#ПідтримуюЛікарів

Здоров'я нації — добробут держави

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

ISSN 2412-4451

№ 21 (514) листопад 2021 р.
Передплатний індекс 35272

Health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ

Доктор медичних наук, професор **Олег Яременко**

Проблема доступності високоспеціалізованої медичної допомоги хворим на ревматоїдний артрит в Україні

Читайте в рубриці **Ревматологія** на сторінці **22**

Доктор медичних наук **Ярослав Дзюблик**

Негоспітальна пневмонія: диференційна діагностика в період пандемії COVID-19

Читайте на сторінці **41**

Доктор медичних наук **Олексій Гріднєв**

Трансплантація фекальної мікробіоти: ефективність процедури в пацієнтів із метаболічно-асоційованими захворюваннями

Читайте в рубриці **Гастроентерологія** на сторінці **55**

* Загальний наклад із 15.08.2014.

33 000 примірників*

Берліприл® плюс 10/25

еналаприлу малеат гідрохлортіазид

Раціональна фіксована комбінація іАПФ та діуретика[1]

Скорочена ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу БЕРЛІПРИЛ® ПЛЮС 10/25[2]

Склад:
діюча речовина: 1 таблетка містить еналаприлу малеату 10 мг та гідрохлортіазиду 25 мг;

Лікарська форма. Таблетки.

Показання. Ессенціальна гіпертензія.
Берліприл® плюс 10/25 показаний тоді, коли зниження артеріального тиску недостатнє при застосуванні монотерапії еналаприлом малеатом.

Протипоказання.
- підвищена чутливість до еналаприлу або до інших інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), діуретичних засобів групи тіазидів, засобів групи сульфонамідів/препаратів сульфонілсечовини або до будь-якої іншої допоміжної речовини лікарського засобу;
- ангіоневротичний набряк в анамнезі, спричинений застосуванням інгібітору АПФ;
- тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну ≤ 30 мл/хв) та лікування методом гемодіалізу, анурія;
- стеноз ниркових артерій та інші;

Спосіб застосування та дози.
Стандартна добова доза препарату становить 1 таблетка на добу. Таблетку приймають незалежно від вживання їжі.

Побічні реакції.
Анемія, у тому числі апластична та гемолітична, астенія, діарея, біль у животі, гіперкаліємія, підвищення рівня креатиніну у сироватці крові головний біль, запаморочення, артеріальна гіпотензія, кашель та інші.

[1]Bryan Williams et al. 2018 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal 2018, 39. 3021-3104.
[2]Інструкція для медичного застосування препарату БЕРЛІПРИЛ® ПЛЮС 10/25 №134 від 26.01.2021.

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Німеччина.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. ***Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.***

Адреса Представництва «Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ»

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

Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів у галузі охорони здоров'я. ***За повною інформацією (повний перелик протипоказів, побічних реакцій та особливостей застосування) звертайтеся до інструкції для медичного застосування препарату Берліприл®плюс 10/25 №134 від 26.01.2021. Р. П. МОЗ України № UA/5853/01/01.***

Берліприл® плюс 10/25
еналаприлу малеат гідрохлортіазид

раціональна фіксована комбінація іАПФ та діуретика[1]

UA_BeP-01-2021_V1_press. Затверджено до друку 26.02.2021 р.

Хлорталідон і гідрохлортіазид: порівняння серцево-судинних результатів і безпеки при лікуванні артеріальної гіпертензії

Сьогодні наявні переконливі докази того, що тіазидні та тіазидоподібні діуретики у складі комплексної антигіпертензивної терапії знижують ризик розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ). Провідні кардіологічні товариства, як-от Європейське товариство кардіологів (ESC) спільно з Європейським товариством гіпертензії (ESH), Американська колегія кардіології (ACC) й Американська асоціація серця (AHA), у своїх настановах рекомендують застосування тіазидних і тіазидоподібних діуретиків як один із варіантів лікування першої лінії. Утім, питання щодо вибору конкретного препарату залишається дискусійним. Нещодавно G. Hripcsak і співавт. оприлюднили результати великого дослідження, в якому мали на меті неупереджено порівняти ефективність і безпеку двох найпопулярніших представників цієї групи – гідрохлортіазиду (ГХТЗ) і хлорталідону (ХТД).

ГХТЗ є найчастіше призначуваним тіазидним діуретиком, але в настанові ACC/AHA перевага віддається ХТД через триваліший період напіввиведення та наявність доказів щодо зменшення частоти розвитку серцево-судинних захворювань. Однак, як зазначає дослідницька група, немає великих завершених рандомізованих клінічних досліджень, які порівнювали би ці ліки, хоча одне з них триває (Lederle F.A. et al.). Непрямі мережеві метааналізи (Olde Engberink R.H. et al., 2015; Roush G.C. et al., 2012) показали вищу ефективність ХТД, але у великому спостережному дослідженні I.A. Dhalla та співавт. (2013) було продемонстровано приблизно однакову ефективність цих двох молекул. Короткострокові невеликі рандомізовані клінічні дослідження (Ernst M.E. et al., 2006; Bakris G.L. et al., 2012) засвідчили лише номінальні відмінності в аспектах безпеки, зокрема гіпокаліємію. Натомість обсерваційне дослідження I.A. Dhalla та співавт. (2013) показало гірший профіль безпеки для ХТД із вищими показниками гіпокаліємії та гіпонатріємії.

Крім того, як непрямий мережевий метааналіз, так і традиційні обсерваційні дослідження вразливі до упередженості. Проте новітні аналітичні методи надають кращі можливості, щоби зменшити такий ризик. Ці стратегії включають балансування великої кількості коваріатів вихідних даних пацієнтів, щоби зробити групи порівняння більш еквівалентними (Tian Y. et al., 2018), із використанням багатьох негативних контролів для виявлення та виправлення залишкової упередженості (Schuemie M.J. et al., 2018; Lipsitch M. et al., 2010) і тестування узгодженості серед гетерогенних джерел даних (Schuemie M.J. et al., 2018). Дослідники використовували ці методи для порівняння ХТД і ГХТЗ на 55 результатах у трьох великих базах даних пацієнтів зі США.

Методи

Це багатоцентрове контрольоване когортне дослідження було частиною ініціативи Observational Health Data Sciences and Informatics – OHDSI (Hripcsak G. et al., 2015) із генерування й оцінки великомасштабних доказів у мережі баз даних із лікування АГ (Suchard M.A. et al., 2019).

Джерела даних

У дослідження було включено відомості про пацієнтів із трьох баз даних OHDSI: MarketScan Commercial Claims and Encounters – CCAE (IBM Watson Health; 2001-2018); Clinformatics Data Mart – Optum (OptumInsight; 2001-2017); PanTher (Optum; 2007-2017).

Дизайн

Це дослідження проводилося за ретроспективним обсерваційним порівняльним когортним дизайном (Hernán M.A. et al., 2016). Критеріями включення були: наявність супутнього або попереднього діагнозу АГ, застосування ХТД або ГХТЗ (із визначенням індексного часу до першого спостережуваного впливу будь-якого препарату). Необхідною умовою включення було безперервне спостереження пацієнта в базі даних протягом щонайменше 365 днів до початку лікування. Із дослідження виключали пацієнтів, які протягом 7 днів після початку прийому ХТД або ГХТЗ розпочинали інше лікування АГ; проте учасники залишалися в когорті, якщо починали іншу антигіпертензивну терапію через тиждень.

Дослідники використали для аналізу понад 60 тис. характеристик пацієнтів, зокрема демографічні дані (вік, стать, рік і місяць початку досліджуваної терапії – індексна дата), застосування всіх інших препаратів і встановлення всіх діагнозів за 365 днів до індексної дати, оцінку індексу коморбідності Чарльсона (Charlson M. et al., 1994) як базових коваріатів для балансувальних когорт.

Основними кінцевими точками ефективності було визначено госпіталізацію з приводу гострого інфаркту міокарда, серцевої недостатності, ішемічного або геморагічного інсульту та комбінований результат серцево-судинного захворювання, включаючи перші три кінцеві точки та раптову серцеву смерть. Результати безпеки включали порушення електролітного балансу (гіпокаліємія й гіпонатріємія), гостре та хронічне захворювання нирок і подагру.

Результати

Когорти учасників

Із бази CCAE було відібрано 14 104 особи, які отримували ХТД, і 287 390 осіб, які отримували ГХТЗ; із бази Optum – 7696 і 189 834 пацієнти відповідно; з PanTher – 15 118 і 216 113. Пацієнти отримували ХТД у дозі 12,5 мг або ГХТЗ у дозі 25 мг.

Ефективність

За результатами дослідження не було виявлено статистично значущих відмінностей щодо ризику розвитку гострого інфаркту міокарда чи інсульту, госпіталізації з приводу серцевої недостатності або комбінованого серцево-судинного результату між особами, які отримували ХТД і ГХТЗ.

Коригований і некоригований показники відношення ризиків (ВР) були дуже близькими, і ця подібність вказувала на те, що 76 негативних контролів і синтетичний позитивний контроль виявили мало доказів залишкової плутанини (у вигляді хибнопозитивних або спотворених результатів у контролях).

Безпека

Відповідно до результатів аналізу даних, прийом ХТД був пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку гіпокаліємії, гіпонатріємії, гострої ниркової недостатності, хронічної хвороби нирок і цукрового діабету 2 типу. Водночас застосування ХТД асоціювалося зі зниженням ризику аномального збільшення ваги. Некоригований показник ВР для гіпокаліємії становив 2,99 (95% довірчий інтервал (ДІ) 2,58-3,46), коригований – 2,72 (95% ДІ 2,38-3,12). Некоригований і коригований показники ВР для гіпонатріємії становили 1,36 (95% ДІ 1,20-1,53) та 1,31 (95% ДІ 1,16-1,47) відповідно; для гострої ниркової недостатності – 1,42 (95% ДІ 1,18-1,72) та 1,37 (95% ДІ 1,15-1,63); для аномального збільшення ваги – 0,72 (95% ДІ 0,60-0,87) та 0,73 (95% ДІ 0,61-0,86). Окрім того, в когорті ХТД пацієнти мали підвищений ризик блювання, синкопе, подагри, імпотенції й анафілактоїдної реакції. Водночас у цій групі спостерігалося зниження ризику анемії, депресії, деменції та тривоги.

Слід зазначити, що різниця в групах ХТД і ГХТЗ щодо розвитку гіпокаліємії була значною: серед хворих із бази даних CCAE цей показник становив 6,3% для ХТД та 1,9% для ГХТЗ.

Обговорення

Аналіз спостережень, здійснений G. Hripcsak і співавт., за участю 36 918 осіб у групі ХТД та 693 337 пацієнтів у групі ГХТЗ із трьох великих баз даних не показав істотної різниці в ефективності ХТД порівняно з ГХТЗ щодо низки серцево-судинних наслідків, але ХТД мав гірший профіль безпеки.

Зокрема, застосування ХТД асоціювалося з вищою частотою електролітних і ниркових розладів, що включали збільшення ризику гіпокаліємії, гіпонатріємії, гострої ниркової недостатності та хронічної хвороби нирок. Зважаючи на показники електролітного балансу, асоціація застосування ХТД зі збільшенням захворюваності на цукровий діабет 2 типу може бути пов'язана з виснаженням рівнів калію або зневодненням. Нижчий ризик аномального збільшення ваги в групі ХТД може бути пов'язаний з ефективнішим діурезом.

На сьогодні не було завершених великих прямих рандомізованих клінічних досліджень, у яких порівнювали б ефективність ХТД і ГХТЗ щодо серцево-судинних результатів. У непрямому метааналізі Thomopoulos і співавт. (2015) вивчали вплив застосування низьких доз діуретиків порівняно з плацебо на ризик кардіоваскулярних подій. Виявлені відмінності були номінальні, тож у настанові ESC/ESH (Williams B. et al., 2018) ці результати були інтерпретовані як приблизно еквівалентні для обох препаратів.

Непрямий метааналіз, проведений Roush і співавт. (2012), показав покращений відносний ризик комбінованих серцево-судинних подій для ХТД порівняно з ГХТЗ – 0,79 (95% ДІ 0,72-0,88).

У дослідженні ефективності вказаних діуретиків в умовах реальної клінічної практики Dhalla та співавт. (2013) оцінили ВР для ХТД проти ГХТЗ на рівні 0,93 (95% ДІ 0,81-1,06). В обсерваційному дослідженні когорти MRFIT, проведеному Dorsch і співавт. (2011), показник ВР для ХТД проти ГХТЗ становив 0,79 (95% ДІ 0,68-0,92), але дози обох препаратів були високими.

Деякі чинники можуть зумовлювати розбіжності між описаними результатами ефективності ХТД і ГХТЗ та висновками попередніх непрямих аналізів. По-перше, оскільки автори зосередилися на першому застосуванні антигіпертензивних препаратів, імовірно, більша частка пацієнтів мала легкі форми захворювання з нижчим вихідним ризиком серцево-судинних захворювань. По-друге, непрямий мережевий аналіз піддається упередженості (Jansen J.P. et al., 2011), якщо основні дослідження відрізняються за популяціями пацієнтів, поведінкою лікарів або дизайном, а отже, описане спостережне дослідження може мати ознаки залишкової упередженості. Наступний чинник – різниця в ефективній дозі, коли 1 мг ХТД, як відомо, має потужнішу антигіпертензивну дію, ніж 1 мг ГХТЗ (Ernst M.E. et al., 2006; Bakris G.L. et al., 2012; Carter B.L. et al., 2012; Peterzan M.A. et al., 2012), може лежати в основі деяких спостережуваних відмінностей щодо токсичності. Однак аналіз чутливості до дози продемонстрував вищий ризик гіпокаліємії для ХТД порівняно з ГХТЗ при співвідношенні доз 1:2.

У попередніх дослідженнях результати щодо гіпокаліємії при застосуванні двох препаратів є неоднорідними. Зокрема, Ernst і співавт. (2006) виявили незначну різницю рівнів калію між прийомом ХТД і ГХТЗ при співвідношенні доз 1:2. При співвідношенні доз цих препаратів 1:1 Bakris і співавт. (2012) не виявили статистично значущої різниці в частоті розвитку гіпокаліємії, хоча це дослідження було недостатньо потужним.

У метааналізі Ernst і співавт. (2010) було виявлено невелику різницю щодо зниження калію. Два аналізи когорти MRFIT (Dorsch M.P. et al., 2011; Ernst M.E. et al., 2011) показали підвищення ризику гіпокаліємії для ХТД порівняно з ГХТЗ, коли обидва препарати застосовували у високих дозах (50 і 100 мг відповідно). У дослідженні даних реальної клінічної практики, проведеному Dhalla та співавт. (2013), значення ВР для гіпокаліємії при застосуванні ХТД і ГХТЗ дорівнювало близько 3, що відповідає результатам описаного аналізу.

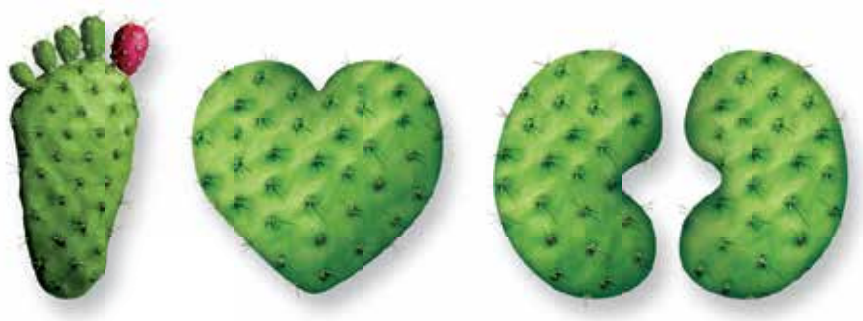
Висновки

Висновки, що ґрунтуються на наявних сучасних даних і останніх результатах обсерваційних досліджень, не підтверджують переваги ХТД проти ГХТЗ. Це дослідження продемонструвало, що використання ХТД не пов'язане зі значними перевагами для серцево-судинних результатів порівняно з ГХТЗ, водночас асоціюється з більшим ризиком порушень роботи нирок та електролітного балансу.

За матеріалами Hripcsak G. et al. Comparison of Cardiovascular and Safety Outcomes of Chlorthalidone vs Hydrochlorothiazide to Treat Hypertension. JAMA Intern Med. 2020 Apr; 180 (4): 542-551.

Підготувала ***Наталія Нечипорук***

Симптоматична гіперурикемія[1*]



Мультисистемне захворювання

Йти до мети. Щодня [2-4]

Пацієнтам із попередньо наявними основними серцево-судинними захворюваннями (наприклад інфарктом міокарда, інсультом або нестабільною стенокардією) слід уникати лікування фебуксостатом, за виключенням випадків, коли немає інших належних варіантів терапії.[1]

* Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Аденурік® від 22.02.2019 р. зі змінами від 20.07.2020.
2. Tausche AK, et al. Rheumatol Int 2014;34:101-9
3. Khanna D, et al. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012;64:1431-46
4. Richette P, et al. Ann Rheum Dis 2016;0:1–14

Склад: *діюча речовина:* 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить фебуксостату 80 мг або 120 мг; **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування подагри. Лікарські засоби, що пригнічують утворення сечової кислоти. Код АТХ М04А А03. ***Показання.*** АДЕНУРІК® 80 мг та АДЕНУРІК® 120 мг: Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі. АДЕНУРІК® показаний дорослим пацієнтам. ***Протипоказання.*** Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої іншої допоміжної речовини препарату, зазначеної у розділі «Склад». ***Спосіб застосування та дози.*** *Подагра.* Рекомендована доза АДЕНУРІКУ® становить 80 мг 1 раз на добу перорально, незалежно від прийому їжі. Якщо концентрація сечової кислоти в сироватці крові перевищує 6 мг/дл (357 мкмоль/л) після 2–4 тижнів лікування, слід розглянути підвищення дози АДЕНУРІКУ® до 120 мг 1 раз на добу. Ефект лікарського засобу виявляється досить швидко, що робить можливим повторне визначення концентрації сечової кислоти через 2 тижні. Метою лікування є зменшення концентрації сечової кислоти у сироватці та підтримка її на рівні менше 6 мг/дл (357 мкмоль/л). Тривалість профілактики нападів подагри рекомендована не менше 6 місяців. ***Ниркова недостатність*** - у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв) ефективність та безпеку лікарського засобу вивчено недостатньо. Пацієнтам із порушенням функції нирок легкого або помірного ступеня корекція дози не потрібна. ***Виведення.*** Фебуксостат виводиться з організму через печінку та нирками. Після перорального застосування ^{14}C-фебуксостату у дозі 80 мг приблизно 49 % виводилося із сечею. Крім ниркової екскреції, приблизно 45 % дози виводилося з калом. Фебуксостат не слід застосовувати під час вагітності. ***Побічні реакції.*** Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях (4072 пацієнти, що застосовували дозу від 10 мг до 300 мг) та в процесі постмаркетингового нагляду у пацієнтів з подагрою були загострення (напади) подагри, порушення функції печінки, діарея, нудота, головний біль, висипання та набряки. Ці побічні реакції мали у більшості випадків легкий або середній ступінь тяжкості. ***Категорія відпуску.*** За рецептом.

Виробник. Менаріні-Фон Хейден ГмбХ. Лейпцігер штрасе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

Інформація про рецептурний лікарський засіб для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною Інструкцією для медичного застосування (повний перелік побічних реакцій, протиповазань та особливостей застосування) препарату Аденурік®, затвердженої наказом МОЗ України №464 від 22.02.2019 зі змінами від 20.07.2020 №1637

Р. П. №UA/13527/01/01, №UA/13527/01/02.

Аденурік® є зареєстрованою торгівельною маркою «Teijin Limited» Tokyo, Japan

UA_Adn_12_2020_V1_Press. Затверджено до друку: 11.09.2020.

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»
Адреса: м.Київ, вул. Березняківська, 29, **тел.:** (044) 494-3388, **факс:** (044) 494-3389

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Гіперурикемія – це не тільки про подагру

Підвищення рівня сечової кислоти (СК) у сироватці крові – гіперурикемія – є загальновідомим причинним фактором і патофізіологічним підґрунтям розвитку такого метаболічного захворювання, як подагра. Проте на сьогодні знання про роль гіперурикемії та доцільність її корекції значно поглибилися. Зокрема, гіперурикемію розглядають як чинник, що поглиблює негативні зміни вуглеводного та ліпідного обмінів (зважаючи на взаємозв'язок цих видів обміну з пуриновим), і як ще один імовірний фактор ризику серцево-судинних захворювань – ССЗ (Берзінь О.В., Кондратюк В.Є., 2018). Високий кардіоваскулярний ризик у хворих на подагру підтверджується численними клінічними дослідженнями та вже не викликає сумнівів. Гіперурикемія асоціюється з багатьма захворюваннями, насамперед артеріальною гіпертензією (АГ), серцевою недостатністю (СН), інфарктом міокарда (ІМ), інсультом, цукровим діабетом (ЦД), хронічною хворобою нирок (ХХН), і зумовлює погіршення прогнозу (Кондратюк В.Є., Тарасенко О.М., 2016). Наразі істотний науковий і практичний інтерес становить питання про те, яким чином впливає на стан серцево-судинної системи безсимптомна гіперурикемія. Інакше кажучи, коли на стіл лікаря лягає бланк аналізу з даними про підвищення рівня СК у сироватці крові пацієнта, який не має клінічних ознак подагри, про що це може свідчити?

Теоретично визначення безсимптомної гіперурикемії звучить так: це підвищення рівня СК у сироватці крові вище верхньої межі норми за відсутності симптомів або ознак відкладання кристалів СК (у вигляді моноурату натрію) в тканинах. Фізико-хімічне визначення гіперурикемії засноване на точці насичення моноурату натрію *in vitro* при 37 °С, що становить 6,8 мг/дл у разі pH 7 (Valsaraj R. et al., 2020). Однак у периферичних суглобах зміни температури та pH можуть призводити до відкладання кристалів моноуратів натрію за нижчого рівня СК у сироватці крові (6,0 мг/дл при 35 °С).

Як відомо, СК є кінцевим продуктом катаболізму пуринових нуклеотидів ендогенного (клітинні нуклеопротеїни) й екзогенного походження (надходження з їжею). Біосинтез СК переважно відбувається в печінці, а також у кишечнику, м'язах і нирках. Із гіпоксантину утворюється ксантин, а вже з нього – СК. Каталізатором обох етапів цієї реакції є фермент ксантиноксидаза, активність якої має вирішальне значення для утворення СК. Основним шляхом елімінації СК з організму є виведення із сечею; лише невелика кількість СК виводиться з калом. На рівні СК у сироватці крові здатні впливати такі чинники, як расова приналежність, вік і стать людини.

Крім розвитку власне подагри, наслідки некорегованої гіперурикемії можуть включати (Valsaraj R. et al., 2020):

- утворення каменів у нирках – уратів та оксалатів кальцію;
- розвиток і прогресування ХХН;
- збільшення ймовірності розвитку ССЗ (АГ, ІМ, прогресування СН);
- гостру уратну нефропатію;
- збільшення ризику виникнення ожиріння, інсулінорезистентності, ЦД 2 типу, метаболічного синдрому.

Тоді як зв'язок гіперурикемії з подагрою та патологією нирок відомий здавна, дані про взаємозв'язок між підвищеним рівнем СК та ССЗ накопичуються донині (Maloberti A. et al., 2020). Фактично підвищення рівня СК було визначено як значущу детермінанту смертності від усіх причин і серцево-судинної смертності (Meisinger C. et al., 2008), а також серцево-судинних подій, зокрема гострого коронарного синдрому (ГКС) та інсульту (Fang J. et al., 2000; Bos M.J. et al., 2006). Ба більше, рівень СК у сироватці крові корелює з розвитком СН (Muiesan M.L. et al., 2021), вищою смертністю в цій групі пацієнтів (Tamariz L. et al., 2011), а також дебютом фібриляції передсердь (Tamariz L. et al., 2011). У виданих у 2018 р. рекомендаціях Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства гіпертензії (ESC/ESH) із ведення АГ гіперурикемія вже була внесена до переліку факторів серцево-судинного ризику, які слід оцінювати в пацієнта з метою стратифікації ризику (Williams B. et al., 2018).

Поширеність гіперурикемії в популяції становить від 6% у здорових осіб (Maloberti A. et al., 2021) до 14% у пацієнтів з АГ (Maloberti A. et al., 2018); серед пацієнтів із ГКС і хронічним коронарним синдромом (ХКС) частота виявлення гіперурикемії сягає 23% (Centola M. et al., 2020; Maloberti A. et al., 2021). Можливі механізми, що можуть пояснювати зв'язок між гіперурикемією та підвищенням ризику ССЗ, включають оксидативний стрес, ендотеліальну дисфункцію, активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, метаболічні порушення та посилення запалення (Cheng Y.-B., Li Y., 2018; Maloberti A. et al., 2021).

Гіперурикемія та ГКС

Як уже зазначалося, гіперурикемія, ймовірно, пов'язана з фатальними та нефатальними ГКС у загальній популяції (Bos M.J. et al., 2006). У пацієнтів, які перенесли ГКС, гіперурикемія є частою знахідкою: її виявляють у 23% хворих (Centola M. et al., 2020). Ба більше, в пацієнтів, госпіталізованих із ГКС, гіперурикемія, ймовірно, пов'язана з внутрішньолікарняною (Centola M. et al., 2020) та довгостроковою (Kaya M.G. et al., 2012) смертністю, причому як від усіх причин, так і внаслідок серцево-судинної патології, а також із вищими показниками небажаних явищ під час перебування в стаціонарі (як-от фібриляція передсердь або кровотеча; Basar N. et al., 2011) та збільшенням тривалості госпіталізації. Зокрема, була виявлена асоціація між рівнями СК на момент госпіталізації та специфічними проблемами, пов'язаними з СН (використання інтрааортального балонного насоса, кардіогенний шок, зниження фракції викиду лівого шлуночка) (Centola M. et al., 2020; Nadkar M.Y., Jain V.I., 2008).

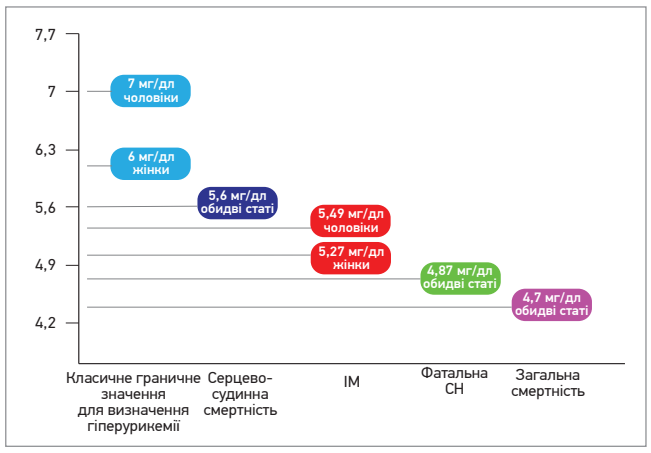


Рис. Резюме різних порогових значень СК залежно від оцінених кардіоваскулярних наслідків

Деякі дослідження визначили рівень СК як детермінанту тяжкого ураження коронарних артерій, більшого розміру зони ІМ (Kobayashi N. et al., 2018), вищого ризику ускладнень із боку атеросклеротичних бляшок (як-от повна обтурація артерії тромбом) (Lazzeri C. et al., 2012) і більшої кількості «проблемних» процедур реваскуляризації (Akpek M. et al., 2011).

Гіперурикемія та ХКС

Гіперурикемія при ХКС тісно пов'язана із серцево-судинною смертністю та кардіоваскулярними подіями (Okura T. et al., 2009; Spoon D.B. et al., 2009; Silbernagel G. et al., 2013; Ndrepera G. et al., 2013; Bickel C. et al., 2002). Найважливішим питанням у цих осіб є можливий взаємозв'язок між рівнями СК та ступенем тяжкості ішемічної хвороби серця (ІХС). Певні публікації з цього питання демонструють, що рівень СК корелює з ІХС, зокрема з кількістю уражених судин (Tian T.T. et al., 2018; Duran M. et al., 2012; Karabag Y. et al., 2019). Іншим чинником, що впливає на асоціацію між СК та ІХС, є стать. У чоловіків і жінок було проведено два окремі аналізи, які виявили наявність цього зв'язку лише в останніх (Zhang J.W. et al., 2014; Demir S. et al., 2014).

Відкрите запитання: яким є граничне значення рівня СК у контексті кардіоваскулярних подій?

Граничні значення рівня СК у сироватці крові, які використовуються зазвичай, становлять 6 мг/дл у жінок і 7 мг/дл у чоловіків. Однак вони були визначені на підставі доказів, отриманих у пацієнтів із подагрою, а не в осіб із серцево-судинними подіями на тлі безсимптомної гіперурикемії. Ці порогові значення базуються на вищезгаданій точці насичення СК (6,8 мг/дл), яка визначає її преципітацію в суглобах і нирках, що призводить до класичної форми подагри. Проте попередні дослідження свідчать, що СК може негативно впливати на серцево-судинну систему навіть за нижчих рівнів (Maloberti A. et al., 2020).

Незважаючи на велику кількість опублікованих досліджень, ідентифікація граничного значення рівня СК у контексті серцево-судинної патології залишається предметом обговорення. З-поміж цих досліджень значний інтерес становлять результати проведеного в Італії багатоцентрового ретроспективного обсерваційного когортного дослідження URRAH (Uric acid Right for heArt Health), у ході якого було проаналізовано дані тривалого спостереження (20 років) за 23 475 особами (амбулаторні пацієнти з АГ й особи із загальної популяції). Для смертності від усіх причин як граничне значення було використано рівень СК у сироватці крові 4,7 мг/дл, тоді як для серцево-судинної смертності – 5,6 мг/дл (Virdis A. et al., 2020). Специфічний аналіз також виявив такі прогностичні порогові значення СК для окремих серцево-судинних подій: для ІМ – 5,27 мг/дл у жінок та 5,49 мг/дл у чоловіків (Casiglia E. et al., 2020), для фатальної СН – 4,89 мг/дл (Muiesan M.L. et al., 2021). Попри відмінності відповідно до конкретних оцінених наслідків, звертає на себе увагу той факт, що всі ці значення є набагато нижчими, ніж традиційні граничні значення для визначення гіперурикемії (рис.).

Отже, на сьогодні безсумнівним є те, що при оцінці взаємозв'язку між рівнем СК у сироватці крові та серцево-судинними подіями слід використовувати нижче граничне значення замість «класичного» граничного значення для визначення гіперурикемії. Проте наявних даних поки що недостатньо, щоб рекомендувати єдине граничне значення для оцінки серцево-судинного ризику. Найбільш прийнятний граничний рівень СК у сироватці крові варто визначати на індивідуальній основі залежно від профілю серцево-судинного ризику та попередніх серцево-судинних подій у конкретного пацієнта (Maloberti A. et al., 2021).

Протигіперурикемічна терапія: перспективи в зниженні ризику серцево-судинних подій

Нині протигіперурикемічні препарати, до яких належать інгібітори ксантиноксидази (алопуринол і фебуксостат) та урикозурічні засоби (пробенецид і лезинурад), беззаперечно рекомендуються пацієнтам із гіперурикемією, асоційованою з подагричним артритом або подагричною нефропатією, але питання про їхню здатність також знижувати серцево-судинну захворюваність і смертність залишається предметом обговорення. Раніше було показано, що алопуринол може знижувати артеріальний тиск (Beattie C.J. et al., 2014), зменшувати субклінічне ураження судин, зокрема товщину комплексу інтима-медіа (Higgins P. et al., 2014) та індекс маси лівого шлуночка (Kao M.P. et al., 2011), а також знижувати потребу міокарда в кисні (Cappola T.P. et al., 2001), що може бути корисним для пацієнтів з ІХС.

Серед інгібіторів ксантиноксидази на сьогодні найбільшою інгібувальною ефективністю характеризується фебуксостат (Аденурік®) – потужний непуриновий засіб, що являє собою похідне 2-арилтіазолу та характеризується високою селективністю щодо ксантиноксидази. На відміну від алопуринолу, фебуксостат пригнічує активність як окисненої, так і відновленої форми ксантиноксидази. При цьому в терапевтичних концентраціях фебуксостат (Аденурік®) не пригнічує інші ферменти, що беруть участь у метаболізмі пуринів або піримідинів. Фебуксостат (Аденурік®) забезпечує швидке, тривале й ефективніше порівняно з алопуринолом зменшення сироваткової концентрації СК, що було підтверджено, зокрема, в клінічних дослідженнях APEX, FACT і CONFIRMS. При лікуванні фебуксостатом (Аденурік®) не потрібна корекція дози в пацієнтів похилого віку, його застосування не протипоказано хворим на хронічну ниркову недостатність.

Нещодавно завершене проспективне рандомізоване клінічне дослідження FAST (Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial), участь у якому взяли 6128 пацієнтів віком понад 60 років (середній вік – 71 рік) із подагрою без попередніх серцево-судинних подій і з наявністю щонайменше одного додаткового чинника кардіоваскулярного ризику, порівняло довгострокові ефекти лікування алопуринолом (n=3065) і фебуксостатом (n=3063) у цій категорії хворих. Дозу алопуринолу в цьому дослідженні оптимізували до досягнення цільового рівня СК у сироватці крові <6 мг/дл, а фебуксостат призначався в початковій дозі 80 мг на добу, яку за потреби можна було збільшувати до 120 мг на добу для досягнення цільової концентрації СК. Первинна кінцева точка була комбінованою та включала: госпіталізацію з приводу нефатального ІМ або ГКС із позитивним рівнем відповідних біомаркерів, нефатальний інсульт або смерть унаслідок серцево-судинних причин. Медіана тривалості загального періоду спостереження за учасниками становила 1467 днів (міжквартильний діапазон – 1029-2052 дні), а медіана тривалості спостереження на тлі прийому призначеного препарату – 1324 дні (міжквартильний діапазон – 870-1919 днів). Аналіз отриманих результатів переконливо продемонстрував, що з погляду впливу на первинну комбіновану кінцеву серцево-судинну точку фебуксостат не поступався препарату порівняння, його довгострокове застосування не асоціювалося з підвищеним ризиком смерті або виникнення серйозних небажаних явищ порівняно з алопуринолом (Mackenzie I.S. et al., 2020).

Висновки

Дані багатьох досліджень свідчать про важливу роль СК у разі ССЗ. Проте ціла низка аспектів цього складного взаємозв'язку ще залишається не до кінця з'ясованою. Очікуючи на прийняття конкретного граничного значення вмісту СК у сироватці крові для виявлення високого ризику серцево-судинних подій, варто визначати його в кожного пацієнта на індивідуальній основі – залежно від серцево-судинного ризику, детермінованого іншими чинниками, а також анамнестичними даними про попередні серцево-судинні події (Maloberti A. et al., 2021). Безумовно, предметом особливого наукового та практичного інтересу стануть дані подальших досліджень, котрі продемонструють, який вплив чинитиме протигіперурикемічна терапія на серцево-судинну захворюваність і смертність у пацієнтів із безсимптомною гіперурикемією.

Підготувала ***Вікторія Новікова***

С.М. Пухлік, д.м.н., професор, завідувач кафедри оториноларингології Одеського національного медичного університету

Гострий риносинусит із позиції EPOS 2020

С.М. Пухлік

Європейське ринологічне товариство розробило рекомендації щодо лікування гострого риносинуситу, в яких особливу увагу приділено рослинним препаратам. Класичним представником природних засобів є Респеро Миртол виробництва компанії «Берлін-Хемі» (Німеччина). Полегшення та скорочення тривалості симптомів і хороша переносимість є основними аргументами на користь призначення цього лікарського засобу.

Відомо, що бар'єрна функція респіраторного тракту забезпечується анатомічними структурами, роботою мукоциліарної транспортної системи, захисними рефлексами й імунними механізмами. Слизова оболонка дихальних шляхів – це перша ланка захисту від інфекційних агентів, алергенів та інших чужорідних часточок. Її складовими елементами є секрет, диференційований на два шари – внутрішній рідкий золь і поверхневий густий гель, і війки епітелію завдовжки приблизно 7 мкм, що коливаються у формі єдиної хвилі з частотою 10-20 Гц для виведення слизу з респіраторних відділів. При проходженні через ніс вдихуване повітря за короткий інтервал у декілька секунд очищується та зволожується, потрапляючи до легень стерильним і максимально адаптованим до газообміну.

Жоден сучасний кондиціонер не може позмагатися зі слизовою оболонкою дихальної системи, особливо носової порожнини. В основі такої потужної протекції лежить механізм мукоциліарного кліренсу, що забезпечує рух ринобронхіального секрету завдяки поступовому переміщенню війок. Вони б'ються як координовані метахрональні хвилі з періодичністю ударів, що визначається фізіологічними регуляторами. Проте досі невідомо, як війки, не маючи спільної нервової регуляції, можуть синхронно рухатися в рідшому шарі золю та поверхневому густому гелі. Належна циліарна функція потрібна для ефективного кліренсу, який завдяки організованій взаємодії цих компонентів на поверхні дихальних шляхів сприяє пересуванню слизу. Мукоциліарний транспорт є вкрай важливим механізмом, за допомогою якого здійснюється санація респіраторних відділів. Він також є основною складовою частиною системи місцевого захисту, що забезпечує необхідний потенціал для бар'єрної й імунної функцій дихальної системи. Усі чужорідні частинки навколишнього середовища, які осіли на слизовій оболонці, локалізуються в гелі, тоді як рідкий золь дає війкам змогу рухатися та відновлювати попередню форму. Таким чином мукоциліарний кліренс забезпечує транспортування слизу з усіма патогенними чинниками з нижче розташованих ділянок дихальних шляхів у верхні.

Із гортані секрет потрапляє до гортаноглотки, а звідти, після заковтування, до шлунка. При цьому не виникає жодних захисних рефлексів, наприклад кашлю. Із носової порожнини слиз рухається до носоглотки, водночас не виникає синдрому затікання, але якщо кількість секрету велика, то в денний або нічний період розвивається вологий кашель. У разі порушення циліарного транспорту, що часто виникає при запальних захворюваннях, наприклад риносинуситі, відбувається змішування золю та гелю. Як наслідок нижній шар слизу стає густішим, що утруднює коливання війок. Окрім того, збільшується виділення слизу, посилюється бронхіальна обструкція та пригнічується очисна здатність як навколоносових пазух, так і нижніх дихальних шляхів. Це є основними чинниками приєднання бактеріальної інфекції.

Мукоциліарний кліренс є первинним захисним механізмом, але вагому роль у забезпеченні очищення повітря відіграють й інші фактори. Значна поверхня респіраторного епітелію між носовою порожниною й альвеолами щодня стикається з вірусними та бактеріальними збудниками, пиловими частинками та газоподібними речовинами з потенційно шкідливим впливом. Водночас кашльовий рефлекс за форсованого видиху сприяє достатній турбулентності та силі зсуву в бронхах і трахеї для видалення залишків інфікованого слизу. Анатомічні бар'єри носоглотки та біфуркація дихальних шляхів перешкоджають проникненню дрібних частинок або мікроорганізмів розміром понад 2-3 мкм у нижні відділи. Секреторні імуноглобуліни А, що синтезуються епітелієм, нейтралізують токсини та віруси й утруднюють проникнення патогенів крізь слизову оболонку. Завдяки дії всіх вищеперелічених чинників мукоциліарний транспорт шляхом коливання війок епітеліальних клітин у слизі бронхів забезпечує видалення чужорідних елементів із кінцевих бронхіол у трахею. Узгоджена робота всіх ланок неспецифічного захисту дихальної системи сприяє максимальному знезараженню повітря, що надходить до легень.

Сучасні підходи до лікування гострого риносинуситу

Для лікування запалення слизової оболонки носа та прилеглих пазух рекомендації EPOS 2020 передбачають використання топічних глюкокортикоїдів й антигістамінних препаратів, нестероїдних протизапальних засобів. Щодо системних стероїдів, то вони рекомендовані тільки за ускладненого риносинуситу. Застосування антибіотиків доцільне лише в разі приєднання бактеріальної флори, оскільки невиправдане лікування протимікробними засобами призводить до появи резистентних штамів мікроорганізмів.

