



#ПідтримуюЛікарів

ISSN 2412-4451

Здоров'я України

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

№ 4 (497) лютий 2021 р.
Передплатний індекс 35272

health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



**Тактика лікарів
первинної ланки
при веденні пацієнтів
із COVID-19**

Читайте на сторінці **29**



**Неалкогольний стеатогепатит
як фактор ризику розвитку
та прогресування
ішемічної хвороби серця**



Читайте в рубриці **Гастроентерологія**
на сторінці **58**



**COVID-19 і захворювання
серцево-судинної системи:
у фокусі –
серцева недостатність**

Читайте на сторінці **42**



Клівас

Час судинам працювати
без холестерину



**Ефективно знижує
рівень ХС та ХСЛПНЩ¹**

**Висока якість
виробництва,
підтверджена
європейським GMP
сертифікатом²**

**Доступна терапія,
завдяки соціальній
програмі³**

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Клівас.

Склад. 1 таблетка містить розувастатину кальцію 10,4 мг або 20,8 мг (у перерахуванні на розувастатин 10 мг або 20 мг). **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Поліліпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Код АТС C10A A07. **Фармакологічні властивості.** Розувастатин є селективним конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази, ферменту, що перетворює 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А у мевалонат попередник холестерину. Розувастатин зменшує рівень холестерину-ЛПНЩ (ХС-ЛПНЩ), загального холестерину та тригліцеридів (ТГ), збільшує рівень холестерину-ЛПВП та частину високої щільності (ХС-ЛПВЩ). **Показання.** Лікування гіперхолестеринемії. Профілактика серцево-судинних ускладнень.

Протипоказання. Гіперчутливість до розувастатину або будь-якої допоміжної речовини; активне захворювання печінки, в тому числі стійке підвищення сироваткових трансаміназ невідомої етіології та будь-яке підвищення трансаміназ у сироватці крові, що втрічі перевищує верхню межу норми (ВМН); тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв); міопатія; одночасний прийом циклоспорину; період вагітності та годування груддю; жінок репродуктивного віку, що не застосовують належні засоби контрацепції. Доза 40 мг протипоказана пацієнтам із факторами, що сприяють розвитку міопатії/рабдоміолізу. До таких факторів належать: порушення функції нирок помірної тяжкості (кліренс креатиніну < 60 мл/хв); гіпотиреоз; наявність в анамнезі міотоксичності, спричиненої іншими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази або фібратами; зловживання алкоголем; ситуації, що можуть призведе-

сти до підвищення рівня препарату у плазмі крові; належність пацієнтів до монголоїдної раси; супутнє застосування фібрів.

Побічні реакції. Зазвичай слабкі та тимчасові. Головний біль, запаморочення, запор, нудота, біль в животі, біль у м'язах, астения. **Категорія відпуску.** За рецептом. Р.Л. №UA / 12971/01/01, №UA / 12971/01/02. **Виробник:** ТОВ «АСІНО УКРАЇНА», Україна, 03124, Київ, 6-р В. Гавела, 8. ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» (група швейцарської компанії ACINO). Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

1 – Розувастатин ефективно знижує рівень ХС ЛПНП (загальний ХС не є ціловим показником) і підвищує ХС ЛПВП. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, Cain VA, Blasetto JW; STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR® Trial). Am J Cardiol. 2003;92(2):152-60.

2, 3 – Внутрішні файли компанії.

**ТОВ «АСІНО УКРАЇНА»,
Київ, 6-р Вацлава Гавела, 8, 03124
Компанія Acino Group, Швейцарія,
+38 044 281 2333
acino.ua**



europa
european union
GMP





Небілет®

небіволол

**НОВЕ ПОКАЗАННЯ –
лікування
симптоматичної
хронічної ішемічної
хвороби серця¹**



**Кардіопротекторні ефекти небівололу можуть бути особливо
корисними для лікування ІХС та ХСН завдяки збереженню
коронарного резерву^{2,3}**

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ НЕБІЛЕТ®¹

Склад: 1 таблетка містить небівололу (у вигляді небівололу гідрохлориду) 5 мг

Показання. Лікування есенціальної артеріальної гіпертензії. Лікування хронічної серцевої недостатності легкого ступеня та помірного ступеня тяжкості хворих віком від 70 років. Лікування симптоматичної, хронічної ішемічної хвороби серця. **Протипоказання.** Печінкова недостатність, порушення функції печінки; гостра серцева недостатність, епізоди декомпенсації серцевої недостатності, що вимагають внутрішньовенного введення діючих речовин із позитивним інотропним ефектом, синдром слабкості синусового вузла; АВ-блокади II–III ступеня (без штучного водія ритму); бронхоспазм та бронхіальна астма в анамнезі та інші. **Спосіб застосування та дози.** Артеріальна гіпертензія: 1 таблетка (5 мг) на добу. Для пацієнтів віком понад 65 років рекомендована початкова доза становить 2,5 мг на добу. Хронічна серцева недостатність.

Лікування слід починати з повільного титрування дози з 1,25 мг до досягнення індивідуальної оптимальної підтримуючої дози. Максимальна рекомендована доза становить 10 мг небівололу 1 раз на добу. Хронічна ішемічна хвороба серця. Лікування слід починати із поступового підвищення дози до визначення підтримуючої оптимальної дози для кожного пацієнта. Початкову дозу слід підвищувати кожні 1–2 тижні залежно від переносимості з 1,25 мг до 2,5 мг, потім до 5 мг, а потім 10 мг один раз на добу. Максимальна рекомендована доза становить 10 мг небівололу один раз на добу. **Побічні реакції:** головний біль, запаморочення, парестезії, задишка, брадикардія, АВ-блокада та інші. **Виробник.** БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування (повний перелік побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування) препарату Небілет® № UA/9136/01/01, наказ МОЗ України № 2181 від 26.11.2018 зі змінами від 13.05.2020, наказ МОЗ № 1128. UA_Neb_03_2020_V1_Advert. Дата затвердження 02.07.2020.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Небілет® № UA/9136/01/01, наказ МОЗ України № 2181 від 26.11.2018 зі змінами від 13.05.2020, наказ МОЗ № 1128.

2. Toblli JE, et al. Nebivolol: impact on cardiac and endothelial function and clinical utility. Vasc Health Risk Manag. 2012; 8: 151160.

3. Erdogan D, et al. Nebivolol improves coronary flow reserve in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Heart. 2007;93:319324

Представництво в Україні –

«Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»

Адреса: м. Київ, 02098, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494 33 88, факс: (044) 494 33 89



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

С1-ІНГІБІТОР ДЛЯ ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ ІЗ СПАДКОВИМ АНГІОНЕВРОТИЧНИМ НАБРЯКОМ (САН)



С1-ІНГ, схвалений для профілактики та невідкладного лікування нападів у пацієнтів дитячого віку, підлітків та дорослих¹



С1-ІНГ, понад 8 років досвіду застосування в клінічній практиці²



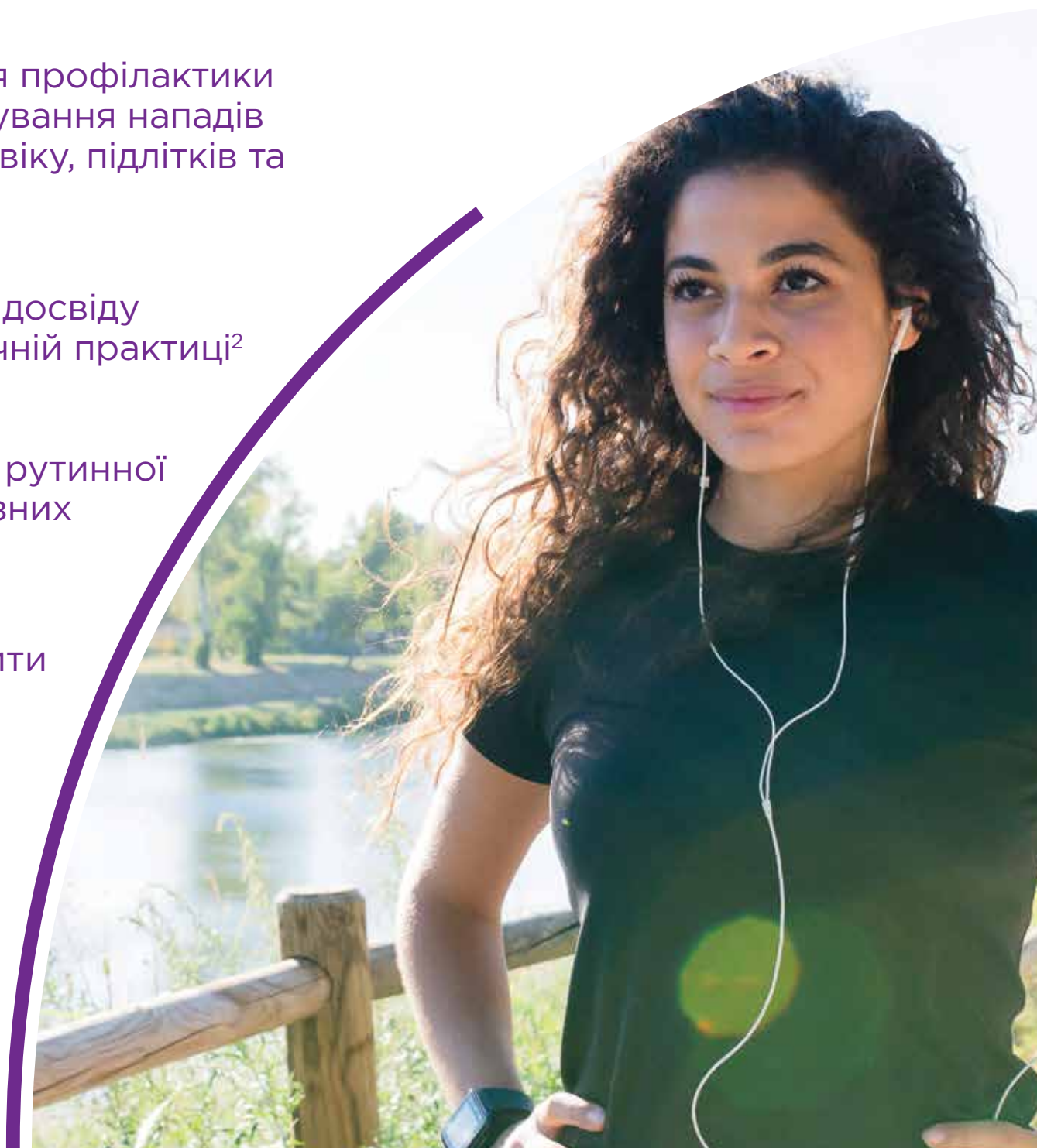
1 фіксована доза для рутинної профілактики для різних вікових груп



можливість покращити якість життя³



лікування, яке добре переноситься²



НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ. Сінрайз 500 МО порошок і розчинник для приготування розчину для ін'єкції
ЯКІСНИЙ І КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД. Кожний одноразовий флакон порошку містить 500 міжнародних одиниць (МО) інгібітору С1 (людини), одержаного з плазми донорів. Після відновлення один флакон містить 500 МО інгібітору С1 (людини) на 5 мл, що відповідає концентрації 100 МО/мл. Одна МО еквівалентна кількості інгібітора С1, присутнього в 1 мл нормальної людської плазми. Загальний вміст білка у відновленому розчині становить 15 ± 5 мг/мл. **Терапевтичні показання.** Лікування і профілактика нападів ангіоневротичного набряку перед проведенням процедури у дорослих, підлітків і дітей (від 2 років і старше) зі спадковим ангіоневротичним набряком (САН). Рутинна профілактика нападів ангіоневротичного набряку у дорослих, підлітків та дітей (6 років і старше) з важкими і рецидивуючими нападами спадкового ангіоневротичного набряку (САН), які не переносять або недостатньо захищені пероральним профілактичним лікуванням, або у пацієнтів, які неадекватно реагують на повторне невідкладне лікування. **Спосіб застосування та дози.** Лікування препаратом Сінрайз слід починати під наглядом лікаря, який має досвід догляду за пацієнтами зі спадковим ангіоневротичним набряком (САН).
Дози. Дорослі. Лікування нападів ангіоневротичного набряку
• 1000 МО Сінрайз при перших ознаках початку нападу ангіоневротичного набряку.
• Другу дозу 1000 МО можна вводити, якщо пацієнт не відреагував адекватно через 60 хвилин.
• Для пацієнтів, які мають гортанні напади або якщо початок лікування затримується, другу дозу можна вводити раніше, ніж через 60 хвилин.
Рутинна профілактика нападів ангіоневротичного набряку
• Рекомендована початкова доза для рутинної профілактики нападів ангіоневротичного набряку становить 1000 МО Сінрайз кожні 3 або 4 дні; інтервал дозування можна коригувати відповідно до індивідуальної реакції. Слід регулярно переглядати необхідність регулярної профілактики препаратом Сінрайз.
Профілактика нападів ангіоневротичного набряку перед проведенням процедури
• 1000 МО препарату Сінрайз протягом 24 годин перед медичною, стоматологічною або хірургічною процедурою.
Пацієнти дитячого віку. Підлітки. Для лікування, рутинної профілактики і профілактики перед проведенням процедури у підлітків віком від 12 до 17 років доза така ж, як і для дорослих. **Діти.** Безпека та ефективність препарату Сінрайз у дітей віком до 2 років не встановлена. Дані, що підтримують рекомендації з дозування у дітей молодше 6 років, дуже обмежені. **Пацієнти літнього віку.** Спеціальні дослідження не проводились. Для лікування, рутинної профілактики і профілактики перед проведенням процедури у літніх пацієнтів віком 65 років і старше, доза така ж, як і для дорослих. **Пацієнти з порушенням функцій нирок або печінки.** Спеціальні дослідження не проводились. Для лікування, рутинної профілактики і профілактики перед проведенням процедури у пацієнтів з порушенням функцій нирок або печінки доза препарату така ж, як і для дорослих. **Спосіб застосування.** Для внутрішньовенного введення. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин. **Побічні реакції.** Побічні реакції на лікування препаратом Сінрайз класифікуються за системно-органними класами MedDRA та абсолютною частотою. В кожній групі частоти побічні реакції представлені в порядку зменшення серйозності. Частоти визначаються як дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), не часто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$) і невідомо (не можуть бути оцінені за наявними даними). Найбільш поширеними побічними реакціями, що спостерігаються після інфузії препарату Сінрайз, про які повідомлялося у клінічних дослідженнях та післяреєстраційних звітах були: **Порушення з боку імунної системи:** реакція підвищеної чутливості. **Порушення з боку нервової системи:** головний біль, запаморочення. **Порушення з боку шлунково-кишкової системи:** нудота, блювання. **З боку шкіри та підшкірних тканин:** висип, еритема, свербіж. Загальні порушення та реакції у місці застосування: висип/еритема у місці ін'єкції, біль у місці інфузії, гіпертермія. **Термін придатності.** 2 роки. Препарат необхідно використати одразу після відновлення. Проте хімічна і фізична стабільність при використанні була продемонстрована протягом 3 годин при кімнатній температурі ($15^{\circ}\text{C} - 25^{\circ}\text{C}$). **Особливі запобіжні заходи при зберіганні.** Зберігати при температурі не вище 25°C . Не заморозувати. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла. **Власник реєстраційного посвідчення.** Шайер Сервісез BVBA (ShireServices BVBA), Рю Монтойер 47, В - 1000 Брюссель, Бельгія. **НОМЕР РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ:** № UA/17978/01/01 від 17.03.2020

Небіволол: додаткові докази вже відомих ефектів і нові цікаві властивості

Небіволол – кардіоселективний β-адреноблокатор третього покоління, що має гіпотензивний, вазодилатаційний, антиангінальний та антиаритмічний ефекти. Показаннями до його застосування є артеріальна гіпертензія (АГ), хронічна серцева недостатність (ХСН) і (віднедавна для оригінального препарату Небілет) хронічна ішемічна хвороба серця (ІХС). Пропонуємо нашим читачам огляд найновіших публікацій, у яких висвітлені різні аспекти ефективності та безпеки небівололу.

»» Порівняння небівололу з іншими антигіпертензивними препаратами при АГ: результати метааналізу

Систематичний огляд із метааналізом, проведений V.B. Seleme та співавт. (2020), мав на меті оцінити ефективність і безпеку небівололу в лікуванні АГ і порівняти його з іншими антигіпертензивними препаратами. До аналізу були включені лише рандомізовані контрольовані подвійні сліпі клінічні випробування, в яких вивчали ефективність небівололу щодо контролю систолічного (САТ) і діастолічного артеріального тиску (ДАТ).

Критеріям включення відповідали 34 дослідження за участю 12465 пацієнтів з АГ віком від 18 до 85 років; приблизно 10% учасників мали цукровий діабет (ЦД). Провівши метааналіз, автори з'ясували, що стосовно контролю САТ небіволол перевершував інші β-адреноблокатори та діуретики й не поступався за ефективністю блокаторам рецепторів ангіотензину та блокаторам кальцієвих каналів. Щодо контролю ДАТ небіволол був ефективнішим, аніж інші β-адреноблокатори, блокатори рецепторів ангіотензину, діуретики та блокатори кальцієвих каналів. Для адекватного порівняння з інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту не було достатньо випробувань.

Поряд із високою антигіпертензивною ефективністю небіволол продемонстрував хороший профіль безпеки (з невеликою частотою побічних явищ порівняно з плацебо) та безперечну користь в осіб із ХСН (переважно зі зниженою фракцією викиду).

В обговоренні автори наголошують на наявності в небівололу додаткових механізмів дії, що відрізняють його від інших β-адреноблокаторів: ендотеліальна вазодилатація, пов'язана з L-аргініном та оксидом азоту, зменшення агрегації тромбоцитів й адгезії лейкоцитів до ендотелію, зменшення окисного стресу.

[Seleme V.B. et al. Nebivolol for the treatment of essential systemic arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. Am. J. Cardiovasc. Drugs. 2020 Jul 25.](#)

»» Порівняння небівололу з β-адреноблокаторами другого покоління при АГ: результати метааналізу

Ще один свіжий метааналіз був проведений J.-Y. Liu та співавт. (2020), присвячений оцінці ефективності й безпеки небівололу в лікуванні АГ порівняно з β-адреноблокаторами другого покоління.

Аналіз включив 8 рандомізованих контрольованих досліджень за участю 1514 пацієнтів. За зіставної ефективності в зниженні САТ і ДАТ небіволол асоціювався зі стабільнішою частотою серцевих скорочень і значно нижчим ризиком небажаних явищ порівняно з β-адреноблокаторами другого покоління.

[Liu J.-Y. et al. Efficacy and safety of nebivolol in hypertensive patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. J. Int. Med. Res. 2020 Oct; 48 \(10\): 300060520931625.](#)

»» Вплив небівололу та карведилолу на інсулінорезистентність у пацієнтів із ХСН

Відомо, що більшість β-адреноблокаторів тією чи іншою мірою негативно впливають на метаболічний профіль, зокрема на чутливість до інсуліну. Метою цього дослідження було порівняти вплив двох β-адреноблокаторів третього покоління (небівололу та карведилолу) на показники вуглеводного обміну в 43 пацієнтів із неішемічною кардіоміопатією та ХСН без діабету.

Результати дослідження продемонстрували, що небіволол покращує рівень глюкози крові натще, інсуліну натще й індекс НОМА-ІР ($p < 0,001$, $p < 0,01$, $p < 0,01$ відповідно).

Зокрема, індекс НОМА-ІР через 3 міс лікування збільшився на 4,58% у групі карведилолу та зменшився на 11,67% у групі небівололу.

Автори дійшли висновку, що небіволол (на відміну від карведилолу) покращує чутливість до інсуліну та може бути рекомендований як β-адреноблокатор першого вибору в пацієнтів з інсулінорезистентністю.

[Metwally Y.G. et al. Effect of carvedilol versus nebivolol on insulin resistance among non-diabetic, non-ischemic cardiomyopathy with heart failure. Egypt Heart J. 2020 Sep 29; 72 \(1\): 63.](#)

»» Вплив небівололу й ірбесартану на центральний артеріальний тиск та артеріальну жорсткість у діалізних пацієнтів з АГ

Інтрадіалізна АГ трапляється в 5-15% хворих на гемодіалізі й асоціюється зі збільшенням серцево-судинного ризику. Метою дослідження M. Theodorakopoulou та співавт. (2020) було оцінити вплив β-адреноблокатора небівололу та блокатора рецепторів ангіотензину ірбесартану на центральний артеріальний тиск (ЦАТ) й артеріальну жорсткість, які мають високу прогностичну цінність при АГ.

До цього рандомізованого перехресного однократно засліпленого дослідження було залучено 38 пацієнтів з інтрадіалізною гіпертензією, котрих рандомізували для прийому спочатку 5 мг небівололу з подальшим переходом на 150 мг ірбесартану (чи навпаки). Артеріальну жорсткість оцінювали за допомогою показників швидкості поширення пульсової хвилі й аортального індексу аугментації, що вимірювалися приладом Mobil-O-Graph NG. Швидкість поширення пульсової хвилі в аорті вважається сьогодні золотим стандартом визначення артеріальної жорсткості в клінічній практиці та має найбільшу доказову базу прогностичного значення щодо ризику серцево-судинних ускладнень.

За результатами дослідження було встановлено, що прийом небівололу й ірбесартану знижує ЦАТ і швидкість поширення пульсової хвилі, хоча суттєво не впливає на аортальний індекс аугментації. Суттєвих відмінностей між препаратами не виявлено.

[Theodorakopoulou M. et al. The effects of nebivolol and irbesartan on ambulatory aortic blood pressure and arterial stiffness in hemodialysis patients with intradialytic hypertension. Blood Purif. 2021; 50 \(1\): 73-83.](#)

»» Порівняння небівололу й дилтіазему щодо впливу на спазм коронарних артерій та якість життя в пацієнтів з АГ і вазоспастичною стенокардією

β-адреноблокатори вважаються не найкращими препаратами вибору в лікуванні пацієнтів із вазоспастичною стенокардією, проте небіволол (β-адреноблокатор з ефектом вивільнення оксиду азоту) теоретично може зменшувати спазм коронарних судин, тому Н. Kook і співавт. (2020) вирішили порівняти небіволол і дилтіазем щодо впливу на спазм коронарних судин та якість життя в пацієнтів з АГ і вазоспастичною стенокардією. Як препарат порівняння було обрано блокатор кальцієвих каналів, який широко застосовується при вазоспастичній стенокардії.

До цього проспективного рандомізованого подвійного сліпого пілотного дослідження було залучено 51 пацієнта з АГ і документованим спазмом коронарних судин.

Учасників рандомізували на три групи лікування:

- небіволол 5 мг протягом 2 тиж, згодом – 10 мг протягом 10 тиж;
- дилтіазем 90 мг протягом 2 тиж, згодом – 180 мг протягом 10 тиж;
- небіволол 2,5 мг + дилтіазем 45 мг протягом 2 тиж, згодом – небіволол 5 мг + дилтіазем 90 мг протягом 10 тиж.

У всіх групах було виявлено суттєве зменшення спазму коронарних судин, хоча ефект у групі дилтіазему був дещо кращим (50,4; 67,8; 46,8% відповідно). Покращення якості життя було зіставним у всіх трьох групах.

Отже, не лише блокатор кальцієвих каналів дилтіазем, а й небіволол продемонстрували значний ефект у зменшенні спазму коронарних судин.

[Kook H. et al. Comparison of nebivolol versus diltiazem in improving coronary artery spasm and quality of life in patients with hypertension and vasospastic angina: a prospective, randomized, double-blind pilot study. PLoS One. 2020 Sep 11; 15 \(9\): e0239039.](#)

»» Небіволол – потенційний кандидат у ліки від COVID-19

Цікаву роботу було опубліковано міжнародною групою вчених у журналі ACS Pharmacology & Translational Science (Bocci G. et al., 2020). Автори наголошують на нестачі часу на розроблення інноваційних препаратів для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19); це змушує здійснювати пошук потенційних кандидатів серед уже наявних лікарських засобів.

Для такого пошуку як еталон автори обрали гідроксихлорохін, що є одним із найвивченіших при COVID-19 препаратів. Згодом найбільш структурно подібні до гідроксихлорохіну засоби вони оцінили щодо протівірсної активності *in vitro*. Серед найпридатніших кандидатів виявилися зуклопентиксол і небіволол, які (за даними експерименту *in vitro*) ефективно блокували інфекцію SARS-CoV-2. Також розглядається потенціал амброксолу, амодіахіну та його активного метаболіту. Усі ці препарати автори пропонують як кандидатів для клінічних випробувань й обговорюють їхнє потенційне застосування як ад'ювантів до протівірсної терапії (рем-десивіру та фавіпіравіру).

[Bocci G. et al. Virtual and in vitro antiviral screening revive therapeutic drugs for COVID-19. ACS Pharmacol. Transl. Sci. 2020 Oct 14; 3 \(6\): 1278-1292.](#)

ДОВІДКА «ЗУ»

Розрізняють три покоління β-адреноблокаторів: неселективні (I покоління), β₁-селективні (II покоління) та блокатори β-адренорецепторів із вазодилатаційними властивостями (III покоління). Кожне подальше покоління відрізняється від попереднього новими корисними для клінічного застосування властивостями. Так, кардіоселективність β-адреноблокаторів дає змогу ширше застосовувати їх у хворих із супутньою патологією (обструктивним бронхітом, захворюваннями периферичних судин, порушеннями ліпідного обміну). Своєю чергою, вазодилатаційні властивості допомагають покращити результати лікування АГ, ХСН та ІХС.

Небілет (небіволол) є одним із найдосліджених представників β-адреноблокаторів останньої генерації; він має найвищу β₁-селективність серед усіх відомих β-адреноблокаторів. Співвідношення β₁/β₂-блокади небівололу становить 293, що майже у 20 разів перевищує селективність атенололу та в понад 10 разів – біспрололу. Небілет відрізняється від інших β-адреноблокаторів і наявністю унікального за своїм механізмом вазодилатувального ефекту: він зумовлює вивільнення ендотеліального фактора вазодилатації оксиду азоту та сповільнює його розпад. Важливою перевагою Небілету порівняно з іншими (навіть селективними) β-адреноблокаторами є сприятливий метаболічний профіль: зниження рівня атерогенних ліпідів сироватки крові, підвищення чутливості до інсуліну та відсутність підвищеного ризику розвитку ЦД (Мошковська Ю.О., 2015).

Підготувала **Наталія Александрук**

І.Я. Господарський, д.м.н., професор, Л.А. Гришук, д.м.н., професор, Х.О. Господарська, М.В. Бойчак, к.м.н.,
Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Можливості застосування бета-глюканів в імунореабілітації пацієнтів із запальними захворюваннями верхніх дихальних шляхів

Лікування хворих на рекурентний тонзиліт залишається на сьогодні досить актуальною проблемою в повсякденній практиці лікарів загальної практики – сімейної медицини, педіатрів, отоларингологів. Стрімке забруднення довкілля, нераціональне харчування, шкідливі звички зумовлюють щорічне збільшення захворюваності на запальні процеси ЛОР-органів і органів дихання.



І.Я. Господарський

Із 300-400 м² слизових оболонок в організмі людини від 30 до 40% припадає на дихальні шляхи. Слизові оболонки верхніх дихальних шляхів є найбільш мікробно-контамінованим і потенційно вразливим бар'єром. За даними О.Ф. Мельникова [1], вони контактують із 79% усього антигенного матеріалу, що надходить в організм як через ніс, так і через порожнину рота.

Серед факторів, які збільшують уразливість верхніх дихальних шляхів, – порушення функції загального та місцевого імунітету. Один із найважливіших аспектів функції бар'єрної функції слизових оболонок забезпечується факторами місцевого імунітету. Серед неспецифічних гуморальних факторів «першого бар'єра» чільне місце належить факторам місцевого імунітету, зокрема секреторному ІgА [2], природним антитілам, білкам із протимікробною активністю. Зрозуміло, що під впливом численних несприятливих факторів, до котрих належать як професійно-побутові, так і екологічні чинники, повторні курси антибіотикотерапії тощо, синтез і функціонування вищезазначених факторів порушуватимуться, що, своєю чергою, спричинятиме послаблення мукозального імунітету, збільшуватиме їхню схильність до уражень патогенними й умовно-патогенними збудниками [3].

Певний негативний вплив можуть мати екологічні чинники, забрудненість повітря, різкі контрасти температур у приміщенні та на вулиці в холодну пору року, тривале перегрівання й пересушування слизовок протягом опалювального періоду. Перелічені фактори потенційно подразнювальний та ушкоджувальний вплив професійних чинників. Особливо актуально є ця проблема в підлітків і молодих людей. Суттєве навантаження на організм і на імунну систему зокрема пов'язане з гормональною перебудовою; відсоток курців, який постійно збільшується серед цього вікового прошарку, регулярне вживання солодких газованих напоїв, часті переохолодження й перенесення респіраторних інфекцій «на ногах» (без належного лікування) поглиблюють уразливість ЛОР-органів.

Провідне місце серед патологій ЛОР-органів стійко займають тонзиліти. Коли частота епізодів гострого тонзиліту перевищує 5-6 р/рік, а інтервал між епізодами не перевищує 6-8 тиж, ідеться про рекурентний перебіг тонзиліту. Для таких хворих характерна наявність стійких розладів імунної відповіді – імунodefіцитів із переважним ураженням місцевого, рідше – системного імунітету. Використання антибактерійних засобів у таких хворих забезпечує лише тимчасовий ефект, впливаючи на ризик розвитку ускладнень, тривалість загострень, але не на частоту їх розвитку. Водночас часте використання антибіотиків зумовлює формування кандидозів і дисбіозів, істотно порушує синтез факторів місцевого імунітету.

За допомогою багатьох досліджень підтверджено ефективність і безпечність імуностимуляторів мікробного походження в пацієнтів із рекурентним перебігом інфекційних процесів, у т. ч. ЛОР-органів і верхніх дихальних шляхів. Протягом декількох десятиліть домінувальними препаратами цієї групи були бактерійні лізати, очищені мембранні фракції, бактерійні рибосоми тощо. На сьогодні маємо в лікувальному арсеналі декілька сотень препаратів цієї групи, що широко використовуються сімейними та ЛОР-лікарями, урологами, гінекологами, дерматологами, клінічними імунологами та навіть онкологами.

Однак упродовж останніх 10-15 років дедалі більше увагу дослідників і практичних лікарів привертають бета-глюкани – імуностимулятори на основі полісахаридів, які складаються з мономерів D-глюкози. Початково бета-глюкани отримували з бактерій і дріжджових грибків. Нині джерелом їх отримання є також водорості та харчові гриби [2].

Основний механізм терапевтичної дії бета-глюканів 1,3 та 1,6 – безпосередня взаємодія з клітинами фагоцитарного ряду, котрі, з одного боку, є одним зі «стовпів» неспецифічного імунітету, з іншого – ключовим пусковим фактором роботи специфічної імунної відповіді [3]. За рахунок цього бета-глюкани мають виражений лікувальний вплив у хворих із частими повторними інфекціями ЛОР-органів і дихальних шляхів, ураженнями шкіри та навіть онкопатологією [4].

Бета-глюкани Імунсилу D₃ містять структури, що називаються патогенно-асоційованими молекулярними патернами (РАМР), а за походженням є структурними елементами мембрани дріжджових грибів *Saccharomyces cerevisiae*. Численні дослідження довели, що ці бета-глюкани (1,3 та 1,6) – потужні природні імуномодулятори, основним механізмом дії котрих є безпосередня взаємодія з рецепторами макрофагів, що активує неспецифічні захисні механізми та розвиток специфічної імунної відповіді: відбуваються активація цитотоксичних макрофагів, посилення продукції інтерлейкіну-1 макрофагами, стимулювання Т-лімфоцитів, збільшення продукції інших цитокінів, активація клітин-кілерів (NK-клітин), підвищення рівня білка гострої фази в сироватці крові. Бета-глюкани мають протизапальні властивості (інгібують синтез прозапальних цитокінів – інтерлейкінів 6 і 12) і посилюють синтез

інтерферону. Отже, бета-глюкани активують як місцевий імунітет, забезпечуючи першу лінію захисту організму людини від мікроорганізмів, так і системний імунітет, що зумовлює знищення патогенів у разі їх потрапляння в організм. Посилення імунітету бета-глюканами (1,3 та 1,6) відбувається без його надмірної стимуляції, що запобігає появі аутоімунних порушень. Бета-глюкани також позитивно впливають на ліпідний обмін, знижуючи рівень холестерину та глюкози в крові, мають антиоксидантні властивості та сприяють нормалізації кишкового мікробіому [5].

Інноваційний склад засобу Імунсил D₃ забезпечує комплексний вплив на імунітет, оскільки до його складу, крім бета-глюканів, входять ще вітамін D₃ та цинк. Численними дослідженнями підтверджено вплив на організм як вітаміну D₃ (насамперед на механізми вродженого імунітету й ефективність у профілактиці сезонних ГРВІ), так і цинку (продукція цитокінів і механізми протиінфекційного імунітету) [6, 7].

Саме тому мета нашого дослідження – вивчення можливостей використання Імунсилу D₃ у комплексному лікуванні пацієнтів молодого віку з рекурентним тонзилітом.

Матеріали та методи

Усього було обстежено 36 студентів із рекурентним тонзилітом. Під наглядом були лише пацієнти з частотою загострення хронічного процесу ≥6 р/рік. Вік обстежуваних – від 18 до 26 років. Усіх пацієнтів було розподілено на дві рівні зіставні групи (методом рандомізації).

Група 1 (18 пацієнтів) отримувала загальноприйнятну терапію (за стандартними показаннями – антибіотики, нестероїдні протизапальні засоби, місцеві антисептики тощо) під час загострень рекурентного тонзиліту. У проміжках між загостреннями інших медикаментозних або немедикаментозних методів лікування вони не отримували. Ще 18 пацієнтів (група 2) додатково вживали Імунсил D₃ по 1 капсулі 2 р/день протягом 3 міс. Початок уживання Імунсилу D₃ в усіх пацієнтів збігався з черговим епізодом гострого тонзиліту.

Усі хворі були обстежені лабораторно (загальний аналіз крові, імунограма), бактеріологічно, за показаннями – рентгенологічно (приносіві пазухи), проконсультовані та сановані стоматологом. Частота та характер скарг у пацієнтів обох груп до лікування суттєво не відрізнялися. Через 3 та 12 міс після початку лікування пацієнти були повторно оглянуті й обстежені.

Більшість хворих було спрямовано на консультацію до клінічного імунолога з діагнозом «Імунodefіцит неуточнений – D84.9» за МКХ-10 у зв'язку з частими (6-10 разів протягом останнього року) запальними захворюваннями верхніх дихальних шляхів. Під час імунологічного обстеження в усіх пацієнтів верифіковано діагноз набутого імунodefіциту з переважним або селективним ураженням місцевого імунітету.

Усім хворим рекомендували щоденний режим харчування (уникання вживання алкоголю, надмірно гарячої чи холодної, гострої та грубої їжі, газованих напоїв), виключити куріння та голосові перевантаження.

Уже після першого курсу лікування виявлено суттєву різницю щодо тривалості скарг у пацієнтів, яких лікували засобами стандартної терапії, та тих, хто додатково отримував Імунсил D₃ (табл. 1). У пацієнтів 2-ї групи достовірно швидше минули болі в горлі в спокої та при ковтанні, відчуття стороннього тіла в горлі (p<0,05). Більшість неприємних відчуттів у глотці та зіві після вживання Імунсилу D₃ зникли повністю через 4-5 днів. У разі використання лише базисної терапії суб'єктивні проблеми залишилися майже в половині хворих на 5-й день лікування.

Таблиця 1. Тривалість скарг у хворих під час гострого епізоду рекурентного тонзиліту, доби (M+m)

Скарги	1-ша група (n=18)	2-га група (n=18)
Болі в горлі в спокої	5,4±0,2	3,8±0,2*
Болі в горлі при ковтанні	7,3±0,3	4,8±0,2*
Відчуття стороннього тіла в горлі	8,1±0,3	4,9±0,2*
Мерзлякуватість	3,3±0,6	3,5±0,5
Слабкість	4,5±0,4	4,6±0,8

Примітка: * достовірність різниці порівняно з показниками 1-ї групи (p<0,05).

Об'єктивні зміни з боку мигдаликів і глотки теж достовірно швидше минали в тих хворих, які вживали Імунсил D₃ (табл. 2); в них також коротший час утримувався субфебрилітет (p<0,05), але слабше впливали на збільшення та болючість підщелепних шийних лімфовузлів при пальпації (p>0,05).

Ще вираженіші зміни відзначалися за тривалого вживання Імунсилу D₃ – протягом 3 міс (табл. 3). У таких пацієнтів у понад 3 рази

Таблиця 2. Тривалість симптомів гострого епізоду рекурентного тонзиліту, доби (M+m)

Клінічні симптоми	1-ша група (n=18)	2-га група (n=18)
Наявність гнійних пробок або гною в лакунах	10,8±0,3	6,7±0,3*
Гіперемія мигдаликів	15,1±0,4	9,0±0,4*
Збільшення підщелепних лімфовузлів	12,4±0,7	11,1±0,6
Болючість підщелепних лімфовузлів при пальпації	12,5±0,5	11,1±0,8
Субфебрилітет	14,2±1,2	7,6±0,8*

Примітка: * достовірність різниці порівняно з показниками 1-ї групи (p<0,05).

зменшилася частота загострень рекурентного тонзиліту протягом року, майже в 4 рази – кількість курсів антибіотикотерапії (p<0,05), виявлено тенденцію до скорочення тривалості загострень (p>0,05).

Таблиця 3. Прояви рекурентного тонзиліту протягом 1 року після початку лікування (M+m)

Клінічні симптоми	1-ша група (n=18)	2-га група (n=18)
Кількість загострень протягом року	5,7±0,3	1,5±0,1*
Середня тривалість 1 загострення, діб	15,2±2,5	10,2±2,3
Кількість курсів антибіотиків протягом року	3,1±0,7	0,7±0,3*

Примітка: * достовірність різниці порівняно з показниками 1-ї групи (p<0,05).

У таблиці 4 показана частота виявлення умовно-патогенних бактерій і грибів на слизовій мигдаликів до лікування.

Таблиця 4. Частота виявлення умовно-патогенних бактерій і грибів (>104 КО) на слизовій мигдаликів до лікування, %

Флора	1-ша група (n=18)	2-га група (n=18)
Золотистий стафілокок	44,4	50,0
Протей	27,8	30,0
Кандиди	11,1	16,7

Додаткове вживання Імунсилу D₃ протягом 3 міс супроводжувалося суттєвим покращенням мікробіоценозу, причому це стосувалося не так бактерій, як грибів роду *Candida*. Останнє, на нашу думку, пов'язано передусім зі значно меншою частотою використання антибіотиків у хворих, які вживали Імунсил D₃ (табл. 5).

Таблиця 5. Частота виявлення бактерій і грибів (>104 КО) на слизовій мигдаликів після лікування, %

Флора	1-ша група (n=18)	2-га група (n=18)
Золотистий стафілокок	44,4	44,4
Протей	27,8	11,1
Кандиди	50,0	11,1

У жодного з 18 пацієнтів, які вживали Імунсил D₃ протягом 3 міс, не відзначено алергічних реакцій або інших побічних ефектів.

Висновки

- 1 Використання стандартної базисної терапії у хворих на рекурентний тонзиліт не сприяло зменшенню частоти загострень процесу, не зменшувало потребу в повторних курсах антибіотикотерапії, не мало суттєвого впливу на мікробний пейзаж слизових оболонок.
- 2 Додаткове призначення Імунсилу D₃ протягом періоду загострення дало змогу суттєво скоротити тривалість і вираженість суб'єктивної симптоматики епізоду гострого тонзиліту й об'єктивних змін із боку слизових оболонок.
- 3 Використання імунореабілітації – застосування Імунсилу D₃ протягом 3 міс – сприяло зменшенню частоти загострень і потреби в повторних курсах антибіотикотерапії, супроводжувалося зменшенням частоти колонізації слизових оболонок грибами роду *Candida*.
- 4 Комплексний терапевтичний ефект Імунсилу D₃ за відсутності побічних впливів дає змогу рекомендувати його як ефективний і безпечний засіб базисної терапії у хворих на рекурентний тонзиліт.

Список літератури знаходиться в редакції.





МИ ВИБРАЛИ ДЛЯ ВАС НАЙКРАЩЕ,
ЩО СТВОРЕНЕ ПРИРОДОЮ

ВИГОТОВЛЕНО ІЗ ПРИРОДНИХ КОМПОНЕНТІВ (NATUREX, ФРАНЦІЯ)
У ВІДПОВІДНОСТІ ДО МІЖНАРОДНИХ СТАНДАРТІВ ISO/HACCP



ІМУНСИЛ® D3

РОЗУМНЕ ЗМІЦНЕННЯ ІМУННОЇ СИСТЕМИ



У складі ІМУНСИЛ® D3 вперше поєднані β-глюкан, вітамін D3 та цинк для довготривалого захисту імунної системи без надмірної стимуляції під час несприятливих умов, а також для компенсації нестачі вітаміну D3 та цинку.

Бета-глюкани (β-glucan)

- Активують ланки набутого та вродженого імунітету
- Збільшують кількість та активність нейтрофілів, макрофагів, NK-клітин
- Зменшують тривалість перебігу застуди та грипу
- Запобігають виникненню інфекцій верхніх дихальних шляхів та зменшує тяжкість їх симптомів
- Підтримують імунну функцію без надмірної стимуляції імунної системи
- Безпечні для тривалого застосування
- Мають протизапальну дію

Вітамін D3 (Vitamine D3)

- Знижує ризик респіраторних інфекцій та зменшує важкість їх перебігу
- Підвищує ланки вродженого імунітету

Цинк (Zinc)

- Модулює противірусний та антибактеріальний імунітет
- Має противірусну активність завдяки інгібуванню РНК-полімерази

РОЗУМНЕ ЗМІЦНЕННЯ ІМУННОЇ СИСТЕМИ

1 КАПСУЛА МІСТИТЬ:
БЕТА-ГЛЮКАН 250 МГ
ВІТАМІН D3 2000 МО
ЦИНК 5 МГ



Дієтична добавка. Не є лікарським засобом. Перед використанням ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем. Висновок держ.сан.-епід.експертизи № 12.2_18_2/7543 від 04.04.2020



ЗМІСТ



ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Неалкогольний стеатогепатит як фактор ризику розвитку та прогресування ішемічної хвороби серця
І.М. Скрипник, Г.С. Маслова, О.В. Щербак.....58-59

Психобіотики: роль у психічному здоров'ї, при нейродегенеративних і нейророзвиткових розладах
О.С. Няньковська, С.Л. Няньковський, М.С. Яцула та ін. 60-62

Пантопразол у щоденній клінічній практиці: ефективність, безпека, економічна доступність.....67

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Інноваційний препарат Тожео СолоСтар тепер можна використовувати для лікування дітей і підлітків із діабетом від 6 років..... 9

Не можна зволікати з прийняттям Концепції допомоги людям із рідкісними захворюваннями10

РЕВМАТОЛОГІЯ

Роль топічних нестероїдних протизапальних препаратів у лікуванні болю в м'язах і суглобах: огляд міжнародних клінічних рекомендацій 11

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Чи погіршує COVID-19 перебіг спадкового ангіоневротичного набряку?.....3, 16

Вплив пандемії COVID-19 на підходи до ведення пацієнтів зі спадковим ангіонабряком
Х.О. Ліщук-Якимович..... 17

Тактика ведення пацієнтів із гострими респіраторними захворюваннями: сучасні можливості
І.В. Гогунська, М.М. Кочуєва..... 18-19

Ренгалін – нові можливості ефективної терапії кашлю
М.М. Кочуєва, І.І. Грек..... 21-22

Погляд інфекціоніста й імунолога на гострі респіраторні вірусні інфекції: що змінилося останніми роками?
О.К. Дуда, С.В. Зайков25

Мікробіом порожнини рота та його роль у підтриманні загального й стоматологічного здоров'я
Н.О. Савичук.....57

АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ

Збережемо антибіотики для подальших поколінь
В.С. Андрух.....23-24

АЛЕРГОЛОГІЯ

Перспективи застосування комбінованого препарату Ріалтрис у терапії пацієнтів з алергічним ринітом різного ступеня тяжкості
V. Aggarwal, С.В. Зайков, Є.М. Дитятковська та ін..26-28

Доведений та передбачуваний захист¹



Наявність
мультидозового
флакона²



Висока ефективність
та безпека, що доведено
клінічними дослідженнями¹



Шприц-доза
з захисною
системою голки³



SANOFI

Інформація про препарат: Клексан®, розчин для ін'єкцій. КЛЕКСАН® 300, розчин для ін'єкцій по 10 000 анти-Ха МО/мл по 3 мл у багатодозовому флаконі № 1. РП № UA/10143/01/01, Наказ МОЗ України №527 від 25.02.2020, КЛЕКСАН®, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл по 2000 анти-Ха МО/0,2 мл, по 4000 анти-Ха МО/0,4 мл у шприц-дозах з захисною системою голки № 10. РП № UA/7182/01/01, Наказ МОЗ України №1500 від 02.07.2020, КЛЕКСАН®, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл, № 2: по 8000 анти-Ха МО/0,8 мл у шприц-дозі із захисною системою голки. РП № UA/7181/01/01, Наказ МОЗ України №978 від 26.04.2019. **Склад.** Діюча речовина: еноксапарин; 1 мл розчину містить еноксапарину натрію 10 000 анти-Ха МО, що еквівалентно еноксапарину натрію 100 мг; 1 шприц-доза містить 2000 МО анти-Ха/0,2 мл, що еквівалентно еноксапарину натрію 20 мг, або 4000 МО анти-Ха/0,4 мл, що еквівалентно еноксапарину натрію 40 мг, або 8000 анти-Ха МО/0,8 мл, що еквівалентно 80 мг еноксапарину натрію; допоміжна речовина: вода для ін'єкцій (і спирт бензиловий в КЛЕКСАН®300). Еноксапарин натрію – це біологічна речовина, яку отримують шляхом лужної деполімеризації бензилового ефіру гепарину, який походить зі слизової оболонки кишечника свиней. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Група гепарину. Код АТХ B01A B05. **Показання.** Препарат показаний для застосування дорослим для: профілактики венозних тромбоемболічних (ВТЕ) ускладнень у хірургічних пацієнтів з помірним та високим ризиком, особливо у пацієнтів, які підлягають ортопедичним або загальному хірургічним оперативним втручанням, в тому числі оперативним втручанням з приводу онкологічних захворювань. Профілактики ВТЕ ускладнень у терапевтичних пацієнтів з гострими захворюваннями (такими як гостра серцева недостатність, дихальна недостатність, тяжкі інфекції або ревматичні захворювання) та зниженою рухливістю, які мають підвищений ризик виникнення венозної тромбоемболії. Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), за винятком випадків ТЕЛА, при яких може бути необхідним проведення тромболітичної терапії або хірургічного втручання. Профілактики утворення тромбів у екстракорпоральному кровообігу під час гемодіалізу. При гострому коронарному синдромі: для лікування нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда без підйому сегмента ST (NSTEMI), у комбінації з пероральним прийомом ацетилсаліцилової кислоти; для лікування гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI), в тому числі у пацієнтів, яким планується медикаментозне лікування або подальше черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до еноксапарину натрію, гепарину або його похідних, в тому числі інших низькомолекулярних гепаринів, або до будь-якої з допоміжних речовин. Наявність в анамнезі імуноопосередкованої гепариніндукованої тромбоцитопенії у межах останніх 100 днів за наявності циркулюючих антитіл. Активна клінічно значуща кровотеча і стани з високим ризиком виникнення кровотечі, в тому числі нещодавно перенесений геморагічний інсульт, виразка шлунково-кишкового тракту, присутність злякисного новоутворення з високим ризиком кровотечі, нещодавно перенесене оперативне втручання на головному мозку, спинному мозку або очах, відоме або підозрюване варикозне розширення вен стравоходу, артеріовенозні мальформації, судинні аневризми або серйозні вади розвитку інтраспінальних або інтрацеребральних судин. Спинальна або епідуральна анестезія або локорегіонарна анестезія, якщо еноксапарин натрію використовувався для лікування у межах попередніх 24 годин. Додатково для КЛЕКСАН®300: підвищена чутливість до бензилового спирту; з огляду на вміст бензилового спирту еноксапарин натрію у формі випуску в багатодозових флаконах не повинен призначатися новонародженим та недоношеним новонародженим. **Спосіб застосування та дози.** Препарат не можна вводити внутрішньом'язово. Для профілактики венозних тромбоемболічних ускладнень після оперативних втручань, лікування ТГВ і ТЕЛА, лікування нестабільної стенокардії та NSTEMI еноксапарин натрію слід вводити шляхом п/ш ін'єкцій. Для лікування гострого STEMI застосування препарату слід розпочинати з однократної в/в болюсної ін'єкції з подальшим негайним п/ш введенням. Для профілактики утворення тромбів у екстракорпоральному кровообігу під час гемодіалізу препарат вводиться у артеріальну лінію діалітичного контуру. Див. повну інструкцію для медичного застосування препарату. **Побічні реакції.** Дуже часто: підвищення рівнів печінкових ферментів (головним чином рівнів трансаміназ більш ніж у 3 рази від верхньої межі норми). Часто: геморагічні явища, геморагічна анемія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, алергічна реакція; головний біль; кропив'янка, свербіння, еритема; гематома у місці ін'єкції, біль у місці ін'єкції, інша реакція у місці ін'єкції (наприклад набряк, крововилив, гіперчутливість, запалення, об'ємне утворення, біль або інші реакції). **Категорія відпуску.** За рецептом.

*Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування препарату.

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.

1. Zafar Iqbal et al. Enoxaparin: a pharmacologic and clinical review Expert Opin. Pharmacother. (2011) 12(7):1157-1170. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу КЛЕКСАН® 300, розчин для ін'єкцій по 10 000 анти-Ха МО/мл по 3 мл у багатодозовому флаконі № 1. РП № UA/10143/01/01, Наказ МОЗ України №527 від 25.02.20. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу КЛЕКСАН®, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл по 2000 анти-Ха МО/0,2 мл, по 4000 анти-Ха МО/0,4 мл у шприц-дозах з захисною системою голки № 10. РП № UA/7182/01/01, Наказ МОЗ України №1500 від 02.07.2020, КЛЕКСАН®, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл, по 8000 анти-Ха МО/0,8 мл у шприц-дозі із захисною системою голки № 2. РП № UA/7181/01/01, Наказ МОЗ України №978 від 26.04.2019.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна» Україна, 01033, Київ, вул. Жиланська, 48-50а, тел.: 0 (44) 354-20-00, факс: +380 (44) 354 20 01. www.sanofi.ua

MAT-UA-2001097 (31.12.20)

ЗМІСТ



КОРОНАВІРУСНА ХВОРОБА 2019

Тактика лікарів первинної ланки при веденні пацієнтів із COVID-19

С.О. Дубров29

Втома й астения після перенесеної COVID-19: як проводити реабілітацію?.....30

Довготривалі нейропсихіатричні наслідки COVID-19: стан проблеми та реальні можливості допомоги33

«Далекобійники»: пацієнти з постковідним синдромом у рутинній клінічній практиці

Л.Ф. Матюха.....36-37

Роль препаратів вітаміну D у профілактиці та лікуванні COVID-19.....38-39

Сольові промивання носа: традиційна гігієна та несподівані ефекти при COVID-19

С. Huijghebaert та ін.....41

COVID-19 і захворювання серцево-судинної системи: у фокусі – серцева недостатність

Ю.С. Рудик, С.М. Пивовар..... 42-44

Антикоагуляція при COVID-19: систематичний огляд, метааналіз і рекомендації експертів клініки Мейо

R.D. McBane, V.D. Torres Roldan, A.S. Niven 46-47

Коронавірусна хвороба та кардіометаболічний синдром68

КАРДІОЛОГІЯ

Небіволол: додаткові докази вже відомих ефектів і нові цікаві властивості..... 5

Сучасні грані статинотерапії в практиці сімейного лікаря: запитання та відповіді

Г.І. Кочуєв 12-14

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

Можливості застосування бета-глюканів в імунореабілітації пацієнтів із запальними захворюваннями верхніх дихальних шляхів

І.Я. Господарський, Л.А. Грищук, Х.О. Господарська та ін.....6

НЕВРОЛОГІЯ

Аспекти діагностики та лікування психосоматичної патології.....53

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Дисфункція щитоподібної залози й кардіоваскулярна патологія: проблема та шляхи розв’язання

О.П. Кіхтяк, Х.А. Москва.....54

ПРЕСРЕЛІЗ

Інноваційний препарат Тожео СолоСтар тепер можна використовувати для лікування дітей і підлітків із діабетом від 6 років



Тожео
інсулін гларгін 300 ОД/мл

Київ, 25 лютого 2021 року

Інноваційний лікарський засіб Тожео СолоСтар (Tojeo SoloStar®) отримав реєстрацію в Україні для застосування в дітей. За результатами клінічного дослідження, інсулін Тожео СолоСтар дозволений для лікування дітей і підлітків із цукровим діабетом від 6 років. Препарат розроблений для ефективнішого контролю рівня глюкози крові з меншим ризиком виникнення тяжкої гіпоглікемії в дітей, коли поточна терапія не дає змоги досягнути цільових показників компенсації цукрового діабету. Раніше в Україні препарат застосовувався лише для лікування дорослих.

Лікарський засіб Тожео СолоСтар – це базальний інсулін останнього покоління. У його основі лежить широко використовувана молекула (інсулін гларгін 300 ОД/мл) із добре вивченим профілем безпеки. Компактне підшкірне депо препарату забезпечує стабільніший і триваліший фармакокінетичний/фармакодинамічний (ФК/ФД) профіль; знижує коливання глюкози протягом доби, тобто сприяє досягненню пацієнтом балансу між ефективністю й тяжкою гіпоглікемією.

Наталя Спринчук, доктор медичних наук, професор кафедри ендокринології Національного університету охорони здоров'я ім. П.Л. Шупика, завідувачка відділення дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»: «Попри те, що базальний інсулін є основою лікування цукрового діабету протягом десятиліть, від 50 до 80% молодих людей у світі, котрі живуть із діабетом 1 типу, все ж потребують більше варіантів лікування, щоб досягти оптимального рівня цукру крові. Досягти компенсації не просто під час підтримувальної терапії чи титрації. В Україні близько 10 тисяч дітей із діабетом 1 типу, котрим необхідне якісне лікування, адже в них попереду довге повноцінне життя. З появою базального інсуліну Тожео СолоСтар у практиці дитячого ендокринолога з'явився ще один надійний інструмент для контролю цукрового діабету в дітей від 6 років».

Раніше Тожео СолоСтар був схвалений для лікування дітей FDA й EMA. Безпечність та ефективність препарату довели результати дослідження EDITION Junior, яке було частиною програми EDITION, серії клінічних досліджень III фази по всьому світу. Тожео СолоСтар порівнювали з інсуліном Лантус® СолоСтар® (інсулін гларгін, 100 ОД/мл).

Контроль рівня цукру в крові за допомогою Тожео СолоСтар був аналогічним дії Лантус® СолоСтар®, але зі сприятливішим профілем безпеки. Інсулін Тожео СолоСтар також продемонстрував стабільніший і передбачуваніший глікемічний контроль і нижчу індивідуальну варіабельність рівня цукру в крові, що тривала понад 24 год у людей із цукровим діабетом 1 типу.

Найчастіше діти з цукровим діабетом 1 типу стикаються з такими викликами, як гіперглікемія (глікемія високого ризику), гіпоглікемія, варіабельність глікемії та низька прихильність до лікування. Тожео СолоСтар допомагає розв'язати ці проблеми, зокрема:

- ефективно знижує HbA_{1c}, зменшує ризик виникнення гіпоглікемій порівняно зі всіма іншими інсулінами, включно з аналогами останнього покоління;
- допомагає досягти стабільних показників рівня глюкози крові протягом 36 год;
- може вводитися за 3 год до чи через 3 год після звичайного часу введення, що дає пацієнтам гнучкість і покращує прихильність до терапії;
- потрібна лише одна ін'єкція на день.

Алла Гонтар, директорка департаменту з медичних питань компанії «Санофі» в Україні: «Сучасна інноваційна медицина відкриває доступ до якісних, безпечних і найефективніших терапевтичних рішень. За допомогою таких препаратів, як Тожео СолоСтар, діти мають можливість вчасно почати ефективне лікування, уникнути можливих ускладнень у майбутньому, а отже, жити повноцінним та активним життям. «Санофі» завжди поруч зі своїми пацієнтами й допомагає їм отримати нові, якісні та безпечні можливості для лікування».

Крім інноваційних терапевтичних рішень, уже понад 10 років «Санофі» в Україні, для котрої пацієнти та їхня безпека – ключовий пріоритет, ініціює та реалізовує соціальні ініціативи для дітей із діабетом, які є для них додатковою терапією, адже дитинство маленьких пацієнтів часто супроводжується стресом від щоденного контролю хвороби й ін'єкцій інсуліну.

Наразі «Санофі» реалізовує програму «Діабет. Допоможемо разом», спрямовану на підтримку пацієнтів із цукровим діабетом із різних куточків України. Компанія проводить освітню роботу, щоб допомогти людям із діабетом ефективно контролювати своє захворювання, досягати компенсації захворювання, а отже, почуватися добре, жити активним і повноцінним життям.

Про компанію «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 тисяч співробітників у 100 країнах «Санофі» перетворює наукові інновації на терапевтичні рішення в усьому світі.

ПРЕСРЕЛІЗ

Не можна зволікати з прийняттям Концепції допомоги людям із рідкісними захворюваннями

Міністерство охорони здоров'я (МОЗ), пацієнти та медична спільнота очікують найближчим часом схвалення урядом Концепції розвитку системи надання допомоги громадянам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2020-2025 роки.



«Ми сподіваємося, що вже найближчим часом буде прийнято цей важливий документ, який запровадить комплексну систему державної підтримки пацієнтів із рідкісними (орфаними) захворюваннями в Україні. Це питання є нагальним, адже планувалося, що концепція мала запрацювати ще 2020 року», – підкреслив Михайло Радущий, голова Комітету Верховної Ради України з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування, під час публічного обговорення «Державна підтримка пацієнтів із рідкісними захворюваннями», що відбулося 25 лютого в м. Києві. Водночас він зазначив, що з метою ефективної реалізації концепції необхідно якнайшвидше розробити та розпочати практичне втілення плану заходів, на які очікують пацієнти та їхні родини, а також залучити до активної роботи всі зацікавлені сторони.

За словами Тетяни Кулеші, голови ради Громадської спілки «Орфанні захворювання України», з прийняттям концепції має бути розроблена дорожня карта для покращення діагностики, створення реєстрів, орфанних центрів, надання лікування та реабілітації; також слід ухвалити відповідні нормативно-правові акти. «Ці документи мають містити конкретні кроки щодо діагностики, надання своєчасної, постійної та безперервної терапії, реабілітації (як медичної, так і соціальної), а також психологічної підтримки рідних, які доглядають за такими пацієнтами. Надважливим є і створення реєстру орфанних хворих, адже станом на сьогодні ні ми, ні лікарі, а отже, й держава не знаємо, скільки таких пацієнтів насправді», – додала Т. Кулеша.

Спільно з МОЗ розробленням концепції займалися Громадська спілка «Орфанні захворювання України», пацієнтські організації, експерти, лікарі. Публічний діалог за участю представників МОЗ, ДП «Медичні закупівлі України», Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит», пацієнтських організацій є частиною цього річного заходу до Міжнародного дня рідкісних захворювань. Під час заходу 25 лютого обговорювалися також питання медичних закупівель для пацієнтів із рідкісними захворюваннями, впровадження оцінки медичних технологій і договорів керованого доступу в Україні.

28 лютого цього річного заходу до Міжнародного дня рідкісних захворювань продовжилися світловою інсталяцією на Михайлівській площі в Києві. Нічне небо було освітлено різнокольоровими променями, що динамічно рухалися та перетиналися у формі кола. Крім того, з 18 лютого 16 знакових будівель у 5 містах країни (Київ, Одеса, Львів, Дніпро та Маріуполь) було підсвічено офіційними кольорами Міжнародного дня рідкісних захворювань – рожевим, зеленим і блакитним.

Довідка

В Україні офіційно зареєстровано 302 нозології орфанних захворювань, як-от гемофілія, хвороба Гоше, хвороба Фабрі, синдром Гантера, легенева гіпертензія, бульозний епідермоліз, муковісцидоз, хвороба Віллебранда, хвороба Гантінгтона, спадковий ангіоневротичний набряк тощо. Більшість із них мають генетичне походження та потребують дорогого позитивного лікування.

«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»
- Б.М. Маньковський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика
- Ю.М. Мостовой**, д.м.н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
- В.І. Паньків**, д.м.н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
- О.М. Пархоменко**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- Н.В. Пасечнікова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- В.В. Поворознюк**, д.м.н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- І.М. Трахтенберг**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
- М.Д. Тронько**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Феценко**, 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
Випусковий редактор
Менеджер із реклами

В'ячеслав Килимчук
Галина Теркун
Зоя Маймескул

Літературне редагування / коректура:
Анастасія Божко
Ірина Колесник
Юлія Фітисова
Наталія Дехтяр-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 12.03.2021.

