році була опублікована оглядова стаття, де зазначалося, що прегабалін, дулоксетин, амітриптилін, габапентин та опіоїди є ефективними в боротьбі з діабетичним нейропатичним болем [51].

У 2017 році був проведений систематичний огляд, до котрого включили 106 рандомізованих контрольованих досліджень, які вивчали діабетичний нейропатичний біль. У цьому огляді ефективність у боротьбі з нейропатичним болем (порівняно з плацебо) довели дулоксетин і венлафаксин (помірна сила доказів). Ефективними препаратами (але з низькою доказовістю) були прегабалін, окскарбазепін, трициклічні антидепресанти, атипові опіоїди, ботулотоксин; не довели своєї ефективності габапентин, типові опіоїди, капсаїцин локально (тут також доказовість є низькою) [52].

У дослідженні 2019 року показано, що і дулоксетин, і габапентин є ефективними в лікуванні болю при діабетичній полінейропатії. Перевагою габапентину є швидше настання знеболювального ефекту [53].

У січні 2020 року Американська діабетична асоціація опублікувала «Стандарти медичної допомоги при діабеті – 2020», де зверталася увага на схвалення FDA, Health Canada та European Medicines Agency прегабаліну й дулоксетину в боротьбі з нейропатичним болем при діабеті [56].

Прегабалін є найбільш вивченим препаратом для лікування дистальної діабетичної нейропатії; більшість досліджень повідомили про його сприятливий вплив зі зменшенням болю щонайменше на 30-50% [56]. Прегабалін має хороший терапевтичний ефект зі швидким настанням дії. Слід розпочинати з дози 75 мг/добу, досягнувши через тиждень підтримувальної дози – 150 мг/добу; максимальна доза – 600 мг/добу. Побічні ефекти прегабаліну можуть бути вираженішими в пацієнтів похилого віку, що можна нівелювати нижчою стартовою дозою та поступовішою титрацією [56].

Лінбаг (компанія Sandoz) – єдиний прегабалін в Україні дозою 50 мг, який суттєво покращує переносимість першої дози й підвищує прихильність пацієнтів до лікування.

Висновки

- **ЦД і його ускладнення є серйозним викликом для науковців XXI століття. Щороку медична спільнота накопичує нові знання щодо розуміння цієї проблеми; розробляються нові методи лікування.**
- **Основним завданням для профілактики ускладнень ЦД (як доводять результати досліджень) є жорсткий контроль рівня глікемії.**
- **Хороший вплив на патогенетичний механізм має α-ліпоєва кислота, котра довела свою ефективність у багатьох дослідженнях.**
- **Згідно з даними оглядів, вітамінотерапія не дала результатів при лікуванні діабетичної полінейропатії.**
- **Для лікування больового синдрому найбільш вивченими препаратами є прегабалін і дулоксетин, які довели значну ефективність. Перевагою прегабаліну є швидке настання дії. В Україні Лінбаг (прегабалін компанії Sandoz) – єдиний препарат, який має мінімальне дозування 50 мг. Це сприяє кращій переносимості стартової дози та в підсумку підвищує прихильність пацієнтів до лікування прегабаліном.**

Список літератури знаходиться в редакції.

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.
3-17-ЛИН-РЕЦ-0720

НОВИНИ ВООЗ

Обмеження на вміст шкідливих трансжирів у продуктах харчування захищають понад 3 млрд осіб

Два роки тому Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) почала цілеспрямовано сприяти вилученню промислово вироблених трансжирів зі складу харчової продукції в усьому світі; на сьогодні, за даними оприлюдненої ВООЗ доповіді, 58 країн на законодавчому рівні передбачили норми, що до кінця 2021 р. сприятимуть захисту 3,2 млрд осіб від впливу цих шкідливих речовин. Водночас понад 100 країнам іще належить відмовитися від використання трансжирів у складі продуктів харчування.

Згідно з оцінками, споживання промислово вироблених трансжирів щороку стає причиною близько 500 тис. випадків смерті від ішемічної хвороби серця. Приблизно ⅔ випадків смерті у світі, пов'язаних зі вживанням цих речовин, припадає на 15 країн. Чотири з них (Канада, Латвія, Словенія, США) з 2017 р. впроваджують рекомендовані ВООЗ передові принципи політики щодо трансжирів, які полягають в обмеженні їх умісту на рівні 2% масложирової складової всіх харчових продуктів або повній забороні на використання частково гідрогенізованих масел. Інші 11 країн (Азербайджан, Бангладеш, Бутан, Еквадор, Єгипет, Індія, Іран, Мексика, Непал, Пакистан, Республіка Корея) наразі не вжили таких невідкладних заходів.

У доповіді відзначаються дві позитивні тенденції. По-перше, переважна більшість країн при запровадженні регулювання в цій сфері відразу переходить до найпередовіших принципів політики, вважаючи їх за менш жорсткі обмеження. Усі нові нормативи, ухвалені та/або запроваджені за останній рік у Бразилії, Туреччині та Нігерії, відповідають критеріям ВООЗ щодо передових заходів. Такі країни, як Індія, що раніше встановили менш жорсткі обмеження, наразі корегують свою політику відповідно до передових принципів. По-друге, дедалі більшого поширення набувають регіональні регламенти, що встановлюють стандарти відразу для декількох країн; за допомогою цієї нової стратегії з'являється можливість прискорити процес повної відмови від трансжирів до 2023 р. Схожий передовий регламент був прийнятий у 2019 р. в Європейському Союзі, а всі 35 країн, які входять до Регіону ВООЗ країн Америки / Панамериканської організації охорони здоров'я, одностайно ухвалили регіональний план дій щодо відмови від використання промислово вироблених трансжирів до 2025 р. Загалом ці дві регіональні ініціативи можуть охопити ще 1 млрд осіб у понад 50 країнах, які раніше не були захищені нормами граничного вмісту трансжирів.

Незважаючи на вражаючі успіхи, між регіонами та країнами з різним рівнем доходу зберігаються значні диспропорції за рівнем охоплення цими заходами. Більшість чинних на сьогодні обмежень, у т. ч. запроваджених у 2019 та 2020 рр., припадають на країни з рівнем доходу вище середнього, а також на Європейський і Американський регіони ВООЗ. Такі актуальні обмеження ухвалені в семи країнах із рівнем доходу вище середнього та 33 країнах із високим рівнем доходу, але й досі не запроваджені в жодній країні з низьким рівнем доходу чи рівнем доходу нижче середнього.

Промислово вироблені трансжири містяться в твердих жирах рослинного походження, як-от маргарин і топлене масло гхі, нерідко наявні в легких готових закусках, випічці та смажених виробах; вони часто використовуються виробниками, оскільки відрізняються від інших жирів тривалішим терміном зберігання та відносно низькою ціною. При цьому трансжири можна замінити на більш здорові альтернативи, що матимуть такий самий смак і доступну вартість.

Згідно з рекомендаціями ВООЗ, уживання трансжирів не має перевищувати 1% від загального споживання калорій, що відповідає менш ніж 2,2 г/день за раціону 2000 калорій.

Щоби до 2023 р. повністю відмовитися від використання промислово вироблених трансжирів у всьому світі, ВООЗ рекомендує країнам:

- розробити та запровадити найсучасніші обов'язкові нормативи, котрі обмежують уміст промислово вироблених трансжирів на рівні 2% масложирової складової всіх харчових продуктів, або повністю заборонити використання частково гідрогенізованих масел;
- виділяти кошти на забезпечення роботи механізмів контролю за встановленими нормативами, зокрема лабораторної бази для визначення й моніторингу вмісту трансжирів у продуктах харчування;
- сприяти ухваленню регіональних або субрегіональних регламентів, які дають змогу поширювати позитивний ефект обмежень щодо трансжирів.

Випуск доповіді є стартовим заходом Всесвітнього тижня дій із боротьби з неінфекційними захворюваннями, що проводиться із 7 по 13 вересня; цьогоріч вона присвячена питанням підзвітності урядів, директивних органів, промисловості, наукових кіл і громадянського суспільства щодо втілення в життя взятих на себе зобов'язань.

ВООЗ закликає до глобальних дій щодо боротьби із сепсисом, який є причиною кожної п'ятої смерті у світі

У першій глобальній доповіді ВООЗ про сепсис відзначається, що, докладаючи зусиль стосовно запобігання мільйонам зумовлених цією недугою випадкам смерті й інвалідності, доведеться зіткнутися із серйозним браком знань щодо зазначеної проблеми, особливо в країнах із низьким і середнім рівнями доходу. Згідно з останніми дослідженнями, сепсис щороку позбавляє життя 11 млн людей, нерідко в дитячому віці. Крім того, мільйони пацієнтів, які перенесли таке захворювання, стають інвалідами. Водночас існує гострий дефіцит якісних даних про сепсис. Опубліковані дослідження із сепсису проводяться переважно в лікарнях і відділеннях інтенсивної терапії країн із високим рівнем доходу й містять украй мізерні дані про ситуацію в інших країнах. Достовірне визначення істинного глобального тягаря цієї недуги ускладнюється використанням відмінних між собою визначень сепсису, критеріїв його діагностики та кодів захворювання в лікарняних епікризах пацієнтів.

Сепсис є реакцією організму на інфекцію; за відсутності своєчасної діагностики та невідкладної допомоги він може спричиняти септичний шок, поліорганну недостатність і смерть пацієнта. Підвищений ризик розвитку сепсису та смерті від нього загрожує хворим, котрі перебувають у критичному стані, зумовленому тяжким перебігом COVID-19 й інших інфекційних хвороб. У небезпеці перебувають і ті пацієнти, котрі вижили, з яких лише половина одужують повністю, а інші або помирають протягом року, або живуть із тягарем хронічної інвалідності.

Сепсис непропорційно частіше розвивається в представників уразливих категорій населення: новонароджених, вагітних і осіб, які проживають у країнах із нестачею ресурсів; у таких країнах спостерігається приблизно 85% випадків цієї недуги та пов'язаних із нею смертей. Приблизно половина (від 49 млн щороку) випадків сепсису припадає на дітей, 2,9 млн з яких помирають; здебільшого смерті таких дітей можна запобігти шляхом ранньої діагностики та надання належної медичної допомоги. Нерідко такі випадки смерті є наслідком діарейних хвороб або інфекцій нижніх дихальних шляхів. Акушерські інфекції, в т. ч. післяабортні й інфекційні ускладнення після кесаревого розтину, є третьою за поширеністю причиною материнської смертності. Згідно з оцінками, в 11 з 1000 породіль у світі інфекції зумовлюють тяжкі порушення функціонування органів або смерть.

Водночас у доповіді наголошується, що сепсис часто розвивається в результаті інфікування в медичних установах. Близько половини (49%) пацієнтів із таким захворюванням, які перебували у відділеннях інтенсивної терапії, інфікувалися саме в лікарні. Смертність серед хворих із сепсисом оцінюється на рівні 27% у стаціонарних відділеннях лікарень і 42% у відділеннях інтенсивної терапії. Серйозною перешкодою для терапії захворювання є стійкість до протимікробних препаратів, оскільки вона звужує можливості для лікування інфекцій, особливо внутрішньолікарняних.