Одним із варіантів вирішення проблеми надмірного використання антибіотиків є призначення альтернативних методів терапії риносинуситу, які допомагають позбутися інфекції та контролювати симптоми. Нововведенням є рекомендації щодо застосування препаратів рослинного походження, які вперше викликали інтерес у клініцистів іще в 1990-х роках. Відтоді проведено чимало рандомізованих контрольованих досліджень щодо ефективності засобів на основі натуральних інгредієнтів, які виявилися небезрезультатними.

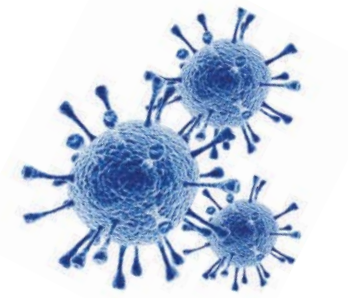
На фармацевтичному ринку України представлено препарат Респеро Миртол, який увійшов до переліку медикаментів із природними складниками, рекомендованих EPOS 2020. Це надійний лікарський засіб німецького виробництва, активною речовиною якого є дистилят суміші ректифікованих ефірних олій евкаліпту, солодкого апельсину, мирту та лимону. Препарат має секретомоторний і секретолітичний ефекти, розріджує мокротиння, активує мукоциліарний кліренс респіраторного епітелію, покращує його очисну здатність і в результаті сприяє інтенсивному виділенню мокротиння. При застосуванні високих доз препарату Респеро Миртол також проявляються протиінфекційний, імуномодулювальний, спазмолітичний і судинорозширювальний ефекти. Отже, цей засіб усуває всі неприємні прояви гострих вірусних інфекцій дихальних шляхів. Його перевагою є виведення через слизову оболонку бронхів. Як відомо, повітря потрапляє в навколоносові пазухи під час видиху, тому активна речовина у високій концентрації надходить саме в осередок запалення, максимально реалізуючи свою терапевтичну дію. Респеро Миртол рекомендовано застосовувати у складі комплексного лікування не лише гострого риносинуситу, а й гострого та хронічного бронхіту.

Із метою доведення ефективності препарату на основі ефірних олій було проведено дослідження впливу Респеро Миртолу на мукоциліарний кліренс у гайморових пазухах здорових добровольців і в пацієнтів із синусотомією в анамнезі. Спочатку вводили ін'єкцію радіоізотопу сірки, далі виконували сцинтиграфію до прийому лікарського засобу та через 4 дні його застосування. Курс терапії передбачав прийом капсул по 300 мг тричі на добу. Після проведеного лікування первинним оцінюваним параметром був період напіввиведення радіоактивної речовини з гайморової пазухи, який вимірювали за допомогою повторної сцинтиграфії.

Результати, отримані в ході дослідження, свідчать про збільшення швидкості мукоциліарного транспорту в гайморових пазухах після застосування препарату Респеро Миртол. Якщо без прийому цього лікарського засобу радіоізотопна сірка локалізувалася на дні синуса, то при його використанні вже через 8-9 хв сірку виявляли в ділянці вихідного отвору верхньощелепної пазухи. Це свідчить про значну активізацію мукоциліарного кліренсу. Водночас встановлено, що препарат має дозозалежний ефект: за концентрації 0,5% дистиляту спостерігалася більша частота коливання війок, аніж у разі його вмісту 0,1%. Загалом на тлі лікування Респеро Миртолом, навіть за великого розведення препарату, виявляли значно більшу періодичність биття війок порівняно з плацебо-контролем.

Окрім того, проведено багатоцентрове подвійне сліпе рандомізоване з подвійною імітацією клінічне дослідження в 16 центрах Німеччини щодо ефективності Респеро Миртолу в дозі 300 мг у дорослих хворих на гострий риносинусит. Його метою була оцінка дієвості препарату та/або іншої ефірної олії порівняно з плацебо з огляду на симптоми до та після лікування. Також інтерес науковців полягав у визначенні потреби застосування антибактеріальних засобів і проведення подальшої терапії після лікування Респеро Миртолом. У випробування включили 331 амбулаторного пацієнта віком від 18 років із діагнозом гострого риносинуситу. Хворі, рандомізовані в групу застосування Респеро Миртолу, отримували препарат у дозі 300 мг 4 рази на добу. Додатково вони використовували деконгестант – ксилометазолін у формі назального спрея по 2 впорскування 4 рази на день. Період спостереження тривав 14 днів, а прийом засобу – 6±2 дні. У когорті пацієнтів, які отримували Респеро Миртол, більш ніж на 1,5 доби скорочувалася тривалість симптомів порівняно з плацебо. Крім того, зменшувалася потреба в застосуванні антибіотиків. Це дає підстави вважати, що рослинний лікарський засіб здатний пригнічувати процеси бактеріальної контамінації та знижувати ймовірність розвитку бактеріального риносинуситу. Частка пацієнтів, які потребували протимікробної терапії після лікування Респеро Миртолом (7,3%), була майже вдвічі меншою за таку в групі плацебо (12,6%).

Мукоциліарний кліренс, кашель, анатомічні бар'єри й імунні чинники – основні захисні механізми дихальної системи. Очищення респіраторних шляхів від сторонніх мікроорганізмів і пилових частинок відбувається за рахунок їх осідання на слизовій оболонці та подальшого виведення разом із секретом. За гострих вірусних інфекцій, коли порушується мукоциліарний транспорт унаслідок збільшення кількості слизу, підвищення його густини, утворення слизових пробок, посилюється бронхіальна обструкція, зростає ризик бактеріальної колонізації та розвитку легеневих уражень. Із метою усунення наслідків вірусного інфікування рекомендовано застосовувати Респеро Миртол, адже результати його дослідження продемонстрували високу ефективність у лікуванні неускладненого гострого риносинуситу. У комбінації з місцевими судинозвужувальними засобами Респеро Миртол істотно полегшує симптоми захворювання та скорочує їхню тривалість, запобігає приєднанню бактеріальної флори. Завдяки природним ефірним оліям препарат позбавлений значних негативних побічних реакцій, що сприяє його добрій переносимості. Висока дієвість та оптимальний профіль безпеки дають змогу назвати Респеро Миртол препаратом № 1 у лікуванні гострого риносинуситу та бронхіту.



COVID-19. Епідеміологія. Вакцинація. Імунореабілітація

Уже майже 2 роки триває пандемія COVID-19. За цей час інфікувалися 246 млн осіб, серед яких 4,99 млн померли. Загалом летальність складає ≈2,03%. Утім, це захворювання має характерну особливість: до 75-80% випадків перебігають безсимптомно чи в легкій формі, тому не всі епізоди зараження вдається виявляти. Можна впевнено стверджувати, що в світі на COVID-19 перехворіли вже >1 млрд людей; реальна летальність складає ≈0,5%. Про реальні факти епідеміологічного процесу та багато інших важливих питань, пов'язаних з імунізацією, обстеженням пацієнтів після перенесеної інфекції, розповів завідувач лабораторії імунореабілітології ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України» (м. Харків), клінічний імунолог, доктор медичних наук Андрій Юрійович Волянський на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інфекційні хвороби сучасності: виклики, проблеми, шляхи вирішення».

А.Ю. Волянський

Епідеміологія

Існує думка, що пандемія триватиме ще декілька років, але статистика демонструє поступове згасання хвиль коронавірусної інфекції, спричиненої розповсюдженим нині штамом дельта. Загалом можна робити оптимістичний прогноз, оскільки при цьому варіанті SARS-CoV-2 спостерігається менша летальність (порівняно зі штамами, які домінували раніше). В світі дуже нерівномірно розподілені вогнища епідеміологічної активності, так, наприклад, у США та Росії упродовж тривалого часу фіксується велика кількість смертей, пов'язаних із COVID-19, а в Україні та Румунії спостерігається тенденція до зростання показника летальності; натомість у багатьох країнах Латинської Америки та Азії осередки значного поширення коронавірусної інфекції поступово згасають. Статистичні дані свідчать про те, що 1 млн смертей, спричинених COVID-19, зафіксовано через 250 днів після першого інфікування; позначка в 2 млн зареєстрована вже через 109 днів після 1-го млн летальних випадків, у 3 млн – через 92 дні після 2-го, в 4 млн – через 80 днів після 3-го, а в 5 млн – через 117 днів після 4-го. Отже, впродовж тривалого часу спостерігалася схильність до щоденного зростання летальності, втім, при дельта-хвилі показники смертності за добу зменшуються. На жаль, на сьогодні в Україні ситуація є набагато тривожнішою, ніж у світі загалом. У нашій державі від початку пандемії зареєстровано 3 часові спалахи – восени 2020 року та на початку зими 2021 року, навесні цього року і тепер. Середина вересня 2021 року вважається початком дельта-хвилі в Україні, при цьому в різних регіонах спалах захворюваності відбувається не одночасно. Наразі пік поширеності спостерігаємо в Одеській, Дніпропетровській, Чернівецькій, Миколаївській областях, у місті Києві, де реєструють щодня >2000 інфікувань. Найімовірніше, ці місцевості раніше подолають дельта-хвилю, оскільки в них уже зафіксовано значну кількість летальних випадків. Наразі добовий приріст смертей у нашій державі перевищує 800 осіб. Потрібно розуміти, що не завжди вдається знайти прямий зв'язок між COVID-19 та спричиненою ним загибеллю, тому існує термін під назвою «додана смертність». Дані Міністерства охорони здоров'я України свідчать про 66 000 летальних випадків станом на кінець жовтня, але насправді загальна кількість втрат є удвічі більшою і складає ≈140 тис. До «доданої смертності» належить неврахована летальність не лише від COVID-19, а й від пневмонії та інфаркту міокарда, пов'язаних із несвоєчасним наданням екстреної медичної допомоги та відсутністю їхньої профілактики в людей із хронічними захворюваннями.

На жаль, епідемічна розвідка не проводиться в більшості країн, у т. ч. і в Україні, тому досі не вдається зупинити стрімке розповсюдження інфекції. Низка країн Європи та Латинської Америки вже перевищили показник у 2500 летальних випадків на 1 млн жителів. Наша держава з кількістю 1500 смертей на 1 млн мешканців наразі не досягла пікового рівня. Саме тому прогнозовано, що це число поступово зростатиме. Насамперед це пов'язано з відсутністю протиепідемічної розвідки, адресного захисту, вакцинації найбільш чутливих до інфекції категорій населення. Кардинально протилежною є ситуація в Китаї: після різкого спалаху коронавірусу в місті Ухань жорсткі протиепідемічні заходи, розслідування та переривання всіх епідеміологічних ланцюгів допомогли досягти неймовірного – майже повного припинення розповсюдження вірусу, тому в цій державі з квітня 2020 року майже не реєструють захворюваність на COVID-19. У Китаї на сьогодні вакциновано ≈80% населення; нам залишається лише зрозуміти те, чи захистить імунізація населення після зняття всіх ізоляційних обмежень.

Імунітет

Часто COVID-19 вважають новою та непересічною інфекцією, хоча це лише один із варіантів вірусу, який зумовлює цілком звичайну імунну відповідь. Існує міф, що антитіла можуть не синтезуватися або швидко зникати в організмі реконвалесцентів, але результати випробувань переконують, що навіть через 4 роки після інфікування в більшості пацієнтів зберігаються імуноглобуліни фракції G у великій кількості. Сьогодні офіційна позиція виконавчої влади України говорить про недоцільність визначення рівня антитіл для уточнення статусу й оцінки необхідності вакцинації, але імуноферментний аналіз – це високоточне дослідження, яке дозволяє кількісно виміряти ступінь захищеності організму від повторного проникнення збудника. Одним із білків SARS-CoV-2 є спайк-протеїн (S), за допомогою якого він прикріплюється до клітин організму-хазяїна. Також є 4 структурні білки E (оболонковий), M (мембранний) і N (нуклеокапсидний), спрямовані на ухилення від імунної відповіді організму. Антитіла виробляються проти величезної кількості чужорідних протеїнів коронавірусу, але коли йдеться про захищеність від повторної інфекції, ключову роль мають імуноглобуліни, спрямовані проти S-білка (проти його фрагмента RBD, що складається зі 100 амінокислот). Ці антитіла не дозволяють вірусу прикріпитися до клітини-хазяїна. На основі імунологічних принципів Всесвітня організація охорони здоров'я стандартизувала зв'язувальні міжнародні одиниці, тобто імуноглобуліни G, спрямовані проти S-протеїну. За їхнім рівнем можна доволі точно оцінювати імунний статус, захищеність організму, існування ризиків та необхідність вакцинації:

- від 0 до 10 BAU/мл – результат негативний, антитіл немає;
- >150 BAU/мл – віруснейтралізувальна активність висока в 100% випадків (достатній рівень захисту, вакцинація не потрібна);
- 80-149,9 BAU/мл – віруснейтралізувальний ефект діє лише в 50% випадків (потрібний контроль у динаміці);
- 11-79 BAU/мл – віруснейтралізувальний ефект низький (необхідна вакцинація);
- >500 BAU/мл – максимальний рівень антитіл (потреби у вакцинації немає).

Імунізація

На сьогодні в світі схвалено ≈10 вакцин, імовірно, цей список розшириться завдяки впровадженню рекомбінантних препаратів. Усі вакцини – це засоби для екстреного використання, оскільки вони не пройшли всього необхідного переліку клінічних випробувань. Утім, дані I та II фаз досліджень AstraZeneca та Pfizer продемонстрували високі рівні антитіл після отримання двох доз. Хоча щеплення сприяють виробленню імунітету, існує багато сумнівних питань щодо профілю безпеки вакцин. Неодноразово зареєстровано негативні побічні реакції – лімфопенію, яка розвивалася через декілька днів після введення Pfizer. Окрім того, зафіксовано, що РНК-препарат Moderna спричиняв випадки міокардиту, особливо в підлітків і молодих людей, а векторна вакцина AstraZeneca набагато частіше (ніж у популяції) зумовлювала тромбоз, емболію та тромбоцитопенію. Це зовсім не заклик до антивакцинальної кампанії. Звичайно, коронавірусна інфекція щодня вбиває тисячі людей і ці смертельні жнива триватимуть щонайменше декілька місяців. Насамперед це заклик обережно підходити до процесу імунізації з урахуванням специфіки супутньої патології та наявності обмежень щодо такого виду профілактики COVID-19. В Україні офіційний перелік протипоказань до вакцинації нерозширений, зокрема, він не передбачає стану загострення хронічної хвороби.

На сьогодні введено ≈7 млрд доз вакцини, але пандемія так і не зупинена, незважаючи на те, що майже кожний житель земної кулі отримав щонайменше 1 щеплення. Подальше розповсюдження інфекції після імунізації населення пов'язане зі зниженням ефективності вакцини внаслідок мутаційної активності вірусу, а також із нерівномірним розподілом препаратів у світі. Зокрема, 48% усіх доз вакцин уведено в Китаї та Індії; натомість в Україні та ще в 150 нерозвинених країнах використано лише 1,5 млрд що дозволило охопити імунізацією лише 20% населення. Крім того, наша держава продовжує допускати вагомі помилки в імунопрофілактичному процесі. На COVID-19 хворіють усі вікові групи рівномірно, але 75% госпіталізованих і 95% померлих – це люди віком >50 років. Отже, необхідно насамперед вакцинувати осіб літнього віку. Однак наразі в Україні найменше охоплення імунізацією спостерігається саме серед старшого населення. Слід зазначити, що в Європі ситуація кардинально протилежна: спочатку система охорони здоров'я спрямовувала всі сили на вакцинацію людей літнього віку та лише згодом була розпочата імунізація всіх охочих (на відміну від України, де вакцинальна кампанія розпочалася з військовослужбовців, публічних осіб, працівників готельно-ресторанної сфери, медиків і викладачів, тобто молодого та зрілого населення). Нещодавно було прийнято рішення про вакцинацію дітей віком >12 років, проте досі не надано пріоритету вакцинації тим, хто найбільше ризикує захворіти, опинитися у відділенні інтенсивної терапії, перенести хворобу в тяжкій формі чи навіть померти.

Імунореабілітація

Імунореабілітація насамперед стосується постковідного синдрому. Згідно із протоколом, лікування тяжкого перебігу коронавірусної інфекції передбачає застосування імуносупресорів для пригнічення надмірної запальної реакції. Бамлавінімаб та етесевімаб – препарати на основі антитіл, які безпосередньо тропні до RBD-ділянки S-протеїну SARS-CoV-2. Це доводить існування специфічних лікарських засобів, здатних блокувати взаємодію вірусу та клітин організму-хазяїна. Водночас є багато інших антицитокінових препаратів проти різних елементів імунної системи, які провокують цитокіновий шторм, збільшуючи в такий спосіб тяжкість перебігу, а також імовірність летального результату. Однак навіть після одужання наслідки COVID-19 не дають про себе забути. Основними проявами постковідного синдрому є слабкість, диспное, аносмія та агевзія, артралгія, біль у грудях і м'язах, лихоманка, порушення пам'яті, сну, концентрації та поведінки. Синдром хронічної утомлюваності, тривалий субфебрилітет і неврологічні розлади загалом схожі на прояви гострої фази коронавірусної інфекції. Від 10 до 50% пацієнтів турбують симптоми перенесеної хвороби навіть після елімінації збудника з організму. Під час їхнього огляду іноді виявляють збільшення периферичних лімфатичних вузлів, блідість і сухість шкіри, герпетичні висипи різної локалізації, тому таким особам украй важливо проводити імунологічні обстеження. В загальному аналізі крові в них спостерігають лейкопенію, нейтропенію, лімфопенію (можливий відносний лімфоцитоз), тромбоцитопенію, в імунограмі – дисбаланс клітинної ланки, зниження CD4+ та/або CD8+, NK, зсув імунорегуляторного індексу, дисбаланс гуморальної ланки імунітету, порушення системи комплементу та фагоцитозу. Часто в таких пацієнтів виявляють високе герпесвірусне навантаження, що підтверджує гіпотезу про активацію збудником COVID-19 осередків хронічних інфекцій, які уражають імунну систему. Після проведення етіотропного лікування практично завжди вдається досягти зниження вірусного навантаження і покращення самопочуття хворого.

Отже, коронавірусна інфекція й досі залишається ахіллесовою п'ятою системи громадського здоров'я. На щастя, світова тенденція рухається до зменшення захворюваності та летальності. Втім, ще залишаються осередки епідеміологічного спалаху, де продовжується інтенсивна циркуляція збудника COVID-19. Відомо, що частково призупинити цей процес допомагає вакцинація, але й вона потребує специфічних підходів з урахуванням індивідуальних особливостей організму.

Підготувала ***Олеся Андронік***

Потенціал трифлузалу в лікуванні COVID-19 і профілактиці постковідних судинних ускладнень

Ендотелій судин є ключовим полем взаємодії крові та тканин. Площа моношару ендотеліальних клітин, який вистилає інтиму артерій, вен і мікросудин, сягає до 7000 м² (Aird W.C., 2013). Спектр функцій ендотелію дозволяє йому контролювати дилатацію та проникність судин, запалення, окисний стрес, а також формувати першу лінію захисту від патогенів, що передаються з кров'ю (Pober J.S., Sessa W.C., 2007). Однак надмірна активація захисних функцій ендотеліальних клітин може спричиняти несприятливі для організму-господаря реакції (Libby P., 1987).

За однією з теорій, коронавірусна хвороба (COVID-19), особливо на пізніх стадіях і за розвитку ускладнень, є ендотеліальним захворюванням. Ця концепція не лише узагальнює розуміння патофізіологічної картини хвороби, а й формує підґрунтя для раціональної стратегії лікування (Libby P., Luscher T., 2020).

Функції ендотелію в нормі та при патології

В нормальних фізіологічних умовах ендотеліальним клітинам притаманні антикоагулянтні й антитромботичні властивості, покликані запобігати внутрішньосудинному згортанню крові. При утворенні тромбу на поверхні інтими ендотеліальні клітини розпочинають експресувати активатори плазміногену, які запускають ендогенний фібриноліз, а також сприяють пригніченню функції тромбоцитів і підсиленню локального кровообігу, що дозволяє «змити» новоутворений згусток (Sawdey M.S., Loskutoff D.J., 1991). Однак ендотелію властивий і прокоагулянтний потенціал, який активується під дією прозапальних цитокінів і бактеріальних ендотоксинів (Croce K., Libby P., 2007; Folco E.J. et al., 2018). Фізіологічна роль цього механізму полягає в перекриванні судин при кровотечах чи травмах, проте при інфекційних і запальних хворобах активований ендотелій здатен підвищувати схильність до тромбоемболій (Libby P., Luscher T., 2020).

Ще однією фізіологічною роллю ендотелію є забезпечення вазодилатації за рахунок добре вивченого механізму, опосередкованого оксидом азоту (NO) (Furchgott R.F., 1999). З іншого боку, ендотеліоцити також продукують один із найпотужніших відомих вазодилататорів – ендотелін-1. Вироблення цього медіатора зростає у відповідь на вплив ангіотензину II, тромбіну чи окиснених ліпопротеїнів низької щільності (Gupta R.M. et al., 2020; Boulanger C.M. et al., 1992).

Ендотелій виступає своєрідним порталом, через який лейкоцити потрапляють у тканини. Взаємодія ендотелію та лейкоцитів опосередкована низкою молекул адгезії, які у фізіологічних умовах експресуються в надмалих кількостях. Під впливом прозапальних цитокінів (інтерлейкінів 1α та 1β, фактора некрозу пухлини α) експресія цих молекул зростає (Libby P., Luscher T., 2020).

Ендотеліоцитам притаманний цілий спектр захисних механізмів, здатних зменшувати місцевий окисний стрес, зокрема вироблення супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази, гемоксигенази. При впливі прозапальних цитокінів ендотеліальні клітини, навпаки, продукують супероксид-аніони, таким чином спричиняючи окисний стрес (Pennathur S., Heinecke J.W., 2007).

Інтактний ендотеліальний бар'єр має селективну проникність, яка допомагає підтримувати цілісність судин. Піроптоз та апоптоз ендотеліоцитів під дією прозапальних цитокінів призводять до підвищення проникності ендотеліального шару та неналежного обміну метаболітами між умістом судини, тканинним компартментом і позаклітинним простором (Kavurma M.M. et al., 2008; Franck G. et al., 2019; Libby P., 2019).

Ендотелій – нова терапевтична мішень при COVID-19

Отже, прозапальні цитокіни спричиняють порушення всіх фізіологічних функцій ендотелію: антикоагулянтної, протизапальної, судинорозширювальної, антиоксидантної й інтегративної. Особливо тяжкі наслідки це має в умовах так званого цитокінового шторму – надмірного вироблення прозапальних цитокінів при COVID-19 (Libby P., Luscher T., 2020).

Основний прояв COVID-19 – пневмонія – теж передбачає порушення ендотеліальної функції. Так, порушення бар'єрних властивостей легеневих судин сприяє накопиченню білків і рідини в альвеолярному просторі, а також неповноцінній оксигенації крові. Опосередкований ендотеліальною дисфункцією розлад протромботично-антитромботичної рівноваги призводить до тромбозу легеневих судин, який є частим проявом COVID-19 (Ackermann M. et al., 2020).

На сьогодні відомо, що SARS-CoV-2 чинить деструктивний вплив не лише на легені. Зміни тромботично-фібринолітичного балансу сприяють тромбозу у венах та артеріях мозку, зумовлюючи неочікувані інсульти у відносно здорових молодих людей; спричиняють порушення кровообігу у вінцевих артеріях та інших периферійних судинах, призводять до тромбоемболії легеневих артерій (Wichmann D. et al., 2020). Саме порушення ендотеліального гомеостазу є ключовою ланкою патогенезу численних ускладнень COVID-19 (Martinod K., Wagner D.D., 2014; Barnes B.J. et al., 2020; Zuo Y. et al., 2020).

На основі наведених даних можна дійти висновку, що ендотелій може виступати мішенню лікування при COVID-19 (Libby P., Luscher T., 2020). Як терапевтичні стратегії захисту ендотелію та нормалізації його порушеної функції розглядаються стимуляція вироблення NO, застосування дезагрегантів й антитромбоцитарна терапія. Ці стратегії можна реалізувати за допомогою трифлузалу (Дісгрен, J. Uriach & Cia, Іспанія).

Трифлузал: антитромбоцитарний препарат та ендотеліопротектор

Трифлузал (2-ацетокси-4-трифторметилбензоєва кислота) за своєю хімічною природою споріднений з аспірином (Murdoch D., Plosker G.L., 2006). Однак, на противагу останньому, трифлузал не впливає на каскад арахідонової кислоти в судинному ендотелії, натомість стимулюючи вироблення NO та сприяючи розширенню периферійних судин (Campia U. et al., 2002; De la Cruz J.P. et al., 1988; De Miguel L.S. et al., 2000). Трифлузал також забезпечує декілька механізмів, спрямованих на гальмування судинного запалення (антицитокіновий ефект). Встановлено, що трифлузал, на відміну від аспірину, перешкоджає виділенню медіаторів запалення, таких як інтерлейкін-1, -6, TNF-α. Трифлузал вірогідно знижує рівень С-реактивного протеїну (маркера запалення).

У подвійному сліпому рандомізованому дослідженні S. Shin і співавт. (2015) взяли участь пацієнти, які отримували трифлузал (300 мг 2 р/добу) або аспірин (150 мг 2 р/добу) протягом 6 тижнів. Надалі учасники витримували період вимивання (2 тижні), після чого розпочинали прийом іншого із цих двох препаратів. Застосування трифлузалу забезпечувало зниження індексу тяжкості непереносимості холоду (CISS) з 64,4±12,0 до 47,4±16,1 (p<0,001), що свідчить про кращі показники відповіді судин на перепади температури довкілля. При переході з аспірину на трифлузал спостерігалося подальше зменшення індексу CISS (з 55,9±12,0 до 41,5±20,2; p<0,001). Загалом застосування трифлузалу забезпечувало достовірно вираженіше зменшення симптомів, ніж використання аспірину. Пікова систолічна швидкість, визначена на променевій артерій, також достовірно зростала на тлі застосування трифлузалу (з 58,3±18,2 до 67,3±17,6; p<0,001). Вираженість цієї зміни була більшою в групі трифлузалу порівняно з групою аспірину. Крім того, трифлузал забезпечував більше підсилення перфузії, ніж аспірин (за флуоресцентною візуалізацією з використанням індоціаніну зеленого). Важливо, що трифлузал зменшував уміст у плазмі ендотеліну-1, який, як уже було сказано, є потужним вазоконстриктором. Автори зробили висновок, що трифлузал значно покращує мікроциркуляцію, знижує вираженість інтраваскулярного запалення та запобігає надмірній вазоконстрикції.

Трифлузалу притаманний дозозалежний інгібіторний вплив на агрегацію тромбоцитів. Найефективнішою дозою для реалізації цього ефекту є 600 мг/добу (Kang S. et al., 1998). Метааналіз кількох масштабних рандомізованих клінічних досліджень за участю пацієнтів з ішемічним інсультом чи транзиторною ішемічною атакою (n=2113) виявив, що за ефективністю трифлузал у дозі 600 мг/добу заставний з аспірином у дозі 325 мг/добу в профілактиці серйозних судинних подій, частота яких становила 12,7% та 13,1% відповідно (Matías-Guiu J. et al., 2003). Дослідження трифлузалу при інфаркті міокарду також не виявило різниці між трифлузалом та аспірином за комбінованою кінцевою точкою, яка включала смерть, нефатальний повторний інфаркт міокарда та нефатальні цереброваскулярні події (9,1% проти 10,2%) (Cruz-Fernández J.M. et al., 2000). Таким чином, трифлузал є антитромбоцитарним засобом, який може замінити аспірин.

Арсенал медиків для лікування COVID-19 наразі не включає жодних спеціалізованих протикоронавірусних медикаментів і переважно складається з добре вивчених препаратів для терапії інших захворювань, які було обрано як засоби-кандидати у зв'язку з їхніми властивостями (протизапальними, дезагрегантними, антиоксидантними). Аналіз, проведений C. Zambrana та співавт. (2021) із застосуванням системи штучного інтелекту, виявив 149 засобів, схвалених Управлінням з контролю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) для лікування інших хвороб, які можуть бути успішно застосовані при COVID-19. До цих препаратів належить і трифлузал.

Висновки

1. **COVID-19 можна вважати хворобою з переважним ураженням ендотелію, що зумовлює багатогранну клінічну картину цього захворювання.**
2. **Ендотеліопротекція, а також дезагрегантний та антитромбоцитарний вплив є важливими терапевтичними стратегіями при COVID-19.**
3. **Препарат Дісгрен чинить антиагрегантну й ендотеліопротекторну дію, підвищує синтез оксиду азоту, нормалізує ендотеліальну функцію, знижує вираженість запалення в судинній стінці, покращує перфузію тканин. Це дає можливість запобігти розвитку судинних ускладнень COVID-19.**

Підготувала ***Лариса Стрільчук***

Широкий діапазон дії препарату Ангіноваг у лікуванні інфекційних захворювань

Ускладнений перебіг коронавірусної інфекції та колосальне навантаження на систему охорони здоров'я під час пандемії COVID-19 стали переконливими аргументами на користь раннього призначення препаратів, здатних знижувати вірусне навантаження на організм і попереджати розвиток тяжких випадків. Є лікарські засоби, здатні пригнічувати вірусне навантаження в дебюті захворювання. Одним із таких препаратів комбінованої дії (противірусний, антибактеріальний) для місцевого застосування є спрей Ангіноваг виробництва іспанської компанії Ferrer.

«Лікування COVID-19 необхідно розпочинати в ранньому періоді інфекційного процесу» – таку думку висловила **завідувачка кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ольга Анатоліївна Голубовська** в доповіді, присвяченій особливостям клінічного перебігу та принципам терапії delta-варіанту SARS-CoV2. Такий підхід допоможе полегшити динаміку розвитку імунопатологічної фази захворювання. Якнайшвидше призначення лікарських засобів знижує вірусне навантаження і зменшує у такий спосіб цитотоксичну дію збудника на організм.

Наразі пандемічна ситуація залишається нестабільною та загрозливою. Станом на 37-й тиждень 2021 року країни ЄС зареєстрували >37 млн інфікувань і >764 тис. смертей від COVID-19 (2%). Ці глобальні числа, ймовірно, занижені, а реальна кількість заражень і летальних наслідків є значно більшою, що насамперед пов'язано із внесенням до статистики лише ПЛР-позитивних осіб. Однак слід зазначити, що майже в 30% випадків із клінічною картиною коронавірусної інфекції ПЛР-дослідження демонструє негативний результат. На цьому Ольга Анатоліївна особливо закцентувала увагу та зазначила, що діагноз COVID-19 має базуватися на клініко-епідеміологічних даних, а лабораторні методи не є основними критеріями верифікації. На сьогодні штам delta поширений у 143 країнах, у т.ч. в Україні, й домінує над іншими варіантами. Він є майже вдвічі контагіознішим за попередньо поширені штами SARS-CoV2.

Дослідження, проведені в Шотландії та Англії, виявили, що delta асоційований з двократним збільшенням ризику госпіталізації і надання невідкладної допомоги порівняно з alfa. Крім того, особи, котрі одужали від цієї інфекції, мають більший ризик повторного зараження штамом delta, ніж ті, хто перехворів на інші раніше поширені штами (імовірність реінфекції є більшою на 46%). Оскільки delta-варіант SARS-CoV2 пов'язаний з нижчим значенням порогової кількості ПЛР, отже, збільшується тривалість періоду його контагіозності, при цьому вірусне навантаження в мазках із носоглотки є значно вищим, ніж за інших штамів. Відомо, що інкубаційний період у разі інфікування цим збудником короткотривалий, що пояснює тяжкий перебіг асоційованого з ним захворювання. Насамперед це пов'язано із мутацією поверхневого S-білка, яка сприяє резистентності вірусу до нейтралізувальних антитіл і може мати вагому роль в уникненні (як від природної, так і поствакцинальної) імунної відповіді. Симптоми COVID-19, спричинені delta-варіантом, схожі на традиційні прояви коронавірусної хвороби, але тяжкість перебігу насамперед залежить від статусу вакцинації. Існують повідомлення про ускладнення та вищу частоту госпіталізації у неімунізованих осіб. За даними дослідження вчених Великобританії, найчастішими симптомами COVID-19, пов'язаними саме з delta-варіантом, є головний біль, біль у горлі, ринорея, аносмія. Крім того, в дебюті часто спостерігаються підвищення температури тіла >38,5 °С і діарейний синдром у будь-якому періоді захворювання. Особливості клінічної картини свідчать про швидке прогресування інфекції, різке погіршення стану пацієнта, частий розвиток бактеріальної суперінфекції, тромбозу. Приєднання бактеріальної пневмонії проявляється погіршенням загального самопочуття хворого, лихоманкою та виділенням гнійного мокротиння. Лабораторно в таких пацієнтів визначають підвищений рівень прокальцитоніну в крові, що є показанням для проведення антибіотикотерапії. Невтішні наслідки ускладнень вірусної інфекції зазвичай пов'язані з відсутністю призначення дієвих препаратів на ранніх етапах захворювання. З огляду на весь негативний досвід лікування COVID19 у міжнародних рекомендаціях наполегливо радять на ранньому початку застосовувати противірусні препарати.

Відповідно до протоколу передового альянсу боротьби з COVID-19 (FLCCC), цього захворювання потребує використання інгаляційних, пероральних або парентеральних етіотропних засобів для зниження вірусного навантаження на початкових етапах захворювання. Особливо це важливо для пацієнтів із супутньою патологією або для осіб віком >65 років, які мають підвищений ризик тяжкого перебігу інфекції та ускладнень. У період спільної циркуляції вірусів грипу та SARS-CoV2 також доцільно якнайраніше розпочинати емпіричне противірусне лікування пріоритетних груп населення – госпіталізованих і амбулаторних пацієнтів із тяжкими, ускладненими, а також прогресуючими респіраторними захворюваннями. Це обґрунтовано тим, що противірусні препарати перешкоджають утворенню нових патогенних частинок, блокуючи їхню реплікацію на початковому етапі життєвого циклу. Отже, вони дозволяють швидше зменшити вірусне навантаження на організм. Принцип дії іншої групи етіотропних засобів полягає у впливі на пізніші стадії життєвого циклу вірусу. Вони не проникають усередину збудника, але перешкоджають його виходу із клітин.

З огляду на важливість зменшення інфекційного навантаження на організм за перших симптомів запального процесу в ротоглотці доцільно звернути увагу на ефективність спрею Ангіноваг. Дія цього унікального комбінованого засобу реалізується завдяки поєднанню в його складі антибактеріальних, противірусних, антисептичних, протизапальних, знеболювальних компонентів. Активні речовини після потрапляння безпосередньо на слизову оболонку пригнічують життєздатність бактерій, а також реплікацію збудників гострих респіраторних вірусних інфекцій, запобігаючи так прогресуванню запального процесу. Ефективність Ангіноваг досягається завдяки наявності в його складі похідного гліциризинової кислоти (еноксолону) – речовини, здатної інактивувати штами вірусів, резистентних до ацикловіру, діоксиуридину й інших засобів. Оскільки авторепродукція SARS-CoV2, а також більшості респіраторних патогенних агентів відбувається в слизовій оболонці верхніх дихальних шляхів, еноксолон знешкоджує віруси, які безпосередньо розміщені поза клітинами. Це здійснюється шляхом блокування проникнення патогенних частинок через мембрану всередину клітини та порушення синтезу вірусом нових структурних компонентів. Дослідження італійських учених довело, що гліциризинова кислота є високоефективним інгібітором реплікації коронавірусу, що унеможливлює адсорбцію та пенетрацію цього збудника до товщі епітелію слизової оболонки порожнини рота.

Слід зазначити, що терапевтична дія гліциризиноаої кислоти не обмежується лише SARS-CoV-2. Застосування цього лікарського засобу допомагає долати захворювання, спричинені вірусами грипу та парагрипу, респіраторно-синцитіальним вірусом, цитомегаловірусом, вірусом папіломи людини й простого герпесу.

При приєднанні бактеріальної флори не менш важливим є антибактеріальна дія Ангіноваг – тиротрицину та деквалінію. Завдяки широкому спектру дії цих сполук досягається ефективність щодо знешкодження грампозитивних і грамнегативних бактерій, бактероїдів та грибів (табл.).

Таблиця. **Спектр дії Ангіноваг на бактеріальну та грибкову флору**

Грампозитивна флора	Грамнегативна флора	Бактероїди та гриби
Streptococci group A, B, D	*Gardnerella vaginalis*	*Bacteroides spp.*
Streptococcus pneumoniae	*Escherichia coli*	*Prevotella spp*
Staphylococcus aureus	*Pseudomonas spp.*	*Candida tropicalis*
Peptostreptococci	*Enterococcus faecalis*	*Candida albicans*
Listeria spp.	*Corynebacterium spp.*	*Candida glabrata*
Serratia spp.	*Neisseria meningitidis*	*Candida krusei*
Fusobacterium		
Klebsiella spp.		

Висновки

Ангіноваг – це ефективний та надійний препарат для лікування вірусних інфекцій верхніх дихальних шляхів. Це можливо завдяки унікальному складу компонентів, що мають антисептичні, антибактеріальні, противірусні, протизапальні та знеболювальні властивості. Засіб діє на ранньому етапі життєвого циклу вірусу, блокуючи механізми його реплікації та перешкоджаючи в такий спосіб утворенню нових патогенних частинок.

Підготувала ***Олеся Андронік***

АНГІНОВАГ
• єдиний спрей з еноксолоном
• зменшує інфекційне навантаження на організм

З першого дня
ЗАПАЛЕННЯ в горлі!

Показання:
• фарингіти
• тонзиліти
• ларингіти

Склад: *діючі речовини:* dequalinium chloride, tyrothricin, enoxolone (β-glycyrrhetinic acid), hydrocortisone acetate, lidocaine hydrochloride; 1 мл спрею містить: деквалінію хлориду 1 мг; тиротрицину 4 мг; еноксолону (β-гліцирретинової кислоти) 0,6 мг; гідрокортизону ацетату 0,6 мг; лідокаїну гідрохлориду 1 мг; *допоміжні речовини:* пропіленгліколь, олія ананасова, сахарин натрію, етанол 96 % (об/об). **Лікарська форма.** Спрей для ротової порожнини. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби, що застосовуються при захворюваннях горла. Антисептики. Код АТХ R02A A20. ***Фармакодинаміка.*** Ангіноваг поєднує у своєму складі речовини протизапальної, аналгетичної, антибактеріальної та антисептичної дії, що мають взаємодоповнюючий і синергічний вплив. **Показання.** Місцеве лікування при інфекційно-запальних захворюваннях порожнини рота та верхніх дихальних шляхів: тонзиліт, фарингіт, ларингіт, афтозний та виразковий стоматит, глосит. **Спосіб застосування та дози.** Застосовувати дорослим та дітям віком від 13 років. Перед застосуванням, у разі необхідності, прополоскати рот і глотку кипяченою теплою водою. З уражених ділянок (виразки, ерозії) тампоном видалити некротичний наліт. Перші дві доби – по 1-2 упорскування кожні 2-3 години, далі – по 1 упорскуванню кожні 6 годин. Курс лікування визначає лікар індивідуально, зазвичай становить 5-7 діб. Більш детальна інформація в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Інформація для фахівців у сфері охорони здоров'я для поширення на спеціалізованих семінарах, конференціях і симпозіумах з медичної тематики.