Замовлення № 732410. 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).

Роль топічних нестероїдних протизапальних препаратів у лікуванні болю в м'язах і суглобах: огляд міжнародних клінічних рекомендацій

Біль у м'язах і суглобах є однією з найчастіших скарг, з якими звертаються до лікарів дорослі пацієнти. Лише на біль у нижній частині спини (БНС) або остеоартрит (ОА) страждає третина дорослих (у популяції віком >60 років – понад 50%); до цього додаються ще й такі поширені синдроми й захворювання, як кістково-м'язові травми, біль у шиї, подагра та ревматоїдний артрит. У сучасних рекомендаціях із ведення станів, які супроводжуються болем у м'язах і суглобах, обмежується застосування парацетамолу (через недостатню знеболювальну ефективність), пероральних нестероїдних протизапальних препаратів – НПЗП (через гастроінтестинальні, кардіоваскулярні та ниркові побічні ефекти) й опіоїдів (через побічні ефекти та ризик звикання). Натомість зростає роль топічних НПЗП, які є препаратами першої лінії терапії в більшості клінічних ситуацій.



Оновлені рекомендації з ведення ОА кисті (EULAR, 2018)

Топічні НПЗП рекомендовані як перша лінія фармако-терапії. Порівняно з пероральними НПЗП топічні препарати забезпечують зіставні полегшення болю й покращення функції, але мають значно кращий профіль безпечності. У пацієнтів з ОА кисті та колінного суглоба топічні НПЗП асоціюються з низькою частотою побічних ефектів у підгрупах хворих із низьким і високим ризиком (зокрема, у віці ≥65 років, із супутніми артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом 2 типу, цереброваскулярними чи кардіоваскулярними захворюваннями) [1].



Рекомендації з нехірургічного ведення ОА колінного, кульшового суглоба й поліартрикулярного ОА (OARSI, 2019)

Серед втручань, які не є базовими (до останніх належать навчання пацієнтів, фізична активність і дієта для нормалізації маси тіла), топічні НПЗП мають більшу силу рекомендацій, аніж усі пероральні анальгетики, завдяки вигідному співвідношенню високої ефективності та незначних минулих побічних ефектів. Звичайна доза топічного НПЗП, що наноситься на один суглоб, є значно нижчою, ніж рекомендована пероральна доза того самого препарату.

Топічні НПЗП рекомендовані хворим на ОА колінного суглоба без супутніх захворювань, пацієнтам із супутніми кардіоваскулярними чи гастроінтестинальними захворюваннями, а також хворим зі старечою астеною (найвищий рівень рекомендації – 1А). Топічні НПЗП також можуть застосовуватися в аналогічних категорій пацієнтів із поліартрикулярним ОА (рівень рекомендації – 1В); водночас слід зважати на кількість уражених суглобів і супутній прийом пероральних НПЗП, щоби зменшити потенційні ризики перевищення рекомендованих сумарних доз НПЗП [2].



Рекомендації з ведення ОА кисті, кульшового й колінного суглоба (ACR/AF, 2019)

Топічні НПЗП (поряд із пероральними НПЗП і внутрішньосуглобовими кортикостероїдами) мають найвищу силу рекомендацій для фармако-терапії. У першій лінії лікування ОА колінного суглоба топічні НПЗП мають перевагу над пероральними завдяки зниженому рівню системної експозиції [3].



Оновлений алгоритм ведення ОА колінного суглоба (ESCEO, 2019)

Топічні НПЗП рекомендовані на першому кроці лікування, якщо на тлі базисної терапії зберігаються симптоми. За ефективністю знеболення топічні НПЗП не поступаються пероральним і при цьому асоціюються з нижчим ризиком системних побічних ефектів. Ризик місцевих реакцій шкіри та підшкірних тканин залежить від препарату та є помітно вищим для диклофенаку. З огляду на безпечність топічним НПЗП варто віддавати перевагу над пероральними НПЗП, особливо в пацієнтів віком ≥75 років, за наявності супутньої патології чи підвищеного ризику гастроінтестинальних, кардіоваскулярних або ниркових побічних ефектів. Саме

тому топічні НПЗП рекомендовані на першому етапі в пацієнтів із симптомами, що персистують на тлі базисної терапії, до призначення пероральних НПЗП (сильна рекомендація) [4].



Остеоартрит: догляд і ведення (NICE, 2020)

Топічні НПЗП рекомендовані для зменшення болю пацієнтам з ОА колінного суглоба чи ОА кисті. Топічні НПЗП слід застосовувати в першій лінії фармако-терапії – до призначення пероральних традиційних НПЗП, селективних інгібіторів ЦОГ-2 та опіоїдів [5].



Нефармакологічне та фармакологічне ведення гострого болю внаслідок кістково-м'язових травм у дорослих (окрім БНС) (ACR/AAFP, 2020)

Топічні НПЗП рекомендовані як перша лінія терапії для полегшення симптомів (включно з болем), покращення фізичної функції та підвищення задоволеності пацієнтів лікуванням (сильна рекомендація).

Топічні НПЗП – єдине втручання, що продемонструвало покращення всіх клінічних показників у пацієнтів із гострим болем, зумовленим кістково-м'язовими травмами. Ці засоби є одними з найефективніших щодо зменшення болю в перші 2 год після застосування та впродовж 1-7 днів, покращення функції та значного чи повного полегшення симптомів. Окрім того, топічні НПЗП не асоціюються зі статистично значимим ризиком побічних ефектів [6].

Топічні НПЗП у лікуванні м'язово-скелетного болю (GPF, 2020)

Призначення топічних НПЗП, як-от кетопрофен, ібупрофен або диклофенак, забезпечує ефективне полегшення гострого болю в суглобах і м'язах. При гострих станах, наприклад у разі спортивних травм, показник NNT (number needed to treat; кількість пацієнтів, яким необхідно призначити препарат, щоби принаймні 1 хворий досяг значимого зменшення болю порівняно з плацебо) є кращим для гелю кетопрофену (2,2) порівняно з гелем ібупрофену (2,7) та будь-якими топічними формами диклофенаку (4,2).

При хронічних больових станах, як-от ОА кисті та колінного суглоба, серед топічних НПЗП лише кетопрофен і диклофенак мають докази ефективності (зменшення болю щонайменше на 50% після 6-12 тиж лікування). Показник NNT є вигіднішим для кетопрофену у формі гелю (6,9), ніж для будь-якої топічної форми диклофенаку (9,5).

Загалом топічні НПЗП не відрізняються від плацебо за частотою локальних (4,3 vs 4,6% відповідно) та системних побічних ефектів (3,1 vs 3,5% відповідно). Якщо порівнювати окремі топічні НПЗП, відносний ризик (ВР) локальних побічних ефектів для диклофенаку vs плацебо становить 1,8; натомість кетопрофен є так само безпечним, як і плацебо (ВР 1,0).

Гастроінтестинальні побічні ефекти при застосуванні топічних НПЗП реєструються на 33% рідше порівняно з пероральними НПЗП [7].



Отже, в актуальних міжнародних настановах із ведення гострого та хронічного болю в суглобах і м'язах рекомендовано топічні НПЗП як першу лінію фармако-терапії для зменшення запалення, полегшення больового синдрому і покращення функції. При хронічних больових синдромах, зокрема за ОА, топічні НПЗП слід застосовувати на додаток до базової

ААФР – Американська академія сімейних лікарів
АСР – Американська колегія лікарів
АСР – Американська колегія ревматологів
АФ – Фонд артрити (США)
EULAR – Європейська протиревматична ліга
GPF – Глобальний факультет болю
NICE – Національний інститут здоров'я та вдосконалення допомоги (Велика Британія)
OARSI – Міжнародне товариство з досліджень остеоартрити
ESCEO – Європейське товариство з вивчення клінічних та економічних аспектів остеопорозу й остеоартрозу

терапії – навчання пацієнтів, помірні фізичні навантаження, психотерапевтичні методи, нормалізація маси тіла за допомогою дієтичних втручань. Завдяки мінімальній системній експозиції топічні НПЗП можна безпечно призначати пацієнтам груп ризику – особам літнього віку, із супутніми діабетом 2 типу, кардіоваскулярними та шлунково-кишковими захворюваннями. Також при використанні топічних НПЗП малоймовірними є передозування й лікарські взаємодії.

Серед топічних НПЗП найбільшу доказову базу мають кетопрофен і диклофенак, при цьому кетопрофен у формі гелю має кращі показники NNT, аніж будь-які топічні форми диклофенаку. Гель кетопрофен також є безпечнішим – частота локальних побічних ефектів при його застосуванні не відрізняється від такої за використання плацебо.

В Україні широко використовується 2,5% гель кетопрофену, представлений препаратом Фастум® гель (виробник – «А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.л.», Італія). Фастум® гель містить оптимальну для досягнення терапевтичного ефекту й водночас безпечну концентрацію кетопрофену – 2,5%.

Спеціально розроблена формула Фастум® гелю забезпечує максимально ефективне проникнення кетопрофену до осередку запалення шляхом прямої дифузії. Гелева структура препарату сприяє рівномірному вивільненню активної речовини, забезпечуючи тривалу знеболювальну та протизапальну дію. Крім того, Фастум® гель містить триетаноамін й етиловий спирт, які сприяють додатковому глибокому проникненню кетопрофену у тканини. Нанесення Фастум® гелю супроводжується легким ароматом лаванди й гіркою апельсину та відчуттям приємного охолодження, що, безсумнівно, є важливою складовою високої прихильності пацієнтів до лікування.

Фастум® гель слід наносити тонким шаром (3-5 см) на уражені ділянки від 1 до 3 р/добу, а для кращого проникнення застосовувати легкі масажні рухи.

Література

- Kloppenborg M. et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. Ann Rheum Dis 2019; 78: 16-24.
- Bannuru R.R. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2019 Nov; 27 (11): 1578-1589.
- Kolasinski S.L. et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. 2020 Feb; 72 (2): 149-162.
- Bruyère O. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). Semin Arthritis Rheum. 2019 Dec; 49 (3): 337-350.
- NICE osteoarthritis guideline (15 September 2020). <https://www.guidelines.co.uk/musculoskeletal-and-joints/-nice-osteoarthritis-guideline/247991.article>.
- Qaseem A. et al. Nonpharmacologic and Pharmacologic Management of Acute Pain From Non-Low Back, Musculoskeletal Injuries in Adults: A Clinical Guideline From the American College of Physicians and American Academy of Family Physicians. Ann Intern Med. 2020 Nov 3; 173 (9): 739-748.
- McMahon S.B. et al. The burden of musculoskeletal pain and the role of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in its treatment. Ten underpinning statements from a global pain faculty. Curr Med Res Opin. 2021 Feb; 37 (2): 287-292.

Підготував Олексій Терещенко

Сучасні грані статинотерапії в практиці сімейного лікаря: запитання та відповіді

Протягом багатьох десятиліть серцево-судинні захворювання (ССЗ), зумовлені атеросклерозом, посідають провідне місце в структурі причин смертності населення більшості країн. Щорічно в Європі кардіоваскулярна патологія забирає життя понад 4 млн осіб. За даними Державної служби статистики України, 2019 року питома вага серцево-судинної патології в структурі загальної смертності становила 67%, що багато в чому визначає несприятливу демографічну ситуацію в нашій країні: загалом смертність перевищує народжуваність майже вдвічі.

Найважливішим напрямом у боротьбі з ССЗ є профілактика та лікування дисліпопротеїнемій (ДЛП), які мають ключове патогенетичне значення в розвитку атеросклерозу та його ускладнень.

Результати численних клінічних досліджень свідчать про те, що застосування статинів як засобів первинної та вторинної профілактики має виражений сприятливий вплив на прогноз, забезпечує значне зниження захворюваності та смертності від ССЗ.

Незважаючи на поінформованість лікарів загальної практики про основні положення клінічних настанов щодо застосування статинів, багато приватних питань їх практичного використання в різних клінічних ситуаціях викликають труднощі: починаючи від вибору препарату, дози, мети терапії залежно від ступеня серцево-судинного ризику (ССР) до контролю ефективності та безпеки статинотерапії.

Коли, кому та в яких дозах призначати терапію статинами?

Статини в клінічній практиці використовуються понад 30 років. За цей час їхні позиції в різних клінічних рекомендаціях істотно зміцнилися. Якщо спочатку цю групу препаратів використовували виключно з метою лікування пацієнтів зі значним підвищенням рівнів атерогенних ліпопротеїнів, то з плином часу показання до їх призначення суттєво розширилися, а тактика використання змінилася.

У 2019 році була опублікована оновлена версія рекомендацій робочої групи Європейського товариства кардіологів (ESC) і Європейського товариства з вивчення атеросклерозу (EAS) щодо лікування дисліпідемій [1]. Відповідно до цих рекомендацій, для вирішення питання про призначення статинів та їх дозування необхідно передусім зважати на два показники: ССР, незалежно від причин його підвищення (первинна чи вторинна профілактика, цукровий діабет – ЦД, хронічна хвороба нирок – ХХН) і вихідний рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ).

Для оцінки ССР у країнах Європи традиційно використовується шкала SCORE, що враховує низку показників: статі, вік, рівень систолічного артеріального тиску й загального ХС плазми крові, а також статус куріння. Система SCORE дає змогу оцінити ймовірність розвитку фатального серцево-судинного ускладнення в найближчі 10 років. Виокремлюють чотири категорії 10-річного ризику фатальних ССЗ (табл. 1).

Таблиця 1. Градації ССР згідно зі шкалою SCORE			
Низький	Помірний	Високий	Дуже високий
<1%	Від ≥1% до <5%	Від ≥5% до <10%	≥10%

Оцінка ризику за шкалою SCORE здійснюється в осіб віком понад 40 років, які не мають ССЗ, зумовлених атеросклерозом. Наявність таких захворювань автоматично переводить пацієнта в групу дуже високого ССР. Окрім того, наявність ЦД 2 типу з ураженням органів-мішеней, тяжкої ХХН зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) <30 мл/хв/1,73 м², сімейної гіперхолестеринемії в поєднанні з іншими факторами ризику також відносить пацієнта до групи дуже високого ризику.

Докладні характеристики клінічного статусу пацієнтів залежно від приналежності до різних груп ССР наведено в таблиці 2.

Таблиця 2. Критерії приналежності пацієнтів до груп ССР	
Ступінь ризику	Клінічний статус
Дуже високий	Діагностовані ССЗ: гострий коронарний синдром (інфаркт міокарда чи нестабільна стенокардія), хронічний коронарний синдром (стабільна стенокардія), коронарна ревазуляризація, інсульт, транзиторна ішемічна атака, захворювання периферичних артерій
	Субклінічний атеросклероз за даними візуалізаційних досліджень: бляшки в коронарних артеріях за даними коронарної вентрикулографії чи спіральної комп'ютерної томографії (атеросклероз щонайменше двох великих епікардіальних артерій зі стенозом >50%) або атеросклеротичні бляшки в сонних артеріях за даними ультразвукового дослідження
	ЦД з ураженням органів-мішеней, або з трьома класичними факторами ризику, або ЦД 1 типу тривалістю понад 20 років
	Тяжка ХХН (ШКФ <30 мл/хв/1,73 м ²)
	Сімейна гіперхолестеринемія із ССЗ або іншим класичним фактором ризику
Високий	Розрахунковий 10-річний ризик фатального ССЗ ≥10%
	Значно підвищений показник одного фактора ризику: рівень загального ХС >8 ммоль/л, ХС ЛПНЩ >4,9 ммоль/л, артеріального тиску ≥180/110 мм рт. ст.
	ЦД без ураження органів-мішеней, ЦД тривалістю понад 10 років або інший класичний фактор ризику
	Помірна ХХН (ШКФ – 30–60 мл/хв/1,73 м ²)
	Сімейна гіперхолестеринемія без інших факторів ризику
Помірний	Розрахунковий 10-річний ризик фатального ССЗ від ≥5 до <10%
	ЦД 1 типу у віці <35 років, ЦД 2 типу у віці <50 років, тривалість ЦД <10 років без інших класичних факторів ризику
	Сімейна гіперхолестеринемія без інших факторів ризику
Низький	Розрахунковий 10-річний ризик фатального ССЗ від ≥1% до <5%
	ЦД 1 типу у віці <35 років, ЦД 2 типу у віці <50 років, тривалість ЦД <10 років без інших класичних факторів ризику

Визначення ступеня ССР має принципове значення для вибору стратегії й тактики ліпідознижувальної терапії, адже дає змогу реалізувати стратегію лікування до мети (treat-to-target), що передбачає досягнення певного рівня ХС ЛПНЩ. Цільовий рівень ХС ЛПНЩ відповідно до рекомендацій ESC/EAS 2019 року став нижчим порівняно з рекомендаціями 2016 року [1]. Порівняльна характеристика цільових рівнів ХС ЛПНЩ представлена в таблиці 3.



Г.І. Кочуєв

Таблиця 3. Рекомендовані цілі гіполіпідемічної терапії за рекомендаціями ESC/EAS

Категорія ризику	Мета ХС ЛПНЩ (старт у разі нелікованої ДЛП)	
	2016	2019
Дуже високий	<1,8 ммоль/л або зниження на >50%, якщо ЛПНЩ 1,8–3,5 ммоль/л	<1,4 ммоль/л і зниження на >50%
Високий	<2,6 ммоль/л або зниження на >50%, якщо ЛПНЩ 2,6–5,2 ммоль/л	<1,8 ммоль/л і зниження на >50%
Помірний	<3,0 ммоль/л	<2,6 ммоль/л
Низький	<3,0 ммоль/л	<3,0 ммоль/л

Ключовою групою препаратів для гіполіпідемічної терапії в реальній клінічній практиці є статини [2]. Відомо, що статини знижують синтез ХС у печінці шляхом пригнічення активності ГМГ-КоА-редуктази – ключового ферменту в ланцюзі синтезу ХС. Це сприяє зменшенню внутрішньоклітинної концентрації ХС і збільшенню кількості рецепторів до ЛПНЩ на поверхні гепатоцитів. Наслідком цього є підвищення рецептор-опосередкованого захоплення ЛПНЩ і зниження їх рівня в крові. Вплив статинів на концентрацію ЛПНЩ є дозозалежним і широко варіює серед різних представників цієї групи препаратів.

Як класифікуються статини та чим вони відрізняються один від одного? Які з них найефективніше впливають на концентрацію ХС?

Незважаючи на загальний механізм дії, різні представники групи статинів відрізняються між собою за гідрофільністю, участю в їхньому метаболізмі системи Р450, силою гіполіпідемічного впливу (табл. 4).

Таблиця 4. Основні характеристики статинів						
Статин	Добова доза, мг	Натуральний або синтетичний	Гідрофільність	Метаболізм системою Р450	Шлях виведення	Біодоступність, %
Ловастатин	10–80	Натуральний	Ні	Так	Нирки/печінка	5
Симвастатин	5–80	Напів-синтетичний	Ні	Так	Нирки/печінка	5
Флувастатин	20–80	Синтетичний	Ні	Ні	Переважно печінка	24
Правастатин	10–40	Напів-синтетичний	Так	Ні	Нирки/печінка	17
Аторвастатин	10–80	Синтетичний	Ні	Так	Переважно печінка	14
Розувастатин	5–40	Синтетичний	Так	Ні	Нирки/печінка	20

З огляду на низькі цільові рівні ХС ЛПНЩ у пацієнтів із дуже високим і високим ССР, найважливішою властивістю статинів, яку необхідно враховувати при виборі препарату, слід вважати силу його дії. За вираженістю гіполіпідемічного ефекту статини можна розташувати в порядку посилення ефекту в такий спосіб (рис. 1).

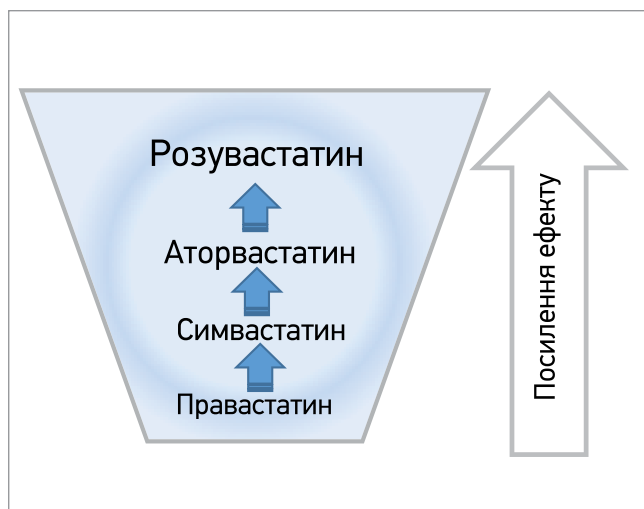


Рис. 1. Вираженість гіполіпідемічного ефекту статинів

Порівняльна ефективність гіполіпідемічної дії статинів вивчалася в дослідженні MERCURY I [3], де оцінювався їх вплив на рівні ХС ЛПНЩ та ХС ЛПВЩ високої щільності (ЛПВЩ), а також у дослідженні STELLAR, результати якого показали, що розувастатин 10 мг на 4% більше знижує рівень ХС ЛПНЩ, аніж аторвастатин 20 мг (рис. 2) [4]. Порівняння аторвастатину та розувастатину щодо досягнення цільових рівнів ліпідів продемонструвало неабияку ефективність розувастатину: при його використанні в дозі 10-40 мг цільових цифр ХС ЛПНЩ досягали 82-89% пацієнтів проти 69-85% на аторвастатині в дозі 10-80 мг.

Пацієнтам із дуже високим ССР, для котрих цільовий рівень ХС ЛПНЩ становить 1,4 ммоль/л, однозначно рекомендовано високоінтенсивну терапію статинами. З огляду на це кращим видається використання розувастатину як найефективнішого гіполіпідемічного агента.

Використання симвастатину, котрий часто призначають лікарі в Україні, переважно зумовлено його наявністю в списку препаратів, які підлягають реімбурсації (Наказ МОЗ України від 13.02.2020 № 316 «Про затвердження Реєстру лікарських препаратів, які підлягають реімбурсації, станом на 7 лютого 2020 року»). Разом із тим досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ у пацієнтів із дуже високим ССР у разі призначення симвастатину неможливо, а з високим ССР – украй проблематично.

Світова практика використання статинів свідчить про те, що найчастіше призначуваними препаратами наразі є розувастатин і аторвастатин. Це зумовлено великою доказовою базою ефективності цих препаратів, широтою показань і досвідом їх використання в різних клінічних ситуаціях (гострий коронарний синдром, хронічний коронарний синдром, період після інсульту чи транзиторної ішемічної атаки, ЦД, артеріальна гіпертензія, облітерувальне ураження периферичних артерій тощо) [5, 6].

Важливою перевагою розувастатину є те, що гіполіпідемічний ефект розвивається вже після 1 тиж від початку терапії, а через 2 тиж досягається 90% від максимально можливого ефекту. Максимальний терапевтичний ефект зазвичай розвивається до 4-го тижня лікування й підтримується при постійному прийомі препарату.

Гідрофільний розувастатин на відміну від ліпофільного аторвастатину не зазнає метаболізму за участю системи цитохрому Р450, що знижує ризик міжлікарських взаємодій, зменшує проникнення в позапечінкові тканини та мінімізує ризик розвитку міалгії. Зазначені переваги розувастатину сприяють підвищенню ефективності терапії та прихильності пацієнтів до лікування.

У низці досліджень (REGRESS, PLAC I, MARS, MAAS, CCAIT та ін.) доведено зв'язок між рівнем ХС ЛПНЩ та даними коронароангіографії [7-12]. Встановлено також, що статини сповільнюють прогресування атеросклеротичних бляшок і навіть сприяють регресу атеросклерозу коронарних артерій. Вплив інтенсивної терапії розувастатином

на розміри атеросклеротичної бляшки переконливо показано в дослідженні ASTEROID [13]. У нього включили понад 500 пацієнтів із коронарним атеросклерозом, яким призначали високодозову терапію розувастатином (40 мг/добу). Тривалість дослідження становила 2 роки. Контроль за обсягом атеросклеротичних бляшок здійснювався за допомогою внутрішньосудинного ультразвукового дослідження. У результаті було показано зменшення нормалізованого обсягу бляшки в найураженішому сегменті коронарної артерії на 6,8% і зменшення абсолютного обсягу бляшки на 9,1%. Отже, інтенсивна високодозова терапія розувастатином забезпечує регрес атеросклеротичного процесу за даними коронарної візуалізації.

Аналізуючи ефективність розувастатину в первинній профілактиці ССЗ, необхідно згадати дослідження METEOR, у якому оцінювали вплив прийому розувастатину в дозі 40 мг/добу на субклінічний перебіг атеросклерозу в сонних артеріях шляхом вимірювання максимальної товщини комплексу інтима-медіа (ТКІМ) [14]. У дослідженні взяли участь пацієнти з низьким ризиком ішемічної хвороби серця (<10% за Фремінгемською шкалою), помірно підвищеним рівнем ХС ЛПНЩ та ТКІМ сонних артерій за даними ультразвукового дослідження в межах 1,2-3,5 мм. Дворічне спостереження показало зменшення максимальної ТКІМ на 0,0014 мм/рік у групі прийому розувастатину проти 0,0131 мм/рік у групі плацебо, в сегменті загальної сонної артерії – 0,0038 мм/рік проти 0,0084 мм/рік відповідно ($p < 0,001$), що вказувало на регрес атероми. Такі зміни відбувалися на тлі зниження ХС ЛПНЩ на 48,8% і підвищення ХС ЛПВЩ на 8%. Отже, результати дослідження METEOR показали, що високодозова терапія розувастатином на стадії формування атеросклеротичної бляшки може сприяти зменшенню кількості пацієнтів із дуже високим ССР у майбутньому.

Важливим моментом, який необхідно пам'ятати лікарю загальної практики, є те, що при вторинній профілактиці в пацієнтів із ССЗ та/або ЦД медикаментозне лікування ДЛП слід починати негайно, незалежно від концентрації ХС ЛПНЩ [1].

Що таке неліпідні (плейотропні) ефекти статинів і чому вони важливі?

Позитивний вплив статинів на клінічний статус і прогноз пацієнтів із серцево-судинною патологією та високим ССР не обмежується впливом на ліпідний спектр крові. Величезне значення мають неліпідні (плейотропні) ефекти цієї групи препаратів [15]. Основні плейотропні ефекти статинів представлено на рисунку 3.

Статини мають виражений протизапальний ефект, знижують рівень С-реактивного білка (СРБ), чинять позитивну дію на функціональний стан ендотелію. Крім того, препарати цієї групи знижують адгезивні властивості моноцитів, зменшують кількість макрофагів в атеросклеротичній бляшці та секрецію ними металопротеїназ, впливають на проліферацію клітин непосмугованих м'язів, що

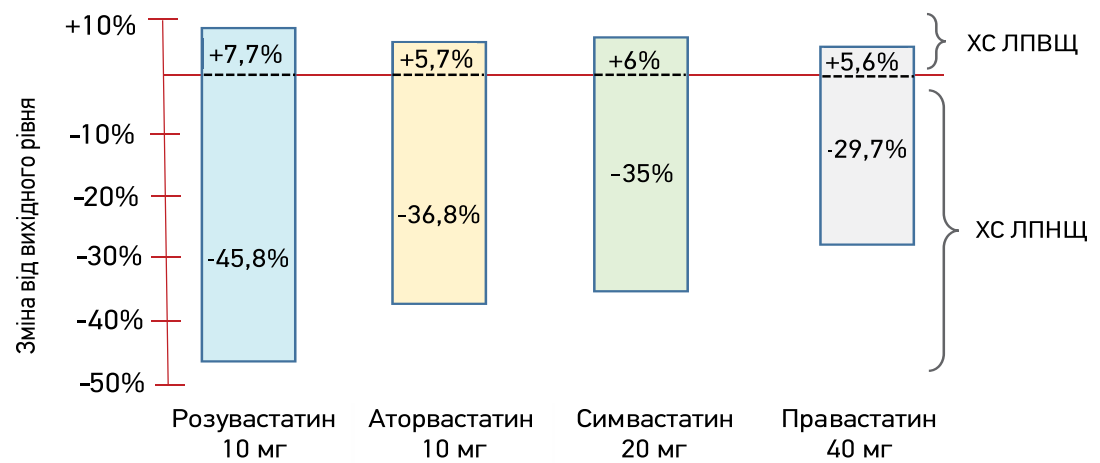


Рис. 2. Вплив різних статинів на рівні ХС ЛПНЩ та ХС ЛПВЩ [4]



Рис. 3. Основні плейотропні ефекти статинів

сприяє стабілізації покритишки атеросклеротичної бляшки. Вираженість цих ефектів залежить від інтенсивності статинотерапії.

Одним із найважливіших плейотропних ефектів статинів є їхня протизапальна дія. Зниження рівня СРБ під впливом цієї групи препаратів настає досить швидко й безпосередньо корелює зі зниженням імовірності серцево-судинних ускладнень. Протизапальний ефект статинів було показано в низці плацебо-контрольованих досліджень, у яких зафіксовано зниження рівня СРБ, що корелювало зі зменшенням частоти серцево-судинних подій.

Зокрема, в дослідженні JUPITER із вивчення ефективності й безпеки розувастатину 20 мг/добу в рамках первинної профілактики та його впливу на «тверді» кінцеві точки в чоловіків і жінок без гіперхолестеринемії, але з підвищеним рівнем СРБ спостерігалось не тільки його зниження, а й зменшення ризику інфаркту міокарда, інсульту, серцево-судинної смерті та системного венозного тромбоемболізму на 47%. Зниження рівня ХС ЛПНЩ у групі терапії розувастатином у дозі 20 мг/добу становило 50%, високочутливого СРБ – 37% [16].

Наскільки великим є спектр побічних ефектів статинів? Чи є ці препарати небезпечними за тривалого прийому? Як контролювати ефективність і безпеку статинотерапії в конкретного пацієнта?

Питання безпеки тривалого прийому статинів є предметом активної дискусії як серед лікарів, так і серед пацієнтів. Після виходу цієї групи препаратів на фармацевтичний ринок спочатку їм приписували велику кількість небажаних ефектів, включаючи онкопатологію, катаракту, когнітивне зниження, токсичні ураження печінки, інсульт тощо. Проте страхи з приводу цих побічних ефектів виявилися сильно перебільшеними. Реальними побічними ефектами можна вважати підвищення трансаміназ, яке зазвичай має транзиторний характер, міалгії, незначне збільшення ризику розвитку ЦД 2 типу та вкрай рідкісні випадки рабдоміолізу.

Продовження на стор. 14.

Сучасні грані статиноterapiї в практиці сімейного лікаря: запитання та відповіді

Продовження. Початок на стор. 12.

Прогресування печінкової недостатності на тлі прийому статинів буває вкрай рідко. Статини дозволені до застосування в пацієнтів з алкогольним ураженням печінки чи хронічними захворюваннями печінки поза загостренням. Вони не погіршують прогноз у разі хронічних вірусних гепатитів [17]. Підвищення рівня трансаміназ часто редукується при зменшенні дози чи заміні препарату на інший статин [18].

Трирічне проспективне дослідження GREACE [19] показало, що менш ніж 1% хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, котрі приймали статини, повністю припинили прийом препарату через підвищення рівня АСТ або АЛТ >3 верхньої межі норми (ВМН). Ба більше, в підгрупі хворих із початково підвищеною концентрацією АЛТ, АСТ або γ-глутамілтранспептидази, котрі приймали статини, на тлі розпочатої терапії відзначено поліпшення біохімічних показників функції печінки. Протягом 3 років показники функції печінки нормалізувалися у 89% хворих. Ризик розвитку серцево-судинних ускладнень знизився на 68%.

Понад 30 років було потрібно для того, щоб з'ясувати, що статини можуть зумовлювати ризик розвитку ЦД (+9%; 95% довірчий інтервал 1,02-1,17) [20]. Однак ці ризики «перекриваються» зниженням частоти серцево-судинних ускладнень і асоційовані не стільки з прийомом статинів, скільки зі схильністю пацієнтів до ЦД [20-22].

Дослідження CORONA показало, що смертність від раку, інших некардіальних і невідомих причин, а також число госпіталізацій у групі хворих, які протягом 5 років приймали розувастатин у дозі 10 мг/добу, та в групі плацебо були зіставні [23]. За результатами пілотного дослідження, проведеного в США, розувастатин не тільки не поступається іншим статинам у переносимості, але й може успішно застосовуватися за непереносимості інших гіполіпідемічних препаратів. Дані програми GALAXY, котра включає 29 досліджень за участю 170 тис. пацієнтів із ретельним аналізом параметрів переносимості, дають змогу повністю закрити дискусію про безпеку розувастатину щодо печінки, нирок, ризику міопатії та рабдоміолізу [24].

З огляду на високу ефективність розувастатину навіть у низьких дозах і водночас низьку частоту підвищення АЛТ >3 ВМН, можна вважати, що він характеризується найсприятливішим співвідношенням користь/ризик [25].

У дослідженні SAMSON учені з Великої Британії вивчали симптоми пацієнтів, які протягом року поперемінно приймали статини, плацебо чи не використовували жодних препаратів. Підсумки було представлено на щорічній науковій сесії Американської асоціації серця (AHA, 2020) й опубліковано в журналі The New England Journal of Medicine [26]. До випробування залучили пацієнтів, які раніше приймали статини, але припинили лікування через побічні ефекти. Результати показали, що 90% симптомів, про які повідомляли пацієнти під час прийому статинів, також відзначили учасники, котрі приймали плацебо. Тимчасово відмінити лікування довелося зіставному числу осіб. Отже, статини та плацебо спричиняли схожі побічні ефекти, що може свідчити про переважання психологічних, а не фармакологічних ефектів лікування.

Таблиця 5. Рекомендації з контролю ефективності та переносимості гіполіпідемічної терапії	
Клінічні ситуації	Необхідні дії
Моніторинг ліпідів	
Як часто слід контролювати ліпідний спектр крові?	Перед початком гіполіпідемічної терапії потрібно здійснити щонайменше два вимірювання з інтервалом в 1-12 тиж, за винятком станів, при яких рекомендується негайна лікарська терапія (гострий коронарний синдром і дуже високий ризик)
Як часто слід контролювати ліпіди після початку гіполіпідемічної терапії?	Після початку лікування – через 8 (±4) тиж Після корекції лікування (зміна дози та/або комбінованої терапії) – через 8 (±4) тиж до досягнення цільового рівня
Як часто слід контролювати ліпіди після досягнення цільового або оптимального рівня ліпідів?	Щорічно (за відсутності проблем із прихильністю пацієнта до лікування або інших конкретних причин частішого моніторингу)
Моніторинг печінкових ферментів	
Як часто контролювати печінкові ферменти (АЛТ)?	До лікування Через 8-12 тиж після початку медикаментозної терапії чи після збільшення дози препарату Рутинний контроль АЛТ не рекомендується під час лікування статинами, за винятком наявності симптомів, які свідчать про патологію печінки
Що робити, якщо підвищується рівень печінкових ферментів (АЛТ <3 ВМН)?	Продовжувати терапію Повторний контроль АЛТ через 4-6 тиж
Що робити, якщо підвищується рівень печінкових ферментів (АЛТ >3 ВМН)?	Припинити гіполіпідемічну терапію чи зменшити дозу та повторно визначити печінкові ферменти протягом 4-6 тиж З обережністю повторно почати терапію можна після нормалізації рівня АЛТ Якщо АЛТ залишається підвищеним, потрібно виявляти інші причини
Моніторинг м'язових ферментів	
Як часто слід вимірювати рівень креатинкінази?	Перед початком терапії Якщо вихідний рівень креатинкінази >4 ВМН, не призначати лікарську терапію, повторити дослідження Потрібен контроль креатинкінази при розвитку міалгії
Якщо креатинкіназа <4 ВМН	За відсутності м'язових симптомів продовжити прийом статинів (пацієнт має бути попереджений про симптоми; перевірити рівень креатинкінази) При м'язових симптомах регулярно перевіряти симптоми та рівень креатинкінази Якщо симптоми зберігаються, припинити прийом статинів і повторно оцінити симптоми через 6 тиж; повторно оцінити показання до лікування статинами Розглянути можливість призначення того самого або іншого статину
Якщо креатинкіназа <10 ВМН	За наявності симптомів припинити прийом статинів, контролювати нормалізацію креатинкінази, потім призначити низькі дози статинів Розглянути інші причини підвищення креатинкінази Перевірити наявність міопатії при підвищеному рівні креатинкінази, що зберігається Розглянути призначення альтернативного препарату
Якщо креатинкіназа >10 ВМН	Припинити лікування, визначити функцію нирок і контролювати креатинкіназу що 2 тиж Розглянути інші причини підвищення креатинкінази
Моніторинг рівня глюкози в крові та HbA_{1c}	
У яких пацієнтів слід перевіряти рівень HbA _{1c} або рівень глюкози в крові?	Слід регулярно перевіряти рівень HbA _{1c} або глюкози в пацієнтів із високим ризиком розвитку ЦД та при лікуванні статинами у високих дозах Групи для контролю рівня глюкози: пацієнти літнього віку та з метаболічним синдромом, ожирінням або іншими ознаками інсулінорезистентності

Попри високу безпеку терапії статинами, практичний лікар повинен уважно стежити за клініко-лабораторним статусом пацієнта, котрий отримує гіполіпідемічну терапію, контролювати ефективність і безпеку лікування. Рекомендації з контролю наведено в таблиці 5.

Як вибрати препарат із групи статинів для конкретного пацієнта? Наскільки ефективні дженерики? Як збільшити прихильність пацієнта до гіполіпідемічної терапії?

Якщо розглядати пацієнтів із наявними атеросклеротичними ССЗ (вторинна профілактика) та хворих із дуже високим і високим ССР, то фактичний вибір може здійснюватися лише між аторвастатином і розувастатином. Це зумовлено тим, що всі інші статини не мають гіполіпідемічної дії, достатньої для досягнення цільових цифр ХС ЛПНЩ. Окрім того, зазначені препарати є найбільш вивченими та довели свою ефективність у великій кількості багатоцентрових рандомізованих клінічних досліджень. Розувастатин – найсильніший статин, отож є найкращим для досягнення мети терапії в 1,4 ммоль ХС ЛПНЩ при дуже високому ССР.

Структура споживання препаратів на українському фармацевтичному ринку відрізняється від такої в розвинених країнах. У США в топ-10 лікарських засобів провідні позиції належать статинам, тоді як у нас статини не входять навіть у топ-20.

Практичному лікарю доводиться вибирати не тільки між різними представниками класу статинів, а й між оригінальним і дженеричним препаратом [27, 28]. Дженерик – це відтворений лікарський засіб, аналогічний патентованому (оригінальному) препарату й введений на ринок після закінчення терміну патентного захисту оригіналу.

Серед дженеричних препаратів розувастатину в Україні заслуговує на увагу препарат Клівас виробництва компанії Asino Group (Швейцарія), котрий довів повну відповідність оригінальному розувастатину в дослідженні біоеквівалентності. Біоеквівалентними визнаються два препарати, якщо вони мають однакові ступінь і швидкість всмоктування, розподіл і виведення з організму в рівних експериментальних умовах. При дослідженні біоеквівалентності враховуються три основні фармакокінетичні параметри: біодоступність, максимальна концентрація в плазмі крові та час досягнення максимальної концентрації від моменту прийому препарату. Дослідження біоеквівалентності Клівасу показало повний збіг кривих залежностей «концентрація/час» порівняно з оригінальним розувастатином [29]. Високий рівень біоеквівалентності Клівасу відзначений у Rx Index, де препарат класифікований як B.1 – дженеричний лікарський засіб, взаємозамінність якого доведена в дослідженні біоеквівалентності *in vivo*.

Прихильність до терапії статинами серед українських пацієнтів є вкрай низькою, що багато в чому зумовлює високу смертність від ССЗ. Згідно з даними українського реєстру STIMIL, через 12 міс після перенесеного великовогнищезового інфаркту міокарда статини продовжували приймати лише 24,2% хворих [30]. У зв'язку з цим велике значення мають заходи, спрямовані на підвищення економічної доступності препарату, в тому числі шляхом запровадження різних соціальних програм підтримки пацієнтів. Компанія Asino вже протягом 15 років реалізує в Україні соціальну програму «З турботою про співвітчизника».

Сенс програми полягає в тому, що при купівлі в аптеці упаковки препарату на місячний курс лікування пацієнт додатково отримує безкоштовну соціальну упаковку того самого препарату на 10-денний курс. Це зменшує вартість терапії на 30% і, безперечно, сприяє підвищенню прихильності до лікування. У зазначеній соціальній програмі поряд з іншими препаратами присутній Клівас у дозуваннях 10 і 20 мг в 1 таблетці. Це створює можливість для пацієнтів отримувати високоякісний препарат розувастатину за доступною ціною, а для лікарів – повноцінно реалізовувати сучасні принципи гіполіпідемічної терапії.

Список літератури знаходиться в редакції.

UA-CLIV-PUB-032021-049

Вплив пандемії COVID-19 на підходи до ведення пацієнтів зі спадковим ангіонабряком

10-11 грудня 2020 р. відбулася науково-практична конференція «Міжнародні Різдвяні читання у Львові» на тему «Виклики сьогодення: COVID-19 та імунікомпрометовані пацієнти». Серед обговорюваних під час конференції актуальних питань особливу увагу привернув виступ доцента кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, кандидата медичних наук Христини Олександрівни Ліщук-Якимович, який стосувався впливу пандемії на підходи до ведення пацієнтів зі спадковим ангіонабряком (САН).

Перед виступом Христини Олександрівни слухачам продемонстрували нетривалий відеоролик, присвячений ключовим моментам теми САН.

САН уражає приблизно 1 особу на кожні 50 тис. популяції планети та з однаковою частотою трапляється в чоловіків і жінок, хоча вираженість загострень є більшою серед жіночого населення. Основна патогенетична ланка САН – дефіцит або порушення функції інгібітора С1-естерази (С1-інгібітора), на тлі якого відбувається надмірна продукція брадикініну, що й спричиняє набряк. САН розподіляється на два типи: 1 тип спостерігається приблизно у 85% хворих і характеризується низьким рівнем С1-інгібітора, а 2 типу (15% випадків) притаманна дисфункція цього білка. Обидва типи САН зумовлені мутацією гена SERPINC1.

Клінічно в пацієнтів із САН спостерігаються непередбачувані набряки шкіри та слизових оболонок, які найчастіше уражають обличчя, кінцівки, живіт, гортань і статеві органи. Тригерами таких загострень є стреси, травми, інфекційні процеси та гормональні розлади, але в багатьох випадках визначити тригер неможливо.

У зв'язку з неспецифічністю симптомів САН і рідкісністю цієї хвороби в більшості випадків діагноз ставиться зі значною затримкою після появи перших симптомів. Поширеними хибними діагнозами за САН є синдром подразненого кишечника, кишкова непрохідність, колька, апендицит, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, виразка шлунка, алергічний чи неалергічний ангіоневротичний набряк, лейкоз, кропив'янка тощо.

Виснажливий вплив нападів САН, їхній неочікуваний характер і виражений больовий синдром можуть мати чіткий негативний вплив на якість життя хворого та членів його родини. Через загострення пацієнти із САН нерідко змушені пропускати роботу чи навчання. Крім того, набряк може бути настільки потужним, що хворий потребуватиме госпіталізації. Через ризик загострень САН лікарі часто рекомендують таким хворим уникати фізичних навантажень і тих видів діяльності, що можуть спричинити стрес.

Пацієнти із САН часто повідомляють про наявність у них тривожності чи страху, зумовлених думками про майбутнє загострення та про можливість успадкування хвороби їхніми дітьми. У значній кількості пацієнтів із САН також спостерігається депресія.

Доповідачка зауважила, що в період пандемії коронавірусної хвороби всі пацієнти імунологічно-алергічного профілю потребують особливої уваги.

Вірусу SARS-CoV-2 притаманні сферична форма та тонкий нуклеокапсид нерівномірної структури і середнього розміру. Оболонка цього вірусу містить чотири основні білки: спайк-білок S, нуклеокапсидний білок N, мембранний білок M і білок оболонки E. Головним учасником процесу інфікування вірусом клітин організму-господаря є спайк-білок S, який відповідає за взаємодію вірусу з рецепторами на поверхні клітин.

Потрапляння будь-якого вірусу в клітину організму-господаря розподіляється на три етапи: зв'язування вірусу з рецепторами цієї клітини, злиття ліпідних оболонок і мембран вірусу з плазматичною мембраною клітини та вивільнення геному вірусу всередині клітини з подальшою активною реплікацією. Від перебігу цих етапів залежить те, наскільки інтенсивно вірус уражатиме макроорганізм.

Групи ризику інфікування COVID-19 можна розподілити на медичні (люди літнього віку; хворі на первинні імунодефіцити, артеріальну гіпертензію, рак, цукровий діабет, автоімунні хвороби та хвороби дихальних шляхів; пацієнти, котрі лікуються імуносупресивними методами (фармакотерапія, променева терапія); контактні особи в разі COVID-19), а також соціальні (медичні працівники, освітяни). До пацієнтів, які потребують підвищеної уваги лікарів, належать і хворі на САН.

За визначенням, САН є рідкісним (орфаним) потенційно життєвонебезпечним генетично детермінованим автосомно-домінантним захворюванням, пов'язаним з дефіцитом або зниженням функції С1-інгібітора. За даними різних авторів, на САН страждає 1 людина на 10-150 тис. населення, отже, в Україні має бути не так і мало таких пацієнтів. Однак наразі офіційна статистика відсутня, хоча планується створення відповідного реєстру.

За даними онлайн-опитування 63 пацієнтів із САН, ці хворі звертаються до лікаря в середньому 4,7 р/рік. Це залежить насамперед від частоти нападів, яка варіює від <1 р/рік до >1 р/тиж, а також від локалізації набряку. 69,4% пацієнтів із САН не звертаються по медичну допомогу, що зумовлює високий ризик життєвонебезпечних нападів.

Через дисбаланс функціонування системи комплементу пацієнти із САН є уразливішими до COVID-19. Окрім того, цим захворюванням притаманні певні спільні патофізіологічні ознаки, зокрема активація калікреїн-кінінової системи, підвищена коагуляційна активність та прозапальний стан.

Продромальні ознаки САН включають сильну втому, м'язовий біль, біль у животі, розлад шлунка, нудоту, здуття живота, надмірне газоутворення, головний біль, грипоподібні симптоми. Ці продромальні ознаки можуть слугувати для пацієнта попередженням про наближення нападу, що дає йому змогу вчасно звернутися по медичну допомогу. Однак слід зауважити, що частина цих продромальних симптомів схожа на симптоми початкового періоду COVID-19.

Що стосується самого нападу САН, то близько половини набряків уражають кінцівки, 25-50% – живіт. Абдомінальні епізоди можуть супроводжуватися легким або вираженим больовим синдромом і спазмами, ознаками кишкової непрохідності. Особливо небезпечною є обструкція верхніх дихальних шляхів унаслідок нападу САН (близько 1% випадків), оскільки цей стан загрожує асфіксією та летальними наслідками. Комплемент-залежним набряком притаманна повільна зворотна динаміка симптомів: набряки підшкірної клітковини регресують упродовж 2-5 днів, абдомінальні симптоми – впродовж 12-24 год. Набряк за САН є невеликим, блідим, щільним, напруженим, холодним на дотик, має чіткі межі та не супроводжується свербежем. Характерна особливість – відсутність ефекту від застосування глюкокортикоїдів та антигістамінних засобів. Ці особливості дають змогу відрізнити набряк за САН від набряку при алергічних і ревматологічних захворюваннях.

Як під час нападів, так і протягом періоду ремісії у пацієнтів із САН спостерігаються посилені коагуляція та фібрinolітична активність. При функціональному дефіциті С1-інгібітора рівень протромбіну, тромбіну та D-димерів є вищим, аніж в осіб без САН, а під час нападу ці показники ще більше зростають. При інфікуванні COVID-19 ці порушення посилюються, що обумовлює високу схильність до тромбозів.

Підозра на САН має з'являтися в лікаря на основі анамнезу раптових набряків з типовою клінічною картиною, які не знімають антигістамінними препаратами чи глюкокортикоїдами, або періодичних неояснюваних болів у животі. Першочергове лабораторне обстеження передбачає визначення концентрації та функції С1-інгібітора, а також концентрації білка комплементу С4. Зниження всіх цих показників свідчить про САН I типу; цей результат слід підтвердити повторним аналізом. Якщо концентрація С1-інгібітора нормальна чи підвищена, а функція знижена, в пацієнта спостерігається САН II типу. Такий результат також потребує підтвердження. При отриманні нормальних або суперечливих результатів доцільно повторити визначення вищезазначених показників під час набрякового нападу.



Х.О. Ліщук-Якимович

Під час ведення пацієнтів із САН велике значення має елімінація тригерів загострень: лікування інфекційних процесів; за можливості – відміна їжі уникнення вживання естрогенів, контрацептивів, замісної гормональної терапії, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, активаторів плазміногену; запобігання фізичному та емоційному стресу.

Стратегія фармакотерапії САН насамперед передбачає застосування концентрату С1-інгібітора, який здатен і попередити напад, і усунути його. Альтернативними варіантами профілактичного лікування є застосування атенуйованих андрогенів або транексамової кислоти. Вибір лікування та можливі побічні ефекти необхідно обговорити з пацієнтом.

Атенуйовані андрогени (даназол, оксандролон) можуть застосовуватися для короткострокової та тривалої профілактики нападів САН, однак у зв'язку з повільним розвитком ефекту ці препарати не підходять для усунення набряку, що вже розвинувся. Механізм дії андрогенів полягає у збільшенні продукції С1-інгібітора гепатоцитами. Типовими побічними ефектами цієї групи препаратів є збільшення маси тіла, аменорея, порушення менструального циклу, вірилізація в жінок, м'язові судоми та міалгії, слабкість, головний біль, артеріальна гіпертензія, некроз гепатоцитів, холестаза, гепатоцелюлярна аденома, гепатоцелюлярний рак. Саме велика кількість побічних дій атенуйованих андрогенів зазвичай стає причиною відмови пацієнтів від такого лікування. Крім того, ця група медикаментів протипоказана дітям і вагітним.

Своєю чергою, концентрат С1-інгібітора може застосовуватися як для профілактики (і короткострокової, і тривалої), так і для зняття нападу. Побічними ефектами цього препарату є поодинокі випадки анафілаксії. Існує також певний ризик передачі вірусів (як і для всіх препаратів плазмового походження). Єдиним протипоказанням до застосування концентрату С1-інгібітора є гіперчутливість до компонентів препарату.

Наразі в Україні зареєстрований лише один препарат С1-інгібітора, що ретельно вивчений у програмі клінічних досліджень як засіб для лікування гострих нападів (CHANGE-A, CHANGE-2) та профілактики (CHANGE-B, CHANGE-3) САН у пацієнтів віком ≥1 рік. Уведення цього засобу значно зменшує тривалість симптоматики нападу.

У світі для тривалої профілактики САН у дорослих і дітей віком >12 років застосовується також інгібітор калікреїну ланаделумаб, який в Україні не зареєстрований.

Доповідачка завершила свій виступ такими висновками:

- 1 Пацієнтам із САН притаманний високий ризик тяжкого перебігу й ускладнень COVID-19, а також розвитку нападів САН на тлі коронавірусної хвороби.
- 2 У разі інфікування новим коронавірусом SARS-CoV-2 пацієнти із САН потребують ретельної тривалої профілактики набрякових нападів. Загалом в умовах пандемії бажано проводити профілактику в постійному режимі.
- 3 Під час обрання лікування слід урахувати потенційний несприятливий вплив андрогенів на перебіг COVID-19.
- 4 Для тривалої профілактики та лікування нападів САН варто віддавати перевагу замісній терапії препаратами С1-інгібітора.
- 5 У разі доступності можна послуговуватися препаратами, спрямованими на модуляцію калікреїн-кінінової системи (ікатибант, екалантід, ланаделумаб).
- 6 Члени сім'ї та опікуни людей із САН повинні дотримуватися додаткових заходів безпеки, щоб уникнути інфікування COVID-19.

Підготувала **Лариса Стрільчук**

І.В. Гогунська, д.м.н., провідний науковий співробітник Центру алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломиченка», м. Київ;
М.М. Кочуєва, д.м.н., професор, Харківська медична академія післядипломної освіти

Тактика ведення пацієнтів із гострими респіраторними захворюваннями: сучасні можливості

За даними інформаційного бюлетеня «Грип і гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) в Україні» за 9-й тиждень 2021 р. (01-07.03.2021), лише протягом зазначеного тижня на ГРВІ захворіли 201 295 людей, із них 47,6% – діти віком до 17 років. Інтенсивний показник захворюваності становить 529,8 на 100 тис. населення, що на 9,1% перевищує епідемічний поріг, розрахований для України. За цей тиждень проти грипу вакциновано 1021 людину, а з початку епідемічного сезону щеплення зробили 192 310 осіб. Такі показники свідчать про те, що попри пандемію коронавірусної хвороби (COVID-19) загроза грипу та ГРВІ залишається вагомою проблемою сімейної медицини, котра потребує уваги всіх представників медичної спільноти: лікарів, фармацевтів і науковців.

ГРВІ та грип небезпечні не лише як інфекційні захворювання, асоційовані з розладом дихальної функції, а й як патологічні стани, здатні порушувати стійкість функціонування імунітету, спричиняти погіршення перебігу хронічних неінфекційних захворювань, у тому числі серцево-судинних, автоімунних, метаболічних (передусім цукрового діабету). Більшість летальних випадків унаслідок ускладнень грипу та ГРВІ припадає на вікову категорію понад 65 років, яка складає основний контингент пацієнтів сімейного лікаря. Крім того, ГРВІ є масовими захворюваннями, здатними набувати форми епідемії або навіть пандемії, що робить їх вагомими медико-соціальними й соціально-економічними проблемами. Іншими несприятливими аспектами ведення пацієнтів із ГРВІ виступають недосконалість наявної етіотропної терапії, високий потенціал вторинних бактеріальних ускладнень і водночас необґрунтоване застосування антибіотиків. Саме тому питання дієвої профілактики, вчасної діагностики та належного лікування гострих респіраторних захворювань залишаються найактуальнішими в щоденній роботі лікарів загальної практики.

Загалом арсенал засобів боротьби з ГРВІ та грипом включає вакцинацію проти грипу, неспецифічні методи профілактики, застосування противірусних препаратів і симптоматичне лікування. Неспецифічні методи профілактики грипу та ГРВІ передбачають уникнення контакту з особами, які мають прояви респіраторної інфекції; обмеження відвідування місць великого скупчення людей; часте провітрювання приміщень; часте миття рук із милом; мінімізація доторкань до очей, носа чи рота немитими руками; уникнення обіймів, поцілунків і рукоштовань; прикривання носа та рота при чханні або кашлі одноразовою носовою серветкою, котру одразу після використання потрібно викинути; дотримання соціальної дистанції не менше 2 м.

Тяжкість перебігу грипу залежить від імунітету; штаму вірусу та вторинних бактеріальних інфекцій, що можуть розвиватися як ускладнення після зараження вірусом грипу; наявності фонових захворювань; генетичних особливостей організму. Різні комбінації всіх цих факторів пояснюють те, що одні люди хворіють на грип практично без жодних зовнішніх проявів, а в інших вірус грипу спричиняє серйозні ускладнення чи навіть стає причиною смерті. Ускладненнями грипу можуть бути пневмонія, верхньощелепний синусит, загострення бронхіальної астми, хронічного обструктивного захворювання легень і хронічного бронхіту, ураження центральної нервової системи (менінгіт, енцефаліт), ураження серця (міокардит, перикардит).

Діагностика ГРВІ та грипу потребує часу та коштів, але лікування цих захворювань необхідно розпочинати якомога раніше, не очікуючи на результати лабораторних досліджень. Причиною цього є те, що вже через 8 год після потрапляння в організм кількість реплікації вірусу становить 103 копії, а через 24 год – 1027 копій. Паралельно наростають симптоми інтоксикації та прогресують клінічні симптоми. Загалом, якщо від моменту появи симптомів минуло понад 48 год, потреби в проведенні тестування немає, оскільки істотно вплинути на тривалість захворювання за допомогою лікарських засобів уже неможливо.

Противірусне лікування рекомендоване для пацієнтів із тяжким, ускладненим або прогресуючим захворюванням як в амбулаторних умовах, так і в умовах стаціонару. Амбулаторне противірусне лікування може призначатися пацієнтам із підтвердженим або клінічно встановленим діагнозом грипу, які до цього захворювання були відносно здоровими і мають низький ризик розвитку ускладнень. Противірусне лікування доцільне лише в тих випадках, коли може бути розпочате протягом 48 год після появи симптомів хвороби. При прийнятті рішення щодо початку противірусного лікування не слід очікувати на лабораторне підтвердження грипу.

За рекомендаціями Товариства інфекційних хвороб Америки (2018), для лікування неускладненого грипу рекомендовані 4 противірусні препарати: інгібітори нейрамінідази (озелтамівір, занамівір, перамівір) та інгібітор ендонуклеази

балоксавір марбоксил. Амантадин і ремантадин не рекомендовані для застосування у зв'язку з високим рівнем резистентності циркулювальних вірусів грипу А до цих препаратів. Якщо лікування розпочалося протягом 48 год від початку симптомів, усі лікарські засоби скорочуватимуть тривалість захворювання менш ніж на 1 день. Що раніше розпочати лікування, то кращим буде його ефект.

Слід зауважити, що сезонний вірус грипу А (H1N1), який був поширений до 2009 р., продемонстрував зростання резистентності до озелтамівіру. Своєю чергою, використання занамівіру обмежене, оскільки він вводиться за допомогою інгаляційного пристрою, застосування котрого може бути складним, особливо в літніх пацієнтів.

У зв'язку з переліченими фактами лікування ГРВІ та грипу переважно є симптоматичним: спокій і застосування нестероїдних протизапальних препаратів або парацетамолу. У зв'язку з ризиком розвитку синдрому Рея не слід застосовувати препарати ацетилсаліцилової кислоти, особливо в дітей і підлітків.

Коінфекція грипом і COVID-19 може мати значний вплив на лікування та прогноз захворювання. Така коінфекція зазвичай пов'язана з потребою в більшій увазі до пацієнта, збільшенням тривалості перебування в стаціонарі та розвитком гострого респіраторного дистрес-синдрому. Так, у дослідженні за участю 105 пацієнтів, котрі померли з позитивним результатом полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) на SARS-CoV-2, коінфекція вірусом грипу була знайдена у 22,3%, респіраторно-синцитіальним вірусом і бокавірусом – у 9,7%, вірусами парагрипу – в 3,9%, метаневмовірусом – у 2,9%, аденовірусом – в 1,9%. Коінфекція COVID-19 у поєднанні з грипом може демонструвати хибнонегативні результати ПЛР тестів на SARS-CoV-2, що може зумовити недооцінку захворюваності на COVID-19.

Значна поширеність грипу та ГРЗ, імовірність тяжкого перебігу й розвитку різноманітних ускладнень цих захворювань, а також незначна кількість доступних методів лікування зумовлюють потребу в створенні, вивченні та застосуванні новітніх фармацевтичних препаратів із високими показниками ефективності й хорошим профілем безпеки.

Терапевтичне використання антитіл (АТ) є одним з основних досягнень біофармацевтики ХХ століття. АТ уже активно використовуються в онкології, імунології, трансплантології та інших галузях медицини. Проте ширше використання препаратів на основі АТ стримується через високу вартість їх виробництва та часті побічні ефекти. Шляхом для подолання цих обмежень може бути використання високих розведень АТ.

За цією технологією було створено групу препаратів для лікування різних захворювань залежно від специфіки застосовуваних АТ. У низці доклінічних і клінічних досліджень продемонстровано, що високі розведення АТ до інтерферону-γ ефективні проти грипу й інших респіраторних інфекцій. На відміну від традиційних препаратів на основі АТ препарати високих розведень спричиняють конформаційні зміни молекул-мішеней (у цьому випадку інтерферону-γ) та покращують їхнє зв'язування з відповідними рецепторами. Експериментальні дослідження на мишах довели, що застосування високих розведень АТ до інтерферону-γ збільшують виживаність мишей, інфікованих грипом А. На тлі застосування АТ показник виживаності був зів'язаним із показником за призначення озелтамівіру (95 та 75% відповідно в підгрупі, інфікованій штамом H3N8, й 80 і 70% у підгрупі, інфікованій штамом H1N1), а також достовірно перевищував значення в групі плацебо (Tarasov S.A. et al., 2020).

Вимоги до сучасних противірусних препаратів включають пригнічення сенсibiliзації слизових до вірусу, імуномодулювальний вплив, відсутність ускладнень та загострень хронічних патологічних станів, широкий спектр противірусної активності, відсутність формування резистентності, можливість багаторазового застосування й низьку токсичність. Цим вимогам відповідає препарат на основі високих розведень АТ Ергоферон. До складу Ергоферону

входять АТ до інтерферону-γ, АТ до CD4⁺ та АТ до гістаміну. Ергоферон є одночасно етіотропним, патогенетичним і симптоматичним засобом при ГРВІ й грипі завдяки поєднанню противірусного, протизапального й антигістамінного ефектів. Вплив Ергоферону включає покращення розпізнавання вірусів, зупинку їх реплікації, а також знешкодження та видалення вірусів. За рахунок комплексної дії Ергоферон забезпечує зменшення набряку слизової оболонки дихальних шляхів, зниження вираженості алергічних реакцій і зниження тону гладенької мускулатури бронхів.