Профілактиці сепсису й підвищенню виживаності пацієнтів сприяють удосконалення санітарних систем, підвищення доступності та якості водопостачання, а також заходи профілактики й контролю інфекцій, але такі заходи слід здійснювати в комплексі з ранньою діагностикою, наданням належної медичної допомоги й забезпеченням доступу до безпечних і прийнятних за ціною лікарських засобів і вакцин. Зазначені заходи дають змогу запобігти до 84% випадків смерті новонароджених. У зв'язку із цим ВООЗ закликає світову спільноту вдосконалювати програми проведення докладних досліджень і збору якісних даних, особливо в країнах із низьким і середнім рівнями доходу; розширювати глобальну інформаційно-роз'яснювальну роботу, нарощувати фінансування та науково-дослідний потенціал для отримання епідеміологічних даних про справжній тягар сепсису; вдосконалювати системи епідемічного нагляду, насамперед на рівні первинної медико-санітарної допомоги, в т. ч. за рахунок використання стандартизованих і практично застосовуваних визначень відповідно до Міжнародної класифікації хвороб, а також залучення ресурсів наявних програм і мереж із боротьби із захворюваннями; розробляти швидкі, економічно доступні й ефективні засоби діагностики, особливо для первинного та вторинного рівнів надання медичної допомоги, підвищувати якість заходів із виявлення, відстеження, профілактики та лікування сепсису; активізувати взаємодію з працівниками охорони здоров'я та населенням, а також посилити роз'яснювальну роботу щодо того, наскільки важливо не недооцінювати ризик розвитку сепсису в результаті інфекції та негайно звертатися по допомогу, щоб уникнути клінічних ускладнень і поширення епідемій.

Офіційний сайт ВООЗ: www.who.int

НОВИНИ FDA

FDA схвалило першу автоматичну інсулінову помпу для дітей від 2 до 6 років

31 серпня Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (US Food and Drug Administration – FDA) схвалило систему MiniMed 770G (виробник – Medtronic) – гібридний пристрій для контролю цукрового діабету (ЦД) із замкнутим циклом, призначений для автоматичного моніторингу рівня глюкози в крові та введення необхідних доз базального інсуліну за мінімальної участі користувачів або осіб, які доглядають за дітьми віком від 2 до 6 років із ЦД 1 типу. Така система – єдина у своєму роді для пацієнтів цього віку; вона є версією раніше схваленої системи MiniMed 670G із підтримкою Bluetooth (з іншими модифікаціями) та являє собою гібридну систему із замкнутим контуром, яка працює шляхом вимірювання рівня глюкози в організмі кожні 5 хв і автоматичного регулювання подачі інсуліну. MiniMed 770G має інсулінову помпу та датчик, який прикріплюється до тіла для вимірювання рівня глюкози, а також інфузійний пристрій, з'єднаний із помпою катетером, завдяки чому доставляється інсулін. Хоча пристрій автоматично регулює рівень інсуліну, користувачам необхідно вручну корегувати дози інсуліну відповідно до кількості спожитих під час їжі вуглеводів.

FDA було оцінено дані клінічного випробування, до якого залучили 46 дітей віком від 2 до 6 років із ЦД 1 типу; його учасники носили пристрій протягом 3 міс (у середньому). Це дослідження не виявило серйозних побічних явищ, а також підтвердило безпечність пристрою для використання; його результати слугували підтримкою для FDA щодо розширення показань для пацієнтів віком від 2 до 6 років.

Ризики, пов'язані з використанням системи, можуть включати гіпоглікемію, гіперглікемію, а також подразнення чи почервоніння шкіри навколо інфузійного пристрою. У рамках цього твердження FDA вимагає, щоби виробник провів постмаркетингове дослідження для оцінки характеристик пристрою в реальних умовах; його не схвалено для застосування дітьми віком до 2 років та особами, котрі потребують менш ніж 8 одиниць інсуліну на добу.

Офіційний сайт FDA: www.fda.gov

Підготувала ***Ольга Татаренко***

В.І. Паньків, д.м.н., професор, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

Субклінічний гіпотиреоз як особливий спосіб життя

В.І. Паньків

Субклінічний гіпотиреоз визначають як підвищення рівня сироваткового тиреотропного гормону (ТТГ) понад 4,5 мМО/л (але не вище 20,0 мМО/л) за показника вільного тироксину (вТ4) в референсному діапазоні (Floriani C. et al., 2018).

Визначення й епідеміологічні аспекти, проблемні питання

Частота субклінічного гіпотиреозу перебуває в межах від 4 до 20% дорослого населення залежно від статі (вище серед жінок), віку (понад 60 років), індексу маси тіла, раси, куріння, споживання йоду й інших чинників (Razvi S. et al., 2018; Livingston E., 2019). Частота недіагностованого субклінічного гіпотиреозу в Європі (за результатами метааналізу) становила 4,11% (Mendes D. et al., 2019). Окрім того, вік понад 40 років також оцінюється як незалежний фактор субклінічного гіпотиреозу (Tekle H. et al., 2018).

Субклінічний гіпотиреоз поділяють на дві категорії за рівнем ТТГ: м'який (ТТГ 4,5-10,0 мМО/л) і виражений (ТТГ >10,0 мМО/л) (Surks M. et al., 2004). S. Razvi та співавт. (2018) пропонують розглядати субклінічний гіпотиреоз як клас 1 (ТТГ понад 4,0 або 4,5, але нижче 10,0 мМО/л) або клас 2 (ТТГ >10,0 мМО/л). Водночас автори підкреслюють відсутність консенсусу щодо «нормальної» верхньої межі концентрації ТТГ, що зумовлює суперечності у визначенні, поширеності та клінічній значущості субклінічного гіпотиреозу [12].

Найчастіше субклінічний гіпотиреоз виникає внаслідок автоімунного тиреоїдиту (АІТ), а також післяпологового тиреоїдиту (гіпотиреоїдна фаза), оперативних втручань на щитоподібній залозі (ЩЗ) (гемітиреоїдектомія), дефіциту надходження йоду. Широко обговорюється вплив субклінічного гіпотиреозу на різні органи та системи. Думки вчених відрізняються щодо серцево-судинного ризику та підходів до лікування. Безумовно, наслідки субклінічного гіпотиреозу залежать від тривалості та ступеня підвищення рівня ТТГ. Але постає запитання: якщо субклінічний гіпотиреоз погіршує метаболічні параметри, чи варто його корегувати препаратами левотироксину?

Відомо, що рівень ТТГ у сироватці крові іноді підвищується в людей, у яких відсутні захворювання ЩЗ. В осіб похилого віку концентрації ТТГ у сироватці крові можуть перевищувати верхню межу традиційного референтного діапазону, що може зумовити завищення справжньої поширеності субклінічного гіпотиреозу серед людей віком понад 70 років. Призначення левотироксину спричиняє розвиток ятрогенного тиреотоксикозу (особливо в пацієнтів похилого віку). Крім того, в людей із підвищеним титром антитіл до тиреоїдної пероксидази (ТПО) існує більший ризик прогресування від субклінічного до явного гіпотиреозу. Слід нагадати, що 20-річне дослідження Whickham Survey встановило підвищений титр антитіл до ТПО в 17% жінок і 7% чоловіків. У пацієнтів навіть середньої вікової групи із субклінічним гіпотиреозом відзначаються когнітивні порушення й інші неспецифічні симптоми (втома чи змінений настрій). За відсутності великих рандомізованих досліджень, які показали би перевагу терапії левотироксином, обґрунтування лікування базується на потенціалі зниження ризику несприятливих серцево-судинних подій і можливості запобігання прогресуванню до явного гіпотиреозу.

Больовою точкою сучасної ендокринології залишається «Лікування аналізів, а не конкретного захворювання в конкретного пацієнта (Булдигіна Ю.В., 2020). Крім того, іноді передумовою встановлення діагнозу субклінічного гіпотиреозу є помилка лабораторії.

Субклінічний гіпотиреоз і серцево-судинний ризик

Упродовж останнього десятиліття активно вивчається тісний зв'язок дисфункції ЩЗ із метаболічним синдромом (МС), при цьому увага акцентується на інтегральному кардіометаболічному ризику, під яким розуміють підвищену схильність до серцево-судинних захворювань (ССЗ) і цукрового діабету (ЦД) 2 типу (Mohan V., Bodhini D., 2018). Концепція кардіометаболічного ризику полягає у визнанні провідної патогенетичної ролі інсулінорезистентності (ІР).

У нещодавно проведених дослідженнях установлено зв'язок зниження функції ЩЗ із наявністю окремих компонентів МС і ЦД 2 типу. У перехресному випробуванні за участю 132 346 осіб рівні ТТГ у межах референсних значень прямо корелювали з ризиком виникнення ІР (Park S. et al., 2017). Результати метааналізу вказують на зв'язок субклінічного гіпотиреозу з вищим ризиком розвитку МС (відносний ризик (ВР) 1,31; довірчий інтервал (ДІ) 1,08-1,60; p=0,006) при етнічних відмінностях (Yang L. et al., 2016). Із цими даними узгоджується схожа пряма асоціація, виявлена при використанні критеріїв Міжнародної діабетичної федерації, але не National Cholesterol Education Program and Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) (Eftekharzadeh A. et al., 2017). Водночас у популяції японських жінок (n=11 498) продемонстрована висока поширеність субклінічного гіпотиреозу та його тісний зв'язок із низкою показників МС за критеріями NCEP-ATP III (Nakajima Y. et al., 2013).

Результати великого популяційного проспективного дослідження Tehran Thyroid Study показали, що субклінічний гіпотиреоз у пацієнтів із рівнем ТТГ <10,0 мМО/л може прогнозувати виникнення МС із плином часу при зниженні рівня вТ4, вміст якого негативно корелює з ІР і позитивно – з величиною артеріального тиску (АТ) у чоловіків (Amouzegar A. et al., 2018). Також установлено тісний зв'язок функції ЩЗ із розвитком ожиріння, а підвищення рівня ТТГ спричиняє порушення метаболічного статусу за нормальної маси тіла (ВР 1,22; ДІ 1,01-1,48) (Amouzegar A. et al., 2018).

Вивчаючи вплив тиреоїдних гормонів на компоненти МС, слід насамперед оцінити механізми цих взаємозв'язків з їхнім клінічним значенням.

Рецептори до тиреоїдних гормонів присутні в міокарді та судинах; навіть незначні зміни концентрації гормонів ЩЗ можуть вплинути на фізіологічні процеси в серцево-судинній системі, збільшуючи ризик захворюваності та смертності на 20-80% (Razvi S. et al., 2018). Звісно, лише за умов еутиреозу чутливість до інсуліну найвища, а несприятливий вплив ЩЗ на параметри МС – найнижчий (Iwen K. et al., 2018).

Чимало досліджень присвячені розробленню концепції про підвищення рівня ТТГ як компонента МС. Установлено збільшення кардіометаболічного ризику при підвищенні референсного вмісту ТТГ у поєднанні з параметрами МС (Gyawali P. et al., 2015). Зниження функціонального стану ЩЗ впливає на частоту серцевих скорочень і АТ, підвищує схильність до дисліпідемії, дисфункції ендотелію, серцевої недостатності (СН), а отже, спричиняє підвищену захворюваність і смертність від ССЗ (Duntas L., Chiovato L., 2014).