ТОВ «Бі-фарма», тел./факс: 044 501-69-79; www.b-pharma.com.ua

«…Наше бачення полягає в тому, щоб з кожним днем робити медицину все більш рослинною. Ми поєднуємо сучасні фармацевтичні розробки із природним потенціалом рослин. Таким чином, ми вже понад 85 років виробляємо якісні препарати з гарним профілем переносимості…»

Голова правління компанії Біонорика
професор Міхаель Попп

Канефрон® Н – переможець в номінації «Безрецептурні препарати для лікування нирок та сечовивідних шляхів»

ПАНАЦЕЯ
ПРЕПАРАТ РОКУ 2021

Для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для фахівців у галузі охорони здоров'я.
Канефрон® Н таблетки, вкриті оболонкою: Р.П. № UA/4708/02/01 від 22.12.2016
Канефрон® Н краплі оральні: Р.П. № UA/4708/01/01 від 22.12.2016

Bionorica®

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

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

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

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

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

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

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

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

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»©®
Свідоцтво КВ № 15650-4122ПР від 03.09.2009
Передплатний індекс: 35272

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Тетяна Черкасова**

Головний редактор **В'ячеслав Килимчук**
Випусковий редактор **Галина Теркун**
Менеджер із реклами **Зоя Маймескул**

Літературне редагування / коректура: **Анастасія Божко**, **Ірина Колесник**
Дизайн/верстка: **Юлія Фітісова**, **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 01.12.2021.
Замовлення № 843290. 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).

ЗМІСТ

РЕВМАТОЛОГІЯ

Гіперурикемія – це не тільки про подагру 5

Коморбідна патологія та її роль у клінічному перебігу подагри
Г.П. Кузьміна 14

Лікування остеоартриту: від рекомендацій до щоденної практики
В.М. Коваленко, Н.В. Григор'єва, Ф. Ранну 16-17

Остеоартрит: можливості впливу на гіперурикемію та порушення вуглеводного обміну
О.П. Борткевич 18-19

VII Національний конгрес ревматологів України
Д.Г. Рекалов, І.Ю. Головач, Л.В. Хіміон та ін. 20-21

Проблема доступності високоспеціалізованої медичної допомоги хворим на ревматоїдний артрит в Україні
О.Б. Яременко 22-23

Вибір НПЗП для пацієнта з остеоартритом: як обрати між ефективним знеболенням, безпекою та позитивним впливом на хрящову тканину? 24

КАРДІОЛОГІЯ

Хлорталідон і гідрохлортіазид: порівняння серцево-судинних результатів і безпеки при лікуванні артеріальної гіпертензії 3

Бета-адреноблокатори в період пандемії COVID-19: додаткові позитивні можливості
Н.М. Сидорова 29-30

Езетиміб і покращення кардіоваскулярних наслідків: сучасні докази та перспективи
A. Pradhan, M. Bhandari, R. Sethi 32-33

КОРОНАВІРУСНА ХВОРОБА 2019

COVID-19. Епідеміологія. Вакцинація. Імунореабілітація
А.Ю. Волянський 7

Потенціал трифлузалу в лікуванні COVID-19 і профілактиці постковідних судинних ускладнень 8

Широкий діапазон дії препарату Ангіноваг у лікуванні інфекційних захворювань
О.А. Голубовська 9

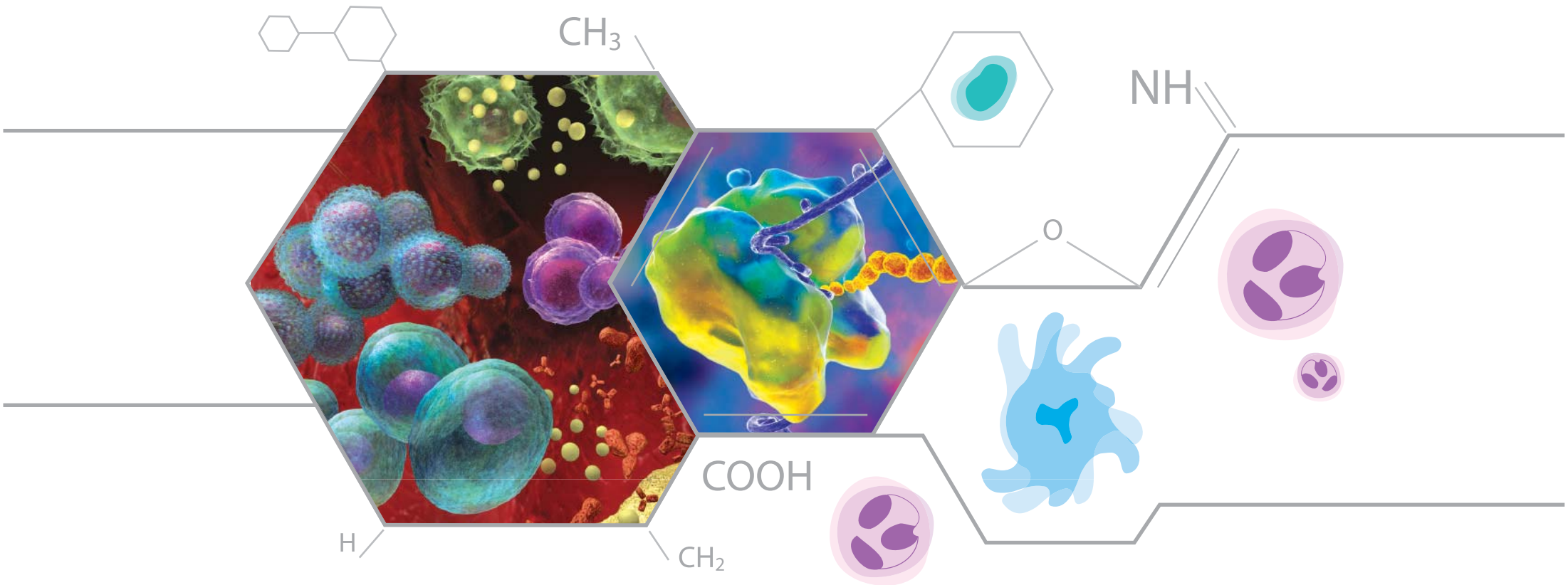
«Глісада»: патогенетично обґрунтована схема ведення пацієнтів з COVID-19 на амбулаторному етапі
М.М. Островський, Л.І. Конопкіна, К.Ю. Гашинова 37-40

Негоспітальна пневмонія: диференційна діагностика в період пандемії COVID-19
Я.О. Дзюблик 41

Інгібіція протеолізу як напрям профілактики та терапії гострої респіраторної вірусної інфекції
М.В. Хайтович 42-43

ГРОПРИНОЗИН®

Інозин пранобекс, 500 мг



РЕАЛЬНА ДОПОМОГА ІМУННІЙ СИСТЕМІ

Коротка інструкція для медичного застосування препаратів ГРОПРИНОЗИН®, ГРОПРИНОЗИН® РІХТЕР

Склад. *Таблетки: діюча речовина:* інозин пранобекс; 1 таблетка містить 500 мг інозину пранобексу; *допоміжні речовини:* крохмаль картопляний, повідон, магнію стеарат. *Сироп: діюча речовина:* інозин пранобекс; 5 мл сиропу містять 250 мг інозину пранобексу; *допоміжні речовини:* метилпарагідроксибензоат (Е 218), пропілпара- гідроксибензоат (Е 216), сахароза, натрію гідроксид (Е 524), кислоти лимонної моногідрат (Е 330), вода очищена. **Лікарська форма.** Таблетки. Сироп. **Фармакотерапевтична група.** Противірусні препарати для системного застосування. Код АТС J05A X05. **Показання.** Вірусні респіраторні інфекції; вірусні інфекції, спричинені вірусом простого герпесу типу 1 і 2, вірусом вітряної віспи, цитомегаловірусом, вірусом Епштейна — Барр, вірусом кору, вірусом паротиту, в тому числі у хворих з іму- нодефіцитними станами. У складі комплексної терапії: папіломавірусні інфекції шкіри та слизових оболонок: гострокінцеві кондиломи, папіломавірусна інфекція вульви, вагіни та шийки матки; гострий вірусний енцефаліт; вірусні гепатити; підгострий склерозивний паненцефаліт. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату; подагра; гіперурикемія. **Спосіб застосування та дози.** Препарат застосовувати перорально. Добова доза залежить від маси тіла, перебігу та тяжкості хвороби, стану хворого. *Таблетки: дорослі та діти віком від 12 років:* 50 мг/кг маси тіла (зазвичай 6-8 таблеток, розподілених на 3-4 прийоми), максимальна добова доза — 4 г. *Діти віком від 1 до 12 років:* 50 мг/кг маси тіла (зазвичай 1 таблетка на 10 кг маси тіла для дитини з масою тіла 10-20 кг, при масі тіла більше 20 кг призначати дозу, як для дорослих) за 3-4 прийоми на добу, максимальна добова доза — 4 г. Для полегшення прийому таблетку можна розтовкти та/або розчинити у невеликій кількості води безпосередньо перед застосуванням. *Сироп: дорослі, включаючи пацієнтів літнього віку:* рекомендована добова доза становить 50 мг/кг маси тіла (1 мл/кг), зазвичай 3 г/добу (20 мл сиропу 3-4 рази на добу). Максимальна добова доза для дорослих — 80 мл сиропу. *Діти віком від 1 року:* рекомендована добова доза становить 50 мг/кг маси тіла (1 мл/кг), рівномірно розподілена на 3-4 прийоми. Дозовий режим розраховується, виходячи з маси тіла пацієнта: 10-14 кг — 3 х 5 мл; 15-20 кг — 3 х 5-7,5 мл; 21-30 кг — 3 х 7,5-10 мл; 31-40 кг — 3 х 10-15 мл; 41-50 кг — 3 х 15-17,5 мл. **Упаковка.** *Таблетки:* по 10 таблеток у блістері; по 2 (10 х 2) або по 5 (10 х 5) блістерів у картонній упаковці. Сироп: по 150 мл сиропу у флаконі; 1 флакон у картонній упаковці в комплекті з пристроєм для дозування з мірною шкалою від 0,5 мл до 5 мл. **Категорія відпуску.** За рецептом. *Таблетки.* Інструкцію затверджено/зміни внесено Наказом МОЗ України № 798 від 14.07.2017. Р. п. МОЗ України: № UA/6286/01/01. *Сироп.* Інструкцію затверджено/зміни внесено Наказом МОЗ України № 1246 від 11.10.2017. Р. п. МОЗ України: № UA/16348/01/01.

Інформаційне повідомлення. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Застосовується за призначенням лікаря. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з лобною інструкцією.

GEDEON RICHTER

Представництво «Ріхтер Гедеон Нрт.» в Україні:
01054, м. Київ, вул. Тургенєвська, 17-Б.
Тел.: (044) 389-39-50 (-51), факс: (044) 389-39-52.
E-mail: ukraine@richter.kiev.ua | www.richter.com.ua

ПЕРЕДПЛАТА НА 2022 РІК!

Здоров'я України ©®
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Оформити передплату на наші видання Ви можете

- через редакцію, написавши листа на адресу podpiska@health-ua.com або за телефоном (044) 364-40-28
- через онлайн-сервіс передплати на сайті «Укрпошти» **https://peredplata.ukrposhta.ua**
- в будь-якому поштовому відділенні зв'язку України за каталогом «Укрпошти» в розділі «Охорона здоров'я. Медицина»
- через регіональні передплатні агентства

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 – 201,19 грн
- на 3 місяці – 601,07 грн
- на 6 місяців – 1196,14 грн
- на 12 місяців – 2387,28 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:
ТОВ «РЕКЛАМНЕ АГЕНТСТВО «Здоров'я України»
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35. e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 39530644, 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 – 497,60 грн, на півріччя – 251,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»
Передплатний індекс – **37635**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 497,60 грн, на півріччя – 251,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»
Передплатний індекс – **37634**
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 733,90 грн, на півріччя – 369,95 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»
Передплатний індекс – **37638**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 500,16 грн, на півріччя –252,58 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 – 497,60 грн, на півріччя – 251,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»
Передплатний індекс – **37639**
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 739,00 грн, на півріччя – 372,50 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»
Передплатний індекс – **37633**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 501,00 грн, на півріччя – 253,00 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, ринолаpингологія»
Передплатний індекс – **37631**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 497,60 грн, на півріччя – 251,30 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 – 497,60 грн, на півріччя – 251,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»
Передплатний індекс – **86683**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 495,88 грн, на півріччя – 250,44 грн

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

www.health-ua.com

Архів номерів «Медичної газети «Здоров'я України» з 2003 року

ЗМІСТ

ГЕПАТОЛОГІЯ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Можливості лікування гострої неінвазивної діареї: одночасна регідратація та профілактика антибіотик-асоційованої діареї
Т.Л. Можина 46

Поєднання цинку та пробіотиків – оптимальна терапія різних видів діареї
І.І. Князькова 48-49

Гепа-Мерц при хворобах печінки і печінковій енцефалопатії 53-54

Трансплантація фекальної мікробіоти: ефективність процедури в пацієнтів із метаболічно-асоційованими захворюваннями
О.Є. Гріднєв 55

Еліміналь гель: нова парадигма дезінтоксикаційної терапії при зниженні маси тіла
О.М. Радченко 57

Ураження шлунково-кишкового тракту в разі прийому НПЗП: оптимізація профілактики та лікування
І.М. Скрипник 64-65

Чи можлива модифікація прогнозу в пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки?
В.А. Потабашній, В.І. Фесенко 69

Маршрутизація пацієнтів із COVID-19 та проявами з боку шлунково-кишкового тракту
І.С. Борисова 70-71

Екзокринна недостатність підшлункової залози при цукровому діабеті
О.В. Швець 73

Пантопразол як ІПП вибору з точки зору фармакоекономіки та персоналізованої медицини 74-75

Гостра інфекційна діарея: ведення пацієнтів в умовах загальної практики 76

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Коморбідність у клініці внутрішньої медицини
В.О. Мойсеєнко, О.Ю. Губська, Т.Г. Кравченко та ін. 50-51

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

Енісамію йодид: результати 15 років закордонних і вітчизняних досліджень 34-35

УРОЛОГІЯ

Лікування гострих неускладнених інфекцій сечовивідних шляхів: позиція фосфоміцину 44

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

Гострий риносинусит із позиції EPOS 2020
С.М. Пухлік 6

Коморбідна патологія та її роль у клінічному перебігу подагри

28-30 жовтня відбувся Національний конгрес ревматологів України, під час якого було висвітлено різноманітні аспекти діагностики та новинки в галузі лікування ревматологічних захворювань. Доповідь на тему «Коморбідна патологія та її роль у клінічному перебігу подагри» представила професор кафедри терапії, кардіології та сімейної медицини ФПО Дніпровського державного медичного університету, доктор медичних наук Ганна Петрівна Кузьміна.

Г.П. Кузьміна

Вважають, що найпоширенішою формою запального артриту на сьогодні є подагричний. Згідно зі статистичними даними, в Європі його частота становить 0,9-2,5%, а в США – 3,9%.

Рекомендації Європейської протиревматичної ліги (EULAR, 2018) окреслили діагностичну цінність клінічних алгоритмів і способів візуалізації, як-от виявлення кристалів сечової кислоти в синовіальній рідині, ультразвукове дослідження та двоенергетична комп'ютерна томографія.

Ключовим у настанові є розширення показань для початку уратознижувальної терапії (УЗТ) у пацієнтів із подагрою. Велике значення надається призначенню алопуринолу як засобу першої лінії для всіх пацієнтів, яким необхідна УЗТ, включаючи осіб із хронічною хворобою нирок (ХХН). Окрім того, розширено рекомендації стосовно того, кому потрібно визначати HLA-B*5801 до початку застосування алопуринолу.

В настанові рекомендовано застосовувати цільову стратегію з УЗТ для всіх пацієнтів із подагрою, ґрунтуючись на даних останніх клінічних випробувань. Стратегія ведення передбачає початок прийому уратознижувального препарату в низькій дозі та подальше її підвищення з метою досягнення й підтримки рівня уратів у сироватці <6 мг/дл для оптимізації результатів лікування на відміну від стратегії фіксованих доз.

Автори пояснюють, що такий алгоритм сприяє зниженню ризику розвитку побічних ефектів, пов'язаних із лікуванням, як-от гіперчутливість і ймовірність загострень.

Серед інших змін у рекомендаціях EULAR такі:

• показання для початку УЗТ були розширені, тому пацієнтів із нечастими або першими загостреннями подагри можна розглядати, якщо вони також мають помірну чи тяжку ХХН (стадія >3), виражену гіперурикемію (урати сироватки >9 мг/дл) або камені в нирках;

• умовна рекомендація не починати УЗТ пацієнтам без супутніх захворювань, у яких уперше виникло загострення подагри;

• наполеглива рекомендація застосовувати протизапальні профілактичні засоби, як-от колхіцин, нестероїдні протизапальні препарати або преднізолон, протягом щонайменше 3-6 міс (не менш як 3 міс у разі початку УЗТ) з постійною оцінкою й подовжувати профілактику за потреби, якщо в пацієнта повторно виникають загострення.

За результатами досліджень, проведених у Великій Британії (2020), найпоширенішими коморбідними патологіями при подагрі були артеріальна гіпертензія – АГ (57%), гіперхолестеринемія (28%), цукровий діабет – ЦД (12%), ішемічна хвороба серця (14%), хронічна серцева недостатність (1%), ХХН стадії 3b або вище (4%).

Нині можна чітко стверджувати, що подагра є незалежним фактором ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ), як-от ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, інсульт, АГ; метаболічного синдрому (МС), оскільки спричиняє розвиток ЦД 2 типу та пов'язана з усіма компонентами МС; захворювань нирок, адже відіграє безпосередню роль у початку та прогресуванні ХХН. У пацієнтів із ХХН середнього й тяжкого ступенів поширеність подагри зростає в 10 разів.

Важливим моментом є наявність нових асоціацій подагри з іншими супутніми захворюваннями (анемією, фібриляцією передсердь, обструктивним апное уві сні, остеопорозом, венозною тромбоемболією й еректильною дисфункцією).

Доречним буде згадати дослідження, яке описує схему чутливості різних наборів шкали генетичного ризику коморбідної патології та різних локусів сечової кислоти. Саме за результатами такого аналізу виділено неплейотропні та плейотропні локуси уратів. Неплейотропні локуси уратів сироватки крові (т. зв. транспортери уратів) асоціюються з подагрою, але не з коморбідною патологією серцево-судинної системи. Плейотропні локуси асоціюються як із подагрою, так і з АГ, гіперхолестеринемією тощо. Існує теорія, що плейотропні ефекти локусів уратів сироватки крові пояснюють зв'язок між подагрою та коморбідною патологією незалежно від рівня сечової кислоти крові.

На основі даних зазначеного дослідження проаналізовано коморбідні захворювання, асоційовані з подагрою. Було встановлено п'ять основних кластерів, які описано в таблиці 1.

Таблиця 1. **Захворювання, асоційовані з подагрою**

C1	Декілька коморбідних захворювань
C2	ХХН / дисфункція нирок
C3	ССЗ і спосіб життя
C4	Ожиріння та дисліпідемія
C5	ЦД й АГ

Показано, що подагра вдвічі частіше розвивається в осіб з анемічним синдромом. Окрім того, анемія була пов'язана з 1,7-разовим збільшенням ризику розвитку подагри після корегування клінічних факторів ризику, а також перебігу анемії та подагри. У багатофакторному логістичному регресійному аналізі, який вивчав зв'язок між анемією та гіперурикемією, анемія була пов'язана з дворазовим збільшенням ризику гіперурикемії у хворих на ХХН. Істотний зв'язок між анемією та гіперурикемією (навіть після корегування швидкості клубочкової фільтрації) свідчить про те, що між цими двома станами існує прямий зв'язок. Анемія збільшує ризик розвитку гіперурикемії в людей віком >65 років, хворих на ЦД й АГ.

Важливим є визначення ризику розвитку ССЗ у досліджуваних груп хворих за шкалами SCORE, SCOREBMI, PROCAM (табл. 2). Згідно зі шкалою PROCAM, встановлено прямий зв'язок ризику з віком дебюту (rs=0,32; p<0,05) і тривалістю подагри (rs=0,43; p<0,05).

Таблиця 2. **Ризик розвитку ССЗ, визначений за шкалами SCORE, SCOREBMI, PROCAM**

Шкала	Ступінь ризику	Основна група (n=72)	Група порівняння (n=50)	Контрольна група (n=20)
SCORE, n (%)	Низький	18 (25,0)	24 (48,0)	1 (5,0)
	Помірний	13 (18,1)	15 (30,0)	13 (65,0)
	Високий	31 (43,1)	8 (16,0)	3 (15,0)
	Дуже високий	10 (13,9)	3 (6,0)	0 (0,0)
SCOREBMI, n (%)	Низький	11 (15,3)	18 (36,0)	7 (35,0)
	Помірний	16 (22,2)	6 (12,0)	6 (30,0)
	Високий	25 (34,7)	14 (28,0)	2 (10,0)
	Дуже високий	16 (22,2)	10 (20,0)	4 (20,0)
PROCAM, n (%)	Низький	36 (50,0)	37 (74,0)	15 (75,0)
	Помірний	26 (36,1)	8 (16,0)	4 (20,0)
	Високий	10 (13,9)	5 (42,0)	1 (5,0)

Асоціація між концентрацією феритину й сироватковим рівнем сечової кислоти при подагрі свідчить про те, що залізо може відігравати важливу роль у патогенезі захворювання. Зростання рівня феритину в міжнападному періоді подагри свідчить про ризик розвитку загострення подагричного артриту, тобто накопичення заліза в тофусах.

Фактори, які впливають на прихильність пацієнтів до довготривалої УЗТ, можна розподілити на дві групи: GP-фактори та пов'язані безпосередньо з пацієнтом. До GP-факторів належать розуміння стану та підходу до лікування; регулярний моніторинг; постійний діалог із пацієнтом; низька / висока ймовірність старту/продовження тривалої УЗТ; сприйняття подагри як гострого, персистентного та хронічного процесу; ідея допустимої кількості загострень; загальне зберігання медикаментів; бажання самостійного управління; зміна симптомів (частоти, тяжкості, впливу).

Натомість факторами, пов'язаними з пацієнтом, вважаються надто велика розбіжність між клінічною практикою та потенційними можливостями щодо лікування подагри. Згідно із проведеним дослідженням, 30% пацієнтів отримують УЗТ, а 40% – підтримувальну УЗТ.

Нині стало можливим впливати на такі фактори ризику подагри, як пуриновий катаболізм, туморлітичний синдром, харчування (вживання свинини, телятини, морепродуктів, напоїв із фруктозою, пива, дистильованого спирту), чоловіча стать, вік, ожиріння, анемія, походження, генетичні особливості, кліренс нирок (зниження за допомогою ацетилсаліцилової кислоти, циклоспорину), захворювання нирок.

Глобальною проблемою охорони здоров'я стала коронавірусна хвороба (COVID-19). Нестача знань про вірус пояснює значну кількість пропозицій щодо потенційних мішеней для застосування того або іншого препарату. Представлено п'ять клінічних випадків впливу біополімерів у ділянці сідниць у пацієнтів, у яких розвинувся ятрогенний алогеноз. Хворі мали неспецифічні симптоми (головний біль, кашель без задишки й артралгії) з позитивним результатом тесту на SARS-CoV-2 та лікувалися колхіцином. Їхні близькі контакти мали симптоми від легких до тяжких; троє з них померли.

ВИСНОВКИ

Поширеність подагри, АГ, МС неухильно зростає, причому з однаковою швидкістю. Новим незалежним предиктором виникнення подагри є анемічний стан, який поряд з ожирінням і ЦД належить до факторів серцево-судинного ризику. Коморбідна патологія пов'язана зі спалахами подагри. Перебіг подагри в пацієнтів із МС відрізняється більшою кількістю уражених суглобів за весь час хвороби, частотою та тривалістю загострень на рік. Ба більше, рецидив загострення у 80% пацієнтів із подагрою відбувається протягом року після першого нападу. Лише третина пацієнтів досягає цільового рівня сечової кислоти протягом 12 міс.

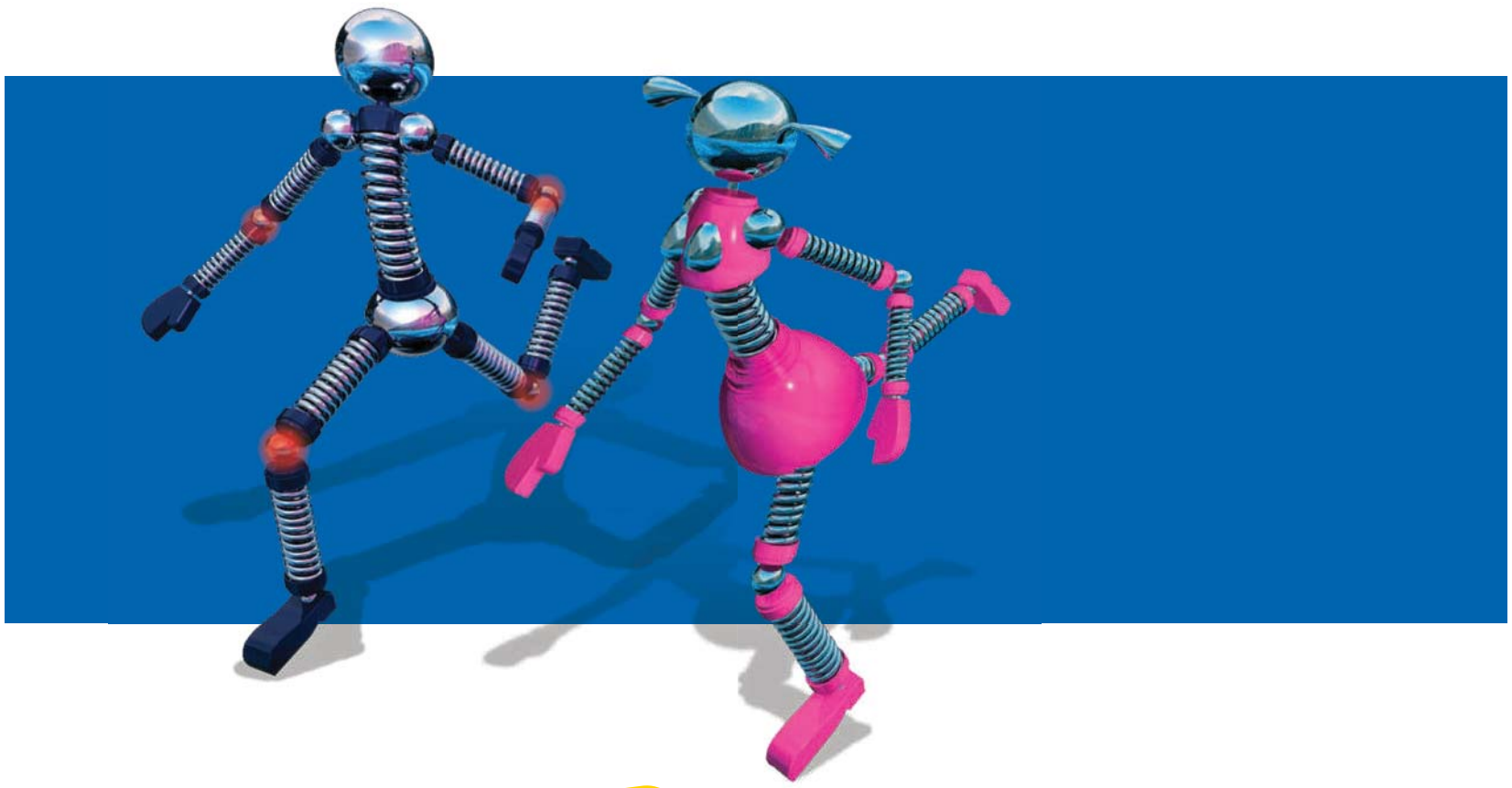
Отже, супутні захворювання, визначені як важливі змішані фактори серцево-судинного ризику, знижують якість життя пацієнтів із подагрою. Пацієнти з подагрою, котрі отримували УЗТ, мали менший ризик ССЗ та смерті від усіх причин порівняно з тими, хто не отримував УЗТ.

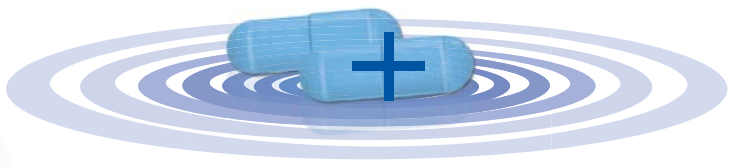
Підготувала ***Ольга Забродська***

СТРУКТУМ 500мг

хондроїтин сульфат натрію

Єдиний оригінальний
хондроїтин сульфат-4 і -6 в Україні





2 капсули на добу

СТРУКТУМ® ***Склад:*** діюча речовина: хондроїтин сульфат натрію; 1 капсула містить хондроїтину сульфату натрію 500 мг. ***Фармакологічні властивості.*** Хондроїтин сульфат – важливий компонент кісток і хрящової тканини суглобів, який сприяє підтриманню цілісності матриксу хряща завдяки. ***Показання.*** Допоміжна терапія при дегенеративних захворюваннях суглобів і хребта (остеоартроз, міжхребцевий остеохондроз). ***Протипоказання.*** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу. ***Особливості застосування.*** Немає. ***Побічні реакції.*** З боку нервової системи.Часто: запаморочення. З боку шлунково-кишкового тракту. Часто: діарея, біль у животі, нудота. Рідко: блювання. З боку шкіри і підшкірних тканин. Нечасто: кропив'янка, свербіж, висипання. Рідко: ангіоневротичний набряк, еритема. Загальні розлади. Нечасто: набряк обличчя. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник.** П'єр Фабр Медикамент Продакшн. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Виробнича дільниця Прожіфарм, вул. Лісе, 45500 Жієн, Франція.

Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування. РП №UA/7504/01/01 від 29.11.2017 р. Зміни внесено 02.01.2019. №6.

Інформація про лікарський засіб для використання в професійній діяльності медичними і фармацевтичними працівниками.

Pierre Fabre Médicament

EUROMEDEX

Представництво «Євромедекс Франс», м. Київ, вул. Грушевського, 28/2, НП 43,
тел./факс: (044) 359 0 356
відділ фармаконагляду: тел./факс 38 044 359 09 56
pharmacovigilance_ub@euromedex.com

Лікування остеоартриту: від рекомендацій до щоденної практики

В.М. Коваленко

Н.В. Григор'єва

Ф. Ранну

Під час VIII Національного конгресу ревматологів України з міжнародною участю, що відбувся 26-29 жовтня 2021 року в Києві, було проведено міжнародний симпозіум, присвячений актуальним проблемам ведення пацієнтів з остеоартритом (ОА). Модератори заходу – провідні вітчизняні фахівці в галузі ревматології – директор ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), керівник відділу некоронарних хвороб серця та ревматології, завідувач кафедри терапії та ревматології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), академік НАМН України, доктор медичних наук, професор Володимир Миколайович Коваленко і президент Української асоціації остеопорозу, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова» НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Наталія Вікторівна Григор'єва.
Лікарі, котрі брали участь у симпозіумі, отримали унікальну нагоду з перших вуст дізнатися про сучасні тенденції діагностики та фармакотерапії ОА в Європі від відомого міжнародного експерта в галузі ревматології, співавтора рекомендацій Європейського товариства із клінічних та економічних аспектів остеопорозу, ОА і захворювань опорно-рухового апарату (ESCEO), професора Інституту ревматології Паризького університету Франсуа Ранну (Francois Rannou). Пропонуємо до уваги читачів стислий огляд його доповіді.

– Згідно з нещодавніми популяційними дослідженнями у Франції, в яких я брав особисту участь, саме патологія кістково-м'язової системи посідає провідне місце в структурі причин інвалідизації людей віком >40 років. Звісно, це може здаватися не такою тяжкою патологією, як, наприклад, серцево-судинні та цереброваскулярні захворювання і злоякісні новоутворення, проте саме патологія кістково-м'язової системи посідає перше місце в структурі причин інвалідизації. Загалом у Франції які групи патологій призводять до інвалідизації частіше в контексті кістково-м'язової системи? ОА становить приблизно 50%, біль у спині – 20%, біль у шиї – 10%, запальні артрити й остеопороз – по 8% і деформації хребців – 8%. Якщо будемо вважати, що біль у спині – це також ОА, то більшість інвалідизацій виникають саме внаслідок ОА. При цьому поширеність ОА в популяції цілком природно зростає з віком (Palazzo C. et al., 2014).

Хоча ОА й не становить безпосередньої загрози для життя, проте сильно погіршує якість життя пацієнта; до того ж лікування ОА є надзвичайно дорогим: згідно з оцінками, у Франції на лікування пацієнтів з ОА щороку система охорони здоров'я витрачає ≈3,5 млрд євро (Bertin P. et al., 2014); ≈80% цих витрат безпосередньо пов'язані з виконанням повної заміни колінного чи кульшового суглоба. У порівнянні з майже 4 млрд євро на хірургічне лікування ОА, фармакологічне лікування майже нічого не коштує. З огляду на те, що що в нас старіє популяція і ми маємо «епідемію» ожиріння, кількість оперативних втручань з повного ендопротезування суглобів зростатиме вкрай стрімкими темпами: прогнозується, що вже до 2030 р. кількість операцій із заміни колінного суглоба зросте на 673%, кульшового – на 174% (Kurtz J.B., 2007).

Стратегії лікування при ОА базуються на модифікації факторів, залучених до патогенезу цього захворювання. І якщо на старіння і вік, генетичні фактори ми не можемо вплинути, то є інші, що піддаються впливу і модифікації. Їх три: зменшення механічного навантаження на суглоб, вплив на запалення і метаболізм, а також зниження маси тіла за наявності надмірної ваги чи ожиріння. Основні терапевтичні заходи мають спрямовуватися саме на ці 3 фактори; це означає, що в комплексному лікуванні слід використовувати як нефармакологічні, так і фармакологічні підходи.

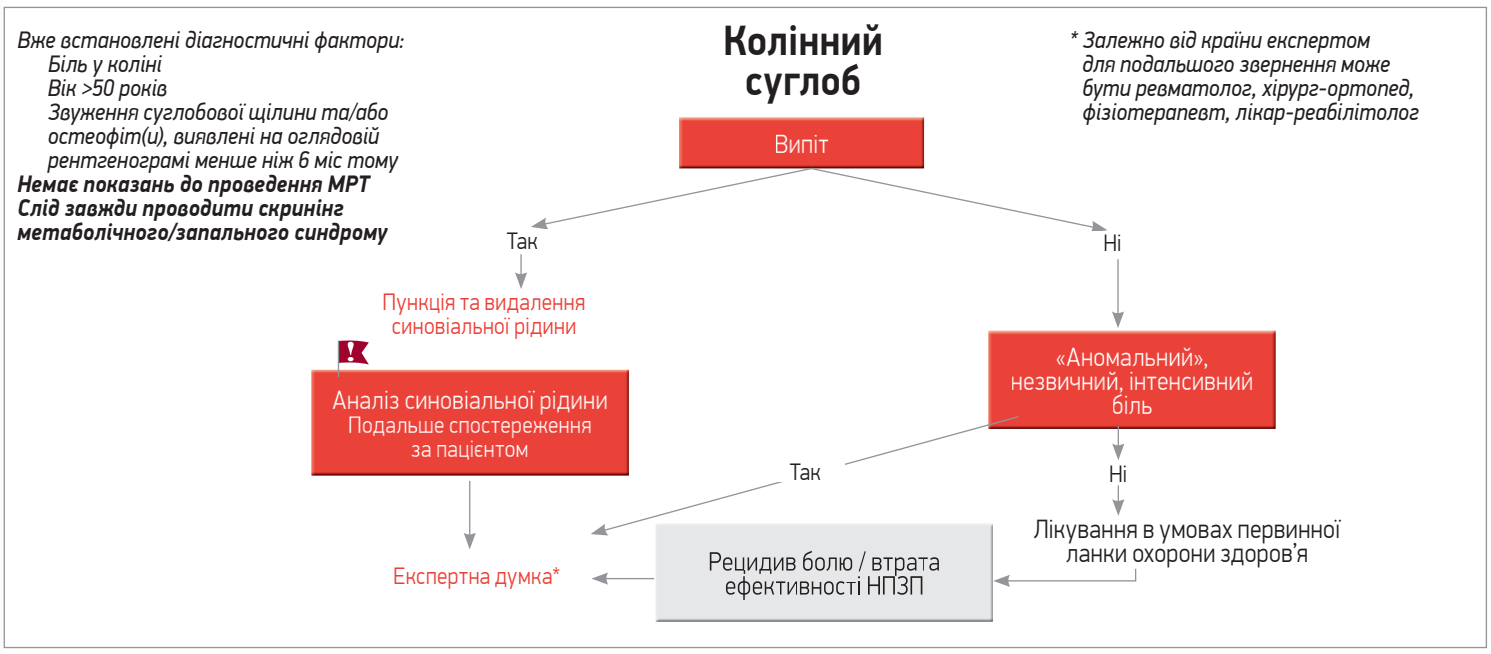


Рис. 1. Рекомендації щодо діагностичного обстеження пацієнта зі скаргами на біль у коліні в умовах первинної ланки надання медичної допомоги (Martel-Pelletier J. et al., 2019)

Примітки: «аномальний» – біль, інтенсивність або тривалість якого є незвичайною для ОА колінного суглоба, а саме: > 7 балів за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) або тривалість >10 днів; скринінг метаболічного/запального синдрому: аналіз рівня глюкози крові натще, ліпідограма, оцінка індексу маси тіла, оцінка наявності артеріальної гіпертензії. Ситуації, які потребують термінового отримання експертної думки, позначені червоним.

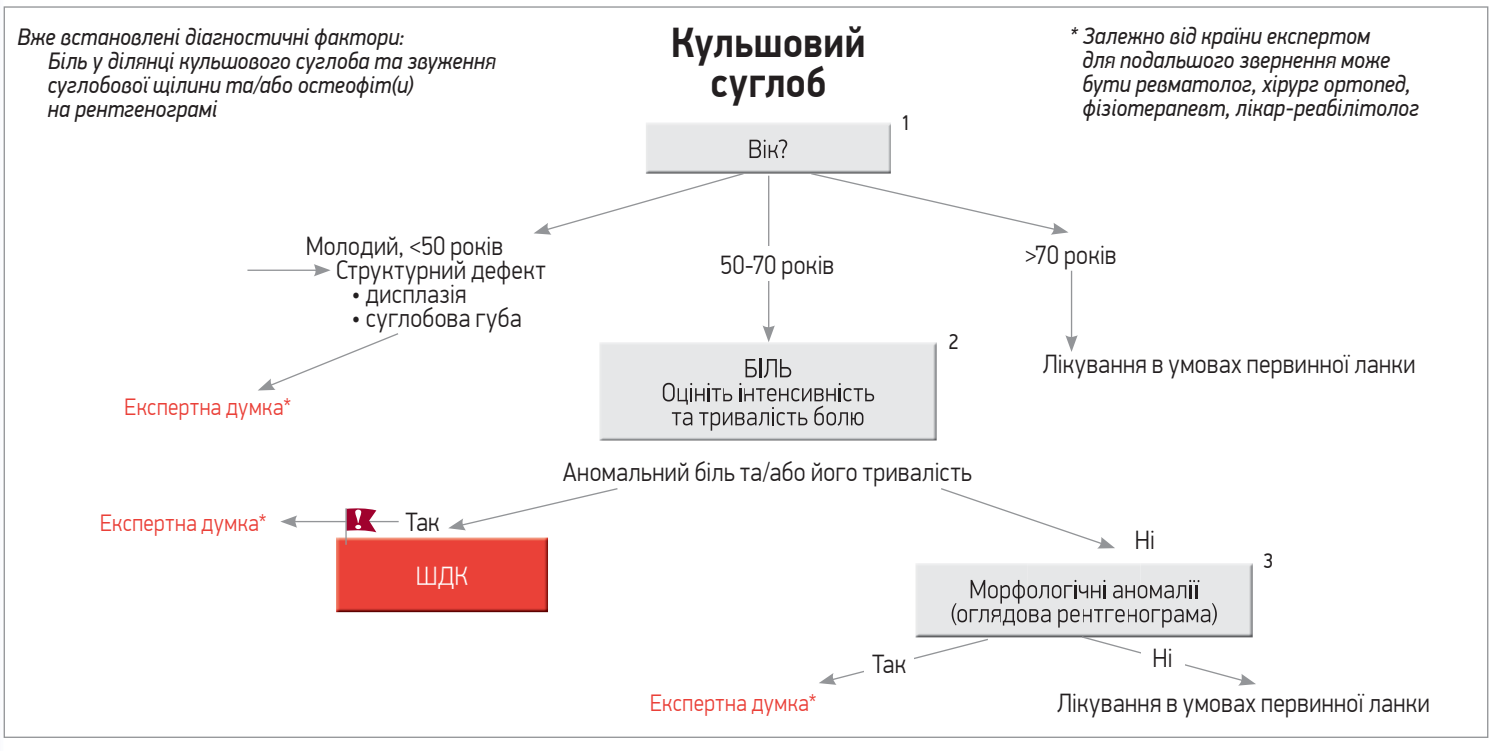


Рис. 2. Рекомендації щодо діагностичного обстеження пацієнта зі скаргами на біль у кульшовому суглобі в умовах первинної ланки надання медичної допомоги (Martel-Pelletier J. et al., 2019)

Примітки: «аномальний» – біль, інтенсивність або тривалість якого є незвичайною для ОА кульшового суглоба; оцінка вираженості болю за ВАШ >7 балів або тривалість болю >10 днів. Швидкий деструктивний коксартроз (ШДК) або мікроперелом субхондральної кістки, що зумовлює нічний біль та кульгання, за наявності якого єдиним ефективним лікуванням є розвантаження кінцівки від маси тіла. Аномалії суглобової губи: біль у суглобах, який іноді з'являється без рентгенологічних або ультразвукових відхилень (найчастіше в молодих та/або спортивних пацієнтів), що потребує консультації спеціаліста. Ситуації, які потребують термінового отримання експертної думки, позначені червоним.