Противірусний механізм реалізується за рахунок здатності Ергоферону стимулювати продукцію інтерферонів (вірус-індукована продукція), а також посилювати функціональну активність CD4⁺-рецепторів, що зумовлює пришвидшення реалізації власного імунного захисту. Широкий спектр противірусної активності Ергоферону включає віруси грипу та парагрипу, респіраторно-синцитіальний вірус, риновіруси, аденовіруси, герпес-віруси, ротавіруси, ентеровіруси та коронавіруси.

Ергоферон має широкий спектр противірусної активності.

За даними міжнародної наглядової програми «Ермітаж», у якій узяли участь 8411 пацієнтів із клінічними проявами ГРВІ чи грипу, питома вага хворих із нормальною температурою тіла на 1-й день лікування Ергофероном становила 29%, на 2-й – 78%, на 3-й – 95% (Геппе А. та співавт., 2017).

Терапевтичний ефект Ергоферону розвивається вже після 1-го дня лікування, в 1/3 пацієнтів нормалізується температура тіла.

Надзвичайно важливою в клініці є висока ефективність Ергоферону за початку лікування на будь-якій стадії захворювання. Різниця в тривалості всіх симптомів захворювання в пацієнтів, які розпочали лікування в 1-шу та 4-ту добу, склала 9,4 год (рис. 1) (Геппе А. та співавт., 2017).

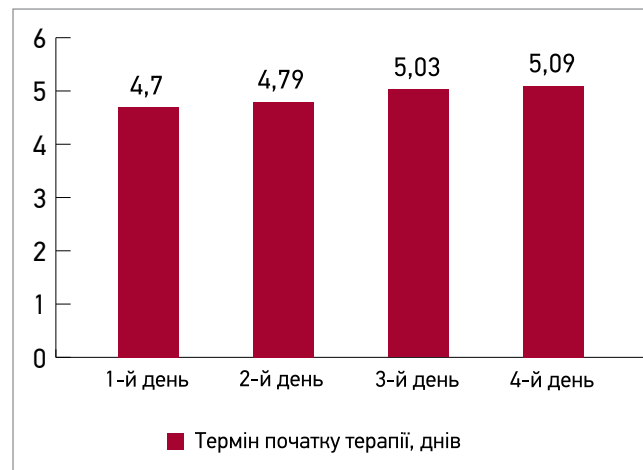


Рис. 1. Середня тривалість симптомів захворювання залежно від дня початку терапії

Ергоферон зменшує потребу в додатковій антибактеріальній терапії та вже на 3-й день лікування сприяє елімінації вірусів з організму в 47% пацієнтів. Так, у дослідженні О.Л. Заплатнікова та співавт. (2016) частка пацієнтів із виділенням вірусу станом на початок лікування за даними ПЛР складала 71%, а на 3-4-й день лікування – вже 24%.

За даними С.О. Крамарьова та Л.В. Закордонця (2014), Ергоферон відновлював рівень інтерферону-γ в дітей із ГРВІ середнього ступеня тяжкості з вихідними низькими його показниками (рис. 2). Важливо, що за вихідного високого рівня інтерферону-γ застосування Ергоферону не зумовлює посилення його продукції.

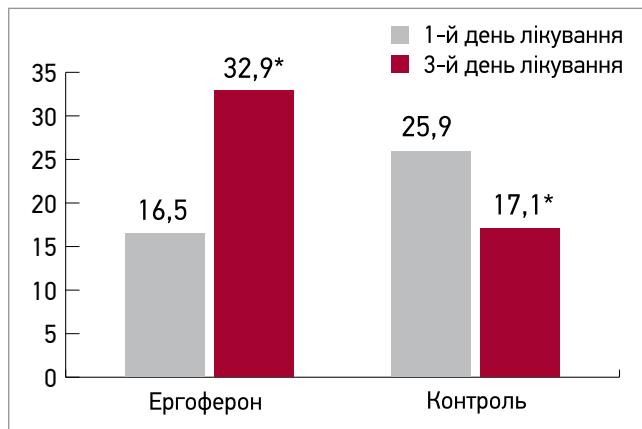


Рис. 2. Рівень інтерферону-γ на 1-й та 3-й день лікування

В.В. Рафальський і співавт. (2016) довели, що вплив Ергоферону на температуру тіла та вираженість симптомів інтоксикації при грипі зіставний з озельтамівіром.

Ергоферон – комплексна етіотропна, патогенетична, симптоматична терапія ГРВІ та грипу на будь-якій стадії захворювання, ефективність якої зіставна з озельтамівіром (рис. 3).

У дослідженні М.П. Костінова та співавт. (2019) взяли участь 342 пацієнти з ГРВІ, яких було рандомізовано в групи Ергоферону та плацебо. Застосування Ергоферону спричинило зменшення тривалості лихоманки в середньому на 10 год, а також супроводжувалося більшою кількістю випадків з абортивним перебігом лихоманкового періоду (1-2 дні) порівняно з плацебо. У групі Ергоферону не було жодного пацієнта з тривалістю лихоманки понад 6 днів; натомість у групі плацебо тривала лихоманка спостерігалася в 10% учасників. За даними лікарського огляду з оцінкою за шкалою ССQ на 3-й день лікування вираженість симптомів ГРВІ в пацієнтів групи Ергоферону знижувалася більш ніж удвічі. Отримані об'єктивні дані збігалися із суб'єктивною оцінкою за опитувальником WURSS-21. Пацієнти групи Ергоферону відзначали суттєве покращення самопочуття, зменшення вираженості симптомів ГРВІ та відновлення щоденної активності вже на 2-5-й день захворювання (рис. 4). Важливо, що Ергоферон продемонстрував відмінні показники безпеки та переносимості, а також відсутність міжлікарських взаємодій з іншими препаратами.

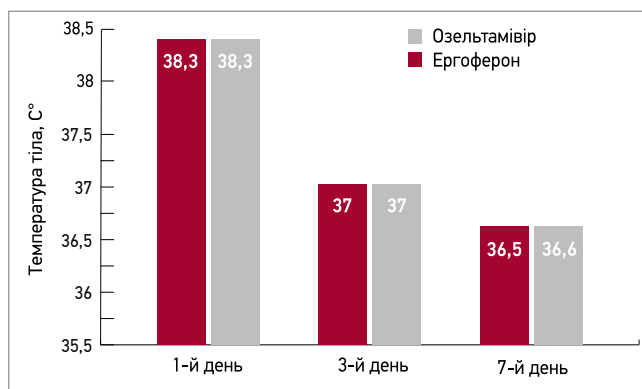


Рис. 3. Динаміка температури тіла у хворих на грип під впливом лікування Ергофероном або озельтамівіром (Рафальський В.В. і соавт., 2016)

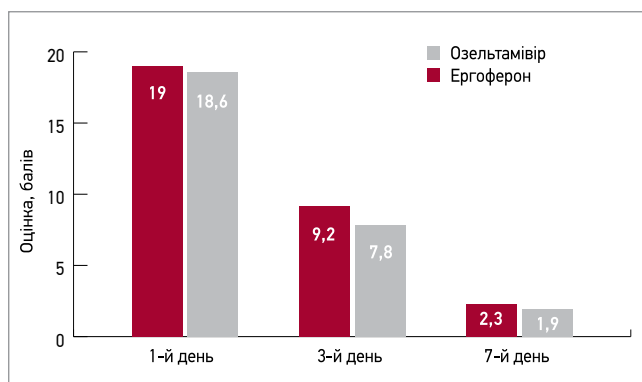


Рис. 4. Динаміка вираженості симптомів інтоксикації у хворих на грип під впливом лікування Ергофероном або озельтамівіром (Рафальський В.В. і соавт., 2016)

За даними фармаконагляду, за період 2010-2019 рр. не було зафіксовано жодного повідомлення щодо побічних ефектів Ергоферону. Клінічна ефективність і безпека застосування Ергоферону за ГРВІ та грипу була доведена за допомогою кількох рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), 4 з яких характеризуються найвищим рівнем доказовості – РКД з подвійним сліпим плацебо-контролем. У цих дослідженнях Ергоферон забезпечував ефективну противірусну й патогенетичну терапію незалежно від етіології ГРВІ та його клінічної картини (Никифоров В.В., Руженцова Т.А., 2019).

Загалом Ергоферон сприяє інволюції симптомів ГРВІ та грипу до 2-3 дня лікування незалежно від термінів початку

терапії. На 1-й день лікування нормалізується температура тіла в 1/3, на 2-й день усуваються симптоми інтоксикації в 65% пацієнтів, катаральні явища – в 42% пацієнтів, нормалізується температура тіла – в 78% хворих. На 3-й день у 47% пацієнтів спостерігається елімінація збудника.

Клінічні переваги Ергоферону в лікуванні вірусних інфекцій полягають у реалізації ефекту за рахунок фізіологічних механізмів, комплексній дії, швидкому усуненні основних симптомів, достатньому рівні доказовості, досягненні ефекту незалежно від стадії захворювання, мінімальній імовірності розвитку побічних явищ і резистентності, широкому спектрі противірусної активності (Крамарев С.А., Закордонен Л.В., 2019; Заплатников А.Л. і соавт., 2016; Костінов М.П., 2011).

Також застосування Ергоферону в пре- та поствакцинальний період підвищує ефективність вакцинації, забезпечує неспецифічну профілактику ГРВІ та грипу в момент становлення поствакцинального імунітету. Препарат має профілактичну ефективність відносно ГРВІ негрипозної етіології, запобігає розвитку інтеркурентних захворювань у поствакцинальний період.

Для практичного лікаря це означає високу ефективність в усуненні клінічних проявів грипу та ГРВІ, відмінні показники безпеки й можливість уникнути поліпрагмації та несприятливих явищ на тлі застосування синтетичних лікарських засобів.

Вибір препарату для лікування кашлю як симптому ГРІ практично завжди пов'язаний із необхідністю постійного динамічного контролю клінічної картини в пацієнта для зміни засобу в разі переходу сухого кашлю у вологий. Клінічно доведено, що за рахунок регуляції рефлексорних і запальних механізмів розвитку кашлю Ренгалін ефективний як при сухому, так і при вологому кашлі на будь-якому етапі інфекційно-запального процесу при ГРІ [9]. Слід зазначити, що, за даними досліджень, модифікувальний вплив АТ, котрі входять до складу Ренгаліну, на збудливість кашльового центру та поріг чутливості кашльових рецепторів на тлі появи продуктивного кашлю не призводить до порушення евакуації утворюваного мокротиння навіть у комбінації з муколітиками.

Ренгалін чинить протизапальний ефект, порівняно з фенспіридом зменшує вираженість денного кашлю у 2,5 рази. Ренгалін сприяє нормалізації аускультативної картини в 50% пацієнтів уже на 4-й день.

Ренгалін за рахунок комплексної протизапальної, бронхолітичної, протинабрякової та протикашльової дії гнучко регулює активність кашльового центру, контролює запалення в респіраторному тракті та допомагає купірувати чи ослабити кашель залежно від характеру та стадії інфекційного процесу, завдяки чому швидко полегшує симптоми кашлю без розвитку небажаних явищ.

ЕРГОФЕРОН

КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ГРВІ ТА ГРИПУ

Посилена противірусна дія

Потрійний механізм дії: противірусний, протизапальний та антигістамінний

Ефективність в лікуванні грипу співставна з озельтамівіром*

Лікування вірусних інфекцій

20 таблеток

Ергоферон

Застосовують дорослим та дітям віком від 6 місяців

ється без рецепта

ergoferon.com.ua

* Rafalsky V. et al. Efficacy and safety of Ergoferon versus oseltamivir in adult outpatients with seasonal influenza virus infection: a multicenter, open-label, randomized trial. International Journal of Infectious Diseases, 2016 Oct; 51: 47-55.

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

РІЛ, МОЗ України ІП ІІА/52951/01/01 від 28.03.18 р. Виробник: ЗАТ Сентіна, Литва.

Ренгалін

НОВИЙ
протикашльовий препарат

Лікування сухого та вологого кашлю з 1-го дня терапії з протизапальною дією^{1,3}

- Чинить комбіновану дію: протизапальну, бронхолітичну, протикашльову¹
- Ренгалін має протизапальний ефект, в порівнянні з фенспіридом зменшує вираженість денного кашлю в 2,5 рази²
- Ренгалін сприяє нормалізації аускультативної картини гострого бронхіту у 50% пацієнтів уже на 4-й день²



1. Інструкція для медичного застосування препарату Ренгалін.

2. Игнатова Г.Л. и соавт. «Острый бронхит влияние схемы терапии на течение заболевания» МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ. Пульмонология; 2016; стр. 1-7.

3. Акопов А.Л. и соавт. Ренгалин – новый эффективный и безопасный препарат в лечении кашля. Результаты многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования у больных с ОРВИ. Антибиотики и химиотерапия. 2015; 60 (1-2): 19-26.

Детальна інформація згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Ренгалін.

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

Ренгалін. Р.П. МОЗ України UA/17860/01/01 від 13.01.2020 р. Виробник: ЗАТ «Сантоніка», Литва.

Будь-які відомості щодо побічних реакцій препарату повідомте за телефоном +38 (044) 400-90-78.

М.М. Кочуєва, д.м.н., професор, І.І. Грек, Харківська медична академія післядипломної освіти

Ренгалін — нові можливості ефективної терапії кашлю

Кашель є однією з найчастіших причин звернень пацієнтів будь-якого віку до лікаря первинної ланки медичної допомоги. Існує безліч причин його розвитку: хвороби органів дихання та ЛОР-органів, серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту, куріння, прийом деяких лікарських препаратів. Це виправдано дозволяє вважати кашель мультидисциплінарною проблемою [1].



М.М. Кочуєва

Найчастіше кашель розвивається за гострих респіраторних інфекцій (ГРІ); його причинами в разі ГРІ є підвищення чутливості ірритативних рецепторів і порушення мукоциліарного кліренсу в результаті вірус-опосередкованого запалення, а фізіологічна роль кашлю полягає у відновленні нормальної прохідності дихальних шляхів [1-4]. У перші дні захворювання сухий і непродуктивний кашель потребує активного лікування, адже він може бути болючим, нав'язливим, порушувати денну активність і сон хворого [1, 3, 4].

Лікування кашлю в умовах різних захворювань може та має бути двоспрямованим: етіотропним і патогенетичним. Однак у разі ГРІ, причиною яких зазвичай є віруси, проведення етіотропної терапії ускладнюється через відсутність протівірусних препаратів цілеспрямованої дії, а відхаркувальні, муколітичні та протикашльові препарати є більшою мірою симптоматичними засобами. Сучасні підходи до лікування кашлю спрямовані на поліпшення дренажної функції бронхів і відновлення адекватного мукоциліарного кліренсу [3, 5].

Завдання лікаря полягає в обранні лікарського препарату залежно від клінічної ситуації: на користь терапії, що підвищує ефективність кашлю або уникає й усуває його [1]. Крім того, необхідно враховувати той факт, що **ключовим фактором патогенезу кашлю при ГРВІ є запальна реакція дихальних шляхів**. З огляду на те, що кашель є захисним рефлексом, він може зумовлювати виражений дискомфорт і негативно впливати на якість життя пацієнта. За наявності сухого болісного кашлю застосовують протикашльові препарати центральної та периферичної дії, котрі покращують самопочуття та зменшують ризик появи ускладнень кашлю [1, 3, 4, 6, 7]. Проте тривалість застосування препаратів цих груп обмежується 3-4 днями. За цей час кашель зазвичай трансформується у вологий; з'являється потреба в додатковому призначенні препаратів, які поліпшують еластичність мокротиння, полегшують його відходження з метою запобігання застою секрету в дихальних шляхах, а також його інфікуванню. Для подальшої терапії необхідна зміна препарату на лікарський засіб із прокашльовою активністю.

Вирішенням такої проблеми може стати застосування препарату з комбінованою дією, що має поєднаний вплив і на сухий, і на вологий кашель. З огляду на «управління кашлем» велими цікавим є застосування такого нового комбінованого лікарського препарату, як Ренгалін, створеного на основі антибіотиків (АТ) до медіаторів запалення (брадикініну та гістаміну) й АТ до морфіну. Ренгалін реалізує свої ефекти за рахунок модифікації ліганд-рецепторної взаємодії ендогенних регуляторів із відповідними рецепторами.

Так, АТ до брадикініну впливають на запальний процес і формування кашльового рефлексу шляхом пригнічення синтезу та вивільнення брадикініну й розслаблення непосмугованої мускулатури органів дихання, а також сприяють зниженню болювого ефекту. АТ до гістаміну впливають на гістамін-залежну активацію гістамінових рецепторів 1 типу, зменшують судинну проникність, гіперпродукцію слизу та знижують набряк слизової оболонки, завдяки чому Ренгалін реалізує протикашльову, проти-запальну, протинабрякову й бронхолітичну дію. За рахунок моделювальної дії на реакції ліганд-рецепторної взаємодії ендогенних опіатів з опіатними рецепторами Ренгалін вибірково зменшує збудливість кашльового центру в довгастому мозку та знижує поріг збудження ірритативних рецепторів дихальних шляхів, а отже, чинить пригнічувальну дію на болювий центр і периферичну болюву імпульсацію, забезпечуючи знеболювальний ефект [10, 12].

Окрім протикашльової, проти-запальної та бронхолітичної дії, препарат проявляє протинабрякову, антиалергічну й анальгезувальну активність. Комбінація трьох компонентів Ренгаліну забезпечує терапевтичну активність за рахунок впливу на центральні та периферичні патогенетичні ланки кашльового рефлексу. Одночасна дія компонентів препарату спричиняє посилення протикашльового ефекту. Препарат не має безпосередніх відхаркувальних

і муколітичних ефектів, але за рахунок бронхолітичної та протинабрякової дії полегшує відходження мокротиння. Отже, Ренгалін, впливаючи на різні патогенетичні ланки кашльового рефлексу, може використовуватися при лікуванні як сухого (непродуктивного), так і вологого (продуктивного) кашлю. **Ренгалін чинить регулювальний вплив на центральні та периферичні ланки кашльового рефлексу завдяки комплексній дії: протикашльовій, проти-запальній, бронхолітичній** [9, 12-14].

Ренгалін показаний при гострих і хронічних захворюваннях дихальних шляхів, які супроводжуються кашлем і бронхоспазмом; при продуктивному й непродуктивному кашлі за ГРВІ та грипу, гострого фарингіту, ларинготрахеїту, гострого обструктивного ларингіту, хронічного бронхіту й за інших інфекційно-запальних і алергічних захворювань верхніх і нижніх дихальних шляхів. Механізм дії Ренгаліну й ефективність як препарату загалом, так і його компонентів вивчені та доведені в клінічних і доклінічних дослідженнях. У рамках останніх проводилося вивчення гострої та хронічної токсичності, алергізувальних властивостей, цитогенетичних ефектів, репродуктивної токсичності (в т. ч. ембріотоксичної й тератогенної дії). За результатами випробувань у Ренгаліну не було виявлено жодної із зазначених видів токсичності [13, 15, 16-18].

Клінічна ефективність Ренгаліну вивчалася в багаточисельних рандомізованих дослідженнях за участю понад 550 пацієнтів, під час яких виявлено, що вираженість його протикашльової активності є зіставною, а в деяких випадках перевищує потенціал використання амброксолу, фенспіриду, комбінації бутамірату та гвайфенезину, а також бутамірату цитрату [19-22].

У рамках Програми з вивчення перебігу гострого бронхіту в дорослих залежно від схем терапії, де передбачався прийом Ренгаліну чи фенспіриду, відзначено, що комбінація протикашльової, проти-запальної та бронхолітичної дії Ренгаліну мала низку переваг порівняно з проти-запальною дією фенспіриду [21]. У дослідженні брали участь 54 пацієнти з гострим бронхітом, яких було розподілено на 2 групи: 26 осіб склали групу Ренгаліну, 28 – фенспіриду.

Ренгалін застосовувався за такою схемою: в перші 3 доби по 2 таблетки на прийом 3 р/добу, на 4-7-му добу – по 1 таблетці 3 р/добу. Фенспірид призначався в перші 3 доби по 1 таблетці (80 мг) 3 р/добу, на 4-7-му добу – по 1 таблетці 2 р/добу. Тривалість терапії становила 7 діб. Проведене дослідження продемонструвало, що терапевтична дія Ренгаліну проявляється повніше, розпочинається в більш ранні терміни та зростає в процесі лікування. Вже на другому візиті (4-й день терапії) було виявлено статистично значуще переважання клінічної ефективності Ренгаліну, а на третьому візиті (7-й день терапії) середні значення основних показників у порівнюваних групах розрізнялися в ≥ 2 рази. Так, середнє значення сумарного клінічного індексу в групі Ренгаліну на другому візиті знизилося в 1,7 рази порівняно з вихідним значенням, а до третього візиту відрізнялося в 2,2 рази від такого на другому візиті. У 2-й групі зменшення цього показника з кожним візитом відбувалося повільнішими темпами та без посилення ефекту в процесі лікування (коефіцієнт зниження щоразу дорівнював 1,3). Відмінності у вираженості терапевтичної дії виявилися статистично значущими протягом усього лікування ($p < 0,001$). Загалом частка пацієнтів, які видужали повністю чи мали незначні залишкові прояви кашлю (≤ 2 балів), склала 96% у групі Ренгаліну проти 39% пацієнтів у групі фенспіриду.

Отримані результати клінічної ефективності Ренгаліну підтверджувалися динамікою аускультативних даних. Починаючи з другого візиту, аускультативна картина, притаманна гострому бронхіту, залишалася лише в 50% пацієнтів групи Ренгаліну, тоді як у групі фенспіриду таких пацієнтів було 86%. До третього візиту динаміка стала ще переконливішою: жорстке дихання зберігалася лише в 15% пацієнтів групи Ренгаліну проти 61% хворих групи фенспіриду ($p < 0,01$) (рис. 1).

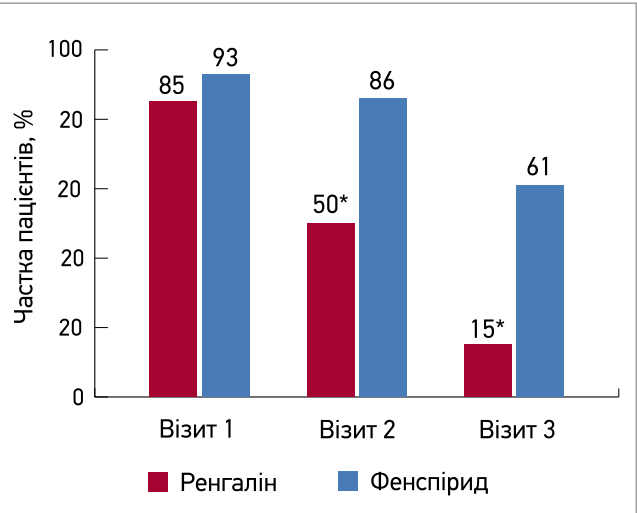


Рис. 1. Динаміка аускультативних змін у досліджуваних групах
Примітка: міжгрупові відмінності значущі ($p < 0,01$).

При оцінці тривалості та вираженості денного кашлю на тлі прийому Ренгаліну й фенспіриду було виявлено статистично значущі відмінності між групами ($p < 0,001$).

Загалом частка пацієнтів, які видужали повністю чи мали незначні залишкові прояви кашлю (≤ 2 балів), склала 96% у групі Ренгаліну проти 39% хворих у групі фенспіриду (рис. 2).

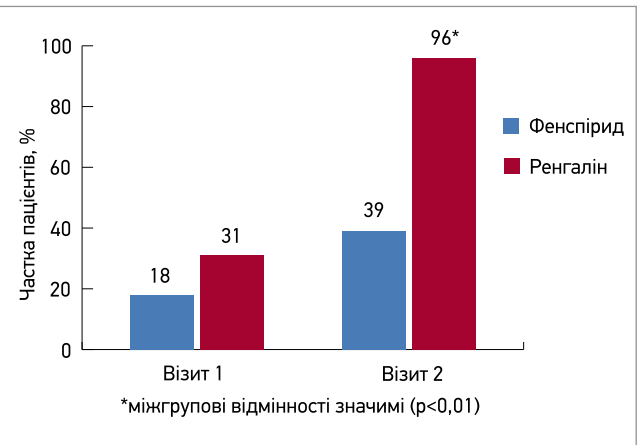


Рис. 2. Вплив Ренгаліну та фенспіриду на частоту денного кашлю
* міжгрупові відмінності значимі ($p < 0,01$)

! **Клінічна ефективність Ренгаліну щодо купірування денного кашлю через 7 діб терапії була приблизно у 2,5 рази вищою порівняно з фенспіридом.**

Середня тривалість нічного кашлю в групі Ренгаліну становила $1,72 \pm 0,13$ дня, а в групі фенспіриду – $1,91 \pm 0,14$ дня ($p > 0,2$). Водночас при зіставній тривалості нічного кашлю Ренгалін сприяв істотнішому зниженню його вираженості, що має важливе значення для забезпечення повноцінного сну пацієнтів із гострим бронхітом.

! **Отже, Ренгалін можна порівняти з фенспіридом за впливом на тривалість нічного кашлю при досягненні меншої його вираженості.**

Маючи високий рівень безпеки, Ренгалін добре переносився й поєднувався з іншими симптоматичними засобами, а також сприяв мінімізації лікарського навантаження

Продовження на стор. 22.

М.М. Кочуєва, д.м.н., професор, І.І. Грек, Харківська медична академія післядипломної освіти

Ренгалін — нові можливості ефективної терапії кашлю

Продовження. Початок на стор. 21.

на організм пацієнта та зменшенню вартості лікування за рахунок зниження потреби в жарознижувальних препаратах. Отримані дані свідчать про наявність у Ренгаліну комбінованої дії, що дає змогу застосовувати його як при сухому, так і при вологому кашлі без ризику ускладнень і необхідності заміни препарату в процесі перебігу захворювання. Ця властивість є значною перевагою та дає змогу рекомендувати Ренгалін до широкого застосування в клінічній практиці, в т. ч. у випадках, які потребують додаткового контролю, наприклад, у разі мінливого характеру кашлю чи переходу кашлю в затяжний із можливим ризиком виникнення ускладнень.

В іншому багатоцентровому рандомізованому клінічному дослідженні була проведена оцінка ефективності та безпеки Ренгаліну в лікуванні сухого/непродуктивного кашлю, спричиненого ГРІ (фарингіт, ларингіт, ларинготрахеїт, трахеїт, трахеобронхіт, бронхіт), порівняно з комплексним кодеїновмісним препаратом. У ньому взяли участь 143 дорослі пацієнти, котрих розподілили на прийом Ренгаліну (n=73) та групи кодеїновмісного препарату (n=70). Лікарські засоби призначали за такими схемами: Ренгалін – по 2 таблетки 3 р/день у перші 3 дні, 1 таблетка 3 р/день у подальші 4 дні; кодеїновмісний препарат – по 1 таблетці 3 р/день протягом 7 днів.

Ефект Ренгаліну проявлявся вираженням і швидким зниженням інтенсивності кашлю вже з першої доби лікування, що пов'язують із його впливом на регуляцію рефлекторних і запальних механізмів.

Терміни повного купірування кашлю (денного та нічного) в разі прийому Ренгаліну становили 7,2 доби, кодеїновмісного препарату – 7,1 доби, при цьому частка пацієнтів із відсутністю кашлю в нічний час на завершення курсу лікування становила 92 та 98% відповідно (рис. 3).

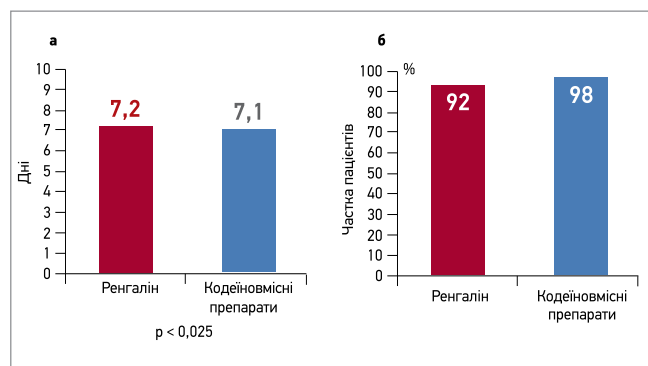


Рис. 3. Загальна тривалість кашлю при прийомі Ренгаліну й кодеїновмісних препаратів (а) та частка пацієнтів із відсутністю кашлю в нічний час до закінчення курсу лікування (б)

Усі пацієнти групи Ренгаліну завершили участь у дослідженні з одужанням або значним поліпшенням, при цьому в жодного хворого не було зареєстровано вторинних бактеріальних ускладнень [20]. Отримані результати свідчать про те, що Ренгалін є ефективним препаратом у лікуванні пацієнтів із кашлем, зумовленим гострими інфекційно-запальними захворюваннями органів дихання; його центральна протикашльова активність зіставна з ефективністю кодеїновмісних препаратів.

Виражені антитусивні властивості Ренгаліну при частоту сухому денному та нічному кашлі були підтверджені даними ще одного багатоцентрового рандомізованого клінічного дослідження, в якому порівнювали його ефективність із протикашльовим препаратом центральної дії на основі бутамірату цитрату. До випробування залучили пацієнтів із сухим/непродуктивним (частим і болючим) кашлем, який порушував денну активність та/або нічний сон (тяжкість кашлю >4 бали). Антитусивний ефект Ренгаліну при частоту сухому денному та нічному кашлі розвивався швидко й був зіставним із бутамірату цитратом.

Дослідники також відзначили, що Ренгалін запобігав вираженому утворенню в'язкого мокротиння, сприяв швидкому переходу сухого кашлю в «залишкове» покашлювання й одужання пацієнтів. Застосування Ренгаліну протягом 3 днів істотно зменшувало відсоток хворих, які потребували призначення муколітичної терапії на подальших стадіях ГРІ [19].

Цікавими є результати дослідження порівняльної ефективності Ренгаліну в терапії інфекційного та постінфекційного кашлю при ГРІ в дорослих. Пацієнтів із непродуктивним/малопродуктивним кашлем розподілили на прийом препарату Ренгалін і комбінації бутамірат + гвайфенезин.

Здебільшого участники розпочинали лікування кашлю на 7-8-й день від початку ГРІ.

У групі Ренгаліну помітна динаміка зменшення кашлю реєструвалася вже на 2-му візиті, натомість у пацієнтів, які отримували комбінацію бутамірат + гвайфенезин, аналогічні показники були досягнуті тільки до 3-го візиту. Зменшення вираженості нічного кашлю та тривалості нападів загалом на 3-му візиті у хворих, які отримували Ренгалін, виявилось на 30-50% більш значущим ($p > 0,05$) (рис. 4). **80% пацієнтів із постінфекційним кашлем, які приймали Ренгалін протягом 7 днів, не потребували подальшого лікування.**

Відомо, що зміна характеру кашлю в бік продуктивного на тлі одужання після ГРІ може відображати як позитивну динаміку, так і, навпаки, свідчити про приєднання бактеріальної інфекції. У групі Ренгаліну не було відзначено жодного випадку посилення кашлю, підвищення температури тіла або інших симптомів, властивих бактеріальним ускладненням (рис. 5).

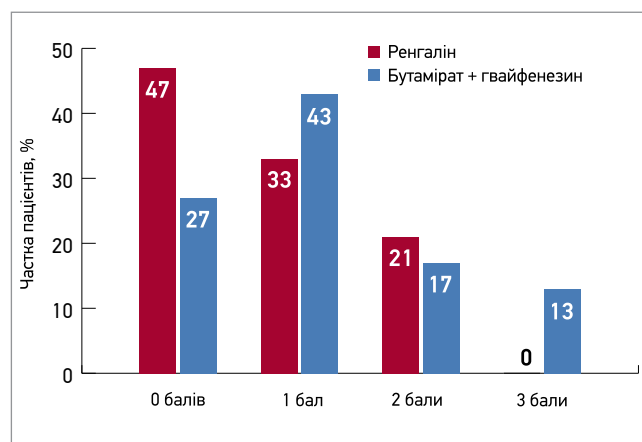
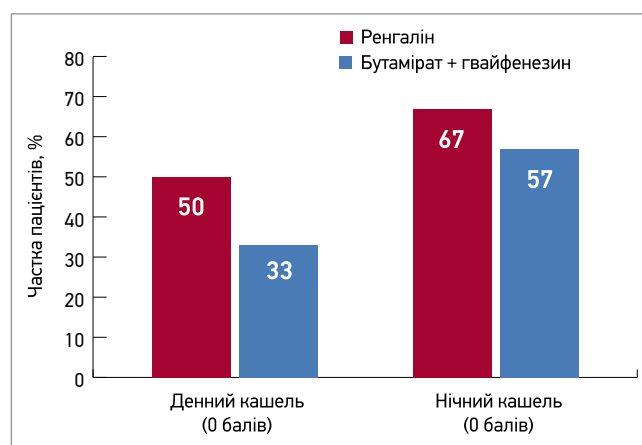


Рис. 4. Зменшення вираженості кашлю під впливом лікування Ренгаліном і комбінацією бутамірат + гвайфенезин

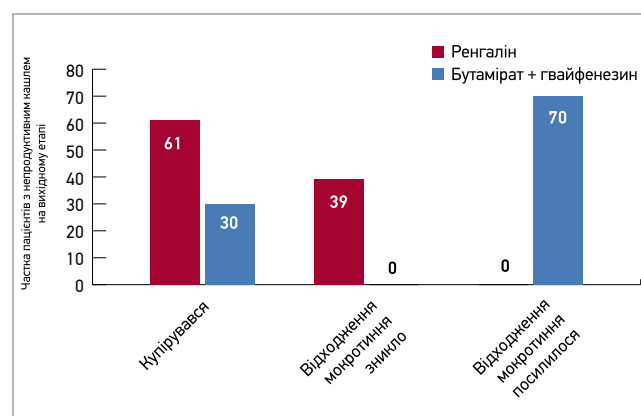
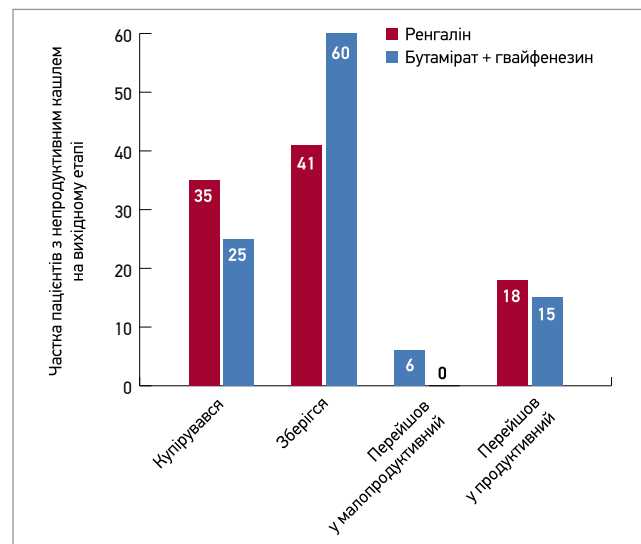


Рис. 5. Зміна характеру кашлю під впливом лікування Ренгаліном і комбінацією бутамірат + гвайфенезин

У 67% пацієнтів із групи лікування комбінацією бутамірат + гвайфенезин, у яких з'явилося мокротиння, незважаючи на зменшення вираженості кашлю, було зареєстровано підвищення температури тіла, що потребувало подальшого застосування антибактеріальної терапії.

Лікування ГРІ було би неповним без застосування препаратів із протівірусною активністю. Одним із них є комплексний лікарський засіб імуномодулюючої дії Ергоферон, до складу якого входять високорозбавлені розчини АТ до інтерферону гамма, CD4 і гістаміну. Ергоферон має протівірусний механізм дії, забезпечуючи посилений протівірусний, протизапальний й антигістамінний ефекти. Спектр дії препарату Ергоферон поширюється на основні респіраторні вірусні збудники, включно з вірусом грипу, й у тому числі на мікст-інфекції.

Висновки

Комбінований склад препарату дає змогу застосовувати його як при сухому, так і при малопродуктивному вологому кашлі за ГРІ, а його клінічна ефективність зумовлена впливом компонентів на різні патогенетичні механізми кашлю. Слід зазначити, що за наявності кодеїноподібної дії Ренгалін позбавлений ризику розвитку побічних ефектів, характерних для протикашльових препаратів центральної дії; він не зумовлює пригнічення дихання, лікарської залежності, не має наркотичної та снодійної дій [13]. За однакової ефективності щодо непродуктивного та продуктивного кашлю **Ренгалін сприяє переходу частого сухого кашлю в «залишковий» без порушення евакуації мокротиння навіть у комбінації з муколітиками** [19].

Ренгалін робить комфортною терапію кашлю за ГРІ й для лікаря, позбавляючи його від необхідності підбору та заміни препарату залежно від типу кашлю та фази захворювання, а також для пацієнта, прискорюючи одужання, знижуючи ризик ускладнень, підвищуючи прихильність до терапії. Препарат реалізує свою дію за рахунок модифікувального виборчого впливу на свої мішені – гнучко регулює активність кашльового центру, контролює запалення в респіраторному тракті та чинить комплексну протизапальну, бронхолітичну, протинабрякову й аналгетичну дію. Одночасна дія його компонентів на різні патогенетичні механізми кашльового синдрому ефективна в лікуванні як сухого, так і вологого кашлю, що в сукупності з високою безпекою дає змогу рекомендувати препарат до широкого застосування в клінічній практиці. Ренгалін рекомендується застосовувати по 1-2 таблетки 3 р/добу до одужання. Залежно від тяжкості стану в перші 3 дні частота прийому може бути збільшена до 4-6 р/добу.

Список літератури знаходиться в редакції.

В.С. Андрух, лікар-педіатр, Міська дитяча лікарня, м. Долина, Івано-Франківська область

Збережемо антибіотики для подальших поколінь

Проблема антибіотикорезистентності (АБР) – у центрі уваги Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ). АБР розглядається розвиненими країнами як загроза національній безпеці, у зв'язку з чим на всіх рівнях слід робити кроки, спрямовані на зменшення впливу й обмеження поширення АБР. Особливо важливою є роль медичних працівників у збереженні потенціалу антибіотиків (АБ). В Україні питання АБР є ще актуальнішим через вільний доступ широких верств населення до протимікробних препаратів, їх невмотивоване широке застосування в агропромисловому секторі та ветеринарії, не завжди раціональне використання в повсякденній практиці.



В.С. Андрух

У рамках реалізації Глобальної кампанії «Антибіотики: використовуйте обережно» ми поставили собі за мету ознайомити медичну спільноту зі станом проблеми антибіотикотерапії та пов'язаної з нею АБР. Проблема стійкості збудників інфекцій до протимікробних препаратів набула в сучасному світі такого важливого значення, що розглядається розвиненими країнами як загроза національній безпеці. Це явище не є новим, адже ще у 2001 р. ВООЗ оприлюднено «Глобальну стратегію зі стимулювання стійкості до протимікробних препаратів», спрямовану на забезпечення гарантій ефективності таких життєво важливих препаратів, як АБ (не лише для нинішнього, а й для подальших поколінь). У ВООЗ наголошують, що проблема насамперед пов'язана з постійним поширенням АБР мікроорганізмів, а також попереджають, що це явище матиме ще небезпечніші масштаби. За прогнозами, до 2050 р. від успішно контрольованих раніше інфекцій помиримуть майже 10 млн людей на рік, тобто в 14 разів більше, ніж сьогодні. Подальшим рішенням ВООЗ стало оголошення 2014 р. роком боротьби з АБР із таким гаслом: «Якщо сьогодні не вжити заходів, завтра нічим буде лікувати». У вересні 2016 р. ВООЗ на 71-й сесії Генеральної асамблеї ООН закликала уряди всіх країн розробити план боротьби з поширенням стійкості мікроорганізмів до АБ, а з 14 по 20 листопада 2016 р. весь світ відзначив другий щорічний Глобальний тиждень правильного використання АБ, де особлива увага приділялася саме ролі медичних працівників.

Європейське регіональне бюро ВООЗ рекомендує працівникам охорони здоров'я допомогти запобігти поширенню АБР, дотримуючись 5 ключових рекомендацій:

- чисті руки не поширюють інфекції: перед будь-якими маніпуляціями переконайтеся, що ваші руки, інструменти тощо є чистими;
- призначати АБ відповідно до чинних рекомендацій доказової медицини та лише в тому разі, якщо вони дійсно необхідні;
- за можливості слід провести тест для визначення чутливості до АБ;
- звертати увагу пацієнта на дозування АБ і тривалість лікування;
- слідкувати, щоби хворі були вакциновані відповідно до актуального

календаря щеплень й інших захворювань (грип, пневмонія).

Складовою профілактики інфекцій є інформування пацієнтів щодо того, як правильно слід приймати АБ, а також про те, якою є небезпека від їх неправильного використання, крім того, про щеплення, миття рук, безпечний секс, необхідність прикривати ніс і рот під час чхання. Водночас у медичних установах мають бути наявні «мікробіологічні паспорти» на рівні пацієнта, відділення, установи, території обслуговування та суміжних територій; це допоможе визначитися з ідентифікацією мікробного осередку та призначити АБ, що відповідав би чутливості циркулювальних мікроорганізмів до нього. Через стійкість бактерій до АБ ускладнюється боротьба з внутрішньолікарняними інфекціями. У доповіді ВООЗ «Глобальний тягар ендемічних інфекцій, пов'язаних із наданням медико-санітарної допомоги» зазначено, що в Європі інфекції, набуті в закладах охорони здоров'я, стають причиною додаткових 16 млн днів, проведених у лікарні, а щорічні фінансові втрати оцінюються приблизно в 7 млрд євро. Слід також знати про те, що розвиток стійкості до АБ прискорюється не лише через їх неправильне та надмірне використання, а також через прогалини в організації заходів із профілактики та контролю. Свою роль мають відіграти клінічні фармакологи й епідеміологи, місія котрих (на підставі клініко-епідеміологічного аудиту) професійно реагувати на повідомлення медичних працівників про виявлені випадки інфекційних хвороб, зумовлені стійкими до АБ мікроорганізмами. Основними факторами появи інфекційних процесів у стаціонарних відділеннях є переповнення пацієнтами, тривале (й часто необґрунтоване) перебування на лікарняному ліжку, тривале перебування зондів, катетерів та інших інвазивних медичних засобів, неадекватне застосування АБ.

Саме тому важливими є:

- ретельне дотримання заходів асептики/антисептики;
- обмежене застосування діагностичних засобів без їх належної обробки та стерилізації;
- обмежене застосування медичних і побутових засобів (електровідсмоктувачі, лицьові маски, засоби особистої гігієни тощо) без їх належної обробки та стерилізації;

➤ запровадження стандартних операційних процедур із зазначенням функціональних обов'язків персоналу та налагодження системи контролю якості за їх виконанням;

➤ раціональне використання АБ із запровадженням комплексної програми контролю/нагляду за їх застосуванням. Окрім загальних проблем, характерних при застосуванні АБ у будь-якій із країн світу, Україна має власні специфічні особливості: різний рівень кваліфікації лікарів, через що спостерігається не завжди раціональне застосування АБ (призначення при вірусних інфекціях, «профілактичне» призначення, неправильне обрання АБ і його режиму застосування, неправильне зберігання препарату, недотримання ефективних доз, курсу лікування тощо; низький рівень клінічної мікробіології, що не дає змоги встановити точну етіологію інфекційного процесу та якісно визначити чутливість інфекційного агента до АБ; відсутність самокритики при інтерпретації результатів досліджень. Яскравим прикладом слугує дослідження калу на «дисбактеріоз», після чого «пацієнту слід обов'язково призначити пробіотик». Основними заходами боротьби з АБР мікроорганізмів у світі визнано раціональне використання АБ, що сприятиме сповільненню темпів зростання резистентності, а також впровадження інфекційного контролю для запобігання поширенню антибіотикостійких мікроорганізмів.

Цікавими є механізми розвитку АБР; передача цієї генетичної інформації може здійснюватися за допомогою плазмід – невеликих дволанцюгових кільцеподібних молекул ДНК, що існують у бактеріальній клітині окремо від геномних хромосом і здатні до реплікації. Плазміди зазвичай успадковуються під час ділення бактеріальної клітини та можуть захоплюватися бактеріями із зовнішнього середовища; вони виконують багато захисних для бактерії функцій: передають генетичний матеріал і відповідають за синтез білків, летальних для інших бактерій; здійснюють синтез ентеротоксинів та антигенів, що забезпечують адгезію бактерій до клітин організму людини; забезпечують стійкість бактерії до важких металів, ультрафіолетового опромінення, АБ; відповідають за розщеплення камфори, ксиліту, салицилатів. Стійкість до конкретного

АБ визначають т. зв. R-плазміди (від англ. resistance – опір). Механізм інактивації АБ, що передається плазмідною, пов'язаний із дією на них специфічних ферментів бактеріальної клітини. У 1940 р. Г. Абрахам і Е. Чайн виявили фермент пеніциліназу, котрий руйнував пеніцилін; це був один із перших механізмів захисту, що мали мікроби в доантибіотичну еру. Найбільш високоспецифічною вважають інактивацію протимікробних засобів ферментами, що продукуються грам-позитивними та грам-негативними бактеріями. Прикладом цього механізму розвитку АБР є руйнування пеніциліну чи цефалоспоринів В-лактамазами, аміноглікозидів – групою «модифікувальних» екзимів. Навіть, здавалося би, непереборуваний захист карбапенемів починає здаватися під впливом раніше невідомих метало-β-лактамаз. Описані два механізми набутої стійкості до макролідів: модифікація мішені для дії АБ (MLSB-фенотип) і активне виведення АБ з бактеріальної клітини (М-фенотип). У першому випадку клінічно неефективними стають не лише всі макроліди, а й лінкозаміди та стрептограміни, в другому – тільки 14-та 15-членні макроліти (джозаміцин, мідекаміцин, роваміцин). Є й інші механізми АБР – модифікація мішеней АБ, зниження концентрації АБ унаслідок зниження проникності бактеріальної стінки, а також під впливом бактеріальних ефлюксних насосів, які є менш специфічними.

Існують декілька способів подолати АБР завдяки сполукам, які інактивують β-лактамази. Найефективнішими вважають комбіновані β-лактамі АБ з різними інгібіторами β-лактамаз, серед яких широке клінічне застосування мають клавуланова кислота, сульбактам, тазобактам і новітні інгібітори – релобактам й авібактам. Ці речовини, що містяться в складі антибактеріальних препаратів, дають змогу розширити можливості антибіотикотерапії. У педіатричній практиці АБР розвивається частіше, ніж у дорослій популяції; однією з основних причин формування такої стійкості вважають нераціональне застосування АБ, зокрема при гострих респіраторних вірусних інфекціях. У 15-40% випадків загострення хронічного тонзиліту теж не потребує терапії АБ; їх застосування при

Продовження на стор. 24.

В.С. Андрух, лікар-педіатр, Міська дитяча лікарня, м. Долина, Івано-Франківська область

Збережемо антибіотики для подальших поколінь

Продовження. Початок на стор. 23.

бронхітах, бронхіолітах не лише не показано, а й може зумовити різні патологічні стани. Працюючи в стані постійного психологічного тиску з боку медичних адміністрацій, педіатри часто віддають перевагу «перестраховальній тактиці», тобто використовують антибактеріальну терапію там, де її можна уникнути. Крім того, в дітей проблематично взяти матеріал для визначення чутливості, через що АБ призначаються емпірично, що не завжди є раціональним. Часто лікарі не дотримуються призначення оптимальної дози препарату, частоти прийому, правил розведення, дотримання правил зберігання. Отже, до обрання АБ і його застосування в дітей необхідно підходити дуже скрупульозно, враховуючи багато факторів, а також використовувати різні форми та методи антибіотикотерапії. Зокрема, при бактеріальних пневмоніях, інфекціях кісток і суглобів, абсцесах глибоких тканин, флегмоні, пієлонефриті з'являється потреба вводити протимікробні препарати парентерально, щоби пригнітити розмноження збудника та (за можливості) знизити рівень ушкодження тканин. Однак існують лікарські препарати, що чудово абсорбуються зі шлунково-кишкового тракту, забезпечуючи майже такі самі концентрації в тканинах, що й після парентерального введення ідентичної дози. Саме тому після парентеральної терапії при тяжких інфекціях можливий перехід на пероральні АБ (ступеневий метод) із метою досягнення необхідної для вилікування концентрації медикаменту в тканинах. Після такого переходу слід зберігати режим прийому препарату та контролювати стан здоров'я дитини. Якщо є сумніви, що стан здоров'я дитини не поліпшується, необхідно виміряти рівні СРП або прокальцитоніну, щоби впевнитися, що препарат і його доза підібрані правильно. Крім того, в педіатричній практиці можна використати деескалаційний принцип застосування АБ, суть якого полягає в призначенні АБ широкого спектра дії до одержання результату антибіотикограми. Подальше застосування АБ здійснюють за цими результатами. Рідше може спостерігатися відтерміноване застосування АБ, коли його не призначають при первинному огляді дитини, але можуть призначити під час подальших оглядів за відсутності позитивної динаміки захворювання чи при підвищених гострофазових показниках.

У разі появи нового захворювання слід застосовувати інший АБ (відмінний від того, що використовувався раніше), навіть якщо він був високо-ефективним; його повторно можна застосовувати не раніше ніж через 3-5 міс. Така концепція застосування АБ має назву «пацієнт-специфічна ротація АБ».

Загалом лікар у разі призначення АБ має відповісти на такі запитання:

- чи є клінічні показання для призначення АБ;
- чи взято матеріал для бактеріологічного посіву;
- який найімовірніший інфекційний збудник захворювання;
- чи є необхідність у комбінації антибактеріальних препаратів;
- які особливості пацієнта необхідно враховувати;
- який із доступних АБ є найкращим для конкретного пацієнта, який найдоцільніший шлях його введення, якими є оптимальні дози та кратність введення;
- якими є необхідні методи контролю ефективності та безпеки лікування, чи необхідний моніторинг за час антибіотикотерапії. Нагадаємо, що призначення сучасних АБ не потребує паралельного призначення препаратів «прикриття» (пробіотиків, антигістамінних засобів тощо).

Водночас ми не можемо оминати теми поширеного використання АБ при коронавірусній хворобі. Вважається, що безпідставне призначення АБ – це одна з найрозповсюдженіших помилок лікарів. Хтось призначає АБ «для профілактики ускладнень», хтось – для лікування т. зв. ковідної пневмонії. Проте при типових двобічних полісегментарних змінах на рентгенограмі чи томограмі АБ не потрібні! Вони не є ефективними та мають призначатися лише в разі приєднання бактеріальної інфекції (бактеріальна пневмонія, сепсис). Підозра на приєднання бактеріальної інфекції підтверджується просто: якщо в загальному аналізі крові спостерігається лейкоцитоз зі зсувом формули вліво та паличкоядерних форм >10% або якщо підвищується рівень прокальцитоніну. Якщо факт бактеріальної інфекції підтверджено, за легкого перебігу хвороби доцільно призначити захищені пеніциліни та/або макроліди чи цефалоспорини другого покоління; за середнього чи середньотяжкого перебігу – захищені пеніциліни, цефалоспорини другого-третього покоління чи респіраторні фторхінолони; за тяжкого перебігу – цефалоспорини третього покоління, захищені цефалоспорини (часто в комбінації з фторхінолонами). Отже, «неможливо вирішити проблему, якщо люди не знають про її існування». Протимікробні препарати врятували мільйони життів, але сьогодні ці ліки втрачають свою ефективність унаслідок резистентності бактерій до їхньої дії. Під АБР розуміють природну властивість мікроорганізмів генетично еволюціонувати, набуваючи стійкості до дії АБ, а також те, що при широкому використанні протимікробних засобів АБР зростатиме. Однак основна причина – невинуватено часте та недоцільне їх застосування. Саме тому завдання медичних працівників – уже сьогодні вживати відповідних заходів, аби мати змогу боротися з інфекційними хворобами в майбутньому.

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

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

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
 - надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
 - надіслати адресу доставки в зручний для Вас спосіб: тел./факс відділу передплати: **+380 (44) 364-40-28**; поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України», вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123, електронною поштою: **podpiska@health-ua.com**
- «Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»
Нове в медицині та медичній практиці
Передплатний індекс – **35272**
Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік
Вартість редакційної передплати:
- на 1 місяць – 150 грн
 - на 3 місяці – 450 грн
 - на 6 місяців – 900 грн
 - на 12 місяців – 1800 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.
e-mail: **podpiska@health-ua.com**
ЄДРПОУ 38419790, UA633510050000026004629765000
АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»
Передплатний індекс – **89326**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»
Передплатний індекс – **37639**
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 630 грн, на півріччя – 315 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»
Передплатний індекс – **37635**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»
Передплатний індекс – **37633**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»
Передплатний індекс – **37634**
Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 525 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пulьмонологія, алергологія, риноларингологія»
Передплатний індекс – **37631**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»
Передплатний індекс – **37638**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія, інтенсивна терапія»
Передплатний індекс – **49561**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»
Передплатний індекс – **37632**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»
Передплатний індекс – **86683**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.
Тел./факс відділу передплати **+380(44) 364-40-28**;
e-mail: **podpiska@health-ua.com**
ЄДРПОУ 38419785, UA253510050000026007628853200
в АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

НАША АДРЕСА:

«Видавничий дім «Здоров'я України»,
04123, м. Київ,
вул. Світлицького, 35
Телефон відділу передплати
+38(044) 364-40-28,
e-mail: **podpiska@health-ua.com**,
www.health-ua.com

Архів номерів
«Медичної газети
«Здоров'я України»
з 2002 року

ПЕРЕДПЛАТА НА 2021 РІК!



www.health-ua.com

Погляд інфекціоніста й імунолога на гострі респіраторні вірусні інфекції: що змінилося останніми роками?

Під час онлайн-конференції «Консиліум фахівців при коморбідних станах», яка регулярно залучає до участі велику аудиторію лікарів-клініцистів, була представлена спільна доповідь завідувача кафедри інфекційних хвороб Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, доктора медичних наук, професора Олександра Костянтиновича Дуди, а також професора кафедри фтизіатрії та пульмонології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, доктора медичних наук Сергія Вікторовича Зайкова «Погляд інфекціоніста й імунолога на гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ): що змінилося за останні роки? Міждисциплінарні поради».

Професор О.К. Дуда зауважив, що грип – серйозна загроза для здоров'я, що стосується всіх країн, адже щороку у світі реєструється близько 1 млрд випадків захворювання на грип, 3-5 млн тяжких випадків і 290-650 тис. смертей від асоційованих із грипом порушень дихальної функції. На думку експертів, наступна пандемія грипу, котра неодмінно відбудеться, стане глобальною катастрофою з далекосяжними наслідками. 11 березня 2019 р. Всесвітня організація охорони здоров'я оприлюднила Глобальну стратегію щодо грипу на 2019-2030 рр., покликану захищати жителів усіх країн від цієї загрози. Провідними цілями програми є запобігання сезонному грипу, протидія передачі вірусів від тварин до людини та підготовка до наступної пандемії грипу.

Загалом чинником, який породжує епідемії та пандемії, є мінливість вірусу, через яку також неможливо розробити універсальну вакцину. Існують 3 основні механізми мінливості: антигенний дрейф, антигенний зсув і рекомбінація.

Професор С.В. Зайков повідомив, що кожен епізод респіраторної інфекції збільшує ризик ускладнень і хронізації, а також підвищує витрати на лікування хворих. Серед інших несприятливих наслідків ГРВІ – нераціональна антибіотикотерапія та ризик розвитку антибіотикорезистентності, індукція медикаментозних алергій, формування та прогресування синдрому вторинної імунної недостатності.

Імунна система спрямована на захист організму від бактерій, вірусів, грибів, найпростіших і паразитів, а також від клітин, які несуть ознаки чужорідності (старі, пухлині й інфіковані клітини). Вроджений імунітет є неспецифічним і не формує імунної пам'яті. Натомість набутий імунітет, який формується протягом життя, є антиген-специфічним, підсилюється наступною експозицією та формує імунну пам'ять. При вірусних інфекціях запускається й клітинний імунітет, який полягає в знищенні уражених вірусом клітин, і гуморальний, який передбачає запобігання розмноженню вірусів.

Для лікування ГРВІ та відповідної корекції імунітету застосовуються імуномодулятори, імунокоректори, гомеопатичні та противірусні засоби. Противірусні препарати розподіляються на засоби прямої дії (ремантадин, озелтамівір, занамівір)

і засоби опосередкованої дії (інтерферон та індуктори інтерферону). Основною перевагою препаратів прямої дії є їхня висока ефективність у разі відповідності збудника, а препаратів опосередкованої дії – універсальність.

За легкого перебігу захворювання застосовувати противірусні препарати не обов'язково, але не завжди можна відразу спрогнозувати тяжкість перебігу хвороби та її ускладнення.

У пацієнтів з ознаками вторинної імунної недостатності доцільно використовувати імуномодулятори. Діагностувати вторинну імунну недостатність можна за допомогою клінічного чи лабораторного підходу. Недоліками лабораторного підходу є висока вартість імунологічних обстежень і необхідність кількаденного очікування на результати аналізів. Натомість клінічний підхід – досить простий і здебільшого ґрунтується на даних анамнезу. Насамперед слід поставити пацієнту таке запитання: скільки разів на рік він хворіє на ГРВІ? Вважається, що для дорослого нормальна кількість ГРВІ становить 3-4 р/рік, для дитини – до 6 р/рік.

Серед різних груп імуномодулювальних засобів препаратів варто звернути увагу на препарати природного походження, а також вітаміни. Кверцетин, вітаміни С і D, цинк містяться в сучасних протоколах профілактики та навіть лікування коронавірусної хвороби (COVID-19). Слід зауважити, що COVID-19 і грип мають низку схожих ознак: схильність до епідемічного поширення, високі показники летальності в групах ризику, тропність вірусу (епітелію-, ангіо- та пневмотропність), клінічна картина, характер ускладнень тощо. Критерії диференційної діагностики між цими хворобами наведено в таблиці.

За гострих вірусних інфекцій спостерігається гіперактивація системи мононуклеарних фагоцитів та еозинofilів, що супроводжується вивільненням великої кількості прозапальних цитокінів. Під час обрання імунокорекції необхідно враховувати тип реакції імунної системи й віддавати перевагу препаратам із плеiotропним впливом, здатним діяти й на чинники неспецифічної резистентності, й на клітинну та гуморальну ланки імунітету.

Основними вимогами до імунотропних препаратів є доведені імуномодулювальні властивості, висока ефективність, безпека, відсутність протипоказань, канцерогенних



О.К. Дуда



С.В. Зайков

Таблиця. Клінічні критерії диференційної діагностики грипу та COVID-19		
Ознака	Грип	COVID-19
Інкубаційний період	Кілька годин – 3 дні	2-14 днів
Початок	Найчастіше гострий (із високою лихоманкою)	Може розпочинатися з кашлю й утрудненого дихання
Зовнішній вигляд	Гіперемія обличчя, склерит, набряклість	Блідість, синюшність
Катаральний синдром	Виразений. Сухий надсадний кашель	Найчастіше – біль у грудній клітці під час дихання
Геморагічний синдром	Кровотечі з носа	Мікро- та макротромбози
Втрата смаку та нюху	Відсутня	Часто
Ажитация	Відсутня	Часто
Цитокіновий шторм	Відсутній	Часто
Гемограма	Лімфопенія	Виразеніша лімфопенія
Тяжкий перебіг у вагітних і дітей	Так	Не типовий

властивостей та індукції імунопатологічних реакцій, взаємодії з іншими лікарськими засобами, непарентеральний шлях введення та зручна лікарська форма, економічна доцільність застосування.

Дослідження довели, що кверцетин пригнічує реплікацію вірусу на різних стадіях розвитку захворювання, є універсальним, а не специфічним противірусним засобом, не має серйозних побічних ефектів, здатен гальмувати розмноження вірусів грипу, парогрипу, респіраторно-синцитіального вірусу, адено- та риновірусів. Окрім того, кверцетин притаманна проти-запальна й антиалергічна дія. Протизапальний ефект пов'язаний із пригніченням ліпооксигенази й інгібуванням запальних медіаторів, а антиалергічний – із пригніченням вироблення та вивільнення гістаміну, ймовірно, за рахунок стабілізації мембран опасистих клітин. Дослідження за участю здорових добровольців виявили, що тривале застосування кверцетину зумовлює зменшення днів пропуску роботи через ГРВІ та зниження вираженості клінічної симптоматики останніх.

Інший важливий елемент для нормального функціонування імунної системи – цинк, ефектами котрого є регуляція активності зрілих Т-лімфоцитів периферичної крові та стимуляція їхнього дозрівання, а також участь у синтезі γ-інтерферону. Дефіцит цинку в людини супроводжується зниженням сумарної маси лімфоїдної тканини, загальної кількості лейкоцитів, абсолютної та відносної кількості лімфоцитів, функціонального недостатності останніх.

Кверікс® (Universe Pharm) містить інноваційну форму кверцетину високої біодоступності Кверцефіт™ у поєднанні з цинком. Більшість представників кверцетину характеризуються дуже низькою біодоступністю – на рівні кількох відсотків. Вони не здатні забезпечити досягнення високої концентрації активної речовини в крові, що є необхідною умовою ефективності кверцетину при ГРВІ.