Субклінічний гіпотиреоз підвищує ризик виникнення ССЗ (особливо в пацієнтів із ТТГ >10,0 мМО/л) переважно шляхом несприятливого впливу на АТ і ліпідний спектр крові.

ІР, модулюючи різні фактори ризику, включаючи коагуляцію, потенційно збільшує кардіометаболічний ризик, тому субклінічний гіпотиреоз у пацієнтів з артеріальною гіпертензією слугує чинником ризику прихованої неефективності антигіпертензивної терапії, погіршуючи профіль амбулаторного АТ і збільшуючи ступінь ураження органів-мішеней (Nekrasova T. et al., 2015).

При субклінічному гіпотиреозі найчастішою патологією серця є діастолічна дисфункція міокарда – ДДМ (Owen P. et al., 2007). За результатами 12-річного Cardiovascular Health Study (3044 учасники віком понад 65 років) загроза виникнення СН була підвищена в пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом без попереднього кардіометаболічного ризику (Rodondi N. et al., 2008). Доведено вплив субклінічного гіпотиреозу на товщину шару комплексу інтима-медіа сонної артерії, ДДМ, судинний опір, ендотеліальну дисфункцію та показники ліпідограми.

Саме тому розподіл субклінічного гіпотиреозу на дві категорії (м'який і виражений) зумовлений спробою чіткіше виділити групи для активного втручання з метою поліпшення серцево-судинного прогнозу. Так, у пацієнтів із рівнем ТТГ >10,0 мМО/л відзначається вищий ризик розвитку СН зі зниженою фракцією викиду (Bielecka-Dabrowa A. et al., 2019). Водночас аномально високі рівні ТТГ можуть бути пов'язані із загальною меншою швидкістю метаболізму та кращим виживанням у літніх людей, із кращими функціональними результатами після перенесеного інсульту (Dhital R. et al., 2017).

Субклінічний гіпотиреоз пов'язаний із низкою метаболічних відхилень, які визначають його кардіометаболічний ризик. Установлено прямі кореляції ТТГ і холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) в осіб у стані еутиреозу та достовірно підвищені рівні пропротеїнової конвертази субтилізин-кексинового типу 9 (PCSK9) – ферменту, котрий відіграє ключову роль у метаболізмі ЛПНЩ шляхом посттранскрипційної регуляції рецепторів до цих ліпопротеїнів. Це при субклінічному гіпотиреозі стало підґрунтям для висновку про регулювальну роль ТТГ у печінковій експресії PCSK9, що також сприяє вищому рівню холестерину ЛПНЩ (Gong Y. et al., 2017).

У дослідженні A. Ebrahimpour і співавт. (2018) при порівнянні двох аналогічних за статтю та віком груп (субклінічний гіпотиреоз й еутиреоз) установлено при мінімальній тиреоїдній недостатності на тлі вищих рівнів холестерину ЛПНЩ достовірну пряму кореляцію підвищених показників HOMA-IR і гомоцистеїну. Отже, субклінічний гіпотиреоз чинить істотний вплив на ІР – основний фактор ризику ЦД 2 типу, а також на гомоцистеїн – чинник ризику ССЗ. Ці дані підтверджують концепцію ІР як ключової патогенетичної ланки кардіометаболічного ризику в контексті субклінічного гіпотиреозу.

Субклінічний гіпотиреоз і метаболічний синдром

Відомо, що поширеність МС збільшується в жінок постменопаузного періоду. У жінок з ожирінням (незалежно від функціонального стану ЩЗ) підтверджено зв'язок МС із вищими рівнями ТТГ та інтерлейкіну-6. За наявності субклінічного гіпотиреозу на тлі АІТ їхні концентрації (як і поширеність МС) були вищими (Sieminska L. et al., 2015). Автори припустили роль підвищеної продукції прозапальних цитокінів при АІТ у тісному зв'язку МС і субклінічного гіпотиреозу. Також установлено вплив високонормального рівня ТТГ на прозапальні процеси та несприятливі серцево-судинні наслідки (Altay S. et al., 2018).

Виявлені в когорті пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом вищі рівні інтерлейкіну-6 і С-реактивного білка (СРБ), а також їх пряма залежність від рівня ТТГ (R=0,66 та 0,59 відповідно; p<0,05) підтверджують версію про асоціацію субклінічного гіпотиреозу із системною запальною реакцією – універсальним патологічним процесом, який також підвищує серцево-судинний ризик (Gupta G. et al., 2015). Ця гіпотеза частково підтверджується зв'язком рівнів антитіл до ТПО з показником HOMA-IR і СРБ (p<0,05) в осіб без ожиріння (Liu J. et al., 2018).

У рамках дослідження SPECT-China за участю 9082 осіб установлена позитивна асоціація наявності АІТ із рівнем глікованого гемоглобіну, HOMA-IR, АТ, гіперліпідемією та МС (особливо в жінок). Автори дійшли висновку, що АІТ може підвищувати потенційний кардіометаболічний ризик навіть за референсних рівнів ТТГ (Chen Y. et al., 2018). Загалом хронічне запалення при автоімунних захворюваннях розглядають як чинник, що спричиняє розвиток атеросклерозу та ССЗ (Roifman I. et al., 2011).

У ході аналізу бази даних NHANES (1999-2002 рр.) виявлено, що частка осіб із порушеною глікемією натще була вищою за наявності субклінічного гіпотиреозу (порівняно з особами в стані еутиреозу); ризик виникнення ЦД 2 типу при субклінічному гіпотиреозі підвищувався в 2,29 раза (Xu C. et al., 2019). Метааналіз даних із бази PubMed показав, що частота розвитку ЦД 2 типу була в 1,09 раза вищою за кожного подвоєння рівня ТТГ у сироватці крові (95% ДІ 1,06-1,12), а частота прediабету збільшувалася на 15% (ВР 1,15; ДІ 1,04-1,26) у пацієнтів із ТТГ >5,0 мМО/л.

Частота МС більша серед осіб із субклінічним гіпотиреозом порівняно з людьми в стані еутиреозу (ВР 1,31; ДІ 1,08-1,60). Водночас ускладнення ЦД 2 типу частіше реєструються при субклінічному гіпотиреозі, що стало підґрунтям у клінічних рекомендаціях із гіпотиреозу Латиноамериканського тиреоїдного товариства наполягати на активному виявленні зниженої функції ЩЗ у пацієнтів із ЦД 2 типу та МС (Brenta G. et al., 2019).

Результати великого популяційного дослідження за участю 24 765 осіб підтвердили, що високонормальний рівень ТТГ є маркером кардіометаболічного ризику, пов'язаного з ІР, підвищеним АТ, дисліпідемією, гіперурикемією, запаленням і гіперкоагуляцією, при цьому більшу частину зв'язків дисфункції ЩЗ і МС опосередковує ІР (Chang Y. et al., 2019). У результаті високонормальному ТТГ відводять роль нового кардіометаболічного маркера.

Отже, навіть за відсутності явної тиреоїдної патології при МС ризик ССЗ підвищується в міру зростання рівнів ТТГ у межах референсних значень, тим паче при субклінічному гіпотиреозі.

Проблемні питання терапії субклінічного гіпотиреозу

Результати метааналізу рандомізованих клінічних досліджень провідних баз даних свідчать про відсутність поліпшення якості життя на тлі терапії левотироксином серед невагітних дорослих із субклінічним гіпотиреозом (Feller M. et al., 2018). Дані з Danish National Patient Register (n=628 953) засвідчили, що замісна терапія левотироксином у пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом не сприяє нижчій смертності чи зниженню ризику інфаркту міокарда (Andersen M. et al., 2015). При окремому аналізі пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом і супутніми ССЗ із тієї самої бази даних не виявлено зв'язку цієї терапії зі зменшенням загальної смертності, виникненням значних кардіоваскулярних подій або потребою в госпіталізації (Andersen M. et al., 2016).

Порогові рівні ТТГ для початку лікування чітко не визначені. За відсутності великих рандомізованих клінічних досліджень найвиправданішим є старт терапії субклінічного гіпотиреозу при ТТГ ≥10,0 мМО/л. Оскільки референсний діапазон для ТТГ збільшується з віком, у пацієнтів старшого віку з гіпотиреозом доцільно орієнтуватися на вищі цільові рівні щодо ТТГ унаслідок зниження потреби в гормонах ЩЗ (Leng O., Razvi S., 2019).

Однозначним є питання призначення замісної терапії левотироксином, якщо субклінічний гіпотиреоз діагностують у разі планування вагітності та на тлі вагітності; за верифікованого післяпологового тиреоїдиту; після радіойодотерапії; після дистанційної променевої терапії щодо пухлин голови/шиї.

У дискусії стосовно доцільності терапії субклінічного гіпотиреозу левотироксином певна роль відводиться метформіну, котрий широко використовується в терапії ЦД 2 типу. Відомо, що рівень ТТГ у пацієнтів із гіпотиреозом на терапії левотироксином знижувався у відповідь на терапію метформіном і знову підвищувався при її припиненні (Vigersky R. et al., 2006). При цьому вплив на ТТГ був ізольованим, без зміни рівнів тиреоїдних гормонів, що підтверджено метааналізом 7 досліджень, які оцінювали рівні ТТГ у пацієнтів із ЦД 2 типу на терапії метформіном; установлено їх зниження як при явному, так і при субклінічному гіпотиреозі, без змін в осіб у стані еутиреозу (Lupoli R., 2014).

У популяційному дослідженні пацієнтів із ЦД 2 типу (59 937 у стані еутиреозу та 5689 із гіпотиреозом) монотерапія метформіном була пов'язана з підвищеним ризиком низьких рівнів ТТГ (<0,4 мМО/л) у пацієнтів із лікованим гіпотиреозом без схожого впливу при еутиреозі (Fournier J. et al., 2014). Цей ризик був найвищим (130%) у період 90-180 днів після початку терапії метформіном, але пригнічення рівнів ТТГ (<0,1 мМО/л) не відзначалося (як і негативних кардіологічних ефектів).

Зниження рівня ТТГ на тлі лікування метформіном у пацієнтів із ЦД 2 типу пояснюють посиленням дії тиреоїдних гормонів на гіпофіз й активації аденозин-монофосфат-активованої протеїнкінази (АМФК) – ключового ферменту в багатопланових патологічних впливах ІР. Саме тому можна стверджувати, що метформін є терапевтичним засобом не тільки в пацієнтів із ЦД 2 типу, а й з ожирінням, МС та ІР (Meng X. et al., 2017). Усупереч уявленням про інсулінонезалежність головного мозку периферична ІР тісно пов'язана з ІР центральної нервової системи. Рецептори інсуліну експресуються з високою щільністю в гіпоталамусі (Cetinkalp S. et al., 2014), де запальні процеси, мітохондріальна дисфункція тісно пов'язані з дефектами передачі сигналів інсуліну в головному мозку, що спричиняє нейродегенеративні порушення. У вентромедіальному ядрі гіпоталамуса наявні високо коекспресовані рецептори до тиреоїдних гормонів й АМФК, яка відіграє ключову роль у регуляції енергетичного гомеостазу як центральної нервової системи, так і периферичних органів (Wang B. et al., 2018).