> ! У реальній клінічній практиці 95% пацієнтів з ОА лікують сімейні лікарі, а не ревматологи чи ортопеди.

Для допомоги спеціалістам первинної ланки у 2019 р. надруковано Міжнародний консенсус експертів з новим алгоритмом діагностики ОА на етапі надання первинної медичної допомоги (Martel-Pelletier J. et al., 2019), яким ми користуємося.

Отже, якщо ми говоримо про ОА колінного суглоба, основна мета лікаря первинної ланки – визначити, в яких випадках та коли саме пацієнту необхідно звернутися до лікаря-експерта щодо проблеми ОА (рис. 1). Якщо в хворого віком >50 років спостерігаються біль у колінному суглобі, звуження суглобової щілини та/або остеофіти на рентгенограмі, виявлені менше ніж 6 міс тому, йому не варто робити МРТ. Слід провести скринінгову оцінку наявності метаболічного синдрому. Якщо в такого пацієнта вперше був виявлений випіт у суглобі, йому необхідно провести діагностичну пункцію з метою видалення синовіальної рідини та її аналізу, а також потрібно скерувати хворого до профільного спеціаліста (ревматолога, хірурга-ортопеда тощо) для отримання експертного висновку. Це також слід зробити, якщо випоту в колінному суглобі немає, проте спостерігається «аномальний», незвичайний та інтенсивний біль у суглобі. Якщо випоту та «аномального» болю немає, веденням пацієнта й надалі повинен займатися лікар первинної ланки.

У разі ураження кульшового суглоба та болю в ньому ключове значення матиме не наявність випоту в порожнині цього суглоба, а вік пацієнта (рис. 2). Якщо пацієнт має вік >70 років, у нього з високою імовірністю наявний ОА кульшових суглобів; його веденням має займатися лікар первинної ланки охорони здоров'я. Якщо хворому зі скаргами на біль у кульшовому суглобі <50 років, необхідна експертна думка, адже в цьому разі потрібне обстеження, спрямоване на виявлення можливої дисплазії чи проблем із суглобовою губою кульшового суглоба. В пацієнтів віком 50-70 років потрібно оцінити тривалість та інтенсивність болю: якщо біль не є «аномальним» і на рентгенограмі відсутні морфологічні зміни, хворого може амбулаторно лікувати сімейний лікар. У випадку «аномального», інтенсивного та тривалого болю або наявності морфологічних змін на рентгенограмі пацієнта необхідно одразу скерувати на консультацію до фахівця, котрий спеціалізується на веденні ОА.

Схожий алгоритм прийняття рішень застосовуємо і при скаргах на біль у суглобах кистей рук – ключовим критерієм за подальшого обстеження таких пацієнтів також є вік (рис. 3). Якщо хворий віком <50 років скаржиться на біль або скутість у пальцях чи суглобах рук, йому потрібна консультація профільного фахівця; також її потребують пацієнти віком >50 років, у яких спостерігаються набряк суглобів, ізольоване ураження п'ястково-фалангових суглобів, псоріаз, ураження декількох суглобів і персистуючий больовий синдром.

> ! Фармакотерапія ОА насамперед має ґрунтуватися на балансі її ефективності та профілю безпеки.

В останніх рекомендаціях ACR, OARSI, ESCEO, французьких рекомендаціях приділяється ключова роль безпеці, особливо в пацієнтів із супутньою

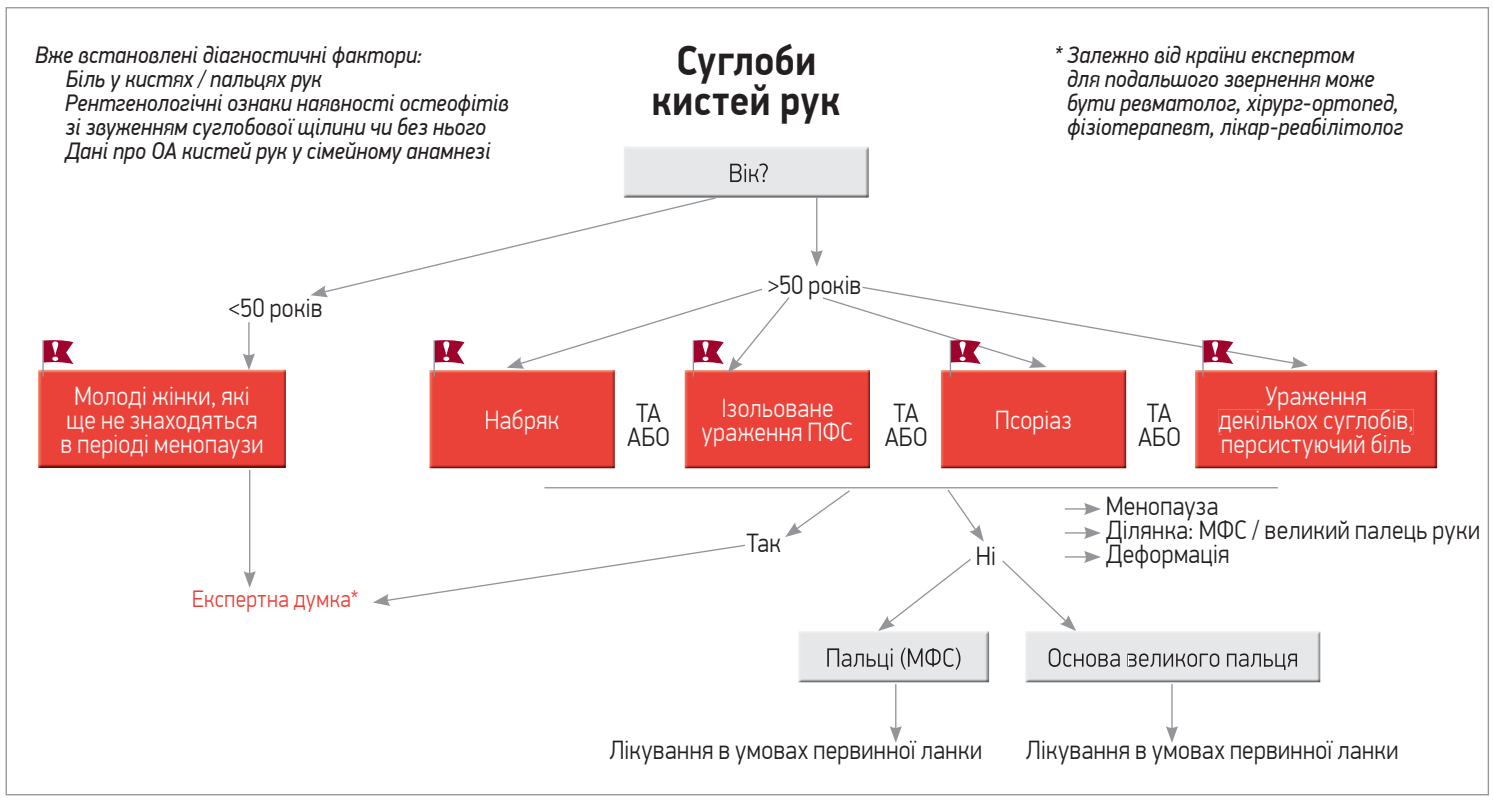


Рис. 3. Рекомендації щодо діагностичного обстеження пацієнта зі скаргами на біль у суглобах кистей рук в умовах первинної ланки надання медичної допомоги (Martel-Pelletier J. et al., 2019)

Примітки: міжфалангові суглоби (МФС); п'ястково-фалангові суглоби (ПФС). Ситуації, які потребують термінового отримання експертної думки, позначені червоним шрифтом.

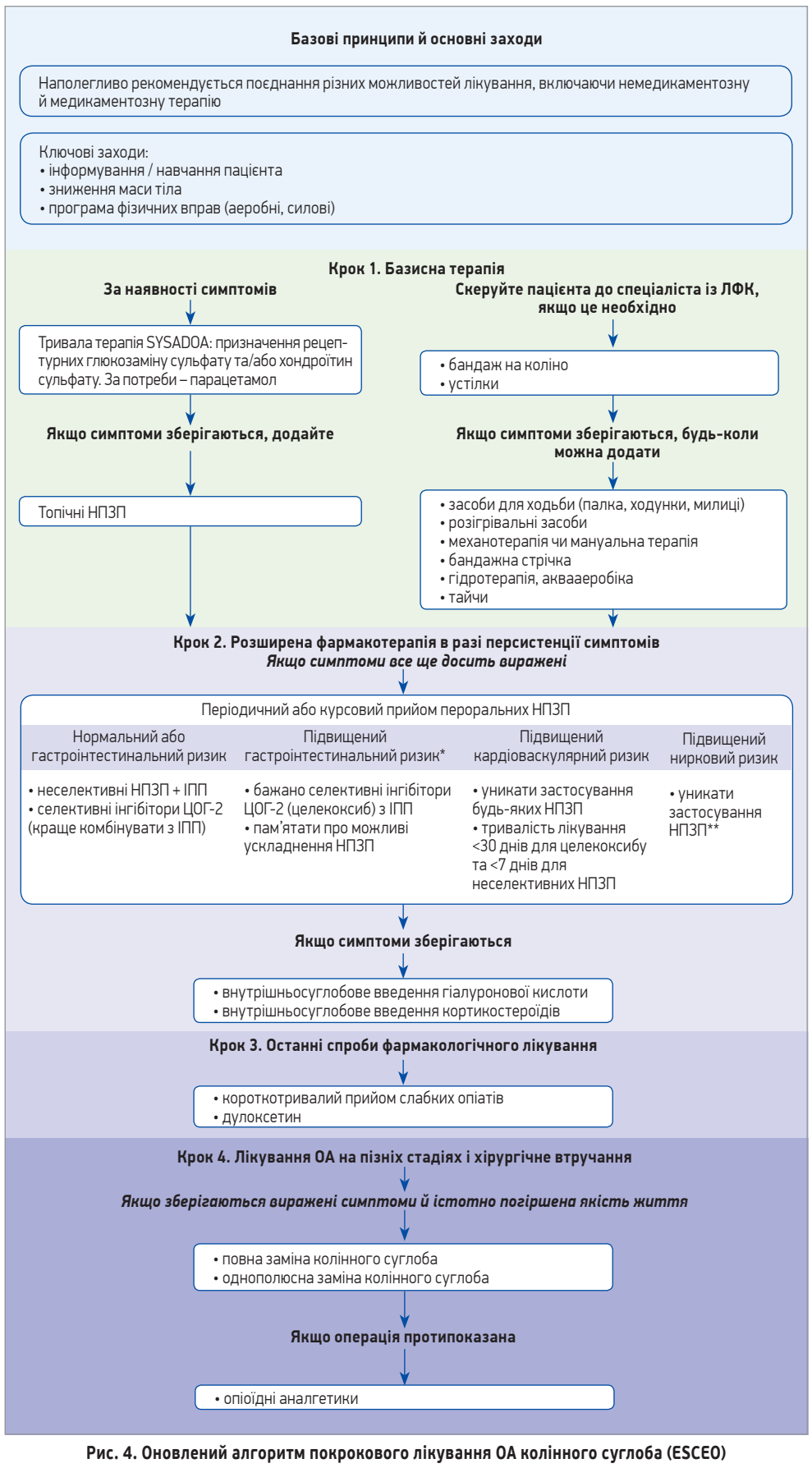


Рис. 4. Оновлений алгоритм покрокового лікування ОА колінного суглоба (ESCEO)

патологією, тому що ми використовуємо лікарські засоби, які можуть призводити до проблем у пацієнтів із діабетом, гіпертензією, ССЗ. Тому аспект безпеки є важливим, особливо для пацієнтів із супутніми захворюваннями шлунково-кишкового тракту (ШКТ), серцево-судинними захворюваннями, цукровим діабетом тощо. Відомо, що застосування парацетамолу та нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) може зумовлювати розвиток таких небажаних явищ (НЯ), як перфорація слизової оболонки органів ШКТ, шлунково-кишкові кровотечі, порушення функції нирок. Окрім того, застосування класичних НПЗП і коксибів може призводити до серцево-судинних подій (зокрема, інфаркт міокарда). Тому потрібно обирати 3 типи терапії, які ефективні, але не мають небажаних ефектів: використання нефармакологічних методів лікування, місцевих лікарських засобів і симптоматичних повільно діючих лікарських засобів проти ОА (SYSADOA – зокрема, пероральний хондроїтин сульфат). Зазначені методи закономірно мають набагато вищий профіль безпеки та не спричиняють появи серйозних системних НЯ. Це слід обов'язково враховувати, розпочинаючи лікування пацієнтів з ОА.

> ! Оцінка балансу ефективності та профілю безпеки засобів терапії, а також наявних супутніх захворювань завжди має бути першим кроком у визначенні стратегії лікування пацієнтів з ОА як сімейними лікарями, так і лікарями вузьких спеціальностей.

Відомо, що ОА – це не та патологія, яка пов'язана зі смертністю чи тривалістю життя, тому ми можемо призначати лише те лікування, що має чудовий профіль безпеки. В оновленому алгоритмі ведення пацієнтів з ОА колінного суглоба, виданому ESCEO в 2019 р. (Bruyère O. et al.), основний акцент робиться саме на безпеці призначеного лікування. Цей алгоритм містить 4 базові кроки у веденні пацієнта з ОА (рис. 4).

> ! На першому кроці в цьому алгоритмі варто застосовувати тривалу терапію SYSADOA, як-то рецептурних лікарських засобів глюкозаміну сульфат та/або хондроїтин сульфат.

> ! Хочу зауважити, що у Франції дотримання офіційних рекомендацій є неймовірно важливим. Чому? Тому що пацієнти можуть попросити вас обґрунтувати, чому ви призначили або не призначили терапію згідно з офіційними рекомендаціями щодо лікування ОА.

Ми не використовуємо на першому кроці глюкозаміну сульфат, оскільки він у нас, у Франції, не зареєстрований. Додатково можна призначити парацетамол з метою зменшення вираженості болю в суглобі (проте це не обов'язково). Якщо симптоми зберігаються, до схеми лікування доцільно додати топічні НПЗП. Немедикаментозні заходи, що застосовуються на цьому етапі, здебільшого спрямовані на підтримку колінного суглоба.

На другому кроці за персистуючої або тяжкої симптоматики застосовують інтермітуючі/триваліші курси терапії пероральними НПЗП, призначення якої потребує ретельної оцінки ризику розвитку НЯ з боку ШКТ і серцево-судинної системи й обрання на її підставі конкретного препарату. Якщо немає бажаного результату, застосовують також інтраартикулярне введення кортикостероїдів та/або гіалуронової кислоти. На третьому кроці здійснюють останні спроби фармакотерапії, призначаючи слабкі опіоїди короткої дії та дулоксетин; утім, будьте обережними з опіоїдами – вони викликають залежність! Зрештою, на четвертому кроці виконують оперативне втручання з ендопротезування колінного суглоба.

Надруковані в 2019 р. (Kolasinski S.L. et al.) рекомендації Американської колегії ревматологів (ACR) з ведення пацієнтів з ОА колінного суглоба, кульшового суглоба та суглобів кистей рук не розрізняють тактику лікування залежно від фаху лікаря (лікар загальної практики чи вузький спеціаліст); в рекомендаціях зазначено, що в контексті фармакотерапії статус сильної рекомендації (незалежно від того, який саме суглоб уражений) наразі має призначення пероральних НПЗП. Призначення топічних НПЗП має статус сильної рекомендації при ОА колінного суглоба, умовної – за ОА суглобів кистей рук. Інтраартикулярне введення кортикостероїдів має статус сильної рекомендації у разі ОА колінного та кульшового суглобів, умовної – при ОА суглобів рук. Парацетамол, дулоксетин, трамадол, а також хондроїтин сульфат і топічний капсаїцин мають статус умовної рекомендації.

Також заслуговують на увагу видані в 2018 р. (Kloppenburg M. et al.) рекомендації Європейської антиревматичної ліги (EULAR) з ведення ОА суглобів рук, де надано оновлену інформацію щодо нефармакологічних і фармакологічних методів лікування. В контексті останніх рекомендацій може розглядатися призначення на обмежений період пероральних аналгетиків (зокрема, НПЗП) з метою полегшення симптомів (рівень доказів – 1a), а для полегшення болю та покращення функціонування – хондроїтин сульфат (рівень доказовості 1b, сила рекомендацій A).

***

По закінченні виступу професор Ф. Ранну відповів на запитання професора Н.В. Григор'євої.

? У рекомендаціях ESCEO є 4 кроки ведення пацієнтів з ОА. На чому ґрунтуються підходи до лікування на різних кроках – на наявності та тяжкості клінічних ознак і симптомів чи на стадії захворювання?

– Алгоритм ESCEO був розроблений для організації надання медичної допомоги, тобто шляху ведення пацієнтів з ОА, і рекомендації щодо застосування тих чи інших методів лікування на різних кроках враховують передусім тяжкість захворювання. Так, на першому кроці більшість пацієнтів мають легкі прояви ОА і спостерігаються лікарями первинної ланки охорони здоров'я. І практично всім таким хворим у складі комплексного лікування можуть бути призначені SYSADOA, зокрема пероральний хондроїтин сульфат у формі капсул (наприклад, Структум), на тривалий термін (3-6 міс).

? Як обирають фармакотерапію ОА (НПЗП, SYSADOA та ін.) у хронічній фазі захворювання та під час загострень?

– На обрання засобів фармакотерапії при ОА впливають такі фактори, як кількість залучених до патологічного процесу суглобів, вік пацієнта, супутня патологія, наявність у деяких лікарських засобів, зокрема в опіоїдів, потенційної здатності спричиняти залежність. У разі гострої симптоматики, в основі якої лежить запалення, призначають аналгетики й НПЗП – пероральні чи топічні, а також, за показаннями, інтраартикулярне введення кортикостероїдів. У схемі довгострокової фармакотерапії за наявності хронічної симптоматики, природа якої переважно є механічною, я рекомендую пацієнтам пероральний прийом хондроїтин сульфату та (за потреби) аналгетиків; також доцільним може бути інтраартикулярне введення гіалуронової кислоти.

? В Україні є багато різноманітних лікарських препаратів і дієтичних добавок, що містять глюкозамін, хондроїтин сульфат, інші SYSADOA. Яка Ваша думка щодо внутрішньом'язового шляху призначення цих засобів?

– Мені відомо, що деякі українські лікарі призначають внутрішньом'язові ін'єкції хондроїтин сульфату. Подібна практика також має місце в Румунії та Росії. Проте у Франції ми ніколи цього не робимо, а застосовуємо виключно пероральний хондроїтин сульфат в формі капсул. Щодо дієтичних добавок, то вони мають величезні проблеми з якістю, тому я призначаю хондроїтин сульфат, так само як і гіалуронову кислоту, тільки у вигляді лікарських препаратів. Як вже зазначалося, ОА – це не питання життя чи смерті, тому ми маємо бути впевненими у безпеці лікування наших пацієнтів.

Підготувала ***Вікторія Новікова***

Остеоартрит: можливості впливу на гіперурикемію та порушення вуглеводного обміну

О.П. Борткевич

Остеоартрит (ОА) розглядають як деструктивний процес суглобів, в основі якого лежить продукція цитокінів, що запускають каскад запальних реакцій. Поширеність цього захворювання значно вища в людей похилого віку з коморбідними метаболічними порушеннями, зокрема з ожирінням, гіперурикемією та цукровим діабетом (ЦД). Супутня патологія суттєво погіршує опорно-рухові функції організму та скорочує тривалість життя хворих на ОА. Цю проблему не оминули увагою на Національному конгресі ревматологів України, що відбувся 26-29 жовтня. На заході неодноразово зазначалося, що лікування має спрямовуватися не лише на пригнічення руйнування хрящової тканини, а й на відновлення порушеного обміну речовин. У такому разі ідеальним рішенням може бути застосування препарату Флекцерин (діацереїн виробництва АТ «Київський вітамінний завод»). Цей лікарський засіб проявляє протизапальну, знеболювальну та протикатаболічну дію на суглобовий хрящ. До того ж його перевагою є нормалізація вмісту глюкози та сечової кислоти в сироватці крові, що вкрай важливо для пацієнтів із супутніми ЦД та гіперурикемією.

Головний науковий співробітник відділу некоронарних хвороб серця та ревматології Національного наукового центру «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), доктор медичних наук, професор Олег Петрович Борткевич зауважив, що ОА – це захворювання всіх суглобових структур, яке характеризується їх запаленням, атрофією м'язів, ремоделюванням і склерозом кістки, руйнуванням хряща, пошкодженням меніска, гіпертрофією синовіальної оболонки, розвитком остеофітів і дисфункцією зв'язкового апарату. Крім того, цю патологію супроводжує велика кількість коморбідних станів.

Невід'ємним симптомом ОА є хронічний біль, який у Міжнародній класифікації хвороб 11-го перегляду виділено в окрему нозологічну одиницю та поділено на 6 градацій. Негативними чинниками, що зумовлюють його розвиток, є рівень урбанізації населення, малорухливий спосіб життя, нераціональне харчування та тривале психоемоційне напруження. У результаті сукупного впливу цих чинників поширеність болю набула загрозливих масштабів пандемії. Хронічний біль, на відміну від гострого, який виконує фізіологічну функцію, є патологічним станом, що призводить до формування гіперальгезії й алодинії, котрі своєю чергою зумовлюють посилення страждань хворого. Безперечно, цей процес ускладнює лікування коморбідних нозологій. Менеджмент пацієнтів із хронічним болем полягає в мультимодальному підході, який поряд із фармакотерапією передбачає навчання пацієнта, фізичну реабілітацію, психотерапію, когнітивну терапію, психологічну підтримку, соціальну адаптацію, медитацію, релаксацію та низку інших методів.

У 94% хворих на ОА відзначається щонайменше одна коморбідна патологія, зокрема:

- метаболічний синдром (МС);
- артеріальна гіпертензія (АГ) внаслідок спільних патогенетичних механізмів, які призводять до ушкодження як судин, так і суглобів;
- ЦД, який розвивається шляхом індукції оксидативного стресу та гіперпродукції прозапальних цитокінів, накопичення глікозильованих залишків у суглобовій порожнині внаслідок тривалого підвищення рівня глюкози та стимуляції інсулінорезистентністю запалення в суглобах;
- атеросклероз та ішемічна хвороба серця, за яких оксидативний стрес знижує життєздатність хондроцитів внаслідок індукції різних каскадів клітинної регуляції;
- надлишкова маса тіла й ожиріння, котрі крім механічного впливу (перевантаження суглобового апарату вагою) є чинниками системного запалення;
- ментальні порушення;
- підвищений гастроінтестинальний ризик.

Експериментальні дані свідчать про те, що ЦД, дисліпідемія, АГ можуть бути незалежними чинниками розвитку ОА навіть за відсутності ожиріння. Імовірно, деструктивні зміни суглобів пов'язані з МС або з кожним із його компонентів. Психосоціальні розлади також є підґрунтям для виникнення хронічних захворювань, оскільки вони є невід'ємною складовою коморбідності та мають суттєвий несприятливий вплив на ризик розвитку, перебіг і прогноз серцево-судинних захворювань у пацієнтів з ОА. До найвагоміших порушень належать посттравматичний стресовий розлад, низький соціально-економічний статус, соціальна ізоляція, хронічний стрес на роботі й у сім'ї, депресія та тривожність. Зрештою, ці відхилення пов'язані з поведінковими чинниками: нездоровим способом життя, курінням, уживанням алкоголю, незбалансованим харчуванням, гіподинамією, які надалі спричиняють маніфестацію серцево-судинних захворювань. Важливо наголосити, що пацієнти з ОА – це переважно літні люди, яким притаманні прояви геріатричного синдрому. Цей багатофакторний вік-асоційований стан спільно з основною патологією підвищує ризик функціональних порушень та інших несприятливих наслідків – смерті, повторної госпіталізації, залежності від сторонньої допомоги та потреби в тривалому догляді. Найчастіше він маніфестує явищами деменції, деліріуму, нетриманням сечі, падінням, запамороченням, синкопе, остеопенією, порушенням ходьби, зору, слуху, харчування, сну й поведінки. Стареча астенія (R54 за МКХ-10) – це кардинальний стан, що потребує модифікації всієї служби охорони здоров'я, тому вкрай важливо своєчасно спрямовувати сили на профілактику і полегшення перебігу супутньої патології. Геріатричний синдром тісно пов'язаний із коморбідністю й, на відміну від традиційного клінічного симптомокомплексу, відображає сукупність змін у декількох системах організму. Звичайно, психосоматичні розлади також супроводжують прояви захворювань літнього віку. Все частіше говорять про активацію декількох механізмів розвитку болю – ноцицептивного, невропатичного й, особливо, дисфункціонального – у пацієнтів старшого віку з ОА в анамнезі. На жаль, психосоціальні та розумові порушення мають тенденцію до помолодшання, і зазвичай вони потребують комплексного підходу з проведенням не лише медикаментозного лікування, а й психо- та когнітивної терапії. У тяжких випадках необхідне залучення психіатра.

Вплив тривалої гіперглікемії на прогресування ОА

Одними з чинників ризику ОА є ЦД та порушення толерантності до глюкози. Підвищення концентрації глюкози в суглобі призводить до змін хрящової тканини, збільшення вмісту кінцевих продуктів гліколізу, що активує вироблення хондроцитами й синовіоцитами прозапальних медіаторів і змінює структуру субхондральної кістки. До того ж гіперглікемічні стани, які розвиваються внаслідок дефіциту інсуліну, порушують метаболічні процеси в сполучній тканині, зумовлюють розлади обміну гіалуронової кислоти та хондроїтинсульфату, пригнічують синтез мукополісахаридів, що в сукупності призводить до деградації суглобового хряща. Тривале підвищення рівня глюкози спричиняє ад'ювантне системне запалення, що посилює прояви ОА. Своєю чергою, вплив гіперглікемії на нервову тканину, розвиток симетричної периферичної полінейропатії та стопи Шарко небезпечний прогресуванням нервово-м'язової недостатності, слабкості, дестабілізації з'єднань кісток і виникненням вторинного ОА. Крім того, добре відомо, що ЦД 2 типу асоційований з ожирінням. За індексу маси тіла >27 кг/м², що свідчить про її надлишковість, ризик ураження суглобів зростає на 15%. Як бачимо, порушення вуглеводного обміну запускає каскад декількох патогенетичних механізмів пошкодження кісткової та хрящової тканин.

Вплив гіперурикемії на розвиток ОА

Підвищений рівень сечової кислоти в сироватці крові асоціюється з генералізованими деструктивними процесами опорно-рухової системи в пацієнтів, які перенесли ендопротезування кульшового суглоба. Також було виявлено тісний зв'язок між тяжкістю ОА та вмістом сечової кислоти в синовіальній рідині хворих на гонартроз без подагри в анамнезі. Зростання рівнів маркерів запалення (С-реактивного білка, інгібітора активатора плазміногена 1 типу, розчинних внутрішньоклітинних молекул адгезії 1 типу), ендотеліальна дисфункція й оксидативний стрес є чинниками прогресування ОА за гіперурикемії. Тривале підвищення активності сечової кислоти також є чинником ризику АГ, хронічної хвороби нирок, МС й обструктивного апное уві сні, ураження каротидних і коронарних артерій, інсульту, судинної деменції та прееклампсії. Сумарний вплив цих патологічних станів зумовлює тяжкий перебіг ОА, що значно знижує якість життя пацієнта, призводить до інвалідизації та потреби в сторонній допомозі.

Лікування

Призначення ефективної терапії у хворих на ОА потребує складних підходів, оскільки пацієнти віком понад 40 років здебільшого мають не одну коморбідну патологію. Це дає підстави вважати, що при їх лікуванні важливо враховувати вплив застосованих препаратів на показники пуринового, вуглеводного та ліпідного обмінів. Патогенетична терапія передбачає використання засобів, які інгібують ключовий медіатор запалення – інтерлейкін-1. Саме він спричиняє пошкодження хряща шляхом стимуляції продукції інших цитокінів і матриксних металопротеаз, активує апоптоз хондроцитів і діяльність остеокластів субхондральної кістки й індукує синтез простагландинів. Сумарна дія цих чинників призводить до деструкції всіх елементів суглоба та стійкого больового синдрому.

Діацереїн – перший інгібітор інтерлейкіну-1, який застосовується при ОА (табл. 1). Діацереїн ефективно пригнічує синтез і активність цього прозапального цитокіна та підвищує продукцію трансформувального фактора росту-β, який ініціює проліферацію хондроцитів і стимулює синтез колагену II, протеоглікану й гіалуронової кислоти. Отже, лікарський засіб проявляє протизапальну, знеболювальну, антипіретичну й антикатаболічну дії на суглобовий хрящ. Рекомендації Міжнародного товариства з вивчення ОА (OARSI) передбачають призначення діацереїну, який у низці досліджень продемонстрував достовірне зменшення больового синдрому порівняно з плацебо.

На відміну від нестероїдних протизапальних засобів діацереїн не інгібує синтез простагландинів, тому не пригнічує фактори захисту слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки.

Ще одним аргументом на користь застосування діацереїну при ОА є зниження рівня сечової кислоти, що вкрай важливо для лікування пацієнтів із супутньою гіперурикемією. Механізм такого ефекту пов'язаний з інгібуванням інтерлейкіну-1, який шляхом активації інфламасоми (поліпротеїнового комплексу, що дає клітинам змогу швидко реагувати на дію пошкоджувальних чинників) спричиняє загибель клітин і виведення внаслідок їх руйнування сечової кислоти. У хворих на ОА з гіперурикемією застосування діацереїну сприяє зниженню рівня цього метаболіту.

На жаль, на ранній стадії захворювання пацієнти рідко звертаються по медичну допомогу, тому через відсутність своєчасної раціональної терапії і, відповідно, неуповільнення темпів прогресування дегенеративного процесу руйнування суглобів досягає критичних меж. Натомість за раннього застосування діацереїну можливо впливати на різні ланки патогенезу ОА, підтримувати фізіологічні показники вуглеводного та пуринового обмінів.

Таблиця 1. **Основні ефекти діацереїну на суглоб**

Структура	Ефект
Хрящ/хондроцити та синовіальна мембрана/синовіоцити	↓ інтерлейкіну-1b (IL-1b), IL-1R1, інтерлейкін-конвертувального ферменту ↓ IL-1b-індукованої матричної металопротеази-3 (MMP-3), білків ADAMTS-4, оксиду азоту (NO), індуцибельної синтази азоту (iNO) ↑ IL-1b-індукованого простагландину E2, циклооксигенази-2 ↓ IL-1b-інгібування колагену та протеогліканів
Субхондральна кістка	↓ MMP-13
Остеобласти	↓ вітамін D_3-індукованого остеокальцину ↓ урокіназного активатору плазміногену (uPA) ↑ простагландину E2 та циклооксигенази-2
Остеокласти	↓ MMP-13 та катепсину K ↓ виживання та диференціації

Також виявлено, що в пацієнтів із ЦД 2 типу й ожирінням, які раніше не застосовували будь-які цукрознижувальні препарати, прийом діацереїну підвищував секрецію інсуліну та знижував рівень глюкози в крові. Це пов'язано з пригніченням активності прозапальних цитокінів – фактора некрозу пухлини й інтерлейкіну-1β, які беруть участь в апоптозі В-клітин підшлункової залози та спричиняють зниження секреції інсуліну з подальшим розвитком гіперглікемії.

Дослідження, проведені під керівництвом професорки кафедри терапії та ревматології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика Неоніли Михайлівни Шуби, продемонстрували, що діацереїн (Флекцерин) здатний впливати на синтез проанаболічних цитокінів, одним з яких є інсуліноподібний фактор росту-1 – структурний аналог інсуліну, який має низку спільних із ним властивостей (табл. 2). У 12 пацієнтів із ЦД 2 типу глюкоза крові статистично достовірно ($p<0,007$) знизилася із 7,15 до 6,0 ммоль/л. Зважаючи на значну гіпоглікемічну дію діацереїну, його доцільно призначати хворим на ОА з ЦД в анамнезі. Рекомендовано дотримуватися наведеної схеми лікування: впродовж перших 2-4 тиж препарат приймати по 1 капсулі (50 мг) після їди на ніч. Починаючи з 2-4-го тижня терапевтичну дозу збільшити до 100 мг/день у 2 прийоми, тобто по 1 капсулі зранку та ввечері після їди. Лікарський засіб слід застосовувати протягом тривалого часу (не менш як 6 міс).

Таблиця 2. **Динаміка показників запалення у хворих на ОА до та після лікування Флекцерином**

	До лікування		Після лікування		
Показник	Me	IQR	Me	IQR	p
Інтерлейкін-1, пг/мл	19,47	15,22-23,81	12,00	9,00-16,20	0,001
Оксид азоту, мкмоль/л	4,09	3,0-4,19	2,20	1,0-3,44	0,001
Інсуліноподібний фактор росту-1, нг/мл	38,0	22,0-57,50	98,00	77,00-119,25	0,001
Фактор некрозу пухлини, пг/мл	22,31	17,33-29,30	11,20	8,70-14,70	0,001
Трансформувальний фактор росту, пг/мл	25,96	11,66-43,58	109,11	97,47-163,87	0,001

Коморбідні стани за ОА потребують хворобоорієнтованого підходу, який дещо відрізняється від лікування пацієнтів без супутньої патології. Індивідуальна спрямованість ураховує насамперед якість життя людини, її функціональний і когнітивний стан та ступінь залежності від сторонньої допомоги. Особам старшого віку з обтяженим анамнезом перед призначенням препаратів потрібно обов'язково дослідити функцію печінки та нирок, а також виключити або скорегувати «фармакологічні каскади» – призначення додаткових лікарських засобів для ліквідації ускладнень терапії. Діареїн (Флекцерин, АТ «Київський вітамінний завод») – це дієвий препарат, який здатен полегшити перебіг ОА, а також покращити метаболізм глюкози й сечової кислоти у хворих на ОА із супутніми ЦД та гіперурикемією.

Підготувала ***Олеся Андронік***

VII Національний конгрес ревматологів України

26-29 жовтня відбувся VII Національний конгрес ревматологів України з міжнародною участю, на якому провідні іноземні та вітчизняні фахівці обговорювали актуальні питання ревматології, а також шляхи імплементації новітніх досягнень науки в практику українських лікарів. До уваги читачів пропонуються огляди представлених на конгресі доповідей, у яких висвітлені сучасні принципи діагностики та лікування ревматичних хвороб.

Подагра 2021: тектонічний зсув щодо її розуміння

З огляду на неухильне зростання поширеності подагри в усьому світі за останні роки відбулися тотальні зміни в підходах до лікування цієї патології, про що в своїй доповіді розповів **професор кафедри внутрішніх хвороб Запорізького державного медичного університету, доктор медичних наук Дмитро Геннадійович Рекалов**.

Проблеми менеджменту подагри пов'язані з низьким комплаєнсом пацієнта, недостатньою увагою лікарів до супутніх захворювань хворого, їхньою клінічною інертністю. Додатково на перебіг патології впливає утворення тофусів у різних органах і системах за відсутності клінічних проявів, що в своїй роботі продемонстрували P. Khanna та співавт. «Мовчазне» відкладення кристалів моноурату натрію (МУН) зумовлює субклінічне локальне запалення, результатом чого є розвиток у пацієнта численних коморбідних станів, що погіршують його прогноз.

Основною ціллю лікування хворих на подагру є нормалізація рівнів сечової кислоти до 360 мкмоль/л при легкому та середньому ступенях тяжкості та до 300 мкмоль/л у разі агресивного перебігу хвороби. Під час безсимптомної фази основна мета лікаря – профілактика першого нападу, тоді як менеджмент інтермітуючої або хронічної подагри полягає у попередженні розвитку подальших атак та ускладнень. Кожен протокол лікування подагри включає адаптацію дієти, однак не варто зупинятися лише на ній, адже правильне харчування знижує рівень сечової кислоти щонайбільше на 10-12%.

Новітнім на сьогодні є використання двоетапної моделі за гіпотезою «брудного посуду», згідно з якою для досягнення цільового рівня сечової кислоти в пацієнта (I етап) потрібно набагато більше зусиль, ніж для профілактики утворення нових кристалів МУН (II етап), що дозволяє використовувати нижчі дози препаратів на II етапі.

Залежно від тяжкості перебігу, кількості уражених суглобів і тривалості атаки перевагу віддають колхіцину, кортикостероїдам (КС) та нестероїдним протизапальним препаратам (НПЗП) у комбінації з інгібіторами протонної помпи. Також ефективною є комбінація колхіцину із НПЗП або КС; у разі наявності протипоказань до їхнього призначення варто розглянути доцільність застосування блокаторів IL-1 (анакінра).

Змін також зазнали показання до призначення уратзнижувальної терапії (УЗТ). За рекомендаціями EULAR (2016), УЗТ має бути призначена за наявності:

- рівня сечової кислоти >7 мг/дл і клінічних симптомів подагри;
- рівня сечової кислоти >9 мг/дл і супутніх патологій, асоційованих із гіперурикемією;
- рівня сечової кислоти >10 мг/дл і асимптоматичного перебігу за обтяженого анамнезу.

Основні препарати для УЗТ – інгібітори ксантиноксидази. В Україні препаратом першої лінії є алопуринол, проте він частіше спричиняє алергічні реакції (на відміну від фебуксостату). Нещодавно M. Maekawa виявив ефективність застосування комбінації цих препаратів, але така методика потребує подальших досліджень для безпечного її запровадження в практику.

Гіперурикемія: межі міждисциплінарних повноважень

Гіперурикемія – це лабораторний феномен, який часто є фундаментом для розвитку не лише подагри, а й низки інших коморбідних станів. Механізми виникнення асоційованих із гіперурикемією патологій та методи їхньої профілактики в своїй доповіді висвітлила **керівник Центру ревматології клінічної лікарні «Феофанія» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ірина Юріївна Головач**.

Гіперурикемія – це стійке підвищення концентрації сечової кислоти в сироватці крові. За даними Американської колегії ревматологів (ACR), пороговий рівень сечової кислоти становить до 404 мкмоль/л, за EULAR (2018) – 360 мкмоль/л. B.J. Paul і співавт. виявили, що депонування кристалів МУН розпочинається з підвищення концентрації сечової кислоти до 408 мкмоль/л у чоловіків і до 420 мкмоль/л у жінок, тому саме такі рівні сполуки вважають критичними.