Інноваційною розробкою стала нова рецептура кверцетину, котра базується на системі доставки за технологією мікрокапсулювання, – Кверцефіт™. Нова формула підвищує здатність кверцетину проникати крізь біологічні бар'єри, покращує його біодоступність і посилює біологічну активність. Біодоступність Кверцефіт™ до 20 разів перевищує біодоступність звичайного кверцетину в аналогічній дозі.

Компоненти засобу Кверікс® мають противірусну (перешкоджає з'єднанню мембрани вірусу з мембраною клітини людини при грипі), імуномодулювальну (сприяє ранній продукції інтерферонів, модулює інтерлейкіни, бере участь у дозріванні Т-лімфоцитів, підвищує їхню функціональну активність), протизапальну (пригнічує ліпооксигеназу та запальні медіатори), а також антиоксидантну дію (зменшує утворення вільних радикалів, захищаючи клітини від апоптозу). Такий комплексний вплив дає змогу уникнути поліпрагмазії в схемах лікування пацієнтів із легкими та середньотяжкими формами ГРВІ.

Відповідаючи на запитання, доповідачі зазначили, що імуномодулятори природного походження є перш за все безпечними засобами. Середня тривалість застосування Кверіксу в пацієнтів із ГРВІ становить 5-7 днів. Із метою профілактики ГРВІ цей засіб рекомендовано приймати від 2-4 до 8 тиж. Кверікс® дозволяється призначати дітям від 6 років.

Підготувала Лариса Стрільчук

Кверікс® evidence-based*

науково обґрунтована формула захисту організму^{1,3}

- Потужна комбінація кверцетину з високою біодоступністю та цинку, які посилюють дію один одного²
- Компоненти мають імуномодулюючу дію та підвищують захисні сили організму²
- Сприятливо впливає на роботу дихальної системи організму²
- Активні компоненти знижують сприйнятливості до гострих інфекцій нижніх дихальних шляхів⁴
- Дозволений дітям з 6-ти років²

КВЕРІКС® містить Кверцефіт® - кверцетин з високою біодоступністю. До 20 разів більш біодоступний, ніж «звичайний» кверцетин.^{1,2}

Мається на увазі, що обидва компоненти Кверікс® мають імуномодулюючі та неспецифічні противірусні властивості
*evidence-based formula - науково обґрунтована формула
1. Адаптовано з: <https://doi.org/10.1007/s13318-018-0517-3> 2. Кверікс® Інструкція щодо застосування
3 - по основним діючим речовинам (без допоміжних) 4. Адаптовано з: https://www.who.int/elena/titles/bbc/zinc_pneumonia_children/en/
Реклама добавки дієтичної. Не є лікарським засобом. Для отримання більш детальної інформації про дієтичні добавки дивіться інструкцію щодо застосування. Зберігати у недоступному для дітей місці. Зображення капсул і упаковок є схематичним і відрізняється від наявних у продажу. Перед прийомом продукту проконсультуйтеся з лікарем. Виробник: ТОВ «Фарм Райз», Україна, 61110, м. Харків, шосе Салтівське, буд. 106, кв 54. На замовлення: ТОВ «Юніверс Фарм», Україна, 04080, м. Київ, вул. Набережно-Лугова, буд. 29, тел. +38 (044) 224-51-82. Тарифікація згідно тарифів вашого оператора. Адреса потужностей виробництва: 61004, м. Харків, вул. Конева, 21.

Перспективи застосування комбінованого препарату Ріалтріс у терапії пацієнтів з алергічним ринітом різного ступеня тяжкості

30 січня за підтримки Українського товариства лікарів-оториноларингологів, Асоціації алергологів України, Української асоціації сімейної медицини та фармацевтичної компанії «Гленмарк» у форматі онлайн відбувся науковий симпозіум із міжнародною участю «Перспективи застосування комбінованого препарату Ріалтріс у терапії пацієнтів з алергічним ринітом (АР) різного ступеня тяжкості».



На початку заходу заступник генерального директора з медичних питань, доктор Vineet Aggarwal ознайомив слухачів із діяльністю компанії «Гленмарк» та її досягненнями за останні кілька років.

«Гленмарк» входить до 40 провідних фармацевтичних і біотехнологічних компаній світу та представлена в >80 країнах 5 континентів. Слід зауважити, що в різних країнах портфель препаратів компанії представлено різноманітними медикаментозними засобами відповідно до місцевих потреб.

На частку європейського ринку припадає близько 12% прибутків компанії «Гленмарк». У Європі найбільшим попитом користуються препарати, що застосовуються в лікуванні хвороб центральної нервової системи, а також кардіометаболічні засоби. Аналогічне спрямування мають й окремо взяті центрально- та східно-європейський ринки компанії, що включають близько 60 лікарських засобів виробництва «Гленмарк». Провідні сегменти ринку країн СНД – препарати респіраторного, дерматологічного, протиінфекційного, гінекологічного та гастроентерологічного напрямів. На фармацевтичному ринку України компанія «Гленмарк» є однією з компаній, які найшвидше зростають.

«Гленмарк» належать 14 виробничих підприємств, розміщених на 4 континентах, а також власний дослідницький центр, у якому основна увага приділяється дерматології, пульмонології та онкології. Препарат для лікування АР GSP 301 (Ріалтріс) наразі представлений в Австралії та виходить на інші фармацевтичні ринки. Ріалтріс являє собою комбінацію кортикостероїда (КС) й антигістамінного препарату (АГП) у формі інтраназального спрею.

Для компанії «Гленмарк» важливою є корпоративна соціальна відповідальність, тому вона активно сприяє розвитку водних видів спорту, розробляє заходи з мінімізації впливу діяльності компанії на довкілля, бере участь у благодійних програмах покращення здоров'я дітей і збільшення доступності медичної допомоги. Компанією створено мобільний додаток для вагітних і матерів – mMitra, що допомагає контролювати перебіг вагітності та стан здоров'я жінки. Серед інших досягнень – понад 1100 наукових винаходів, 729 отриманих патентів і нагород (індекс стійкості Доу-Джонса за 2018, 2019 та 2020 рр., Pharmexcil Awards 2015 та 2016 рр.).



Під час виступу «Клінічна алергологія: сьогодні та завтра» президент Асоціації алергологів України (м. Київ), доктор медичних наук, професор Сергій Вікторович Зайков зауважив, що алерго-

логічна галузь української медицини продовжує розвиватися: зокрема, при Міністерстві охорони здоров'я України створено відповідну експертну групу, розширилися можливості лабораторної діагностики алергій, збільшилася кількість членів Асоціації алергологів України. Важлива подія в алергології – поява на українському фармацевтичному ринку препарату Ріалтріс – комбінації мометазону фуорату й олопатадину гідрохлориду.

Своєю чергою, проблемами алергології є обмеження можливостей використання класичного поетапного підходу до діагностики та лікування алергопатологій унаслідок карантинних заходів, некоректний маркетинг із боку деяких фармацевтичних компаній і лабораторій, самодіагностика та самолікування, обмежене використання лікарями алергенів для діагностики й лікування, відсутність або потреба в оновленні деяких протоколів лікування алергічних захворювань (АЗ), а також спроби виключити спеціальність «Алергологія» з переліку, інтегрувавши її з іншими спеціальностями.

Загальні стандарти алергодіагностики залишаються без змін, включають клініко-анамнестичний і фізикальний методи, лабораторні та функціонально-інструментальні дослідження, шкірні та провокаційні тести з алергенами. Найскладнішою імунологічною лабораторною методикою є визначення сироваткових імуноглобулінів класу E (IgE), оскільки їхня концентрація в сироватці крові дуже низька. Це є однією з причин посиленої автоматизації лабораторної діагностики: робот-автомат надійніший за лаборанта-віртуоза. Проте кожна лабораторна техніка має свої обмеження, що слід враховувати при інтерпретації даних.

Що стосується лікування, то актуальним залишається персоналізований алгоритм ведення хворих на бронхіальну астму (БА), виданий GINA торік. Своєю чергою, провідні рекомендації щодо АР видає ініціатива ARIA. Оскільки різні класи препаратів різною мірою впливають на симптоматику, доцільним є застосування комбінованої терапії (Ріалтріс), що дає змогу досягти максимального ефекту на тлі мінімальної кількості побічних

явищ. Комбінація інтраназального КС та інтраназального АГП, безсумнівно, має переваги над монотерапією будь-яким із цих агентів. Передумовами для призначення комбінованої терапії є наявність кількох захворювань (наприклад, АР і БА), недостатня ефективність та/або незадовільна безпечність монотерапії, потреба в покращенні прихильності до лікування, зменшення вартості терапії.



Професор кафедри професійних хвороб і клінічної імунології Дніпропетровської медичної академії МОЗ України, доктор медичних наук Євгенія Михайлівна Дитятковська зупинилася на розповсю-

дженості АР у світі та в Україні.

Сьогодні на АЗ страждає до 40% населення планети, на АР – 20-25% усіх дорослих. АЗ називають хворобою цивілізації та чумою третього тисячоліття. Очікується, що зміни клімату невдовзі зумовлять подальше зростання поширеності АЗ. За даними літератури, у структурі алергій переважають алергози дихальних шляхів: АР, БА та їх сполучений перебіг. У зв'язку зі значною поширеністю, вагомим впливом на якість життя, високою вартістю лікування й тісною асоціацією з БА й іншими захворюваннями ЛОР-органів медико-соціальне значення АР складно переоцінити.

В Україні найбільша поширеність АР спостерігається в Дніпропетровській, Харківській і Полтавській областях, найнижча – в Хмельницькій, Сумській, Чернігівській. Лідерами за поширеністю БА є Рівненська, Чернігівська та Дніпропетровська області, найменші показники спостерігаються в Закарпатській, Сумській, Львівській областях. Оскільки українські дані щодо поширеності АР є значно меншими за інформацію закордонних джерел, можна припустити, що в Україні діагностується лише 1 із 20 випадків БА та 1 із 40-60 випадків АР.

За даними шкірних алергопроб, у структурі пилкової гіперчутливості провідне місце має амброзія, до якої сенсibilізовані 64,4% проаналізованих пацієнтів. Потужне значення також мають циклахена (48,8%), соняшник (46,6%), мятлик (43,0%). Найбільша кількість звернень по медичну допомогу щодо АР спостерігається з 2-го по 4-й тиждень серпня. Відповідно до профілю сенсibilізації за тестом ALEX, 99% вітчизняних пацієнтів сенсibilізовані

до харчових алергенів, 97% – до пилкових, 63% – до кліщів домашнього пилу.

Незважаючи на сучасні діагностичні можливості, лише в 10% діагноз АР встановлюється під час першого звернення до лікаря, що спричиняє затримку призначення відповідного лікування. Це має критично важливе значення: оскільки АР і БА тісно пов'язані, адекватне лікування АР зменшує вираженість симптомів БА.

Ведення, а також лікування хворих з АР передбачають навчання пацієнтів, виключення алергенів, імунотерапію та фармакотерапію. Поєднання КС та АГП в одному препараті для інтраназального застосування (Ріалтріс) дає змогу негайно усунути свербіж і нежить, а згодом і закладеність носа.



Заступник керівника Центру алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук

Інна Володимирівна Гогунська у своїй доповіді описала шляхи оптимізації топічної протизапальної терапії АР.

На хронічні АЗ страждає понад 150 млн європейців, у 17 млн з яких діагностується харчова алергія. Алергени рослинного походження можуть потрапляти в організм інгаляційним (пилки, латекс) і харчовим (алергени фруктів, овочів, горіхів і насіння) шляхами. Тваринні алергени також потрапляють до організму інгаляційно (лупа, пух, пір'я, шерсть тварин, кліщі), а також з їжею (морепродукти, яйця, інші продукти тваринного походження). До 80% пацієнтів сенсibilізовані до кількох видів алергенів, у середньому – до трьох. Така полісенсibilізація підвищує ризик розвитку АЗ у майбутньому. Слід також зауважити, що одночасний вплив сезонних і цілорічних алергенів може перевищити симптоматичний поріг пацієнта та спровокувати погіршення стану.

Хоча різним видам риніту (АР, інфекційний риніт, риніт унаслідок гормональних впливів і прийому певних препаратів) притаманна схожа клінічна картина, їх варто диференціювати, оскільки лікування є дуже різним.

У лікуванні АР важливе значення має покращення якості життя – інтегральна характеристика фізичного, психологічного, соціального й емоційного станів пацієнта, що оцінюється на основі його суб'єктивного сприйняття. Як персистуючий (більшою мірою), так й інтермітуючий риніт чинять виражений несприятливий вплив на такі аспекти життя, як працездатність, сон, спортивні навантаження, спілкування з друзями та навіть користування громадським транспортом і виконання домашніх справ.

Перспективи застосування комбінованого препарату Ріалтріс у терапії пацієнтів з алергічним ринітом різного ступеня тяжкості

Продовження. Початок на стор. 26.

на фармакотерапії. За наявності великих поліпів ці розростання видаляють, призначаючи в післяопераційному періоді топічні КС. Загалом інтраназальним КС та інтраназальним АГП властивий найвищий ступінь доказовості. В обранні лікування важливе значення мають персоніфікований підхід і оцінка впливу патологічного стану на носове дихання.

Терапевтичний індекс, створений німецькими фахівцями, передбачає співвідношення оцінки ефективності до оцінки частоти побічних ефектів. За даними порівняння інтраназальних КС, найкращий терапевтичний індекс властивий мометазону фуорату. Інтраназальний спрей Ріалтріс містить мометазон та олопатадин, що дає змогу успішно його застосовувати в пацієнтів з АР.



Професор кафедри клінічної, лабораторної імунології та алергології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук Лілія

Іванівна Романюк привернула увагу слухачів до найважливішої сучасної проблеми – пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19) і важливості лікування АЗ у цей період.

В опублікованому Zhang і співавт. (2020) огляді зі 140 пацієнтів із COVID-19 в Ухані, 58 з яких перебували в тяжкому стані, не було виявлено жодного випадку atopічних захворювань. Отже, постає запитання: чи є БА й АЗ загалом фактором ризику інфікування та тяжкого перебігу COVID-19? Дослідження, проведене в Медичному центрі Університету штату Огайо, виявило, що пацієнти з АЗ характеризувалися меншою смертністю, меншою потребою в реанімації та інтубації, ніж особи без atopічних хвороб.

У власному дослідженні доповідачки проаналізовано дані 354 історій хвороб пацієнтів із COVID-19, які потребували стаціонарного лікування. Із 274 хворих із середньотяжким і тяжким перебігом хвороби 62,8% складали жінки, 37,2% – чоловіки. 47,4% належали до вікової групи 50-69 років, 28,8% – 18-49 років, 23,8% мали вік понад 70 років. Кисневої підтримки потребували близько 55% цих хворих. У структурі супутніх захворювань ішемічна хвороба серця (ІХС) спостерігалася в 36,9%, гіпертонічна хвороба (ГХ) – у 26,3%, ожиріння – в 16,0%, цукровий діабет (ЦД) 2 типу – у 12,4%. Гострих медикаментозних алергій виявлено не було; анамнез медикаментозної алергії мали 3,3% хворих, анамнез АЗ – 0,7%; на БА страждали 0,7% учасників дослідження.

Одним із можливих пояснень незначної поширеності БА й інших АЗ у пацієнтів із COVID-19 є те, що SARS-CoV-2 для проникнення в клітину використовує

рецептори ангіотензинперетворювального ферменту-2 (АПФ-2), а в пацієнтів з АЗ та осіб, які отримують інгаляційні КС, експресія гена АПФ-2 у клітинах дихальних шляхів знижується. Також КС чинять додатковий захист як проти-запальна терапія, зменшуючи прояви цитокінового шторму.

За рекомендаціями GINA й ARIA, пацієнтам із БА й АР слід продовжувати призначену раніше базисну терапію й у період пандемії. Так, для лікування АР переважно застосовуються інтраназальні КС та АГП, комбінація котрих представлена в інноваційному препараті Ріалтріс (мометазон + олопатадин).



Доцент кафедри фізйатрії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, доктор медичних наук **Артемій Євгенович Богомолов** висвітлює перспективи використання Ріалтрісу в терапії АР.

Інтраназальні АГП забезпечують швидке полегшення симптомів, але не перешкоджають розвитку алергічної реакції пізньої фази, котра зумовлює гіперемію слизової оболонки носа. Своєю чергою, інтраназальні КС демонструють сильні протизапальні властивості, діючи за реакції як ранньої, так і пізньої відповіді. Назальний спрей Ріалтріс, розроблений для лікування сезонного АР, містить КС мометазон та АГП олопатадин. Різний механізм дії компонентів Ріалтрісу забезпечує препарат високу ефективність унаслідок адитивної дії складників.

Відповідно до рекомендацій ARIA, комбінація інтраназальних КС та АГП є ефективнішою за монотерапію КС. Причиною призначення комбінованої терапії 75% алергологів і лікарів первинної медичної допомоги називають недостатнє полегшення симптомів.

У дослідженні Р. Patel і співавт. (2019) оцінювалися ефективність і безпека Ріалтрісу за прийому 1 або 2 р/добу в камері зі впливом пилку амброзії. Автори виявили, що на тлі застосування Ріалтрісу достовірно знижується оцінка за шкалами TNSS (назальні симптоми) та TOSS (Total Ocular Symptom Score, очні симптоми). Зменшення вираженості назальних симптомів відбувається вже через 10 хв після користування спреєм Ріалтріс.

Масштабна клінічна програма досліджень Ріалтрісу виявила, що цей препарат є не лише ефективним порівняно з плацебо й окремими його компонентами (мометазоном та олопатадином), а й високобезпечним. Усі побічні явища, що спостерігалися на тлі лікування, характеризувалися інтенсивністю від низької до помірної. Під час досліджень встановлено, що оптимальним режимом використання Ріалтрісу є 2 р/добу.



Провідний науковий співробітник ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Колонійченка НАМН України», доктор медичних наук **Діана Дмитрівна Заболотна** продовжила тему сучасних

підходів до терапії АР.

У клінічних дослідженнях III фази лікарський засіб випробовується на великих групах пацієнтів різного віку з різноманітними супутніми патологічними станами в численних науково-дослідних центрах різних країн. У дослідженні 304 вивчалися ефективність і безпека фіксованої комбінації мометазону/олопатадину в пацієнтів із сезонним АР, а у випробуванні 303 – довготривала ефективність і безпека цього препарату в пацієнтів із цілорічним АР за тривалого застосування.

Дослідження 304 проводилося на базі 43 клінічних центрів США; учасників було рандомізовано в групи Ріалтрісу, олопатадину, мометазону та плацебо. Оцінка ефективності ґрунтувалася на рефлексивній і миттєвій загальній оцінці носових й очних симптомів (шкали TNSS, TOSS), а також на оцінці тяжкості кожного окремого симптому АР. Значне покращення ранкової та вечірньої оцінки симптомів після лікування Ріалтрісом (порівняно з плацебо) спостерігалася з 1-го по 14-й день, що свідчить про стійке щоденне поліпшення. Олопатадин і мометазон як монотерапія також продемонстрували перевагу над плацебо, але загалом виявилися менш ефективними за їхню комбінацію. Автори відзначили швидкий початок дії Ріалтрісу (в межах 1 хв) і відмінний профіль безпеки.

Своєю чергою, в дослідженні 303 пацієнти з цілорічним АР приймали Ріалтріс або один із видів плацебо (з рН 3,7 або 7,0) протягом 52 тиж. Мометазон/олопатадин забезпечив значне поліпшення протягом 45 з 52 тиж лікування за рефлексивною шкалою TNSS і протягом 40 з 52 тиж за негайною оцінкою за TNSS. Тривале лікування Ріалтрісом добре переносилося, профіль побічних явищ відповідав плацебо. Доказів тахіфілаксії не виявлено.

Отже, Ріалтріс – єдина фіксована комбінація інтраназального КС мометазону й АГП олопатадину, котра забезпечує швидке та тривале полегшення як назальних, так і очних симптомів, що асоціюються із сезонним АР.



Особливості ведення пацієнтів з АР у практиці лікаря загальної практики – сімейної медицини охарактеризувала завідувачка кафедри сімейної медицини й амбулаторної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор **Лариса Федорівна Матюха**.

Донедавна АР приділяли недостатньо уваги, оскільки це захворювання не загрожувало життю, але потужний вплив АР на якість життя, сон, емоційний стан, повсякденну активність і працездатність людини зумовлює важливість його своєчасного й повноцінного лікування.

На жаль, АР часто залишається не діагностованим. Так, у перший рік захворювання діагностованими є лише 18% випадків АР, у другий – 30%, у третій – 43%. Тільки на четвертий рік захворювання діагностика сягає 90% випадків.

Факторами ризику АР є сімейна схильність до АЗ, куріння, порушення анатомічної структури носа та приносних пазух, розлади мукоциліарного кліренсу, імунодефіцитні стани, atopія, аномальна вологість повітря, зміни місця проживання й режиму харчування. Алергени, що спричиняють АР, можна розподілити на 3 основні групи: аероалергени доквілля, аероалергени оселі й професійні алергени.

Діагноз АР встановлюється на підставі клінічних даних (скарг пацієнта, анамнезу, симптомів та ознак захворювання, результатів фізикального обстеження) з урахуванням суб'єктивної оцінки тяжкості хвороби самим хворим.

Правильно зібраний алергологічний анамнез дає змогу не лише виявити АР, а й досить чітко визначити причинні групи алергенів. Якщо ситуація є сумнівною, потрібно проводити диференційну діагностику з іншими захворюваннями (гострими респіраторними вірусними інфекціями, вазомоторним і медикаментозним ринітом, стороннім тілом порожнини носа). Пацієнти з АР потребують консультації алерголога з проведенням алергологічних досліджень (за 7-10 днів до цього відмінюють АГП), а також консультації отоларинголога з метою виключення анатомічних аномалій внутрішньоносових структур й інших станів, які спричиняють порушення носового дихання.

АР належить до хвороб, одужання від яких без активного лікування не відбувається. Лікування АР включає елімінацію причинного антигена (за можливості), фармакологічне лікування й антигенспецифічну імунотерапію. Фармакотерапія АР має бути ступінчастою та ґрунтуватися на систематичності появи симптомів і тяжкості захворювання. Основними групами препаратів для лікування АР є пероральні АГП, інтраназальні АГП, інтраназальні КС (у дітей слід уникати призначення інтраназального бетаметазону), фіксована комбінація інтраназальних КС та АГП (у дорослих і дітей віком від 12 років за середньотяжкого чи тяжкого перебігу АР), пероральні антагоністи лейкотрієнових рецепторів. Критерії ефективності лікування – зниження вираженості клінічних проявів, зменшення кількості загострень, покращення якості життя.

Унікальний топічний комбінований препарат Ріалтріс містить АГП олопатадину гідрохлорид, який сприяє високій швидкості дії, та КС мометазону фуорат, що забезпечує тривалість дії та виражений протизапальний ефект. Ріалтріс застосовується по 2 впорскування 2 р/добу.

Підготувала **Лариса Стрільчук**

Тактика лікарів первинної ланки при веденні пацієнтів із COVID-19

У лютому 2021 р. відбувся вебінар «COVID-19. Помилки на первинній ланці», котрий провів експерт Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України, президент Асоціації анестезіологів України, професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук Сергій Олександрович Дубров. На вебінарі обговорювалася актуальна тема ведення та лікування пацієнтів із коронавірусною хворобою (COVID-19) на амбулаторному етапі.

Свій виступ професор розпочав зі статистичних фактів. Якщо порівняти кількість хворих, які лікуються від інфекції, зумовленої SARS-CoV-2, амбулаторно та стаціонарно, можна побачити, що амбулаторна група суттєво переважає. Водночас співвідношення виявлених випадків уточненого діагнозу COVID-19 до підозрілих практично однакове (за даними МОЗ України). Середній вік інфікованих пацієнтів, у яких було підтверджено COVID-19, становить 45-47 років, а середній вік госпіталізованих – 55-60 років, при цьому середній вік пацієнтів із коронавірусною інфекцією, перебіг якої закінчився летально, – 65-70 років (це група ризику тяжкого та вкрай тяжкого перебігу COVID-19, пов'язаного з коморбідними станами). Кількість пацієнтів віком до 17 років становить близько 7-8%, а хворих віком ≥ 70 років – приблизно $\frac{1}{4}$ від усіх хворих. Оскільки наведені факти є діагностично важливими, їх обов'язково необхідно враховувати при веденні таких хворих.

Типові помилки лікарів первинної ланки при веденні хворих на COVID-19

Однією з важливих проблем ведення амбулаторних пацієнтів із COVID-19 є вирішення питання стосовно госпіталізації. Лікарям первинної ланки варто пам'ятати: на сьогодні в Україні існують два нормативні документи, що регламентують надання допомоги пацієнтам із коронавірусною інфекцією: Стандарт (Наказ МОЗ України № 10 від 07.01.2021), який містить рекомендації з діагностики, відбирання матеріалу для дослідження, критерії госпіталізації тощо, та Протокол (Наказ МОЗ України № 3094 від 31.12.2020), що безпосередньо регламентує дії з ведення та лікування хворих на COVID-19 (розповсюджується на лікарів як первинної ланки, так і на спеціалізовану допомогу).

У цих документах чітко зазначено, що амбулаторно (в домашніх умовах) рекомендовано лікувати пацієнтів із легкою та середньотяжкою формами захворювання, котрі належать до груп ризику розвитку ускладнень. Також амбулаторному лікуванню підлягають пацієнти, котрі одужують, які потребують цілодобового нагляду. Водночас обґрунтування рішення про амбулаторне лікування вноситься лікарем до форми первинної облікової документації № 025/0 «Медична карта амбулаторного хворого № ...», затвердженої наказом МОЗ України від 14.02.2012. Що стосується рішення про госпіталізацію, то сімейний лікар ухвалює його після клінічної оцінки стану пацієнта й оцінки безпеки домашнього середовища хворого шляхом проведення опитування.

Госпіталізація за клінічними критеріями показана хворим із підозрою на COVID-19 або з підтвердженим діагнозом у таких випадках:

- стан середньої тяжкості чи тяжкий (збільшення частоти дихальних рухів >30 /хв, кровохаркання, $\text{SpO}_2 \leq 92\%$);
- наявність гострого респіраторного дистрес-синдрому, сепсису та/або септичного шоку, синдрому поліорганної недостатності (крім дихальної);
- тяжкий перебіг артеріальної гіпертензії;
- некомпенсований цукровий діабет;
- імуносупресивні стани;
- тяжка хронічна патологія дихальної та серцево-судинної систем;
- ниркова недостатність;
- автоімунні захворювання.

Практика доводить, що інколи лікарю буває складно оцінити реальний стан тяжкості пацієнта (особливо при надмірному завантаженні лікарів первинної ланки під час пандемії). Для спрощення ухвалення рішення про госпіталізацію та скерування до відділення інтенсивної терапії Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) пропонує користуватися шкалами оцінки тяжкості пневмонії разом із клінічним судженням. Однією з таких шкал є шкала CURB-65, яка дає змогу проводити валідацію системи оцінки за шкалою в медичних установах і включає такі критерії:

- сплутаність свідомості;
- рівень сечовини >7 ммоль/л;
- частота дихання >30 /хв;
- артеріальний тиск (сistolічний ≤ 90 мм рт. ст., діастолічний ≤ 60 мм рт. ст.);
- вік >65 років.

Позитивна відповідь за кожним пунктом дорівнює 1 балу. Варіанти оцінки за шкалою CURB-65:

- 0-1 бал, низький ризик смерті: можна проводити лікування в домашніх умовах, при цьому слід урахувати соціальні обставини та бажання пацієнта;
- 2 бали, помірний ризик смерті: варто розглянути можливість нетривалої госпіталізації або амбулаторного лікування під ретельним спостереженням;
- ≥ 3 балів, високий ризик смерті;
- 4-5 балів, госпіталізація до відділення інтенсивної терапії.

Лікування амбулаторних пацієнтів із COVID-19: чи потрібні антибіотики, антикоагулянти та тромбопрофілактика?

Переходячи до теми лікування пацієнтів із COVID-19, професор насамперед нагадав про серйозну помилку сімейних лікарів: масове призначення таким пацієнтам антибіотиків (навіть за відсутності показань). Окрім того, нерідко стартова антибіотикотерапія є надмірною за активністю дії.

Якщо звернутися до Протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» (Наказ МОЗ України № 2693 від 20.11.2020), то в разі підтвердженої COVID-19 середнього ступеня тяжкості рекомендовано таке лікування:

- повноцінне харчування та регідратація (пероральна);
- симптоматичне лікування із застосуванням жарознижувальних засобів (парацетамол, ібупрофен тощо) при лихоманці та болю;
- в разі утрудненого дихання рекомендоване положення «лежачи на животі», оскільки це допомагає розкрити альвеоли, що спалися, та підвищити рівень кисню в крові (при цьому сатурація піднімається на 5-10%).

Водночас амбулаторне лікування в таких випадках включає відмову від використання кортикостероїдів у пацієнтів, які не потребують кисневої підтримки. До речі, під егідою ВООЗ проводилося масштабне дослідження впливу кортикостероїдів на пацієнтів із COVID-19 різного ступеня тяжкості (дослідження RECOVERY; >7 тис. хворих), за результатами якого доведено, що застосування кортикостероїдів для лікування пацієнтів, які не потребували оксигенації, не мало жодного ефекту.

Згідно з Протоколом забороняється при лікуванні хворих на COVID-19 середнього ступеня тяжкості застосовувати протимікробні засоби, а також у документі наголошується, що вони призначаються винятково за наявності лабораторно підтвердженої супутньої бактеріальної інфекції чи при обґрунтованій підозрі на неї.

Аналізуючи проблему ризиків бактеріальної коінфекції, доповідач навів результати нещодавніх багатоцентрових (38 лікувальних закладів) випробувань американських учених із Мічиганського університету. У дослідженні взяли участь >1700 пацієнтів із підозрою на COVID-19, 50% із них отримували антибактеріальні препарати. Результати продемонстрували, що в 96,5% виокремили лише SARS-CoV-2, на який, як відомо, антибіотики не діють, тобто в усіх цих випадках призначення протимікробних засобів було недоцільним.

Саме тому лікарям первинної ланки необхідно пам'ятати, що хворим на COVID-19 не слід проводити антибіотикопрофілактику. Винятком можуть бути лише хворі з тяжкими супутніми захворюваннями – некомпенсованим цукровим діабетом, імуносупресією й імунodefіцитом, а також хворі, котрі перебувають на штучній вентиляції легень.

Не менш серйозними помилками лікарів, на думку професора, є призначення пацієнтам із COVID-19 антикоагулянтів, зокрема низькомолекулярних гепаринів. Протокол регламентує алгоритм проведення тромбопрофілактики госпіталізованим хворим, але не містить чітких рекомендацій щодо призначення цих препаратів амбулаторним хворим. Винятком є лише випадки, коли пацієнти з тих або інших причин отримали антикоагулянти до захворювання на COVID-19: у цьому разі вони мають продовжувати їх прийом. Що стосується інших амбулаторних хворих, то для них тромбопрофілактика обмежується адекватною регідратацією та дотриманням рухового режиму в межах приміщення перебування пацієнта.

Однак останнім часом в Україні серед лікарів первинної ланки склалася традиція призначати антикоагулянти



С.О. Дубров

багатьом пацієнтам із COVID-19 із метою профілактики венозної тромбоемболії. Саме тому спікер нагадав, що під час ухвалення рішення щодо призначення тромбопрофілактики лікар обов'язково має оцінити стан хворого за ступенем появи ризику венозної тромбоемболії. Для цього в усьому світі використовується шкала Американської колегії хірургів Padua для терапевтичних пацієнтів (табл.).

Таблиця. Шкала Американської колегії хірургів Padua для терапевтичних пацієнтів	
Фактор ризику	Бали
Активний рак (локальні чи віддалені метастази та/або хіміотерапія чи радіотерапія впродовж останніх 6 міс)	3
Венозна тромбоемболія в анамнезі (за винятком тромбозу поверхневих вен)	3
Обмежена рухливість (ліжковий режим протягом 3 днів із можливістю здійснювати гігієнічні процедури в туалетній кімнаті)	3
Відома тромбофілія (дефекти антитромбіну, протейну C або S, фактора V (фактора Лейдена), мутація протромбіну G20210A, антифосфоліпідний синдром)	3
Травма та/або операція <1 міс тому	2
Вік ≥ 70 років	1
Серцева та/або дихальна недостатність	1
Гострий інфаркт міокарда та/або ішемічний інсульт	1
Гостре інфекційне та/або ревматологічне захворювання	1
Ожиріння (індекс маси тіла ≥ 30 кг/м ²)	1
Застосування гормональної терапії	1
Загальна оцінка факторів ризику (сума балів)	

Сума балів ≥ 4 вказує на високий ризик розвитку венозної тромбоемболії та необхідність медикаментозної профілактики. Відповідно до Наказу МОЗ України № 2116 від 17.09.2020 профілактичну антикоагулянтну терапію низькомолекулярними гепаринами рекомендується проводити пацієнтам, які не мають попередніх показань до антикоагулянтної терапії чи мають ризик венозних тромбоемболій при діагностиці за шкалою Padua ≥ 4 .

Для пацієнтів із попереднім показанням до терапевтичної антикоагулянтної терапії (наприклад, фібриляція передсердь, венозна тромбоемболія, штучний клапан серця тощо) рекомендовано продовжити антикоагулянтну терапію в терапевтичній дозі. Якщо пероральна антикоагулянтна терапія переходить на парентеральну, рекомендована терапевтична доза низькомолекулярних гепаринів 100 МО анти-Ха/кг маси тіла 2 р/добу в пацієнтів із високим ризиком тромботичного ускладнення (штучний клапан серця, нещодавня венозна тромбоемболія чи тромбофілія високого ризику, фібриляція передсердь із попереднім інсультом або з високим балом за шкалою CHA₂DS₂-VASc).

У разі тяжкої гострої респіраторної інфекції, а також за ознак клінічного погіршення в амбулаторних пацієнтів доцільною є рання підтримувальна терапія. При зниженні сатурації $\leq 90\%$ (у вагітних $\leq 92-95\%$) показана оксигенотерапія, а також (відповідно до Стандарту) має вирішуватися питання щодо госпіталізації. Протимікробні засоби призначаються лише за наявності бактеріальної коінфекції. Інфузійна терапія (котру лікарі первинної ланки часто призначають із метою нібито дезінтоксикації) не показана переважній більшості пацієнтів: слід мати на увазі, що внутрішньовенне введення великої кількості рідини зумовлює погіршення оксигенації.

Стосовно організаційних питань ведення пацієнтів із COVID-19 на первинній ланці Сергій Олександрович нагадав про проблеми організації маршруту хворого з респіраторними симптомами (в деяких регіонах), недбале ставлення медичних працівників до засобів індивідуального захисту, нехтування потребою скерування на ПЛР-тестування, а також про проблеми черг на прийом до лікаря.

Наприкінці свого виступу професор зачепив тему амбулаторного лікування постковідного синдрому. Наразі робоча група при МОЗ України відпрацьовує стратегію ведення таких пацієнтів, яка, на думку спікера, має включати певні відновлювальні заходи ще під час перебування хворих у відділеннях інтенсивної терапії, адже ці пацієнти потребують тривалої респіраторної підтримки, санаторно-курортного лікування, а також психологічної реабілітації.

Підготував **Олександр Соловійов**



Втома й астения після перенесеної COVID-19: як проводити реабілітацію?

Питання реабілітації пацієнтів після перенесеної коронавірусної хвороби – COVID-19 (постковідний синдром) наразі розглядається багатьма міжнародними авторитетними організаціями, що пов'язано зі значним поширенням патологічних проявів: за даними різних авторів, 67-80% осіб, які перехворіли на COVID-19, мають хоча б один резидуальний симптом. Серед різноманітних проявів постковідного синдрому домінують втома й астения, появу котрих вважають провісником можливого формування синдрому хронічної втоми – СХВ (Gaber T., 2021).

Синдром постковідної втоми

Майже кожна вірусна інфекція може спричинити появу СХВ. Постковідну втому пов'язують із порушенням функціонування Т-лімфоцитів у поєднанні з надмірним викидом цитокінів. До основних факторів формування постковідного синдрому належать тяжкість і тривалість COVID-19 (Gaber T., 2021).

Важливим фактором появи СХВ після перенесеної коронавірусної інфекції є психологічний дистрес, який розвивається переважно під час гострої/підгострої фази хвороби (Rudroff T. et al., 2020). Значний внесок у його формування зумовлюють усвідомлення можливої смерті, запровадження локдауну, скрутна економічна ситуація, соціальне ізолювання тощо (Sykes D. et al., 2021).

Обстеження пацієнтів

Більшість практичних лікарів не вважає за потрібне проведення ретельного

лабораторно-інструментального обстеження при скаргах на втому, астению після перенесеної COVID-19. Згідно з практичними рекомендаціями Національного інституту охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE, 2020), які регламентують особливості діагностики та лікування СХВ, рутинна оцінка стану пацієнтів зі скаргами на втому передбачає проведення клінічного аналізу крові з визначенням швидкості осідання еритроцитів, визначення печінкових і ниркових проб, рівня електролітів, функціонального стану щитоподібної залози, вмісту вітаміну B₁₂.

Підходи до терапії

На сьогодні стандарти терапії постковідної втоми не розроблені. Деякі вчені розглядають її як форму підгострого СХВ, тому пропонують використовувати рекомендації для діагностики та лікування СХВ (Gaber T., 2021).

Стандартний підхід до корекції СХВ передбачає ведення пацієнтів мультидисциплінарною командою досвідчених лікарів, обов'язкове надання змістовної інформації щодо характеру й перебігу захворювання, факторів ризику та способів відновлення здоров'я, використання когнітивно-біхевіоральної терапії та призначення фармакологічних засобів (NICE, 2020). Значна увага приділяється насиченню харчового раціону вітамінами та природними сполуками, котрі здатні не лише знизити рівень тривоги, депресії, а й відновити трофіку нейронів, сприяти накопиченню енергії. У рекомендаціях щодо харчування хворих на COVID-19 експерти ESPEN наголошують на доцільності додаткового прийому різноманітних вітамінів, у т. ч. B₆ та B₁₂ (Barazzoni R. et al., 2020). Важливим є застосування фармакологічних засобів, здатних покращити трофіку нейронів і протидіяти появі тривоги та депресії.

Корекція домінуючих симптомів

Згідно з результатами метааналізу, постковідний синдром асоційований із 50 різноманітними патологічними проявами, серед яких домінують втома (58%), головний біль (44%), порушення уваги (27%), випадіння волосся (25%), мнестичне зниження (16%), тривожність (13%), депресія (12%) тощо. Втома, головний і фізичний біль, які з'являються зазвичай після фізичного навантаження, вважаються своєрідною захисною реакцією організму на енергетичний дефіцит.

Зниженню достовірності появи головного болю, відновленню когнітивних і мнестичних функцій сприяє насичення харчового раціону гамма-аміноасляною кислотою (ГАМК), гамма-аміно-бета-оксималяною кислотою (ГАБОМК) і вітаміном B₆. Ці сполуки також здатні нівелювати початкові прояви тривоги та депресії, нормалізувати нічний сон і запобігти формуванню посттравматичного стресового розладу. М'який седативний ефект чинить такий мікроелемент, як магній;

він також дає змогу нівелювати прояви аритмії та нормалізувати артеріальний тиск (Gaber T., 2021).

Гамалате B₆ — препарат вибору для корекції постковідної втоми

Перелічені особливості постковідної втоми можуть стати підґрунтям для призначення унікального багатокомпонентного препарату Гамалате B₆, який містить ГАМК (75 мг), ГАБОМК (37 мг), піридоксину гідрохлорид (37 мг) і магнію глутамат гідробромід (75 мг).

ГАМК є основним гальмівним медіатором центральної нервової системи, що сприяє відновленню балансу між збудливою та гальмівною системами, а також проявляє помірну анксиолітичну й антигіпоксичну дію. ГАБОМК – природна сполука, що сприяє відновленню дефіциту ендогенної ГАМК і налагодженню процесів холінергічної стимуляції; це забезпечує нормалізацію сну, покращує когнітивні та мнестичні функції. Наявність ГАБОМК у складі Гамалате B₆ пояснює нейротрофічну дію препарату та сприяє відновленню стану нервових клітин на тлі його прийому (Свиридова Н., 2018).

Вітамін B₆ є необхідною складовою синтезу ГАМК; він надає необхідну метаболічну підтримку для нейронів центральної та периферичної нервових систем, збільшує енергетичний потенціал нервових клітин, сприяє зростанню інтелектуального рівня. Крім того, вітамін B₆ створює умови для зниження високого рівня гомоцистеїну, котрий асоціюється з підвищеним ризиком розвитку тривожних розладів і депресії (за останніми даними), особливо в осіб молодого віку (McCully K., 2009).

Магнію глутамат гідробромід, який являє собою поєднання глутамінової кислоти та хелатного комплексу магнію з бромом, є оригінальною розробкою фармацевтичної компанії Ferrer Internacional і своєрідною візиткою препарату Гамалате B₆. Завдяки вищезазначеним природним метаболітам головного мозку Гамалате B₆ чинить ноотропну, антигіпоксичну, вазотропну, протитривожну, антидепресивну, помірну антиконвульсивну дію (Свиридова Н., 2018). Доведено, що Гамалате B₆ поліпшує мнестичні функції, покращує коротко- та довготривалу пам'ять, активізує мозковий кровообіг у літніх осіб (Кузнецов В., 2015).

Гамалате B₆
Допоможе відновити рівновагу

- ✓ Продуктивність мислення
- ✓ Пам'ять
- ✓ Концентрацію уваги
- ✓ Усуне тривогу, збудження, порушення сну

Унікальне поєднання чотирьох природних метаболітів мозку, які здійснюють ряд найважливіших функцій в ЦНС

ГАМК
 B₆
 ГАБОМК
 МГГ

NEW!

ferrer

Фармакотерапевтична група. Психостимулюючі та ноотропі засоби. Код АТХ N06B X. Показання. Дорослим як допоміжний засіб при функціональній астії з проявами: емоційної лабільності, порушення концентрації уваги та пам'яті, депресії та астії, низької здатності до адаптації. Побічні реакції. При застосуванні у високих дозах можливі диспептичні розлади, кардіалгії при корекції доз. Не виключена поява алергічних реакцій. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-яких компонентів препарату, у-аміноасляна кислота: гостра ниркова недостатність; піридоксину гідрохлорид: виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки у стадії загострення (у зв'язку із можливістю підвищення кислотності шлункового соку). Інструкція наведена у скороченому варіанті. Інформація для фахівців у сфері охорони здоров'я, для поширення на спеціалізованих семінарах, конференціях і симпозиумах з медичної тематики.

Отже, включення Гамалате B₆ до реабілітації постковідних хворих може сприяти швидкому й безпечному подоланню втоми, астії та тривоги, відновленню когнітивних і мнестичних функцій, нормалізації сну, а також поверненню до нормального способу життя.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала **Тетяна Можина**



Довготривалі нейропсихіатричні наслідки COVID-19: стан проблеми та реальні можливості допомоги

Зі статистичних звітів і клінічних спостережень зрозуміло, що більшість із нас переживе пандемію COVID-19, але ті, хто перехворіє й одужає, можуть відчуті на собі тягар віддалених наслідків інфекції. Спочатку у фокусі уваги медиків були переважно респіраторні прояви коронавірусу – пневмонія та дихальна недостатність. Згодом почали з'являтися повідомлення про розлади з боку нервової системи – аносмію, судоми, інсульты, порушення свідомості, енцефалопатії, паралічі черепних нервів [1-3]. У зв'язку з нейротропізмом вірусу SARS-CoV-2 науковці прогнозують у найближчому майбутньому зростання випадків хронічних нейропсихіатричних розладів, ініційованих прямим ураженням центральної нервової системи (ЦНС) або наслідками імунної відповіді організму. Постковідні тривожно-депресивні розлади, психози, а також нейродегенеративні захворювання, що можуть прогресувати під впливом інфекції (зокрема, паркінсонізм і хвороба Альцгеймера), спричиняють довготривалу втрату якості життя, працездатності та вже отримали у фахових публікаціях назви «третя хвиля» [3] або «лонгковід» [1].

Цитокиновий шторм та ураження ЦНС

За допомогою численних досліджень продемонстровано, що коронавіруси мають тропність до ЦНС. Зв'язування SARS-CoV-2 з ангіотензин-перетворювальним ферментом-2 (АПФ-2) на поверхні клітин вважається початковим етапом у патогенезі COVID-19 [1, 2]. Відомо, що АПФ-2 також експресується в мозку – як у нейронах, так і в глії. Після зв'язування з АПФ-2 вірус SARS-CoV-2 може ініціювати т. зв. цитокиновий шторм – бурхливе вивільнення прозапальних медіаторів, як-от інтерлейкін-1 та -6, фактор некрозу пухлини. Високий рівень цитокинів підвищує проникність судинної стінки, спричиняє набряк, запускає каскад гіперкоагуляції, внаслідок чого утворюються дрібні та великі тромби в судинах [4]. У поєднанні гіперактивація прозапальних факторів, ураження судин і гіперкоагуляція можуть спричиняти гострий респіраторний дистрес-синдром, серцеву недостатність, ураження інших органів, у т. ч. різноманітні неврологічні порушення [2].

Припускається, що SARS-CoV-2 частіше зумовлює імунно-опосередковану енцефалопатію, ніж пряме uszkodження нейронів [2, 5]. Унаслідок активації цитокинів ушкоджується гемато-енцефалічний бар'єр (ГЕБ). Проникний ГЕБ пропускає цитокіни до мозкової паренхіми, особливо в скроневих долях, де ГЕБ є слабкішим. Бурхлива

запальна відповідь і проникнення елементів крові до мозку провокують судоми й енцефалопатію. Припускається, що імунна відповідь та надмірне запалення при COVID-19 можуть також прискорити прогресування вікової нейродегенерації головного мозку, оскільки особи похилого віку є сприйнятливішими до тяжких наслідків інфекції [6]. Проте не виключається й пряме проникнення вірусу SARS-CoV-2 до головного мозку, що активує процеси демієлінізації та нейродегенерації [2].

Пряме інфікування нейронів

Експериментальні дослідження дають змогу припустити існування кількох шляхів вірусної інвазії в ЦНС, включаючи проникнення з носової порожнини через нюховий нерв, трансинаптичну передачу вірусних частинок між нейронами, інфікування судинного ендотелію, мігруючих лейкоцитів, що проникають через ГЕБ, а також кон'юнктивальний шлях [1]. Із нюхової цибулини SARS-CoV-2 може проникнути в глибші відділи мозку, включаючи таламус і стовбур. Ушкодження астроцитів та активація мікроглії спричиняють нейрозапалення й загибель нейронів. Оскільки точки входу вірусу до ЦНС мають прямі зв'язки зі стовбуровими й таламічними структурами мозку, наслідки дисфункції можуть спричинити широкий спектр сенсомоторних, психічних

і поведінкових розладів, що корелює з клінічними спостереженнями. Наприклад, у серії випадків із Великої Британії другою за частотою клінічною маніфестацією COVID-19 після респіраторних симптомів була гостра психоневрологічна симптоматика – зміна особистості, невпорядкована поведінка та порушення свідомості, що часто траплялися в молодих людей. Майже в половині пацієнтів порушення прогресували до психозу, а решта мали нейрокогнітивні (схожі на деменцію) прояви чи афективні розлади [7].

Досить поширеним довготривалим наслідком COVID-19 є зниження когнітивних функцій – оперативної пам'яті, уваги, здатності до прийняття рішень, що відзначається навіть у тих осіб, які перенесли інфекцію в легкій формі. Британські науковці проаналізували результати когнітивних тестів 84 285 учасників програми Great British Intelligence Test, які мали підтверджену інфекцію COVID-19 або підозру на неї. Серед осіб, які повністю одужали та більше не відзначали симптомів захворювання, тестування виявило значимі дефіцити в усіх 7 доменах когнітивної сфери [8].

Механізми довготривалих нейропсихіатричних порушень, імовірно, пов'язані з окислювальним стресом і дисбалансом нейромедіаторів [1-3]. Прозапальні цитокіни посилюють окислювальний стрес, який, своєю чергою, ушкоджує клітинні мембрани та порушує регуляцію поверхневої експресії транспортерів амінокислот, необхідних для обмеження глутаматергічної сигналізації. У результаті підвищений рівень глутамату може зумовити ексайтотоксичність і втрату нейронів, що ініціює хибне коло подальшого ушкодження навколишньої паренхіми мозку. Пряме потраплення вірусу в нейрони може спричинити цитотоксичне ураження й ініціювати сигнальні шляхи апоптозу, а також дисбаланс збудливих і гальмівних медіаторів. Передбачається, що цей шлях має свою роль у низці нейродегенеративних захворювань, включаючи хворобу Альцгеймера та хворобу Паркінсона. Повільна інфільтрація вірусу в структури ЦНС може спричинити нейродегенеративні розлади через місяці чи навіть роки після перенесеної гострої вірусної інфекції та одужання [1].

Психологічний чинник і роль стресу

Страх перед ускладненнями хвороби, вимушена ізоляція та невпевненість у майбутньому зумовлюють хронічний стрес, який робить свій внесок у нейропсихіатричні наслідки інфекції. За допомогою спеціальних досліджень виявлено, що за екстремального стресу підвищуються рівні прозапальних цитокинів [9]. Стрес від соціальної ізоляції також супроводжується зниженням рівнів нейромедіаторів і чутливості рецепторів у різних ділянках ЦНС. Експериментально доведено, що ізоляція людини під час пандемії на >10 днів зумовлює пригнічення вивільнення дофаміну, серотоніну, адреналіну, ГАМК і глутамату [10]. Під час ранньої фази поширення коронавірусної інфекції в США провели опитування в репрезентативній національній вибірці (6514 респондентів) і встановили, що рівні стресу та депресії серед населення корелювали з частотою повідомлень засобів масової інформації про кількість померлих від COVID-19 [11].

Перспективи та засоби, що допомагають сьогодні

Дослідження нейропсихіатричних наслідків COVID-19 наразі в початковій фазі. Наукові лідери та фахові асоціації, зокрема Асоціація хвороби Альцгеймера, що представлена в понад 30 країнах світу, за підтримки Всесвітньої організації охорони

здоров'я створила міжнародний багатопрофільний консорціум для збору інформації та оцінки коротко- й довгострокових наслідків інфекції SARS-CoV-2 на ЦНС [1]. Ця програма досліджень спрямована на краще розуміння патогенетичних механізмів, які можуть вплинути на мозок і психоневрологічні функції після перенесеної інфекції, для розроблення науково обґрунтованих профілактичних і лікувальних заходів.

Для протидії стресу, поліпшення настрою та працездатності широко застосовуються засоби заспокоїливої, ноотропної та адаптогенної дії. З позицій безпеки психофармакології значний інтерес зумовлюють препарати рослинного походження.

Кроксен – рослинний комбінований комплекс на основі екстракту шафрану (*Crocus sativus*), вітамінів групи В і магнію. Комплексна дія компонентів сприяє зниженню симптомів тривоги й депресії, а також нормалізації глибини та якості сну.

Антидепресивну й заспокоїливу дію екстракту шафрану науковці пов'язують насамперед з антиоксидантними властивостями. Основними активними компонентами екстракту є кроцин, кроцетин, пікрокроцин і сафранал. Екстракт шафрану містить велику кількість антиоксидантних каротиноїдів, у т. ч. кроцин, який надає йому помаранчевого кольору [12]. Деякі автори вважають, що кроцин і сафранал впливають на синаптичну передачу моноамінів і модулюють у ЦНС рівні нейромедіаторів, які регулюють психоемоційний стан [13, 14]. Відомо, що в пацієнтів із тривожними та депресивними розладами зазвичай спостерігається зниження рівня таких нейромедіаторів, як серотонін, дофамін і норадреналін.

Нещодавно в метааналізі було підбито підсумок 11 рандомізованих контрольованих клінічних випробувань для оцінки ефективності екстракту шафрану за легкої та помірної депресії. Згідно з цим метааналізом екстракт шафрану чинить значний вплив на тяжкість депресії. Результати досліджень у сукупності підтверджують, що шафран є значно ефективнішим за плацебо; він не поступається синтетичним антидепресантам [15].

У рандомізованому подвійному сліпому дослідженні брали участь добровольці віком від 18 до 70 років, які мали проблеми із засинанням та якістю сну. На тлі прийому екстракту шафрану чи плацебо впродовж 28 днів оцінювали зміни якості сну за допомогою валідованих інструментів, як-от індекс тяжкості безсоння (ISI), опитувальник відновлення після сну (RSQ) та щоденник сну Пітсбурга (PSD). На основі даних, зібраних від 55 учасників, екстракт шафрану асоціювався з відчутнішим покращенням загального бала ISI, загального бала RSQ та рейтингу якості сну PSD (порівняно з плацебо). Екстракт шафрану добре переносився всіма учасниками, не повідомлялося про побічні ефекти [16].

Заслугують на увагу й інші компоненти комплексу Кроксен. Магній є основним внутрішньоклітинним катіоном, кофактором >600 ферментів, бере участь у біохімічних реакціях енергетичного обміну, синтезу білків і нуклеїнових кислот, а також має важливу роль у регуляції роботи імунної системи. Широко відомі протизапальні, антиспастичні, вазодилататорні та нейропротекторні властивості магнію. У нових публікаціях розглядають ефекти магнію з огляду на профілактику та лікування COVID-19. Зокрема, магній перешкоджає притоку кальцію в імунокомпетентні клітини, внаслідок чого обмежуються активація ядерного фактора NF-κB і продукція прозапальних цитокинів [17, 18].

Вітаміни групи В (тіамін, піридоксин, ціанкобаламін), а також фолієва кислота є надзвичайно важливими незамінними нутрієнтами для підтримки нервової системи, без яких неможливі нормальна трофіка нейронів, генерація та передача імпульсів.

Отже, Кроксен – вдале поєднання рослинного екстракту з нейротропним вітамінно-мінеральним комплексом для підтримки нервової системи, що може сприяти відновленню функцій ЦНС і психоемоційного стану після вірусної інфекції.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Ігор Петренко



Кроксен
Крок до життя!

Приймається лише 1 раз на добу
Виготовлено в ЄС

БДН не є лікарським засобом без ГМО.
Реєстраційне посвідчення № 3/8-A-4704-68322Е від 30/01/2020



Л.Ф. Матюха, д.м.н., професор, завідувачка кафедри сімейної медицини й амбулаторно-поліклінічної допомоги
Національного університету охорони здоров'я ім. П.Л. Шупика, м. Київ

«Далекобійники»: пацієнти з постковідним синдромом у рутинній клінічній практиці

На початку пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19) вважалося, що спричинене вірусом SARS-CoV-2 захворювання є швидкоплинним (як і більшість респіраторних вірусних інфекцій). Згодом Всесвітня організація охорони здоров'я повідомила, що тривалість нової коронавірусної інфекції від появи перших симптомів до клінічного одужання за легкого перебігу становить ≈ 2 тиж, а в тяжких або середньої тяжкості випадках – від 3 до 6 тиж. Однак надалі стало зрозуміло, що в багатьох пацієнтів (незалежно від форми та тяжкості перебігу коронавірусної інфекції) протягом тижнів і навіть місяців зберігається комплекс виснажливих симптомів, які суттєво знижують якість життя. Патогенез, тривалість і частота розвитку цього симптомокомплексу наразі є не уточненими, втім, продовжують активно вивчатися. На сьогодні також немає чіткого визначення цього стану, тому для формулювання діагнозу часто застосовують такі терміни, як «тривалий COVID-19», «пост-COVID-19-синдром»; в англійській мові також з'явилося визначення – «довгоноси» чи «далекобійники» (long-haulers), на наших теренах уживають термін «постковідний синдром».

Насамперед із постковідним синдромом доводиться мати справу лікарям первинної ланки, але інформація щодо його клінічних проявів (тим паче стосовно лікування таких пацієнтів) є досить обмеженою. Щоби зрозуміти, з чим ми маємо справу та які терапевтичні підходи доцільно застосовувати в клінічній практиці, варто докладніше розглянути патогенез цього синдромокомплексу.

На сьогодні відомо, що постковідний синдром є мультисистемним захворюванням, яке може з'явитися навіть після легкого чи безсимптомного перебігу інфекції, спричиненої вірусом SARS-CoV-2. Довготривалі респіраторні, серцево-судинні та нервово-психічні наслідки після перенесеної хвороби було описано раніше для інших коронавірусних захворювань (SARS і MERS), з якими інфекція, спричинена вірусом SARS-CoV-2, має патолофізіологічні паралелі [1].

Попередньо вважалося, що частота розвитку постковідного синдрому становить близько 10%. Однак в опублікованих згодом обсерваційних дослідженнях продемонстровано, що через 14-21 день після вперше виявленого позитивного ПЛР-тесту лише 65% пацієнтів повернулися до свого попереднього рівня здоров'я [2-4].

Виникнення постковідного синдрому пов'язують із низкою факторів, до яких належать безпосереднє ураження вірусом органів і систем, тривалий стан гіперзапалення, індивідуальні особливості імунної відповіді пацієнта.

Крім того, в пацієнтів, які перенесли гострі прояви COVID-19, часто спостерігають низьке насичення крові киснем. Такі прояви можуть простежуватися у хворих із мінімальними симптомами захворювання (й навіть у безсимптомних пацієнтів). Цей феномен дістав назву «тиха гіпоксія». Також документально підтверджено наявність тривалих уражень внутрішніх органів за легкого перебігу COVID-19 [3].

Ризик розвитку та тяжкість постковідних проявів залежать і від вихідного стану пацієнта, а також його індивідуальних особливостей. До факторів, які можуть істотно обтяжувати період реконвалесценції, належать початковий преморбідний стан; наявність супутньої патології; індивідуальний психологічний статус пацієнта після перенесеної коронавірусної інфекції через вимушену зміну способу життя, виникнення посттравматичних стресових розладів тощо [2, 4, 5].

Найпоширенішими неспецифічними проявами постковідного синдрому є швидка втомлюваність, задишка, кашель, біль у грудях, артралгія. Також часто реєструють міалгію, головний біль, лихоманку, прискорене серцебиття, депресію, когнітивні порушення; серйознішими є прояви з боку різних органів і систем, зокрема серцево-судинної, дихальної, нервової. На думку деяких авторів, порушення роботи внутрішніх органів після перенесеної COVID-19 переважно є наслідком генералізованої ендотеліальної дисфункції, спричиненої як прямою дією вірусу, так і патологічною імунною відповіддю організму [2-7].

Ендотеліальна дисфункція вважається основним патолофізіологічним фактором у разі багатьох вірусних інфекцій, включаючи SARS-CoV-2. Структури ендотелію залучаються до всіх фаз гострого та хронічного

запалення при COVID-19. Коронавірусна інфекція характеризується специфічним вірусним ураженням ендотелію через рецептори ангіотензинперетворювального ферменту-2 (АПФ-2), що дістало назву «SARS-CoV-2-асоційований ендотеліт».

Під час COVID-19 гіпоксія та підвищений окислювальний стрес пригнічують біосинтез і доступність оксиду азоту (NO). Внаслідок дисбалансу між надмірним утворенням активних форм кисню й недостатнім антиоксидантним захистом відбувається руйнація ендотелію, котрий втрачає свої захисні властивості, – розвивається ендотеліальна дисфункція. Клінічно це проявляється розладами мікроциркуляції, порушенням каскаду згортання крові, тромбоваскулітом. Мікроангіопатія та гіперкоагуляція зумовлюють численні ускладнення з боку багатьох органів (переважно легень, органів міокарда, головного мозку) [7, 8].

SARS-CoV-2 і серцево-судинні ускладнення

Вірус SARS-CoV-2 впливає на серцево-судинну систему різними шляхами, хоча наразі остаточно незрозуміло, чи погіршує він перебіг уже наявної патології, чи зумовлює нову. Крім прямого вірусного ураження міокарда й ендотелію коронарних артерій, розвивається генералізована ендотеліальна дисфункція – патологічна системна імунна відповідь організму. Всі ці фактори можуть спричинити як появу нових серцево-судинних захворювань (ССЗ), так і загострення вже наявної патології.

У пацієнтів із COVID-19 описано багато випадків захворювань серця, включаючи серцеву недостатність і кардіоміопатію. Припускають, що кардіоміопатія розвивається внаслідок прямих ефектів вірусу та/або

токсичних ефектів цитокінів, які утворюються під час інфекції.

У багатьох хворих під час гострої фази COVID-19 розвивається протромботичний стан, який може спричинити тромбоемболію легеневої артерії, утворення внутрішньосерцевих тромбів і загострення ішемічної хвороби серця [6-8].

Неврологічні прояви постковідного синдрому

Найчастішим неврологічним ускладненням COVID-19 є постковідний астеничний синдром, який може проявлятися психічними проблемами та загальним виснаженням. Найпоширенішими проявами астенії при постковідному синдромі є швидка втомлюваність, дратівливість, розлади пам'яті; також досить розповсюдженими є головний біль, запаморочення, порушення свідомості.

Водночас слід враховувати, що COVID-19 може спричинити й серйозніші неврологічні порушення. На сьогодні отримано свідчення, що SARS-CoV-2 може бути залучений у розвиток енцефалопатії, енцефаліту, мєнінгіту, судомних нападів, інсульту, нейро-м'язових розладів.