Як бачимо, до багатопланових ефектів метформіну долучається його новий антигіперглікемічний механізм дії, що містить активацію АМФК (продемонстровано в дослідженнях *in vitro* та *in vivo*) (Ruyatkina L., Ruyatkin D., 2017). Метформін проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр і бере участь в активації АМФК у гіпофізі (Cho K. et al., 2015); це спричиняє пригнічення білкового ядерного рецептора LXRα, транскрипційного фактора для проопіомеланокортину. У результаті послідовно пригнічується утворення спочатку проопіомеланокортину, потім – адренокортикотропного гормону (АКТГ), що сприяє зниженню рівня кортизолу, а отже, зменшенню глікемії. Зазначимо також, що синтез пролактину перебуває під контролем β-ендорфіну, іншого похідного проопіомеланокортину, що секретується в еквімолярних концентраціях із кортикотропіном. Фактично метформін знижує через центральні механізми рівні трьох гормонів, які беруть участь у формуванні ІР, – АКТГ, пролактину, ТТГ. Окрім того, здатність препарату впливати на АМФК розглядають як одне з ключових пояснень його протипухлинного ефекту, в т. ч. на рак ЩЗ (Andrade B. et al., 2014), де високі рівні ТТГ мають стимулювальний вплив. Зниження ТТГ у цій ситуації лежить в основі супресивної терапії.

Крім того, відомо про ефективність метформіну в менеджменті захворювань, тісно асоційованих із віком, тому препарат навіть розглядають як потенційну формулу проти старіння (Piskovatska V. et al., 2019). Зазначений комплекс можливостей метформіну надзвичайно актуальний у ситуації зростання поширеності МС у сучасному суспільстві та необхідності профілактики як ЦД 2 типу, так і кардіометаболічного ризику загалом. Особливу значущість має активна медикаментозна профілактика ЦД 2 типу за наявності прediабету у зв'язку з обмеженою ефективністю заходів щодо зміни способу життя.

Нижче повідомляємо попередні результати власного досвіду лікування пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом на тлі АІТ із використанням комплексної терапії селеном і міо-інозитолом. Під спостереженням перебувало 35 пацієнтів (ТТГ у межах від 6,0 до 10,0 мМО/л). На початковому етапі лікування впродовж 3 міс досягали адекватного рівня загального вітаміну D (30-40 нг/мл) у крові. Потім призначали селеновмісні препарати (75 мкг/добу) в поєднанні з міо-інозитолом (2000 мг/добу) протягом 3 міс. Стан ЩЗ оцінювали до та після 6 міс спостереження. Після лікування рівень ТТГ достовірно знизився відносно початкових значень (3,92±0,83 проти 7,08±1,07 мМО/л відповідно). У 21 пацієнта (60%) ці показники перебували в рамках нормального діапазону. Крім того, після лікування спостерігалося достовірне зниження рівнів антитіл до ТПО (в середньому від 739 до 257 МО/мл). Результати проведеного нами дослідження свідчать про поліпшення стану ЩЗ у пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом на тлі АІТ.

Висновки

Субклінічний гіпотиреоз призводить до виникнення різних метаболічних, а також серцево-судинних структурних і функціональних змін, підвищуючи кардіометаболічний ризик. Взаємозв'язки між субклінічним гіпотиреозом і параметрами МС складні; вони можуть змінюватися залежно від віку, статі, індексу маси тіла, ІР, куріння, споживання йоду та маркерів запалення (Mehran L. et al., 2019). ІР з її універсальним характером належить до одного з ключових зв'язувальних факторів. На сьогодні відсутні достовірні дані про користь/ризики лікування субклінічного гіпотиреозу препаратами левотироксину (особливо в пацієнтів старших вікових груп); не визначені порогові значення ТТГ для ініціації прийому препарату, відсутні дані про поліпшення якості життя та зниження серцево-судинної смертності.

Нещодавно встановлено наявність взаємозв'язку між зменшенням обсягів доброякісних вузлів ЩЗ, зниженням ІР і рівня ТТГ на тлі терапії метформіном, що має особливе значення, враховуючи зростання захворюваності на прediабет, ЦД 2 типу та вузлову патологію ЩЗ. З одного боку, основним мітотичним фактором вузлоутворення / онкології ЩЗ є ТТГ, з іншого – саме МС і резистентність до інсуліну в комплексі з інсуліноподібним фактором росту-1, що визначають підвищення частоти порушень вуглеводного обміну, вузлового зоба та папілярного раку ЩЗ.

Можливість корекції за допомогою метформіну як периферичної, так і центральної ІР, зниження рівнів ТТГ при субклінічному гіпотиреозі підкреслює перспективність комплексного підходу до профілактики кардіометаболічного та, ймовірно, онкологічного ризику.

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

Спектр дії перстачу білого (potentilla alba l.) за умов поєднаної патології: нове про добре відоме

Менеджмент захворювань щитоподібної залози (ЩЗ) наразі залишається актуальною проблемою медичної науки та практичної охорони здоров'я. З огляду на це за ініціативи Європейської тиреоїдної асоціації навіть започаткований Всесвітній день щитоподібної залози (25 травня). У багатьох країнах систематично проводяться заходи, метою яких є підвищити рівень поінформованості населення про захворювання ЩЗ, методи їхнього лікування та профілактики.

В.І. Паньків

Дійсно, частота захворювань ЩЗ постійно зростає, а зниження тиреоїдної функції відзначається у 2% загальної популяції і 8% осіб віком понад 60 років (Diab N. et al., 2019). Вузлові утворення ЩЗ виявляють за допомогою сучасних методів практично в 30% дорослих, збільшення розміру ЩЗ у регіонах йодного дефіциту, до яких належить практично вся Україна, – в 10-20% мешканців (Dauksiene D. et al., 2017). Аналогічна ситуація спостерігається в більшості країн світу; кількість пацієнтів із захворюваннями ЩЗ вимірюється вже десятками мільйонів. На різні захворювання ЩЗ страждає не менше ⅓ населення Землі.

Українці споживають утричі менше йоду, ніж необхідно, законопроєкти щодо профілактики йододефіцитних розладів відсутні, тому годі й сподіватися на розв'язання проблеми йодного дефіциту в Україні найближчими роками. Добре відомо, що причиною 65% випадків захворювань ЩЗ у дорослих і 95% дітей є недостатнє надходження йоду з їжею; його дефіцит спричиняє багато тяжких патологій: від невиношування вагітності до хвороби Альцгеймера. Дефіцит йоду має й соціальні наслідки. Так, він може посилювати девіантну поведінку підлітків і бути однією із причин низької успішності школярів. Згідно з Global Iodine Nutrition Scorecard, щороку в Україні 382 тис. (80%) дітей народжуються з ризиком розладів через йодний дефіцит (Toloza F.J. et al., 2020).

Окрім того, надто багато шарлатанів паразитують на цій проблемі, сповненій темряви й усіляких жахів. Водночас дуже важливо в тиреоїдології зберігати здоровий глузд, критично оцінювати та перевіряти ще раз усю інформацію, яка надходить. Утім, як і в будь-якій іншій сфері.

Унікальні можливості для діагностики та лікування надає персоналізована медицина, підґрунтям для якої є не тільки великі масиви даних, а й індивідуальний підхід до кожного пацієнта. У зв'язку із цим залишається актуальним пошук нових ефективних лікарських засобів на основі рослинної сировини, що має тиреотропні властивості. Терапія захворювань ЩЗ останніми роками значно не змінилася; арсеналу лікарських засобів, призначених для лікування та профілактики патології ЩЗ, недостатньо. Отже, виникає потреба в розробці фармакологічних препаратів, у т. ч. на основі рослинної сировини, які виявляють тиреотропну активність.

Фітотерапія людей із патологією ЩЗ усе частіше стає пріоритетною за рахунок безпеки запропонованих фармакологічних засобів. Відомо, що пацієнти з тиреоїдними розладами нерідко звертаються за порадою до фахівців альтернативної медицини та фітотерапії у зв'язку з недостатньою ефективністю стандартних схем лікування. При цьому рівень наукових досліджень і впровадження фітотерапевтичних засобів у тиреоїдології є недостатнім. Саме тому доцільним є об'єднання зусиль ендокринологів, лікарів внутрішньої медицини, фітотерапевтів і відповідних наукових центрів щодо розробки нових та вдосконалення наявних лікувально-профілактичних методів фітотерапії, створення полікомпозитних ліків багатогранної дії з урахуванням коморбідного статусу таких хворих (Волошин О.І. та співавт., 2019). Лікарські рослини становлять важливу за своїм значенням частину загальних біологічних ресурсів України. Потреба в лікарських рослинах дуже велика – до 40% усіх лікарських засобів, що застосовують у медицині, становлять препарати рослинного походження (Niemeyer K. et al., 2013).

Засоби рослинного походження – перспективне джерело біологічно активних речовин, у т. ч. тиреотропної дії, з широким спектром активності та високим ступенем безпеки. Однією з таких рослин є перстач білий (potentilla alba L.) сімейства розоцвітих. Майже півстоліття тому доведено його ефективність у регулюванні функції ЩЗ (Смик Г.К., 1975).

Перстач білий (найуживаніша народна назва – п'ятипал) нині набуває дедалі більшої популярності; в сучасну медицину його ввів відомий український учений-ботанік Г.К. Смик. Перші згадки про перстач білий сягають іще часів Середньовіччя: він описується під назвою pjacornik у «Зільнику Сіреніуша», де чітко вказано, що рослина wolo pod garlem rozganja (воло під горлом розганяє), тобто п'ятипал, лікує зоб. Хоча рослина не належить до фармакопейних, вона широко використовується в медицині у вигляді як лікарської рослинної сировини (відвари, чаї, настоянки), так і дієтичних добавок.

Підземна частина перстачу білого містить вуглеводи (крохмаль), іридоїди, сапоніни, фенолкарбонові кислоти, флавоноїди (кверцетин), дубильні речовини (галотанін) – до 17% (максимум у фазу цвітіння). Надземна частина містить іридоїди, сапоніни, фенолкарбонові кислоти, флавоноїди (рутин), дубильні речовини до 6%. Рослина є концентратом цинку, магнію, міді, селену, заліза й інших мікроелементів і вітамінів, а також містить елементарний йод та аніон йодистої кислоти (Семенова Е.Ф. и соавт., 2001).

Зокрема, в рослині 5-річного віку встановлено найбільший уміст таких макроелементів, як кальцій (8900 мг/кг), калій (2900 мг/кг), магній (1900 мг/кг), сірка (1200 мг/кг), фосфор (1000 мг/кг), кремній (360 мг/кг), залізо (140 мг/кг) і натрій (28 мг/кг). Відзначається накопичення таких мікроелементів, як марганець, барій, титан, бор, цинк, мідь, нікель (Ториков В.Е. и соавт., 2016).