У 2019 році запроваджено термін «безсимптомна гіперурикемія»; це підвищення рівня сечової кислоти та/або візуалізація депозитів кристалів МУН без клінічних ознак подагри. Однак, незважаючи на відсутність клінічних проявів, це сприяє розвитку в пацієнтів коморбідних патологій, погіршуючи прогноз. Так, подагра за високих рівнів сечової кислоти з'являється через ≈11 років, але вже через 4 роки неконтрольованої гіперурикемії розвиваються ураження нирок і нефропатія, через 6 років – артеріальна гіпертензія, а через 10 років – серцева недостатність (СН).

Множинність впливу гіперурикемії була виявлена в дослідженні NHANES, у якому аналізувалися дані 5707 хворих із подагрою віком від 20 років. Учені виявили, що зі зростанням концентрації сечової кислоти ризик виникнення артеріальної гіпертензії підвищується на 49,7%, цукрового діабету (ЦД) – на 13,5%, ожиріння і хронічної хвороби нирок II ст. – на 54,4 і 61,4% відповідно. З гіперурикемією також були асоційовані інсульт, інфаркт міокарда та СН. X.F. Meng і співавт. продемонстрували, що ризик ЦД 2 типу збільшувався на 6% при зростанні рівня сечової кислоти на 1 мг/дл.

На розвиток коморбідності впливають опосередкована дією сечової кислоти активація системи ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, мітохондріальна дисфункція та оксидативний стрес. Також на сьогодні виокремлюють й імунологічний вплив сполуки за рахунок її взаємодії з імунними клітинами та активації NOD-подібних рецепторів, які стимулюють синтез прозапальних цитокінів IL-1β, IL-18. Виникнення коморбідних станів також провокує ксантоксидаза через виділення вільних радикалів, які знижують скоротливість міокарда, перфузію периферичних тканин і підвищують резистентність судин, а також ремоделювання серцевого м'яза. Як попередження розвитку супутніх патологій важливим аспектом є призначення інгібіторів ксантоксидази (алопуринол, фебуксостат), що дозволить не лише мінімізувати вплив ферменту на організм, а й досягти цільових рівнів сечової кислоти.

Порушення мінеральної щільності кісткової тканини при запальних спондилоартропатіях

Спондилоартропатії (СпА) – це група взаємопов'язаних захворювань осьового скелета та периферичних суглобів, які часто супроводжуються порушенням мінералізації кісток, що спричиняє незворотні ускладнення з боку хребта. Свою доповідь **головний науковий співробітник відділу некоронарних хвороб серця та ревматології ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Олег Петрович Борткевич** присвятив впливу порушень мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) на перебіг та лікування запальних СпА.

Порушення МЩКТ – це патологічний процес, який характеризується надмірним (остеопроліферація, остеосклероз) або недостатнім (остеопенія, остеопороз – ОП) умістом мінерального компонента. Олег Петрович продемонстрував поширеність порушень МЩКТ за різних форм СпА.

Анкілозивний спондилоартрит. Частота остеопенії при патології складає 47%, а ОП – 78%, результатом чого є високий ризик переломів у таких пацієнтів. Зниження МЩКТ частіше з'являється в чоловіків віком <50 років, при цьому порушення мінерального обміну кісток значно корелює з активністю запального процесу та є предиктором розвитку синдесмофітів.

Псоріатичний артрит. Поширеність зниження МЩКТ знаходиться в межах референтної популяції, а даних щодо вищого ризику розвитку залежно від статі чи віку немає. Однак захворювання характеризується стрімким розвитком синдесмофітів, предиктором появи яких є активність запального процесу.

Ентеропатичний СпА. Порушення МЩКТ при цій патології з'являються в ≈42% пацієнтів. Вік і стать не розцінюються як фактори ризику; натомість ступінь вираження змін МЩКТ безпосередньо залежить від активності запалення в стінці кишечнику.

Для діагностики порушень МЩКТ здебільшого використовують інструментальні дослідження, найпоширенішим з яких є рентгенографія, проте на ранніх стадіях вона є малоінформативною (на відміну від КТ). Для оцінки локальних змін у навколишніх тканинах використовуються УЗД і ТС-00М, тоді як МРТ дозволяє спрогнозувати перелом хребців та побачити набряк кісткового мозку. Сучасним методом оцінки системних змін і діагностики порушень МЩКТ є DEXA (DXA) (двоенергетична рентгенівська кісткова абсорбціометрія).

Як лікування пацієнтам із СпА призначають засоби, що мають не лише виражений протизапальний ефект, а й здатні впливати на мінеральний обмін у кістках, тому препаратами вибору є НПЗП, блокатори IL-17, IL-23, інгібітори TNF або бісфосфонати. Останні, зокрема алендронат, додатково збільшують МЩКТ при ОП та чинять антирезорбційну дію.

FRAX у діагностиці ОП: універсальний інструмент або ключ до діагнозу?

Виникнення перелому в хворого не завжди асоціюється зі зниженням МЩКТ. За даними NORA, лише у 18% людей з переломами в анамнезі був ОП, а в 52% – остеопенія, тому світ на шляху створення нових методів діагностики порушень кісткового обміну, серед яких набув поширення опитувальник FRAX (Fracture Risk Assessment Tool), про переваги та перспективи котрого в своїй доповіді розповіла **головний науковий співробітник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук Наталія Вікторівна Григор'єва**.

FRAX – це метод оцінки 10-річного ризику переломів, розроблений на підставі використання клінічних факторів ризику та дослідження МЩКТ методом DXA (чи без нього) в чоловіків і жінок. На відміну від інших методик, що дозволяють прийняти рішення лише про необхідність подальшої діагностики, методика FRAX додатково визначає необхідність лікарських інтервенцій.

Опитувальник використовує дані когорт з усього світу та на сьогодні застосовується в 66 країнах світу; його внесено в >100 рекомендацій. В Україні він використовується із 2010 року після проведення дослідження STOP (система реєстрації остеопоротичних переломів) за підтримки Української асоціації ортопедів-травматологів, метою якого була побудова унікальної кривої для української популяції, що дозволяє спрогнозувати ризик виникнення переломів; у 2019 році були розроблені порогові значення для віднесення хворих до груп низького, високого та дуже високого ризику.

Фактори ризику в методі (вік, стать, індекс маси тіла (ІМТ) тощо) розраховуються залежно один від одного, що дозволяє ефективніше спрогнозувати ризик переломів у хворого. Однією з останніх розробок стало включення прийому КС як фактора ризику. Залежно від дози КС результат FRAX зазнає поправок, наприклад, при низьких дозах КС (<2,5 мг/д) він зменшується на 20%, а за високих доз (>7,5 мг/д) збільшується на 15%, тоді як у разі прийому середніх доз препарату (2,5-7,5 мг/д) результат не змінюється.

У 2020 році запропоновано алгоритм ведення хворих залежно від ризику переломів. Пацієнтам із низьким ризиком рекомендовані модифікація способу життя та контроль

рівня естрогенів за допомогою МГТ або SERM у жінок, а при високому та дуже високому ризику рекомендується призначення антирезорбентів, зокрема бісфосфонатів або стимуляторів кісткоутворення, але останні на сьогодні не зареєстровані в Україні.

NT-proBNP у хворих на ревматоїдний артрит – маркер ураження серцево-судинної системи чи маркер запалення?

Ризик появи серцево-судинних захворювань (ССЗ) у хворих віком 18-44 роки на ревматоїдний артрит (РА) є у 1,5-5 разів вищим, ніж у загальній популяції, тому актуальним стає пошук ефективних методів їхньої діагностики. Результатами свого дослідження щодо використання NT-proBNP як простого та надійного маркера ураження серцево-судинної системи поділилася **завідувачка кафедри сімейної медицини Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор Людмила Вікторівна Хіміон**.

NT-proBNP – це N-кінцевий прогормон мозкового натрійуретичного пептиду, що синтезується передсердями та має виражені вазодилататорні й антимітогенні властивості.

Для виявлення взаємозв'язку між NT-proBNP і основними показниками активності та тривалості запального процесу, станом судинної стінки, а також прийомом лікарських засобів був проведений аналіз 62 пацієнтів зі встановленим діагнозом РА (згідно із критеріями ACR, 1987) віком 18-44 роки без підтверджених ССЗ. Перед початком випробування в усіх пацієнтів виключили можливі супутні стани, які могли б вплинути на рівень NT-proBNP.

Було з'ясовано, що 54,8% хворих мають підвищений рівень NT-proBNP, тоді як у групі контролю – лише 6% осіб. Найвищі показники фактора були виявлені в підгрупах пацієнтів з анемією, високою активністю артриту за DAS28 і тривалістю захворювання >10 років. Також спостерігався вплив препаратів на концентрацію пептиду. Пацієнти, які отримували комбіновану терапію метотрексатом, КС і НПЗП, мали найбільші значення NT-proBNP – 1348 пг/мл, тоді як у хворих, котрі не отримували КС (а лише метотрексат та НПЗП), ці значення становили 1015 пг/мл. Найкращі показники мали пацієнти, які отримували тоцилізумаб, в котрих рівень NT-proBNP складав 610 мг/мл.

Після проведення кореляційного аналізу запальних маркерів (СРБ, ШОЕ, РФ), рівнів гемоглобіну, товщини комплексу інтима-медіа та NT-proBNP було виявлено значний кореляційний зв'язок між усіма факторами. Отже, кореляційний аналіз свідчить про зв'язок NT-proBNP не лише зі станом серцево-судинної системи, а й з активністю запального процесу, що може бути пов'язано з малою кількістю вибірки та потребує подальших досліджень.

ОП і остеоартрит: взаємопов'язані захворювання?

Останні дослідження свідчать про те, що ОП і остеоартрит (ОА) можуть бути як взаємодоповнювальними, так і взаємовиключними захворюваннями. **Керівник лабораторії морфології сполучної тканини ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. М.І. Ситенка НАМН України» (м. Київ), доктор біологічних наук, професор Нінель Василівна Дєдух** присвятила свою доповідь спільним патогенетичним ланкам цих захворювань.

Факторами ризику як ОП, так і ОА є жіноча стать, генетична схильність, запалення та прийом медикаментів. Водночас ОА частіше з'являється внаслідок ожиріння і тривалого високого механічного навантаження, тоді як факторами ризику ОП є низький ІМТ і гіподинамія.

Порушення МЩКТ – пускова ланка в патогенезі ОА. В багатьох публікаціях демонструється вплив підвищення МЩКТ на розвиток ОА через більше навантаження на суглоб, однак існують протилежні дані. Результати дослідження свідчать про те, що для ОА характернішим є зниження щільності кісток, а відмінності в МЩКТ у різних роботах можуть бути пов'язані з різною ділянкою її вимірювання. Механізм розвитку ОА при наявному ОП пояснюють метаболічною активністю субхондральної кістки, яка за ОП продукує прозапальні цитокіни, індукуючи резорбцію кісткової тканини та запалення в суглобах.

Останнім часом значна увага приділяється маркерам порушення кісткового метаболізму, які доповнюють картину взаємозв'язку ОП і ОА, основними з яких є:

- **склеростин** – білок, який пригнічує кісткоутворення шляхом інгібування сигнального шляху Wnt. На ранніх і пізніх стадіях хвороби було виявлено підвищення активності імунопозитивних остеоцитів, що продукують склеростин, тому його розцінюють як маркер тяжкості захворювання;
- **VEGF** – фактор росту ендотелію судин. Підвищення його експресії було зареєстровано в хворих на ОА, що значно погіршує перебіг хвороби через зниження міцності суглобів унаслідок активного росту судин;
- **RANK/OPG** – рецептори RANKL, порушення експресії яких спричиняє аномальні зміни остеогенезу та формування його вогнищ у хрящі (особливо навколо кровоносних судин);
- **матриксна металопротеаза-1** – фермент, який сприяє колагенізації спіральної ділянки колагену I-III типів і гідролізації мінорного колагену типів VII і X, а також білків матриксу та протеогліканів (ентактину, агрекану). Підвищення рівня ферменту свідчить про прогресування деградації хряща.

Нещодавно Y. Li та співавт. виявили, що люди з ОП і ОА мають низький рівень геномного метилювання, а різниця між розвитком патологій полягає в активації окремих промоторів. Зокрема, було знайдено асоціативний зв'язок між генами *PPIL3*, *NIF3L1*, *SMTN* і *CALHM2*, що надає теоретичну основу спільного патогенезу цих хвороб.

Сучасні підходи до лікування антифосфоліпідного синдрому

На сьогодні для лікування антифосфоліпідного синдрому (АФС) валідними є рекомендації EULAR 2019 року, про які в своїй доповіді розповів **завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, доктор медичних наук, професор Сергій Вікторович Шевчук.**

Під час надходження пацієнта із АФС насамперед необхідно визначити його групу ризику, що передбачає вивчення профілю антифосфоліпідних антитіл (АФА), історії тромботичного акушерського АФС, наявності інших автоімунних патологій та визначення серцево-судинних факторів ризику.

Первинна профілактика в асимптомних носіїв АФА із профілем високого ризику, в хворих із неускладненим системним червоним вовчаком (СЧВ), а також у пацієнтів без традиційних факторів ризику полягає у призначенні низьких доз аспірину (НДА) – 75-100 мг/д. Цей метод також ефективний у невагітних з акушерським АФС в анамнезі (незалежно від наявності в них СЧВ).

Вторинна профілактика залежить від виду тромбозу. Наприклад, при АФС і первинному венозному тромбозі після початкової терапії нефракціонованим або низькомолекулярним гепарином довгостроково використовують комбінацію гепарину й ацетилсаліцилової кислоти з рекомендованим цільовим рівнем міжнародного відношення (МНВ) 2-3, тоді як у пацієнтів із рецидивуючим венозним тромбозом препаратами вибору є антагоністи вітаміну К (АВК), наприклад, варфарин. Останні також використовуються в пацієнтів із первинним і рецидивуючим артеріальним тромбозом після початкової терапії за допомогою НДА з огляду на ризик кровотечі та рецидивуючий тромбоз (при цільовому рівні МНВ 2-3). Після досягнення цільового рівня МНВ можна розглянути можливість додавання НДА, або збільшення цільового рівня МНВ до 3-4, або заміни АВК на низькомолекулярний гепарин. Додатково можна розглядати терапію статинами чи антималярійними препаратами.

У 2021 році вийшов систематичний огляд щодо ефективності застосування прямих оральних антикоагулянтів (ПОАК), зокрема ривароксабану, дабігатрану й епіксабану, в пацієнтів із АФС, який продемонстрував, що безпека та ефективність ПОАК залежать від клінічного й імунологічного варіанту пацієнта. Наприклад, жодне з досліджень, що включало пацієнтів із ≤2 позитивними типами АФА та венозним тромбозом, не повідомляло про підвищення ризику рецидиву тромбозу за прийому ПОАК; натомість у пацієнтів із 3 позитивними типами АФА й артеріальним тромбозом на тлі їхнього прийому ризик тромботичних ускладнень підвищується в 4 рази. Серед досліджуваних препаратів ривароксабан є найбільш вивченим, тому серед ПОАК саме він рекомендується для застосування в пацієнтів із АФС.

Для лікування катастрофічного АФС використовують нефракціонований або низькомолекулярний гепарин, КС і плазмаферез. За їхньої неефективності рекомендується призначення ритуксимабу чи екулізумабу. З огляду на запобігання АФА-опосередкованому тромбозу та запаленню в пацієнтів із АФС сучасним методом лікування є застосування інгібіторів mTOR, зокрема сиролімусу, який за рахунок інгібування рапаміцину запобігає васкулопатії, пригнічує розвиток гіперплазії інтими та підвищує виживаність трансплантату нирки в пацієнтів.

Особливі форми ураження нервової системи при системних захворюваннях сполучної тканини: мультидисциплінарна проблема

Розлади нервової системи часом можуть з'являтися за ревматологічних хвороб; це часто ускладнює їхню діагностику. **Аспірант кафедри внутрішньої медицини № 2 ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» Віктор Вікторович Семенов** представив два клінічних випадки, в яких продемонстрував особливості перебігу розладів нервової системи при системних захворюваннях сполучної тканини.

Клінічний випадок 1

Жінка, 36 років.

Скарги та анамнез: пацієнтка скаржиться на неможливість рухів у нижніх кінцівках і затримку сечовипускання, які з'явилися за 5 днів до звернення. Хворіє на СЧВ протягом 6 років; для його лікування приймає ММФ 500 мг 2 р/добу і етилпреднізолон 8 мг/добу.

Дані первинного обстеження: анти-ДНК 1:1000, АФА – негативні. При МРТ хребта виявлено мієлопатію в ділянці C6-Th1 і Th4-Th8.

Попередній діагноз: СЧВ-асоційований мієліт.

Лікування: пацієнтці було призначено ММФ 500 мг 2 р/добу, пульс-терапію преднізолоном у дозі 500 мг/добу до 6 днів і низькомолекулярний гепарин, проте лікування виявилося неефективним, з огляду на що було призначено 2 дози 600 мг циклофосфану (це також не надало ефекту, що свідчило про неправильний діагноз).

Дані додаткового обстеження: аналіз СМР – патологічних змін не виявлено, аналіз на антитіла (АТ) до аквапорину-4 негативний, АТ до олігодендроцитарного мієлінового глікопротеїну (MOG) – позитивні.

Діагноз: MOG-мієлоенцефаліт.

Лікування: ритуксимаб 1000 мг на 1-й, 14-й день і через 6 міс. Через 10 днів після першої дози м'язова сила зросла до 2 балів, а через 2 тиж після другої дози хвора була виписана додому у зв'язку з покращенням стану.

Клінічний випадок 2

Чоловік, 25 років.

Скарги та анамнез: скарги на слабкість м'язів пояса верхніх кінцівок, правої руки, обох нижніх кінцівок, фасцикуляції м'язів правої руки, складність при розгинанні пальців правої руки. Симптоми почали проявлятися за 2 роки до звернення. В анамнезі травми правої руки та шиї. З моменту появи симптомів втратив 3 кг маси тіла.

Дані первинного обстеження: при огляді виявлена значна атрофія м'язів спини та обох рук (особливо правої), на нейроміографії зареєстровано зниження швидкості проведення в правому променевому нерві.

Попередній діагноз: боковий аміотрофічний склероз (БАС).

Дані додаткового обстеження: генетичне тестування на БАС – негативне, креатинфосфокіназа (КФК) – 516 Од/л, що свідчить про малоймовірність неврологічної патології. Після проведеної трепан-біопсії виявили набряк і дистрофію тканин, що разом із відсутністю висипу та даними нейроміографії виключало діагноз поліміозиту.

З огляду на погіршення стану пацієнта та значне підвищення рівнів КФК (1003 Од/л) було вирішено призначити пробну терапію метилпреднізолоном в дозі 16 мг/добу. Початковий ефект від лікування спостерігався вже через 3 дні, а через 10 днів після старту терапії стан хворого значно покращився. Позитивна відповідь на КС заперечує наявність у пацієнта поліміозиту із включеннями, тому, ймовірно, в нього спостерігався невідомий підтип ідіопатичної запальної міопатії, що поєднувала окремі ознаки БАС і поліміозиту.

Наостанок Віктор Вікторович зазначив, що ревматологічна патологія може як співіснувати з неврологічною хворобою, так і маскуватися за її проявами, про що завжди необхідно пам'ятати під час обстеження пацієнтів.

Підготував ***Євгеній Ботаневич***

Проблема доступності високоспеціалізованої медичної допомоги хворим на ревматоїдний артрит в Україні

О.Б. Яременко

28-30 жовтня відбувся Національний конгрес ревматологів України, під час якого основну увагу було приділено таким ревматологічним захворюванням, як ревматоїдний артрит (РА) та анкілозуючий спондиліт (АС). У рамках заходу обговорювалися актуальні моменти щодо змін у лікуванні РА та значення профілактики. Із блискучою доповіддю «Проблема доступності високоспеціалізованої медичної допомоги хворим на РА в Україні» виступив завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), член президії правління Асоціації ревматологів України, президент Асоціації ревматологів м. Києва, професор Олег Борисович Яременко.

Поширеність РА в Україні

На РА в Україні хворіють 100 376 осіб в абсолютних показниках; 6070 хворих/рік складає захворюваність за 2019 рік. Статистика свідчить, що 20-30% пацієнтів із РА є рефрактерними до всіх видів лікування. Своєю чергою, до 50% хворих, які розпочинають отримувати новий хворобомодифікувальний протиревматичний препарат (ХМПРП), мусять припинити його використання впродовж 12-18 міс у зв'язку з неефективністю або виникненням небажаних явищ.

Ініціатива Fit for work

Існує т. зв. ініціатива Fit for work Europe – це особлива ініціатива, яка сприяє зміні ставлення до людей працездатного віку, котрі мають захворювання кістково-м'язової системи (ЗКМС).

Основною і найважливішою метою є упровадження змін щодо ставлення до працівників із недугами опорно-рухового апарату на всіх етапах: діагностики, лікування та реабілітації шляхом проведення й обґрунтування незалежних досліджень за 3 основними напрямами – суспільне значення, клінічні дослідження, економічна складова системи охорони здоров'я. Лідер представленої коаліції – Британське незалежне товариство праці. З огляду на те, що в Україні проблематика ЗКМС посідає важливе місце, наша держава також долучилася до цього проєкту.

РА й АС можна вважати тягарем сьогодення. Крім того, ≈4% працездатного населення в Україні страждає на ЗКМС; інвалідизація становить 20%; випадки хірургічного втручання – 5%, стаціонарного лікування – 41%; особи, які потребують догляду, – 22%; ті, хто має тимчасову непрацездатність упродовж року, – 57% та люди зі зниженою зайнятістю – 3%.

Доступність лікування РА в Україні

На превеликий жаль, тільки 2,5% пацієнтів із РА в Україні мають змогу за власні кошти регулярно купувати лікарські засоби (ЛЗ) для ефективного лікування середньо-тяжкого чи тяжкого ступеня РА. Саме тому для забезпечення широкого доступу до зареєстрованих в Україні ЛЗ, що дозволяють ефективно лікувати РА (біологічні та таргетні синтетичні ХМПРП), необхідно залучати ресурси держави.

Рис. 1. Вплив РА на інші системи ризику

РА – це небезпека для всього організму

РА – це проблема не лише суглобів, а й усього організму. Хворі на РА мають підвищений ризик серцево-судинних захворювань, втрати роботи, сімейних проблем, високий інфекційний ризик, імовірність виникнення злоякісних новоутворень (наприклад, лімфоми, меланоми) (рис. 1).

Опитування пацієнтів свідчать про те, що захворювання на РА – не лише обмеження працездатності; >90% хворих зауважують, що РА – це насамперед проблеми в побуті, які вкрай складно подолати, а також проблеми психічного добробуту та сімейного життя, які становлять 57-60% (рис. 2).

Витрати на діагностування та лікування на різних етапах захворювання

Витрати пацієнтів і держави безпосередньо залежать від тяжкості захворювання (стадії активності). На рисунку 3 графічно наведено дані витрат за наявності захворювання; цікаво, що найменшими вони є, якщо

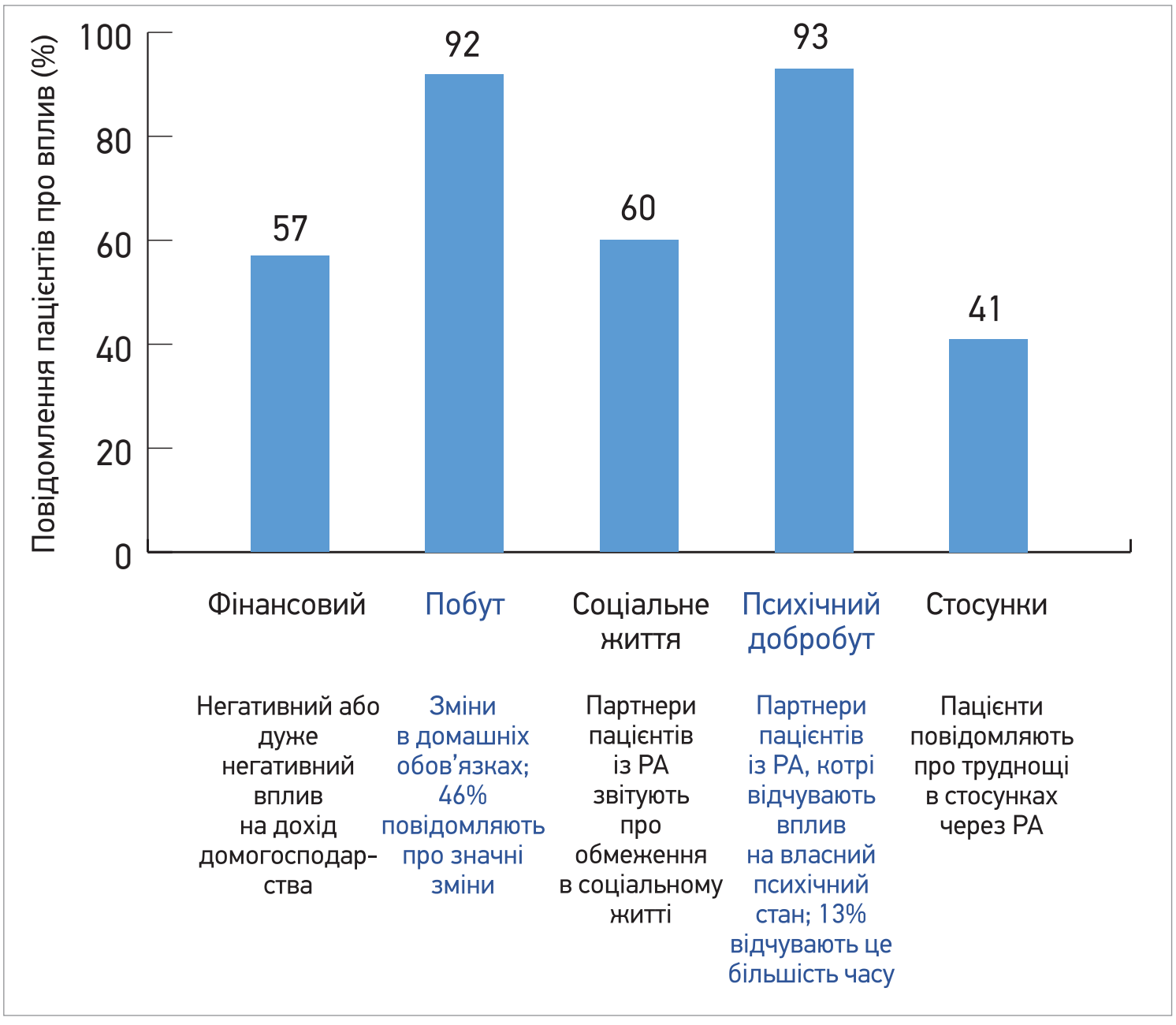


Рис. 2. Вплив РА на партнерів і сім'ю пацієнтів

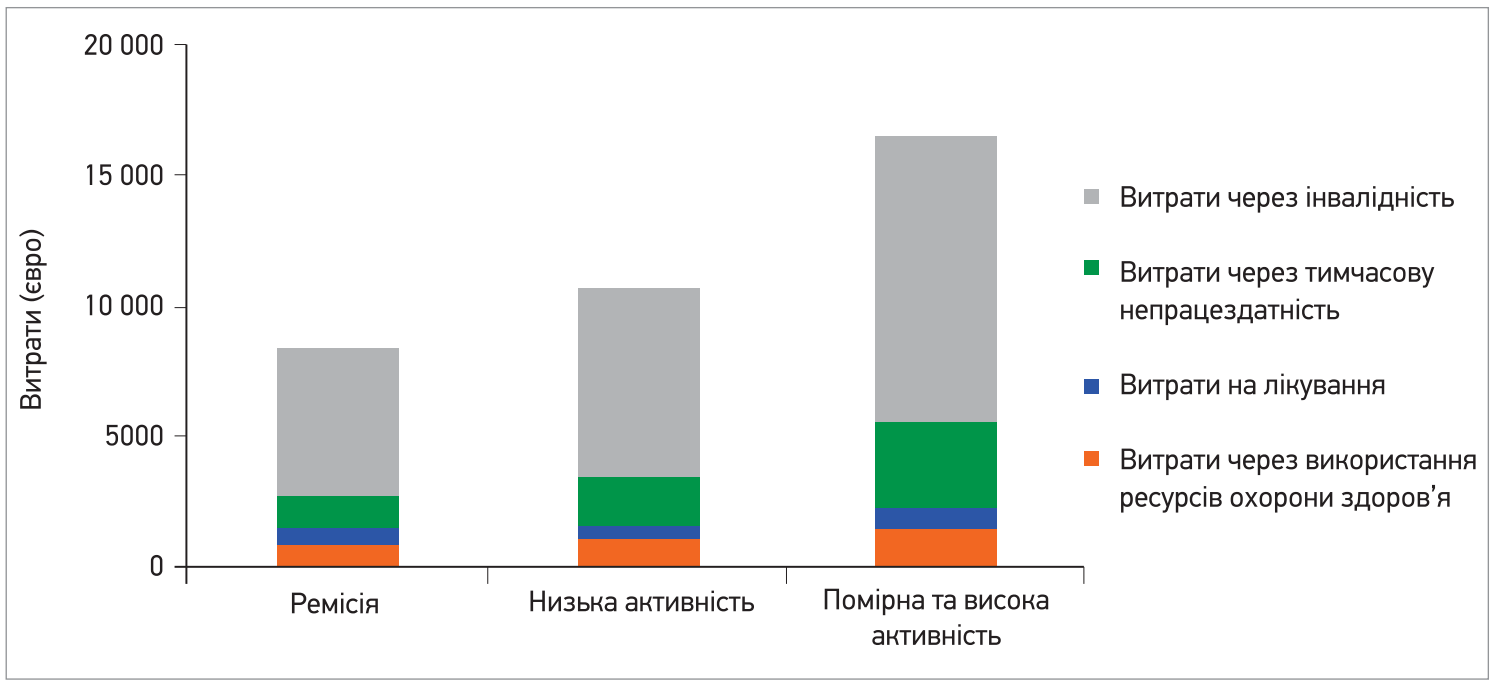


Рис. 3. Витрати на РА за різних категорій активності хвороби

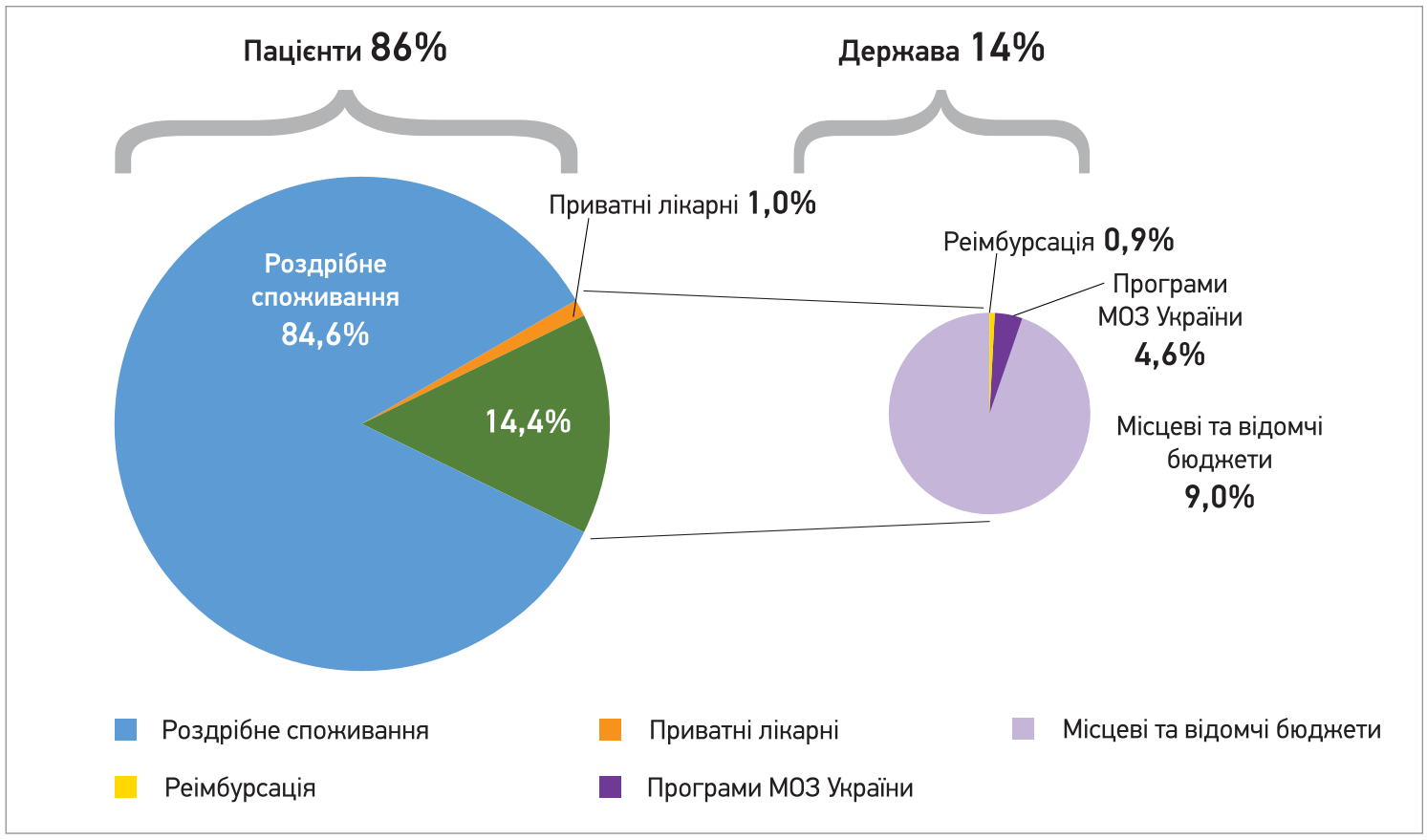


Рис. 4. Структура фармацевтичного ринку України (2020 рік)

пацієнт знаходиться в стадії ремісії, а більші витрати спостерігаються, якщо активність є низькою. Отже, найскладніше у фінансовому сенсі, якщо хворий має помірну чи високу активність. Саме тому зрозумілим є той факт, що важливо залучити всі ресурси, щоб якнайбільший відсоток хворих перейшов у стадію ремісії чи низької активності.

За даними досліджень, які проводилися в рамках ініціативи Fit for work, було оцінено (на 2014 рік) обсяг витрат, що має держава у зв'язку з необхідністю допомоги пацієнтам із РА; >30% становлять прямі витрати, тобто споживання медичних послуг, інвалідність складає >30%.

Вагомі зміни в лікуванні РА

За останні 10 років отримано нові підходи та можливості в діагностиці й лікуванні РА. Отже, є реальна змога без складності перевести пацієнта з тяжкої стадії захворювання на низьку чи навіть у стадію ремісії. Ще 30 років тому запалення при РА часто було складно контролювати за допомогою ліків, доступних на той момент. Через це багато пацієнтів страждали на виражене ушкодження структури суглобів, спостерігалися втрата їхніх функцій та деформації. Відтоді медицина зробила великий крок у вдосконаленні лікування ревматологічних захворювань, зокрема РА. Серед особливих змін варто звернути увагу на нововведення, зазначені в таблиці.

Таблиця. **Нововведення для вдосконалення лікування ревматологічних захворювань**
Оптимізація використання метотрексату
Розробка надійних інструментів для клінічної оцінки
Рання діагностика та швидка ініціація ефективного лікування
Запровадження підходу лікування до досягнення цілі (treat-to-target)
Поява біологічних і таргетних синтетичних ХМПРП

Сьогодні поширене використання ХМПРП самостійно чи в комбінації, що дозволяє ефективніше контролювати запальний процес, завдяки чому пацієнти можуть досягти менш тяжкого ступеня захворювання, а певний відсоток хворих – навіть і ремісії.

Необхідно зауважити, що для ефективного контролю РА надважливим є ранній та агресивний контроль за активністю захворювання. Найкращого результату щодо лікування РА можна досягти, якщо воно розпочато на ранній стадії (через декілька місяців після діагностування чи появи клінічної симптоматики).

Ремісія – найбажаніший результат лікування

Ремісія асоційована із кращими наслідками для роботи порівняно з низькою активністю РА за раннього РА. Метою такого дослідження було оцінити застосування ключових рекомендацій T2T у веденні пацієнтів із раннім РА в щоденній клінічній практиці в Центральній та Східній Європі, а також користь стратегії T2T, у т. ч. ефект на наслідки, пов'язані з роботою. Аналіз підгруп базувався на статусі активності хвороби DAS28 на останньому візиті пацієнта та продемонстрував, що група з ремісією (DAS28 ≤2,6) мала значно кращі наслідки щодо працездатності. До уваги бралися презентеїзм (p≤0,0001); абсентеїзм; загальне порушення роботи; загальне погіршення активності (p=0,0013); дні з погіршенням стану (p=0,0044), порівняння із групою з низькою активністю захворювання (DAS28 від 2,6 до 3,2). За усіма параметрами опитувальника щодо продуктивності на роботі WPAI-SHP (PA) спостерігалося зниження значень між початковим та останнім візитом пацієнта (відповідає покращенню працездатності).

Структура фармацевтичного ринку в Україні на 2020 рік

За даними статистики, 86% витрат на придбання необхідних медикаментозних засобів лягає на плечі пацієнта; на частку держави припадає лише 14% (рис. 4). Програми Міністерства охорони здоров'я України загалом стосуються ювенільного РА та становлять 4,6%. Існує позитивна тенденція щодо місцевих та відомчих бюджетів (9%) порівняно з такими за попередні роки. Такий ефект з'явився, імовірно, внаслідок розуміння місцевої влади й активної позиції спеціалістів.

Порівняно з іншими країнами досвід Іспанії щодо запровадження системи раннього ефективного медичного втручання зумовив зменшення тимчасової непрацездатності майже на 40%, інвалідність зменшилася на 50%. Натомість в Україні, якщо буде прийнято схожу систему, за підрахунками фахівців Києво-Могилянської академії, передбачено ≈32% економії для зменшення тягаря внаслідок РА й АС.

Україна – практично єдина європейська держава, де пацієнти з РА не мають доступу та реімбурсації JAK-інгібіторів до сучасного лікування РА на національному рівні.

Пропозиції для покращення ситуації з доступом до сучасного лікування РА в Україні

Насамперед можна приділити увагу *виділенню окремого напряму закупівлі імунобіологічних ЛЗ і таргетних синтетичних ХППРП* для лікування РА в дорослих у рамках централізованої програми Міністерства охорони здоров'я України.

Водночас важливу роль має *розширення програми медичних гарантій* на 2023 рік через запровадження пакета надання допомоги дорослим із РА, що містив би медикаментозну терапію ЛЗ, внесеними до стандартів медичної допомоги, з подальшим переходом (наприклад, із 2025 року) на аптечну реімбурсацію (за моделлю програми «Доступні ліки»).

Варто неодмінно надати значення *розширенню Національного переліку основних ЛЗ* шляхом включення найважливіших МНН, необхідних для лікування РА в дорослих.

Також слід *укладати договори керованого доступу з виробниками інноваційних ЛЗ*, які застосовуються для лікування РА в дорослих.

Підготувала ***Ольга Забродська***

Вибір НПЗП для пацієнта з остеоартритом:

як обрати між ефективним знеболенням, безпекою та позитивним впливом на хрящову тканину?

Хронічні запальні та дегенеративно-дистрофічні захворювання суглобів є важливою медико-соціальною проблемою сьогодення, посідаючи третє місце серед причин інвалідності дорослого населення нашої країни. Вони характеризуються хронічним прогресивним перебігом, порушеннями метаболізму суглобового хряща, поступовим залученням до дегенеративного процесу навколишніх тканин і розвитком вторинного запального процесу. Лікування цієї групи захворювань передбачає тривале застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), здатних чинити негативний вплив на шлунково-кишковий тракт (ШКТ) і серцево-судинну систему. Крім того, у деяких випадках тривале застосування НПЗП має несприятливу дію на хондроцити суглобового хряща.