Нейроінвазивний потенціал SARS-CoV-2, підтверджений клінічними проявами, наразі залишається невизначеним. Існує припущення щодо прямої вірусної дії на структуру центральної нервової системи (нейрони та гліальні клітини) й опосередкованої – через рецептори АПФ-2 у стінках судин; водночас розглядається вплив унаслідок розвитку ендотеліальної дисфункції. Виявлено, що навіть до ушкодження нейронів ураження ендотелію може спричинити тромбоемболію та геморагічні ускладнення не лише за тяжкого, а й за легкого чи безсимптомного перебігу COVID-19.

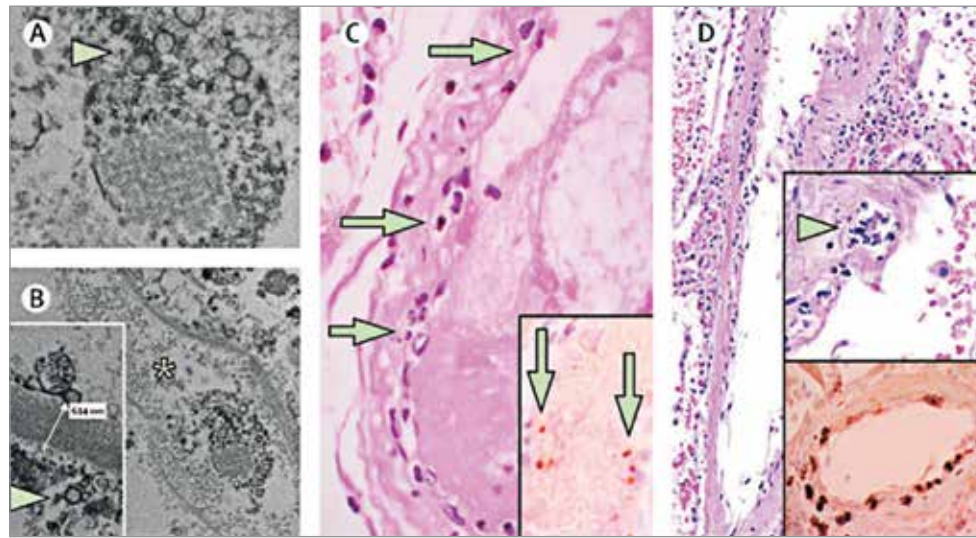


Рис. Гістопатологічне дослідження ендотелію судин різних органів при ураженні SARS-CoV-2 (Varga Z. et al., 2020)

Панель А, В (стрілки) – вірусні включення в перитубулярному просторі й ендотеліоцитах судин ниркової тканини, панель В (зірочка) – капіляр із вірусною часткою; панель С (стрілки) – мононуклеарні інфільтрати й апоптоз клітин інтими вздовж просвіту судин тонкого кишечника; панель D (стрілки) – потовщені перегородки альвеол і судин із мононуклеарною та нейтрофільною інфільтрацією, апоптозом ендотеліоцитів і макрофагів.



Л.Ф. Матюха

Зокрема, розвиток ішемічних інсультів у пацієнтів із COVID-19 пов'язують із дисфункцією ендотелію та посиленням тромбоутворення, а неспецифічного вірусного енцефаліту – з тромбоваскулітом [8, 10].

SARS-CoV-2-асоційований ендотеліт

Ураховуючи вищезазначені факти, можна зробити висновок, що патогенез постковідних ускладнень тісно пов'язаний із системним запаленням та ендотеліальною дисфункцією. Розглянемо докладніше, які зміни відбуваються на рівні ендотелію в пацієнтів із COVID-19 та яке це має клінічне значення.

Наразі відомо, що ендотелій судин є найбільшим дифузним розташованим ендокринним, паракринним та аутокринним органом. Також доведено, що ендотелій – орган-мішень для вірусу SARS-CoV-2, котрий не тільки безпосередньо уражає ендотеліальні клітини, а й зумовлює активацію каскаду факторів гіперзапалення, коагуляції та тромбозу. Потужне залучення ендотелію за COVID-19 зумовлює справжній «ідеальний шторм», що спричиняє тяжкі наслідки для організму як під час гострого перебігу інфекції, так і у віддаленому періоді, котрий сьогодні визначають як постковідний синдром. Отримані наукові дані дають змогу вважати COVID-19 системним судинним захворюванням, що, своєю чергою, потребує вдосконалення терапевтичних стратегій шляхом впливу на ключові ланки патогенезу.

Відомо, що вірус SARS-CoV-2 потрапляє в ендотеліальні клітини шляхом ендцитозу через зв'язування S-глікопротеїну з рецепторами АПФ-2. Щільність цих рецепторів у різних тканинах дуже відрізняється; найбільша їх кількість – в альвеолярній та ендотеліальній тканині. Крім того, на поверхні ендотеліоцитів було виявлено додаткові рецептори, котрі також опосередковують проникнення вірусу: трансмембранна серинова протеаза-2 (TMPRSS2), рецептори сілової кислоти, індуктор металопротеїнази позаклітинного матриксу CD147 [11].

Вірусне ушкодження ендотеліальних клітин швидко спричиняє зміщення судинного гомеостазу в бік вазоконстрикції з гіпоксією, ішемією й набряком тканин, надмірного імунного запалення (цитокіновий шторм) станом гіперкоагуляції та тромбозу, розвитку ендотеліальної дисфункції.

Раніше було встановлено, що небезпека COVID-19 зумовлена високою частотою тромбоемболічних подій. Як у госпіталізованих, так і в амбулаторних пацієнтів діагностувалися венозні тромбоемболії, ішемічні інсульти, тромботичні мікроангіопатії. Внутрішньосудинне утворення тромбів пов'язували з ушкодженням ендотелію й активацією судинно-тромбоцитарного гемостазу внаслідок запалення [12-14].

Нещодавно знайдено докази прямого ураження ендотелію вірусом SARS-CoV-2: наявність вірусних елементів в ендотеліоцитах; інфільтрація й накопичення нейтрофілів і макрофагів; апоптоз ендотеліальних і запальних клітин (рис.).

Автори дослідження описали цей стан як ендотеліт з імунним запаленням, тромбозом, ендотеліальною дисфункцією й ішемією органів, спричиненими SARS-CoV-2 [15].

Інші випробування також виявили тяжке ушкодження ендотелію в пацієнтів із різним перебігом і формами коронавірусної інфекції: дифузний ендотеліт, мікроангіопатію, венозні й артеріальні тромбози, тромбоемболії, оклюзії капілярів тканин, що, своєю чергою, зумовлює ураження органів і систем. Нові дані зрештою дали змогу зробити висновок: COVID-19

є системним судинним захворюванням, що дістало назву «SARS-CoV-2-асоційований ендотеліт» [16-18].

Результати нещодавнього метааналізу довели, що поширеність венозної тромбоемболії за COVID-19 становить у середньому 15%, а в пацієнтів із тяжким перебігом – 22,7%, при цьому ризик тромбоемболії зростає навіть за легкого перебігу захворювання. Автори звертають особливу увагу на те, що високий ризик тромбоемболічних ускладнень зумовлений прямим впливом вірусу SARS-CoV-2 на ендотелій та активацією факторів гіперзапалення й коагуляції. Отже, стає критично актуальним пошук стратегій лікування та профілактики судинних розладів при COVID-19 [19].

Сьогодні клініцисти дедалі частіше мають справу з пацієнтами, котрі (через декілька тижнів або місяців після перенесеної COVID-19) звертаються щодо незрозумілої задишки, постійного болю в грудях, швидкої втомлюваності й інших проявів із боку різних органів і систем. Механізми розвитку постковідного синдрому наразі уточнюються; проте існує обґрунтоване припущення: одним із ключових факторів його патогенезу є хронічна тромботична мікроангіопатія. Такий стан негативно впливає на життя пацієнтів і потребує пошуку адекватних терапевтичних рішень [20, 21].

Терапевтичні мішені

У нормі ендотелій підтримує судинний гомеостаз завдяки добре відомим механізмам вазодилатації – синтезу NO з L-аргініном через активацію NO-синтази (eNOS). NO має ключовий вплив на тонус судин (незалежно від їхнього діаметра); саме через NO опосередковується дія більшості факторів судинного гомеостазу. За нормальних умов відбуваються постійне вивільнення низьких рівнів NO для підтримки судин у стані вазодилатації та забезпечення неадгезивності ендотелію до формених елементів крові. Основний фактор формування ендотеліальної дисфункції – зниження рівнів NO з порушенням регуляції eNOS, а також зменшення biodоступності L-аргініну для його синтезу.

У світі активно проводяться дослідження щодо можливостей збільшення синтезу NO, його доставки в судини за допомогою різних хімічних і фізичних методів. У свій час інгаляції NO продемонстрували фармакологічні та противірусні ефекти за тяжкої респіраторної патології, що дало поштовх до старту схожих клінічних випробувань і серед пацієнтів із COVID-19 [22, 23]. Також було встановлено, що NO діє на коронавіруси шляхом інгібування синтезу вірусної РНК і зменшення реплікації [24].

Сьогодні перспективнішим напрямом регуляції рівня NO є фармакологічна індукція його синтезу за рахунок застосування т. зв. донаторів NO. Також покращити функцію ендотелію можна за рахунок зниження запальних проявів.

L-аргінін

Ключовою ланкою патофізіології дефіциту NO та розвитку ендотеліальної дисфункції є зниження концентрації амінокислоти L-аргініну, концентрація котрої в нормі становить 45-150 мкмоль/л (залежно від віку та дієти) [25].

Аргінін є субстратом для eNOS – ферменту, що каталізує синтез NO в ендотеліоцитах. Окрім того, достатнє забезпечення L-аргініном активує гуанілатциклазу та підвищує рівень цГМФ в ендотелії судин, знижує активацію й адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин, зменшуючи в такий спосіб ризик тромбоутворення. Водночас аргінін пригнічує синтез асиметричного диметиларгініну – потужного ендогенного стимулятора окислювального стресу.

Наразі L-аргінін також розглядають як засіб, що значно покращує імунну відповідь, впливає на проліферацію Т-лімфоцитів, гальмує реакції запалення [16]. Нещодавно опублікований огляд рекомендацій щодо певних нутрієнтів за COVID-19 обґрунтовує застосування аргініну та карнітину. Зокрема, користь L-аргініну зумовлена тим, що він є кофактором поліпептидів, які відіграють значну роль у регуляції реплікації ДНК, синтезі антитіл та імунної відповіді [29].

Слід урахувати, що наслідки ендотеліту не минають безслідно, а відновлення ендотелію – тривалий процес; саме тому для забезпечення адекватного терапевтичного ефекту призначення аргініну також має бути відповідним, а отже, доцільно застосовувати його курсове призначення.

На вітчизняному фармацевтичному ринку добре відомим препаратом L-аргініну є Тівортін Аспартат. Це пероральний розчин, який містить L-аргініну аспартат у концентрації 200 мг/мл. Препарат рекомендовано застосовувати внутрішньо під час прийому їжі по 5 мл 3-8 р/добу. Пацієнтам, які перенесли гострі прояви COVID-19, доцільно призначати курсове призначення Тівортіну

Аспартату – до 2 міс (2-3 р/рік). Слід зазначити, що Тівортін Аспартат не лише покращує стан ендотелію, а й зменшує прояви системного запалення й окислювального стресу, що відіграють важливу роль у формуванні постковідного синдрому.

Отже, проходження гострої фази COVID-19 зовсім не означає повного

одужання. З огляду на надходження нових даних щодо постковідного синдрому вдосконалюються стратегії та рекомендації стосовно його діагностики й терапії, проте для остаточного з'ясування природи та наслідків нової коронавірусної інфекції необхідні подальші дослідження, а також міждисциплінарна співпраця.



ТІВОРТІН®

— незамінний донатор оксиду азоту

СПРИЯЄ ВІДНОВЛЕННЮ ЕНДОТЕЛІОЦИТІВ

- Поліпшує функціональний стан ендотелію
- Інгібує адгезію тромбоцитів
- Зменшує в'язкість крові
- Підвищує толерантність до фізичних навантажень^{1, 2, 3}



Курс лікування:

- Тівортін 4,2% р-н 100 мл в/в крапельно 1 р/добу. Курс — 10 днів.
 - Далі Тівортін аспартат р-н для перорального застосування по 2 мірні ложки 2-4 рази на добу, курс — 14 днів.
- За необхідності курс лікування повторюють 2-3 рази на рік.

Література:

1. ІМЗ лікарського засобу Тівортін, Тівортін Аспартат
2. Коноплева Л.Ф., L-аргінін при ишемической болезни сердца: исследования продолжаются // Therapia - 2010 - №10. - С. 64-68
3. В.Ю.Лишневська/Роль L-аргина в терапии артериальной гипертензии: фокус на функцию эндотелия и ангиогенез/Здоров'я України, февраль 2012 г.с.82-83

Коротка інформація про лікарський засіб: Тівортін, р-н для інфузій. РП МОЗ України UA/8954/01/01. Склад: 100 мл розчину містять 4,2 г аргініну гідрохлориду. Амінокислоти. Код АТХ B05X B01. Тівортін аспартат. РП МОЗ України UA/9941/01/01. Склад: 5 мл розчину містять L-аргініну аспартату 1 г. Амінокислоти. Код АТХ C01E. Фарм. властивості. Чинить антигіпоксичну, цитопротекторну, антиоксидантну, дезінтоксикаційну, мембраностабілізуючу дію. Показання: затримка розвитку плода і преєклампсія - в складі комплексної терапії, діабетична ангіопатія, артеріальна гіпертензія та ін. Побічні реакції. Біль у суглобах, відчуття легкого дискомфорту в шлунку і кишечнику, реакції гіперчутливості, включаючи бронхоспазм, гіперкаліємія та ін. Повний перелік див. в інструкції для мед. застосування.

Даний матеріал призначений для медичних фахівців і для розповсюдження під час спеціалізованих медичних заходів.



www.uf.ua | www.tivortin.com



Роль препаратів вітаміну D у профілактиці та лікуванні COVID-19

Останнім часом інтерес науковців щодо потенційного застосування вітаміну D з метою профілактики та лікування багатьох захворювань значно зріс; як виявилось, він не лише бере участь у регуляції кальцієво-фосфорного обміну, а й має виражені імуномодулювальні властивості. Зокрема, доведено, що низький рівень вітаміну D у плазмі крові асоціюється зі зростанням частоти та тяжкості гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ), що свідчить про його важливу потенційну роль у профілактиці та лікуванні вірусних інфекцій (Hansdottir S. et al., 2010). Результати робіт інших дослідників продемонстрували наявність помітного захисного ефекту препаратів вітаміну D на зниження частоти чи тяжкості ГРВІ в пацієнтів із його дефіцитом (Beard J. et al., 2011). Цілком передбачувано вплив вітаміну D на ризик розвитку та тяжкість коронавірусної хвороби (COVID-19) почали вивчати практично від самого початку пандемії. Чи здатне адекватне забезпечення вітаміном D упливати на захворюваність і перебіг COVID-19? Спробуємо відповісти на це запитання, розглянувши доведені механізми впливу вітаміну D на імунну систему, а також результати клінічних досліджень.

Вітамін D (25-гідроксिवітамін D, 25(OH)D, кальциферол) – це жиророзчинний вітамін, який синтезується в шкірі під впливом ультрафіолетового випромінювання та/або надходить із продуктами харчування. Його активною формою є 1,25-дигідроксивітамін D (1,25(OH)₂D), який має важливу роль у гомеостазі кальцію, а також задіяний у функціонуванні імунної системи.

Наразі добре вивчені механізми, що підтверджують здатність вітаміну D впливати на регуляцію імунної відповіді. Зокрема, відомо, що імунні клітини експресують рецептори вітаміну D (VDR); більшість із них (моноцити, дендритні клітини, макрофаги, В- та Т-клітини) здатні перетворювати 25(OH)D на активну форму 1,25(OH)₂D.

Зв'язування 1,25(OH)₂D із VDR зумовлює транслокацію цього комплексу в клітинне ядро, де він модифікує експресію сотень генів, включаючи гени, відповідальні за продукцію цитокінів, регуляцію вродженої й адаптивної імунної відповіді.

Кінцевий активний метаболіт вітаміну D – кальцитріол (1,25(OH)₂D₃) – за своєю структурою є стероїдним гормоном (D-гормон), тому аналогічно глюкокортикоїдам здатен чинити імуномодулювальну/протизапальну дію завдяки впливу на функціональні стероїдні рецептори клітини (рис.).

Основною причиною критичних ускладнень при COVID-19 є дисбаланс імунної відповіді та системна запальна

реакція, відома як цитокиновий шторм. Вітамін D гармонізує роботу імунної системи на всіх її рівнях; саме тому його достатній рівень в організмі підвищує ймовірність легкого перебігу коронавірусної інфекції й одужання.

Безпосередньо вивченню впливу вітаміну D на цитокиновий шторм при COVID-19 було присвячено дослідження Daneshkhah і співавт. (2020). Науковці встановили, що рівень такого маркера запалення, як С-реактивний білок є суттєво вищим у пацієнтів із дефіцитом вітаміну D й асоціюється з тяжчим перебігом COVID-19.

Дефіцит вітаміну D і перебіг COVID-19

Найновіші результати клінічних досліджень підтверджують, що додаткове призначення вітаміну D може бути доцільним у лікуванні хворих на COVID-19, оскільки сприяє зменшенню присутності SARS-CoV-2 на рівні верхніх дихальних шляхів, знижуючи в такий спосіб заразність, а також запобігає розвитку тяжких симптомів (Panagiotou G. et al., 2020).

D.O. Meltzer і співавт. вказують на наявність прямого зв'язку між дефіцитом вітаміну D та потенційно недостатньою ефективністю лікування осіб із позитивним тестом на COVID-19.

Було проведено чимало досліджень, які свідчать про тяжкий перебіг COVID-19

в осіб із дефіцитом вітаміну D. Зокрема, A. Allegra та співавт. установили, що у 84,6% пацієнтів із тяжкою COVID-19, госпіталізованих до відділення інтенсивної терапії (БІТ), спостерігався дефіцит вітаміну D (<12 нг/мл).

Схожі результати отримано в дослідженні G. Panagiotou та співавт., де оцінювали концентрацію 25(OH)D у сироватці крові в пацієнтів із підтвердженою діагнозом COVID-19. Хворі, котрі перебували у БІТ, продемонстрували нижчі рівні 25(OH)D у сироватці крові порівняно з пацієнтами, котрі не потребували переведення до БІТ (13,4±6,7 нг/мл проти 19,4±15,3 нг/мл відповідно; p=0,03). Загалом достатній рівень вітаміну D серед пацієнтів, госпіталізованих до БІТ, виявляли значно рідше порівняно з хворими, котрі не перебували на лікуванні у БІТ (19 та 39,1% відповідно; p=0,02). Отримані результати дають змогу припустити доцільність визначення концентрації 25(OH)D у сироватці крові хворих на COVID-19 на момент надходження до стаціонару та впродовж періоду госпіталізації.

Дослідження V. Baktash і співавт. виявило зростання потреби в неінвазивній вентиляційній підтримці серед хворих на COVID-19 із дефіцитом вітаміну D. Окрім того, пацієнти старшого віку демонстрували гірші наслідки захворювання. Отже, рівень вітаміну D можна вважати важливим прогностичним маркером.

Результати інших досліджень свідчать, що дефіцит або недостатня концентрація вітаміну D асоціюється з підвищеним ризиком госпіталізації хворих на COVID-19. Наприклад, робота ізраїльських учених, проведена на великій когорті пацієнтів із COVID-19, продемонструвала майже дворазове підвищення показників госпіталізації в осіб із низькою концентрацією 25(OH)D у сироватці крові (Merzon E. et al., 2020).

Також звертають увагу, що фактори, пов'язані з гіршим прогнозом COVID-19, включаючи похилий вік, етнічну приналежність, чоловічу стать, соціально-економічний рівень і супутні захворювання (ожиріння, діабет, артеріальна гіпертензія), також асоціюються з дефіцитом вітаміну D (Rhodes J. et al., 2020).

Вплив раннього призначення вітаміну D на перебіг COVID-19

Останнім часом проведено чимало досліджень, які свідчать про потенційні переваги раннього призначення вітаміну D в інфікованих SARS-CoV-2. Цікавими є результати пілотного рандомізованого клінічного дослідження M. Entrenas Castillo та співавт., яке продемонструвало, що одноразове призначення високої дози вітаміну D пацієнтам із COVID-19 забезпечує зменшення потреби в подальшій госпіталізації до БІТ.

За даними інших дослідників, пацієнти з COVID-19, які отримували високі дози вітаміну D й досягли нормальної концентрації 25(OH)D у сироватці крові, потребували менш тривалої госпіталізації та краще відновлювалися після гострої фази захворювання (Ohaegbulam K. S. et al., 2020).

За інформацією Національного інституту охорони здоров'я (National Institute of Health), наразі тривають спостережні й експериментальні дослідження, а також рандомізовані клінічні випробування. На основі отриманих результатів невдовзі планується розробити практичні рекомендації щодо застосування вітаміну D у пацієнтів із COVID-19.

Як призначати вітамін D з метою зменшення ризику інфікування SARS-CoV-2 та пацієнтам із діагностованою COVID-19?

Призначення кальцидіолу (25(OH)D) може мати певні переваги над природним вітаміном D (холекальциферол). Кальцидіол добре всмоктується в кишечнику, а його біодоступність при пероральному вживанні наближається до 100%. Застосування кальцидіолу дає змогу швидко відновити концентрацію 25(OH)D у сироватці крові, оскільки не потребує печінкового 25-гідроксильовання (CYP27A1), що є актуальним у тих клінічних випадках, коли необхідно досягти швидкого відновлення вмісту 25(OH)D у сироватці крові, особливо за умови порушення печінкового гідроксильовання вітаміну D (наприклад, у разі цукрового діабету, ожиріння, хронічного обструктивного захворювання легень, астми тощо) (Jolliffe D. A. et al., 2020).

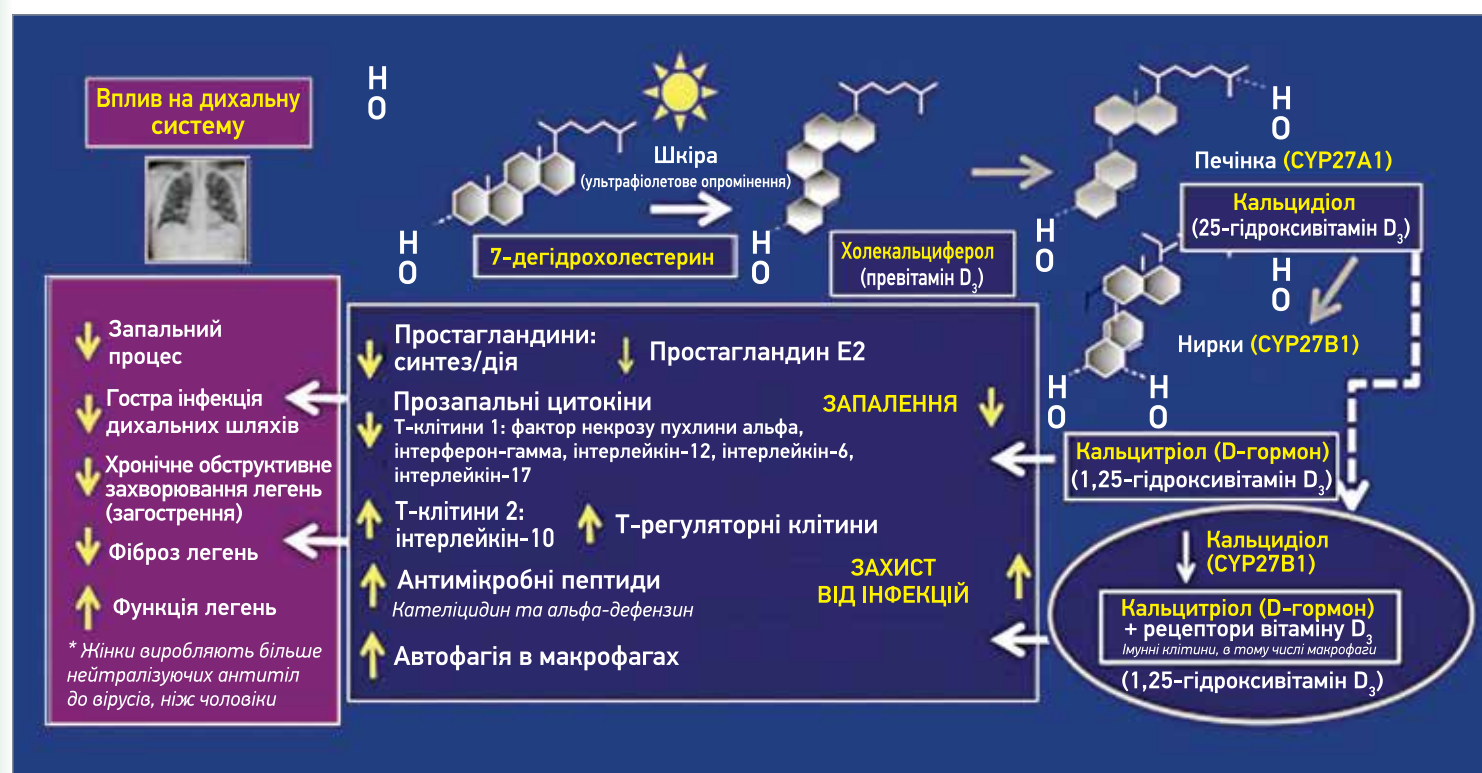


Рис. Участь вітаміну D у модуляції імунної відповіді

Хоча ступінь захисту зі збільшенням концентрації 25(OH)D у сироватці крові зазвичай зростає, оптимальним вважається його рівень у діапазоні 40-60 нг/мл (100-150 нмоль/л). Для досягнення цих показників орієнтовна доза вітаміну D має становити щонайменше 2000-5000 МО/день (Santos R. et al., 2020).

За даними інших авторів, здоровим людям рекомендується приймати 10 000 ОД/добу вітаміну D протягом 1 міс (із подальшим переходом на меншу дозу – 2000-3000 МО/добу). Така схема призначення дає змогу досягти швидкого збільшення концентрації 25(OH)D у сироватці крові до оптимального діапазону 40-60 нг/мл і підтримувати цей рівень надалі (Grant W.B. et al., 2020).

С. Cipriani та співавт. із метою досягнення вмісту 25(OH)D у сироватці крові на рівні 30 нг/мл рекомендують призначення навантажувальних доз вітаміну D щотижня по 100 000 МО чи 1 раз на 2 тиж – по 200 000 МО впродовж 8 тиж (Cipriani C. et al., 2020).

Клінічні дані свідчать, що призначення вітаміну D щодоби чи щотижня дає кращі результати, ніж його одноразове болюсне введення з метою профілактики ГРВІ чи корекції дефіциту вітаміну D. Одноразове призначення надвисоких доз вітаміну D (600 000 МО) може бути шкідливим і токсичним, особливо для людей похилого віку (Martineau A.R. et al., 2020). R.N. Santos радить уникати болюсного призначення надвисоких доз вітаміну D пацієнтам із COVID-19, оскільки це може збільшити ризик інтоксикації без ознак користі.

Пацієнтам, госпіталізованим із коронавірусною інфекцією, рекомендується вимірювати вихідну концентрацію 25(OH)D у сироватці крові та корегувати її щонайменше до рівня ≥ 30 нг/мл (оптимально – до 40-60 нг/мл). Особливо важливе значення має підвищення концентрації 25(OH)D у пацієнтів із його вихідним рівнем < 10 нг/мл (Lewiecki E. et al., 2020).

R.N. Santos і співавт. рекомендують хворим на COVID-19 і зі вмістом 25(OH)D у сироватці крові < 20 нг/мл призначати препарати вітаміну D дозою 6000-7000 МО/день перорально протягом перших 6-8 тиж. Підтримувальна доза має становити від 2000 до 3000 МО/день залежно від віку та клінічного стану пацієнта до досягнення цільових концентрацій 25(OH)D у сироватці крові.

Висновки

Зважаючи на дані, що підтверджують важливу роль вітаміну D у модуляції функцій імунної системи та позитивний вплив його додавання на перебіг COVID-19 у пацієнтів із дефіцитом, доцільно користуватися такими порадами:

→ дотримуватися поточних рекомендацій стосовно оптимального забезпечення вітаміном D із метою профілактики ГРВІ та покращення легеневої функції; призначати препарати вітаміну D пацієнтам із його дефіцитом як доповнення до лікування;

→ оптимальне забезпечення вітаміном D може сприяти регуляції ключових імунних функцій в умовах ГРВІ та здійснювати вплив на імунно-запальну реактивність при COVID-19 шляхом запобігання цитокіновому шторму, оскільки вищий рівень вітаміну D корелює з нижчими рівнями інтерлейкіну-6;

→ у пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19, слід визначати вихідну концентрацію 25(OH)D у сироватці крові та за потреби підвищувати її до рівня

щонайменше > 30 нг/мл (оптимально до 40-60 нг/мл), особливо тоді, коли вихідний рівень становить < 10 нг/мл;

→ у пацієнтів із COVID-19 і концентрацією 25(OH)D у сироватці крові < 20 нг/мл рекомендована доза препарату для корекції дефіциту вітаміну D має становити 6000-7000 МО/добу перорально протягом 6-8 тиж. Підтримувальна доза для досягнення оптимальних концентрацій вітаміну D варіює від 2000 до 3000 ОД/добу залежно від віку та клінічного стану хворого;

→ якщо визначити вихідну концентрацію 25(OH)D у пацієнтів із COVID-19 не є можливим, доцільним буде стартове призначення вітаміну D перорально дозою 2000-3000 МО/день.

ДОВІДКА «ЗУ»

На фармацевтичному ринку України доступний широкий вибір різних форм і дозувань вітаміну D₃. Найрізноманітніша лінійка представлена польським виробником ТОВ «Польфарма, ЮА» у вигляді двох брендів – Аквадетрим та Олідетрим.

Препарат Аквадетрим® Вітамін D₃ виготовляється у формі водного розчину перорального застосування по 15 000 МО/мл вітаміну D₃ у флаконі (об'ємом 10 мл).

Препарат Олідетрим виготовляється у формі капсул № 30, які містять по 1000 МО, 2000 МО та 4000 МО вітаміну D₃ і призначені для поповнення дефіциту цього вітаміну в дітей і дорослих.

Широкий вибір форм і дозувань дає змогу призначати Аквадетрим та Олідетрим пацієнтам різних вікових груп із метою лікування та профілактики COVID-19.

Підготував В'ячеслав Килимчук



АКВАДЕТРИМ® & ОЛІДЕТРИМ

вітамін D₃ для ефективного попередження та лікування вітамін-D₃-дефіцитних станів

ОПТИМІЗУЄ ІМУННУ ВІДПОВІДЬ

вітамін D₃
на основі
наноміцел

по 1 дозі
(500 МО)
на добу

по 1 дозі
(600 МО)
на добу

Лінійка масляних
капсул вітаміну D₃

по 1-2 капсулі
на добу

ПРОФІЛАКТИЧНА ДОЗА:

по 1000 – 2000 МО
щоденно курсами

ТЕРАПЕВТИЧНА ДОЗА:

від 4000 МО в залежності від ступеню дефіциту
вітаміну D₃ з переходом на профілактичну дозу

Аквадетрим. № UA/9205/01/01 от 18.05.2016 до 18.05.2021. Перед застосуванням, обов'язково проконсультуйтеся з лікарем. Препарат відпускається за рецептом. Олідетрим Кідс: Науково-експертна оцінка №96 від 21.12.2017 р. Олідетрим 1000: Науково-експертна оцінка №97 від 21.12.2017 р. Олідетрим 2000, Олідетрим 4000: Звіт за результатами робіт санітарно-епідеміологічної оцінки №8/1731 від 19.05.2017 р. Олідетрим є дитячою добавкою та не є лікарським засобом. Реклама дієтичної добавки. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Перечислені назви препаратів є зареєстрованими торговими марками Польфарма. Права на використання торгових марок належать Польфарма. З інформацією про препарати Ви можете ознайомитися в інструкціях для медичного використання. За додатковою інформацією щодо препаратів Ви можете звернутися до ТОВ «Польфарма ЮА», 04070, Київ, вул. Іллінська, 8, п. 11, 5 поверх, тел. (044) 498-90-07, факс (044) 498-93-87. Повідомити про небажане явище або скаргу на якість препаратів Ви можете до ТОВ «Польфарма ЮА», 04070, Київ, вул. Іллінська, 8, п. 11, 5 поверх, тел. (044) 498-90-07, (066) 416-57-15, або на e-mail: info.ukraine@polpharma.com

Здоров'я України

39

ПШИК

ПШИК до носика СОПЕЛЬКИ з носика!



- ⦿ **Морська вода з глибини 32 метри** 1,2,3,4
- ⦿ **Фьорд Gullmarsfjorden, Швеція** 1,2,3,4
- ⦿ **Стерильність протягом всього терміну зберігання** 1,2,3,4
- ⦿ **Система BOV^{5,6}**
- ⦿ **Атравматичні насадки для дбайливого та глибокого промивання** 1,2,3,4
- ⦿ **Не містить у своєму складі консервантів** 1,2,3,4

1.Інструкція для застосування Спрей назальний з морською водою «Пшик» 2,1% гіпертонічний; 2.Інструкція для застосування Спрей назальний з морською водою «Пшик» 0,9% для дітей; 3. Інструкція для застосування Спрей назальний з морською водою «Пшик» 0,9% для дорослих; 4.Інструкція для застосування Спрей назальний з морською водою «Пшик» 2,1% для вагітних і годуючих; 5.<http://aurenlabs.com/>; 6.<http://bagonvalva.com/>

УКР/ПРОМО/03/2021/МВ/ПШИК/ДМ/001

Реклама медичних виробів. Не є лікарськими засобами. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Сертифікат про відповідність вимогам технічного регламенту щодо медичних виробів, зареєстрований в реєстрі «06» вересня 2019 р. №UA.TR.001017042-18 Спрей назальний з морською водою «Пшик» 2,1% гіпертонічний; Спрей назальний з морською водою «Пшик» 0,9% для дітей; Спрей назальний з морською водою «Пшик» 0,9% для дорослих. Спрей назальний з морською водою «Пшик» 2,1% для вагітних і годуючих.

Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63.

тел.: +38 (044) 239-19-40 /факс: +38 (044) 485-26-86 /e-mail: info@farmak.ua /веб-сайт: www.farmak.ua

S. Huijghebaert і співавт.

Сольові промивання носа: традиційна гігієна та несподівані ефекти при COVID-19

Зрошення носової порожнини сольовими розчинами є традиційним методом догляду за дихальними шляхами, а також застосовується в комплексному лікуванні гострих респіраторних вірусних захворювань. Нещодавнє невелике дослідження серед амбулаторних пацієнтів із коронавірусною хворобою (COVID-19) свідчить про можливість значного полегшення симптомів при застосуванні сольового розчину, у зв'язку з чим існує інтерес щодо механізмів дії й ефектів сольових розчинів, які можуть бути корисними в лікуванні та профілактиці інфекції SARS-CoV-2.

За допомогою численних досліджень доковідного періоду встановлено, що нейтральний на перший погляд ізотонічний (фізіологічний) розчин натрію хлориду чинить певні біологічні ефекти при контакті зі слизовими оболонками дихальних шляхів, до яких належать механічне очищення, змочувальні/гелеутворювальні властивості, покращення мукоциліарного кліренсу (МЦК), стимулювання вироблення хлорнуватистої кислоти (НОСІ) – природного антисептика слизових оболонок. Під час пандемії COVID-19 з'явилися нові дані щодо здатності сольових розчинів пригнічувати реплікацію вірусу SARS-CoV-2.

Поверхневий натяг слизу та поширення вірусу

Відомо, що сольовий розчин змінює фізико-хімічні властивості поверхнево-активних речовин і субстратів, зокрема білків, на поверхні слизових оболонок. У сукупності ці ефекти називають змочувальними властивостями, що впливають на такий фізичний параметр, як поверхневий натяг рідини. Експериментально доведено, що ізотонічний сольовий розчин зменшує поверхневий натяг рідкого шару слизу на поверхні респіраторного епітелію й запобігає утворенню мікрокраплин біоаерозолі. Отже, сольові зрошення слизових оболонок можуть протидіяти поширенню вірусу від інфікованих осіб [1, 2].

Зволоження слизових оболонок і МЦК

Зволоження слизової оболонки має важливе значення для роботи МЦК – первинного вродженого захисного механізму, що постійно очищує дихальні шляхи від пилу, інфекційних та інших частинок. Рухливість війок епітелію залежить від температури, рН та вологості. Пересихання респіраторного слизу чи надмірна сухість у носі пригнічують циліарну функцію. Гіпервентиляція та підвищена температура тіла при респіраторних інфекціях прискорюють висихання слизової оболонки. Експериментально доведено: якщо сухість триває >15-18 хв, зволоження повітря чи промивання водою більше не можуть відновити рух війок; цього можна досягти лише застосуванням ізотонічного розчину [2]. Використовуючи різні методики, було продемонстровано, що ізотонічний сольовий розчин позитивно впливає на частоту биття війок, усуває ціліостаз і створює оптимальні умови для роботи МЦК як у фізіологічних умовах, так і при ушкодженні епітелію [3, 4].

Вірус SARS-CoV-2 уражає клітини в'язчастого епітелію носової порожнини, а внаслідок реплікації клітини виділяють нові вірусні частки та підвищену кількість секреторних везикул, що порушує роботу МЦК [5, 6]. Шиповий білок SARS-CoV-2 також має властивість зв'язувати сіалові кислоти – основні складові слизу [7]. Здоровий слиз – це гель із низькою в'язкістю, що легко транспортується під дією синхронних рухів війок, тоді як патологічний слиз має вищу в'язкість і гіршу еластичність. Зниження МЦК і постійне накопичення слизу можуть зумовити вторинну інфекцію внаслідок створення середовища для росту й адгезії інших мікроорганізмів [8]. Ізотонічний розчин допомагає стримувати інфекцію за рахунок зволоження, гелеутворення та механічного очищення слизової оболонки, що відновлює умови функціонування МЦК.

Сольові розчини та пригнічення реплікації SARS-CoV-2

В експерименті *in vitro* продемонстровано дозозалежне пригнічення реплікації вірусу SARS-CoV-2 за наявності ізотонічного розчину (0,8-1,7% NaCl) у клітинах культивованої лінії респіраторного епітелію Vero CL-81 [9]. Інгібування реплікації вірусу розпочиналося з концентрації 0,6% і згодом, збільшуючись до 50% при 0,9% (ізотонічному) розчині, досягало 100% за наявності 1,5% гіпертонічного розчину.

Автори запропонували три механізми для пояснення цього ефекту:

- 1) індукований NaCl гіперосмотичний стрес, який спричиняє гальмування реплікації SARS-CoV-2;
 - 2) зменшення експресії сигнального шляху РКК (проте це потребує більше часу, ніж тривав експеримент);
 - 3) деполаризація через апікальні канали ENaC (основні іонні канали, котрі регулюють обмін натрію в клітинах респіраторного епітелію), що зумовлює надмірні електролітні зсуви, котрі створюють стрес для мітохондрій.
- Huijghebaert і співавт. [2] нещодавно виявили вплив ізотонічного сольового розчину на ангіотензинперетворювальний фермент-2 (АПФ-2) – вхідний рецептор для вірусу SARS-CoV-2, який присутній у носі, ротоглотці та дихальних

шляхах (особливо на клітинах в'язчастого епітелію). Конформація АПФ-2 чутлива до хлоридів, тому підвищення концентрації сольового розчину залежно від дози створює негайну перешкоду в рецепторі АПФ-2 для зв'язування ангіотензину II. Крім того, сольовий розчин перешкоджає зв'язуванню SARS-CoV-2 з АПФ-2, імовірно, через рН-опосередковану зміну конфігурації шипового білка [10].

Утворення НОСІ

Про інгібування реплікації вірусів у присутності хлоридів уперше повідомлялося в 1960-х роках. Інактивація вірусу спостерігалася при концентраціях 0,09-1,7% сольового розчину та була пов'язана з наявністю хлоридних або схожих аніонів, а не натрію [11]. Згодом це спостереження було відтворене на багатьох вірусах, включно із сімейством коронавірусів людини [12]. НОСІ, яка утворюється при частковій дисоціації хлоридів у водному розчині, є сильним окислювачем і основним діючим компонентом хлоромісних дезінфікувальних засобів; вона є ефективною проти всіх типів вірусів [2], але водночас і цитотоксичною, адже здатна травмувати епітеліальні клітини дихальних шляхів. Саме тому у фізіологічних умовах цей метаболічний шлях жорстко регулюється за принципом зворотного зв'язку ферментом міелопероксидазою (МРО). МРО людини бере участь у регуляції фагоцитозу нейтрофілами та макрофагами, а також в окисних процесах і механізмах їх зворотного зв'язку в бронхах і легенях [13, 14]. У сироватці крові пацієнтів із COVID-19, особливо при механічній вентиляції, концентрація МРО збільшується [15]. Додавання NaCl до середовища культивування клітин *in vitro* змішувало активність МРО в бік вироблення НОСІ, що може бути частиною природного противірусного захисту [16].

Клінічне застосування сольових розчинів

Сольові розчини часто використовують як плацебо для порівняння з активною терапією в клінічних дослідженнях, однак ізотонічний сольовий розчин не слід вважати цілком інертним, він також чинить клінічні ефекти при респіраторних інфекціях.

Дослідження з назальним зрошенням ізотонічним сольовим розчином при застуді

Нещодавній метааналіз сольового зрошення носа при гострих інфекціях верхніх дихальних шляхів у немовлят і дітей продемонстрував, що сольовий розчин значно покращував ринологічні симптоми [17]; також його використання зменшувало потребу в інших методах лікування – як місцевих, так і системних (зокрема, антибіотиках). Тривале застосування спричинило зменшення частоти гострого риносинуситу та його ускладнень. Що стосується застуди, то дослідження ізотонічного сольового розчину довели зменшення кількості днів хвороби й інфекційних епізодів у дорослих і дітей, включаючи суттєве скорочення днів відсутності в школі (17 проти 35%), а також вторинних медичних ускладнень (8 проти 32%) у дітей [18, 19].

Дослідження при інфекції SARS-CoV-2 й інших коронавірусах людини

У нещодавній публікації [20] колектив авторів із Великої Британії закликав використовувати гіпертонічні розчини для зрошення та полоскання носа як варіант лікування COVID-19, керуючись попередніми результатами рандомізованого пілотного дослідження ELVIS (Edinburgh and Lothians Viral Intervention Study). У випробуванні взяли участь 68 пацієнтів з інфекцією верхніх дихальних шляхів, з яких 56% були інфіковані риновірусом і 31% – «загальними» (не COVID-19) коронавірусами [20]. Пацієнтів включали протягом 48 год від моменту появи симптомів і спостерігали впродовж 14 днів або доги, доки хворі не почувалися добре протягом 2 днів поспіль. У цьому випробуванні процедури із сольовим розчином, які застосовувалися максимум 12 р/день, зменшили тривалість інфекції верхніх дихальних шляхів у середньому на 1,9 дні; це виявилось статистично значущим результатом (p=0,01). Водночас зменшилася передача вірусів при домашніх контактах на 35% (p=0,006) і знизилась виділення вірусів на $\geq 0,5 \log_{10}$ /день порівняно з контролем. Актуальність цих даних у контексті COVID-19 потребує підтвердження. Наразі триває дослідження серед амбулаторних хворих на COVID-19 із використанням гіпертонічного сольового зрошення носа до 12 р/день додатково до стандартних рекомендацій щодо гігієни та соціального дистанціювання [21, 22].

Нещодавній проміжний аналіз невеликого відкритого дослідження в 45 амбулаторних пацієнтів із COVID-19 свідчить про значне полегшення симптомів (зокрема, закладеності носа та головного болю) в середньому на 7-9 днів раніше в групах зрошення гіпертонічним сольовим розчином. Очікуються дані про вплив терапії на вірусне навантаження та клінічні наслідки в запланованих 90 пацієнтів [23].

Практичні підсумки

З урахуванням розглянутих даних раннє застосування ізотонічних або гіпертонічних сольових розчинів допомагає стримувати поширення інфекції COVID-19 і запобігати переходу захворювання в тяжку форму.

Імовірно, ці ефекти реалізуються через численні механізми. По-перше, зрошення сольовим розчином зволожує та захищає епітелій дихальних шляхів. Ізотонічний сольовий розчин може змочувати білки, змінюючи їх функціонування, сприяючи кращому пристосуванню епітелію до боротьби з патогенами. По-друге, ізотонічний сольовий розчин, змінюючи фізико-хімічні властивості слизу, сприяє кращій роботі МЦК, що дає змогу ефективніше захоплювати та виводити віруси й інші патогенні мікроорганізми. У результаті розрідження слизу та гелеутворення сольові зрошення роблять ефективнішими й такі очисні механізми, як кашель і ковтання слизу. Варто зазначити, що поліпшення МЦК відбувається при застосуванні сольового зрошення розчином кімнатної температури; нагрівання розчину перед процедурою не потрібне [24]. По-третє, сольовий розчин може перешкоджати зараженню клітин SARS-CoV-2 через взаємодію зі вхідним рецептором АПФ-2. Фізіологічний розчин може змінювати активність МРО в епітеліальних або фагоцитарних клітинах і сприяє утворенню НОСІ, яка є природним противірусним фактором.

Сприятливий вплив сольових промивань набуває особливо важливого значення у світлі нещодавніх досліджень щодо розподілу вірусу SARS-CoV-2, згідно з якими вірусне навантаження є найбільшим у верхніх дихальних шляхах, а мікроаспірація з носової порожнини сприяє обміненню нижніх дихальних шляхів [25]. За допомогою сольових розчинів пацієнти можуть отримати користь від раннього зменшення кількості вірусу за рахунок ефекту змивання зі слизової оболонки носа й покращення роботи в'язчастого епітелію, що запобігатиме аспірації та переходу COVID-19 у пневмонію і гострий респіраторний дистрес-синдром.

Застосування ізотонічного розчину для зрошення та промивання носа не спричиняє утворення інфікованого аерозолі й не підвищує ризик зараження оточуючих, навпаки, стримує поширення вірусу. Очевидно, що зрошення сольовим розчином слід поєднувати з основними гігієнічними заходами при COVID-19, зокрема використанням одноразових серветок для збирання виділень із носа, частим миттям рук і належною вентиляцією приміщення.

Довідка «ЗУ»

Експертом із сольових розчинів на українському фармацевтичному ринку є АТ «Фармак», що пропонує лінійку назальних спреїв із морською водою під торговою назвою Пшик. У лінійці представлені ізотонічні та гіпертонічні розчини для дорослих і дітей від народження, а також для вагітних і жінок, які вигодовують дітей грудним молоком. Спреї Пшик створено на основі морської води з Гультмарсфьорден (Gullmarsfjorden) – 25-кілометрового морського фіорду, розташованого на західному узбережжі Швеції, водозбір з якого здійснюється з глибини 32 м нижче рівня моря. Стерилізована морська вода розводиться до фізіологічної (0,9%) або гіпертонічної (2,1%) концентрації очищеною водою. Медичний виріб не містить консервантів: після заповнення алюмінієвого флакона кінцевий продукт стерилізується з гарантією стерильності протягом усього терміну зберігання. Спрей назальний Пшик 2,1% для вагітних і годуючих, окрім морської води, містить екстракти алое та ромашки, котрі допомагають полегшити подразнення носових ходів завдяки зволожувальним і знеболювальним властивостям, а також освіжають дихання. Назальні спреї Пшик мають статус виробу медичного призначення, добре себе зарекомендували як засоби для щоденного догляду за слизовою оболонкою носа, а також у складі комплексного лікування та з метою профілактики гострих респіраторних захворювань, ГРВІ, застуди й інших запальних процесів у носовій порожнині.

Стаття друкується в скороченні.

Список літератури знаходиться в редакції.

Huijghebaert S. et al. Essentials in saline pharmacology for nasal or respiratory hygiene in times of COVID-19. Preprint (posted 30 Nov. 2020). <https://www.researchsquare.com/article/rs-115742/v1>

Адаптований переклад з англ. Ігоря Петренка

COVID-19 і захворювання серцево-судинної системи: у фокусі — серцева недостатність

2020 рік минув в умовах безпрецедентних зусиль людства в боротьбі з пандемією, спричиненою коронавірусною хворобою (COVID-19), і став надзвичайно складним випробуванням для систем охорони здоров'я всіх без винятку країн. COVID-19 – це інфекційне захворювання, зумовлене новим коронавірусом SARS-CoV-2. Патофізіологія інфекції пов'язана з посиленою запальною реакцією організму пацієнта, що спричиняє ушкодження не тільки легеневої тканини, а й інших систем організму, включаючи серцево-судинну. Наявні на сьогодні дані свідчать про те, що від 30 до 60% хворих на COVID-19 страждають на ішемічну хворобу серця (ІХС) та гіпертонічну хворобу, тобто наявність серцево-судинних захворювань (ССЗ) в анамнезі сприяє тому, що пацієнти стають сприйнятливими до COVID-19.

Загальні відомості про патогенез ураження серцево-судинної системи при інфекції, спричиненій SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 інфікує організм хазяїна через рецептори ангіотензинперетворювального ферменту-2 (АПФ-2), що розташовуються на мембранах майже всіх клітин організму.

Перебіг інфекції можна розподілити на три етапи:

① рання стадія, під час якої вірус потрапляє в легеневу паренхіму; починається його реплікація, що супроводжується слабо вираженими симптомами, як-от гарячка, сухий кашель, міалгія та діарея. У пацієнтів спостерігаються подовження протромбінового часу, підвищення концентрації D-димеру й активності лактатдегідрогенази (ЛДГ) у сироватці крові та лімфопенія, котра вказує на чутливість лімфоцитів до вірусної інфекції та їх руйнування. Цей процес особливо стосується Т-хелперів і Т-регуляторів, які відіграють суттєву роль у збереженні гомеостазу та запобіганні посиленій неадекватній запальній відповіді. У більшості заражених осіб інфекція обмежується цим етапом, причому в деяких пацієнтів, особливо молодшого віку, перебіг є асимптомним;

② легенева фаза, під час якої спостерігаються задишка та порушення газообміну з відповідною рентгенологічною картиною легень. Посилюються запальна відповідь із боку хворого, дисфункція ендотелію з подальшим ушкодженням легеневої тканини, гіпоксія та вторинне навантаження на серцево-судинну систему;

③ період посиленої запальної відповіді з розвитком гострого респіраторного дистрес-синдрому, системної запальної відповіді, шоку та поліорганної недостатності. Активованій запальний каскад спричиняє цитокіновий шторм і системні розлади. У сироватці крові виявляють високу концентрацію інтерлейкінів (ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-7), фактора некрозу пухлини, інтерферону- γ , С-реактивного білка, прокальцитоніну, ЛДГ, D-димеру та феритину. Ці маркери є не лише показниками вираженості

патологічного процесу, вони також локально та системно активують диференціацію й міграцію імунних клітин, що зумовлює ушкодження тканини легень та інших органів, у т. ч. серця. Певною мірою це явище нагадує картину органного ураження при гемофагоцитарних синдромах, за яких також відбувається раптове вивільнення цитокінів. Ця залежність підтверджується позитивною кореляцією концентрації маркерів запалення з високим умістом маркерів ушкодження міокарда, патологічними змінами на електрокардіограмі (ЕКГ) і гіршим прогнозом.

Ендотелій відіграє важливу роль у патофізіології інфекції, спричиненої SARS-CoV-2. Вірус потрапляє в організм людини через рецептори АПФ-2, проникає до ендотеліоцитів і зумовлює їх апоптоз. Судинний ендотелій виявляє паракринну, ендокринну й аутокринну активність і відповідає за судинний гомеостаз. Ендотеліальна дисфункція мікроциркуляторних судин спричиняє їх спазм і, як наслідок, ішемію органів, запальну реакцію з набряком тканин і посилення протромботичних процесів. У пацієнтів із COVID-19 під час гістологічного дослідження підтверджено наявність ендотеліту з вогнищевим некрозом у різних судинних ділянках – легенях, серці, нирках, печінці та кишечнику. Ця важлива знахідка не лише пояснює генералізовані клінічні порушення, а й може стати новою терапевтичною метою при COVID-19.

В аспекті коронавірусної інфекції вчені приділяють багато уваги ренін-ангіотензиновій системі (РАС). Як уже зазначалося, зв'язування з АПФ-2 надає вірусу змогу потрапляти всередину клітини, а також відіграє важливу регуляторну роль. Екстраполяція результатів досліджень щодо вірусу SARS-CoV-1 (характеристики котрого схожі на SARS-CoV-2) під час епідемії у 2002-2004 роках дає змогу зробити висновки, що інфекція зумовлює супресію рецепторів АПФ-2, а це може бути підґрунтям для дисфункції міокарда. Відомо, що експериментальне зниження активності АПФ-2 на тваринній моделі спричиняє порушення скоротливості

міокарда, підвищення концентрації ангіотензину II й активації генів анаеробного метаболізму. Отже, це потенційний механізм, який у разі супровідної ендотеліальної дисфункції може зумовити ушкодження міокарда.

Водночас гостре ушкодження міокарда більшою мірою асоціюється з ризиком смерті, ніж такі фактори, як вік, цукровий діабет (ЦД), хронічне захворювання легень і наявність ССЗ в анамнезі. Саме тому дисфункція серця під час інфекції потребує подальших поглиблених наукових досліджень, а лікарі повинні бути особливо пильними зі всіма хворими на COVID-19.

Патогенез прогресування хронічної серцевої недостатності в осіб, які перенесли COVID-19

Існують щонайменше чотири чинники, котрі можуть погіршувати перебіг хронічної серцевої недостатності (ХСН) в осіб, які перенесли COVID-19:

① первинне ураження міокарда (міокардит);

② ураження ендотелію судин (насамперед коронарних), у т. ч. розрив атеросклеротичної бляшки, тромбоз стента (за його наявності), що погіршує перфузію міокарда;

③ підвищення тиску в легеневій артерії через розвиток запалення легень і мікротромбоемболій, що збільшує навантаження на правий шлуночок;

④ призначення ліків, які можуть спричинити аритмії (фторхінолони, макроліди, гідроксихлорохін, низка протівірусних препаратів) або затримку натрію та рідини (інфузійні розчини, глюкокортикоїди, інсулін у разі рефлекторної гіперглікемії, нестероїдні протизапальні препарати – НПЗП).

На сьогодні немає чіткої відповіді на запитання про те, чи дисфункція серця виникає ще на початкових стадіях інфекції, особливо в легеневій фазі, в якій ознаки набряку легень можуть перетинатися з картиною гострого респіраторного дистрес-синдрому. Важливим аспектом є також вплив уже наявних ССЗ, у т. ч. ХСН, на клінічний перебіг інфекції.



Ю.С. Рудик

У хворих старшого віку з ЦД й артеріальною гіпертензією (АГ) часто співіснує серцева недостатність (СН) зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ЛШ); у них виявляють підвищений тиск наповнення ЛШ і вторинну легеневу гіпертензію. Тим часом для лікування COVID-19 часто застосовують рідинну терапію (особливо в пацієнтів із гіпотензією), НПЗП (для зменшення вираженості симптомів) та інсулін (у зв'язку зі стресовою гіперглікемією в разі гострого перебігу захворювання). Ці лікарські засоби затримують воду та натрій в організмі, особливо за порушення функції нирок, тому в пацієнтів із СН на тлі збереженої фракції викиду ЛШ можуть зумовити погіршення респіраторних розладів і гіпоксію, а в підсумку – набряк легень.

Стандартом лікування хворих на ХСН є застосування інгібіторів АПФ (ІАПФ) або сартанів. Гаряча дискусія про потенційний вплив ІАПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА), а також лікарських засобів, не пов'язаних безпосередньо з функціонуванням РАС (ібупрофен, глітазони), розпочалася з листа до редакції журналу Lancet Resp. Med., у якому автори, ґрунтуючись на даних китайських центрів, висловлювали гіпотезу про те, що підвищена летальність пацієнтів із COVID-19, які страждають на ЦД й АГ, може бути зумовлена посиленою експресією АПФ-2. Зазначена експресія, своєю чергою, може бути спричинена лікарськими засобами, що зазвичай використовуються для лікування цих захворювань, тобто ІАПФ і БРА (слід підкреслити, що автори базувалися не на опублікованих даних про використання цих груп препаратів у пацієнтів із COVID-19 у Китаї, а лише на загальноприйнятих показаннях для ІАПФ і БРА, припускаючи, що хворі на ЦД або АГ переважно їх застосовують). Принагідно автори також вказали на ібупрофен і глітазони – інші препарати, що підвищують експресію АПФ-2, – даючи зрозуміти, хоча прямо цього не було зазначено, що їх уживання могло спричинити погіршення перебігу COVID-19.

Олії до вогню підлив міністр охорони здоров'я Франції Олів'є Веран, який на основі поверхневих спостережень відомих йому клінічних випадків прямо пов'язав уживання ібупрофену з гіршим перебігом інфекції SARS-CoV-2 (припускаючи також, що ефект може стосуватися всіх НПЗП). Заява зумовила неабиякий ажіотаж у медичному світі, та, на жаль, гіпотези, що вона містила,

почали жити власним життям, зокрема в щоденній пресі, дістаючи статус рекомендацій у «закулісній» медицині. Перш ніж буде докладніше розглянуто основні теми поточної дискусії, варто наголосити: головне припущення, на котрому базуються «сигналісти», а саме те, що посилення експресії АПФ-2 на клітинах асоціюється з більшою захворюваністю та/або тяжчим перебігом COVID-19, досі не було підтверджене результатами клінічних досліджень.

Однак уже понад 10 років завдяки фундаментальним дослідженням (на клітинних лініях і моделях тварин) на молекулярному рівні отримується дедалі більше інформації про роль рецепторів АПФ-2 у процесі проникнення коронавірусів у клітини тварин.

Звідки відомо про те, що ІАПФ, БРА, ібупрофен і глітазони посилюють експресію АПФ-2? Які механізми та які типи досліджень виявили ці властивості? Чи проводилися дослідження із залученням людей?

Щонайменше чотири дослідження на тваринних моделях (мишах, щурах), проведені у 2004-2009 роках, свідчать, що застосування ІАПФ (лізиноприл, еналаприл) та/або БРА (лосартан, телмісартан) протягом декількох або кільканадцяти днів спричиняє посилену експресію АПФ-2 у різних тканинах. Натомість у кількох дослідженнях (на моделях щурів) такого ефекту не виявлено. Механізм потенційного впливу ІАПФ і БРА на експресію АПФ-2 не був достатньо з'ясованим. Найприйнятнішим є механізм, запропонований Deshotels і співавт. На основі досліджень *in vitro* на клітинних лініях вони виявили, що ІАПФ і БРА знижують зумовлену ангіотензином II (Ang II) інтерналізацію та деградацію АПФ-2, присутнього на клітинній мембрані в комплексі з рецептором Ang II (AT1R). Зв'язування Ang II з AT1R мало би «вивільнити» АПФ-2 і спричинити його деградацію. Отже, вплив лікарських засобів на АПФ-2 мав би бути похідним від пригнічення синтезу/дії Ang II.

Дослідження із залученням людей є менш численними та мають методологічні обмеження, пов'язані з наявністю матеріалу для молекулярних досліджень: найчастіше замість вимірювання експресії АПФ-2 у тканинах застосовують вимірювання активності АПФ-2 у сироватці крові чи в сечі, рідше – концентрації мРНК для АПФ-2 в осаді сечі. Використовуючи ці методи вимірювання в трьох проспективних обсерваційних дослідженнях із залученням пацієнтів із фібриляцією передсердь, стабільною стенокардією та діабетичною нефропатією, не спостерігали впливу ІАПФ і БРА на активність АПФ-2 у сироватці крові та в сечі. В одному досить суперечливому дослідженні серед багатьох лікарських засобів (амлодипіну, ніфедипіну тривалої дії, еналаприлу, лосартану, кандесартану, валсартану, телмісартану й олмесартану) лише останній підвищував активність АПФ-2, визначену в сечі пацієнтів з АГ. Саме тому можна зробити висновок, що вплив ІАПФ і БРА на тканинну експресію АПФ-2 у людей не був з'ясований.

Автори позиції Європейського товариства гіпертензії (ESH) від 19 березня 2020 року підкреслюють відсутність раціональних аргументів щодо зміни підходу до застосування ІАПФ та/або БРА в пацієнтів із COVID-19.

Стосовно потенційного впливу ібупрофену та глітазонів на АПФ-2 є ще менше документально підтвердженої інформації. У літературних джерелах виявлено одне дослідження, котре, найімовірніше, надихнуло авторів вищезазначеної статті на висунення обговорюваної гіпотези: в ньому описано позитивний вплив ібупрофену чи піоглітазону на експресію АПФ-2 у серці щурів із ЦД 1 типу, індукованим стрептозотоцином. Однак автори не запропонували молекулярного механізму впливу обох лікарських засобів на експресію АПФ-2.

З огляду на відсутність інших повідомлень складно однозначно визначити, наскільки цей ефект буде відтворений на інших моделях тварин і чи існує він узагалі в людини. Слід також додати, що відсутні документально підтверджені наукові дані, котрі свідчать про значний негативний вплив протизапальних лікарських засобів на перебіг вірусних інфекцій. У повідомленнях преси з'явилася патофізіологічна теорія (заснована радше на інтуїції та стереотипній уяві), згідно з якою організму для боротьби з вірусами необхідне все те, що ми називаємо «ознаками запалення».