В експериментальному дослідженні (мерказолілова модель гіпотиреозу) (Архипова Э.В. и соавт., 2014) визначали вплив сухого екстракту перстачу білого на гормональний статус і морфологічні характеристики ЩЗ. Курсове введення досліджуваного екстракту в дозі 50 мг/кг зумовило підвищення рівня тироксину в 2,9 разу, трийодтироніну – на 40% і зменшення рівня тиреотропного гормону (ТТГ) на 50% порівняно з аналогічними показниками в контрольній групі. Отримані авторами дані підтверджують, що екстракт перстачу білого підвищує функціональну активність ЩЗ в експерименті. Водночас відбувається відновлення морфологічної структури ЩЗ, зменшуються проліферативні процеси. Цей ефект проявляється завдяки наявності у складі екстракту елагової кислоти, здатної зв'язуватися із ТТГ, а також умісту фенольних сполук, йоду й аніона йодистої кислоти, мікроелементів (цинку та селену), присутність яких необхідна для функціонування тиреоїдних гормонів в організмі.

Нещодавно опубліковані результати досліджень, які вказують, що екстракти potentilla alba впливають на проліферацію неракових і ракових клітин епітелію товстої кишки людини (Kowalik K. et al., 2020). Метою цього дослідження було визначення протипухлинної активності екстрактів, виділених з potentilla alba L., на клітини раку товстої кишки людини лінії HT-29 та на неракові епітеліальні клітини товстої кишки лінії CCD841 CoTr. Після всебічного аналізу всіх експериментів було виявлено, що екстракти демонструють цитотоксичні властивості; вони стимулювали поділ неракових клітин, сприяючи виведенню вільних радикалів. Проліферація пухлинних клітин зменшилася до 9,5% порівняно з контролем.

Отже, перстач білий (potentilla alba L.) може використовуватися в комплексній терапії як тиреотропний, антиоксидантний, протизапальний і протипухлинний засіб.

На основі перстачу білого випускають різні дієтичні добавки; серед них слід виділити стандартизований продукт рослинного походження Альба®, який широко використовується в клінічній практиці (Чернявская И.В. и соавт., 2018). Кожна капсула нутрицевтика містить стандартизований екстракт кореня перстачу білого в дозі 300 мг, що є максимальною серед наявних аналогів. Сировина вирощується в регіонах без дефіциту йоду та селену, потім зазнає промислової переробки, стандартизується у Франції (NATUREX) та сертифікується за Європейським стандартом. Лише після цього сировина надходить для виготовлення нутрицевтика, забезпечуючи стабільність та гарантію вмісту мікроелементів і органічних речовин незалежно від партії й пори року (Каминский А.В. и соавт., 2014).

Серед біологічно активних речовин у складі нутрицевтика Альба® слід підкреслити кверцетин – біофлавоноїд, який має виражену антиоксидантну, імуномодулюючу, протизапальну та мембраностабілізуючу активність (Ngwa W. et al., 2020).

У низці досліджень біофлавоноїди проявили інгібуючу дію стосовно вірусних протеаз різних типів коронавірусів. У деяких експериментальних дослідженнях доведено інгібуючий вплив флавоноїдів, включаючи кверцетин, стосовно 3С-подібної протеази (3CLpro) та папаїноподібної протеази (PLpro), які беруть участь у процесі протеолізу, отже, є важливими для профілактики інфікування та репродукції SARS-CoV-2 (Jo S. et al., 2020). Біофлавоноїди відіграють важливу роль як пастки для вільних радикалів, тобто активних уламків молекул, що здатні зруйнувати важливі структури живих клітин (наприклад, ДНК).

Насамперед кверцетин розглядається як активатор ферментів власного антиоксидантного захисту організму; його протизапальна дія зумовлена блокадою ліпооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти, зниженням синтезу лейкотрієнів, серотоніну й інших медіаторів запалення. Кверцетин підвищує активність фагоцитів, Т- і В-лімфоцитів і продукцію антитіл, знижуючи так прояви вторинного імунодефіциту.

У дослідженнях in vitro кверцетин продемонстрував ефективність проти широкого спектра вірусів, зокрема проти вірусів герпесу 1 типу, поліомієліту 1 типу, респіраторно-синцитіального вірусу, вірусу гепатиту С тощо. Результати експериментальних досліджень також демонструють значний противірусний потенціал кверцетину проти SARS-CoV-2 (Kumar A. et al., 2020). Установлено, що він інгібує трипсиноподібні серинові протеїнази в мікромолярних концентраціях за рахунок зв'язування двома сусідніми фенольними гідроксильними групами з амінокислотними залишками каталітичного центру протеази, в т. ч. з каталітично важливим залишком глутамінової кислоти, що є характерною ознакою протеаз більшості вірусів. Інтерес до кверцетину як засобу профілактики та лікування при високій гостроті цієї проблеми на сьогодні знаходить свій відгук у багатьох фахівців наукового та лікувального профілю. Зокрема, EVMS Medical Group рекомендує включення кверцетину до протоколу надання допомоги пацієнтам з COVID-19 (Зупанець І.А. та співавт., 2020).

Головним механізмом протекторної дії кверцетину стосовно ЩЗ є ефект стабілізації мембран тиреоцитів (Tomczyk M. et al., 2009). Шляхом реалізації цього біологічного механізму регулюється проникність клітин ЩЗ, забезпечується їх

захист від ушкоджувального впливу автоантитіл і вільних радикалів, відновлюються рецепторна та гормоновидільна функції.

Як бачимо, продукт рослинного походження Альба® має широкий спектр біологічно активних речовин, декілька видів фармакологічної активності, характеризується плавним наростанням фармакологічного ефекту. Важливою його властивістю є відсутність несприятливих побічних ефектів при тривалому прийомі.

Перстач білий доцільно використовувати в регіонах із несприятливою екологічною ситуацією (зокрема, з наслідками аварії на Чорнобильській АЕС, хронічним йодним дефіцитом) із метою виведення з організму людини радіонуклідів. Відомо, що нестача йоду супроводжується розвитком вторинних імунодефіцитних станів. Отже, аргументується доцільність застосування нутрицевтика Альба® в комплексному лікуванні та профілактиці імунодефіцитних станів, у т. ч. захворювань ЩЗ.

Слід підкреслити, що Альба®, на відміну від синтетичних засобів, є нетоксичною, має широкий спектр дії, може тривалий час застосовуватися без істотних побічних ефектів (насамперед алергічних реакцій), добре поєднується з лікарськими речовинами, посилюючи їхній терапевтичний ефект. Додатково варто відзначити, що перстач білий має комплекс фармакологічних ефектів, що дозволяє забезпечити позитивний вплив на весь організм загалом.

На сьогодні беззаперечним фактом є висновок світової медичної спільноти, що застосування ліків рослинного походження в комплексній терапії патогенетично залежної коморбідної патології належить до надійного та перспективного науково-практичного напряму, який дає змогу оптимізувати загальні результати лікування та прогноз.

В основі концепції геогенетичного біорезонансу вбачається особлива чутливість організму людини на основі генетичного еволюційного розвитку до природи, їжі, в т. ч. до лікарських рослин, із географічної зони її народження (Волошин О.І. та співавт., 2011).

Акцент у фітотерапії зосереджується на застосуванні сучасних готових фітотерапевтичних препаратів. Загалом у пересічних громадян існує думка, що фітотерапія як засіб народної медицини абсолютно безпечна та нешкідлива, відтак, може застосовуватися без обмежень й лікарського контролю. Якщо в разі придбання хімічно синтезованого лікарського препарату в аптеці більшість пацієнтів ставиться до нього з обережністю, то вжити відвар зі збору лікарських трав за порадою сусідки ті самі люди можуть практично без вагань. Водночас не враховуються токсичний вплив рослинних отрут, радіоактивне забруднення ґрунту й інші чинники.

Альба® представлена на ринку України як дієтична добавка. Не секрет, що ставлення більшості лікарів до дієтичних добавок нерідко є скептичним. Пояснення досить просте: першими (у відповідь на виклики епохи) вирішувати цю проблему взялися новостворені фірми, в яких технології виготовлення дієтичних добавок мали численні недоліки. При цьому концепція мережевого маркетингу, яка мала на меті збагачення учасників реалізації цієї продукції, дискредитувала важливу ідею необхідності використання дієтичних добавок, особливо із профілактичною метою.

Виробництво нутрицевтика Альба® здійснюється за допомогою сучасних технологій; використовується сертифікована сировина відповідно до вимог Належної виробничої практики (GMP). Ефективність нутрицевтика підтверджена з позицій доказової медицини.

У багатоцентровому дослідженні, що проводилося лікарями-ендокринологами в 56 медичних установах України, встановлена клінічна ефективність застосування продукту Альба® в дозі 600 мг/добу протягом 3 і 6 місяців. Використання нутрицевтика Альба® сприяло поліпшенню функціонального стану ЩЗ, що проявилося як достовірне зниження рівня ТТГ до середньопопуляційного в пацієнтів з автоімунним тиреоїдитом, дифузним нетоксичним і вузловим зобами на тлі зменшення загального обсягу ЩЗ (Паньків В.І. та співавт., 2017). Результати даного дослідження продемонстрували, що застосування нутрицевтика Альба® у пацієнтів із захворюваннями ЩЗ може бути перспективним. У дослідженні також відзначено високу безпеку тривалого застосування Альби, не було зареєстровано випадків непереносимості, побічних ефектів або фактів відмови від призначеної терапії.

Список літератури знаходиться в редакції.

ДАЙДЖЕСТ

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Нові докази позитивного впливу метформіну на когнітивні функції в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу

Давно встановлено, що в пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу суттєво підвищений ризик розвитку деменції через нейродегенерацію, спричинену гіперглікемією, гіперінсулінемією й окислювальним стресом.

Австралійські вчені (Samaras K. et al.) протягом 6 років спостерігали понад 1000 осіб похилого віку (в тому числі 123 пацієнти із ЦД 2 типу), які на початковому етапі не мали ознак деменції. Когнітивну функцію оцінювали кожні 2 роки за допомогою нейропсихологічних тестів.

Автори встановили, що швидкість погіршення когнітивних функцій була значно повільнішою у хворих на ЦД 2 типу, які приймали метформін, порівняно з тими, хто отримував інші види терапії (p<0,05). Більш того, показники в групі метформіну були подібними до показників контрольної групи (осіб без діабету).

З урахуванням низки факторів (вік, стать, індекс маси тіла, серцево-судинні захворювання, артеріальний тиск, куріння та генотип аполіпопротеїну Е) прийом метформіну знизив ризик розвитку деменції на 81% (ВР 0,19; 95% ДІ 0,04-0,85; p=0,03).

Важливою відмінністю цього дослідження від попередніх було визначення та врахування генотипу аполіпопротеїну Е, який тісно пов'язаний із ризиком розвитку хвороби Альцгеймера.

Samaras K. et al. Metformin Use Is Associated With Slowed Cognitive Decline and Reduced Incident Dementia in Older Adults With Type 2 Diabetes: The Sydney Memory and Ageing Study. Diabetes Care 2020 Sep; dc200892.