НПЗП широко використовують для лікування не лише остеоартриту (ОА) та ревматоїдного артриту, а й низки інших запальних артропатій, системних захворювань сполучної тканини, що супроводжуються больовим синдромом. НПЗП чинять переважно симптоматичний ефект, зменшуючи больовий синдром, хоча віддалені наслідки їхнього застосування ще не до кінця вивчені.

Усі НПЗП мають спільний механізм дії, пов'язаний з інгібуванням циклооксигенази (ЦОГ). Залежно від того, на які ізоферменти ЦОГ (ЦОГ-1 або ЦОГ-2) переважає їхній вплив, розрізняють неселективні НПЗП, селективні інгібітори ЦОГ-2 та препарати із проміжною селективністю. Основні фармакологічні ефекти НПЗП (протизапальний, аналгезивний, жарознижувальний) реалізуються за рахунок пригнічення ЦОГ-2, тоді як із блокуванням ЦОГ-1 пов'язують розвиток побічних ефектів, переважно з боку ШКТ (диспепсичні розлади, ерозії, виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, кровотечі, перфорації).

Отже, застосування неселективних НПЗП асоціюється насамперед зі зростанням частоти ускладнень з боку ШКТ. До клінічних чинників розвитку НПЗП-гастропатій належать ускладнена виразка шлунка в минулому, високі дози НПЗП, вік >70 років та одночасний прийом глюкокортикоїдів, ацетилсаліцилової кислоти й антикоагулянтів. Імовірність розвитку несприятливих гастроінтестинальних подій також збільшується в разі тривалого застосування НПЗП.

Щоб позбутися зазначених недоліків, було розроблено селективні інгібітори ЦОГ-2. Однак згодом з'ясувалося, що й вони не є цілком безпечними. Застосування препаратів цього класу спричиняло збільшення частоти тромботичних ускладнень (зокрема, інфарктів та інсультів). Ризик розвитку цих ускладнень зростає у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями в анамнезі, в разі тривалого використання НПЗП, застосування їх у високих дозах.

З огляду на те, що більшість хворих із хронічними запальними, дегенеративно-дистрофічними захворюваннями суглобів мають похилий вік, іншу коморбідну патологію і змушені тривалий час (іноді й постійно) приймати НПЗП, підходити до обрання цих препаратів слід досить зважено. З міркувань селективності та безпеки перевагу доцільно надавати препаратам із приблизно рівним пригніченням ЦОГ-1 і ЦОГ-2. Одним із небагатьох НПЗП, що відповідає цим вимогам, є ацеклофенак – похідний фенілоцтової кислоти (як і диклофенак), але блокує ЦОГ-1 менш інтенсивно за диклофенак (46 і 82% інгібування відповідно).

Слід зазначити, що ацеклофенак також пригнічує синтез інтерлейкіну-1β, що є можливою причиною стимуляції синтезу хрящової тканини. Препарат має властивість стимулювати вироблення міжклітинної речовини хряща – протеогліканів, глікозаміногліканів і колагену, а також гальмує передчасне руйнування хондроцитів. На сьогодні існує чимало доказів ефективності та безпеки ацеклофенаку, його сприятливого впливу на хрящову тканину.

Доказова база ефективності ацеклофенаку

Симптомомодифікувальні властивості ацеклофенаку за ОА вивчено в декількох рандомізованих контрольованих випробуваннях. Зокрема, E. Batlle-Gualda та співавт. здійснили порівняльну оцінку ефективності й переносимості ацеклофенаку 200 мг/добу та парацетамолу 3000 мг/добу в подвійному сліпому багатоцентровому дослідженні за участю хворих на симптоматичний ОА. Тривалість терапії становила 6 тиж. Первинними кінцевими точками були інтенсивність болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), індекс Лекена, індекс HAQ, а також SF-36. Ацеклофенак сприяв істотнішому зворотному розвитку симптоматики ОА та покращенню функціональної спроможності уражених суглобів (порівняно з парацетамолом) за схожої переносимості.

В подвійному сліпому багатоцентровому рандомізованому контрольованому випробуванні Schattenkirchner і співавт. порівнювали ефективність і переносимість ацеклофенаку (100 мг 2 р/добу) й диклофенаку (75 мг 3 р/добу) в пацієнтів із дегенеративно-дистрофічним процесом хребта. Дослідження підтвердило принаймні не меншу ефективність ацеклофенаку в лікуванні неускладненого гострого болю в попереку. Статистично достовірну перевагу (але не клінічно значиму) відзначали в зменшенні інтенсивності больового синдрому в разі прийому ацеклофенаку. Також у диклофенаку відзначали дещо гірший профіль безпеки та більшу кількість побічних ефектів.

У багатоцентровому подвійному сліпому з паралельними групами дослідженні D.E. Ward і співавт. проаналізували ефективність, а також безпеку ацеклофенаку (100 мг 2 р/добу) та диклофенаку (50 мг 3 р/добу) в пацієнтів із гонартрозом. В обох групах відзначали достовірне зменшення болю в суглобах, припухлості суглобів, покращення функції. Однак у пацієнтів зі згинальною контрактурою ацеклофенак був ефективнішим за диклофенак щодо збільшення обсягу рухів через 2-4 тиж. Наприкінці дослідження хворі, що отримували ацеклофенак, відзначили зменшення інтенсивності болю в 71% випадків, тоді як у групі диклофенаку – в 59%. Також відзначено кращу переносимість першого.

Метааналіз рандомізованих контрольованих випробувань ефективності й безпеки ацеклофенаку при ОА продемонстрував, що його прийом дає можливість досягти кращого контролю болю порівняно з диклофенаком: на 1,15 бала краще за 10-бальною шкалою (ВАШ). Ацеклофенак також сприяв покращенню функції суглобів (Parvati B. et al., 2017).

Профіль безпеки ацеклофенаку

У великому дослідженні SAMM (Safety Assessment of Marketed Medicines) за участю понад 10 тис. пацієнтів із ревматичними захворюваннями суглобів оцінювали безпеку ацеклофенаку та диклофенаку. Пацієнтів розподілили на прийом ацеклофенаку (n=7890) у дозі 200 мг/добу чи диклофенаку (n=2252) 150 мг/добу. Групи були зіставними за віком, статтю, нозологічними формами, тривалістю захворювання, а також гастроентерологічним анамнезом, включаючи виразкову хворобу, шлункову чи кишкову диспепсію й болі в епігастрії. Середня тривалість прийому препаратів в обох групах була приблизно однаковою та становила 168,1 дня для ацеклофенаку та 170 днів для диклофенаку.

В результаті частота розвитку побічних ефектів на тлі призначення ацеклофенаку була нижчою порівняно з диклофенаком (22,4 та 27,1% відповідно), як і частка пацієнтів, що потребували відміни препарату (14,1 та 18,7% відповідно). Ускладнення з боку ШКТ частіше спостерігали в групі пацієнтів, які приймали диклофенак (15,2 проти 10,6%). За застосування диклофенаку частіше траплялися й такі небажані явища, як алергічні реакції, застійна серцева недостатність, стоматит, екхімози тощо.

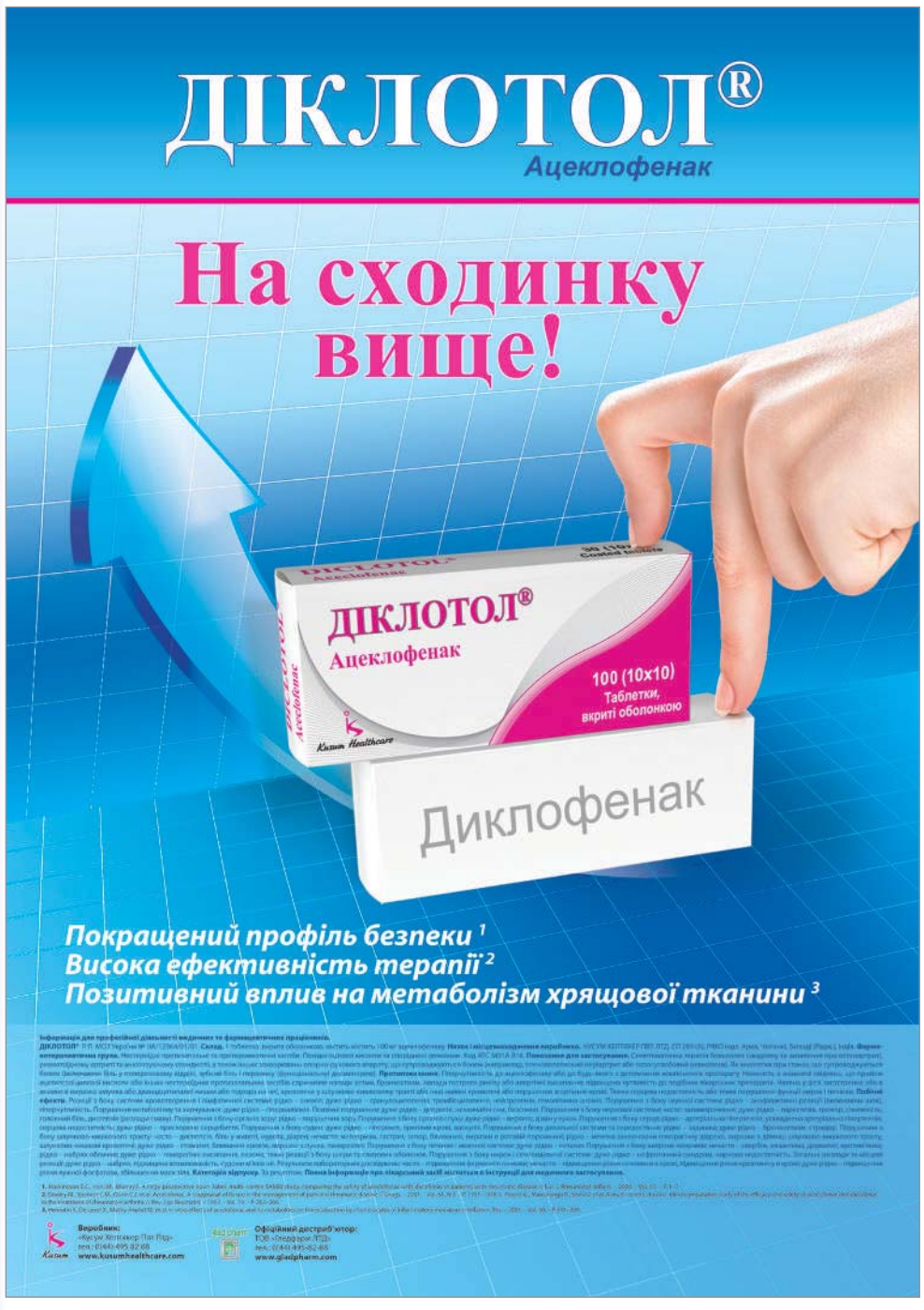
У метааналізі 13 подвійних сліпих рандомізованих досліджень (як препарати порівняння застосовували диклофенак, індометацин, напроксен, піроксикам і теноксикам), у яких узяли участь 3574 особи з ОА, ревматоїдним артритом або анкілозивним спондилітом, ацеклофенак продемонстрував кращий профіль безпеки. Під час його використання небажані явища траплялися в 1,38 раза рідше, ніж у хворих, які лікувалися традиційними НПЗП (p<0,001), при цьому частота скасування терапії у зв'язку з токсичністю була також достовірно меншою, ніж у групах порівняння.

Хорошу переносимість ацеклофенаку поряд із його високою протизапальною й аналгетичною активністю демонструють дані європейського обсерваційного когортного дослідження, в якому проаналізовано результати лікування цим препаратом у 23 407 пацієнтів із запальними та дегенеративними ревматичними захворюваннями в 4 країнах Європейського Союзу. На тлі застосування ацеклофенаку хворі оцінювали динаміку болю, ефективність і загальну задоволеність терапією, а також прихильність до лікування. Сумарна оцінка показала, що 90% пацієнтів задоволені терапією ацеклофенаком. Його висока ефективність і безпека сприяли хорошій прихильності до лікування, при цьому 94% пацієнтів регулярно приймали рекомендовану дозу (Huskisson E. et al., 2000).

Сприятливий вплив на хрящову тканину

Важливим питанням у лікуванні пацієнтів із дегенеративно-дистрофічними захворюваннями суглобів є вплив НПЗП на стан суглобового хряща та метаболізм хрящової тканини. В опублікованих наукових роботах було продемонстровано, що ацеклофенак не лише не чинить негативної дії на суглобовий хрящ, а й здатен стимулювати синтез протеогліканів хряща та гіалуронової кислоти в суглобі (Blot L. et al., 2000).

Отже, ацеклофенак за ефективністю не поступається стандартним НПЗП і часто демонструє значно кращу переносимість. Беззаперечною перевагою цього препарату є його здатність стимулювати синтез хондробластами та хондроцитами протеогліканів, глікозаміногліканів і гіалуронової кислоти. Це дає змогу розглядати ацеклофенак як препарат із хондропротекторною активністю.



ДОВІДКА «ЗУ»

В Україні ацеклофенак представлений препаратом Діклотол® виробництва компанії «Кусум», який має такі показання до застосування:

- симптоматична терапія больового синдрому та запалення при ОА, ревматоїдному артриті й анкілозивному спондиліті;
- інші захворювання опорно-рухового апарату, що супроводжуються болем (як-от плечолопатковий періартрит або позасуглобовий ревматизм);
- стани, що супроводжуються болем, включаючи біль у поперековому відділі, зубний біль і первинну (функціональну) дисменорею.

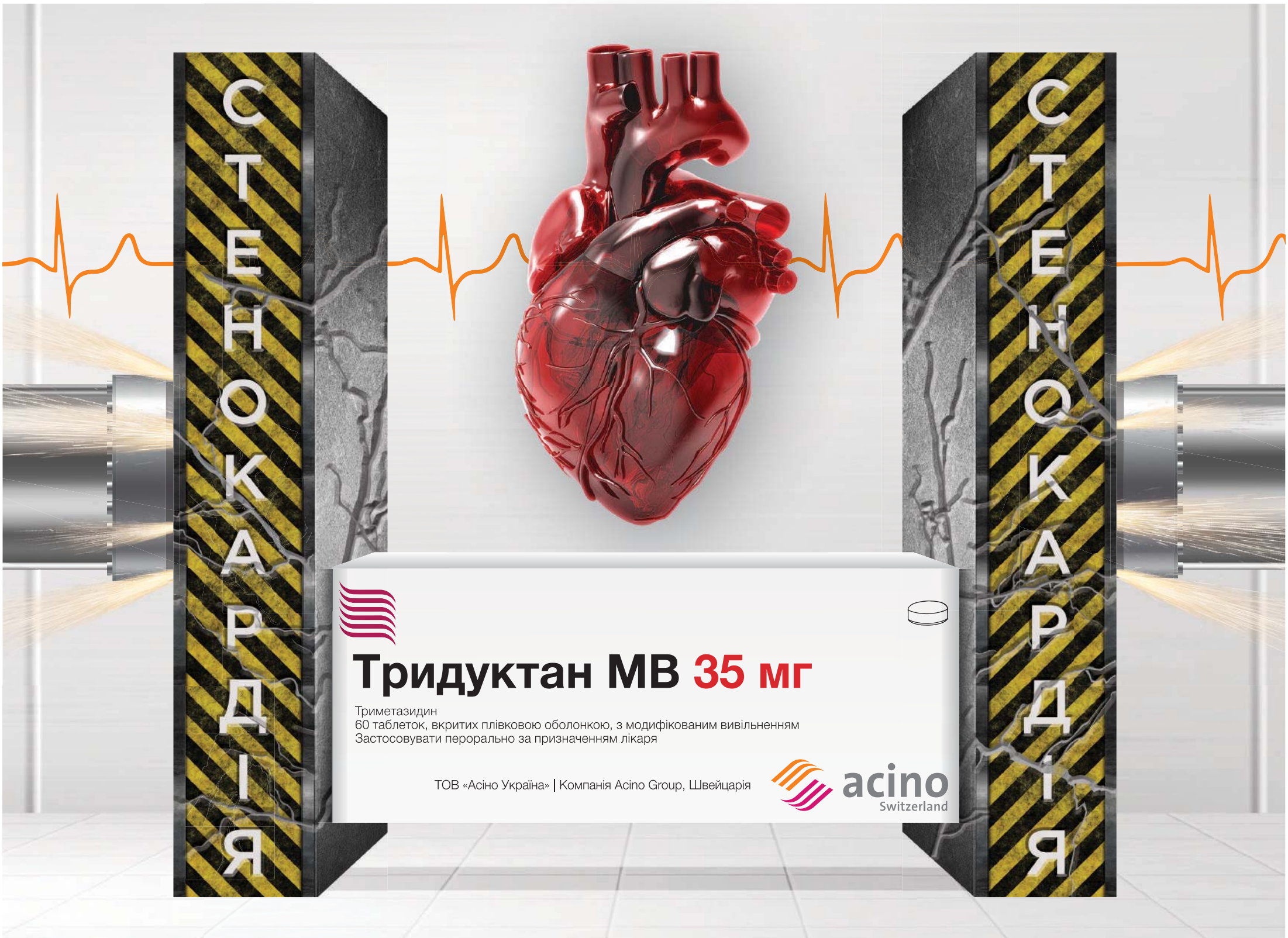
Діклотол® випускається у вигляді таблеток, укритих оболонкою, по 100 мг.

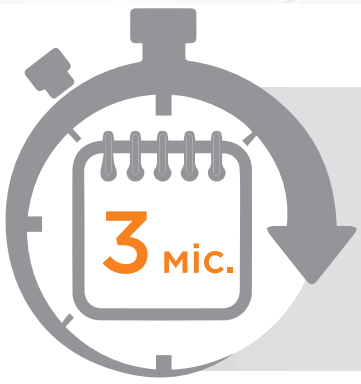
Підготував ***В'ячеслав Килимчук***

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 триметазидина 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 (20х3) у блістерах у пачці. 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-кетоацил-КоА-тіолазу (3-КАТ), 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, симпозіумах 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

acino

Конкор® Конкор® Кор

Бісопрололу фумарат

Працює на **результат**

- Надійний контроль АТ[1]
- Зменшення нападів ішемії та ризику коронарних подій у пацієнтів з ІХС[1, 3]
- Конкор® Кор для індивідуального підбору дози у пацієнтів з ХСН[2]
- Покращує прогноз у пацієнтів із ХСН[1, 2, 4]

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

АГ — артеріальна гіпертензія, ІХС — ішемічна хвороба серця, ХСН — хронічна серцева недостатність.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Конкор. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Конкор Кор. 3. TIBBS, Von Armin et al., JACC Vol. 25, No. 1 231 January 1995:231–8. 4. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. — Lancet 1999; 353; 9–13.

Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Конкор, Конкор Кор

Склад: 1 таблетка містить 2,5 (Конкор® Кор), 5 або 10 (Конкор®) мг бісопрололу фумарату. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група:** селективні блокатори бета-адренорецепторів. **Показання.** Конкор Кор і Конкор: ХСН із систолічною дисфункцією лівого шлуночка в комбінації з інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту, діуретиками, при необхідності — серцевими глікозидами. Конкор: АГ, ІХС (стенокардія). **Фармакологічні властивості.** Селективний β1-адреноблокатор. Чинить антиангінальну та гіпотензивну дію. Зменшує потребу міокарда в кисні завдяки зменшенню ЧСС і зменшенню серцевого викиду та зниженню артеріального тиску, збільшує постачання міокарда киснем за рахунок зменшення кінцево-діастолічного тиску і подовження діастоли. **Побічні реакції:** брадикардія, погіршення серцевої недостатності, відчуття холоду або оніміння кінцівок, артеріальна гіпотензія, запаморочення, головний біль, нудота, блювання, діарея, запор, астенія, втомлюваність. Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. П. МОЗ України:** №UA/3322/01/01, №UA/3322/01/02, №UA/3322/01/03. **Виробник:** Мерк КГаА, Німеччина/ Merck KGaA, Germany. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів.

UA-CONC-PUB-012021-034

UA-CONCO-00003

CCDS version 12.0 від 27.01.2020; SmPC від 06.11.2020

MERCK

acino
Швейцарські стандарти якості

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

Н.М. Сидорова, д.м.н., професор кафедри військової загальної практики – сімейної медицини Української військово-медичної академії, м. Київ

Бета-адреноблокатори в період пандемії COVID-19: додаткові позитивні можливості

Н.М. Сидорова

Пацієнт, який перехворів на COVID-19, назавжди змінив своє життя, свій фенотип і свої хвороби.
Професор Г.П. Арутюнов

Пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19) внесла свої корективи в перебіг серцево-судинних захворювань (ССЗ), оскільки вірус SARS-CoV-2 чинить надзвичайно широкий вплив на організм людини та здатен виступати додатковим до інших чинником серцево-судинного ризику. Ще однією проблемою сучасної медицини став післяковідний синдром. Багатогранність симптоматики, зниження працездатності, різноманітні психологічні та серцево-судинні прояви цього стану значно погіршують якість життя й потребують уваги сімейного лікаря та кардіолога. У цій ситуації β-адреноблокатори є одними з небагатьох препаратів для лікування ССЗ, що послідовно підтверджують високу безпечність й асоціацію з кращим прогнозом у хворих на COVID-19, які за кардіальними показаннями їх отримують, залишаючись базовою групою препаратів для лікування серцево-судинної патології. Їхня роль у впливі на серцево-судинний континуум, у тому числі серед хворих на COVID-19, важко переоцінити.

Незважаючи на дискусії в суспільстві щодо післяковідного синдрому як типового прояву післяінфекційної астенії чи все-таки окремого специфічного стану, сьогодні чітко визначено як термінологію, так і часові характеристики окремих станів, що виникають у пацієнтів після COVID-19 [1, 2]. Внесено відповідно зміни до Міжнародної класифікації хвороб 10-го й 11-го переглядів, де «Стан після COVID-19» класифікують як U09.9 та RA02. Визначено заходи для первинної ланки медичної допомоги, що включають збільшення часу на консультацію пацієнта, створення груп підтримки тощо [2]. Для виявлення клінічних ознак післяковідного синдрому та своєчасного надання медичної допомоги в пацієнтів, які перенесли COVID-19 і мають збережені симптоми, на 4-6-му та 12-му тижнях після захворювання рекомендовано проводити консультацію та, за необхідності, дообстеження. Щодо лікування кардіальної патології в таких хворих, у тому числі ознак, що вперше виникли під час або після захворювання, то досі триває дискусія про доцільність продовження терапії препаратами деяких груп або їх первинного призначення у хворих на COVID-19 або з післяковідним синдромом, їхньої ролі в серцево-судинному континуумі.

Нині вже зрозуміло, що COVID-19 і післяковідний синдром пов'язані не тільки з наслідками гострого ураження серця та судин, але й з очікуванням гіршого прогнозу щодо ССЗ у майбутньому внаслідок активації багатьох негативних чинників і погіршення перебігу наявних у пацієнта ССЗ (табл. 1).

Таблиця 1. **Чинники серцево-судинного ризику після COVID-19**

• Дисрегуляція ренін-ангіотензинової системи та її контррегулювальної осі – АПФ-2 • Запалення й імунна відповідь (міокард, перикард, провідна система, ендотелій) • Збільшення кардіометаболічної потреби • Міокардіофіброз • Катехоламінемія, маркери запалення (ІЛ-1 та -6, фактор некрозу пухлини-α) • Автономна дисрегуляція, симпатикотонія (синдром постуральної ортостатичної тахікардії, неадекватної синусової тахікардії)	• Прямий вплив вірусу • Гіпокаліємія, гіпомагніємія, гіпергомоцистеїнемія • Кардіотоксичний і гіпертензивний вплив деяких препаратів, що використовуються в лікуванні • Післятравматичний стресовий розлад та інші психологічні проблеми • Гіперметаболічний синдром • Порушення зворотного зв'язку між артеріальними барорецепторами та центральною нервовою системою

Примітки: АПФ-2 – ангіотензинперетворювальний фермент-2; ІЛ – інтерлейкін.

Судини та серце можуть виступати як органи-мішені для SARS-CoV-2, а негативні чинники, створюючи патологічне коло, здатні привести пацієнта до входу в серцево-судинний континуум і початку руху ним (рис. 1).

Рис. 1. Серцево-судинна система як мішень для SARS-CoV-2
Примітки: АТ – артеріальний тиск; ЧСС – частота серцевих скорочень.

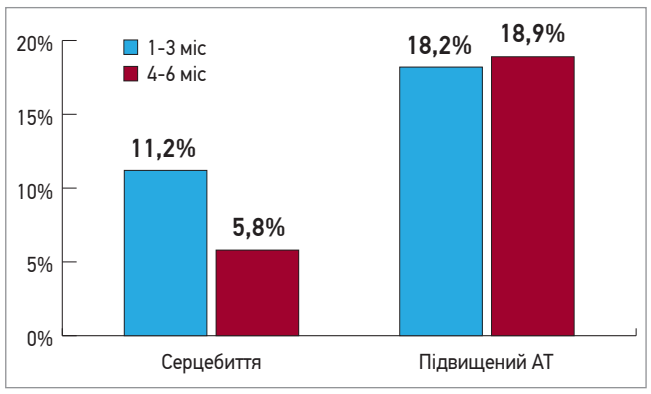


Рис. 2. Динаміка частоти виявлення скарг на серцебиття та підвищений рівень АТ у хворих після «COVID-19» (за даними реєстру «АКТИВ»)

Наразі накопичено дані, що свідчать про ризик розвитку серцево-судинної захворюваності *de novo* серед осіб, які перехворіли на COVID-19. Зокрема, під час Євразійського конгресу внутрішньої медицини, що відбувся наприкінці вересня 2021 р., було оприлюднено результати аналізу міжнародного реєстру «АКТИВ» (**А**нализ динамики **К**оморбидных заболеваний у пациен**Т**ов, перенесш**И**х инфициро**В**ание SARS-CoV-2) [3], в якому взяли участь 7 країн (загалом понад 9000 пацієнтів, які перехворіли на COVID-19 в амбулаторних або стаціонарних умовах). Було представлено дані, що свідчать про значну серцево-судинну коморбідність у госпіталізованих хворих, а також уперше доведено можливість розвитку кардіальної патології *de novo* вже впродовж півроку після COVID-19. Відповідно до представлених Г.П. Арутюновим від імені команди дослідників реєстру «АКТИВ» даних, за перші півроку після COVID-19 ішемічну хворобу серця *de novo* діагностували в 1,3% осіб, артеріальну гіпертензію (АГ) – у 4%. Першими трьома причинами серед усіх звернень по медичну допомогу після виписки зі стаціонара серед хворих цього реєстру були АГ, цукровий діабет 2 типу й ішемічна хвороба серця. Найтиповішими кардіальними скаргами в післяковідному періоді пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні з приводу COVID-19, були підвищення рівня АТ і серцебиття (рис. 2). Серцебиття в перші 3 міс відзначали 11,2% пацієнтів реєстру «АКТИВ» із наступним зменшенням частоти майже вдвічі при оцінці на 6-му місяці після хвороби. Водночас кількість пацієнтів із підвищеним рівнем АТ, навпаки, мала тенденцію до збільшення. Частота виявлення серцебиття після COVID-19 може залежати від досліджуваної популяції та суб'єктивних відчуттів: наприклад, за даними європейського опитування 2113 осіб, на 79-ту добу після початку COVID-19 на серцебиття скаржилися 32% респондентів [4].

Однією з основних причин скарги на серцебиття у хворих після COVID-19 є синусова тахікардія (найчастіше недоречна (неадекватна) та постуральна ортостатична), в основі розвитку якої лежить серед іншого симпатикотонія [5]. При цьому в лікуванні зазначених різновидів синусової тахікардії провідне місце серед медикаментозних засобів посідає група β-адреноблокаторів [6].

Слід окремо зауважити, що з дисфункцією β_2-адренорецепторів можуть бути пов'язані симптоми м'язової слабкості та когнітивної дисфункції / «мозкового туману» в пацієнтів після COVID-19. K. Wirth і співавт. [7] в опублікованій у 2020 р. статті з приводу міалгічного енцефаломієліту / синдрому хронічної втоми (не на тлі перенесеної COVID-19) показали, що в умовах хронічно підвищеного тонусу симпатичної нервової системи β_2-адренорецептори стають десенситизованими, що разом зі впливом антитіл і потенційними генетичними мутаціями може призводити до тяжкої дисавтономії. На думку авторів, м'язова слабкість і біль за міалгічного енцефаломієліту / синдрому хронічної втоми можуть бути пов'язані з вазоконстрикцією внаслідок активації симпатичної нервової системи. Своєю чергою, вазоконстрикція здатна спричиняти погіршення мозкового кровотоку, а отже, когнітивну дисфункцію, «мозковий туман», запаморочення [7]. Аналогічна ситуація відбувається й за COVID-19, що додатково обґрунтовує використання селективних β-адреноблокаторів для усунення таких симптомів.

У пацієнтів із критичним перебігом COVID-19 спостерігають «симпатичний шторм» – стан, пов'язаний зі значним підвищенням рівня катехоламінів, що призводить до збільшення вивільнення реніну та, відповідно, додаткової експресії АПФ-2, що може створити

Продовження на стор. 30.

Н.М. Сидорова, д.м.н., професор кафедри військової загальної практики – сімейної медицини Української військово-медичної академії, м. Київ

Бета-адреноблокатори в період пандемії COVID-19: додаткові позитивні можливості

Продовження. Початок на стор. 29.

кращі умови для проникнення SARS-CoV-2 до клітин хазяїна [8]. Із цим механізмом пов'язують меншу захворюваність на COVID-19 серед пацієнтів, які отримують β-адреноблокатори, в масштабному південнокорейському дослідженні NHIS-COVID-19 за участю 328 тис. осіб (табл. 2) [9]. У цьому дослідженні при побудові моделі багатоваріантної логістичної регресії для виокремленої групи пацієнтів із COVID-19 й АГ з усіх груп кардіологічних препаратів лише застосування β-адреноблокаторів асоціювалося зі зменшенням частоти розвитку COVID-19 на 18% (відносний ризик (ВР) 0,82; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,69-0,98; p=0,029). На жаль, у публікації не вказано, які саме β-адреноблокатори отримували пацієнти.

Таблиця 2. **Ризик COVID-19 у пацієнтів, які приймали кардіальні препарати певних груп порівняно з особами, які їх не отримували (за даними аналізу всієї когорти NHIS-COVID-19) [9]**

Група препаратів	Ризик COVID-19 порівняно з особами, які не отримували препарат	Значення p
Інгібітори АПФ	1,24 (0,95-1,63)	0,117
Блокатори рецепторів ангіотензину	0,99 (0,92-1,07)	0,761
β-адреноблокатори	0,81 (0,68-0,95)	0,011
Ацетилсаліцилова кислота	0,88 (0,79-0,99)	0,041
Клопідогрел	0,88 (0,76-1,02)	0,093
Тіазидні діуретики	0,85 (0,59-1,22)	0,375
Блокатори кальцієвих каналів	1,00 (0,9-1,1)	0,96
Будь-який	0,94 (0,88-1,04)	0,215

Що стосується власне перебігу COVID-19, то β-адреноблокатори послідовно демонструють позитивний вплив у пацієнтів, які отримували ці препарати за серцево-судинними показаннями. Зокрема, в дослідженні S.-J. Pinto-Sietsma та співавт. [11] згідно з результатами аналізу когорти 880 пацієнтів із Німеччини та Нідерландів тільки прийом β-адреноблокаторів асоціювався з меншим ризиком смерті або переведення до відділення реанімації / інтенсивної терапії пацієнтів з АГ та COVID-19 (рис. 3).

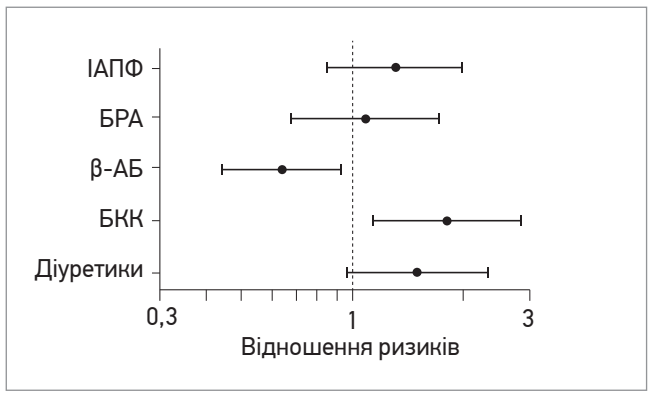


Рис. 3. Ризик смерті або переведення до відділення реанімації / інтенсивної терапії пацієнтів з АГ та COVID-19 [11]

Примітки: ІАПФ – інгібітори АПФ; БРА – блокатори рецепторів ангіотензину; β-АБ – β-адреноблокатори; БКК – блокатори кальцієвих каналів.

У невеликому дослідженні з Китаю, в якому аналізували дані 76 осіб, прийом β-адреноблокаторів у критично хворих пацієнтів із COVID-19 також асоціювався з кращим прогнозом: зменшення летальності становило майже 80% (ВР 0,219; 95% ДІ 0,066-0,722; p=0,013) (рис. 4) [12]. При цьому ефект β-адреноблокаторів на прогноз у пацієнтів, яким препарати цієї групи були призначені раніше та які продовжували їх приймати після захворювання, був фактично зіставним із такими стратегіями, як застосування внутрішньовенного імуноглобуліну, антикоагулянтів [12].

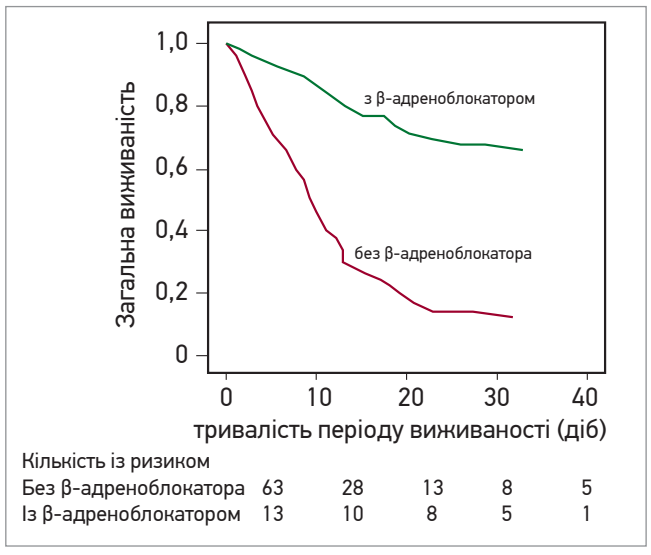


Рис. 4. Кумулятивні криві виживання хворих із критичним перебігом COVID-19 залежно від отримання β-адреноблокаторів [12]

Додаткові позитивні ефекти β-адреноблокаторів у період пандемії COVID-19 пов'язують з їхньою здатністю [10]:

- потенційно зменшувати проникнення вірусу в клітини;
- знижувати рівні ІЛ-6 та інших прозапальних цитокінів;
- покращувати перебіг гострих станів (гостра дихальна недостатність, сепсис, шок) завдяки зниженню тонусу симпатичної нервової системи та покращанню чутливості β_2-адренорецепторів (для високоселективних представників групи);
- зменшувати кількість слизу шляхом впливу на ІЛ-6 та β_2-адренорецептори;
- потенційно впливати на вірусні протеази;
- пригнічувати NOD-подібний рецепторний білок-3 (NLRP3) – інфламасому, компонент уродженого імунітету та запальних реакцій;
- впливати на CD147.

Окремо варто навести результати досліджень, що свідчать про підвищення ризику розвитку несприятливих наслідків у разі скасування деяких кардіальних препаратів за COVID-19. У роботі J.R. Rey та співавт. [13] скасування β-адреноблокаторів супроводжувалося збільшенням ВР смерті від будь-якої причини більш ніж у 4 рази (ВР 4,15; 95% ДІ 1,61-10,67; рис. 5).

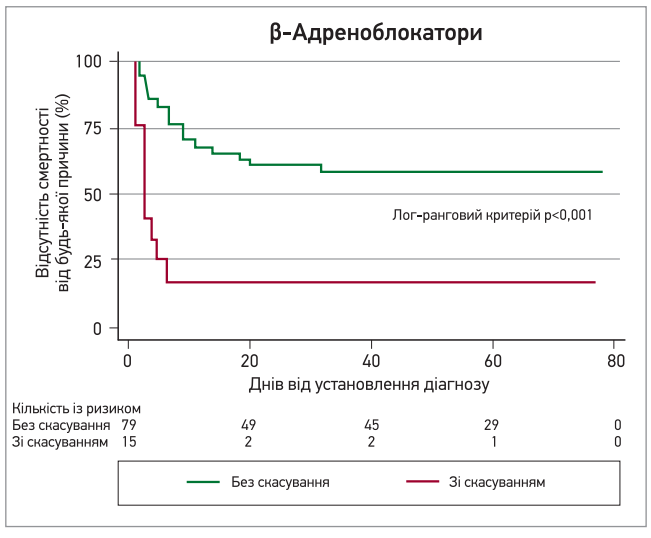


Рис. 5. Ризик смерті від будь-якої причини в пацієнтів із COVID-19 на тлі скасування β-адреноблокатора [13]

Аналогічні результати отримано в дослідженні S. Singh і співавт. [14], в якому скасування β-адреноблокатора при госпіталізації хворих на COVID-19 і ССЗ призводило до достовірного збільшення летальності в 3,6 раза (ВР 3,6; 95% ДІ 1,1-10,27) порівняно з пацієнтами, яким не скасовували препарат цієї групи.

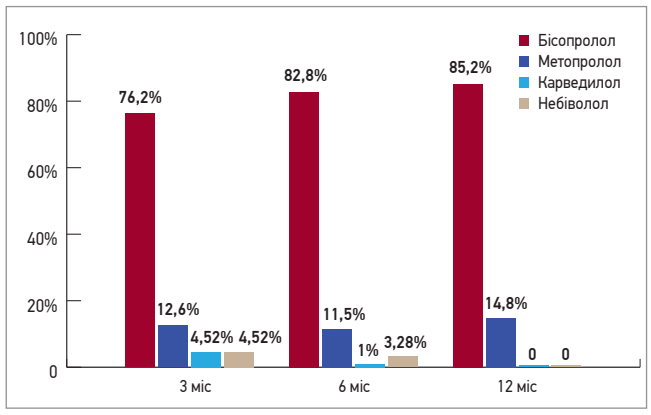


Рис. 6. Частота застосування окремих β-адреноблокаторів у постковідних пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні (адаптовано з доповіді А.Г. Арутюнова від імені групи дослідників реєстру «АКТИВ» на Євразійському конгресі внутрішньої медицини, 29 вересня 2021 р.)

На жаль, у всіх перелічених дослідженнях не надається інформація про конкретні β-адреноблокатори, які отримували пацієнти. Проте згідно з даними, вперше оприлюдненими на Євразійському конгресі внутрішньої медицини робочою групою реєстру «АКТИВ» (рис. 6), можна оцінити співвідношення використання окремих β-адреноблокаторів у цей період у реальній клінічній практиці. Відповідно до представлених результатів аналізу (наразі не опубліковані), першість серед призначених β-адреноблокаторів увесь період спостереження залишалася за бісопрололом, який призначали в 76,2-85,2% випадків.

Згідно з даними реєстру «АКТИВ» спостерігалися дві цікаві тенденції. По-перше, лікарі віддавали перевагу β-адреноблокаторам, що рекомендовані Європейським товариством кардіологів для ведення пацієнтів із серцевою недостатністю. По-друге, впродовж року відбувався поступовий перерозподіл зі зменшенням і, врешті-решт, відмовою від використання карведилолу й небівололу та відносним збільшенням частки бісопрололу (на 9%) і метопрололу (на 2,2%) до кінця першого року спостереження.