Особливості клінічного перебігу ХСН у хворих, які перенесли коронавірусну інфекцію

COVID-19, як і багато інших інфекційних захворювань, може спричинити погіршення перебігу, загострення чи декомпенсацію ХСН або виникнення СН *de novo*. Причиною цього є ушкодження міокарда через специфічні механізми, притаманні COVID-19, що підтверджується значним підвищенням кардіологічних біомаркерів (тропонін, натрійуретичні пептиди, креатинфосфокіназа тощо) за тяжкого перебігу коронавірусної інфекції. За результатами досліджень, у 71% хворих, які перенесли COVID-19, у крові виявляють підвищену концентрацію високочутливого тропоніну; крім того, у 15% це підвищення є значним (>13,9 пг/мл).

Виникнення СН або посилення її симптомів може бути наслідком посилення ішемії, аритмії, міокардиту, приєднання правощлуночкової недостатності, стресової кардіоміопатії, тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), дифузного вивільнення прозапальних цитокінів.

Посилення ішемії міокарда, а отже, виникнення згодом СН або її декомпенсація можуть відбуватися за двома основними сценаріями: 1) поєднання дихальної недостатності внаслідок гіпоксемії та збільшення потреби міокарда в кисні в результаті тахікардії; 2) підвищення ризику тромбозу через ендотеліїт, ендотеліальну дисфункцію, запалення й активацію тромбоцитів.

Правощлуночкова недостатність може розвиватися внаслідок підвищення тиску в легеневій артерії при

респіраторному дистрес-синдромі, ТЕЛА чи поєднанні цих двох станів. Також частотою причиною правощлуночкової недостатності є міокардит.

Однією з основних причин виникнення та прогресування СН у разі COVID-19 є міокардит, який розвивається внаслідок впливу вірусу чи системного запалення на міокард. Точний механізм запалення міокарда до кінця не вивчений. Відомо, що за результатами магнітно-резонансної томографії (МРТ) міокардит різного ступеня тяжкості розвивається в 78% хворих на COVID-19 і в активній фазі діагностується в 60% пацієнтів після одужання, що підтверджено виявленням активного лімфоцитарного запалення за допомогою ендоміокардіальної біопсії. Ступінь ураження міокарда та тяжкість перебігу міокардиту не залежать від ССЗ в анамнезі, тяжкості перебігу коронавірусної інфекції чи госпіталізації. У пацієнтів, які нещодавно перенесли COVID-19, спостерігаються більший об'єм шлуночків, більша маса міокарда ЛШ, менша фракція викиду лівого та правого шлуночків. Довгострокові результати такого запалення міокарда наразі невідомі, але з високою ймовірністю вони зумовлюватимуть виникнення СН або прогресування її симптомів. Тяжкий міокардит може спричинити кардіогенний шок і смерть. Зважаючи на швидке поширення пандемії, проблема СН серед населення може стати великим соціальним й економічним тягарем.

Отже, такі прояви COVID-19, як виражене системне запалення, ішемія міокарда, зниження артеріального тиску, тромбоемболія та підвищення тиску в легеневій артерії, міокардит, порушення ритму, сепсис, порушення функції нирок, гіпоксемія, зумовлюють виникнення СН або прогресування симптомів уже наявної ХСН, що потребує індивідуального підходу в лікуванні.

Діагностика ССЗ під час пандемії COVID-19 (відповідно до позиції ESC, 2020)

Початкові суб'єктивні симптоми COVID-19 (задишка, біль у грудній клітці, загальна слабкість) можуть імітувати початкові прояви захворювань серця, у зв'язку з чим необхідна тісна співпраця різних спеціалістів, щоб розпочати відповідний діагностичний процес так швидко, наскільки це можливо. Крім того, в пацієнтів із COVID-19 можуть раптово виникати гострі серцево-судинні ускладнення (гострий коронарний синдром або ТЕЛА), щодо котрих вони звертаються до лікарні; своєчасна терапія обох захворювань може поліпшити результат лікування.

Своєю чергою, хронічні та гострі коронарні синдроми можуть перебігати з респіраторними симптомами. У хворих на COVID-19 із порушенням перфузії органів, загрозою розвитку кардіогенного шоку (наприклад, великий інфаркт міокарда) сепсис слід розглядати як потенційно єдину або одну з причин симптомів. Кардіогенний шок також може виникнути як ускладнення міокардиту.

Пневмонія, грип і тяжкий гострий респіраторний синдром асоціюються зі значним збільшенням короткотермінового ризику серцево-судинних подій, як-от гострий коронарний синдром. Саме тому слід бути дуже обережними, щоб не пропустити симптоми гострого коронарного синдрому та тромбоемболічні події невдовзі після пневмонії, а також ретельно оцінити ризик їх розвитку в осіб, які вже мали захворювання серцево-судинної системи.

Під час ЕКГ діагностичні критерії чинників, що зумовили СН, для хворих, які перенесли COVID-19, є такими самими, як і для загальної популяції.

Біомаркери ушкодження міокарда при COVID-19

Ушкодження кардіоміоцитів і гемодинамічне навантаження на порожнини серця (кількісна оцінка за допомогою концентрацій серцевих біомаркерів, тобто серцевих тропонінів (сТn) Т й I, натрійуретичного пептиду типу В (BNP) та N-кінцевого натрійуретичного пропептиду – NT-proBNP) можуть розвиватися в разі як COVID-19, так і пневмонії іншої етіології; рівні біомаркерів корелюють із тяжкістю захворювання та летальністю.

Концентрації сТn Т й I, BNP та NT-proBNP слід інтерпретувати кількісно. У пацієнтів, госпіталізованих із приводу COVID-19 або після зазначеної інфекції, незначно підвищений рівень цих біомаркерів зазвичай є наслідком раніше наявної хвороби серця та/або COVID-19-асоційованого гострого ушкодження. Якщо немає типового ангінозного болю та/або ішемічних змін на ЕКГ, у пацієнтів із дещо підвищеним рівнем цих параметрів (наприклад, <2-3 × верхня межа норми – ВМН) не потрібно застосовувати ні діагностичну тактику, ні лікування, характерні для інфаркту міокарда 1 типу (тобто спричиненого оклюзією коронарної артерії тромбом, який виник унаслідок розриву чи ушкодження атеросклеротичної бляшки).

У хворих, які перенесли COVID-19, як і в пацієнтів із пневмонією іншої етіології, пропонується вимірювати концентрацію сТn лише в тому разі, якщо розглядається діагноз інфаркту міокарда 1 типу на підставі клінічних симптомів або виявлення нової дисфункції ЛШ. Незалежно від ролі в діагностиці моніторинг сТn може бути корисним при оцінюванні прогнозу.

Підвищений уміст сТn Т або I виявляють у 5-25% хворих на COVID-19, особливо серед пацієнтів, які отримують лікування у відділенні інтенсивної терапії; рівень зростає одночасно з розвитком гострого респіраторного дистрес-синдрому в групі з фатальною COVID-19.

Помірно підвищена концентрація сТn Т або I (<2-3 × ВМН), особливо в пацієнтів старшої вікової групи із ССЗ в анамнезі, не вказує на розвиток гострого коронарного синдрому, якщо не супроводжується клінічними або ЕКГ-ознаками ішемії міокарда.

Продовження на стор. 44.



Ю.С. Рудик, д.м.н., С.М. Пивовар, к.м.н., ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків

COVID-19 і захворювання серцево-судинної системи: у фокусі — серцева недостатність

Продовження. Початок на стор. 42.

Безпосередньою причиною значно підвищеної концентрації cTn T або I ($>5 \times \text{ВМН}$) можуть бути ускладнення COVID-19 – шок, тяжка дихальна недостатність, гіпоксія та ушкодження серця при міокардиті, стрес-індукованій кардіоміопатії (такобу) й інфаркті міокарда, спричиненому COVID-19. Варто зауважити, що рутинне визначення рівнів cTn або BNP/NT-proBNP у пацієнтів із COVID-19 не рекомендується.

Потенційними кількісними маркерами гемодинамічного навантаження на порожнини серця є натрійуретичні пептиди, концентрацію котрих слід інтерпретувати в контексті раніше діагностованої СН. Певною мірою слід екстраполювати результати спостереження у хворих на пневмонію. Відомо, що висока концентрація натрійуретичних пептидів є предиктором смерті в пацієнтів із пневмонією або ТЕЛА. Оцінка їх рівнів може допомогти під час стратифікації ризику, прискорити прийняття рішення про переведення пацієнта до відділення інтенсивної терапії та визначити напрям діагностики. Проте в таких ситуаціях підвищення вмісту натрійуретичних пептидів може бути наслідком наявних раніше (але не діагностованих) захворювань серця. З іншого боку, виявлення низьких рівнів натрійуретичних пептидів дає змогу виключити з високою ймовірністю дисфункцію серця.

У третини пацієнтів із COVID-19 рівень D-димеру є підвищеним із різних причин і може триматися досить довго. Моніторинг цього параметра є корисним для прогнозування погіршення стану пацієнта, але водночас викликає діагностичні сумніви щодо того, чи не пов'язані зміни концентрації з гострою ТЕЛА. Саме тому D-димер слід визначати лише в разі клінічної підозри на ТЕЛА та відповідно до діагностичних алгоритмів, наведених у клінічних настановах.

Візуалізаційні дослідження серця

Візуалізаційні дослідження відіграють значну роль у диференційній діагностиці ССЗ. Описано випадки міокардиту при зараженні SARS-CoV-2. Завдяки МРТ серця в цих випадках було візуалізовано дифузний тканинний набряк, який вказує на запалення, натомість у біоптатах серця виявлено запальні інфільтрати з Т-лімфоцитів із ділянками набряку, а також вогнищами некрозу. У 35% пацієнтів, які померли від SARS-CoV-2, під час посмертного обстеження серця виявили вірусну РНК; це дає змогу припустити, що фатальний наслідок міг бути зумовлений коронавірусним ураженням міокарда.

За даними V.O. Puntmann і співавт. (2020), при проведенні МРТ у 78% пацієнтів, які одужали від COVID-19, було виявлено ознаки ураження міокарда незалежно від тяжкості перебігу захворювання та наявності серцевих симптомів. Найпоширенішою патологією було запалення міокарда (визначається як аномальні показники режимів T1 і T2) з подальшим розвитком регіонального рубця й ураженням перикарда. Спостерігалось також незначне погіршення таких параметрів, як об'єм і фракція викиду лівого та правого шлуночків. Міокардіальні вимірювання в режимах T1 і T2 забезпечили найкращу дискримінаційну цінність порівняно зі здоровими добровольцями. Результати зазначеного дослідження дають важливу інформацію про поширеність ССЗ на ранній стадії одужання. Вони демонструють, що в осіб, які рідко скаржилися на проблеми з боку серцево-судинної системи й лікувалися вдома, так само часто виявлялися запальні ураження міокарда, як і у хворих, яким проводилося стаціонарне лікування у зв'язку з тяжким перебігом коронавірусної інфекції. Це означає, що значне ураження серця відбувається незалежно від тяжкості початкових проявів COVID-19 і зберігається після гострого періоду захворювання, без суттєвої тенденції до зменшення за результатами візуалізаційних або серологічних досліджень у період реконвалесценції. Вищевведені дані вказують на потенційно велику кількість запальних наслідків після перенесеної коронавірусної інфекції та потребують підтвердження серед ширшої когорти хворих. Це особливо стосується пацієнтів, які страждають на кардіоміопатії різного генезу.

Більшість результатів візуалізації вказують на тривалий периміокардит після COVID-19. Це додатково підтверджується кореляцією між вимірюваннями в режимах T1 і T2 за даними МРТ та рівнями hsTnT, а також гістологічними змінами міокарда в тяжких випадках. Кожен з аномальних параметрів зображення може бути пов'язаний з основним патофізіологічним процесом і гіршими наслідками коронавірусної інфекції. Періепікардіальне захоплення гадолінію в зонах із підвищеним поглинанням контрастної речовини є результатом регіонального ушкодження внаслідок запалення міокарда. Ці спостереження, особливо в поєднанні з випотом у перикард, можуть бути пов'язані з фіброзом та/або набряком унаслідок тривалої активності перикардиту. Неішемічні патерни поглинання гадолінію міокардом переважно спостерігаються в пацієнтів із гострим або реконвалесцентним міокардитом і тісно пов'язані з погіршенням перебігу. Підвищені показники режиму T1 асоціюються з дифузним фіброзом та/або набряком міокарда, тоді як режим T2

специфічний лише для набряку міокарда. Отже, підвищені показники в режимах T1 і T2 за даними МРТ серця свідчать про активний запальний процес. У поєднанні з результатами гістологічних досліджень дані МРТ вказують на те, що запальний процес найпевніше зумовлений COVID-19. Крім того, підвищені показники режиму T1 були тісно пов'язані з гіршими наслідками в пацієнтів з ІХС і неішемічними кардіоміопатіями. Підвищені рівні тропоніну T і C-реактивного білка також вказують на тривале запальне ушкодження міокарда та були пов'язані з несприятливим прогнозом.

МРТ не рекомендується проводити рутинно пацієнтам із підозрюваною чи підтвердженою COVID-19. Для запобігання передачі вірусу іншим пацієнтам і медичним працівникам, а також уникнення контамінації обладнання візуалізаційні дослідження в пацієнтів із підозрюваною чи підтвердженою COVID-19 слід виконувати лише в тому випадку, якщо їх результати можуть вплинути на подальшу тактику дій. Обираючи найкращий для пацієнта метод візуалізаційного дослідження, потрібно враховувати як діагностичну точність, так і ризик передачі вірусу. Протоколи проведення візуалізаційних досліджень мають бути якомога коротшими.

Разом із цим у хворих, які вже перенесли COVID-19, нерідко МРТ є досить надійним методом діагностики міокардиту, що може погіршити перебіг уже наявної СН. Однак з огляду на відкрите питання щодо тривалості імунітету після перенесеної коронавірусної інфекції зазначене обстеження потрібно проводити тільки за нагальної потреби.

Неінвазивними стрес-тестами та візуалізаційними дослідженнями, котрі можна відтермінувати під час пандемії COVID-19, є:

❶ в амбулаторній і стаціонарній діагностиці – стрес-тест у разі підозри на стабільну коронарну хворобу; кардіопульмональний тест із метою оцінювання функціонального стану; черезстраховідна ехокардіографія (ЧСЕхоКГ)

у стабільних пацієнтів; однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (ОФЕКТ) та позитронно-емісійна томографія (ПЕТ), візуалізація судин за безсимптомної хвороби сонних артерій і переміжної кульгавості, візуалізація в рамках скринінгу (наприклад, індекс коронарного кальцію, ультразвукове дослідження для оцінювання аневризм аорти чи хвороби сонних артерій);

❷ в амбулаторній діагностиці – трансторакальна ехокардіографія (ТТЕхоКГ), комп'ютерна томографія (КТ) серця та судин, МРТ серця.

Слід уникати ТТЕхоКГ, ЧСЕхоКГ і стрес-ЕхоКГ, якщо їх результати, ймовірно, не вплинуть на подальшу тактику дій. ЧСЕхоКГ асоціюється з дуже високим ризиком зараження SARS-CoV-2 у зв'язку з експозицією до аерозолів, що містить значну кількість вірусу, тож її не слід виконувати, якщо доступні інші візуалізаційні методи дослідження. Виконуючи ЕхоКГ у хворого на COVID-19, необхідно зосередитися лише на отриманні зображень, необхідних для відповіді на клінічне запитання, щоб обмежити контакт пацієнта з обладнанням й особою, котра проводить дослідження.

КТ варто проводити госпіталізованим пацієнтам лише за наявності показань, якщо отриманий результат, імовірно, вплине на подальшу тактику лікування. Можна надати перевагу КТ-ангіографії коронарних артерій – неінвазивному візуалізаційному дослідженню, що застосовується для діагностики ІХС, оскільки воно характеризується коротким часом експозиції пацієнтів і персоналу до ризику інфікування, тоді як виконанню КТ серця (замість ЧСЕхоКГ) – для виключення внутрішньосерцевого тромбу, зокрема у вушку лівого передсердя перед кардіоверсією. КТ грудної клітки рекомендується пацієнтам із дихальною недостатністю для оцінювання типових ознак COVID-19. Якщо під час КТ показано використання контрастної речовини, слід оцінити функцію нирок.

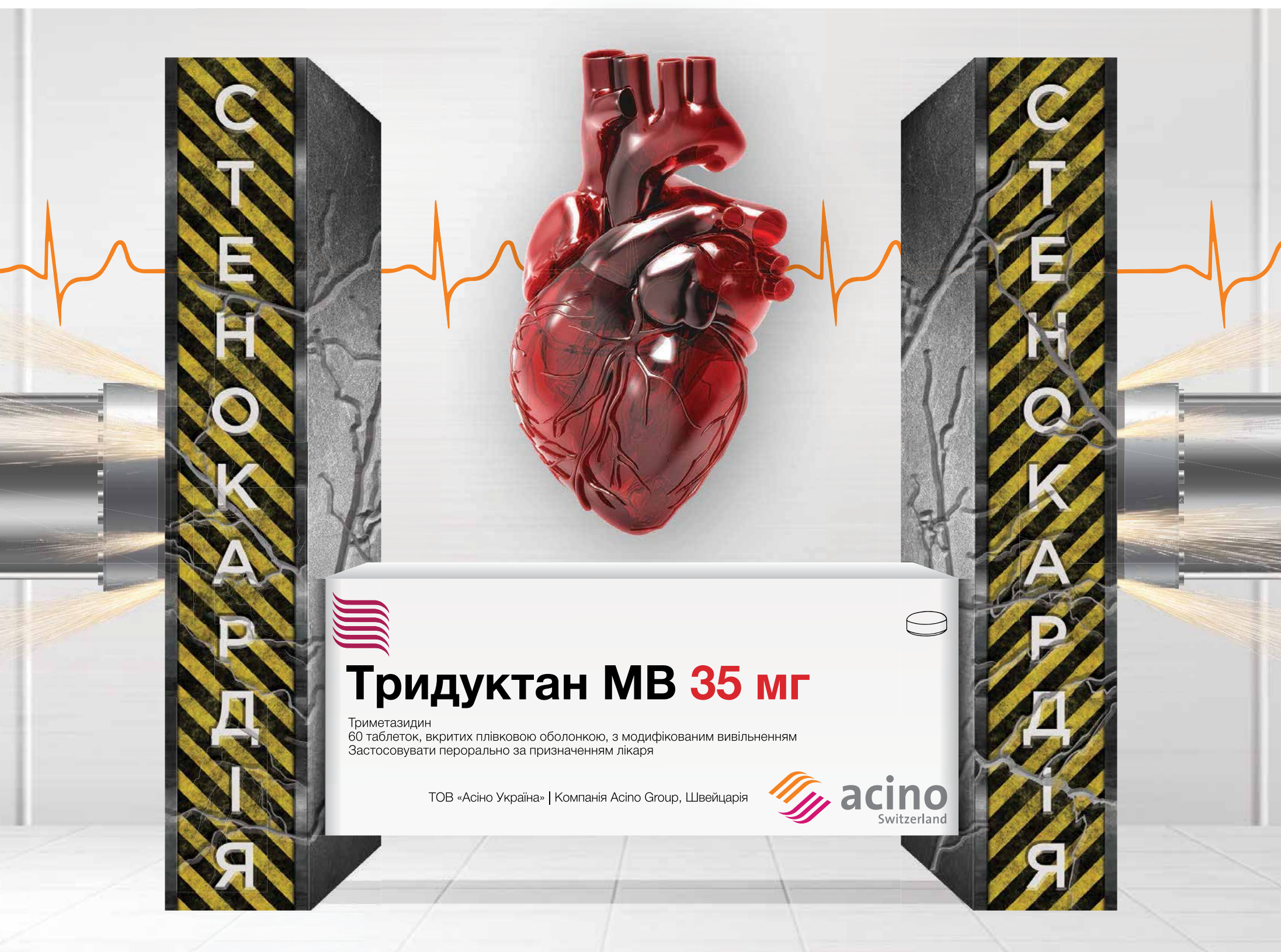
Сцинтиграфію серця варто проводити лише за особливими показаннями та коли неможливо застосувати будь-який інший метод візуалізації. Що стосується МРТ, то необхідно використовувати скорочені протоколи дослідження, зосереджуючи увагу на конкретній клінічній проблемі. МРТ серця надають перевагу при гострому міокардиті.

Отже, гострий запальний процес у разі COVID-19 зумовлює погіршення ішемічних розладів в умовах уже наявних захворювань серцево-судинної системи та провокує системну запальну відповідь організму з наростанням ендотеліальної дисфункції та прокоагулянтної активності крові. Хронічне запалення відіграє провідну роль у патогенезі СН, особливо небезпечними при COVID-19 є запальне ушкодження міокарда та, як наслідок, гостра декомпенсація СН на тлі цитокинового шторму, під час якого спостерігається неконтрольована імунна відповідь організму з активацією та проліферацією лімфоцитів і макрофагів. Цілком логічним є виявлення серед хворих на COVID-19 осіб із ССЗ, зокрема СН, із доказами запального ушкодження міокарда для пріоритетного лікування та, можливо, проведення агресивнішої терапії.

Триметазидин Модифікованого Вивільнення • 35 мг

Тридуктан МВ

ДОВЕДЕНА ЕФЕКТИВНІСТЬ У ПАЦІЄНТІВ З ІХС



- ▶ Зниження кількості нападів стенокардії в 2 рази
- ▶ Зниження частоти прийому нітратів на 77%
- ▶ На Тридуктані залишаються 8 з 10 пацієнтів

Сидорова Н.Н. Результаты многоцентрового наблюдательного неинтервенционного исследования приверженности лечению пролонгированными формами триметазида пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса. УМЧ 4 (132), Т. 1 - VI/VII 2019.

ТРИДУКТАН МВ. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з модифікованим вивільненням по 35 мг № 60 (20x3) у блістерах у пацці. Склад: 1 таблетка містить триметазидину дигідрохлориду 35 мг. Фармакотерапевтична група. Кардіологічні препарати. Триметазидин. Код АТС C01E B15. Фармакологічна дія. Триметазидин попереджає зменшення внутрішньоклітинного рівня АТФ, забезпечуючи тим самим належне функціонування іонних насосів і трансмембранного натрієво-калієвого потоку при збереженні клітинного гомеостазу. Триметазидин гальмує β-окислення жирних кислот, блокуючи довголанцюгову 3-кетואцил-КоА-тіолазу (3-KAT), що підвищує окислення глюкози. Посилення процесу окислення глюкози оптимізує енергетичні процеси в клітинах і підтримує метаболізм енергії в умовах ішемії. Показання. Для симптоматичного лікування дорослих пацієнтів зі стабільною стенокардією за умови недостатньої ефективності або непереносимості антиангінальних лікарських засобів першої лінії. Побічні ефекти. Головний біль, запаморочення, абдомінальний біль, діарея, диспепсія, нудота і блювота, висип, астенія. Умови відпуску. За рецептом. Р.П. МОЗ України № UA/5030/01/01. Виробник: ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, г. Київ, бульвар І. Лепсе, 8. ТОВ «Асіно Україна» входить до групи компаній ACINO (Швейцарія). Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. UA-TRID-IMI-072020-032

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





R.D. McBane, V.D. Torres Roldan, A.S. Niven, CWA

Антикоагуляція при COVID-19: систематичний огляд, метааналіз і рекомендації експертів клініки Мейо

Однією з важливих особливостей нової коронавірусної хвороби (COVID-19) є підвищений ризик венозної тромбоемболії (VTE). Цей систематичний огляд підсумовує поточні дані про ризик VTE, лабораторні маркери, їхню прогностичну цінність й ефективність антикоагуляції при COVID-19. Також надано настанови щодо профілактики та лікування VTE при COVID-19 від міждисциплінарної групи спеціалістів клініки Мейо.

Методи

Систематичний огляд виконано згідно з рекомендаціями PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Аналітична основа роботи представлена на рисунку 1.

До огляду включали первинні дослідження (проспективні та ретроспективні) за участю пацієнтів із COVID-19, у яких повідомлялося щонайменше про одне з такого:

- частота порушень згортання крові;
- лабораторні показники згортання крові;
- ефективність фармакологічної антикоагуляції.

Автори не розглядали дослідження з менш ніж 100 учасниками, в яких повідомлялося лише про поширеність коагулопатії без терапевтичного втручання.

Пошук досліджень проводили в медичних базах даних MEDLINE й EMBASE від початку першого спалаху COVID-19 у листопаді 2019 р. до 1 травня 2020 р. (без будь-яких мовних обмежень); пошук було доповнено аналізом попередніх систематичних оглядів. Вісім рецензентів оцінювали кожне дослідження на відповідність вимогам, спочатку вивчаючи тези, згодом – повний текст статей, які вважалися потенційно прийнятними. Скринінг і вилучення даних проводилися в режимі одного рецензента.

За можливості автори проводили метааналіз, застосовуючи модель випадкових ефектів DerSimonian-Laird. Для всіх статистичних обчислень використовували програмне забезпечення R Project із відкритим кодом. За неможливості виконання метааналізу дані синтезували нарatively.

На основі доказів, узагальнених у систематичному огляді, експерти клініки Мейо в галузі гематології, пульмонології, кардіології та реаніматології розробили настанови для клінічної практики щодо профілактики та лікування VTE у хворих на COVID-19.

Результати

Із 4070 публікацій було відібрано 37 досліджень, 36 із них – ретроспективні. Серед включених до аналізу випробувань 8 проведено на базі відділень інтенсивної терапії (ВІТ), решту – в звичайних стаціонарах, жодного – в амбулаторних умовах. Випробування виконували в 6 країнах, у т. ч. у Китаї (28), Франції (3), Італії (2), Нідерландах (2), Ірландії (1) та США (1). Когорти складали від 24 до 2773 пацієнтів із підтвердженим діагнозом COVID-19. Загальна смертність – 56%. Не виявлено досліджень за участю пацієнтів із COVID-19, які отримували тривалу антикоагуляцію.

Лабораторні показники

Частота аномальних параметрів коагуляції була такою:

- підвищений рівень D-димеру – 42%;
- коагулопатія, включно з тромбоцитопенією, подовженням протромбінового часу (ПТЧ) та/або активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ), – 28%;
- тромбоцитопенія – 20%;
- подовження АЧТЧ – 11%;
- подовження ПТЧ – 7%.

Коагулопатія при COVID-19 суттєво відрізнялася від синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ):

- підвищеними рівнями фібриногену (при ДВЗ вони низькі та часто становлять <1 г/л);

- легкою тромбоцитопенією (при ДВЗ кількість тромбоцитів зазвичай <50×10⁹/л);
- незначним подовженням ПТЧ (на 1-2 с порівняно з 3-6 с і більше при ДВЗ).

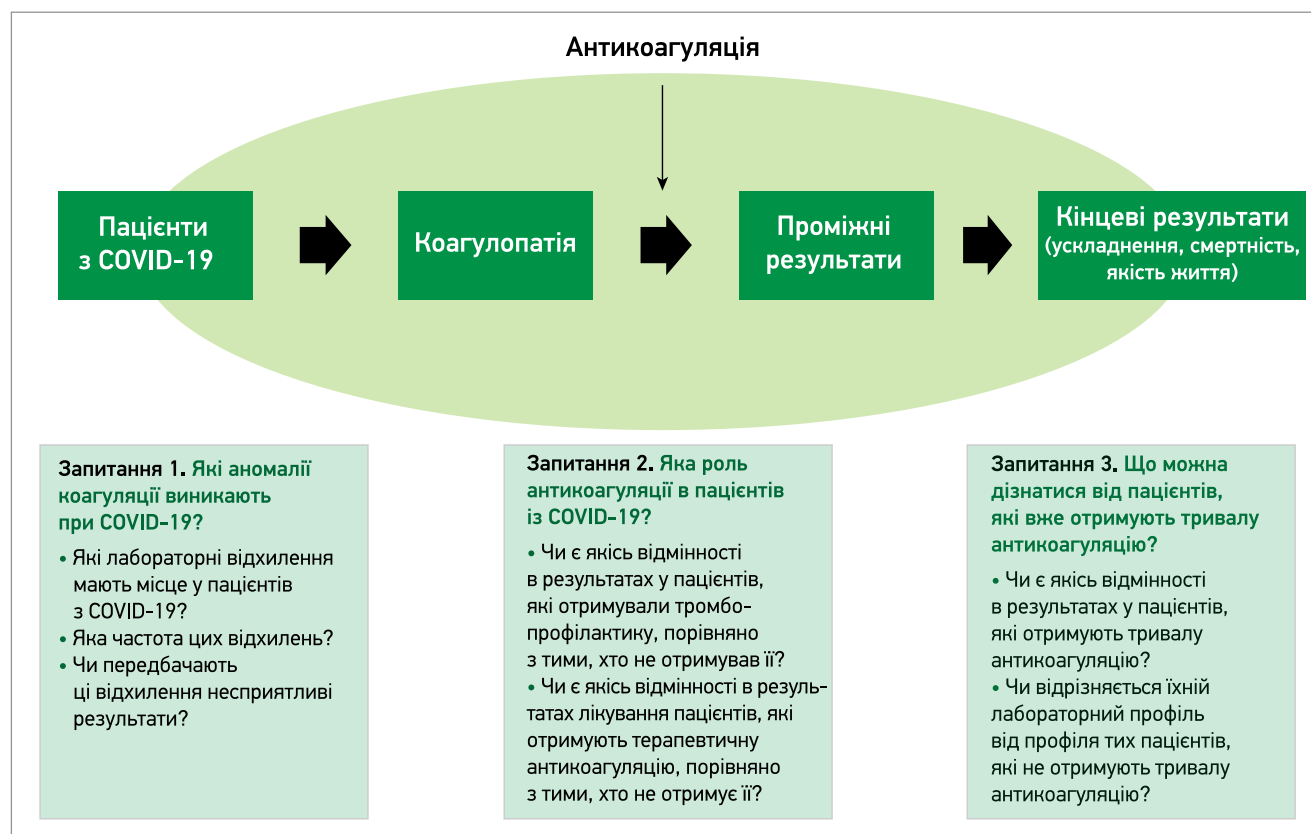


Рис. 1. Аналітична основа дослідження

Прогностичні маркери

Пацієнти з тяжкими та критичними формами COVID-19 частіше мали підвищення рівня D-димеру понад 1 мкг/мл (відносний ризик (ВР) 3,14; 95% довірчий інтервал (ДІ) 2,26-4,38; 2 дослідження, I²=0%) та тромбоцитопенію (ВР 1,78; 95% ДІ 1,18-2,69; 3 дослідження, I²=9%) порівняно з пацієнтами з легким і середнім ступенем тяжкості захворювання.

В осіб, які не вижили, частіше спостерігалися підвищення показника D-димеру (ВР 4,78; 95% ДІ 2,47-9,25; 4 дослідження, I²=66%), тромбоцитопенії (ВР 4,56; 95% ДІ 1,09-19,09; 4 дослідження, I²=96%) та ДВЗ (ВР 71,88; 95% ДІ 3,42-1508,54; 2 дослідження, I²=86%).

Частота VTE

Частота VTE в пацієнтів ВІТ із COVID-19 повідомлялася в трьох дослідженнях і коливалася від 2 до 69%. Цей широкий діапазон відображає різні стратегії виявлення цього ускладнення. У випробуваннях, в яких ультразвукове дослідження (УЗД) проводилося лише за наявності клінічної підозри, частота VTE була низькою – від 2 до 4%. У дослідженні, в якому було передбачено обов'язкове УЗД для всіх пацієнтів при госпіталізації та на 7-й день, частота VTE становила 69%.

Частота тромботичних ускладнень у пацієнтів із COVID-19, госпіталізованих до звичайного стаціонару, повідомлялася в одному дослідженні та становила 6,6%, у т. ч. VTE – 3,8% (з них 2,5% припадали на тромбоемболію легеневої артерії та 1,3% – на тромбоз глибоких вен), інсульту – 1,9%, гострого коронарного синдрому – 1%.

Одне дослідження виявило вищу частоту тромбозу серед пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 порівняно з легкою формою захворювання (6,6 vs 3,7%).

Метааналіз продемонстрував, що у хворих на COVID-19 частота тромбозу глибоких вен у середньому складає 2% (95% ДІ 0-5%), тромбоемболії легеневої артерії – 17% (95% ДІ 6-33%), інсульту – 2% (95% ДІ 1-3%), інфаркту міокарда – 1% (95% ДІ 0-2%), ДВЗ – 6% (95% ДІ 3-9%). Загальну частоту VTE в пацієнтів із COVID-19 не розраховували через високу гетерогенність досліджень.

Ефективність антикоагуляції

Метааналіз двох порівняльних досліджень не виявив статистично значимої різниці щодо смертності при застосуванні антикоагулянтів і без них (ВР 0,99; 95% ДІ 0,82-1,19; I²=0%).

В одному когортному дослідженні 45 пацієнтів із рівнем D-димеру понад 3,0 мкг/мл, які отримували нефракціонований гепарин (НФГ), мали нижчу смертність, ніж ті, хто не отримував НФГ (32,8 vs 52,4%; p=0,02).

В одному дослідженні частота VTE була значно вищою при застосуванні антикоагулянтів у профілактичних дозах порівняно з терапевтичними (100 vs 56%; p=0,03). Однак невеликий обсяг вибірки цього дослідження обмежує інтерпретацію результатів.

Загалом достовірність доказів щодо ефективності антикоагуляції оцінюється як дуже низька, враховуючи спостережний характер досліджень і малий розмір вибірок.

Консенсус експертів

Профілактика тромбозу

Експерти клініки Мейо пропонують алгоритм ведення пацієнтів, які потребують госпіталізації щодо ускладнень COVID-19 (рис. 2).

По-перше, слід визначити, чи отримує пацієнт терапевтичну антикоагуляцію на момент госпіталізації щодо COVID-19. Для хворих, котрі отримують її, необхідно розглянути можливість переходу на парентеральну антикоагуляцію, а саме НФГ або низькомолекулярний гепарин, особливо якщо передбачаються інвазивні процедури.

По-друге, для пацієнтів, які не отримують на момент госпіталізації терапевтичну антикоагуляцію, слід визначити оптимальну форму профілактики VTE, для чого насамперед необхідно оцінити ризик кровотечі.

Хворим з активною кровотечею, тяжкою тромбоцитопенією (кількість тромбоцитів <25×10⁹/л) або вродженою коагулопатією показана нефармакологічна профілактика за допомогою пристроїв переміжної компресії. Щойно кровотеча буде надійно зупинена, кількість тромбоцитів нормалізується або буде призначено відповідне лікування вродженої коагулопатії, варто знову розглянути доцільність медикаментозної профілактики VTE.

У всіх госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 за відсутності протипоказань слід віддавати перевагу еноксапарину дозою 40 мг підшкірно 1 р/добу. Для хворих з індексом маси тіла понад 40 кг/м² або масою тіла понад 120 кг доза еноксапарину має бути збільшена до 40 мг 2 р/добу.

Для пацієнтів із нирковою недостатністю (кліренс креатиніну <30 мл/хв) доцільним є застосування НФГ дозою 5000 ОД 2-3 р/добу.

У хворих із гепарин-індукованою тромбоцитопенією в анамнезі та задовільною функцією нирок (кліренс креатиніну ≥30 мл/хв) можна застосовувати фондапаринукс дозою 2,5 мг підшкірно 1 р/добу.

По-третє, одразу після госпіталізації необхідно виконати такі лабораторні аналізи, як загальний аналіз крові з формулою, ПТЧ/АЧТЧ, рівень фібриногену та D-димеру. Доцільною є періодична повторна оцінка таких параметрів, як кількість тромбоцитів і рівень D-димеру (особливо

в умовах ВІТ), оскільки вони мають прогностичну цінність. Пацієнтам із подовженням ПТЧ або АЧТЧ необхідна детальніша оцінка системи згортання крові, щоб виключити іншу патологію (системний червоний вовчак, дефіцит певних факторів згортання тощо).

По-четверте, окремий підхід необхідний пацієнтам, які потребують госпіталізації до ВІТ.

Усім хворим під час госпіталізації до ВІТ доцільно проводити скринінгове УЗД вен нижніх кінцівок для виключення субклінічного чи безсимптомного тромбозу глибоких вен. В осіб із виявленим тромбозом глибоких вен має бути розпочата терапевтична антикоагуляція. За нормальних результатів УЗД у пацієнтів ВІТ слід додатково оцінити ризик ВТЕ за допомогою рівня D-димеру.

Пацієнти ВІТ із низьким ризиком ВТЕ повинні отримувати еноксапарин 40 мг підшкірно 1-2 р/добу залежно від маси тіла. Хворим із нирковою недостатністю (кліренс креатиніну <30 мл/хв) слід призначити НФГ з поправкою на масу тіла. Рекомендується щоденна клінічна оцінка щодо виявлення ознак і симптомів ВТЕ із проведенням візуалізаційного дослідження за найменшої потреби. УЗД вен верхніх кінцівок необхідне за наявності набряку руки в пацієнтів із центральним венозним катетером.

Для пацієнтів ВІТ із високим ризиком ВТЕ (рівень D-димеру >3,0 мкг/мл) слід розглянути агресивніший підхід до профілактики ВТЕ: еноксапарин 30 мг 2 р/день для пацієнтів із масою тіла <120 кг (індекс маси тіла ≤40) та 40 мг 2 р/день для хворих із більшою масою тіла. У пацієнтів із високим ризиком ВТЕ ефективність антикоагуляції варто контролювати за допомогою оцінки анти-Ха-активності через 4 год після третьої дози (цільовий рівень – від 0,2 до 0,4 МО/мл). Рекомендується щоденна клінічна оцінка щодо виявлення ознак і симптомів ВТЕ з проведенням візуалізаційного дослідження за найменшої потреби та рутинне щотижневе УЗД вен нижніх кінцівок під час усього періоду перебування в реанімації. Для пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну <30 мл/хв) розумною альтернативою є НФГ дозою 5000 ОД 3 р/добу. Варто розглянути можливість щотижневого УЗД вен верхніх кінцівок в осіб із внутрішньовенним катетером для своєчасного виявлення катетер-асоційованого тромбозу.

Ухвалення рішення щодо продовження антикоагуляції після виписки зі стаціонару (до 35-45 днів) потребує ретельного балансу між ризиком ВТЕ та кровотеч. Хоча на сьогодні немає даних про розширену тромбопрофілактику в пацієнтів із COVID-19, цей підхід може бути корисним для хворих, які одужують від легеневих проявів цієї хвороби (особливо тих, хто менш мобільний).

Лікування ВТЕ

Якщо виявлено ВТЕ, слід розпочати терапію парентеральними антикоагулянтами. При веденні таких пацієнтів необхідно керуватися тими самими принципами, що застосовуються для хворих без COVID-19. Після стабілізації стану хворого можна перевести на пероральну антикоагулянтну терапію.

Тривалість антикоагулянтної терапії залежатиме від клінічної ситуації. Зазвичай мінімальна тривалість терапевтичної антикоагуляції становить 3 міс.

Обмеження та напрями подальших досліджень

Явними обмеженнями цієї роботи є відсутність високоякісних доказів і швидкий процес розробки настанови.

Що стосується напрямів для подальших досліджень, то й досі залишається низка запитань без відповіді щодо коагулопатії та COVID-19:

- 1 обмежені дані щодо поширеності ВТЕ в пацієнтів, госпіталізованих до звичайних стаціонарів, а не до ВІТ;
- 2 немає даних щодо частоти ВТЕ в амбулаторних хворих на COVID-19;
- 3 обмежені дані про частоту кровотеч у госпіталізованих пацієнтів із COVID-19, які отримують антикоагулянти в профілактичних або терапевтичних дозах;
- 4 не існує ідеальної стратегії скринінгу на тромбоз глибоких вен або тромбоемболію легеневої артерії в пацієнтів ВІТ із COVID-19. Значна частка таких хворих перебуває на штучній вентиляції легень у положенні лежачи на спині, що ускладнює ретельне проведення УЗД;
- 5 розроблені раніше стратегії оцінки ризику ВТЕ можуть бути хибними для пацієнтів із COVID-19, у яких частота ВТЕ є значно вищою (порівняно з іншими групами населення);
- 6 використання D-димеру як негативного прогностичного маркера для виключення ВТЕ може мати меншу цінність (аніж у загальній популяції), оскільки лабораторною ознакою COVID-19 є підвищення рівня D-димеру.

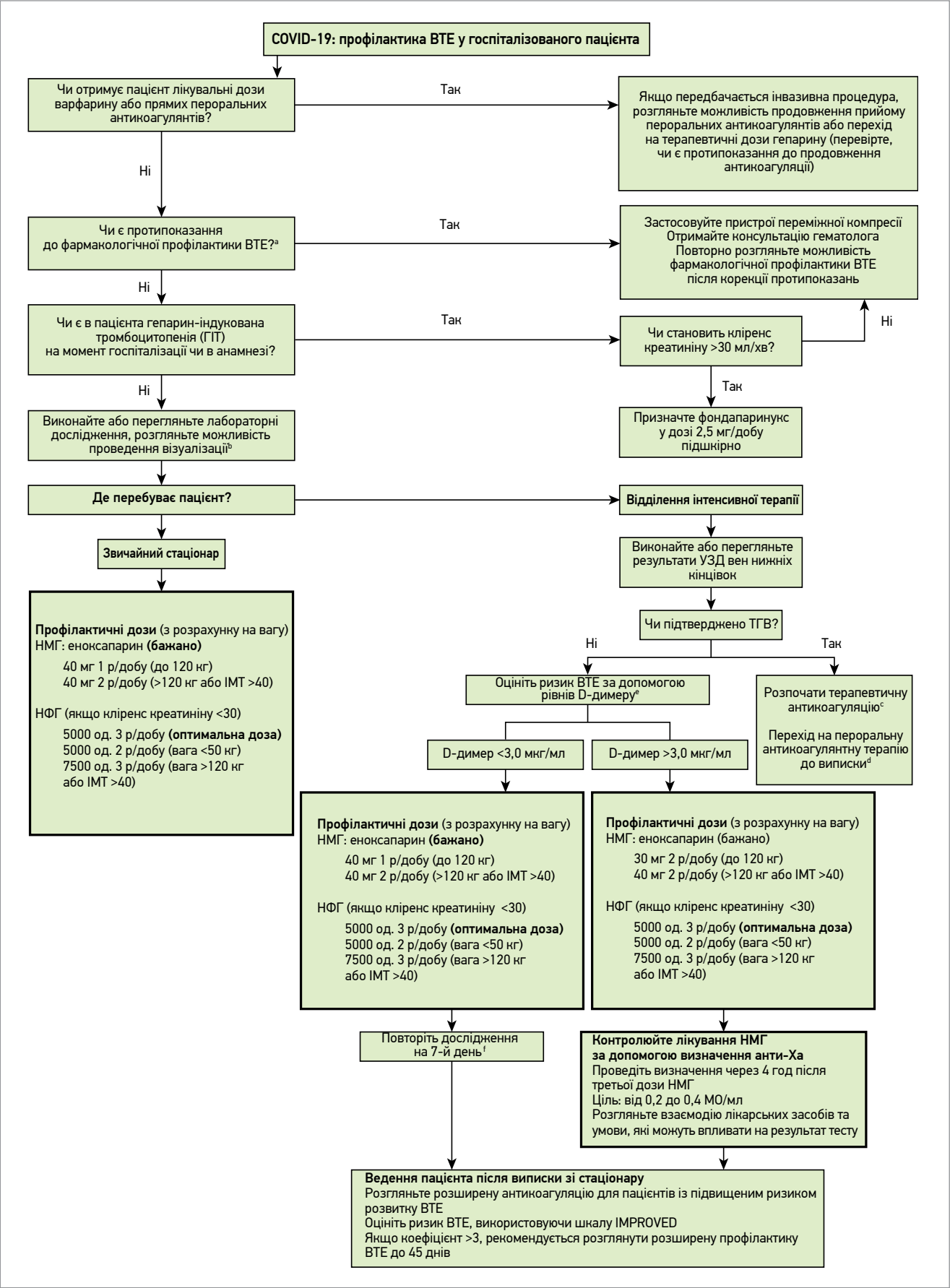


Рис. 2. Запропонований підхід до ведення пацієнтів із COVID-19, які потребують госпіталізації у зв'язку з ускладненнями

^a Активна кровотеча, кількість тромбоцитів <30×10⁹/л або вроджена патологія згортання крові, включно з хворобою фон Віллебранда чи гемофілією.
^b Лабораторні дослідження: загальний аналіз крові з формулою, ПТЧ, АЧТЧ, фібриноген, D-димер. Якщо ПТЧ/АЧТЧ подовжені, розгляньте більш детальну оцінку системи згортання крові, включно з визначенням вовчакового антикоагулянта. Візуалізація: для пацієнтів, які хворіють тривалий час, або тих, хто довго перебуває в лікарні, розгляньте можливість проведення двобічної ультрасонографії вен нижніх кінцівок.
^c Ініціюйте терапевтичну антикоагуляцію: перевагу слід віддавати інфузії НФГ; у пацієнтів із ГІТ в анамнезі застосовуйте аргатробан або бівалірудин.
^d Продовжуйте лікування пероральними антикоагулянтами протягом щонайменше 3 міс, після чого слід провести клінічну переоцінку. Перевагу рекомендується віддавати прямим пероральним антикоагулянтам, за винятком випадків, коли пацієнт має інші показання до застосування антагоніста вітаміну К або НМГ.
^e Оцініть ризик ВТЕ, використовуючи рівні D-димеру, в такий спосіб: низький ризик <3,0 мкг/мл; високий ризик ≥3,0 мкг/мл.
^f На 7-й день терапії (або раніше, якщо спостерігається клінічне погіршення стану) проведіть повторно такі обстеження: УЗД вен нижніх кінцівок; лабораторні тести (загальний аналіз крові з формулою, рівень D-димеру та фібриногену). Розгляньте частіше проведення УЗД вен нижніх кінцівок і лабораторних досліджень (кожні 3-4 дні).

Висновки

Особливість перебігу COVID-19 – підвищений ризик ВТЕ, а характерними лабораторними ознаками коронавірусної інфекції є тромбоцитопенія, підвищений рівень фібриногену та D-димеру, що асоціюються з гіршим прогнозом. Висока частота тромботичних ускладнень при COVID-19 потребує проведення тромбопрофілактики з ретельним балансом користі та ризику кровотеч. Варто зауважити, що наведені в цій публікації настанови щодо антикоагуляції при COVID-19 базуються на доказах низької достовірності. Очікуємо на майбутні дослідження, що нададуть змогу розробити потужніші рекомендації для клінічної практики.

Список літератури знаходиться в редакції.

McBane R.D. et al. Anticoagulation in COVID-19: A Systematic Review, Meta-analysis, and Rapid Guidance From Mayo Clinic. Mayo Clin. Proc. 2020 Nov; 95 (11): 2467-2486.

Реферативний переклад з англ. Наталі Александрук

Нікорель

Нікорандил 10 мг №60, 20 мг №60

- І Єдиний нікорандил на території України¹
- І Антиангінальний препарат з двома механізмами дії²
- І Покращує прогноз ІХС³



Реєстраційне посвідчення № UA/17691/01/01

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу НІКОРЕЛЬ® (NICOREL)

Склад: діюча речовина: нікорандил; 1 таблетка містить 10 мг або 20 мг нікорандилу; **Фармакотерапевтична група.** Інші вазодилататори, що застосовуються при хворобах серця. Код АТХ C01D X16. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до нікорандилу або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Пацієнти з шоком (включаючи кардіогенний шок), тяжкою гіпотензією або дисфункцією лівого шлуночка з низьким тиском наповнення або серцевою декомпенсацією. Застосування інгібіторів фосфодіестерази 5, оскільки це може призвести до серйозного падіння артеріального тиску (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Застосування розчинних стимуляторів гуанілатциклази (наприклад, ріоцигулату), оскільки це може призвести до серйозного падіння артеріального тиску (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Гіповолемія. Гострий набряк легенів. Діти віком до 18 років. Вагітність та період годування груддю. Гострий інфаркт міокарда. Колапс. Нестабільна стенокардія, в тому числі стенокардія Принцметала. Хронічна серцева недостатність III або IV класу за класифікацією NYHA. Виражена брадикардія (ЧСС менше 50 уд/хв). АВ-блокада II та III ступеня. Виражена анемія. Рефрактерна гіперкаліємія. **Побічні реакції.** Головний біль, запаморочення, збільшення частоти серцевих скорочень, розширення судин шкіри з приливами жару, нудота, блювання, відчуття слабкості, ректальна кровотеча (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Дексель Лтд./Dexel Ltd.

1. Згідно з даними PharmExplorer на 03.09.2020

2. Інструкція до препарату Нікорель UA/17691/01/01

3. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. Lancet. 2002 Apr 13;359(9314):1269-75.

гліцин – 500 мг
магнію цитрат – 300 мг
ГАМК – 250 мг
В6 – 2 мг, В1 – 1,5 мг

НЕЙРОДОКТОР

У нервової системи є персональний лікар



- Унікальне поєднання діючих речовин¹
- Максимальні дози для найкращого ефекту²

- Зручна форма саше³
- Одноразовий прийом для тривалого ефекту⁴

1-4. Дивитись рекомендації до споживання препарату Нейродоктор.

ТУ У 10.8-41038549:008-2020 «Додатки дієтичні серії МКМ- Complex. Технічні умови»

Склад: 10 мл (мл) розчину містить: гліцин 500 мг (mg), магнію цитрат-300 мг (mg), що містить 48 мг (mg) магнію, γ-аміномасляна кислота – 250 мг (mg), В6 – 2 мг (mg), В1 – 1,5 мг (mg); допоміжні речовини: лимонна кислота (Е 330), калію сорбат (Е 202), карбоксиметилцелюлоза (Е 466), натрію бензоат (Е 211), ароматизатор натуральний, очищена вода. **Рекомендації до споживання:** додаткове джерело гліцину, магнію, γ-аміномасляної кислоти, вітамінів В1 та В6. Сприяє нормалізації функціонування центральної і периферичної нервової систем, загальному зміцненню організму та нормалізації сну при розумових і фізичних навантаженнях. Має загальнозміцнюючі властивості. Перед застосуванням потребує консультації лікаря. **Спосіб застосування та дози:** дорослим по 10 мл (мл) 1 рази на добу (на ніч), або за рекомендацією лікаря. **Термін вживання:** 3-4 тижні. В подальшому термін застосування узгоджується з лікарем. **Застереження:** не перевищувати рекомендовану денну кількість. Не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. Зберігати у недоступному для дітей місці. Необхідно дотримуватись обережності при керуванні автотранспортом чи роботі з іншими механізмами, а також занятті потенційно небезпечними видами діяльності. **Протипоказання:** діти, вагітність та період лактації, індивідуальна чутливість до компонентів. **Не є лікарським засобом.** **Форма випуску:** 10 мл (мл) в пакетах з комбінованого матеріалу, флакони по 100, 200, мл (мл) з дозуючим пристроєм. **Вжити до:** дату споживання вказано на упаковці. **Умови зберігання:** зберігати в оригінальній упаковці в сухому, захищеному від світла місці, за температури не вище 25°C. **Строк придатності:** 2 роки від дати виготовлення. **Номер партії і дата виготовлення:** вказані на упаковці.

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

 **xantis**
pharma

Аспекти діагностики та лікування психосоматичної патології

Потенційний зв'язок між соматичними станами та психіатричними симптомами варіює від випадкового виникнення до прямої причинної ролі психологічних чинників. Тенденція переживати психологічний дистрес у вигляді фізичних симптомів і звертатися по допомогу до лікаря – дуже поширене клінічне явище, що трапляється в 30-40% пацієнтів первинної ланки медико-санітарної допомоги. На психосоматичні розлади страждають близько 53,6% хворих лікарень загального профілю.

Зв'язок між емоціями та соматичними станами

Психосоматика – напрям медичної психології та практичної медицини, що займається вивченням впливу психологічних факторів на виникнення та перебіг соматичних захворювань (Веліканова, Шевченко, 2005). Своєю чергою, психосоматизація визначається як множинні, повторювані та часто мінливі соматичні симптоми, зазвичай наявні впродовж не менш ніж 2 років до того, як пацієнт буде скерований до психіатра (Chinawa, 2016).

Існує думка, що психосоматичний підхід сягає корінням у давнину, коли людство шукало пояснень щодо виникнення хвороб і смерті. З появою сучасної медицини зв'язок між емоціями й медичними станами, як-от серцево-судинні та шлунково-кишкові захворювання, був описаний уважними клінічними спостерігачами, але механізми цих станів були ґрунтовані на кореляції спостережень, а не дизайні експериментів. Досить часто для пояснення природи багатьох поширених патологій використовували психоаналітичну теорію.

Хоча психосоматичні розлади в медичних вишах часто ігнорують, насправді вони є досить поширеним явищем. За даними деяких авторів, близько 70% майбутніх лікарів мають ті чи інші симптоми, котрі вказують на психосоматизацію (Roger, 2008). Проте пізніші дослідження свідчать, що поширеність цього явища є дещо меншою (Chinawa, 2016).

Психосоціальні й біологічні фактори по-різному взаємодіють із перебігом хвороби. Їхній відмітний вплив визначає унікальну якість досвіду та ставлення кожного пацієнта до конкретного епізоду хвороби. Нині психосоматичні розлади пов'язують із неправильною активністю автономного нервового апарату, а також ендокринної й імунної систем (захисних структур і клітин). У найзагальнішому вигляді механізм психосоматичних захворювань можна представити так: психічний стресор викликає афективне (емоційне) напруження, що активізує нейроендокринну та вегетативну нервову систему, внаслідок чого рееструються функціональні зміни. При тривалому (або одноразовому, але суб'єктивно надмірно інтенсивному) впливі стресора вони призводять до змін на органному (органічному) рівні (Авдеева, 2016).

Досягнення в галузі нейробіології демонструють, що зменшення довжини теломер (кінцевих ділянок хромосом) через занепокоєння та стрес призводить до швидшого старіння й потенційної уразливості до хвороб. Передбачається, що найближчим часом нейробіологічні дослідження допоможуть краще з'ясувати особливості психосоматичних механізмів (Wise, Balon, 2015).

Хибне коло соматизації

Клінічна класифікація психосоматичних розладів включає чотири типи (Smulevich et al., 1999):

- соматизація (соматоформні розлади) – органні неврози – 27%;
- психогенні (нозогенні) реакції – 57%;
- стресове загострення хвороби (симптоматична лабільність) – 14%;
- екзогенні (соматогенні) реакції – 1%.

Особи з депресією зазвичай скаржаться на вищу частоту соматичних симптомів, аніж ті, що її не мають, а «соматизатори» є більш схильними до депресії, ніж пацієнти з фізичним захворюванням. Випадок депресії демонструє важливість виявлення та лікування супутньої психічної патології на тлі соматичної хвороби. Дослідження показали, що депресія може підвищити сприйнятливості до соматичних захворювань, при цьому докази особливо вражаючі щодо серцево-судинної патології.

Поширеність депресивних розладів за різних кардіологічних станів є значно вищою, ніж частота, котру можна очікувати в здорового населення (Karfhammer, 2011). Стосовно ішемічної хвороби серця, хронічної серцевої недостатності, артеріальної гіпертензії та деяких аритмій є переконливі докази, котрі підтверджують значущість психосоціальних факторів, що, своєю чергою, вказує на необхідність враховувати їх при наданні кардіологічної допомоги (Albus et al., 2019). Зокрема, з епідеміологічної точки зору повторювані депресії пов'язані з істотно підвищеним ризиком розвитку ішемічної хвороби серця.

Необхідно зазначити, що депресивні розлади відіграють важливу роль у запуску критичних серцевих подій, наприклад інфаркту міокарда. Депресія негативно впливає на соматичну захворюваність і смертність при подальшому перебігу хвороби. Тривога та посттравматичні стресові розлади, найімовірніше, взаємопов'язані з кардіологічними станами аналогічним чином. Вони, мабуть, навіть більшою мірою, ніж депресія, впливають на виникнення критичних і летальних кардіологічних подій.

З етіопатогенетичної точки зору деякі групи симптомів депресії, а саме виснаження, ангедонія та безнадійність, що опосередковують підвищений ризик, певно, тісніше пов'язані з кардіотоксичністю. У будь-якому разі депресія після інфаркту міокарда, котра виявляється стійкою до лікування, вказує на негативний прогноз першопричинного кардіологічного стану (Karfhammer, 2011).

Загалом депресивні й кардіологічні розлади являють собою серйозну супутню патологію. При цьому клінічна депресія є незалежним чинником ризику ішемічної хвороби серця та впливає на рівень смертності після інфаркту міокарда.

Також у дослідженнях було продемонстровано високий ступінь психосоматизації особистості пацієнтів із різними порушеннями травної системи (Sekoian, Grigorian, 2008). Своєю чергою, серед осіб із термінальною стадією ниркової недостатності наявність будь-яких психосоматичних симптомів достовірно корелювала з розвитком симптомів шлунково-кишкового тракту (Chong, Tan, 2013).

Отже, йдеться про хибне коло соматизації: психологічні чинники можуть підвищувати сприйнятливості до соматичних захворювань, тоді як наявність депресивних симптомів у поєднанні з хронічним захворюванням впливає на якість життя та соціальне функціонування пацієнтів, призводячи до зростання частоти звернень по медичну допомогу.

Діагностика

У діагностичному та статистичному посібнику з психічних розладів 5-го перегляду (DSM-5) психосоматичний розлад перейменовано на розлад, який проявляється соматичними симптомами (somatic symptom disorder), що включає (Chinawa, 2016):

- соматизувальний розлад;
- іпохондрію;
- больовий розлад;
- недиференційований соматоформний розлад.

На жаль, психовегетативні симптоми найчастіше стають джерелом діагностичних помилок і марного, часом навіть шкідливого лікування. Психосоматика часто представляється клініцистам чимось на кшталт «сміттевого кошика» для значної кількості тяжкокурабельних порушень. У Міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10), оснований на синдромальному принципі, психосоматичні розлади розкидані по різних рубриках, що не тільки не прояснює місце цієї поширеної патології, але й іще більше знижує шанси на її адекватну діагностику та терапію (Авдеева, 2016).

Важливо максимально уникати затримки в діагностиці психосоматичних розладів. Це пов'язано з тим, що нездатність поставити точний і своєчасний діагноз часто призводить до багаторазового скерування до вузьких фахівців, застосування повторних непотрібних діагностичних тестів, необґрунтованих і потенційно шкідливих методів лікування, зокрема пробних курсів фармакотерапії та навіть хірургічних втручань. Також це спричиняє вкорінення віри пацієнта в наявність основного органічного захворювання (Chinawa, 2016).

Лікування

При оцінці перспектив лікування слід урахувувати вік пацієнта, його інтелект і когнітивні функції, характер і тривалість захворювання. Психоаналіз забезпечує краще розуміння психодинаміки психосоматичних захворювань, але з певних причин застосовується тільки в незначній частині пацієнтів. Чергування й усунення тривожних симптомів можна досягти іншими терапевтичними засобами.

Лікування психосоматичних розладів потребує як психотерапії, так і фармакологічного втручання. Медикаментозне лікування варто проводити з урахуванням як можливих соматичних ефектів, так і взаємодії з іншими препаратами. При цьому існує думка щодо переваги психофармакотерапії

над психотерапією з точки зору довгострокової ефективності. Найдієвішою моделлю організації психіатричної допомоги в клініці психосоматичної патології є так звана лікувальна психіатрія: консультує психіатр, лікує терапевт (Smulevich et al., 1999).

Перш ніж призначити препарати бензодіазепінового ряду, варто розглянути можливість застосування альтернативного лікування, як-от небензодіазепінові анксиолітики, препарати рослинного походження, дієтичні добавки тощо (Шавловський, 2019). Зокрема, певну увагу слід приділяти дієті як модифікувальному фактору психічного здоров'я, а також метаболічній терапії (Kafeshani et al., 2019).

Метаболічна терапія

Нейродоктор (ТОВ «Ксантіс Фарма», Україна) – унікальне поєднання гліцину (500 мг), магнію цитрату (300 мг), γ-аміноасляної кислоти (ГАМК; 250 мг), вітамінів В₁ (1,5 мг) і В₆ (2 мг), що здатні поліпшувати стан пацієнтів із психосоматичними розладами. Як відомо, ГАМК чинить такі позитивні ефекти:

- сприяє підвищенню динаміки процесів у головному мозку;
- поліпшує процеси мислення, пам'яті, уваги;
- забезпечує відновлення рухів і мови після порушень мозкового кровообігу;
- чинить м'яку психостимулювальну дію.

У дослідженнях встановлено, що ГАМК може ефективно працювати як природний релаксант і зменшувати тривожність (Abdou et al., 2006).

Окрім того, неодноразово підкреслювалася здатність магнію збільшувати стійкість організму до стресу. У західних країнах магній значною мірою видалений з оброблених харчових продуктів, особливо рафінованого зерна, що шкодить мозку й викликає розлади настрою. Дефіцит магнію призводить до зміщення кальцієвих каналів, пов'язаних із N-метил-D-аспартамом, у бік відкриття, що може ушкоджувати нейрони та спричиняти неврологічну дисфункцію. Натомість пероральне використання магнію чинить ефекти, подібні до таких антидепресантів.