Інгібітор SGLT-2 покращує прогноз при хронічній хворобі нирок

Масштабне рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження DAPA-CKD було присвячене вивченню впливу інгібітора найтрій-глюкозного контраспортеру 2 типу (SGLT-2) дапагліфлозіну на перебіг хронічної хвороби нирок (ХХН). Участь у цьому випробуванні взяли 4304 дорослі пацієнти з ХХН, з яких 67% страждали на ЦД 2 типу.

Комбінованою первинною кінцевою точкою дослідження була частота погіршення функції нирок (стійке зниження прогнозованої швидкості клубочкової фільтрації більш ніж на 50% або перехід до кінцевої стадії ХХН) чи смерть через захворювання нирок або серцево-судинні захворювання. Дапагліфлозін знизив первинну кінцеву точку на 39% порівняно з групою плацебо (197 vs 312 подій; ВР 0,61; 95% ДІ 0,51-0,72). Кількість пацієнтів, яких необхідно було пролікувати для попередження однієї серйозної небажаної події (NNT), становила лише 19. Ефект був значимим як для хворих на ЦД 2 типу, так і для пацієнтів без нього (ВР 0,64 та 0,50 відповідно; p=0,24 для взаємодії).

Найвизначнішою серед вторинних кінцевих точок було зниження загальної смертності на 31% порівняно із групою плацебо (p=0,0035).

Отже, дослідження DAPA-CKD посилює позиції інгібіторів SGLT-2 та дапагліфлозину зокрема в лікуванні діабетичної нефропатії і відкриває нові перспективи терапії ХХН іншого генезу. Подібне дослідження з емпагліфлозином (EMPA-KIDNEY) ще триває. Раніше випробування CREDENCE вже показало, що інгібітор SGLT-2 канагліфлозин покращує результати у хворих на ХХН із ЦД 2 типу.

Heerspink H. et al. DAPA-CKD – Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. Presented at ESC Virtual Congress 2020, August 30, 2020.

Кардіопротекторний ефект баріатричної хірургії: не тільки за рахунок втрати ваги

Основною метою нещодавнього когортного спостережного дослідження було визначити мінімальну кількість втрати ваги, необхідну для зменшення частоти серйозних несприятливих серцево-судинних подій (MACE), в осіб з ожирінням і ЦД 2 типу.

До аналізу було включено 7201 пацієнта (1223 з них перенесли баріатричне втручання, 5978 – без операції) із середньою тривалістю спостереження 4,9 року. Середній вік учасників становив 54,6 року, медіана індексу маси тіла – 42,7 кг/м^2.

Автори встановили, що навіть після поправки на кількість втраченої ваги зберігався позитивний ефект від баріатричної хірургії, отже, існують незалежні від втрати ваги кардіопротекторні механізми такого втручання.

Ризик MACE суттєво зменшувався після втрати приблизно 10% ваги в хірургічній групі та 20% – у нехірургічній. Для зниження смертності від усіх причин поріг користі виявився приблизно 5% втрати ваги після метаболічної операції та 20% у нехірургічній групі. Крім того, баріатрична хірургія зменшувала потребу в антигіпертензивних ліках.

Отже, згідно з результатами цього дослідження, лише втрата ваги не пояснює переваги баріатричного втручання щодо покращення серцево-судинних прогнозу та виживаності в осіб з ожирінням і ЦД 2 типу. Вони можуть бути пов'язані з післяопераційними змінами в шлунково-кишковому тракті, в тому числі в секреції кишкових гормонів, метаболізму жовчних кислот, всмоктуванні поживних речовин і зокрема глюкози, мікробіомі кишечнику, припускають автори.

Aminian A. et al. How much weight loss is required for cardiovascular benefits? Insights from a metabolic surgery matched-cohort study. Ann Surg. 2020 Oct; 272 (4): 639-645.

Безсоння – новий фактор ризику ЦД 2 типу

Нещодавно опублікований систематичний огляд дав змогу виявити низку причинно-наслідкових факторів ризику розвитку ЦД 2 типу. Після поправки на індекс маси тіла в зрілому віці лише кілька з них залишалися суттєво пов'язаними із ЦД 2 типу: систолічний артеріальний тиск, куріння, безсоння, рівень аланінамінотрансферази в сироватці крові. Безсоння в цьому дослідженні було вперше визначено як фактор ризику розвитку ЦД 2 типу (ВР 1,17; 95% ДІ 1,11-1,23).

Факторами, що захищали від ЦД 2 типу, при скоригованому аналізі виявилися рівень тестостерону, секс-зв'язувального глобуліну, ліпопротеїнів високої щільності та загального холестерину.

Автори підкреслюють, що, хоча ожиріння і є найпотужнішим фактором ризику розвитку ЦД 2 типу, важливо враховувати й інші чинники при розробці програм профілактики цього захворювання.

Yuan S., Larsson S. An atlas on risk factors for type 2 diabetes: a wide-angled Mendelian randomisation study. Diabetologia. 2020 Sep 8.

Новий препарат інсуліну для лікування ЦД 2 типу із застосуванням 1 раз на тиждень

Існує думка, що зменшення частоти ін'єкцій базального інсуліну може полегшити прийняття необхідності інсулінотерапії та покращити комплаєнс у пацієнтів із ЦД 2 типу. Інсулін ікодек – це новий базальний аналог інсуліну, призначений для введення 1 раз на тиждень.

Із метою вивчення ефективності та безпеки інсуліну ікодек проведено 26-тижневе рандомізоване подвійне сліпе дослідження II фази в порівнянні з інсуліном гларгін U10, що вводиться 1 раз на добу. Участь у випробуванні взяли 247 пацієнтів із погано контрольованим ЦД 2 типу, які раніше не отримували тривалого лікування інсуліном.

На 26-му тижні спостереження середнє зниження глікованого гемоглобіну від вихідного рівня склало 1,33% у групі ікодеку та 1,15% у групі гларгіну (до 6,69% та 6,87% відповідно), отже, різниця між групами становила 0,18% (p=0,08). Частота середньотяжкої та тяжкої гіпоглікемії була низькою в обох групах (0,53 та 0,46 події на 1 пацієнта в рік).

Автори зробили висновок, що лікування інсуліном ікодек 1 раз на тиждень за цукрознижувальною ефективністю та безпекою не поступається інсуліну гларгіну U100, що вводиться 1 раз на добу.

Rosenstock J. et al. Once-weekly insulin for type 2 diabetes without previous insulin treatment. N Engl J Med. 2020 Sep 22.

Підготувала ***Наталя Александрук***

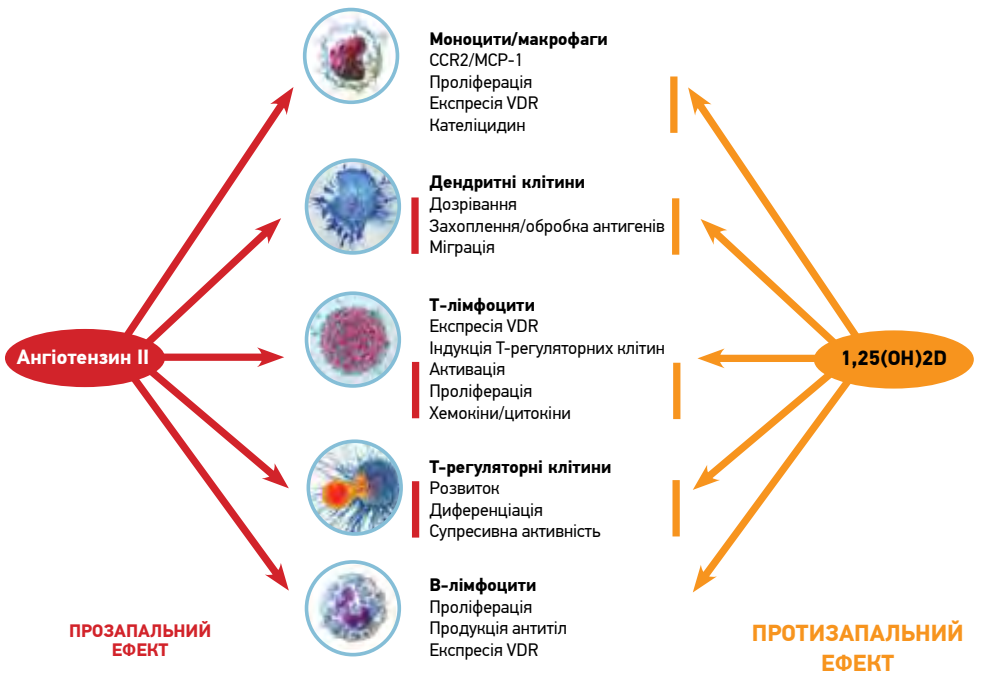
Вітамін D у профілактиці респіраторних вірусних інфекцій: недооцінений потенціал в епоху COVID-19

Вітамін D (25-гідроксивітамін D, 25(OH)D, кальциферол) – це жиророзчинний вітамін, що синтезується в шкірі під впливом ультрафіолетового випромінювання та/або надходить із продуктами харчування. Активною формою цього вітаміну є 1,25-дигідроксивітамін D (1,25(OH)2D), який відіграє важливу роль у гомеостазі кальцію, а також бере участь в інших фізіологічних процесах. Зокрема, він задіяний у функціонуванні імунної системи.

Роль вітаміну D у функціонуванні імунної системи

Добре відомо, що імунні клітини експресують рецептори вітаміну D (VDR). Більшість із них (моноцити, дендритні клітини, макрофаги, В-клітини та Т-клітини) здатні перетворювати 25OHD в активну форму 1,25(OH)2D.

Зв'язування 1,25(OH)2D із VDR призводить до транслокації цього комплексу в клітинне ядро, де він модифікує експресію сотень генів, включно з генами, відповідальними за продукування цитокінів. Комплекс 1,25(OH)2D із VDR також індукує вироблення антимікробних пептидів, зокрема кателіцидину й дефензинів.