Використання бісопрололу в пацієнтів із COVID-19 як пріоритетного ефективного засобу контролю довжини інтервалу QT на електрокардіограмі підтримують T. Heriansyah і співавт. [8]. Ці автори на підставі глибокого аналізу рекомендують саме бісопролол як найкращий із β-адреноблокаторів для використання в пацієнтів із COVID-19, зважаючи, ймовірно, на його високу селективність незалежно від використаної дози.

Отже, в умовах пандемії COVID-19 β-адреноблокатори залишаються однією з ключових груп препаратів для лікування ССЗ: вони мають додаткові сприятливі чинники щодо зменшення ризику розвитку COVID-19 й асоційовані з кращим прогнозом цього захворювання, тоді як скасування β-адреноблокаторів, які пацієнти отримували до інфікування SARS-CoV-2 з приводу кардіальної патології, призводить до достовірного погіршення прогнозу хворих, госпіталізованих із приводу COVID-19.

Препарати з групи β-адреноблокаторів сприяють усуненню симпатичного шторму після COVID-19, ефективні в лікуванні синусових тахікардій у післяковідному періоді, сприяють покращенню функції барорецепторів, впливають на ренін-ангіотензинову систему та системне запалення. Бісопролол є беззаперечним лідером серед застосовуваних у реєстрі «АКТИВ» β-адреноблокаторів у пацієнтів у післяковідному періоді: його призначали приблизно в 6 разів частіше, ніж наступний за популярністю препарат цієї групи (76,2-85,2% від усіх призначених β-адреноблокаторів).

Список літератури знаходиться в редакції.

UA-CONC-PUB-122021-068
UA-CONCO-00009

A. Pradhan, M. Bhandari, R. Sethi

Езетиміб і покращення кардіоваскулярних наслідків: сучасні докази та перспективи

Призначення статинів з метою первинної та вторинної профілактики доведено зменшує ризики несприятливих серцево-судинних подій шляхом зниження холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ). Однак у деяких випадках, незважаючи на високодозову терапію статинами, в пацієнтів зберігаються залишкові серцево-судинні ризики через недостатню ефективність терапії. Альтернативою для таких пацієнтів може бути езетиміб, який при додаванні до тепапії статином значно підвищує ефективність гіполіпідемічної терапії.

У великому дослідженні IMPROVE-IT продемонстровано виражене зниження частоти серйозних кардіоваскулярних подій серед учасників, які отримували езетиміб у комбінації зі статинами. Позитивний ефект езетимібу спостерігався серед пацієнтів чоловічої та жіночої статі, в т. ч. у людей похилого віку, хворих на хронічну ниркову недостатність (ХНН), цукровий діабет (ЦД), а також у пацієнтів, котрим раніше було проведене шунтування коронарної артерії. Езетиміб (як і статини) відіграє роль у зниженні біомаркерів запалення та сприяє регресуванню холестеринових бляшок. Завдяки вищезазначеним позитивним ефектам, а також сприятливому профілю безпеки езетиміб широко використовується в комбінації зі статинами у випадках, коли монотерапія не дозволяє досягти цільових рівнів ХС ЛПНЩ, а також у разі індивідуальної непереносимості статинів. Призначення езетимібу регламентоване в новітніх клінічних рекомендаціях Американської колегії кардіологів та Американської асоціації серця (ACC/AHA), а також Європейського товариства кардіологів (ESC).

Боротьба з гіперліпідемією: статинів може бути недостатньо

Як відомо, відкладення ЛПНЩ, які містять аполіпопротеїн В (Apo-B), у стінках артерій спричиняє атеросклероз. Атеросклеротичні кардіоваскулярні хвороби (АСКВХ), до яких належать гострий коронарний синдром (ГКС), інфаркт міокарда (ІМ), ішемічна хвороба серця (ІХС), інсульт і транзиторна ішемічна атака, атеросклероз периферичних судин, – найчастіші причини смерті в усьому світі. Саме тому вкрай важливою є первинна та вторинна профілактика АСКВХ шляхом контролю факторів ризику, як-от гіперхолестеринемія, діабет та артеріальна гіпертензія. В багатьох клінічних та епідеміологічних дослідженнях продемонстрований взаємозв'язок між рівнем ХС ЛПНЩ плазми та ризиком АСКВХ: так, високий рівень ХС ЛПНЩ має позитивну кореляцію із серцево-судинним ризиком, тоді як тривале підтримання низьких рівнів ХС ЛПНЩ знижує ризик кардіоваскулярних ускладнень (Chen, Peto, Collins et al., 1991; Stamler, Vaccaro, Neaton, Wentworth, 1993).

Статини є найрозповсюдженішими гіполіпідемічними препаратами. Фармакологічна мішень статинів – фермент 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А-редуктази (ГМГ-КоА-редуктази), що каталізує біосинтез холестерину в гепатоцитах. Метааналіз 27 рандомізованих досліджень (загальна кількість учасників склала 174 000) продемонстрував, що при кожному зниженні ХС ЛПНЩ на 1 ммоль/л за допомогою статинів ризик загрозливих кардіоваскулярних подій зменшується на 20-25%, а загальна смертність – на 10% (Mihaylova, Emberson, Blackwell et al., 2012).

Статини дозволяють знизити плазмові рівні ХС ЛПНЩ на 30-50%, проте їхній прийом асоційований з компенсаторним збільшенням продукції печінкових рецепторів ЛПНЩ, отже, й з підсиленням захоплення сироваткових ЛПНЩ у печінці. Водночас спостерігається активніша абсорбція ЛПНЩ у тонкому кишечнику (Huff, Burnett, 1997).

У метааналізі основних клінічних випробувань терапевтичної дії статинів доведено, що навіть після інтенсивного лікування статинами в пацієнтів зберігається певний залишковий ризик серцево-судинних ускладнень. П'ятирічна частота серйозних кардіоваскулярних подій становила 22% серед учасників із серцево-судинними захворюваннями в анамнезі; для пацієнтів, котрі не мали раніше описаних хвороб серцево-судинної системи, такий ризик сягнув 10% (Baigent, Keech, Kearney, 2005). Цей залишковий ризик може бути спричинений ліпідозалежними (високий рівень тригліцеридів і низький рівень ліпопротеїнів високої щільності), а також ліпідонезалежними факторами, як-от рівень запалення. Пошук альтернативних варіантів гіполіпідемічної терапії протягом минулого десятиріччя дозволив езетимібу вийти на передній план як дієвому засобу, що знижує рівні ХС ЛПНЩ плазми та допомагає зменшити кардіоваскулярні ризики.

Езетиміб знижує абсорбцію ліпідів ентероцитами тонкого кишечнику, інгібуючи холестеринові транспортні білки, в т. ч. схожий на протеїн Німанна – Піка C_1-рецептор 1 (NPC1L1P). Комбіноване лікування статинами (тобто інгібіторами холестериногенезу в печінці) й інгібіторами кишкової абсорбції ЛПНЩ демонструє кумулятивний гіполіпідемічний ефект, що є важливим для пацієнтів, які не можуть досягти цільових рівнів ХС ЛПНЩ під час монотерапії статинами та мають високі залишкові ризики серцево-судинних ускладнень (Guyton, 2010).

Таблиця 1. **Рекомендації ESC щодо цільових рівнів ЛПНЩ**

Рекомендації	Клас	Рівень
Для вторинної профілактики в пацієнтів із дуже високим серцево-судинним ризиком рекомендоване зниження ХС ЛПНЩ на >50% від початкового рівня; цільовий рівень ХС ЛПНЩ <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл)	I	A
Для первинної профілактики в осіб із дуже високим ризиком без сімейної гіперхолестеринемії рекомендоване зниження ХС ЛПНЩ на >50% від початкового рівня; цільовий рівень ХС ЛПНЩ <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл)	I	C
Для первинної профілактики в осіб із сімейною гіперхолестеринемією, які належать до групи дуже високого ризику, рекомендоване зниження ХС ЛПНЩ на >50% від початкового рівня; цільовий рівень ХС ЛПНЩ <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл)	IIa	C
Для пацієнтів із АСКВХ та другим випадком серцево-судинного ускладнення (не обов'язково того ж типу, що й перше) під час прийому максимальної дози статинів, необхідно розглянути цільовий рівень ХС ЛПНЩ <1,0 ммоль/л (<40 мг/дл)	IIb	B
Для пацієнтів, які належать до групи високого ризику, рекомендоване зниження ХС ЛПНЩ на >50% від початкового рівня; цільовий рівень ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл)	I	A
Для осіб із помірним ризиком рекомендований цільовий рівень ХС ЛПНЩ <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл)	IIa	A
Для пацієнтів із низьким ризиком рекомендований цільовий рівень ХС ЛПНЩ <3,0 ммоль/л (<116 мг/дл)	IIb	A

Таблиця 2. **Рекомендації ESC щодо фармакологічного зниження ХС ЛПНЩ**

Рекомендації	Клас	Рівень
Для досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ рекомендоване призначення максимально переносимої дози статину для досягнення цільових рівнів залежно від ступеня ризику	I	A
Якщо цільових рівнів ХС ЛПНЩ не вдається досягнути завдяки терапії максимально переносимою дозою статину, рекомендоване комбіноване лікування з езетимібом	I	B
Для первинної профілактики в осіб із дуже високим ризиком без сімейної гіперхолестеринемії, якщо комбінація статину в максимально переносимій дозі та езетимібу не дозволяє досягнути цільових рівнів ХС ЛПНЩ, необхідно розглянути додаткове призначення інгібіторів PCSK-9	IIb	C
Для вторинної профілактики в осіб із дуже високим ризиком, якщо комбінація статину в максимально переносимій дозі та езетимібу не дозволяє досягнути цільових рівнів ХС ЛПНЩ, рекомендоване додаткове призначення інгібіторів PCSK-9	I	A
Для пацієнтів із сімейною гіперхолестеринемією та дуже високим ризиком (наявність АСКВХ або інших серйозних ускладнень / факторів ризику), якщо комбінація статину в максимально переносимій дозі та езетимібу не дозволяє досягнути цільових рівнів ХС ЛПНЩ, необхідно додатково призначити інгібітори PCSK-9	I	C
Якщо пацієнт не переносить будь-які дози статинів (навіть у разі повторного призначення), рекомендована терапія езетимібом	IIa	C
Якщо пацієнт не переносить будь-які дози статинів (навіть у разі повторного призначення), рекомендовано розглянути можливість комбінованого лікування езетимібом та інгібіторами PCSK9	IIb	C
Якщо не вдається досягнути цільових рівнів ХС ЛПНЩ, рекомендовано розглянути можливість комбінованого лікування статинами та секвестрантами жовчних кислот	IIb	C

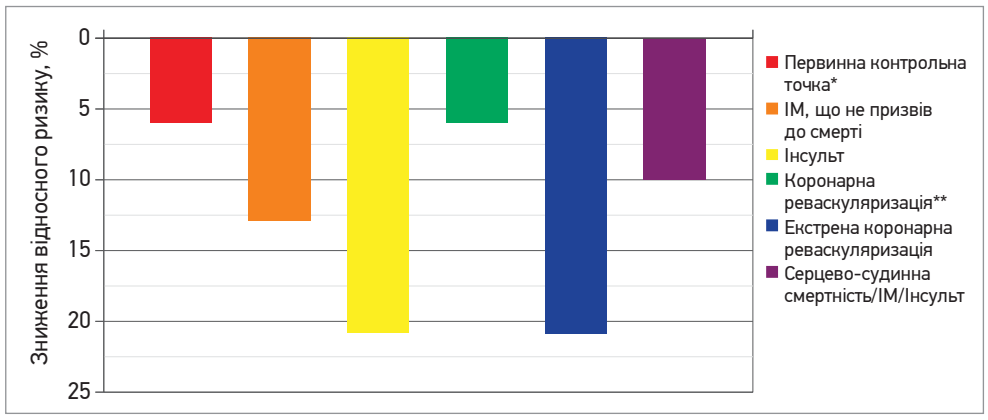


Рис. Клінічні переваги комбінації езетимібу та симвастатину, досягнуті в рамках дослідження IMPROVE-IT

*Примітки: * первинною контрольною точкою була сумарна частота кардіоваскулярної смертності, серйозних серцево-судинних наслідків та інсультів, що не спричинили смерті;*
*** незначні переваги. У рамках дослідження не виявлено значимої різниці в частоті серцево-судинної смертності та ГКС.*

Дослідження IMPROVE-IT

У масштабному міжнародному клінічному дослідженні IMPROVE-IT порівнювалися ефекти комбінації симвастатину й езетимібу та монотерапії симвастатином у пацієнтів, які перенесли ГКС упродовж останніх 10 діб (Cannon, Blazing, Giugliano et al., 2015). Усі учасники на момент проведення випробування знаходилися в стабільному стані та мали рівні ліпідів крові в межах, регламентованих клінічними рекомендаціями. До дослідження залучили пацієнтів віком >50 років (із ГКС протягом останніх 10 днів).

Критерії виключення: кліренс креатиніну <30 мл/хв, захворювання печінки в активній стадії, заплановане коронарне шунтування. Первинна контрольна точка дослідження: сумарна частота таких подій, як смерть унаслідок серцево-судинного захворювання, інсульт, ІМ, ГКС, потреба в екстреній коронарній реваскуляризації (за умови, що такі події сталися протягом 30 днів від рандомізації та не зумовили смерті пацієнта). Вторинні контрольні точки: загальна смертність, серйозні кардіоваскулярні наслідки, інсульт, або сумарна частота смертельних випадків від ІХС, ІМ, що не спричинив смерті пацієнта, а також ургентна коронарна реваскуляризація через >30 днів після рандомізації, або загальна частота смертей

унаслідок серцево-судинних захворювань, ІМ, що не зумовив смерті пацієнта, госпіталізацій щодо ГКС, а також частота ургентних і планових операцій з коронарної реваскуляризації, проведених через >30 днів після рандомізації.

Середній вік учасників дослідження складав 64 роки; частка жінок становила 24%, чоловіків – 76%, а також 27% мали ЦД. У 88% досліджуваних в анамнезі була коронарна ангіографія; для 70% учасників проведено підшкірне коронарне втручання під час госпіталізації, що передувало початку клінічного дослідження. Лише 34% учасників отримували терапію статинами перед тим, як бути госпіталізованими; після вищезазначеної госпіталізації частка пацієнтів, котрим були призначені статини, зросла до 77%. Після 1-го року терапії середній рівень ХС ЛПНЩ у групі симвастатину складав 1,74 ммоль/л, а в групі симвастатину й езетимібу – 1,33 ммоль/л. На 7-му році частота досягнення первинної контрольної точки, а також всіх трьох вторинних точок була значно нижчою в групі симвастатин + езетиміб (рис.). Позитивні наслідки прийому езетимібу відзначалися в усіх підгрупах, найбільше – серед хворих віком >75 років і пацієнтів із ЦД.

Схожі результати отримано у випробуванні I-ROSETTE (Hong et al., 2018). У пацієнтів із гіперхолестеринемією комбінація езетимібу й розувастатину значно покращувала ліпідний профіль (ХС ЛПНЩ знизився на 50%) без будь-яких додаткових побічних ефектів. Комбінована терапія переносилася навіть краще, ніж еквівалентна доза розувастатину, завдяки різним метаболічним шляхам дії двох препаратів.

Додаткові переваги езетимібу для пацієнтів похилого віку

Похилий вік є фактором підвищеного ризику розвитку серйозних ускладнень ГКС. Хоча люди віком >75 років складають лише <6% загального пулу пацієнтів із ГКС, у цій підгрупі стається до 65% усіх смертей, пов'язаних із ГКС (Vezum, Makdisse, Spencer et al., 2005; Mozaffarian, Benjamin, Go et al., 2016). Високі дози статинів часто призводять до побічних ефектів у людей похилого віку; вважається, що застосування комбінації езетимібу та статинів дозволяє досягнути цільових рівнів ХС ЛПНЩ без суттєвого підвищення частоти небажаних реакцій. Саме такі результати були отримані в дослідженні IMPROVE-IT: поєднання езетимібу та статинів допомогло значно знизити рівні ХС ЛПНЩ плазми і, відповідно, кардіоваскулярні ризики в учасників віком понад 75 років. Цікаво, що абсолютне зменшення ризику досягнення первинних контрольних точок у літніх пацієнтів було значно вираженішим, ніж у молодших учасників (Bach, Cannon, Giugliano et al., 2019).

Езетиміб у лікуванні пацієнтів із ЦД

ЦД в анамнезі збільшує ризик захворювань коронарних артерій і підвищує летальність під час та після епізоду ГКС (Donahoe, Stewart, McCabe et al., 2007). Пацієнти із ЦД демонструють вираженіші позитивні ефекти лікування езетимібом.

Підгрупа ЦД у складі дослідження IMPROVE-IT налічувала 4933 учасники (27%) (Giugliano, Cannon, Blazing et al., 2018). Серед цих пацієнтів із більшою ймовірністю зустрічалися жінки, люди похилого віку та хворі з ІМ або коронарним шунтуванням в анамнезі. Пацієнти із ЦД, які отримували комбіновану терапію, протягом 7 років продемонстрували абсолютне зниження ризику на 5,5% (співвідношення ризиків (СР) 0,85; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,78-0,94), натомість учасники групи монотерапії статинами за той же період показали абсолютне зниження ризику лише на 0,7% (СР 0,98; 95% ДІ 0,91-1,04; p=0,02). Найсильніше відносний ризик знизився для таких ускладнень, як ІМ (24%) та ішемічний інсульт (39%).

Застосування езетимібу в пацієнтів із ХНН

Хворі на ХНН мають підвищений ризик серцево-судинної смерті, предиктором якого слугує зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) (Go, Chertow, Fan et al., 2004]. У метааналізі 14 публікацій, що досліджували дію статинів, була продемонстрована закономірність щодо зниження частоти первинних серцево-судинних ускладнень зі зменшенням сироваткових рівнів ХС ЛПНЩ; проте цей позитивний ефект нівелюється подальшим погіршенням ниркової функції і зниженням ШКФ (Baigent, Keech, Kearney, 2005).

Завдяки схвальним результатам клінічного дослідження SHARP, згідно з якими комбінація симвастатину та езетимібу дозволяє знизити ризики несприятливих кардіоваскулярних подій у пацієнтів із різними ступенями ХНН, у клінічних рекомендаціях ACC/AHA 2013 року було регламентоване використання езетимібу в пацієнтів із ШКФ <60 мл/хв (Stone, Robinson, Lichtenstein et al., 2013). Подібні результати були отримані й у дослідженні IMPROVE-IT, де 3791 учасник мав ШКФ <60 мл/хв. Додавання езетимібу до лікування статинами покращувало параметри ліпідів крові в усіх пацієнтів із ХНН. Також відмічалося зниження кардіоваскулярного ризику на 12% у підгрупі із середньою ШКФ <60 мл/хв і на 13% у підгрупі із середньою ШКФ <45 мл/хв (Stanifer, Charytan, White et al., 2017).

Езетиміб зменшує розміри холестеринових бляшок

Ще одним фактором, який дає змогу оцінити перебіг кардіоваскулярних захворювань і можливість виникнення ускладнень, є розмір холестеринових бляшок. Доведено, що прийом статинів модифікує перебіг атеросклерозу коронарних судин шляхом уповільнення росту бляшок та їх регресії. Дослідження PRECISE-IVUS мало на меті виявити, наскільки ефективніше комбінована гіполіпідемічна терапія буде зменшувати розмір атеросклеротичних уражень порівняно зі стандартним лікуванням статинами (Tsujita, Sugiyama, Sumida et al., 2015). За даними внутрішньосудинного УЗД у результаті комбінованої терапії об'єм бляшок знизився на 78% порівняно з 58% регресії бляшок унаслідок монотерапії.

Езетиміб у клінічних рекомендаціях

Згідно з рекомендаціями ACC/AHA 2018 року, пацієнтам із клінічними проявами АСКВХ, які належать до групи високого ризику, показано досягнути цільових значень ХС ЛПНЩ <70 мг/дл або знизити концентрацію ХС ЛПНЩ у плазмі на >50% від початкового рівня (Grundy, Stone, Bailey et al., 2018). Однак у новітніх рекомендаціях Європейської кардіологічної спілки (ESC) з менеджменту дисліпідемій зазначається, що для вторинної профілактики серцево-судинних ускладнень оптимальними рівнями ХС ЛПНЩ будуть <55 мг/дл або зниження на >50% від початкового рівня (Mach, Baigent, Catapano et al., 2019). Рекомендації ESC щодо цільових рівнів ХС ЛПНЩ подано в таблиці 1. Якщо максимально переносимі дози статинів не дозволяють досягнути таких показників, то обидва документи рекомендують додати до гіполіпідемічної терапії езетиміб (рекомендації класу IIa в настановах ACC/AHA 2018, рекомендації класу I в настановах ESC 2019). Рекомендації ESC щодо фармакологічного зниження ХС ЛПНЩ наведено в таблиці 2.

ВИСНОВКИ

Підвищення вмісту ХС ЛПНЩ у плазмі має ключову роль у розвитку атеросклерозу та пов'язаних з ним серцево-судинних захворювань. Статини є основною групою препаратів, що знижують рівні ХС ЛПНЩ, отже, й ризики кардіоваскулярних ускладнень. Однак значний відсоток пацієнтів демонструє недостатній контроль ліпідемії навіть за прийому максимальних доз статинів. Для підвищення ефективності гіполіпідемічної терапії та зниження кардіоваскулярного ризику доцільно використовувати альтернативні гіполіпідемічні препарати. Одним з таких варіантів, що ефективно знижує рівні ХС ЛПНЩ як у монотерапії, так і в комбінації зі статинами, є езетиміб. Цей лікарський засіб належить до інгібіторів абсорбції ліпідів у тонкому кишечнику, він доповнює дію статинів, які блокують синтез холестерину в гепатоцитах. Використання езетимібу в поєднанні зі статином дозволяє знизити рівні ХС ЛПНЩ на 65%, в той час як монотерапія статином – лише на 30-50%. Позитивні ефекти комбінації статинів та езетимібу (як-от виражене зменшення ризиків первинних і повторних серцево-судинних ускладнень, регресія атеросклеротичних бляшок, зниження рівнів біомаркерів запалення) продемонстровані в багатьох клінічних дослідженнях, наймасштабнішим з яких є міжнародне дослідження IMPROVE-IT, опубліковане в 2015 році. Езетиміб не лише добре переноситься пацієнтами похилого віку та особами, котрі мають ХНН або ЦД, а й доводить свою перевагу в зниженні ХС ЛПНЩ і серцево-судинних ризиків саме серед цих підгруп. Езетиміб демонструє високу ефективність, безпечність та сприятливий профіль лікарських взаємодій, що є украй важливим для пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, які часто мають значні рівні коморбідності та лікарського навантаження. Завдяки цим перевагам езетиміб внесено до сучасних клінічних рекомендацій з ведення гіперліпідемії.

Стаття друкується у скороченні.

Список літератури знаходиться в редакції.

Pradhan A., Bhandari M., Sethi R. Ezetimibe and Improving Cardiovascular Outcomes: Current Evidence and Perspectives. Cardiol Res Pract. 2020 Jun 28;2020:9815016.

Переклала з англ. ***Ганна Гаврюшенко***

Енісамію йодид: результати 15 років закордонних і вітчизняних досліджень

Респіраторні віруси роблять серйозний внесок у показники захворюваності та смертності в усьому світі. Додаткову занепокоєність зумовлює одночасна циркуляція серед населення декількох респіраторних вірусів, включаючи вірус грипу групи В, різні підтипи вірусу групи А (наприклад, H3N2 і H1N1), аденовіруси, віруси парагрипу, респіраторно-синцитіальні віруси (RSV), а в останні роки і новий коронавірус – SARS-CoV-2. Всі зазначені віруси здатні швидко поширюватися серед людей, спричиняти тяжкі захворювання та зумовлювати вторинні ускладнення. Крім того, нові штами респіраторних вірусів можуть передаватися до людини від тварин-носіїв (переважно дикі птахи та кажани), зумовлюючи серйозні епідемічні спалахи. Традиційні противірусні препарати в таких випадках є малоефективними, а розробка відповідних вакцин потребує досить тривалого часу. Як людство може протидіяти цим викликам?

Спробуємо надати відповіді на ці запитання в цьому огляді.

Віруси грипу

Традиційними противірусними препаратами, здатними протидіяти інфекції, спричиненій вірусами грипу, є два представники класу інгібіторів вірусної нейрамінідази – озельтамівір і занамівір, які вважаються ефективними за умови застосування в перші дні захворювання. Втім, резистентність вірусів грипу до інгібіторів нейрамінідази невпинно зростає. Наразі існує гостра потреба в розробці нових противірусних засобів, які могли б ефективно боротися з грипом. Сьогодні пошук науковців спрямований на створення та вивчення противірусної ефективності сполук, здатних впливати на вірусні білки.

У поле зору науковців потрапив енісамію йодид, що використовується в клінічній практиці з 1997 року та продемонстрував ефективність у лікуванні гострих респіраторних вірусних інфекцій (рис. 1).

Однак донедавна ці результати не були підкріплені експериментальними даними. Дослідити це питання взялися D. Boltz і співавт. (2018) на експериментальній моделі нормальних бронхоепітеліальних клітин людини.

Енісамій додавали до диференційованих нормальних бронхоепітеліальних клітин людини за 24 год до інокуляції підтипів вірусів грипу А та В. Виявилося, що у випадку зараження оброблених клітин вірусами грипу не спостерігалося характерного вірусного цитопатичного ефекту. Загалом енісамій пригнічував реплікацію вірусів грипу з 90% ефективністю при застосуванні в діапазоні концентрацій 157-439 ммоль (дози, в 23-64 рази нижчі за цитотоксичні концентрації). Віруси грипу В трохи сильніше пригнічувалися енісамієм, ніж віруси грипу А.

Крім того, вивчали результати додавання енісамію через 4 год після інокуляції вірусу А (H1N1). Дослідники відзначили зниження титру вірусу в ≥100 разів, що дозволяє припустити таке: енісамій впливає на ранню стадію життєвого циклу вірусу. Отже, енісамій проявляв противірусну активність проти вірусів грипу *in vitro*, що свідчить про його імовірну клінічну ефективність проти інфекцій, зумовлених вірусом грипу.

В умовах нинішньої пандемії COVID-19 інтерес науковців до противірусного потенціалу енісамію помітно зріс. У квітні цього року A.J.W. Te Velthuis і співавт. у журналі «Антимікробні агенти та хіміотерапія» Американської асоціації мікробіології опублікували результати дослідження з вивчення ефективності енісамію в пацієнтів віком від 18 до 60 років із підтвердженим діагнозом респіраторної інфекції вірусної етіології. Загалом для участі у випробуванні було відібрано 137 пацієнтів, які повідомили про нещодавній початок респіраторної інфекції, – 1,6±0,5 дня з моменту розвитку симптомів. Із них 100 пацієнтів відповідали критеріям включення. Результати тестування виявили, що 43% із них були позитивними на вірус грипу групи А; 16% – аденовірус; 14% – поєднання вірусу грипу А й аденовірусу; 12% – вірус грипу В; 8% – вірус парагрипу чи респіраторно-синцитіальний вірус. Загалом 69% хворих інфікувалися вірусами грипу В чи А. Згодом хворих розподілили на прийом енісамію (n=60) або плацебо (n=40). Пацієнти обох груп були зіставні за віком та статтю. Протягом усього дослідження не спостерігалося відхилень від запланованого прийому ліків; середня тривалість лікування склала 6,8±0,8 дня. Пацієнти обох груп мали змогу використовувати деконгестанти та відхаркувальні засоби (за необхідності). В групі енісамію деконгестанти застосовували протягом коротшого періоду лікування й значно рідше, ніж у групі плацебо (23,3 (n=14) проти 75% (n=30) відповідно). Відхаркувальні засоби використовували хворі обох груп, але більшість пацієнтів групи енісамію припинили їхнє застосування через 7 днів, тоді як більшість учасників групи контролю продовжували їх приймати протягом 14 днів.

Вплив на припинення виділення вірусу

На 3-й день лікування (перший візит) у 71,2% (n=42) пацієнтів, котрі отримували енісамій, та в 25% (n=10) хворих із групи плацебо спостерігали негативні результати на антигени вищезазначених респіраторних вірусів, визначені методом імунофлуоресцентного фарбування назальних мазків (p<0,0001). На 7-й день лікування (другий візит) у всіх пацієнтів групи енісамію та у 82,5% (n=33) хворих із групи плацебо тест на антиген респіраторних вірусів виявився негативним (рис. 2А).

Аналіз у підгрупах продемонстрував аналогічний позитивний ефект лікування енісамієм порівняно із плацебо для пацієнтів, інфікованих вірусами грипу групи А чи В (75,0 (n=24) і 22,7% (n=5) відповідно) або аденовірусом (71,4 (n=5) та 12,5% (n=1) відповідно).

Отже, лікування енісамієм сприяло швидшому припиненню вірусовиділення інфікованими пацієнтами.

Рівень повсякденної активності

В групі хворих, які отримували енісамій, спостерігався вищий рівень повсякденної активності (не було жодного дня або лише 1 день без повсякденної активності), ніж у групі плацебо, де більшість хворих не мали змоги здійснювати повсякденну активність протягом ≥2 днів (рис. 2Б). Ці відмінності між групами були статистично значимими (p<0,0001).

Вплив на об'єктивні симптоми

Дослідники проаналізували динаміку таких об'єктивних симптомів, як лихоманка, гіперемія глотки й аускультативні зміни. На початку дослідження не було різниці в показниках об'єктивних симптомів між двома групами (9,6±0,7 бала для групи енісамію та 9,7±1,1 бала для групи плацебо). Зниження показників об'єктивних симптомів з 0-го по 14-й день було статистично значимим (p<0,0001) у групі енісамію (із 9,6±0,7 до 4,6±0,9 бала) порівняно із групою плацебо (із 9,7±1,1 до 5,6±1,1 бала). Відсутність усіх об'єктивних симптомів спостерігалася в обох групах пацієнтів із 7-го дня, втім, у групі енісамію відсутність усіх трьох симптомів відзначалася в значно більшої частки пацієнтів на 14-й день лікування (рис. 3А).

Такі прояви захворювання, як гіперемія глотки та патологічні зміни при аускультації

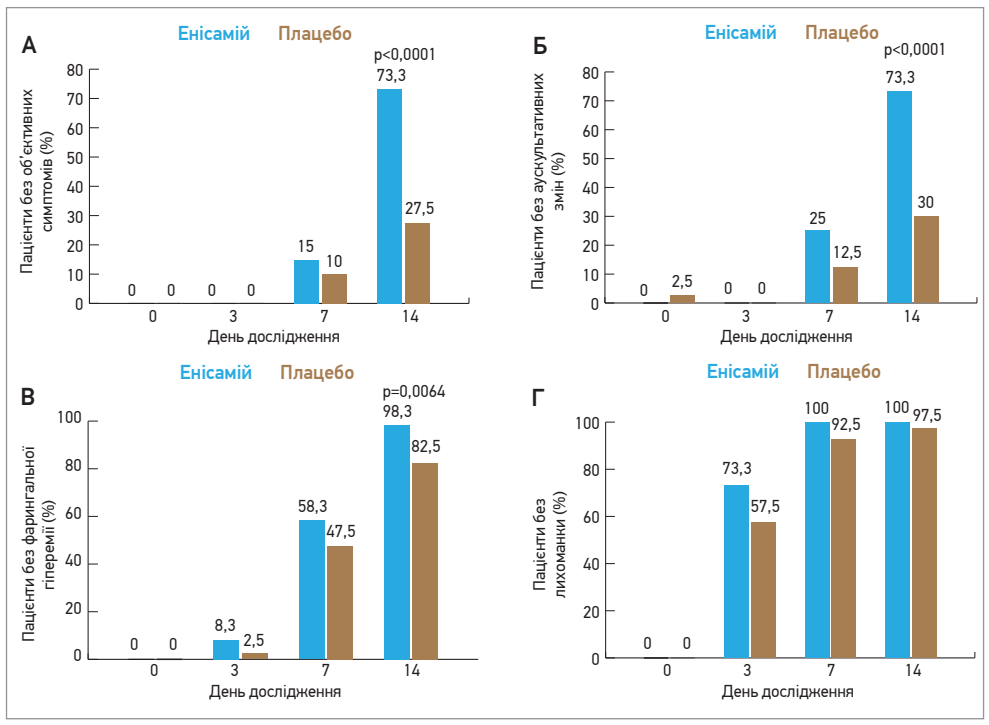


Рис. 1. Лікування енісамієм зменшує об'єктивні симптоми в пацієнтів із вірусним респіраторним захворюванням

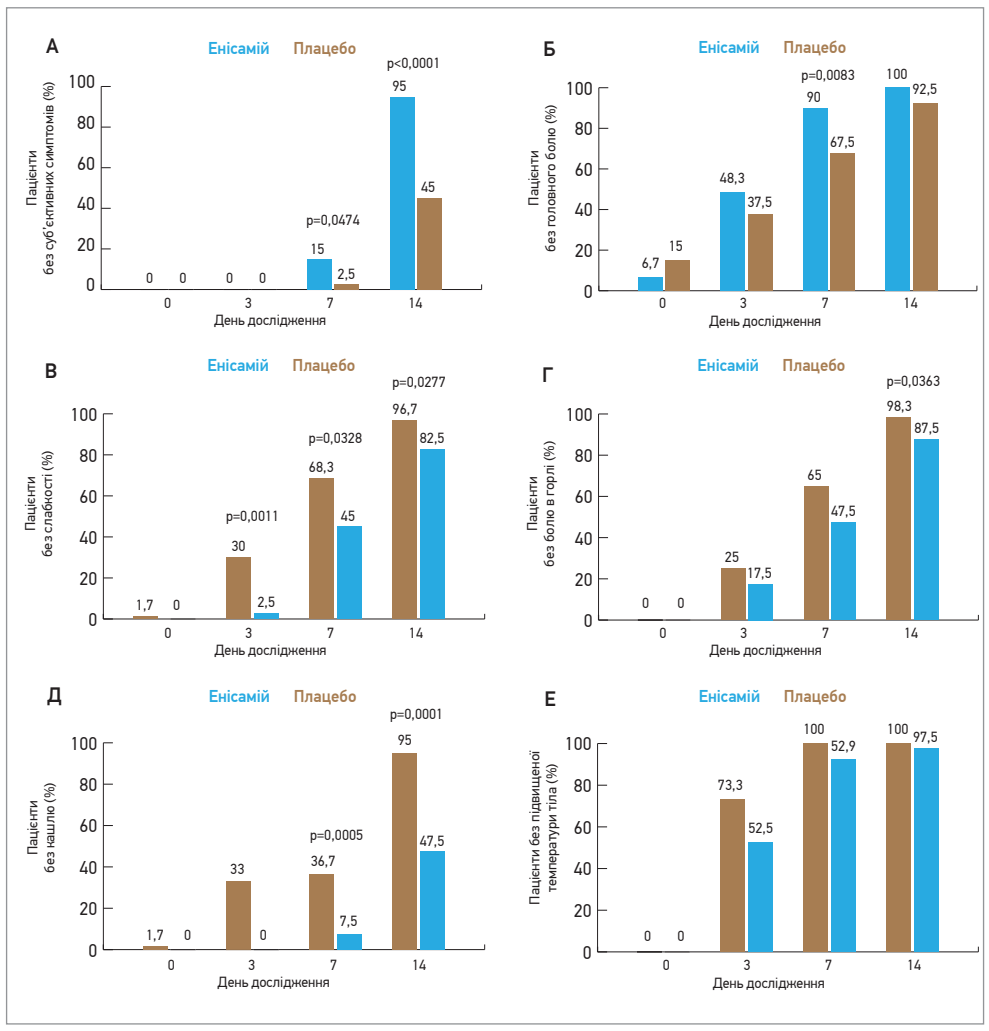


Рис. 2. Лікування енісамієм зменшує суб'єктивні симптоми в пацієнтів із вірусним респіраторним захворюванням

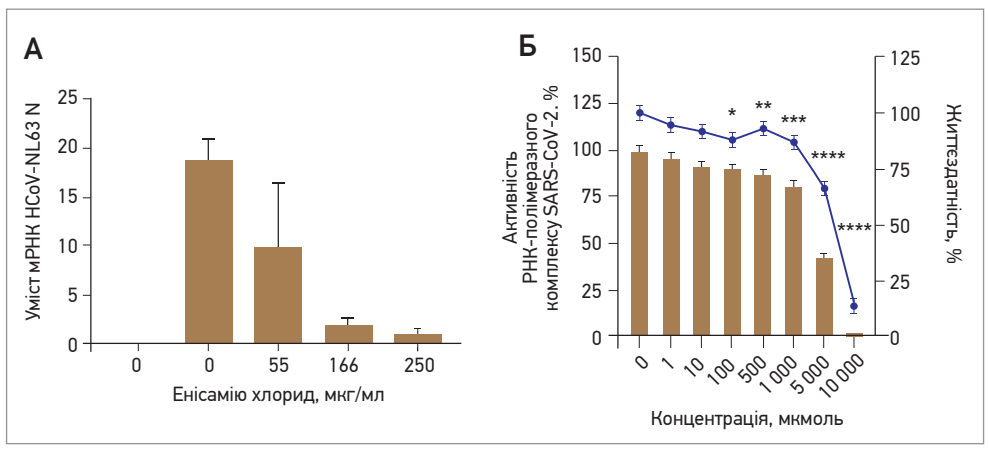


Рис. 3. Енісамій пригнічує вірусну інфекцію HCoV-NL63 в нормальних бронхоепітеліальних клітинах людини й активність SARS-CoV-2 nsp12/7/8 *in vitro*

Кількісне визначення рівнів умісту мРНК HCoV-NL63 N у нормальних бронхоепітеліальних клітинах людини, інфікованих HCoV-NL63, після обробки енісамію хлоридом (А); пригнічення активності РНК-полімеразного комплексу SARS-CoV-2 nsp12/7/8 енісамієм, оцінене за допомогою мінігеномного аналізу (Б).

повернулися до норми значно швидше в групі енісамію, ніж у групі плацебо (рис. 3Б, 3В). Аналогічні результати були отримані й у підгрупі пацієнтів із грипом.

Наведені результати переконливо свідчать, що лікування енісамієм спричиняло швидше та значиміше зменшення об'єктивних клінічних симптомів, пов'язаних з респіраторними вірусними інфекціями.

Вплив на суб'єктивні симптоми

На момент залучення до випробування в усіх пацієнтів спостерігалися такі суб'єктивні симптоми: слабкість, головний біль, відчуття підвищення температури тіла, біль у горлі та кашель. Менше половини хворих повідомили про міалгію (46,0%, n=46) і лише в декількох учасників спостерігався озноб (7,0%, n=7).

Аналіз динаміки суб'єктивних симптомів виявив стрімкіше їхнє зниження в групі енісамію (порівняно із прийомом плацебо) на 3-й, 7-й і 14-й дні від початку лікування (рис. 2). Зокрема, на 14-й день загальний показник симптомів знизився із 15,7±2,2 до 7,1±0,5 бала в групі енісамію порівняно із 15,4±1,8 до 8,0±1,3 в групі плацебо. Також було продемонстровано, що суб'єктивні скарги з найбільшим внеском до сумарного показника симптомів (слабкість, головний біль, підвищення температури тіла, біль у горлі та кашель) знижувалися швидше в групі енісамію. Схожі результати було отримано в підгрупах пацієнтів за різними типами вірусів. Отже, лікування енісамієм сприяє швидшому зниженню таких клінічно значимих суб'єктивних симптомів, як-от відчуття слабкості, головний біль, біль у горлі і кашель.

Отже, лікування енісамієм зумовило більш раннє припинення виділення вірусу хворими, швидше одужання пацієнтів (на 14-й день лікування в групі енісамію одужали 93,9% пацієнтів порівняно із 32,5% у групі плацебо; p<0,0001), а також зменшення об'єктивних (із 9,6±0,7 до 4,6±0,9 бала в групі енісамію проти 9,7±1,1 до 5,6±1,1 бала в групі плацебо; p<0,0001) та суб'єктивних (із 15,7±2,2 до 7,1±0,5 бала в групі енісамію порівняно із 15,4±1,8 до 8,0±1,3 в групі плацебо; p<0,0001) симптомів захворювання.