Зокрема, в рандомізованому клінічному дослідженні було продемонстровано, що ефективність магнію є порівнянною з дією трициклічного антидепресанту іміпраміну при лікуванні великого депресивного епізоду (Eby et al., 2011). У зв'язку з цим застосування препаратів, які містять магній, відкриває нові перспективи метаболічної терапії в пацієнтів із порушенням адаптаційних можливостей в умовах депресії та хронічного стресу.

Як відомо, вітаміни групи В характеризуються нейротропною дією (Merete et al., 2008). У великому перехресному дослідженні (n=3362) було показано, що нижчий рівень споживання вітаміну В₆ пов'язаний із більшою ймовірністю розвитку депресії (Kafeshani et al., 2019). На додачу він поліпшує всмоктування магнію в шлунково-кишковому тракті та його проникнення до клітин. Також вітамін В₆:

- необхідний для нормального функціонування центральної та периферичної нервових систем;
- покращує скоротливість міокарда;
- сприяє перетворенню фолієвої кислоти на її активну форму;

• бере участь у синтезі нейромедіаторів, білків, ферментів, гемоглобіну, простагландинів, серотоніну, катехоламінів, глутамінової кислоти, ГАМК і гістаміну.

Слід зазначити, що вітамін В₆ відіграє важливу роль у метаболізмі мозку як кофактор у численних ферментативних реакціях і необхідний для біосинтезу серину *de novo* в нейрональних клітинах. Це має вирішальне значення для підтримки внутрішньоклітинного вмісту серину та гліцину; останній є нейромедіатором гальмівного типу дії та регулятором метаболічних процесів у центральній нервовій системі (Ramos et al., 2017).

Отже, **Нейродоктор** – перша комбінація з унікальним складом діючих речовин (як-от гліцин, магнію цитрат, ГАМК, вітаміни В₁ та В₆) у зручній формі саше. На відміну від багатьох заспокійливих, **Нейродоктор** приймають одноразово, що підвищує прихильність до лікування. До того ж вартість аналогічних молекул і доз у препараті **Нейродоктор** є доступнішою порівняно з аналогами.

Завдяки активним компонентам у своєму складі препарат **Нейродоктор** забезпечує нормалізацію функціонування центральної та периферичної нервових систем, загальне зміцнення організму та розв'язання проблем зі сном за розумових і фізичних навантажень. Цей засіб сприяє розірванню хибного кола, в якому задіяні нервова система й основне соматичне захворювання.

Підготувала **Олександра Демецька**

О.П. Кіхтяк, д.м.н., професор, Х.А. Москва, к.м.н., кафедра ендокринології Львівського національного університету ім. Данила Галицького

Дисфункція щитоподібної залози й кардіоваскулярна патологія: проблема та шляхи розв'язання

Вплив дисфункції щитоподібної залози (ЩЗ) на серцево-судинну систему вивчається вже понад два століття (Carroll A. et al., 2019; Parry C., 1815). Як надлишок, так і дефіцит тиреоїдних гормонів здатні індукувати виникнення чи загострення серцево-судинних захворювань, у тому числі надшлунчкових і шлункових аритмій, атеросклеротичних уражень, дисліпідемій і серцевої недостатності, підвищуючи таким чином захворюваність і ризик передчасної смерті. Ба більше, дані обсерваційних досліджень свідчать, що кардіоваскулярний ризик може зростати в підгрупах пацієнтів із субклінічним тиреотоксикозом і субклінічним гіпотиреозом (Carroll A. et al., 2019). Цей факт потребує особливої уваги сімейних лікарів щодо раннього виявлення та вчасного усунення субклінічних тиреоїдних дисфункцій.

Нині вже не викликає сумнівів, що дисфункція ЩЗ чинить несприятливий вплив на серцево-судинну систему та погіршує перебіг кардіоваскулярних захворювань. Доведено також зв'язок між низьким рівнем трийодтироніну та смертністю. Від функціонування ЩЗ залежать такі показники роботи серця та судин, як частота серцебиття, серцевий викид і загальний судинний опір. Трийодтиронін зменшує судинний опір за рахунок безпосереднього впливу на гладком'язові клітини артерій. Натомість гіпертиреоз може призводити до некрозу міокарда за рахунок посилення фіброзу, підвищення йонної чутливості до впливу катехоламінів, покращення вивільнення кальцію із саркоплазматичного ретикулу тощо (Walsh J. et al., 2005; Asvold B. et al., 2008; Boekholdt S. et al., 2010; Biondi B., Kahaly G., 2010; Aleebrahim-Dehkordy E. et al., 2018). Загалом гіпер- і гіпотиреоз чинять протилежні впливи на серцево-судинну систему.

У пацієнтів із гіпотиреозом підвищений судинний опір призводить до діастолічної гіпертензії. Загалом гіпотиреоз є причиною артеріальної гіпертензії в 3% осіб із підвищеним артеріальним тиском. Замісна терапія гіпотиреозу не завжди дає змогу знизити артеріальний тиск, тому що в таких пацієнтів порушується еластичність аорти та наростає її жорсткість (Sadovskiy R., 2002).

За наявності серцево-судинних хвороб важливо визначати стан ЩЗ у цих хворих і, за потреби, належним чином його корегувати.

Крім впливу на параметри роботи серця та судин, порушення функції ЩЗ можуть призводити до підвищення загального холестерину та холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), артеріального тиску, посилення агрегації тромбоцитів (за умови гіпотиреозу), опосередковано зумовлюючи серцево-судинні захворювання атеросклеротичного генезу та спричиняючи їх тромботичні ускладнення. Патологічні стани ЩЗ асоціюються з дисліпідемією, інсулінорезистентністю, запаленням, атеросклерозом (Selmer C. et al., 2014). Імовірно, гіперліпідемія при гіпотиреозі є наслідком погіршення кліренсу холестерину в результаті зменшення експресії рецепторів ХС ЛПНЩ у печінці та зниження активності холестерол-7 α -гідроксилази (Razvi S. et al., 2018). У пацієнтів із вираженим гіпотиреозом, які отримують замісну терапію тиреоїдними гормонами, рівні загального холестерину, ХС ЛПНЩ й аполіпопротеїну В не завжди нормалізуються (Liu X.L. et al., 2014). Зрозуміло, що препаратами першої лінії в лікуванні дисліпідемії є статини. Водночас, згідно з настановами ESC/EAS (2019), комбіноване використання статинів із цілою низкою протимікробних препаратів (еритроміцин, кларитроміцин, кетоконазол та ін.), блокаторів кальцієвих каналів (верапаміл, дилтіазем, амлодіпін), а також аміодарону, гемфіброзилу та багатьох інших підвищує ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу. Отже, виникає необхідність зниження дози

чи відміни статину з подальшим призначенням комплексних дієтичних добавок, які можна успішно поєднувати не лише зі статинами, а також з езетимібом або фенофібратом.

Добавка дієтична на основі рослинної сировини Альфаполістатин (ТОВ «Бовіос фарм», Україна) запобігає розвитку патологічних змін серцево-судинної системи. Серед сприятливих ефектів Альфаполістатину – покращення ліпідогамі (зниження рівнів загального холестерину крові та ХС ЛПНЩ, підвищення холестерину ліпопротеїнів високої щільності), нормалізація артеріального тиску, зменшення агрегації тромбоцитів. До складу цієї дієтичної добавки входить екстракт люцерни (250 мг), коензим Q₁₀ (60 мг) і полікозанол (10 мг).

Люцерна посівна (*Medicago sativa*) – рекордсмен у світі рослин, її кореневище досягає глибини в ≥ 10 м, забезпечуючи люцерну чистими поживними речовинами та водою. Люцерна містить велику кількість білка, кальцію, вітамінів та антиоксидантів, а також інших біоактивних компонентів: алкалоїдів, флавоноїдів, стероїдів і фенольних сполук (Gupta D., Chaturvedi N., 2018; Kowalska I. et al., 2007; Golawska S. et al., 2010; Dutu L. et al., 2002). Серед ефектів цих компонентів варто відзначити гіполіпідемічний, гіпоглікемічний, антитромботичний, протизапальний і стимулювальний (Duke J.A., 2006). Люцерні також притаманний високий вміст сапонінів – природних поверхнево



О.П. Кіхтяк

активних глікозидів, які мають виражені антиоксидантні властивості, а також утворюють нерозчинні комплекси з холестерином, сприяючи його виведенню з калом (Glowniak K. et al., 2007). Іншими механізмами гіпохолестеринемічної дії люцерни є здатність сапонінів запобігати реабсорбції холестерину, гальмувати синтез жирних кислот і модулювати бактеріальний склад кишечника (Szumacher-Strabel M., Cieslak A., 2010; Asgary S. et al., 2008).

Коензим Q₁₀ функціонує як потужний антиоксидант, бере участь у транспорті електронів, підтримуючи енергообмін у кардіоміоцитах та інших клітинах, має протизапальні властивості, сприяє вазодилатації та зниженню рівня артеріального тиску, нормалізує показники ліпідогамі (Zozina V. et al., 2018; Jung H. et al., 2009; Swarnakar N. et al., 2011; Kayo C., Carsten M., 2005; Digiesi V. et al., 1994; Burke B. et al., 2001; Mohseni M. et al., 2014). Дослідження показують, що в 3/4 пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями рівень цієї речовини знижений (Kumar A. et al., 2009). На тлі призначення статинів рівень коензиму Q₁₀ також зменшується (McMurray J.J.V., Dunselman P., Wedel H., 2010), що підкреслює важливість нормалізації рівня коензиму Q₁₀ у комплексному лікуванні хворих кардіологічного профілю. Призначення цього коензиму пацієнтам із серцевою недостатністю зменшувало тривалість стаціонарного лікування, а також загальну та кардіоваскулярну смертність (Mortensen S. et al., 2014).

Третя складова Альфаполістатину – полікозанол, який є сумішшю спиртів, виділених із цукрової тростини, забезпечує антиатерогенні зміни ліпідогамі, протидіє агрегації тромбоцитів і проліферації гладком'язових клітин, зменшує окиснення ХС ЛПНЩ – один із головних етапів атерогенезу (Janikula M., 2003). За умови прийому полікозанолу в пацієнтів із ішемічною хворобою серця спостерігалось пом'якшення перебігу стенокардії й нормалізація ішемічної відповіді на навантаження у вигляді зниження сегмента ST (Stusser R. et al., 1998). Уживання 10 мг полікозанолу впродовж 1 року супроводжувалося сповільненням прогресування наявних до початку прийому цієї добавки атеросклеротичних бляшок у коронарних і церебральних артеріях. Натомість у третини контрольної групи, що не приймала полікозанолу, спостерігали прогресування атеросклерозу (Batista J. et al., 1995).

Висновки

Зв'язок дисфункції ЩЗ із розвитком різних серцево-судинних захворювань не викликає сумнівів. Гіпотиреоз підвищує загальний периферичний опір судин, спричиняючи діастолічну артеріальну гіпертензію, а гіпертиреоз підвищує частоту серцевих скорочень і збільшує серцеве навантаження. Для усунення дисфункції ЩЗ необхідно дотримуватися здорового харчування, включивши в раціон багаті на йод продукти. Крім того, може бути доцільним застосування спеціально розроблених дієтичних добавок. Зокрема, Альфаполістатин (ТОВ «Бовіос фарм», Україна) запобігає розвитку патологічних змін серцево-судинної системи на тлі дисліпідемії. Це джерело біологічно активних речовин для нормалізації функціонування серцево-судинної системи, рівня холестерину й артеріального тиску. Альфаполістатин рекомендовано приймати по 1 капсулі 2 р/добу під час прийому їжі впродовж 3-4 міс.

www.boviosfarm.com.ua

Альфаполістатин®

Сила серця та здоров'я судин!

Нормалізує:

- функції серцево-судинної системи^{1,4}
- рівень холестерину^{1,2}
- артеріальний тиск^{1,5}
- зменшує агрегацію тромбоцитів³

Ефекти:

- Сприяє зменшенню проявів стенокардії, кардіальних нападів та ішемічних змін на ЕКГ^{1,4}
- Сприяє зниженню рівнів загального холестерину крові та ЛПНЩ, підвищенню ЛПВЩ^{1,2}
- Сприяє вазодилатації та зниженню артеріального тиску^{1,5}
- Сприяє зменшенню агрегації тромбоцитів³

Спосіб застосування та рекомендована доза: дорослим по 1 капсулі 2 рази на день під час їжі. Рекомендований курс прийому: 3-4 місяці. В подальшому курс прийому узгоджувати з лікарем. Протипоказання: індивідуальна несприйнятливість компонентів, діти, період вагітності та період лактації.

Застереження щодо застосування: не перевищувати рекомендовану добову дозу, не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування.

На замовлення: ТОВ «Бовіос фарм», Україна, 02225, м.Київ, просп. Володимира Маяковського, буд. 21, кв.106, тел. +38 (063) 837 46 77

Перед застосуванням рекомендована консультація лікаря.

Добавка дієтична на основі рослинної сировини. Не є лікарським засобом. Без ГМО. ТУ У 10.8-40917126-001:2017

1. Згідно з ТУ У 10.8-40917126-001:2017 2. Policosanol: a new treatment for cardiovascular disease./Mark Janikula 3. Comparative study of policosanol, aspirin and the combination therapy./M L. Arruzazabala. 4. Long-term therapy with policosanol./Stusser R., Batista J. 5. Coenzyme Q10 in Cardiovascular and Metabolic Diseases./Vladlena I. Zozina, Serghei Covantev. Інформаційний листок призначений для розповсюдження на медичних конференціях, симпозиумах та спеціалізованих семінарах. Інформація призначена виключно для фахівців охорони здоров'я.

Більше інформації на сайті www.boviosfarm.com.ua

Полікозанол - 10 мг
Екстракт люцерни - 250 мг
Коензим Q10 - 60 мг

R.A.B. Oude Nijhuis, G. Zaninotto, S. Roman, G.E. Boeckxstaens та ін.

Європейські настанови UEG та ESNM щодо діагностики й лікування ахалазії

Ахалазія – первинне порушення моторики, при якому недостатня релаксація нижнього стравохідного сфінктера (НСС) і відсутність перистальтики призводять до застою їжі, а згодом – до езофагеальних симптомів, дисфагії, регургітації, болю в грудях або зниження маси тіла [1]. Ідіопатична ахалазія виникає внаслідок руйнування кишкових нейронів, які контролюють НСС і мускулатуру тіла стравоходу з невідомої причини, найімовірніше, запальної. Це рідкісне захворювання вражає чоловіків і жінок будь-якого віку. Щорічно реєструють 1,07-2,2 випадку на 100 тис. осіб, рівень поширеності – 10-15,7 на 100 тис. осіб [2-4].

Пропонуємо ознайомитися з настановами щодо діагностики й лікування ахалазії Об'єднаної європейської гастроентерології (United European Gastroenterology, UEG) і Європейського товариства нейрогастроентерології та порушень моторики (European Society of Neurogastroenterology and Motility, ESNM).

Діагноз ахалазії слід припустити, якщо в пацієнта з'являється дисфагія, що поєднується з іншими езофагеальними симптомами, а ендоскопія верхніх відділів травного тракту виключає інші

порушення. Езофагограма з барієм може виявити класичний симптом «дзьоб птаха», розширення стравоходу чи його штопороподібні зміни. Золотим стандартом діагностики ахалазії є манометрія стравоходу. Діагностична ознака – підвищений інтегративний тиск релаксації НСС за відсутності нормальної перистальтики. Завдяки використанню манометрії з високою роздільною здатністю (МВРЗ) були визначені три клінічно важливі групи ахалазії; цей поділ базується на основі моделей скорочення стравоходу (табл. 1).

Діагноз ахалазії описує не тільки порушення релаксації стравохідно-шлункового сфінктера, але й відсутність або порушення перистальтики. Тому манометрія стравоходу вважається золотим стандартом для діагностики ахалазії, оскільки вона оцінює як тиск НСС, так і скоротливість тіла стравоходу. МВРЗ, яка проводиться за допомогою катетера з принаймні 21 датчиком тиску, що розташовані з інтервалом 1 см [5], швидко замінює звичайну манометрію. Перевагами МВРЗ перед звичайною манометрією є те, що позиціонування катетера є менш критичним, а інтерпретація записаних тисків, відображених у вигляді топографічних кольорових графіків, є інтуїтивно зрозумілою.

Езофагограма з барієм зазвичай сприймається як цінний і доповнювальний, але відносно нечутливий діагностичний тест. Тому діагностування ахалазії за допомогою лише езофагограми з барієм майже неможливе. Езофагограма з барієм у часі (timed barium esophagram, TBE) аналогічна звичайному дослідженню з барієм, але використовує встановлені часові інтервали (1, 2 і 5 хв) після прийому фіксованої суспензії барію, щоб виміряти висоту та ширину барієвої колонки з метою об'єктивнішої оцінки спорожнення стравоходу (рис.).

При планіметрії імпедансу стравоходу вимірюється площа поперечного перерізу стравоходу одночасно на декількох рівнях за допомогою циліндричного мішка, що містить масив імпедансних електродів [6]. Дослідження за допомогою імпедансної планіметрії послідовно демонструють, що розтягнення стравохідно-шлункового з'єднання є зменшеним при

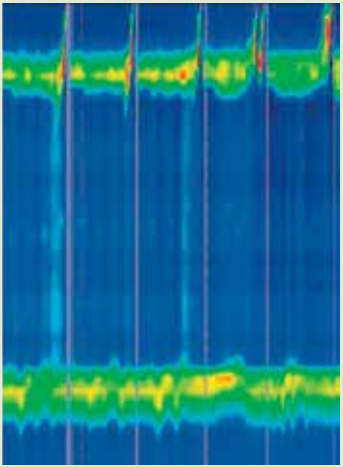
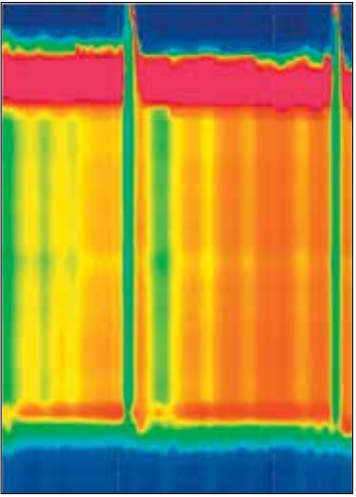
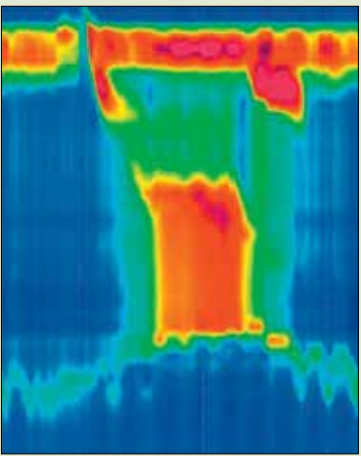
нелікованій ахалазії порівняно зі здоровою контрольною групою [16-19].

Ретельну ендоскопічну оцінку стравохідно-шлункового з'єднання та кардії шлунка рекомендують робити всім пацієнтам із симптомами, що свідчать про ахалазію, щоб виключити інші захворювання, особливо злоякісні новоутворення. Проте значення ендоскопії в діагностиці ахалазії порівняно низьке.

Злоякісна псевдоахалазія – це стан, при якому в пацієнта спочатку діагностують ахалазію, а іноді й лікують її, проте справжньою причиною появи симптомів є злоякісне новоутворення. Так буває при субмукозному поширенні аденокарциноми кардіального відділу шлунка, місцево-поширеному раку підшлункової залози, підслизових метастазах інших пухлин та анти-Нш-продукувальних карциномах (як правило, дрібноклітинних карциномах легень) [31].

Головною метою лікування є зменшення симптомів і поліпшення якості життя пацієнта. Є кілька непрямих доказів того, що лікування може запобігти прогресуванню хвороби до максимальних її проявів і виникненню різних ускладнень, таких як аспірація та канцерогенез. У дослідженні, де оцінювався стан пацієнтів, які отримували ендоскопічну пневмодилатацію (endoscopic pneumatic dilation, PD), стійкість затримки у стравоході на базовій езофагографії за часом була пов'язана з прогресуючою дилатацією стравоходу на 0,5 см протягом 2 років, тоді як успішної PD (без затримки на ТВЕ) не було [36]. Крім того, кілька досліджень показали, що лікування, спрямоване на корекцію тиску НСС, є менш ефективним у пацієнтів із пізньою стадією захворювання та декомпенсованим стравоходом [37-39]. Тобто адекватне лікування може зменшити ризик прогресування розширення стравоходу в пацієнтів з ахалазією, потенційно запобігаючи стану грубого розширення стравоходу. Крім

Продовження на стор. 56.

Таблиця 1. Манометричні підтипи ахалазії		
Класична ахалазія I типу	• Медіана ІРТ > точки відсікання* • 100% невдала перистальтика	
Ахалазія II типу з компресією стравоходу	• Медіана ІРТ > точки відсікання* • 100% невдала перистальтика • 20% пан-стравохідного тиску	
Ахалазія III типу – спастична	• Медіана ІРТ > точки відсікання* • Відсутність нормальної перистальтики • 20% передчасних скорочень при ДСІ>450	

ДСІ – дистальний скорочувальний інтеграл.
ІРТ – інтегрований релаксаційний тиск.
* Примітка: межа для ІРТ залежить від катетера і наливається в межах 15-28 мм рт. ст.

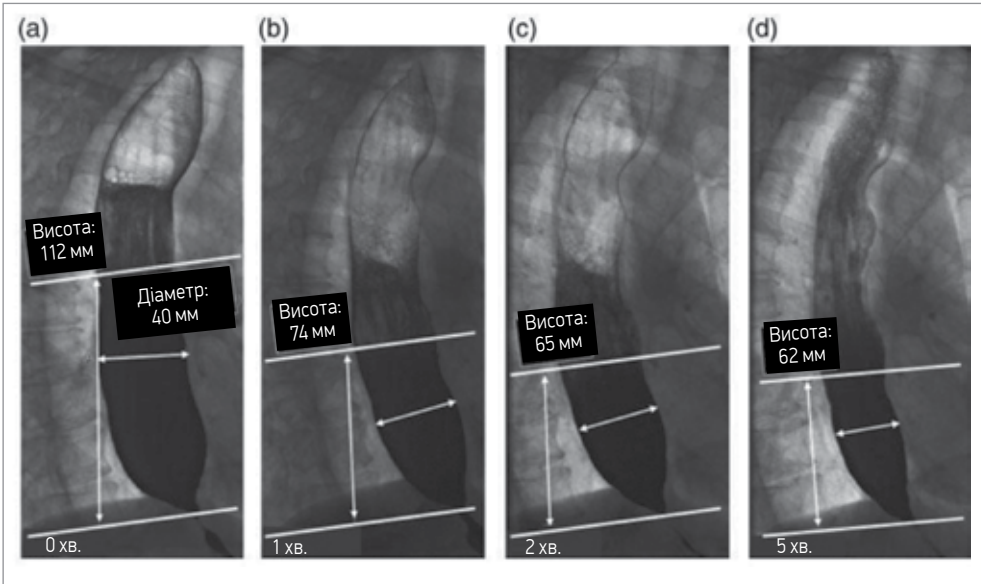


Рис. Інтерпретація езофагограми з барієм у часі. Рентгенограми, зроблені пацієнту з ахалазією через 0, 1, 2 та 5 хв у лівому задньому косому положенні після прийому 100-200 мл суспензії барію низької щільності. Вимірювання висоти та ширини стовпа барію від стравохідно-шлункового з'єднання до розділу барій-піна. Висота барію >5 см за 1 хв і >2 см за 5 хв свідчить про наявність ахалазії

Мікробіом порожнини рота та його роль у підтриманні загального й стоматологічного здоров'я

Останнім часом науковці та практичні лікарі особливу увагу приділяють питанню застосування пре- та пробіотиків за різноманітних хвороб. Терапевтичний потенціал цих біологічних активних агентів постійно вивчається, а технології створення пре- та пробіотичних препаратів увесь час удосконалюються, що дає змогу сподіватися на впровадження нових ефективних і безпечних методів лікування багатьох захворювань інфекційної та неінфекційної природи (Gulzar N. et al., 2019). Із метою ознайомлення лікарів різних спеціальностей із поточними можливостями й перспективами застосування пре- та пробіотиків 20 лютого було проведено III Міжнародний конгрес для лікарів про корисні мікроорганізми PRO-/PREBIOTIC. Професор кафедри стоматології дитячого віку Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук Наталя Олегівна Савичук у своїй доповіді охарактеризувала мікробіом порожнини рота та детально розповіла про його роль у підтриманні загального й стоматологічного здоров'я.



Н.О. Савичук

з пародонтопатогенами (Hedberg M. et al., 2006).

Е. Kraft-Bodi та співавт. (2015) продемонстрували зменшення кандидозного ураження на 53% на тлі використання *L. reuteri Prodentis* у геронтологічних пацієнтів із загальносоматичними захворюваннями та запальними проявами кандидозу в порожнині рота. Через 12 тиж лікування вміст грибків роду *Candida* в порожнині рота в групі лактобацил був достовірно меншим, аніж у групі плацебо.

G. Preidis і співавт. (2011) з'ясували, що *L. reuteri Prodentis* нейтралізують віруси та бактерійні токсини, запобігають розвитку запалення й індукують продукцію імуноглобуліну А. В іншому дослідженні було продемонстровано, що *L. reuteri Prodentis* активують CD4⁺ Т-хелпери, котрі координують імунну відповідь інших клітин (Valeur N. et al., 2004).

Випробування A. Bronkhorst і співавт. (2011) виявило, що жувальна гумка з пробіотиком *L. reuteri* Prodentis сприяла зменшенню кількості карієсогенних мікроорганізмів *Streptococcus mutans* удвічі.

У маленьких дітей уміст *S. mutans* у слині становить 1000 КУО/мл, а в слині дорослих – 100000 КУО/мл, тому материнська слина зазвичай стає джерелом карієсогенної мікрофлори. За статистичними даними, карієс уражає молочні зуби 10-15% дітей віком до 1 року, 45-55% дітей 2 років і 75-87% дітей 3 років. Для профілактики карієсу в дітей слід запобігати вертикальний трансмісії карієсогенної мікрофлори, тобто передачі її від матері під час годування та догляду. Крім того, можуть бути застосовані пастилки для розсмоктування БіоГая Продентіс, які містять штами *L. reuteri* *Prodentis* із доведеною ефективністю. В одній пастилці містяться 200 млн лактобактерій.

Важливим доцільно застосовувати БіоГая Продентіс у I-II триместрах і перед пологами (36-38-й тиждень) по 1 пастильці після чищення зубів увечері впродовж 20-30 днів. Також рекомендовано проведення професійної гігієни ротової порожнини. Режим застосування БіоГая Продентіс для матерів-годувальниць передбачає розсмоктування по 1 пастильці після чищення зубів увечері впродовж 3 міс. Можлива також одночасна сімейна профілактика – раз на 3-6 міс по 1 пастильці після чищення зубів увечері.

Дітям дошкільного віку групи ризику та шкільного віку призначається по 1 пастильці на день протягом 1 міс раз на 3-6 міс. Немовлятам і дітям перших років життя зручніше призначати інший препарат лактобацил родини БіоГая – БіоГая Протектіс із вітаміном D₃ дозою 5 крапель/добу впродовж 28-30 днів раз на 3-6 міс. Діти дошкільного віку можуть приймати БіоГая Протектіс із вітаміном D₃ у вигляді таблеток для розжовування: по 1 таблетці на добу впродовж 28-30 днів раз на 3-6 міс.

Стійкий протирецидивний ефект у разі захворювань слизової оболонки порожнини рота можливий лише при відновленні нормальних мікробних біоплівки та їх ефективного функціонування. *L. reuteri Prodentis* антагоністично витісняють збудників карієсу, періодонтиту, гінгівіту й інших захворювань ротоглотки, сприяють зменшенню запалення та кровоточивості слизової оболонки ротової порожнини, зниженню формування зубного нальоту й зубного каменю. В основі протизапальної дії цих лактобацил інгібування фактора некрозу пухлини, а також інтерлейкінів 6 і 8. Зазначені ефекти обґрунтовують доцільність застосування *L. reuteri Prodentis* (BioGaia Продентіс) для нормалізації орального мікробіому.

Підготувала **Лариса Стрільчук**

Про роль мікробіому загалом та окремих бактерій у підтриманні здоров'я людини стало відомо відносно нещодавно, але останнім часом ця тема перебуває у фокусі уваги. Станом на 2016 рік дослідженням мікробіому різних відділів ротової порожнини було присвячено понад 4800 публікацій у базі даних PubMed. За кількістю ці публікації поступаються лише дослідженням мікробіому травного тракту (понад 17,5 тис.), але перевищують сукупне число досліджень мікробіому сечостатевої системи, шкіри, дихальних шляхів, плаценти, грудного молока й ока.

У нормі звичайні комасали людини контролюють розвиток патогенних бактерій за допомогою продукції метаболітів і протимікробних молекул, які знижують життєздатність і патогенність шкідливих мікроорганізмів, активізації продукції протимікробних пептидів епітеліальними клітинами, збільшення щільності епітеліального бар'єра й активізації ефektorних Т- і В-лімфоцитів через контактування з дендритними клітинами. Слід зауважити, що надмірна активізація лімфоцитів є основою хронічного запалення й автоагресії.

Порожнина рота містить кілька окремих біотопів, серед яких є фізіологічні (бактерії змішаної слини, зубної бляшки, ясенної борозни, спинки язика, природних складок, мигдаликів) і патологічні (мікробіом каріозної порожнини, кореневих каналів, ясеневі кишени, ураженої слизової оболонки та мигдаликів). Серед причин дисбалансу мікрофлори ротової порожнини – гостра герпетична інфекція, кандидоз, носіння незнімних ортодонтичних конструкцій, запальні процеси, незадовільна гігієна тощо.

Оральний мікробіом включає не лише бактерії, а й віруси, гриби та найпростіші. Усі ці мікроорганізми взаємодіють між собою, спричиняючи розвиток не лише патологічних станів ротової порожнини, а й загальносоматичних захворювань. Турецькі вчені продемонстрували, що підвищення вмісту медіаторів запалення та простагландинів при запальних захворюваннях пародонту супроводжується зростанням ризику таких ускладнень навколопологового періоду, як передчасний розрив амніотичної мембрани, передчасні пологи, викидні, низька маса тіла

й незадовільний стан здоров'я новонароджених. Існує також двоспрямований зв'язок між розвитком діабету та станом тканин пародонту. З одного боку, мікроангіопатія, зміни складу ясенної рідини, запальна відповідь організму та дисбаланс під'ясенної флори в разі діабету зумовлюють пародонтит, з іншого – запалення тканин пародонту негативно впливає на контроль глікемії. Запалення пародонту (як і будь-які хронічні інфекційні процеси) спричиняють системне поширення запальних медіаторів і продуктів метаболізму патогенних бактерій. Це може пришвидшувати розвиток атеросклерозу та розрив атеросклеротичних бляшок. Окрім того, оскільки порожнина рота має зв'язок як із дихальними шляхами, так і з травним трактом, вона є резервуаром для збудників інфекцій обох цих систем.

Чищення зубів двічі на день шляхом механічного видалення дає змогу зменшити бактерійне обсіменіння рота в 10 разів. Окрім того, деякі зубні пасти й ополіскувачі містять антисептики, котрим притаманний стримувальний вплив на збільшення мікроорганізмів. Це створює для мікробіому ротової порожнини унікальні умови росту та розмноження.

Функції пробіотиків у порожнині рота – вплив на оральний мікробіом, підсилення мукозального імунітету та метаболічна дія. Вплив на оральний мікробіом передбачає знищення чи пригнічення росту патогенних бактерій, участь в утворенні біоплівки і протидію «співпраці колоній» у біоплівках, антиадгезивну дію, конкурентну взаємодію на етапі колонізації порожнини рота, стимулювання продукції муцину. Своєю чергою, імунні ефекти включають стимуляцію та модуляцію мукозального імунітету, модуляцію проліферації й апоптозу клітин і постійне «тренування» неспецифічної ланки імунної системи, а метаболічні – вироблення молекул захисту, зменшення продукції прозапальних цитокінів і підвищення активності протизапальних сполук. Як пробіотики використовують широкий спектр бактерій: *Lactobacillus reuteri*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. bulgaricus*, *L. gasseri*, *L. fermentum*, *L. salivarius*, *Pediococcus pentosaceus*, *Saccharomyces cerevisiae*, *S. boulardii*, *Bifidobacterium bifidum*, *B. lactis*, *Enterococcus faecium*, *Bacillus subtilis*, *B. cereus*, *B. coagulans*, *B. licheniformis*.

У стоматології, зокрема, активно застосовуються два штами *L. reuteri* – DSM 17938 та ATCC PTA 5289, об'єднані під назвою *L. reuteri Prodentis*. Здатність цих лактобацил сприяти зменшенню зубного нальоту та вмісту пародонтопатогенів і карієсогенних бактерій підтверджена за допомогою низки експериментальних і клінічних плацебо-контрольованих досліджень.

У випробуванні Р. Krasse та співавт. (2006) узяли участь 59 осіб із середньотяжкою формою хронічного гінгівіту, з них 41 учасник отримував додатково *L. reuteri Prodentis*, а 18 – плацебо. У групі застосування лактобацил спостерігалася редукція зубного нальоту на 42%.

Доведено, що реутерин і реутероциклін, які продукуються лактобацилами *L. reuteri*, інгібують зростання широкого спектра патогенів: *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum*, *Staphylococcus aureus*, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Streptococcus mutans*, потавірусів, найпростіших тощо. Це підтверджують дослідження спільного вирощування *L. reuteri*

БіоГая

Lactobacillus reuteri DSM 17938

Експерт серед пробіотиків зі Швеції для здоров'я родини¹





Американським управлінням
по санітарному нагляду
за якістю харчових продуктів
та медикаментів FDA²



Всесвітньою
гастроентерологічною
організацією
WGO³



Продовольчою та
сільськогосподарською
організацією
ООН FAO⁴



Європейським
товариством
з педіатрії та інфекційних
хвороб ESPID⁵



Європейським товариством
з педіатрії, гастроентерології,
гепатології та нутриціології
ESPGHAN⁶

Пробіотики БіоГая містять у своєму складі запатентовані штами *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 та *Lactobacillus reuteri* ATCC PTA 5289.

¹ БіоГая – один з пробіотиків, ефективність якого доведена у 224 міжнародних клінічних дослідженнях при різних патологіях травного тракту. 2. Generally Recognized as Safe (GRAS) Determination of *Lactobacillus reuteri* Strain DSM 17938 // LLC Fort Royal/VIA – 2008. 3. Gassner F, Sanders ME, Eklund R, et al. Probiotics and prebiotics // World Gastroenterology Organization Global Guidelines – 2017. 4. <http://www.fao.org/home> 5. Guerin A, Ashkenazi S, Gendrel D, Le Neveu F, Shatto R, Szpirer R. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition // European Society for Pediatric Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe – 2014. **Виробник: «БіоГая AB», Швеція. Телефон гарячої лінії: 0 (800) 399-901 (дзвінки зі стаціонарних телефонів по Україні безкоштовні).** Не є лікарським засобом. Не є лікарськими засобами. На правах реклами. Коштують протиопозиційно. Перед застосуванням ознайомитися з інформацією, що на інсталяції-вкладках. Літер ДП «Національний центр протидії інфекційним хворобам ім. П. Л. Мещерякова» 803 Україна: БіоГая Протектс хлорид, 5 мг: 3/8-3752-64745 від 17.07.17; БіоГая Протектс краплин з вітаміном D3, 5 мг: 3/8-3759-64744 від 17.07.17; БіоГая Протектс, таблетки W30: 3/8-4090-64746 від 30.08.17; БіоГая Протектс ОПС, саше W7: 3/8-4068-64744 від 29.08.17; БіоГая Протектс з вітаміном D3, таблетки W16: 3/8-3751-64747 від 17.07.17; БіоГая Протектс з поливимином сіалом, таблетки W30: 3/8-4090-64745 від 30.08.17; БіоГая Протектс, пастинки W30: 3/8-3752-64746 від 17.07.17. ДМА.86.18.11.03.



І.М. Скрипник, д.м.н., професор, Г.С. Маслова, к.м.н., О.В. Щербак, к.м.н.,
Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Неалкогольний стеатогепатит як фактор ризику розвитку та прогресування ішемічної хвороби серця

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) являє собою хронічне захворювання печінки, що характеризується надлишковим накопиченням жиру в печінці та діагностується за наявності стеатозу більш ніж 5% гепатоцитів за результатами гістологічного дослідження чи на тлі протонної щільності жирової фракції понад 5,6% за даними протонної магнітно-резонансної спектроскопії (European Association for the Study of the Liver, 2016).

Відповідно до сучасних уявлень виокремлюють дві морфологічні форми НАЖХП, яким притаманні різний клінічний перебіг, ризик ускладнень і прогноз: неалкогольний жировий гепатоз і неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) (Подымова С.Д., 2005, 2018; European Association for the Study of the Liver, 2016). Показники захворюваності на НАЖХП безпосередньо залежать від зростання кількості осіб із надмірною масою тіла й ожирінням. Розповсюдженість надмірної маси тіла (індекс маси тіла (ІМТ) $>25 \text{ кг/м}^2$) в економічно розвинених країнах сягає 62,5% серед дорослого населення, а ожиріння (ІМТ $>35 \text{ кг/м}^2$) – 30,5% (Христич Т.М., 2017). Чітка тенденція до збільшення маси тіла населення зумовлена вживанням висококалорійної їжі та низькою фізичною активністю. В економічно розвинених країнах стеатоз і НАСГ належать до найчастіших хронічних захворювань печінки (Скрипник І.М., 2013).

Розповсюдженість НАЖХП у країнах Європи становить 20-40% дорослого населення (Фадеев Г.Д., Кушнір І.Е. та співавт., 2019). Крім того, у 25% хворих на НАЖХП розвивається НАСГ, серед яких у 25% формується цироз печінки (Степанов Ю.М., Завгородня О.Ю., 2020).

НАЖХП розглядають як компонент метаболічного синдрому, а також це захворювання асоціюється з ожирінням, інсулінорезистентністю, дисліпідемією (Степанов Ю.М., Завгородня О.Ю., 2020; Анохіна Г.А., Харченко В.В., 2014).

Складність діагностики НАЖХП полягає у відсутності специфічної клінічної симптоматики, тому найчастіше це захворювання виявляється випадково під час лабораторно-інструментального дослідження. На момент установлення діагнозу НАЖХП спостерігаються значні патогістологічні зміни у структурі печінки з високим ризиком фібротизації та формування цирозу (Звягинцева Т.Д., Глушенко С.В., 2014; Byrne C.D., Targher G., 2014).

Важливим питанням залишається вдосконалення ранньої діагностики НАЖХП, яка значно ускладнюється відсутністю характерної клінічної симптоматики (Скрипник І.М., Маслова Г.С., Щербак О.В., 2017).

У процесі дослідження важливо виключити інші причини ураження печінки, в т. ч. вірусні гепатити В та С, автоімунний гепатит, алкогольну хворобу печінки, її медикаментозно-індуковані ураження. Враховуючи схожість морфологічних змін НАЖХП і алкогольної хвороби печінки, необхідно звернути увагу на вживання алкоголю в анамнезі (Свінціцький А.С., Соловйова Г.А. та співавт., 2016). Хворі зі стеатозом печінки та НАСГ зазвичай мають неспецифічні скарги: підвищена втомлюваність, слабкість, ниючий біль у ділянці правого підбер'я без чіткого зв'язку з прийомом їжі (Степанов Ю.М., Філіппова О.Ю., 2011; Колесникова Е.В., Куринная Е.Г., 2012). Здебільшого в анамнезі відсутні дані про перенесені захворювання печінки. Особливою рисою НАЖХП (на відміну від інших хронічних дифузних захворювань печінки) є відсутність шкірного свербіжу, жовтяниці та шкірних «печінкових знаків». У 50-75% хворих виявляють гепатомегалію. Під час

лабораторного обстеження у хворих на НАСГ відзначається синдром цитолізу, для котрого характерне ушкодження мембран гепатоцитів (а також їхніх органел) із підвищенням активності печінкових трансаміназ (переважно АЛАТ у крові до 2-3 норм). Окрім того, іноді спостерігається підвищення активності ЛФ у крові у 2-3 рази відносно показників норми (Швец Н.И., Скрипник І.Н., Бенца Т.М., 2007; Щербак О.В., Маслова Г.С., 2017). Для НАСГ характерний вищий рівень активності АЛАТ, аніж АсАТ, на відміну від алкогольного ураження печінки (Ягмур В.Б., 2013).

Паралельно для НАЖХП слід урахувувати наявність дисліпідемії, що характеризується діагностично значущими відхиленнями в ліпідогамі у вигляді підвищення рівня холестерину (ХС) і тригліцеридів (ТГ), а також зниження рівня ХС ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) за одночасної жирової інфільтрації печінки (Katsiki N., Mikhailidis D.P., Mantzoros C.S., 2016). НАЖХП потребує проведення диференційної діагностики з гемохроматозом, вірусними гепатитами, автоімунними захворюваннями печінки, медикаментозно-індукованими ураженнями печінки (Свінціцький А.С., Соловйова Г.А., 2016).

Характерною ультразвуковою ознакою НАЖХП є дифузне підсилення ехогенності тканин печінки, а за даними комп'ютерної томографії (в разі стеатозу та стеатогепатиту) відзначається рівномірне зниження щільності структури печінки. Проте слід урахувувати, що діагностично значущі візуальні зміни тканин печінки спостерігаються за накопичення жиру більш ніж в $\frac{1}{3}$ гепатоцитів (Роузон Р., 2015). Тривалий час золотим стандартом у діагностиці НАСГ вважали пункційну біопсію печінки, перевагою якої є діагностика жирового гепатозу на початкових стадіях розвитку (Драпкина О.М., Івашкин В.Т., 2011). Важливо, що застосування клінічних, лабораторних та ультразвукових методів дослідження дає змогу правильно встановити діагноз лише в 55-87% випадків. Окрім того, лише за допомогою патогістологічного дослідження біоптатів печінки можна остаточно підтвердити діагноз НАЖХП, визначити стадію захворювання, оцінити прогноз і виключити інші хронічні дифузні захворювання печінки (Звягинцева Т.Д., Глушенко С.В., 2014).

НАСГ часто асоціюється з атерогенною дисліпідемією (АД) та ішемічною хворобою серця (ІХС) (Brea A., Puzo J., 2012). Важливою клінічною проблемою залишається зменшення вікового цензу хворих з АД та ІХС, причиною якого часто є НАСГ (Скрипник І.М., Маслова Г.С., Щербак О.В., 2017).

Згідно з результатами проспективного дослідження Seven Countries Studies, середня щорічна захворюваність на стенокардію серед чоловіків віком 40-59 років становила в Японії, Греції та Хорватії – 0,1%, в Італії, Сербії, Нідерландах і США – 0,2-0,4%, у Фінляндії – 0,6-1,1%. У Фремінгемському дослідженні проводили оцінку захворюваності на ІХС у чоловіків і жінок залежно від статі та вікової групи пацієнтів. Так, у чоловіків максимальний



І.М. Скрипник

рівень захворюваності на ІХС спостерігався у віці 55-64 роки зі зменшенням показника в пацієнтів старшої вікової групи – 65-74 роки, що може бути пов'язано з високою летальністю на тлі гострих кардіоваскулярних подій у хворих старшої вікової групи. Дещо відмінна картина спостерігалася в осіб жіночої статі, а саме рівень захворюваності на стенокардію зростав у віці 55-64 роки (тобто в періоді клімаксу) та не змінювався у віковому діапазоні 65-74 роки. Отже, в чоловіків відзначалася реалізація кардіоваскулярного ризику під впливом додаткових тригерних факторів (Коваленко В.М., Корнацький В.М., 2013).

Основними причинами смерті від ІХС у Європі та США є інфаркт міокарда (ІМ) й раптова коронарна смерть. Найвищий приріст частоти випадків ІХС у молодшому віці припадає на розвиток гострих коронарних подій, а саме ІМ та раптової смерті. За даними офіційної статистики, питома вага всіх померлих від ІМ становить 10-12% у розвинених країнах світу та 22,5% – в Україні (Колесникова О.В., Бабак О.Я. та співавт., 2013). Щороку від ІХС в Україні помирають близько 350 тис. осіб. Частка захворювань системи кровообігу в загальній структурі поширеності та захворюваності хвороб сягає серед дорослого населення 34,4 та 27,5% відповідно. За зверненнями у 2013 р. зареєстровано понад 9 млн пацієнтів з ІХС, із них зі стенокардією – 35,5% осіб. За період 2009-2013 рр. поширеність ІХС серед дорослих збільшилася на 356 тис. осіб (+5,2%), а захворюваність зменшилася майже на 30 тис. осіб (-4,0%). Частка працездатного населення у структурі поширеності та захворюваності всіх дорослих становить 28,9 та 43,9% відповідно (Коваленко В.М., Корнацький В.М., 2014).

Ураховуючи спільні патогенетичні механізми розвитку НАЖХП і АД, залишається важливим питання первинності уражень печінки (Скрипник І.М., Маслова Г.С., Щербак О.В., 2017). Порушення обміну ліпідів спричиняє каскад метаболічних порушень із розвитком вторинних системних уражень органів-мішеней, у т. ч. печінки (Колесникова Е.В., 2014). Водночас саме гепатоцити беруть участь у підтримці ліпідного гомеостазу. Зміни функціональних можливостей печінки можуть спричинити потенціювання дисліпідемічних порушень, а отже, й розвиток ІХС та її ускладнень (Долженко М.М., 2007).

Загальновизнано, що АД – це комбінація підвищення ТГ і низької концентрації ХС ЛПВЩ у поєднанні з підвищенням апопротеїнів В, малих щільних частинок ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) і дрібних частинок ЛПВЩ (Zeb I., Li D., et al., 2016). Атеросклероз характеризується накопиченням ліпідів в інтимі артерій, запальними та проліферативними процесами, що зумовлюють погіршення кровотоку за рахунок зменшення просвіту чи атеротромбозу (Lubrano V., Balzan S., 2015). Пусковим моментом у розвитку атеросклеротичного ураження є вплив факторів ризику, до яких належать куріння, артеріальна гіпертензія, дисліпопротеїнемія, інсулінорезистентність, цукровий діабет, ожиріння, мала фізична активність, зловживання висококалорійною їжею, внаслідок чого ініціюється порушення цілісності ендотелію, котрий втрачає свою бар'єрну функцію. Саме це лежить в основі сучасної моделі атеросклерозу – «відповідь на ушкодження».

Згідно з цією теорією, розвиток атеросклеротичного ураження має декілька етапів: дисфункція й ушкодження ендотелію; відповідь ендотелію з продукцією молекул адгезії клітин; адгезія та діapedез моноцитів і Т-лімфоцитів; поглинання моноцитами окислених ЛПНЩ із формуванням пінистих клітин; міграція в інтиму гладком'язових клітин, їх проліферація в подальшому з формуванням покришки (Бабушкина И.В., Сергеева А.С., 2015).

Порушення функції ендотелію, зумовлене впливом різних факторів ризику, характеризується змінами синтезу й активності біологічно активних сполук, які утворюються у внутрішній оболонці артерій, із переважанням дії вазоконстрикторів, проагрегантів, ініціацією запалення й апоптозу, а також спотвореною відповіддю на фізіологічні стимули (Заремба Є.Х., Смалюх О.В., 2014).

Провідну роль в ініціації та розвитку атеросклерозу мають ЛПНЩ, які містять найбільшу кількість ХС і здійснюють транспорт із крові в периферичні клітини, тому ЛПНЩ розглядають як найбільш атерогенний клас. Окрім того, за рівнем ЛПНЩ у крові визначають ризик розвитку атеросклерозу й оцінюють ефективність гіполіпідемічної терапії (Stone N., Robinson J. et al., 2014).

Зворотний транспорт ХС із периферичних тканин забезпечується ЛПВЩ, що дає змогу вважати цей клас ліпопротеїнів (ЛП) антиатерогенним. Зниження ЛПВЩ є фактором ризику атеросклерозу. Саме тому для об'єктивної оцінки характеру та ступеня порушення ліпідного обміну необхідно визначати рівень ЛПНЩ та ЛПВЩ, а також їх співвідношення (Лутай М.И., Голикова И.П., 2015).

Крім кількісних порушень ліпідного обміну, велике значення мають якісні зміни ЛП (насамперед ЛПНЩ). Характерними ознаками модифікації ЛПНЩ є зміни їхньої щільності, зростання електро-негативності й електрофоретичної рухливості, деградація й модифікація білка, утворення продуктів пероксидації ліпідів, а також їхня висока цитотоксичність. Ці якісні порушення кількості ЛПНЩ сприяють збільшенню їхньої атерогенності через участь практично в усіх ланках атеросклеротичного процесу (Драпкина О.М., Драпкина Ю.С., 2014).

Участь модифікованих ЛП в атеросклеротичному процесі зумовлена хемоатрактними властивостями змінених ЛПНЩ щодо моноцитів, які накопичуються в стінці судин (із подальшим пригніченням їхньої рухливості) та перетворюються на макрофаги. Останні захоплюють окислені ЛП з утворенням пінистих клітин, що надалі конвертуються в ліпідні смужки. Крім того, окислені ЛПНЩ чинять негативний вплив на функцію ендотелію, пригнічуючи синтез сполук, які мають протекторні властивості з одночасним зростанням синтезу вазоконстрикторів і проагрегантів (Фадеев Г.Д., Соломенцева Т.А. и соавт., 2015).

Подальший етап атерогенезу – формування ліпідних смужок, морфологічним субстратом яких є накопичення пінистих клітин, колагенових, еластичних волокон і протеогліканів. Утворення ліпідної смужки розглядається як фізіологічний процес і може мати зворотний розвиток, але за умови впливу фактора ризику процес прогресує та трансформується в наступну стадію (Журавлева Л.В., Лопина Н.А., 2016).

За несприятливого перебігу ліпідні смужки стають основою для формування передатероми чи проміжного ушкодження. У цей період спостерігається швидкий ріст ліпідного ядра (за рахунок переважання надходження ліпідів над їх виведенням і апоптозом моноцитів). Відзначається активація всіх ланок атерогенезу: підвищення надходження ЛПНЩ, посилення дисфункції ендотелію, виражений запальний процес, активація протеолізу. Як відомо, атеросклеротична бляшка не завжди росте в просвіт судини; близько в 40% випадків розвиток бляшки відбувається назовні, не зумовлюючи звуження просвіту та порушення кровотоку, але за формування атеротромбозу є причиною розвитку ускладнень. Подальший етап атерогенезу – формування фіброатероми чи фіброзної бляшки. При формуванні фіброзної бляшки спостерігаються зменшення ліпідного ядра, потовщення покришки за рахунок міграції

та проліферації гладком'язових клітин, що й становить морфологічну основу стенокардії напруження, а значно рідше – ІМ (Заремба Є.Х., Смалюх О.В., 2014). Останній етап процесу атеросклерозу – стадія кальцинозу. Раніше вважалося, що саме цей етап є кінцевою стадією та сполучений із розвитком ускладнень, але частіше розвивається на етапі атероми (Вірстюк Н.Г., Вакалюк І.І., 2017).

Саме порушення метаболізму ліпідів та АД можна вважати першим і найважливішим етапом розвитку атеросклерозу, а отже, й ІХС. Ретельне вивчення факторів, які впливають на ліпідний обмін, спричиняють прогресування атеросклеротичних процесів, має вагоме значення з огляду на розроблення засобів первинної та вторинної профілактики кардіоваскулярних подій.

Складним багатофакторним залишається питання формування жирової інфільтрації печінки на тлі ІХС, адже, з одного боку, ожиріння, порушення ліпідного обміну з формуванням АД є факторами ризику розвитку та прогресування ІХС, з іншого – саме надмірна маса тіла й порушення метаболізму ліпідів спричиняють жирову інфільтрацію печінки, а отже, її функціональні зміни, в т. ч. щодо участі гепатоцитів у ліпідному обміні (Бабак О.Я., Колесникова Е.В., Сытник К.А., 2013). Метаболічні порушення на тлі АД зумовлюють низку біохімічних реакцій, у результаті яких відбувається вторинне ураження органів-мішеней, у т. ч. печінки. Остання бере вагому участь у всіх етапах ліпідного обміну – від перетравлення до проміжного метаболізму (Щербак О.В., Маслова Г.С., 2016).

Залежно від шляху надходження в кров умовно виокремлюють два шляхи метаболізму ліпідів: екзогенний та ендогенний. Ліпіди, що потрапляють в організм людини екзогенним шляхом, на 95% представлені ТГ і до 5% – фосфоліпідами, вільними жирними кислотами, ХС і жиророзчинними вітамінами. Ендогенний шлях надходження ліпідів у кров полягає в синтезі ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) клітинами печінки з ТГ і ХС (Шадричев Ф.Е., Григорьева Н.Н., 2012). ЛПДНЩ циркулюють у кровотоку доти, доки ТГ, які містяться в них, не надійдуть до периферичних тканин. Залишки ЛПДНЩ із плином крові надходять у печінку, де захоплюються гепатоцитами та використовуються. У результаті від'єднання ТГ утворюються ЛПНЩ, які переносять ХС у периферичні тканини. Вивільнений ХС бере участь у синтезі мембран і метаболізм клітин, унаслідок чого неетерифікований ХС вивільняється в плазму, де зв'язується з ЛПВЩ (Stone N., Robinson J. et al., 2014). Складні ефіри ХС ЛПВЩ перетворюються на ЛПДНЩ, згодом утворюють цикл, унаслідок якого ЛПНЩ постачають ХС у клітини організму. Своєю чергою, з позапечінкових ділянок ХС надходить за допомогою ЛПВЩ. Отже, печінка є одним із головних джерел ендогенного синтезу ХС. Саме 3-гідрокси-3-метилглутарил коензим А-редуктаза – головний фермент, який впливає на синтез ХС, а призначення статинів зумовлене безпосередньо дією на пригнічення її активності (Щербак О.В., 2016). Лише невелика кількість ХС потрапляє в кров, а більша частина трансформується в ЖК і разом із жовчю надходить у просвіт тонкої кишки. У нижніх відділах кишечника близько 97% ЖК абсорбується й повертається до печінки. Абсорбція ЖК у просвіті кишечника є основним механізмом дії секвестрантів ЖК – холестераміну та коlestиполу. Потреба печінки в ХС достатньо задовольняється за рахунок його надходження з крові та синтезу гепатоцитами (Шадричев Ф.Е., Григорьева Н.Н., 2012). Унаслідок нестачі ХС, яка може бути спровокована прийомом статинів, гепатоцити стимулюють синтез специфічних рецепторів до апопротеїнів В та Е, що розташовані на їхній клітковій мембрані, розпізнають і захоплюють ЛПНЩ. Саме вони є основним класом, який містять ХС. Активація вищезазначених рецепторів – головний регуляторний механізм зниження рівня ХС у плазмі крові. Залежно від зменшення ТГ у складі ЛП і збільшення в їхньому складі білків збільшується щільність часточок і зменшується їхній розмір (Шадричев Ф.Е., Григорьева Н.Н., 2012).

На тлі ожиріння відбувається збільшення концентрації атерогенних ліпідів, котрі з плином крові надходять у печінку, звідки мають бути виведені

за допомогою ЛПВЩ. Саме тривалий перебіг АД може спричинити формування та прогресування стеатозу печінки з подальшим порушенням її функції (Min H.K., Karoor A. et al., 2012).

За ожиріння (особливо вісцерального) до кров'яного русла надходить надмірна кількість вільних жирних кислот (ВЖК), які стимулюють адипоцити жирової тканини, їх вивільнення додатково стимулюється ліполітичним ефектом надлишку інсуліну (Lonardo A., Nascimbeni F. et al., 2017). Потрапивши до портальної системи печінки, ВЖК використовуються нею як енергосубстрат для синтезу ТГ. Депонування ТГ у печінці (особливо за умови зниження швидкості β-окиснення ВЖК) зумовлює стеатоз, що є «першим поштовхом» у патогенезі НАСГ (Zelber-Sagi S., Lotan R. et al., 2012). В основі «другого поштовху» лежить оксидативний стрес. ВЖК, які переважно перебувають у мітохондріях, порушують процеси окислювального фосфорилування, спричиняють зниження продукції аденозилтрифосфornoї кислоти в дихальному ланцюзі з підвищенням утворення активних форм кисню, що мають пряму пошкоджувальну дію на біологічні мембрани гепатоцитів, з їх наступним ураженням і розвитком фіброзу (Zhu J.Z., Hollis-Hansen K. et al., 2016). До того ж оксидативний стрес призводить до компенсаторної гіперінсулінемії, котра супроводжується активацією симпатичної нервової системи, а отже, посилюється надлишкове утворення вільних радикалів (Фадеев Г.Д., Колесникова Е.В., 2013). Виснаження антиоксидантної системи, зумовлене гіперпродукцією вільних радикалів, спричиняє порушення адаптаційних механізмів, нерегульований ПОЛ із підвищеною продукцією прозапальних цитокінів, включаючи інтерлейкін-6 й інтерлейкін-8, фактор некрозу пухлини, трансформувальний фактор росту-β. Крім того, ключову роль у розвитку стеатогепатиту має система цитохрому P450 (Філіппова О.Ю., 2013; Амбросова Т.Н., 2013).

Саме тривалий оксидативний стрес зумовлює патоморфологічні зміни структурних елементів печінки. Агресивні вільні радикали, прозапальні цитокіни сприяють трансформації клітин Іто у фіброblastи з розвитком і прогресуванням фіброзу печінки (Звягинцева Т.Д., Глушенко С.В., 2014). Вільні радикали з'являються в електронно-транспортному ланцюзі мітохондрій, цитоплазмі за рахунок взаємодії ксантину й альдегідоксидази в ендоплазматичному ретикулумі за участю цитохромів CYP2E1 і CYP4A. Регуляція максимального рівня CYP2E1 залежить від уживання алкоголю, голодування, наявності ЦД, ожиріння й інсулінорезистентності (Кравченко А.Я., Черняева Ю.М., 2013).

Додатковим патогенетичним механізмом розвитку жирової інфільтрації печінки є порушення мікробіоценозу кишечника. За синдрому надмірного бактеріального росту в кишечнику порушуються процеси ферментативного гідролізу білків і синтезу вітамінів, спричиняючи дефіцит білків, ферментів і коферментів, які беруть участь у синтезі ЛПДНЩ, а отже, жир не виводиться з гепатоциту, а накопичується в печінці (Law K., Brunt E., 2010; Wang Z., Klipfell E., 2011). Хронічний ендогенний дефіцит жирних кислот у клітинах зумовлює зміну жирнокислотного складу фосфоліпідів і фізико-хімічних властивостей плазматичних мембран клітин, спричиняючи зниження активності Na⁺/K⁺-АТФази, чутливості до інсуліну та порушення толерантності до глюкози. При зниженні резистентності кишкового бар'єра в портальну систему печінки надходять бактерії, а також їхні токсини, зумовлюючи розвиток запалення й некроз гепатоцитів (Machado M., Cortez-Pinto H., 2012).

Отже, НАЖХП та ІХС мають спільні патогенетичні механізми, що може призводити до взаємного обтяження перебігу цих захворювань. З одного боку, атеросклеротичні зміни судин спричиняють вторинні порушення функціонування печінки, з іншого – саме уражений жировою інфільтрацією гепатоцит не виконує належної ролі в метаболізмі ліпідів, що можна вважати фактором ризику прогресування ІХС.



О.С. Няньковська, д.м.н., професор, С.Л. Няньковський, д.м.н., професор, М.С. Яцула, к.м.н., М.І. Городиловська, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Психобіотики: роль у психічному здоров'ї, при нейродегенеративних і нейророзвиткових розладах



О.С. Няньковська



С.Л. Няньковський

У кишечнику людини міститься 10^{14} мікроорганізмів, що в 100 разів перевищує кількість клітин у її організмі [1, 2]. Відомо, що мікробіота кишечника бере участь у різних фізіологічних процесах, включаючи імунomodulatory, енергетичний баланс та активацію кишкової нервової системи (КНС) [3-7]. Профіль мікробіому кожної людини регулюється багатьма факторами, зокрема дією, генетикою, статтю та віком [5, 8]. Мікробіота має важливу роль у здоров'ї людини. Зокрема, дисбіоз кишечника корелює з різними захворюваннями центральної нервової системи (ЦНС). Наприклад, нижчий рівень біфідобактерій та/або лактобактерій спостерігався в осіб із депресивними розладами [9-11]. Крім того, простежується зменшена кількість *Bifidobacterium* у кишечнику пацієнтів із хворобою Альцгеймера (ХА) [12].

Згідно з нещодавнім дослідженням, відносна кількість протизапальних бактерій, включаючи роди *Blautia*, *Roseburia* та *Coprococcus*, була значно нижчою в зразках калу в пацієнтів із хворобою Паркінсона (ХП) [13]. У дітей із розладами аутистичного спектра (РАС) було виявлено меншу відносну кількість мікробіому та зменшене загальне різноманіття бактерій [14]. Окрім того, за даними науковців, порушення регуляції мікробіоти кишечника збільшує ризик розвитку синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю (СДУГ) [15, 16].