Ефективність вітаміну D у профілактиці респіраторних інфекцій

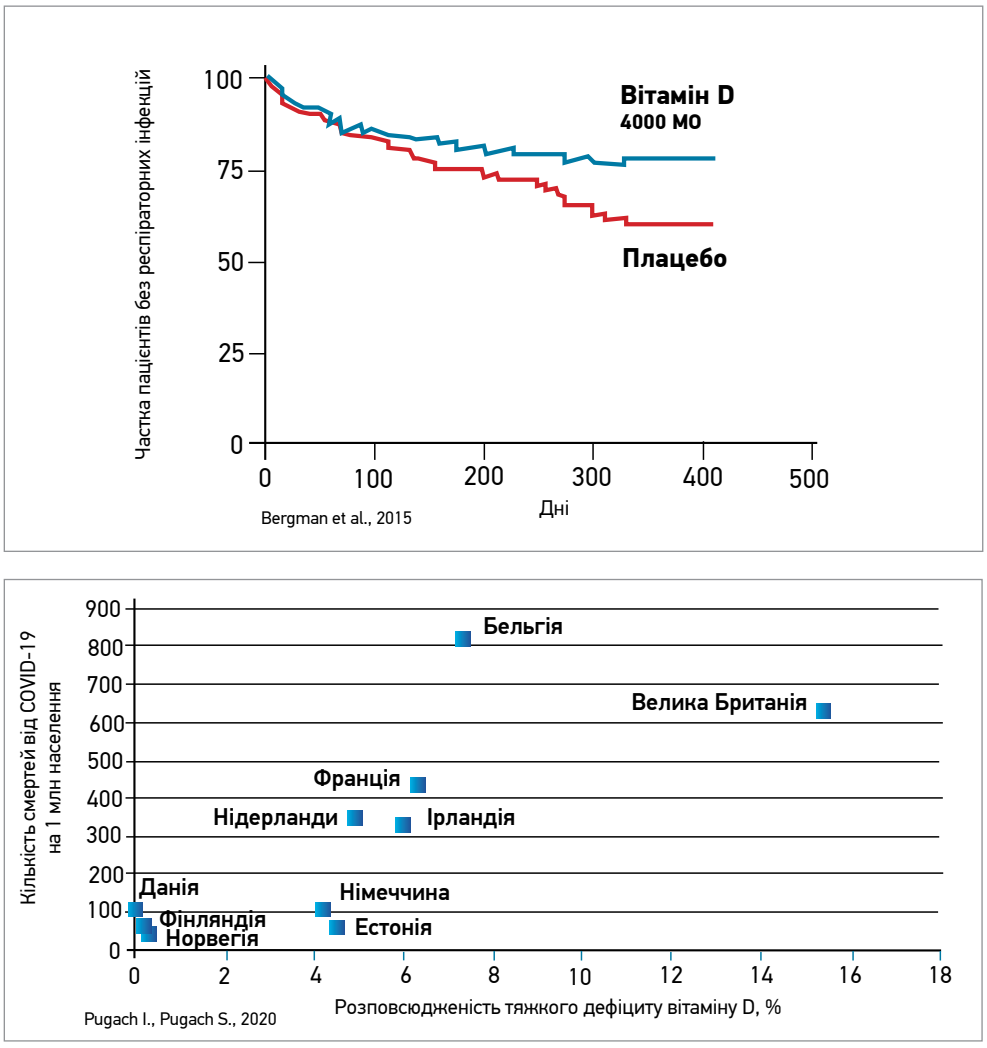
У численних дослідженнях був показаний зв'язок між статусом вітаміну D і частотою респіраторних інфекцій та їхніх ускладнень.

Bergman і співавт., 2013: метааналіз 11 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) за участю 5660 пацієнтів показав, що при профілактичному прийомі вітаміну D ризик розвитку респіраторних інфекцій зменшується приблизно на третину (ВР 0,64; 95% ДІ 0,49-0,84).

Martineau і співавт., 2017: метааналіз 25 РКД за участю 11 321 пацієнта показав, що прийом вітаміну D знижує ризик гострих респіраторних інфекцій у загальній популяції (ВР 0,88, 95% ДІ 0,81-0,96), особливо в осіб із початковим дефіцитом вітаміну D, тобто сироватковим рівнем <25 нмоль/л (ВР 0,30; 95% ДІ 0,17-0,53).

Pham і співавт., 2019: метааналіз 14 РКД та обсерваційних досліджень за участю 11 321 пацієнта показав, що концентрація вітаміну D в сироватці крові зворотно пропорційна ризику розвитку та тяжкості ГРВІ (ВР 1,83; 95% ДІ 1,42-2,37 та ВР 2,46; 95% ДІ 1,65-3,66 відповідно).

Bergman і співавт., 2015: post hoc аналіз рандомізованого плацебо-контрольованого подвійного сліпого дослідження показав, що прийом вітаміну D (4000 МО/день протягом 1 року) суттєво знижував ризик респіраторних захворювань в осіб, які часто хворіють (ВР 0,64; 95% ДІ 0,43-0,94).



Зв'язок між вітаміном D та COVID-19

З огляду на доведену роль вітаміну D у функціонуванні імунної системи практично із самого початку пандемії COVID-19 розпочалиясь дослідження з вивчення його впливу на ризик розвитку та тяжкість цього захворювання.

Ilie та співавт., 2020: середній рівень вітаміну D у кожній із включених до аналізу країн був чітко пов'язаний із кількістю випадків COVID-19 (p=0,004) і смертністю від неї (p<0,00001).

Rhodes і співавт., 2020: у країнах, що розташовані нижче 35° північної широти, спостерігається нижчий рівень смертності від COVID-19, що опосередковано свідчить про роль вітаміну D.

Daneshkhah і співавт., 2020: коефіцієнт летальності від COVID-19 був найвищим в Італії, Іспанії та Франції, де спостерігається серйозний дефіцит вітаміну D порівняно з іншими країнами Європи.

Merzon і співавт., 2020: низький рівень вітаміну D у плазмі крові пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку COVID-19 (ВР 1,58; 95% ДІ 1,24-2,01; p<0,001) та госпіталізації через це захворювання (ВР 2,09; 95% ДІ 1,01-4,30; p<0,05).

Pugach і співавт., 2020: поширеність тяжкого дефіциту вітаміну D (<25 нмоль/л) сильно корелює з рівнем смертності від COVID-19.

Lau та співавт., 2020: дефіцит вітаміну D дуже поширений у пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19.

Alipio та співавт., 2020: підвищення рівня 25(OH)D у сироватці крові може покращити клінічні результати при COVID-19 (p<0,001).

De Smet і співавт., 2020: у пацієнтів із COVID-19 чоловічої статі спостерігався помітно вищий відсоток дефіциту вітаміну D, ніж у чоловіків контрольної групи (67,0% vs 49,2%; p=0,0006).

D'Avolio та співавт., 2020: концентрація 25(OH)D у сироватці крові нижча в пацієнтів із позитивним результатом ПЛР на SARS-CoV-2 порівняно з контрольною групою (p=0,004).

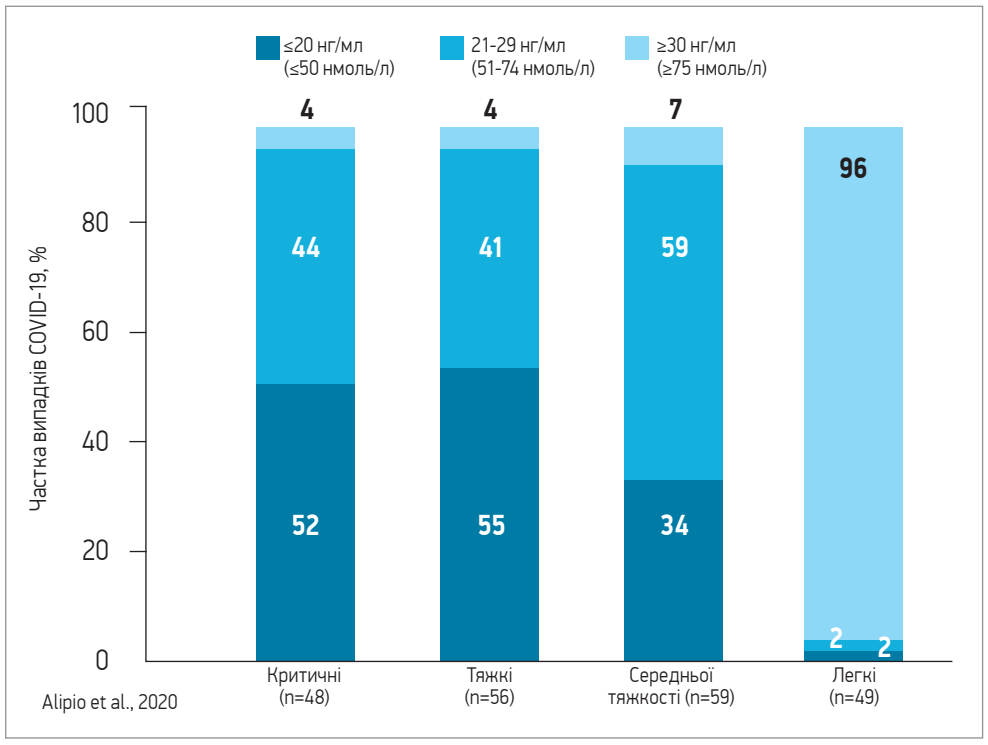
Faul і співавт., 2020: у пацієнтів із пневмонією, пов'язаною із SARS-CoV-2, початковий рівень 25(OH)D у сироватці крові <30 нмоль/л асоціюється зі значним підвищенням ризику інтубації (ВР 3,19; 95% ДІ 1,05-9,7; p=0,03).

NB! Цитокіновий шторм

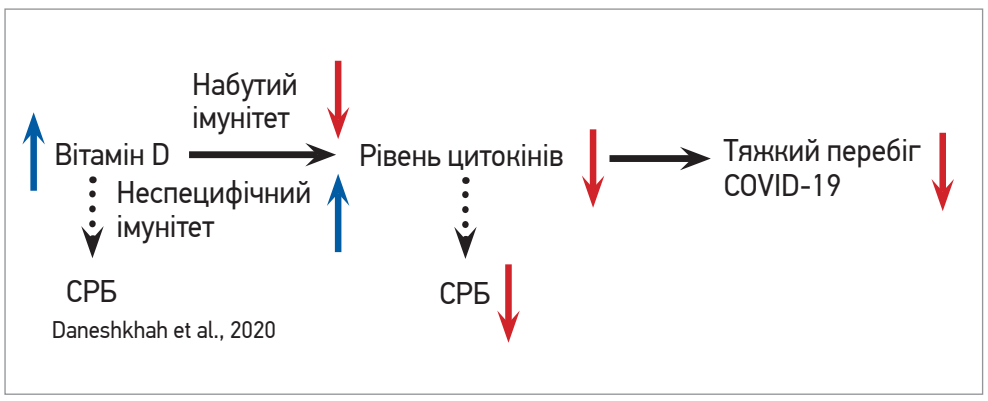
Важливо розуміти, що основною причиною критичних ускладнень при COVID-19 є дисбаланс імунітету та системна запальна реакція внаслідок так званого цитокінового шторму. Вітамін D гармонізує роботу імунної системи на всіх її рівнях, і саме тому його достатній рівень в організмі підвищує ймовірність легкого перебігу коронавірусної інфекції та одужання.

Ще кілька років тому Khare та співавт. (2013) показали, що кальцитріол пригнічує надмірну запальну реакцію в епітеліальних клітинах легень людини при інфікуванні грипом А (H1N1). В іншій роботі (Sharifi et al., 2019) було з'ясовано, що вітамін D може зменшувати продукцію цитокінів Т-хелперами типу 1 (Th1), зокрема інтерферону-γ та фактора некрозу пухлини-α (TNF-α).