Докази комунікації складових осі мікробіом – кишечник – мозок (МКМ) можна знайти зі взаємозв'язку між дисбіозом кишечника та функціональними шлунково-кишковими розладами й розладами ЦНС [17]. Ученими виявлено зв'язок між кишечником і мозком, а також значний вплив функції шлунково-кишкового тракту (ШКТ) на емоційний стан людини [18, 19]. Відомо, що порушення регуляції осі МКМ корелює з нейропсихологічними, шлунково-кишковими та метаболічними розладами [19]. Згідно з оглядовою статтею Вугокас і співавт., мозок і мікробіом кишечника можуть двоспрямовано комунікувати за допомогою нейромедіаторів, імунomodulatory, КНС, а також коротколанцюгових жирних кислот (SCFA) [20]. Зниження соціальної взаємодії безмікробних тварин із контрольними підтвердило функціонування концепції осі МКМ [21]. Трансплантація стандартної мікробіоти мишам зменшувала соціальний дефіцит, що підтверджує важливість мікробіоти кишечника для функції ЦНС [22].

Психофізіологічні ефекти психобіотиків

У 2013 році Дінан і його колеги визначили термін «психобіотики» як новий клас пробіотиків, застосування яких можливе при лікуванні психічних захворювань [23]. До більшості досліджень, які вивчають це питання, залучають тварин, у котрих зумовлюють стрес, а також проводять поведінкові тести на гризунах для оцінки мотивації, тривоги та депресії [3].

Психофізіологічні ефекти психобіотиків розподіляються на три категорії:

- ✓ психологічний вплив на емоційні та когнітивні процеси;
- ✓ системний вплив на вісь гіпоталамус – гіпофіз – надниркові залози (ГГН);
- ✓ відповідь на глюкокортикоїдні стреси та запалення, що часто характеризується абераційною концентрацією цитокінів.

Психобіотики можуть регулювати нейромедіатори та білки, включаючи гамма-аміномасляну кислоту (ГАМК), серотонін, глутамат і мозковий нейротрофічний фактор (BDNF), які мають важливу роль у контролі нервово-збудливо-гальмівного балансу, настрою, когнітивних функцій, навчання та процесів пам'яті [24-26]. Судю та співавт. описали вирішальну роль мікробіоти й осі ГГН. Незначний стриманий стрес у безмікробних мишей спричиняє надмірне вивільнення

кортикостерону й адренкортикотропного гормону [27]. Крім того, підвищені прозапальні цитокіни активують вісь ГГН, підвищують проникність гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ) і знижують рівень серотоніну, що може зумовити таке психічне захворювання, як депресія [28, 29]. Деякі штами *Lactobacillus spp.* і *Bifidobacterium spp.*, як-от *Lactobacillus brevis*, *Bifidobacterium dentium* і *Lactobacillus plantarum*, продукують ГАМК і серотонін [30-32]. Окрім того, штами *Lactobacillus*, як-от *L. plantarum* і *Lactobacillus odontolyticus*, продукують ацетилхолін [33]. Нещодавно було встановлено, що синтез серотоніну в кишечнику може регулюватися мікробами. Наприклад, установлено, що спороутворювальні бактерії з мікробіому кишечника індують біосинтез серотоніну ентерохромафініми клітинами кишечника [34]. Ці пробіотики вивчаються щодо їхнього психобіотичного потенціалу, особливо при психічних розладах (рис. 1).

Психобіотики та психічне здоров'я

Належне психічне здоров'я являє собою стан психічного та психологічного добробуту. Запропоноване Дінаном і співавт. застосування психобіотиків може потребувати точної стратегії для впливу на поведінку

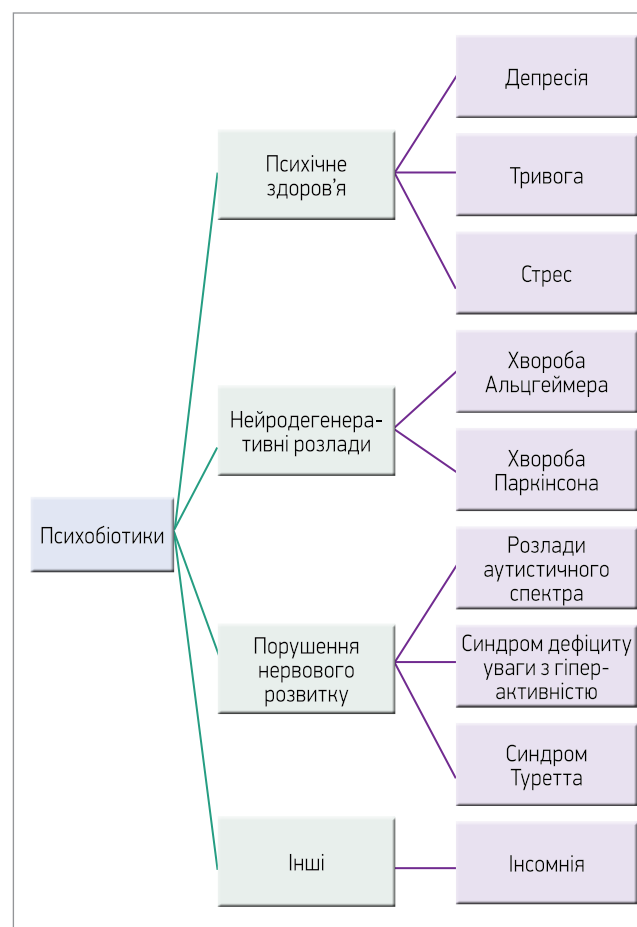


Рис. 1. Психобіотики та ментальне здоров'я [35]

за тривоги та депресії [23]. За допомогою дедалі більшої кількості доказів продемонстровано, що психобіотики мають психотропний вплив за депресії, тривоги та стресу. Кілька штамів пробіотиків були зареєстровані як психобіотики з досліджень на тваринах. Уведення *Lactobacillus plantarum* PS128 (PS128) знижувало тривожність і депресію в мишей. PS128 значно зменшувало запалення та рівень кортикостерону. Слід зауважити, що введення PS128 значно підвищувало рівень дофаміну та серотоніну в префронтальній корі, а також смугастому тілі порівняно з контрольними мишами [36, 37]. Введення одного штаму *Lactobacillus helveticus* NS8 зменшувало тривожність, депресію та когнітивні дисфункції. Крім того, *L. helveticus* NS8 підвищував рівень серотоніну, норадреналіну (NE) та BDNF у гіпокампі [38]. Використання одного штаму *B. longum* 1714 зменшило стресову, депресивну та тривожну поведінку [39]. Введення *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) теж може зменшити тривогу та депресію. Зокрема, прийом JB-1 спричиняє регіонально залежні зміни експресії рецепторів ГАМК у мозку та знижує рівень кортикостерону в плазмі [40]. Введення одного штаму *Bifidobacterium longum* NCC3001 виявилось ефективним для лікування тривоги. Крім того, експресія BDNF у гіпокампі посилюється після введення *B. longum* NCC3001 [41]. Використання сигнального штаму *Bacterium infantis* 35624 є ефективним для депресивної поведінки [42].

На додаток до перспективних досліджень на тваринах декілька досліджень виявили позитивний вплив пробіотиків на психічне здоров'я людини. Здорові добровольці, котрим вводили *Bifidobacterium longum* 1714 протягом 4 тиж, демонструють зниження показників рівня стресу та покращення пам'яті [43]. У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні вивчали ефекти пробіотичного йогурту (*Lactobacillus acidophilus* LA5 і *Bifidobacterium lactis* BB12), а також пробіотичних капсул (*Lactobacillus casei*, *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *B. breve*, *B. longum*, *S. thermophilus*) у працівників нафтохімічного виробництва [44]. Реципієнти, котрі приймали як пробіотичний йогурт, так і пробіотичні капсули, демонстрували кращі показники психічного здоров'я. Пробиотична комбінація *L. helveticus* R0052 та *B. longum* R0175 зменшувала рівень тривоги й депресії в здорових осіб порівняно з контролем [45]. Окрім того, рівень вільного кортизолу в сечі значно знижувався в групі, що вживала *L. helveticus* R0052 та *B. longum* R0175 [46].

Деякі поточні клінічні дослідження вивчають вплив пробіотичних добавок (*L. plantarum* PS128, *L. plantarum* 299v, *L. rhamnosus* GG, *Bifihappy*, *Vivomixx*®, *ProBio*®Stick тощо) на депресію та тривогу [47-53]. Ці дослідження дадуть можливість оцінити стан запалення, стрес і настрій учасників випробувань.

Можливими шляхами зв'язку між мозком і мікробіомом кишечника були імунорегуляторні, нейроендокринні шляхи та п. vagus (рис. 2) [54]. Застосування пробіотиків, як-от *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* та *Enterococcus*, може знизити рівень запальних цитокінів [55]. Повідомлялося, що антиімунорегуляторні ефекти пробіотиків активують популяцію Т-регуляторних клітин, а також секрецію інтерлейкіну-10 (IL-10) [23]. Окрім того, пробіотики контактують з ентероендокринними клітинами епітелію кишечника, продукуючи нейропептиди та нейромедіатори, як-от пептид YY (PYY), нейропептид Y (NPY), речовина P, серотонін, глюкагоноподібний пептид-1 і 2 (GLP-1, GLP-2) і холецистокінін (ССК) [56, 57]. Приблизно 95% серотоніну продукують ентерохромафіні клітини кишечника та нейрони КНС, що пов'язано з регуляцією секреції

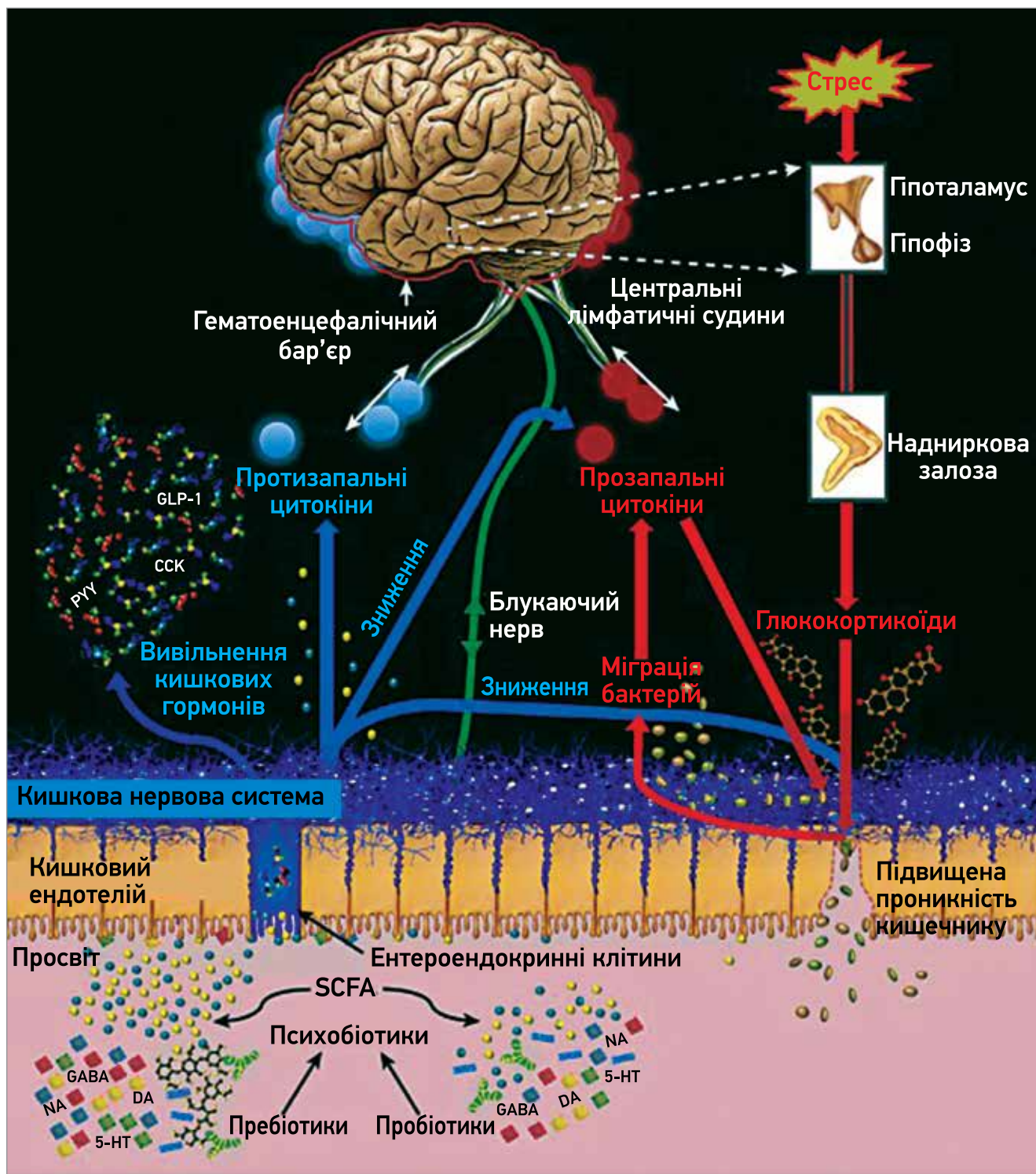


Рис. 2. Огляд дії психобіотиків на рівні систем

Сині стрілки демонструють психобіотичні процеси та наслідки, червоні – вказують на процеси, пов'язані з порушенням цілісності кишкового бар'єра та запаленням. Як пробіотики, так і пребіотики збільшують вироблення SCFA, які взаємодіють з ентероендокринними клітинами слизової оболонки кишки та каталізують вивільнення таких гормонів кишечника, як CCK, PYY та GLP-1. Пребіотики можуть мати сильніші ефекти в цьому сенсі порівняно з пробіотиками. SCFA та гормони кишечника потрапляють у кровообіг і можуть мігрувати в ЦНС. Психобіотики посилюють вироблення нейромедіаторів у кишечнику, включаючи дофамін, серотонін, норадреналін і ГАМК, які, ймовірно, модулюють нейротрансмісію в проксимальних синапсах КНС. Блукальний нерв синапсує на кишкових нейронах і забезпечує комунікацію кишечник – мозок. Бар'єрна дисфункція посилюється під впливом стресового впливу глюкокортикоїдів, що забезпечує міграцію бактерій із прозапальними компонентами, безпосередньо посилюючи запалення, а також зумовлюючи зростання прозапальних цитокінів через імунну відповідь. Ці цитокіни порушують цілісність ГЕБ і надають доступ потенційно патогенним або запальним елементам. Прозапальні цитокіни (червоні кола) також знижують цілісність кишкового бар'єра. Психобіотики відновлюють бар'єрну функцію кишечника та зменшують концентрацію циркулювальних глюкокортикоїдів і прозапальних цитокінів; вони також підвищують концентрацію протизапальних цитокінів (сині кола), які підвищують цілісність ГЕБ, кишкового бар'єра та зменшують запалення загалом. Кластеризація цитокінів у мозку являє собою взаємодію цитокінів із ГЕБ. Цитокіни можуть взаємодіяти безпосередньо з мозком через центральні лімфатичні судини [60].

та рухливості ШКТ [58]. Окрім того, серотонінові шляхи мозку беруть участь у регулюванні функції пізнання та настрою [59]. Отже, серотонінова дисфункція може спричиняти супутню патологію ШКТ і розлади настрою.

Психобіотики та нейродегенеративні захворювання

Хвороба Альцгеймера

ХА – це хронічний нейродегенеративний розлад, який характеризується порушеннями когнітивних функцій і пам'яті [61]. Докази щодо впливу пробіотиків на полегшення когнітивних розладів обмежені. У нещодавній роботі Agahi та співавт. досліджували вплив введення пробіотиків на пацієнтів із тяжким перебігом ХА [62]. Результати довели, що пацієнти з тяжким перебігом ХА не є чутливими до пробіотичних добавок. В іншому випробуванні використовували відразу декілька штамів – *L. casei* W56, *Lactococcus lactis* W19, *L. acidophilus* W22, *B. lactis* W52, *L. paracasei* W20, *L. plantarum* W62, *B. lactis* W51, *B. bifidum* W23 та *L. salivarius* W24 в пацієнтів із ХА [63]. Ця комбінація пробіотиків впливала на склад бактерій кишечника та метаболізм триптофану в сироватці крові. Нещодавно Бонфілі та співавт. виявили, що введення пробіотиків (SLAB51) трансгенним мишам із ХА значно зменшує окислювальний стрес шляхом індукції SIRT-1-залежних механізмів (сиртуїн-1

має ключову роль у виживанні клітин та апоптозі) [64]. У двох дослідженнях вивчали вплив множинних штамів, *L. acidophilus*, *Lactobacillus fermentum*, *B. lactis* і *B. longum* на тваринній моделі ХА. Загальна кількість *Bifidobacterium spp.* і *Lactobacillus spp.* була збільшена, а колиформ – знижена (в калі після прийому пробіотиків). Окрім того, пробіотики покращували навчальний процес і пам'ять у щурів із ХА порівняно зі щурами з групи контролю. Зниження кількості амілоїдних бляшок, рівнів запалення й окислювального стресу спостерігалось в групі, що приймала пробіотики [65]. Вживання пробіотиків знижувало рівень інсуліну й інсулінорезистентність. Однак істотної різниці в рівнях тригліцеридів (ТГ) у сироватці крові не спостерігалось між щурами з ХА, котрі приймали пробіотики, та групою контролю [66]. Крім того, лікування коров'ячим молоком, ферментованим *L. fermentum* (LAB9, LAB10, CM-LAB9) або *L. casei* (LABPC), покращувало навчання, пам'ять і рівень антиоксидантів (SOD, GSH і GPx). Рівні прозапальних цитокінів, малонового діальдегіду (MDA) й АChE були знижені в групі з пробіотиками порівняно з контрольною групою [67]. Один штам *L. plantarum* MTCC1325 не тільки покращував когнітивну функцію та поведінкову діяльність, а й відновлював рівень ацетилхоліну в щурів із ХА [68]. Одне рандомізоване подвійне сліпе контрольоване клінічне дослідження

продемонструвало, що споживання молока з пробіотиками (*L. acidophilus*, *L. casei*, *B. bifidum* і *L. fermentum*) знижує плазмовий MDA та високочутливий С-реактивний білок (CRP) у сироватці крові. Слід зазначити, що оцінка Mini-Mental State Examination (MMSE) була значно кращою після призначення пробіотиків [69].

На основі результатів досліджень на тваринах можна зробити висновок, що використання пробіотиків покращує дефіцит когнітивних функцій і пам'яті [65, 67, 68]. Ознаки системного запалення зменшилися після застосування пробіотиків. Один із можливих механізмів може бути опосередкований через шлях SIRT1 [64]. Окрім того, показано, що пробіотики покращують процес пізнання у хворих на ХА [69].

Хвороба Паркінсона

ХП є нервово-психічним розладом, який уражає приблизно 2% літнього населення [70]. Закреп – звичний симптом у пацієнтів із ХП [71-73]. У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні пацієнти з ХП протягом 12 тиж уживали пробіотичні добавки, що містили *L. acidophilus*, *B. bifidum*, *Lactobacillus reuteri* та *L. fermentum*. Група, котра отримувала пробіотики, продемонструвала нижчий бал за уніфікованою шкалою оцінки ХП (UPDRS) порівняно з групою плацебо. Крім того, вживання пробіотиків не лише суттєво знизило рівень CRP і MDA, а й збільшило рівень глутатіону (GSH). Важливим є також те, що споживання пробіотиків значно покращило функцію інсуліну порівняно з плацебо [74]. У рандомізованому контрольованому дослідженні вивчали запалення та гени, пов'язані з інсуліном і ліпідами, в мононуклеарних клітинах периферичної крові в осіб із ХП. Після 12-тижневого прийому пробіотиків у пацієнтів із ХП спостерігалось значне зниження експресії IL-1, IL-8, фактора некрозу пухлини (TNF), а також підвищення трансформувального фактора росту- β (TGF- β) й гамма-рецептора, що активується проліфератором пероксисом (PPAR- γ), порівняно з контролем. Однак не було виявлено впливу на експресію судинного ендотеліального фактора росту (VEGF), рецепторів ліпопротеїнів низької щільності (LDLR) або маркерів запалення й окислювального стресу [75]. Три дослідження довели, що в пацієнтів із ХП, які застосовували пробіотики, покращилися функції ШКТ. У групі ХП, яка вживала ферментоване молоко, що містило декілька штамів пробіотиків, покращилася клінічна картина із закрепами [76]. Лікування комбінацією пробіотиків *L. acidophilus* і *B. infantis* значно зменшило біль і здуття живота [77]. Крім того, в пацієнтів із ХП покращилися консистенція та частота випорожнень після 5 тиж лікування ферментованим молоком, яке містить *L. casei* Shirota [78].

Поточне відкрите пілотне випробування досліджує вплив PS128 на пацієнтів із ХП. Первинний результат вимірюватиметься за допомогою моторного бала UPDRS (частина III) після введення 60 млрд КУО PS128 протягом 12 тиж. Вторинний результат вимірюватиметься за оцінкою немоторних симптомів (NMS-Quest) та оцінкою Patient Global Impression of Change (PGIC) [79].

Більшість клінічних досліджень пробіотиків у пацієнтів із ХП були зосереджені на функції ШКТ [76-78, 80]. Лише в одному випробуванні повідомлялося, що пробіотики покращують рух у пацієнтів із ХП [74]. Вищезазначені дослідження продемонстрували перспективну дію психобіотиків за рахунок зменшення окислювального стресу та запалення в пацієнтів із ХП. Однією з найважливіших патологічних особливостей ХП є утворення тілець Леві в дофамінергічних нейронах, які спричиняють накопичення неправильно складеного білка α -синуклеїну [81]. Нещодавно Чандра та співавт. повідомили, що α -синуклеїн експресується в ентероендокринних клітинах [82, 83]. Можливо, аномальний α -синуклеїн спочатку виробляється в ентероендокринних клітинах, а тоді поширюється в нервовій системі.

Психобіотики та порушення нервового розвитку

Розлади аутистичного спектра

РАС – це розлад нейророзвитку, котрий характеризується дефіцитом соціальної комунікації та соціальних взаємодій у різних контекстах, що супроводжується обмеженими й повторюваними патернами поведінки, інтересів та/або діяльності [84].

Продовження на стор. 62.

О.С. Няньковська, д.м.н., професор, С.Л. Няньковський, д.м.н., професор, М.С. Яцула, к.м.н., М.І. Городиловська, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Психобіотики: роль у психічному здоров'ї, при нейродегенеративних і нейророзвиткових розладах

Продовження. Початок на стор. 60.

Загальна поширеність PAC оцінюється як 1 випадок на 160 дітей. У пацієнтів із PAC часто спостерігаються симптоми з боку ШКТ, діарея та закреп [85].

Досліджували вплив мультипробіотиків на пацієнтів із PAC. Visbiome extra strength – це пробіотичний продукт, який містить 8 штамів пробіотиків, включаючи *L. acidophilus* DSM24735™, *L. plantarum* DSM24730™, *Lactobacillus paracasei* DSM24733™, *L. helveticus* DSM24734™, *Streptococcus thermophilus* DSM24731™, *B. lactis* DSM24, *B. lactis* DSM24, *B. breve* DSM24732™ та *B. lactis* DSM24737™. У 2016-2017 рр. досліджували вплив Visbiome на симптоми з боку ШКТ у дітей із PAC [86]. Інший продукт, який містить декілька пробіотичних штамів, Vivomixx, використовується у двох поточних випробуваннях у пацієнтів із PAC. Основним результатом випробування, проведеного в Італії, є зміна тяжкості PAC, виміряної за допомогою ADOS-2 [87]. Пацієнти були розподілені на дві групи: із симптомами з боку ШКТ, особи без симптомів із боку ШКТ. Хворі приймали 2 пакети/день протягом 1 міс і 1 пакет/день протягом подальших 5 міс. Іншим випробуванням, проведеним у Великій Британії, було перехресне дослідження [88]. Суб'єкти належали до групи пробіотиків або групи плацебо протягом 4 тиж, подальші 4 тиж нічого не приймали; після цього переходили до іншої групи на подальші 4 тиж. Це дослідження використовувало АТЕС для вимірювання змін симптомів PAC. Vivomixx містить 450 млрд ліофілізованих бактеріальних клітин, які належали до 8 пробіотичних штамів: *S. thermophilus* DSM 24731, *B. breve* DSM 24732, *B. longum* DSM 24736, *B. infantis* DSM 24737, *L. acidophilus* DSM 24735, *L. plantarum* DSM 24730, *L. paracasei* DSM 24733 та *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* DSM 24734.

У відкритому дослідженні, проведеному в Єгипті, використано три штами пробіотиків – *L. acidophilus*, *L. rhamnosus* і *B. longum* [89]. Згідно з нещодавно опублікованими результатами випробування, тяжкість симптомів PAC та інтестинальних симптомів, оцінена за допомогою АТЕС й 6-GSI відповідно, покращилася після 3-місячного використання пробіотиків [89]. За допомогою іншого плацебо-контрольованого дослідження вивчали безпеку двох доз пробіотичного препарату (10^{10} та 10^{11} КУО) BB-12 + LGG. Це дослідження передбачало 56-денне використання пробіотиків або плацебо, а також подальший 28-денний етап спостереження без застосування препарату; випробування наразі триває [90]. Пробіотичний продукт (Gastrus), який містить два штами *L. reuteri* (DSM 17938 та ATCC PTA 6475), досліджуватиметься щодо його впливу на симптоми PAC у Японії (UMIN000033113) [91]. Основними результатами цього випробування є VABS (Vineland Adaptive Behavior Scales) та ABC (Autism Behavior Checklist) для клінічної психіатричної оцінки PAC.

Також досліджувалося використання одного пробіотичного штаму в осіб із PAC. *L. plantarum* WCFS1 був використаний у плацебо-контрольованому випробуванні, проведеному у Великій Британії у 2012 р. [92]. До цього дослідження залучили пацієнтів із PAC, які мали проблеми з боку ШКТ, для 6-тижневого випробування з пробіотиками чи плацебо. Доза пробіотиків не зазначена, а результати дослідження відсутні. Проте Паррачо та співавт. повідомили результати вивчення впливу *L. plantarum* WCFS1 на дітей із PAC у 2010 р. у подвійному сліпому плацебо-контрольованому перехресному дослідженні [93], що проводилося у Великій Британії без реєстрації; первинні його результати не були представлені. Згідно з доповіддю, 17 дітей завершили випробування, а *L. plantarum* WCFS1 покращив проблеми, пов'язані з поведінкою та спілкуванням, які оцінювали за допомогою Development Behaviour Checklist (DBC). Продемонстровано, що введення *L. plantarum* WCFS1 протягом 3 тиж змінило склад мікробіому кишечника. У 2016 р. *L. plantarum* PS128 (PS128) використано в подвійному

сліпому плацебо-контрольованому дослідженні, проведеному в Тайвані, для вивчення впливу PS128 на хлопчиків із PAC (ACTRN12616001002471) [94]. Було залучено 80 хворих; їх рандомізували на групи PS128 (3×10^{10} КУО/капсула, 2 капсули/день) або плацебо (мікрокристалічна целюлоза, 2 капсули/добу) для 28-денного дослідження. Результати випробування наразі відсутні. Вплив окремого штаму пробіотиків у поєднанні з окситоциновим спреєм досліджуватиметься в дітей із PAC у США [95]. Учасники отримуватимуть або пробіотики, *L. reuteri*, або плацебо, вітамін С (протягом двох фаз першого 12-тижневого спостереження). На 2-й фазі всі особи отримуватимуть спрей окситоцину разом із застосуванням пробіотиків/плацебо протягом подальших 12 тиж. Основними результатами цього випробування є оцінка соціального спілкування та поведінки. Рівень окситоцину в крові буде проаналізовано як вторинний результат.

Повідомляється, що численні чи окремі штами пробіотиків виявляють сприятливий вплив на дітей із PAC [89, 93]. Оцінка безпеки була основним результатом для введення BB-12 + LGG дітям із PAC. Можна очікувати, що пробіотичні продукти з однаковим складом, але з різними назвами (Vivomixx і Visbiome) нададуть схожі результати в дослідженнях із PAC.

Синдром дефіциту уваги з гіперактивністю

СДУГ – це розлад нервової системи, найпоширенішими симптомами якого є неухвильність, гіперактивність та імпульсивність. За даними Pärtty та співавт., немовлята, котрі отримували *L. rhamnosus* GG, мали знижений ризик розвитку СДУГ [96]. Як продемонстровано в одному

клінічному дослідженні, Truehope GreenBAC покращує настрій і рівень енергії в пацієнтів зі СДУГ [97]. Окрім того, лікування харчовими добавками, що містять *L. acidophilus*, покращує самоконтроль та увагу в дітей зі СДУГ [98].

Наразі триває подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження, що проводиться з метою дослідити вплив пробіотичних добавок на студентів зі СДУГ. Первинний результат буде оцінений за симптомами дефіциту уваги (тест МОХО) через 6 міс прийому пробіотиків [99].

Синдром Туретта (СТ)

СТ – спадковий нейропсихічний розлад, який розпочинається в дитинстві та характеризується численними фізичними (моторними) тиками м'язів плечового поясу, шиї й обличчя та хоча б одним вокальним (голосовим) тиком [100]. Лікування СТ включає поведінкові методи, α_2 -адренергічні агоністи, антипсихотики та глибоку стимуляцію мозку (DBS) [101, 102]. Нещодавно повідомлялося, що трансплантація фекального мікробіому покращує перебіг СТ через 8 тиж після лікування [103].

Задля іншого рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого клінічного випробування проводиться набір пацієнтів для з'ясування ефекту PS128 на СТ [104]. Первинний результат вимірюватиметься за допомогою Єльської глобальної шкали тяжкості тиків (YGTSS) через 2 міс втручання.

Безсоння

Встановлено, що дефіцит сну спричиняє депресію, погіршення пам'яті й алергію [105-107]. Лише декілька досліджень виявили, що використання ферментованих продуктів покращує сон [108]. Два дослідження оцінювали вплив *L. brevis* SBC8803 (SBL88™) на поліпшення сну в мишей і людей. Miyazaki та співавт. повідомили про зменшення нешвидких рухів очей (NREM) під час активної фази сну та посилення NREM під час фази спокою після прийому психобіотиків. Окрім того, *L. brevis* SBC8803 збільшила тривалість неспання та нічну активність [109]. Одне дослідження було зосереджене на впливі ферментованого молока, що містить *L. helveticus* CM4, на сон у здорових людей похилого віку [110]. Прийом ферментованого молока значно покращив ефективність сну й епізоди пробудження. Після застосування психобіотиків не спостерігалось значних змін у стані здоров'я та самопочутті в досліджуваних (коротка форма 36 (SF-36) оцінки стану здоров'я).

Висновки

З'являється дедалі більше досліджень, які надають докази впливу психобіотиків на психічні розлади. Деякі штами можуть покращити функції ЦНС, включаючи настрій, тривожність, депресію та реакцію на стрес, які опосередковуються ГГН і нейромедіаторами. Крім того, лікування психобіотиками продемонструвало перспективний ефект на нейродегенеративні та нервово-психічні порушення шляхом зміни мікробіому калу, зменшення запалення, окислювального стану й нормалізації функції інсуліну. Пробіотики можуть відігравати вирішальну роль у регулюванні агрегації α -синуклеїну в ентеро-ендокринних клітинах, виробленні мікробних метаболітів та активації блукального нерва при нейродегенеративних захворюваннях і порушеннях нейророзвитку.

Отже, лікування з використанням психобіотиків може бути перспективною стратегією покращення якості життя людей, які страждають на нейродегенеративні та нервово-психічні розлади.



На ринку України є мультиштамний пробіотик Лактіале Мульти, що містить 14 штамів: *L. casei*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *B. subtilis*, *B. bifidum*, *B. breve*, *B. longum*, *L. acidophilus*, *L. lactis ssp. lactis*, *S. thermophilus*, *B. infantis*, *L. delbrueckii ssp. bulgaricus*, *L. helveticus*, *Lactobacillus salivarius*. Пробіотичні штами, що входять до його складу, згідно з результатами згаданих досліджень, здатні знижувати тривожність, депресію та когнітивні дисфункції, зменшувати запалення й рівень кортизолу, збільшувати рівень дофаміну, серотоніну та BDNF, виробляти ГАМК й ацетилхолін, що дає змогу віднести цю дієтичну добавку до класу психобіотиків.

Список літератури знаходиться в редакції.

Лактіале® Мульти – для підтримки нервової системи!*



*Згідно з листком-вкладішем до Лактіале® Мульти.

Реклама дієтичної добавки. Не є лікарським засобом. Декларація про відповідність продукції «Лактіале® Мульти» вимогам українського законодавства в галузі харчових продуктів від 31 липня 2019 р. Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63; тел.: +38 (044) 239-19-40 / факс: +38 (044) 485-26-86; e-mail: info@farmak.ua / вебсайт: www.farmak.ua

ЕСПА-ПРАЗОЛ

Пантопразол (гастрорезистентні таблетки)



Надійний контроль рівня кислотності в шлунку

- Рефлюкс-езофагіт (печія)
- Виразка шлунку та дванадцятипалої кишки

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях та медичних установах. **Реєстраційне посвідчення** № UA/17588/01/02 **Склад:** 1 таблетка містить пантопразолу натрію сесквігідрату еквівалентно 20 або 40 мг пантопразолу. **Форма випуску.** Гастрорезистентні таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Інгібітори протонної помпи. Код АТХ А02В С02. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза для дорослих та дітей віком від 12 років становить 1 таблетка Еспа-празолу 20 або 40 мг 1-2 рази на добу. **Побічні реакції.** Біль в епігастральній ділянці, діарея, запор, нудота, блювання, метеоризм, головний біль, запаморочення, затуманення зору, алергічні реакції. **Фармакологічні властивості.** Пантопразол – діюча речовина препарату Еспа-празол – інгібує секрецію соляної кислоти у шлунку шляхом специфічної блокади протонних pomp парієтальних клітин. Більшість пацієнтів звільняються від симптомів протягом 2 тижнів. **Показання.** Рефлюкс-езофагіт. Ерадикація *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) у пацієнтів з *H. pylori*-асоційованими виразками шлунка та дванадцятипалої кишки у комбінації з відповідними антибіотиками; виразка дванадцятипалої кишки; виразка шлунка; синдром Золлінгера – Еллісона та інші гіперсекреторні патологічні стани. **Категорія відпуску.** За рецептом. Упаковка. По 14 таблеток в блістері по 2 блістери в упаковці. **Виробник.** Адванс Фарма ГмбХ, Німеччина. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.



www.esparma.com.ua



Пантопразол у щоденній клінічній практиці: ефективність, безпека, економічна доступність

Сучасні інгібітори протонної помпи (ІПП) мають доведену ефективність у лікуванні кислотозалежних захворювань та їх ускладнень, а також істотні переваги над препаратами інших класів, які знижують секрецію соляної кислоти. Зокрема, їх застосування дає змогу досягти тривалого інгібування кислотопродукції в шлунку й усунути клінічні симптоми, забезпечити практично повне одужання та запобігти подальшому прогресуванню захворювання. Пантопразол є третім представником цієї групи препаратів, який вийшов на ринок після омепразолу та лансопразолу.

Пантопразол – похідне бензimidазолу, котре гальмує кінцевий етап виділення соляної кислоти завдяки його здатності утворювати ковалентні зв'язки з молекулою H⁺/K⁺-АТФази парієтальних клітин шлунка. Слід зауважити, що на відміну від інших представників ІПП великою перевагою пантопразолу є його властивість здійснювати незворотну блокаду протонної помпи (Shin J.M. et al., 1994). Саме завдяки цьому пантопразол має додатковий привілей у вигляді найтривалішої кислотосупресивної дії – приблизно 48 год (Shin J.M. et al., 2002).

Абсолютна біодоступність пантопразолу за прийому всередину становить ≈77%. Абсорбція лікарського засобу не залежить від прийому їжі чи застосування антацидів. Ураховуючи фармакокінетичні особливості препарату, не є потрібним корегування дози пантопразолу в літніх людей або в пацієнтів із порушеннями функції нирок (включно з тими, хто проходить регулярний гемодіаліз).

Установлено, що пантопразол добре переноситься пацієнтами як за нетривалого, так і в разі довготривалого прийому. Зокрема, програмою постмаркетингового дослідження виявлено, що серед >100 тис. пацієнтів із кислотозалежними розладами, котрі отримували пантопразол, лише в 0,77% спостерігався розвиток небажаних ефектів (Hahn E. et al., 1997). Крім того, висока селективність внутрішньоклітинної рН-активації пантопразолу в парієтальних клітинах, майже виключно тільки слизової оболонки шлунка, дає змогу знизити ймовірність системного впливу на організм, особливо в разі його тривалого прийому. Основні побічні реакції, що іноді можуть спостерігатися на тлі застосування пантопразолу, – головний біль, діарея, нудота, біль у животі, блювання, метеоризм, запаморочення й артралгія, інфекції дихальних шляхів. Зазначені симптоми зазвичай є невираженими та рідко потребують відміни препарату.

Пантопразол є одним із найбезпечніших ІПП з позиції ризику лікарських взаємодій; це пояснюється насамперед його низькою афінністю до системи цитохрому Р450. Саме тому за потреби одночасного застосування ІПП разом із лікарськими засобами, котрі метаболізуються переважно за участю CYP2C19, CYP3A4, CYP2D6 та CYP2C9 (клопидогрель, диклофенак, метопролол, ніфедипін, діазепам, фенітоїн, мідазолам, кларитроміцин, напроксифен, піроксикам), саме пантопразол є ІПП першого вибору.

Попри те що результати досліджень спричиняли занепокоєння щодо потенційно негативного впливу деяких ІПП у вигляді зниження

антитромбоцитарної ефективності клопидогрелю (Juurlink D.N. et al., 2009), пантопразол розглядається як відносно безпечний препарат щодо такої взаємодії. Зокрема, Y.J. Choi та співавт. (2017) продемонстрували, що застосування пантопразолу не знижувало антиагрегантної ефективності клопидогрелю серед пацієнтів, які отримували подвійну антитромбоцитарну терапію. Саме тому цей лікарський засіб – безпечна альтернатива з-поміж інших ІПП; він може призначатися для профілактики шлунково-кишкових кровотеч як побічного ефекту в пацієнтів, які отримують клопидогрель. Відсутність впливу пантопразолу на систему цитохрому Р450, а отже, й відсутність ризику розвитку взаємодій з іншими лікарськими засобами є важливим чинником, що виокремлює пантопразол серед інших ІПП у звичайній клінічній практиці.

За допомогою численних досліджень доведено, що прийом пантопразолу дозою 40 мг/добу є ефективним у лікуванні різних кислотозалежних захворювань; його застосування дозволено Управлінням із контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (Food and Drug Administration) з метою лікування таких патологічних станів (Escourrou J. et al., 1999): ерозивний езофагіт, пов'язаний із гастроезофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ), підтримання загоєння ерозивного езофагіту, патологічні гіперсекреторні стани, включаючи синдром Золлінгера-Еллісона. Рекомендоване дозування препарату серед дорослих і дітей при лікуванні зазначених захворювань наведено в таблиці.

Крім того, пантопразол широко застосовується у складі комплексного лікування станів, асоційованих з інфекцією *Helicobacter pylori*, а також із метою запобігання повторній кровотечі виразкової хвороби та/або виразки, індукованої прийомом нестероїдних протизапальних

Таблиця. Рекомендовані дози пантопразолу для дорослих і дітей при лікуванні деяких кислотозалежних захворювань ШКТ			
Показання		Доза	Частота та тривалість прийому
Нетривала терапія ерозивного езофагіту, асоційованого з ГЕРХ			
Дорослі		40 мг	1 р/добу до 8 тиж*
Діти віком ≥5 років	від ≥15 до <40 кг	20 мг	1 р/добу до 8 тиж
	≥40 кг	40 мг	
Підтримання загоєння ерозивного езофагіту			
Дорослі		40 мг	1 р/добу
Патологічні гіперсекреторні стани, в т. ч. синдром Золлінгера-Еллісона			
Дорослі		40 мг	1 р/добу**
Примітки: * для дорослих пацієнтів, у яких не відбулося загоєння ерозії після 8 тиж лікування, можна розглянути доцільність додаткового 8-тижневого курсу терапії пантопразолом; ** схеми дозування слід скорегувати з урахуванням індивідуальних потреб пацієнта.			

препаратів (Lanza F.L. et al., 2009). Загалом ефективність пантопразолу в лікуванні кислотозалежних захворювань є порівняно кращою, ніж у блокаторів H₂-гістамінових рецепторів (Cheer S.M. et al., 2003). Результати дослідження K.D. Bardhan і співавт. (2015) свідчать про те, що 4-тижнева терапія пантопразолом у лікуванні виразкової хвороби шлунка виявилася ефективнішою за застосування омепразолу.

На фармацевтичному ринку України одним із високоефективних, якісних та економічно вигідних препаратів пантопразолу є Еспа-празол від компанії esparma GmbH (Німеччина). Варто наголосити, що Еспа-празол повністю відповідає стандартам і вимогам GMP, доступний у таблетованій формі дозою 20 і 40 мг. Одна з найбільших переваг препарату, крім високої європейської якості, – доступна ціна, завдяки чому Еспа-празол уже встиг посісти гідне місце в лікарській практиці.

Отже, сьогодні без застосування ІПП неможливо уявити лікування більшості кислотозалежних захворювань. Із-поміж усіх представників цієї групи лікарських засобів саме пантопразол має низку суттєвих переваг: низький ризик системного впливу на організм завдяки високій рН-селективності, найтриваліший кислотосупресивний ефект (48 год), сприятливі фармакокінетичні властивості, широкий профіль безпеки та низький ризик взаємодії з іншими лікарськими засобами. Серед препаратів пантопразолу в Україні Еспа-празол (esparma GmbH, Німеччина) посів гідне місце, що пояснюється його високою якістю та прийнятною ціною.

Підготувала Лілія Нестеровська



Коронавірусна хвороба та кардіометаболічний синдром

Під час пандемії нової коронавірусної хвороби (COVID-19) виявилося, що хронічні кардіометаболічні захворювання (ХКМЗ) супроводжуються підвищеним ризиком її тяжкого перебігу та вищим ризиком смерті. Загалом ХКМЗ є наслідком впливу первинних факторів (генетичних, поведінкових та екологічних) і метаболічних чинників (ожиріння, порушення вуглеводного обміну, метаболічного синдрому) (Mechanick J.I. et al., 2020).

За даними S. Richarson і співавт. (2020), серед 5700 госпіталізованих пацієнтів найчастішими коморбідними станами були: артеріальна гіпертензія – АГ (56,6%) і метаболічні порушення, а саме ожиріння (41,7%) та цукровий діабет – ЦД (33,8%). Метааналіз B. Wang і співавт. (2020) визнав саме ці стани основними предикторами госпіталізації пацієнтів із COVID-19 до відділення інтенсивної терапії.

Згідно із сучасними уявленнями, коморбідний перебіг серцево-судинних захворювань (ССЗ), метаболічних захворювань і COVID-19 призводить до розвитку так званого кардіометаболічного синдрому (КМС-COVID-19, рис.). Утім, саме перед сімейними лікарями постає завдання забезпечувати профілактичну медичну допомогу з метою запобігання розвитку КМС-COVID-19, контролювати його перебіг при амбулаторному лікуванні гострої COVID-19 та організувати спостереження за цими пацієнтами в разі формування хронічного КМС-COVID-19 (табл.) (Mechanick J.I. et al., 2020).

Ключові компоненти кардіометаболічного синдрому

Відповідно до даних Всесвітньої організації охорони здоров'я (2016), 39% дорослих людей усього світу мають надлишкову масу тіла, а 13% страждають на ожиріння (WHO, 2016). Розвиток хронічних захворювань, пов'язаних з ожирінням, залежить не лише від індексу маси тіла, а й від кількості жирової тканини, її розташування та функціонування, а також від наявності клінічних ускладнень (Mechanick J.I. et al., 2017). Немає сумнівів, що ожиріння є одним із ключових чинників ризику інсулінорезистентності, запальних процесів, ЦД 2 типу, ССЗ (Mechanick J.I. et al., 2017, 2020). Один із механізмів, який зумовлює ССЗ на тлі ожиріння, – накопичення перикардального й епікардального жиру, ектопічно розташована жирова тканина за наявності ішемії міокарда посилено секретує фосфоліпазу А2, зумовлюючи гідроліз фосфоліпідів із порушенням проведення нервового імпульсу та розвитком аритмій, судинного запалення, атеросклерозу, підвищення жорсткості судин, фіброзу й апоптозу кардіоміоцитів, гіпертрофії лівого шлуночка тощо (Mechanick J.I. et al., 2020; Dutour A. et al., 2010).

У кількох дослідженнях виявлено, що в пацієнтів із COVID-19 та ожирінням спостерігалися більша ймовірність госпіталізації до відділення інтенсивної терапії та вищі показники смертності (Simonnet A. et al., 2020; Lighter J. et al., 2020; Wu J. et al., 2020; Intensive Care National Audit and Research Centre, 2020). Загалом можна стверджувати, що наявність ожиріння й інших кардіометаболічних чинників ризику підсилює перебіг будь-якого гострого захворювання, в т. ч. COVID-19 (Li B. et al., 2020).

Порушення глікемії

ЦД – надзвичайно поширена глобальна проблема, адже станом на 2019 р. ця хвороба уразила близько 463 млн осіб у всьому світі. За прогнозами, до 2045 р. цей показник зросте до 700 млн, 90% з яких страждатимуть на ЦД 2 типу (International Diabetes Federation, 2019). У пацієнтів із ЦД спостерігаються вищі показники ожиріння, АГ та ССЗ, ніж в осіб із нормоглікемією, що підвищує ризик розвитку ХКМЗ. Слід зауважити, що 50,1% хворих із діабетом і 88,4% осіб із предіабетом не знають про наявність у них такого патологічного стану (International Diabetes Federation, 2019; Centers for Disease Control and Prevention, 2020), що зумовлює потребу в активній діагностиці розладів глікемії в усіх госпіталізованих пацієнтів.

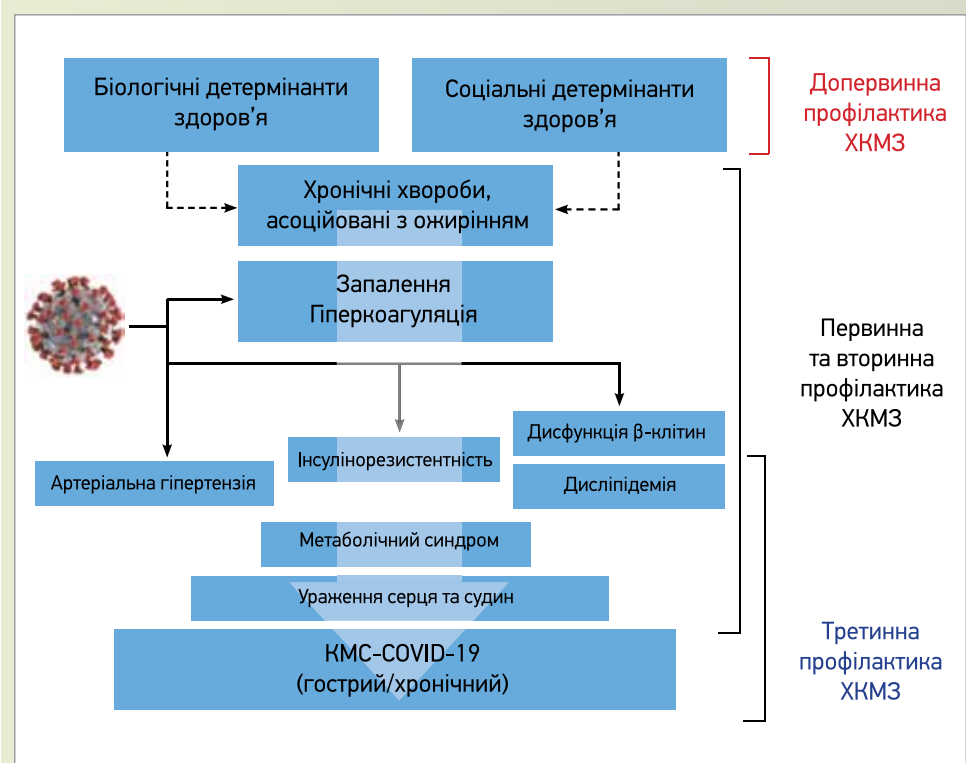


Рис. Вплив коронавірусу SARS-CoV-2 на розвиток КМС-COVID-19

Таблиця. Компоненти кардіометаболічного синдрому, пов'язаного з COVID-19 (КМС-COVID-19)		
Пре-КМС-COVID-19	Гострий КМС-COVID-19	Хронічний КМС-COVID-19
Розвивається до встановлення діагнозу COVID-19; нездоровий спосіб життя; несприятливі соціальні умови; вплив транскультурних факторів; наявність ХКМЗ; необхідна профілактика	Розвивається в період від встановлення діагнозу COVID-19 до розрешення хвороби чи впродовж подальших 3 міс; гіперцитокінемія та запалення; тяжкий гострий респіраторний синдром; тяжка інсулінорезистентність і гіперглікемія; ожиріння; ССЗ; гіперкоагуляція, тромбоемболії; втрата рідини, гіпернатріємія; гостре ушкодження нирок; гіперфосфатемія та гіпокальціємія; енцефалопатія; тривале й небезпечне гостре та хронічне захворювання; необхідна інтенсивна метаболічна підтримка	Розвивається в період ≥3 міс із моменту встановлення діагнозу COVID-19; теоретично являє собою поствірусний синдром; необхідна інтенсивна модифікація способу життя, вплив на соціальні умови, застосування інноваційних профілактичних засобів

ЦД 2 типу асоціюється з тяжким перебігом і несприятливими наслідками COVID-19, але цей зв'язок є менш потужним за наявності оптимального контролю глікемії (Zhu L. et al., 2020). Потенційними механізмами впливу коронавірусної інфекції є опосередковане цитокинами посилення інсулінорезистентності та гіперкоагуляції (Rehman K., Akash M.S., 2016; Guo W. et al., 2020); взаємодія SARS-CoV-2 з рецепторами ангіотензинперетворювального ферменту-2 (АПФ-2) підшлункової залози, що призводить до зниження інсулінового резерву β-клітин (Liu F. et al., 2020); імуносупресія; глікозилювання вірусного спайк-білка й АПФ-2 з посиленням зв'язування вірусу та його проникнення до клітини (Fernandez C. et al., 2018); погіршення кліренсу вірусів і посилення їхньої реплікації (Philips B.J. et al., 2003; Walls A.C. et al., 2020); часті коморбідні стани (Bhatraju P.K. et al., 2020).

Дисліпідемія

У період 2015-2016 рр. підвищення рівня холестерину спостерігалось в >12% дорослих віком ≥20 років і в ≈7% дітей і підлітків віком 6-19 років (Centers for Disease Control and Prevention, 2020).

Показано, що смертність від COVID-19 й ураження серця за коронавірусної інфекції асоціюються також із ССЗ атеросклеротичного генезу (Bhatraju P.K. et al., 2020; Shi S. et al., 2020), які є безпосереднім наслідком дисліпідемії.

Артеріальна гіпертензія

Поширеність АГ є надзвичайно високою. Зокрема, в США у 2015-2016 рр. серед дорослих цей показник становив 44,1% (Liu B. et al., 2018; Fryar C.D. et al., 2017; Samanick C.M. et al., 2020). За даними P.K. Whelton і співавт. (2018),

серед пацієнтів з АГ у 49,5% спостерігалось ожиріння, в 63,2% – гіперхолестеринемія, а у 27,2% – ЦД, що підтверджує кластерну природу цих чинників.

Серед пацієнтів із COVID-19 АГ асоціювалася з підвищеним у 2,5 раза показником тяжкого перебігу та смертності (насамперед у пацієнтів віком >60 років) (Lippi G. et al., 2020).

Ведення пацієнтів із кардіометаболічним синдромом

Першочерговим профілактичним заходом є інформування пацієнтів про модифікацію способу життя. Актуальність контролю гіподинамії та незбалансованого харчування зумовлена необхідністю соціального дистанціювання в період пандемії (Rundle A. et al., 2020; Chen P., 2020; Tate M., 2018).

Пацієнтам із ЦД необхідно переглянути базисну терапію відповідно до нового режиму роботи, сну та прийому їжі, а також обговорити з лікарем потенційні зміни в раніше призначеній схемі глюкозознижувального лікування. За середньотяжкого та тяжкого перебігу COVID-19 і значної гіперглікемії доцільно застосовувати інсулінотерапію (Mechanick J.I. et al., 2020).

Пацієнтам з АГ слід продовжувати застосування призначених раніше антигіпертензивних препаратів, зокрема інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (Bavishi C. et al., 2020; Vaduganathan M. et al., 2020).

Безумовно, КМС-COVID-19 потребує подальшого вивчення, зокрема, з'ясування оптимізації лікування в різних групах пацієнтів (дорослі, діти, підлітки, вагітні тощо); визначення ролі окремих вітамінів і мікроелементів (вітамінів В, С, D, хрому, цинку, жирних кислот); чіткішого розуміння впливу ожиріння, гіперглікемії, АГ

і ССЗ на ризик тяжкого перебігу та смерті. Наразі також необхідно підсилити зусилля щодо профілактики та модифікації способу життя; збільшити застосування телемедичних технологій; створювати, поширювати та впроваджувати алгоритми дій і клінічні протоколи; сформувати модель для постковідного спостереження за пацієнтами (Mechanick J.I. et al., 2020).

Профілактика та комплексне лікування КМС-COVID-19

Дієтична добавка Танікор® («Асіно», Швейцарія) завдяки спеціально розробленому збалансованому складу (L-аргінін, L-карнітин та інозин) має здатність впливати на всі ланки ХКМЗ загалом і на КМС-COVID-19 зокрема. Так, нещодавні результати досліджень підтвердили, що добавки L-аргініну здатні запобігати розвитку та прогресуванню ендотеліальної дисфункції, а також знижувати ризик формування ЦД 2 типу. Загальновідомо, що L-аргінін є субстратом для синтезу оксиду азоту (NO) – ключової молекули судинного гомеостазу (Siasos J. et al., 2007). Враховуючи зв'язок ендотеліальної функції з інсулінорезистентністю та роль NO у відповіді судин на метаболічні й гемодинамічні зміни, L-аргінін здатен опосередковано сприятливо впливати на широкий спектр кардіометаболічних чинників ризику (Mariotti F., 2020).

L-карнітин, своєю чергою, також є визначним кардіометаболічним протекторним агентом, оскільки це кофактор окиснення жирних кислот, який бере участь у їх транспорті (Mingorance C. et al., 2012). Продемонстровано, що добавки L-карнітину запобігають атеросклерозу та сприяють його регресу, знижуючи концентрацію тригліцеридів і холестерину ліпопротеїнів низької щільності (Johri A.M. et al., 2014), а також беруть участь у метаболізмі глюкози (Broderick T.L. et al., 1992; Noland R.C. et al., 2009; Muoio D.M. et al., 2012). L-карнітин знижує артеріальний тиск в осіб із легеневою гіпертензією й обструктивним апное уві сні (El-Beshlawy A. et al., 2006). У метааналізі J.J. DiNicolantonio та співавт. (2013) продемонстровано, що застосування добавок L-карнітину в пацієнтів із ССЗ знижувало смертність від усіх причин на 27%. Зазначені сприятливі ефекти та відсутність токсичності дозою до 2000 мг/добу роблять L-карнітин перспективним компонентом профілактики та лікування ССЗ (Hathcock J.N., Shao A., 2006).

Ще один компонент Танікору (інозин) активно продовжує вивчатись як інотропний засіб без хронотропного впливу, котрий не підвищує потреби міокарда в кисні (Jones C.E. et al., 1977; Smiseth O.A. et al., 1989). Ще в 1989 р. під час експериментально-клінічного дослідження доведена здатність інозину підвищувати серцевий викид у пацієнтів із кардіогенним шоком (Czarnecki W., Czarnecki A., 1987). Продемонстровано також клітинопротекторні здатності інозину (Giannaccini M. et al., 2005; Connolly M. et al., 1985). A. Shafy та співавт. (2011) довели, що інозин сприяє ангіогенезу в ішемізованому міокарді.

Дієтична добавка Танікор® може бути рекомендована як додаткове джерело інозину, L-аргініну та L-карнітину. Збалансована комбінація складників Танікору сприяє підтримці нормального енергетичного обміну, нормалізації ліпідного складу крові, покращенню функції ендотелію, цитопroteкції. Застосування Танікору може бути доцільним як профілактика КМС-COVID-19, а також у складі його комплексного лікування в амбулаторних пацієнтів (насамперед у хворих з АГ та ССЗ, дисліпідемією, порушенням толерантності до глюкози й ожирінням).

Підготувала **Лариса Стрільчук**
UA-TANI-PUB-022021-037

Танікор®

Інозин/L-аргінін/L-карнітин



Сприяє
покращенню
**ФУНКЦІЇ
ЕНДОТЕЛІЮ²**

Сприяє
нормалізації
**ЛІПІДНОГО
ОБМІНУ¹**

Сприяє
поліпшенню
**ЕНЕРГО-
ПОСТАЧАННЯ
МІОКАРДА³**

Склад: активні речовини: L-аргініну, L-карнітину тартрату, інозину; 1 капсула містить: L-аргініну 250 мг; L-карнітину 70 мг; інозину 50 мг. **Допоміжні речовини:** наповнювачі: кальцію карбонат, кремнію діоксид колоїдний гідрофобний, магнію стеарат; оболонка капсули: желатин, барвник: титану діоксид. **Рекомендації до споживання:** Танікор® може бути рекомендований в якості дієтичної добавки до раціону харчування, як додаткове джере-

ло інозину, L-аргініну та L-карнітину. Збалансована комбінація діючих речовин сприяє підтримці нормального енергетичного обміну речовин у осіб, що мають ускладнення роботи серцево-судинної та ендокринної систем. Танікор® допомагає підтримувати нормальний рівень холестерину крові. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** дієтичну добавку рекомендовано приймати дорослим внутрішньо, до їди, не розжовувати та запивати

достатньою кількістю води. Добова доза становить для дорослих по 2 капсули 2–3 рази на добу, або за рекомендацією лікаря. Перед застосуванням рекомендована консультація лікаря. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Не є лікарським засобом.

1. Schulze F., Glos S., Petruschka D. et al. (2009) L-Arginine enhances the triglyceride-lowering effect of simvastatin in patients with elevated plasma triglycerides. Nutr. Res., 29(5): 291–297. **2.** Мищенко Л.А. Роль инозина, L-аргініна, L-карнітина в кардіометаболической терапії. // Здоров'я України 21 сторіччя № 11-12 (432-433), 2018 р. С. 21. **3.** Сидорова Н.Н. Устранение гипоксии кардиомиоцита при заболеваниях сердечно-сосудистой системы: в тренде мультивекторность терапии. Здоров'я України, тематичний номер «Кардіологія, Ревматологія, Кардіохірургія» № 4 (65) вересень 2019.

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

 **acino**

Фастум® гель

Кетопрофен 2,5 % гель



Лікування БОЛЮ в м'язах та суглобах¹

30, 50, 100 г гелю у тубі

1. Показання: посттравматичний біль у м'язах та суглобах, запалення сухожиль.

За повною інформацією щодо можливих побічних ефектів звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Фастум® гель, затвердженої наказом МОЗ України № 824 від 09.04.2020. Р.П. № UA/10841/01/01.

Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів охорони здоров'я, для медичних і фармацевтичних працівників.

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ФАСТУМ® ГЕЛЬ (FASTUM® GEL)

Склад. 1 г гелю містить кетопрофену 0,025 г. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні засоби для місцевого застосування. Код АТХ M02A A10. **Показання.** Посттравматичний біль у м'язах та суглобах, запалення сухожиль. **Протипоказання.** Наявність в анамнезі гіперчутливості до будь-якої із допоміжних речовин лікарського засобу, наявність в анамнезі реакції фоточутливості, відомі реакції гіперчутливості, вплив сонячних променів, навіть у вигляді розсіяного світла чи УФ-опромінення в солярії під час лікування і протягом двох тижнів після його припинення, III триместр вагітності та інші.

Особливості застосування. Під час лікування та протягом 2 тижнів після його завершення рекомендується носити одяг, який закриває ділянку нанесення, для уникнення фоточутливості. 

Спосіб застосування та дози. Гель слід наносити тонким шаром (3-5 см) на уражені ділянки від 1 до 3 разів на добу, а для кращого проникнення застосувати легкі масажні рухи. **Побічні ефекти.** Іноді: місцеві шкірні реакції, такі як еритема, екзема, свербіж і відчуття печіння, рідко: дерматологічні реакції (фотосенсибілізація, бульозні висипи і кропив'янка), дуже рідко: пептична виразка, шлунково-кишкова кровотеча, діарея, контактний дерматит, ниркова недостатність або погіршення стану у разі наявності такої та інші. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Виробник: А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. **Адреса.** Віа Сете Санті 3, 50131 Флоренція (ФІ), Італія.

За повною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Фастум® гель № 824 від 09.04.2020.

Представництво "Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ". Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, 7-й поверх.

Тел: +38 (044) 494 33 85, факс +38 (044) 494 33 89.

UA_Fas_07-2020_V1_Press. Останній перегляд 22.04.2020.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**