Рівень 25(OH)D у сироватці крові



Alipio et al., 2020



Daneshkhah et al., 2020

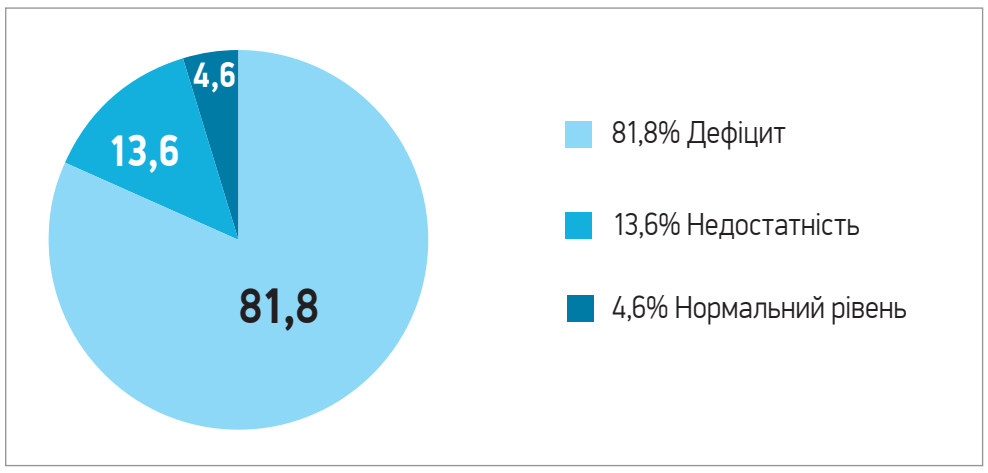
Безпосередньо вивченню впливу вітаміну D на цитикіновий шторм при COVID-19 було присвячено дослідження Daneshkhah і співавт. (2020). Вони встановили, що рівень С-реактивного білка (СРБ) суттєво вищий при тяжкому перебігу COVID-19, а ймовірність підвищеного рівня СРБ, своєю чергою, більша в пацієнтів із дефіцитом вітаміну D.

Проблема дефіциту вітаміну D в Україні

У суспільстві вже давно сформувалося уявлення про дефіцит вітаміну D як про проблему, пов'язану винятково з педіатрією, а саме з рахітом. І навіть серед тих, хто розуміє значення вітаміну D для дорослих, склалося хибне враження, що достатньо годину на день побути на сонці та повноцінно харчуватися, щоб отримувати достатню кількість цього вітаміну.

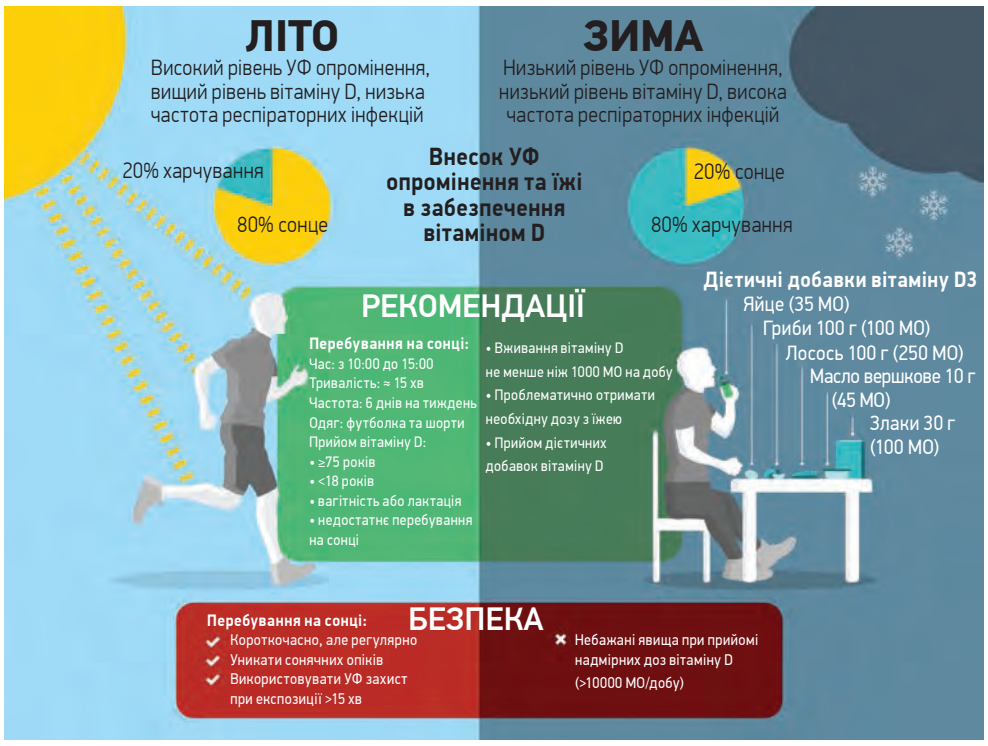
Утім, реальність зовсім інша: переважна більшість українців мають дефіцит вітаміну D.

Забезпечення населення України вітаміном D



Оцінка визначення вмісту 25(OH)D у сироватці крові		
Вміст 25(OH)D у сироватці крові	нг/мл	нмоль/л
Дефіцит	<20	<50
Субоптимальний рівень (недостатність)	20-30	50-75
Оптимальний рівень (цільовий статус)	30-50	75-125
Високий вміст	50-100	125-250
Небезпечний рівень	>100	>250

Загальні рекомендації з профілактики дефіциту вітаміну D



Рекомендації з профілактики дефіциту вітаміну D в умовах пандемії COVID-19

Із метою зниження ризику інфікування COVID-19 деякі автори рекомендують уживати підвищені дози вітаміну D (10 000 МО/день) упродовж кількох тижнів для швидкого зростання рівня 25(OH)D в плазмі крові з подальшим переходом на дозу 5000 МО/день. Цільова концентрація 25(OH)D в плазмі крові має становити 40-60 нг/мл (Grant W.B. et al., 2020). Застосування високих доз вітаміну D вважається також доцільною терапевтичною стратегією в осіб, які захворіли на COVID-19.

Підготувала ***Наталя Александрук***

ДОНА®

кристалічний
глюкозамін
сульфат

Базисна терапія 1-ї лінії в лікуванні остеоартриту колінного суглоба[1]

-0,29 Найбільш ефективний в довгостроковому зниженні болю[2]

-0,32 Єдиний покращує функцію в довгостроковому періоді[2]

-0,42 В 2 рази більш ефективний ніж хондроїтин сульфат в сповільненні звуження суглобової щілини[2]

-48% Зменшення необхідності в анальгетиках та НПЗП[3]

-57% Зниження необхідності в повній заміні суглоба[4]

1. Olivier Bruyere et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). Seminars in Arthritis and Rheumatism 000 (2019) 1-14.
2. «Association of Pharmacological Treatments With Long-term Pain Control in Patients With Knee Osteoarthritis» A Systematic Review and Meta-analysis Dario Gregori, PhD; Giampaolo Giacovelli, PhD; Clara Minto, MA; Beatrice Barbetta, MS; Francesca Gualtieri, MA; Danila Azzolina, MS; Paola Vaghi, MS; Lucio C. Rovati, MD, JAMA. 2018; 320 (24): 2564–2579. doi:10.1001/jama.2018.19319 Published December 25th, 2018.
3. Rovati L.C. et al. Effects of glucosamine sulfate on the use of rescue non-steroidal anti-inflammatory drugs in knee osteoarthritis: Results from the Pharmaco-Epidemiology of GonArthroSis (PEGASus) study. Semin Arthritis Rheum. 2015 Oct 29.
4. Bruyere O. et al. Total joint replacement after glucosamine Sulphate treatment in knee osteoarthritis: results of a mean 8-year observation of patients from two previous 3-year, randomised, placebo-controlled trials. Osteoarthritis Cartilage. 2008; 16 (2): 254–260.

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу Дона®
Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій. Склад: діюча речовина: 2 мл розчину (ампула А) містить кристалічного глюкозаміну сульфату 502,5 мг, еквівалентного глюкозаміну сульфату 400 мг, та натрію хлориду 102,5 мг. Розчинник (ампула В) містить діетаноламін, воду для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ: М01А Х05. Показання. Лікування симптомів остеоартриту: болю і функціонального обмеження. Протипоказання. Індивідуальна підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, схильність до кровотеч. Препарат Дона® не слід застосовувати у пацієнтів з алергією на молюски, тому що діючу речовину одержують із панцирів молюсків; такі пацієнти можуть бути більш схильними до розвитку алергічних реакцій на глюкозамін з можливим загостренням симптомів їх захворювання. До складу ін'єкційної форми препарату входить допоміжна речовина лідокаїн, яка має наступні протипоказання: кардіогенний шок, виражена артеріальна гіпотензія, тяжкі форми хронічної серцевої недо-статності, знижена функція лівого шлуночка, атріовентрикулярна блокада II–III ступеня, тяжка брадикардія, розлади згортання крові, синдром Вольфа-Паркінсона-Уайта, синдром Адамса-Стокса, судоми в анамнезі, спричинені застосуванням лідокаїну, синдром слабкості синусового вузла, тяжкі порушення функції печінки, гіповолемія, міастенія, інфекції в місці ін'єкції, підвищена чутливість до інших анестетиків амідного типу (оскільки існує підвищений ризик розвитку перехресних реакцій гіперчутливості). Категорія відпуску. За рецептом. Ви-робник. Біологічні Італія Лабораторіз С.р.Л. Для докладної інформації див. повну інструкцію для медичного застосування лікарського засобу Дона®. Реєстраційне посвідчення № UA/4178/01/01, наказ МОЗ України від 20.09.2017 р. № 1116.
Лікарська форма. Порошок для оральної розчину. Склад: діюча речовина: 1 саше містить кристалічного глюкозаміну сульфату 1884 мг, еквівалентного 1500 мг глюкозаміну сульфату, та натрію хлориду 384 мг. Фармакотерапевтична група. Інші нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ М01А Х05. Показання. Для полегшення симптомів при легкому та помірному остеоартриті коліна. Протипоказання. Підвищена чутливість до глюкозаміну або до будь-якої з допоміжних речовин; порушення функцій печінки та нирок у стадії декомпенсації, схильність до кровотеч. Препарат ДОНА® не можна застосовувати пацієнтам з алергією на молюски, оскільки діюча речовина отримана з молюсків. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Роттафарм Лтд., Ірландія. Для докладної інформації див. повну інструкцію для медичного застосування лікарського засобу Дона®. Реєстраційне посвідчення № UA/0878/01/01, наказ МОЗ України № 1186 від 28.05.2019. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

Якщо Вам стало відомо про будь-які побічні реакції, пов'язані із застосуванням продукту компанії, у тому числі застосуванням у період вагітності або годування груддю, або про такі, що виникли в результаті медичних помилок, неправильного застосування, зловживання, передозування, застосування не за показаннями чи внаслідок впливу, пов'язаного з професійною та непрофесійною діяльністю, підозрюваною передачею інфекційного агента чи відсутністю ефективності, а також асоційовані з дефектом якості, необхідно повідомити про це особі, відповідальній за фармаконагляд, за електронною адресою: info.safety@meda-cinfo.safety@mylan.com.is.com.
Представництво «Мода Фармасьютікалз Світселенд ГмбХ» в Україні: 01054, м. Київ, вул. О. Гончара, 57Б, 6-й поверх. Фактична адреса: 01033, м. Київ, вул. Сім'ї Прахових, 54, тел.: +38 (044) 482-15-51. www.meda.ua.
MEDA (A Mylan company).

DONA-AS-002.01.2020

Mylan
Better Health for a Better World