Перспективи енісамію в лікуванні COVID-19

Коронавірусна хвороба, спричинена коронавірусом SARS-CoV-2, потребує пошуку нових стратегій лікування. Розробка та впровадження вакцин проти коронавірусу, на які покладали великі надії, не дозволила вирішити проблему подальшого поширення пандемії. Управління з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) схвалило декілька противірусних стратегій – лікування ремдесивіром або реконвалесцентною плазмою. Однак розробка ефективніших стратегій наразі все ще залишається вкрай необхідною. Ключовою мішенню для нових препаратів є РНК-полімераза SARS-CoV-2.

Одним із препаратів, виокремлених Всесвітньою організацією охорони здоров'я як потенційно ефективний засіб проти SARS-CoV-2, є енісамію йодид. Цей препарат ліцензований як засіб проти грипу в 11 країнах. Нещодавнє дослідження продемонструвало, що енісамій піддається гідроксилюванню в організмі та клітинах легень людини до сполуки VR17-04, здатної пригнічувати активність РНК-полімерази вірусу грипу А (Te Velthuis A.J.W. et al., 2021).

В цьому експериментальному дослідженні науковці вивчали вплив енісамію на розвиток вірусу SARS-CoV-2 на моделях клітини епітеліальної аденокарциноми людини (Caco-2) і на нормальних бронхоепітеліальних клітинах людини (NHBE).

Культури клітин обробляли серійними розведеннями енісамію йодиду (лабораторний код FAV00A, торгова назва Амізон®) або енісамію хлориду (лабораторний код FAV00B) за 6 год до зараження. Клітини інфікували SARS-CoV-2, а після інокуляції вірусу повторно наносили сполуку. Через 48 год після зараження реєстрували цитопатичний ефект шляхом дослідження інфікованих культур за допомогою світлової мікроскопії, а також відбирали оточуючу рідину для визначення РНК вірусу за допомогою кількісної полімеразно-ланцюгової реакції у режимі реального часу.

Науковці спостерігали значне зниження експресії вірусного нуклеопротеїну, цитопатичного ефекту інфекції SARS-CoV-2 на клітини Caco-2 і зменшення числа копій вірусного геному в інфікованих клітинах залежно від концентрацій енісамію. Концентрація напівмаксимального інгібування для енісамію хлориду в клітинах Caco-2 склала 1,2 ммоль (≈300 мкг/мл). Отримані результати виявилися зіставними з інгібувальною дією енісамію на реплікацію вірусу грипу А в клітинах Caco-2, вивчену в попередніх дослідженнях (Te Velthuis A.J.W. et al., 2021).

Для перевірки здатності енісамію пригнічувати реплікацію коронавірусу в нормальних бронхоепітеліальних клітинах людини культуру цих клітин інкубували з енісамію йодидом протягом 6 год, після чого інфікували альфа-коронавірусом (HCoV-NL63). Аналіз рівнів умісту N гена РНК в інфікованих нормальних бронхоепітеліальних клітинах людини продемонстрував значний вплив енісамію на синтез вірусної РНК (рис. 3А) з концентрацією напівмаксимального інгібування ≈60 мкг/мл.

З метою перевірки здатності енісамію пригнічувати синтез РНК SARS-CoV-2 *in vitro* дослідники застосували метод мінігеномного аналізу, що дозволяє визначити ступінь пригнічення активності РНК-полімеразного комплексу SARS-CoV-2 nsp12/7/8. Додавання енісамію в середовище інкубації культури клітин значно пригнічувало сигнал мінігеному залежно від концентрації (рис. 3Б). Дослідження продемонструвало, що енісамій пригнічує реплікацію коронавірусу на моделі клітин епітеліальної аденокарциноми людини (Caco-2) і нормальних бронхоепітеліальних клітин людини. Науковці пов'язують отриманий ефект із пригніченням елонгації РНК SARS-CoV-2, що підтверджують результати моделювання молекулярної динаміки.

Багатоцентрове подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження III фази з вивчення ефективності енісамію (використовували Амізон® МАКС) у пацієнтів із COVID-19 середнього ступеня тяжкості свідчить про досить високу клінічну ефективність цього препарату. Випробування здійснювалося в 14 клінічних центрах різних регіонів України із залученням 592 хворих з підтвердженою коронавірусною інфекцією. На 15-й день дослідження в групі плацебо було виписано 85,7% пацієнтів, а в групі препарату Амізон® МАКС – 94,4%. Різниця у 8,7% свідчить про більшу ефективність лікування в групі Амізону МАКС порівняно із групою плацебо (p=0,0018). У групі препарату Амізон® МАКС ризик розвитку дихальної недостатності й інших ускладнень виявився майже вчетверо нижчим порівняно із групою плацебо – відношення ризику склало 4,244 (95% довірчий інтервал від 1,171 до 15,38; p=0,014) (Бабіч М.П. і співавт., 2021).
Отже, Амізон® МАКС допомагає пришвидшити одужання, запобігати розвитку дихальної недостатності та інших ускладнень COVID-19.

Підготував ***В'ячеслав Килимчук***

«ГЛІСАДА»: ПАТОГЕНЕТИЧНО ОБГРУНТОВАНА СХЕМА ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З COVID-19 НА АМБУЛАТОРНОМУ ЕТАПІ

ВАЖКІСТЬ ПЕРЕБІГУ COVID-19

«Глісада»*
Будесонід Ізіхейлер/Небуфлюзлон
Інгаміст
Тівортін аспартат

1 ДЕНЬ
Інкубаційний період

5 ДЕНЬ
Фаза симптомів

11 ДЕНЬ
Рання легенева фаза

POST-COVID

БУДЕСОНІД ІЗІХЕЙЛЕР

Сухопорошковий будесонід
200 мкг, 200 доз

Спосіб застосування: 200 -1600 мг на добу розподілена на 2 інгаляції**

НЕБУФЛЮЗОН

Флютиказон пропіонат 1 мг/мл, контейнер 2 мл №10

Спосіб застосування: інгаляційно, 2 мг (1 контейнер) 2 рази на добу**

- ІГКС проявляють спрямовану протизапальну дію у легенях[1]

ІНГАМІСТ

Ацетилцистеїн в ампулах
300 мг, 1 мг/мл, №10

Спосіб застосування:

Інгаляційно Внутрішньом'язево Вінутрішньовенно	1 ампула 2 рази на добу 10 днів

- Пригнічує оксидативний стрес[2],
- Сприяє зниженню активності запалення в легеневій тканині[3,4]

ТІВОРТІН АСПАРТАТ

L-аргінін аспартат 200 мл
для перорального застосування

Спосіб застосування:
Перорально 2 мірні ложки
2-4 рази на добу
курс 14 днів

- Поліпшує функціональний стан ендотелію[5,6]
- Інгібує адгезію тромбоцитів[5]

*Запропоновану назву патогенетично обгрунтованої схеми ведення пацієнтів з COVID-19 на амбулаторному етапі взято у анології з терміном «Глісада», що означає правильну траєкторію посадки літака.

**Спосіб застосування при бронхіальній астмі

БУДЕСОНІД ІЗІХЕЙЛЕР Склад: діюча речовина: будесонід; 1 доза містить будесоніду 200 мкг. Лікарська форма. Порошок для інгаляцій. Показання. Персистуюча астма легкого, помірного і важкого перебігу. Будесонід Ізіхейлер не підходить для лікування гострих нападів астми. Протипоказання. Підвищена чутливість до будесоніду чи лактози (яка містить невелику кількість молочних білків). Спосіб застосування та дози. Дорослі і підлітки віком від 12 років: 200–1600 мкг на добу, розподілена на 2 інгаляції. Легкий або помірний перебіг астми: доза становить 200–800 мкг на добу, розподілена на 2 інгаляції. Діти віком 5–12 років: доза становить 200–800 мкг на добу, розподілена на 2 інгаляції. Р. П. МОЗ України: № UA/14857/01/01.**ІНГАМІСТ** Діюча речовина: ацетилцистеїн;1 мл містить ацетилцистеїну 100мг; ї Показання.Гострі і хронічні захворювання органів дихання, що супроводжуються підвищеним утворенням мокротиння. Спосіб застосування та дози. Внутрішньом'язове введення Дорослим - по 1 ампулі 300 мг 1-2 рази на добу вводити глибоко внутрішньом'язово. Внутрішньовенне введення Лікарський засіб вводити повільно краплинно у 0,9 % розчині натрію хлориду або 5 % розчині глюкози. Дорослим – по 1 ампулі 300 мг 1-2 рази на добу. Реєстраційне посвідчення: UA/14062/01/01, Наказ МОЗ №2283 від 14.11.2019, Термін дії реєстраційного посвідчення: необмежений з 14.11.2019 **НЕБУФЛЮЗОН** діюча речовина: флютиказону пропіонат; 1 мл суспензії містить флютиказону пропіонату 1 мг; Показання. Дорослі і підлітки віком від 16 років Профілактичне застосування при тяжкій астмі у хворих, які потребують високих доз інгаляційних або пероральних кортикостероїдів Діти і підлітки віком від 4 до 16 років Лікування загострень астми. Протипоказання. Гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату в анамнезі. РП МОЗ України UA/12542/01/01 від 21.03.2018. Термін дії необмежений з 21.03.2018 **ТІВОРТІН АСПАРТАТ** Діюча речовина: 1 мл розчину містить L-аргініну аспартату 200мг; Показання.у комплексній терапії ішемічної хвороби серця, атеросклерозу судин серця і головного мозку, артеріальної гіпертензії, діабетичної ангіопатії; хронічних обструктивних захворювань легень, інтерстиціальної пневмонії. Спосіб застосування та дози. При хронічних обструктивних захворюваннях легень, інтерстиціальній пневмонії, - 5 мл 3-6 разів на добу. При імунокорекції при зниженні функції вилочкової залози по 5 мл 4-8 разів на добу. Максимальна добова доза – 8 г. Тривалість курсу лікування – 8-15 днів; Реєстраційне посвідчення: UA/9941/01/01, №2779 від 02.12.2020, необмежений з 02.10.2019

1. Peters MC Sajuthi S Deford P et al. COVID-19-related genes in sputum cells in asthma. Relationship to demographic features and corticosteroids. Am J Respir Crit Care Med. 2020; 202: 83-90 **2.** Zafarullah M., Li W.Q., Sylvester J., Ahmad M. Molecular mechanisms of N-acetylcysteine actions. Cell. Mol. Life Sci. 2003; 60 (1): 6–20. DOI: 10.1007/s000180300001. **3.** Sadowska A.M., Manuel-y-Keenoy B., De Backer W.A. Antioxidant and anti-inflammatory efficacy of NAC in the treatment of COPD: discordant in vitro and in vivo doseeffects: A review. Pulm. Pharmacol. Ther. 2007; 20 (1): 9–22. DOI: 10.1016/j.pupt.2005.12.007. **4.** Santos B. et al. Advances in Redox Research, Volume 3, December 2021 Nebulization of glutathione and N-Acetylcysteine as an adjuvant therapy for COVID-19 onset **5.** I-Arginine and COVID-19: An Update. Ayobami Adebayo ,Fahimeh Varzideh et al. Nutrients 2021, 13(11), 3951; https://doi.org/10.3390/nu13113951 **6.** Інструкція до медичного застосування препарату Тівортін аспартат. Джерело Державний реєстр лікарських засобів України http://www.drlz.com.ua

ЮРІЯ-ФАРМ
www.uf.ua

ТОВ «Юрія-Фарм». 03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10,
тел./факс: +38 044 246 83 83

М.М. Островський, д.м.н., професор, **Л.І. Конопкіна**, д.м.н., професор, **К.Ю. Гашинова**, д.м.н., професор

«ГЛІСАДА»: патогенетично обґрунтована схема ведення пацієнтів з COVID-19 на амбулаторному етапі

Минуло майже 2 роки відтоді, як ми вперше почули слово COVID-19, однак пандемія все ще продовжує лютувати. На сьогоднішній день є певні очікування ефективності розроблених підходів до етіотропної терапії COVID-19. Сьогодні ми набагато краще розуміємо особливості патогенезу хвороби й імунні механізми захисту, що відкриває нові можливості патогенетичного лікування коронавірусної інфекції. Наразі відомо, що захворювання часто має хвилеподібний перебіг: перша хвиля, яка характеризується легкими симптомами, після тимчасового покращення переходить у другу хвилю (так звану легеневу фазу), перебіг якої є значно тяжчим та нерідко закінчується летально. Тому важливо ще на ранньому етапі COVID-19 призначити відповідне лікування, яке дасть можливість «змінити траєкторію» першої хвилі та не допустити її переходу в фатальний «девятий вал» (за аналогією з глісадою – керованою людським інтелектом плановою траєкторією зниження літака для безпечної посадкою). Цього можна досягти як за рахунок стримування реплікації вірусу SARS-CoV-2 шляхом використання етіотропної терапії, так і своєчасного застосування патогенетичної терапії для пригнічення запалення з метою попередження цитокінового шторму, протекції пневмоцитів, які в першу чергу уражаються вірусом, нівелюванням наслідків оксидантного стресу, максимально знизити можливі порушення коагуляційної системи. Такий підхід особливо важливий у пацієнтів похилого віку або з хронічними серцево-судинними, ендокринними та пульмонологічними захворюваннями. У цьому огляді наводимо доказову базу ефективності патогенетичної терапії COVID-19. Сподіваємося, що представлена терапевтична стратегія дозволить лікарям упевненіше почуватися під час амбулаторного ведення пацієнтів з COVID-19.

М.М. Островський

Л.І. Конопкіна

К.Ю. Гашинова

Щоб зрозуміти суть синдромно-патогенетичного підходу до лікування пацієнтів з COVID-19, слід детальніше розглянути інформацію про ті клінічно значущі зміни, котрі виникають в організмі під впливом вірусу SARS-CoV-2.

Ураження SARS-CoV-2 та розвиток імунної відповіді

У результаті зв'язування S-протеїну з рецептором АПФ2 відбувається проникнення вірусу SARS-CoV-2 до клітини. Слід зазначити, що для подальшого проникнення вірусу до клітини необхідне розщеплення протеїну ACE2, що здійснюється за допомогою трансмембранної серинової протеази-2 (TMPRSS2).

Масове інфікування клітин-мішеней спричиняє зростання вірусного навантаження SARS-CoV-2 (кількість вірусних часток у певному об'ємі біологічної рідини зараженого організму – копій/мл), що діє як сигнал активації для імунної системи, зумовлюючи опосередковані противірусні реакції різної вираженості.

Вважається, чим вищим є вірусне навантаження, тим значуща ймовірність тяжкого клінічного перебігу і прогресування COVID-19 у зв'язку з надмірним утворенням прозапальних цитокінів (С-реактивний білок (СРБ), інтерлейкін-6 (ІЛ-6), інтерлейкін-1β, інтерферон-γ, фактор некрозу пухлини) та розвитком вираженої запальної реакції (Liu Y. et al., 2020; Yu X. et al., 2020).

Ураження легеневої тканини

У перші дні захворювання пацієнти зазвичай спостерігають симптоми вірусної інфекції верхніх дихальних шляхів (найчастіше це можуть бути підвищення температури та кашель). На ранній фазі розвитку інфекції альвеолярні макрофаги, розпізнавши SARS-CoV-2, починають виділяти прозапальні інтерлейкіни й хемокіни, котрі стимулюють збільшення кількості ефекторних Т-лімфоцитів у місці ураження вірусом. Високий рівень продукції прозапальних цитокінів (IL-6, IL-1β, TNF та ін.) забезпечує міграцію великої кількості моноцитів і нейтрофілів, які посилюють запалення та спричиняють розвиток набряку тканини легень.

Спостерігаються апоптоз легеневих епітеліальних та ендотеліальних клітин, ушкодження клітинних бар'єрів, пошкодження порушення процесів перекисного окислення ліпідів клітинних мембран, посилення судинної проникності, наслідком чого є набряк і гіпоксія (Xu Z, et al. 2020).

Ураження легень є основною причиною як тяжкості перебігу COVID-19, так і летальності при цій хворобі (Ruan Q. et al., 2020).

На 8-12-й день захворювання зазвичай розпочинається запальна фаза, коли можуть з'являтися симптоми ураження легень, зокрема задишка.

У випадку прогресування COVID-19 до стадії гіперзапалення з відповідним залученням легеневої тканини, зростає ризик розвитку ГРДС Окрім того, впродовж пізньої фази у пацієнтів розвивається мікротромбоваскуліти як наслідок тромботичних та емболічних ускладнень через стан гіперкоагуляції (рис. 1).

Оксидантний стрес при COVID-19

Наразі відомо, що респіраторні віруси (в т.ч. SARS-CoV-2) мають здатність продукувати велику кількість вільних радикалів за рахунок активації ферментів, які генерують активні форми кисню.

Дихальна система особливо чутлива до ушкодження вільними радикалами, що пов'язано з наявністю високої концентрації O_2 у легенях та можливим впливом екзогенних прооксидантів (Cugno M. et al., 2020).

Оксидантний стрес і запалення тісно пов'язані між собою. Вплив гідроксильного радикалу на клітини викликає дозозалежне вивільнення прозапальних цитокінів, і цей процес посилюється за рахунок виснаження ресурсу антиоксидантної системи.

Гіперкоагуляція у пацієнтів з COVID-19

Кількість тромботичних ускладнень збільшенням збільшується при підвищенні ризику розвитку критичного стану пацієнтів та пов'язані зі значним погіршенням дихання і високою летальністю (Tang N. et al., 2020).

У пацієнтів з COVID-19 наявність факторів серцево-судинного ризику (високий артеріальний тиск, діабет, куріння, ожиріння), серцево-судинні захворювання в анамнезі виступають загальними обтяжуючими факторами ризику порушень коагуляції (PiazzaG. et al., 2020).

За даними літератури, тромботичні ускладнення розвиваються у 8% пацієнтів з COVID-19, які не потребують оксигенотерапії та реанімаційних заходів, та у 16% – 69% хворих, госпіталізованих до відділення інтенсивної терапії. Тромботичні ускладнення представлені в основному високою частотою мікротромбоваскулітів, венозної тромбоемболії і невеликою кількістю геморагічних ускладнень (Marietta M. et al., 2020).

Згідно з метааналізом 20 досліджень (1988 пацієнтів з COVID-19) венозна тромбоемболія розвивалася у 31,3% осіб. Тромбоз глибоких вен зустрічався у 19,8% випадків, а тромбоемболія легеневої артерії – у 18,9%. Факторами ризику тромбоемболії є високий рівень D-димеру, лейкоцитоз, зміни співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів у бік перших. Збільшення віку хворого та індексу маси тіла корелювало з вищою поширеністю тромбоемболією легеневої артерії та/аботромбозу глибоких вен (Di Minno A. et al., 2020).

Імунотромбоз при COVID-19

Останнім часом пропонується розглядати COVID-19-асоційовану коагуляцію з позицій імунотромбозу (Nicolai L., et al. 2020; Skendros P., et al. 2020).Так, у відповідь на продукцію прозапальних цитокінів та хемокінів при реплікації SARS-CoV-2 утворюються нейтрофільні позаклітинні пастки (НПП), які експресують тканинний фактор згортання. НПП у фізіологічних умовах перешкоджають поширенню інфекційного чинника в організмі. Однак при COVID-19 їх надмірне утворення сприяє генерації тромбіну (Tang N. et al. 2020; Cao W., 2020; Becker R.C. et al. 2020).

Описані зміни виникають вже на ранніх етапах розвитку COVID-19, активуючи процеси внутрішньосудинного згортання крові і тромбоутворення в судинах дрібного калібру життєво важливих органів (Zhang L. et al. 2020).

Дисфункція ендотелію при COVID-19

Механізм гіперкоагуляції у пацієнтів з COVID-19 у першу чергу пов'язують з вираженою ендотеліальною дисфункцією й індукцією агрегації тромбоцитів (на ендотелії розташовані рецептори АПФ-2, що роблять йогомішенню для вірусу SARS-CoV-2).

При ендотеліальному пошкодженні активуються медіатори гострої системної запальної відповіді (Mehta P. et al., 2020; Varga Z. et al., 2020; Magro C. et al., 2020). Ураження ендотеліальних клітин вірусом сприяє масовому вивільненню цитокінів та активаторів

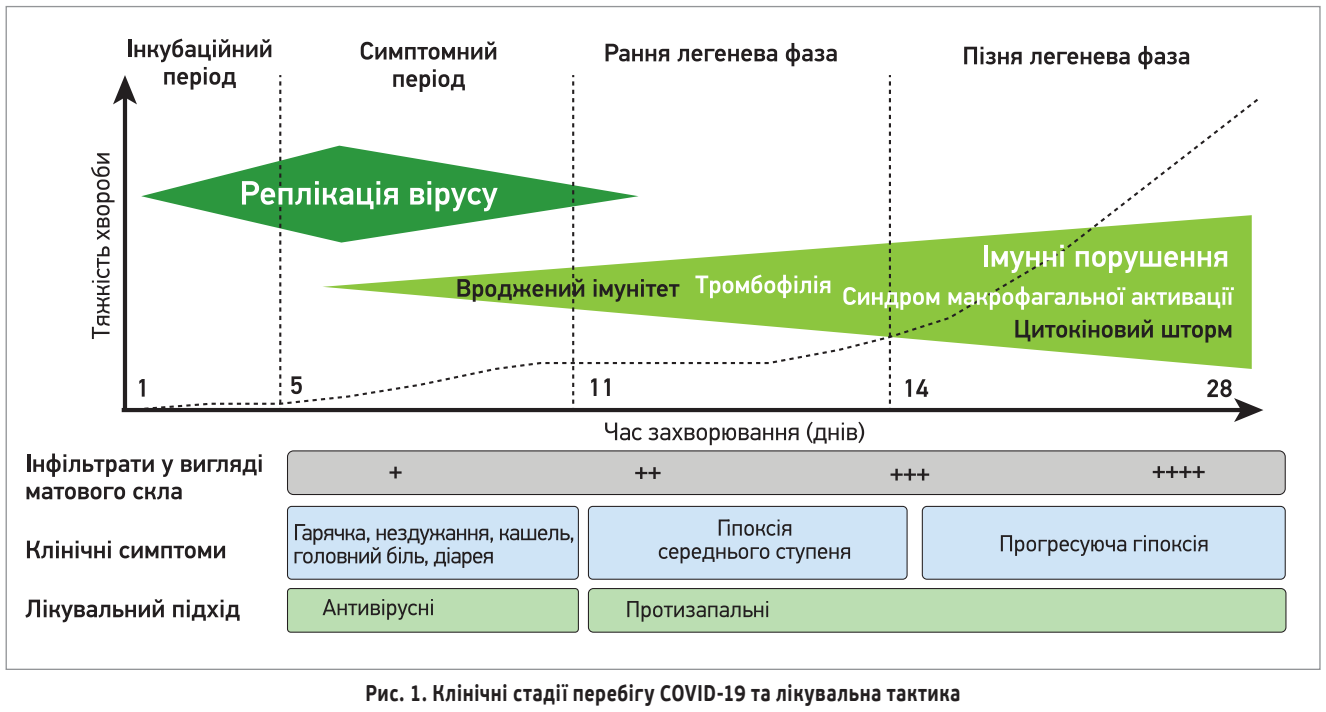


Рис. 1. Клінічні стадії перебігу COVID-19 та лікувальна тактика

Продовження на стор. 38.

М.М. Островський, д.м.н., професор, **Л.І. Конопкіна**, д.м.н., професор, **К.Ю. Гашинова**, д.м.н., професор

«ГЛІСАДА»: патогенетично обґрунтована схема ведення пацієнтів з COVID-19 на амбулаторному етапі

Продовження. Початок на стор. 37.

плазміногену (тканинного й урокіназного активаторів плазміногену) (Iba T. et al., 2020)

Згідно з публікаціями пошкодження ендотелію, мікросудинне запалення, ендотеліїт відіграють ключову роль у патогенезі гострого респіраторного дистрес-синдрому й органної недостатності у пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19.

Ендотеліальна дисфункція може зумовлювати зростання ризику цереброваскулярних ускладнень у пацієнтів молодшого віку, ішемії міокарда, мікро- та макроциркуляторних тромбоемболічних ускладнень інших органів (Varga Z. et al., 2020).

Епідеміологічні дані свідчать про те, що пацієнти з COVID-19, які на момент інфікування SARS-CoV-2 найімовірніше вже мали ендотеліальну дисфункцію (похилий вік, гіпертонічна хвороба, надлишкова вага, цукровий діабет тощо), частіше госпіталізуються до відділень інтенсивної терапії та мають гірший прогноз (Zhou F. et al., 2020).

Таким чином, ендотеліальна дисфункція з подальшою активацією каскаду згортання крові посідає вагоме місце в патогенезі тромбозу при COVID-19.

Патогенетична терапія COVID-19

Сьогодні всі міжнародні медичні спільноти перебувають у пошуках ефективного лікування пацієнтів з COVID-19. Високі титри вірусу, інтенсивні цитокінові/хемокінові запальні відповіді та оксидантний стрес є причиною високих рівнів захворюваності та смертності. Досвід лікування під час минулих епідемій SARS і MERS свідчить, що патогенетична та симптоматична терапія є ефективними заходами для поліпшення прогнозу перебігу захворювання.

Розглянувши основні зміни, що виникають в організмі при COVID-19, можна виділити декілька напрямів ефективної патогенетичної терапії цього захворювання, що було доведено результатами клінічних досліджень.

Передумови використання інгаляційних кортикостероїдів при COVID-19

Китайський феномен та предиктори використання інгаляційних кортикостероїдів при COVID-19

Китайські лікарі, котрі першими зустріли епідемію COVID-19, виявили певні особливості перебігу захворювання. Лише декілька місяців знадобилося, щоб визначити, що пацієнти з бронхіальною астмою (БА), що приймали інгаляційні кортикостероїди (ІКС), значно рідше госпіталізувались та мали більш легкий перебіг коронавірусної інфекції. Такі неочікувані дані змусили науковців заговорити про «китайський феномен».Втім, якщо згадати вже доведені позитивні ефекти ІКС на перебіг тяжкої легеневої патології, «китайський феномен» був цілком передбачуваним.Про це свідчать результати об'єднаного вторинного аналізу оцінки 5584 пацієнтів, які були госпіталізовані у відділення невідкладної допомоги з принаймні одним фактором ризику розвитку ГРДС (аспірація, пневмонія, сепсис, тяжка травма тощо). Однофакторний аналіз показав, що застосування ІКС перед госпіталізацією асоціювалося з достовірним зниженням ризику розвитку ГРДС у всіх пацієнтів (p=0,05), особливо з прямим ушкодженням легень (p<0,007) (Ortiz-Diaz E. et al., 2011).

Схожий результат отримали при вивченні особливостей перебігу грипу A/H1N1 у 1520 госпіталізованих хворих у Великій Британії. Було показано, що хворі на астму на 49% рідше потребували підтримуючої інтенсивної терапії та мали нижчий ризик смерті порівняно з пацієнтами без астми. Дослідники пов'язують такі розбіжності із застосуванням ІКС. Це вказує на такий можливий ефект ІКС, як пригнічення продукції цитокінів (B. Lipworth. et al., 2020).

ІКС знижують рівні IL-6, IL-8 у респіраторному епітелії

Важливою властивістю ІКС є здатність зменшувати вираженість запалення у легеневій тканині. На користь цієї гіпотези вказує супресивний вплив будесоніду на продукцію цитокінів (зокрема, IL-6 та IL-8) у культурах клітин носового та трахеального епітелію людини (Yamaya M. et al., 2020).). Це може бути особливо актуальним, оскільки підвищення рівнів IL-6 пов'язане з гіршими наслідками у пацієнтів з тяжкою асоційованою з COVID-19 пневмонією та ознаками гіперзапалення (Lipworth B. et al., 2020).

ІКС зменшують представлення мембранних білків АПФ-2 та TMPPSS2

Ще одна важлива властивість інгаляційних стероїдів була розглянута науковою спільнотою. Не слід забувати, що ІКС є потужними регуляторами експресії генів. Експресія генів – процес, за якого спадкова інформація у вигляді нуклеотидної послідовності генів використовується для синтезу відповідного функціонального білка.

M. Peters і співавт. (2020) продемонстрували, що застосування ІКС у пацієнтів з бронхіальною астмою супроводжується зниженням експресії генів АПФ-2 та TMPRSS2 у мокротинні порівняно з контрольною групою осіб, які ІКС не застосовували. Простежувалася чітка кореляція між дозою ІКС і силою експресії генів. Чи транслюється змінена експресія клітинного рецептора зниження вірусного навантаження при терапії ІКС, достименно не відомо.

Один з ефектів кортикостероїдів – зменшення представленості мембранних білків АПФ-2 та TMPPSS2, які беруть безпосередню участь у проникненні вірусу SARS-CoV-2, до клітини. Тому пригнічення експресії зазначених рецепторів через опосередкований вплив кортикостероїдів теоретично може зменшувати можливість одночасного проникнення великої кількості вірусних часток до клітини, а отже, сприяти зменшенню вірусного навантаження.

Попередні дані пригнічення інгаляційними кортикостероїдами реплікації SARS-CoV-2

Ще однією властивістю є більш специфічний «оздоровчий» ефект ІКС при COVID-19. Експерименти *in vitro* показали, що будесонід або беклометазон, циклесонід і мометазон, але не флютиказон пригнічують реплікацію SARS-CoV-2 так само, як і лопінавір. Інгібуюча дія циклесоніду на реплікацію SARS-CoV-2 була опосередкована через неструктурний білок 15 (Matsuyama S. et al., 2020).

Доцільність прийому ІКС на амбулаторному етапі лікування COVID-19

Як уже зазначалося, значне вірусне навантаження супроводжується високою ймовірністю тяжкого клінічного перебігу та прогресування COVID-19. Саме тому важливою стратегією попередження тяжких форм COVID-19 є пригнічення розмноження вірусу SARS-CoV-2 на ранніх етапах інфекційного процесу та можливість протидії гіперзапальній відповіді організму на ранніх етапах.

Тому пригнічення експресії білків, які зв'язуються з рецепторами АПФ-2 і TMPRSS2 в епітелії дихальних шляхів, можливе блокуванням ІКС реплікації SARS-CoV-2 в епітелії дихальних шляхів, пряма протизапальна дія ІКС в легенях може сприяти зменшенню вірусного навантаження та зниженню продукції IL-6, IL-8, TNF у пацієнтів з COVID-19 (рис. 2).

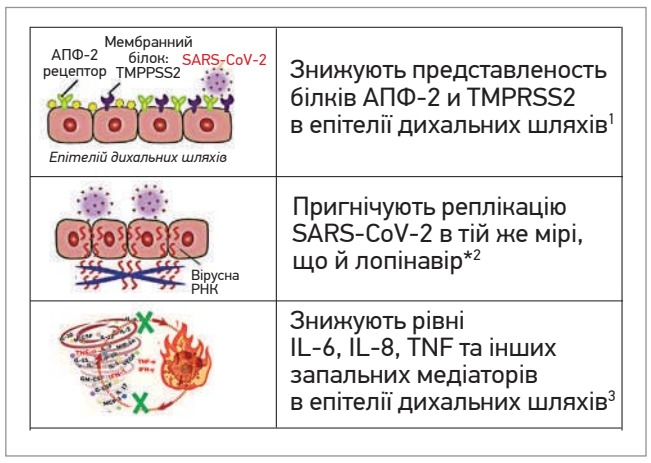


Рис. 2. Ефекти ІКС при коронавірусній інфекції (адаптовано)

*Примітки: [1]Peters M. et al. AJRCCM 2020 in press. Published April 29, 2020 as 10.1164/rccm.20202020; [2]Matsuyama S. et al. The inhaled corticosteroid ciclesonide blocks coronavirus RNA replication by targeting viral NSP15; [3]Lipworth B. et al., Ann Allergy Asthma Immunol 125 (2020). * *Циклосонід, мометазон.*

Кілька рандомізованих досліджень показали, що застосування системних кортикостероїдів призводить до зниження рівня смертності у осіб, госпіталізованих з COVID-19 (Horby P., Lim W.S., Emberson J.R. et al., 2021; Sterne J.A., Murthy S. et al., 2020). У дослідженні RECOVERY було виявлено найбільшу ефективність системних кортикостероїдів, що знаходились на штучній вентиляції легень; можна думати, що використання ІКС при COVID-19 на амбулаторному етапі може бути доцільним, особливо враховуючи розповсюджену практику використання системних кортикостероїдів у пацієнтів з легким перебігом коронавірусної хвороби. Щоб перевірити, чи будуть ІКС ефективними засобами лікування коронавірусної інфекції на ранньому етапі, науковці провели кілька рандомізованих клінічних досліджень.

Дослідження STOIC

STOIC (STerOids in COVID-19 Study) – це відкрите рандомізоване дослідження, у якому взяли участь 146 дорослих пацієнтів з підтвердженим діагнозом COVID-19 на етапі розвитку перших симптомів захворювання. До випробування не залучали осіб, які на момент обстеження потребували госпіталізації та продовжували приймати системні кортикостероїди чи ІКС або ж приймали їх протягом останніх 7 днів. Пацієнтів розподілили на дві групи: перша група (n=73) отримувала звичайне лікування, друга група (n=73) отримувала будесонід у сухопорошковому інгаляторі в дозі 800 мкг 2 рази на день. До всіх учасників телефонували щодня для реєстрації рівня сатурації крові киснем (SpO_2), температури й оцінки будь-яких несприятливих подій протягом випробування.

Результати показали, що потреба в невідкладній допомозі зменшилася на 90%. Серед осіб, котрі приймали будесонід, лише 1 пацієнт потребував невідкладної допомоги (проти 10 пацієнтів у групі симптоматичного лікування); клінічне одужання, про яке повідомляли пацієнти, було швидшим на 1 день у групі ІКС порівняно зі стандартним лікуванням (медіана – 7 проти 8 днів); середній час відновлення в цих групах становив 8 і 11 днів відповідно (рис. 3).

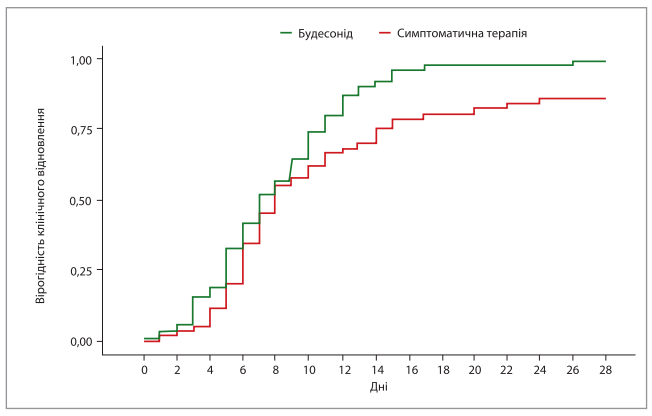


Рис. 3. Клінічне відновлення за даними опитування, вираженості симптомів і суб'єктивного стану пацієнтів

На 14-й день симптоми спостерігались у 10% (n=7) осіб, що приймали ІКС, порівняно з 30% (n=21) осіб з групи стандартного лікування. Середня частка днів із задокументованою лихоманкою (≥37,5 °C) протягом перших 14 днів становила 2,1% у групі ІКС і 7,7% у групі порівняння. Частка пацієнтів із щонайменше 1 добою лихоманки складала 11 і 23% відповідно (рис. 4).

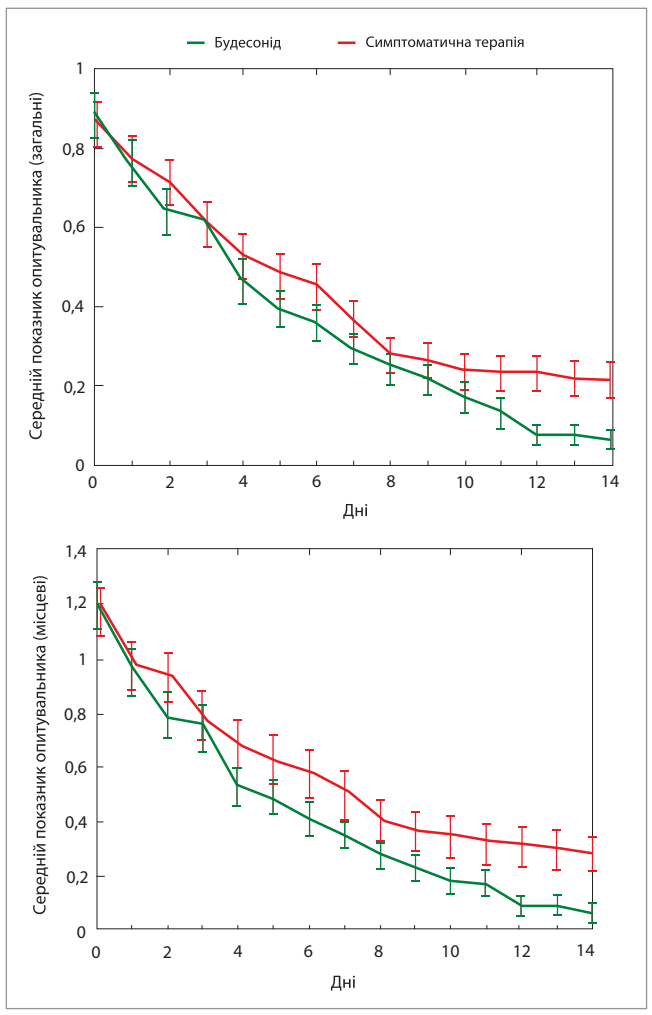


Рис. 4. Щоденні середні показники вираженості симптомів, визначені за допомогою опитувальника симптомів

Попереднє дослідження інгаляційного будесоніду для лікування COVID-19 у амбулаторних пацієнтів продемонструвало доцільність його застосування, однак ефективність такого лікування у осіб з високим ризиком ускладнень тривалий час залишалася невідомою. Отримати відповідь на це питання допомогли результати дослідження PRINCIPLE.

Дослідження PRINCIPLE

Дослідження PRINCIPLE – багатоцентрове відкрите рандомізоване контрольоване дослідження за участі 4700 жителів Великої Британії, у яких було діагностовано COVID-19; дослідження проводилось дистанційно з випробувального центрального центру та передбачало надання хворим первинної медичної допомоги. Вік пацієнтів становив ≥65 або >50 років за наявності супутніх захворювань; усі вони хворіли протягом 14 днів, мали позитивний результат з тестування на SARS-CoV-2, госпіталізованими не були. Всіх учасників рандомно розподілили на групи спостереження (n=1988), спостереження + інгаляційний будесонід (800 мкг 1 р/добу протягом 14 днів) (n=1073) або та спостереження з використанням інших заходів(n=1639) (рис. 5). Тривалість спостереження склала 28 днів. Первинна кінцева точка – час до одужання, госпіталізації чи смерті, пов'язаної з COVID-19.

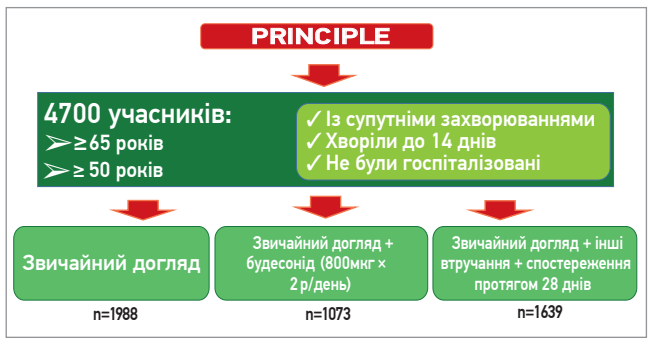


Рис. 5. Дизайн дослідження PRINCIPLE (адаптовано)

Отримані результати показали, що застосування інгаляційного будесоніду на 2,94 дня скорочує час одужання на ранніх стадіях COVID-19 у пацієнтів віком ≥65 та ≥50 років, котрі мали супутні захворювання, порівняно з групою стандартного лікування (11,8 дня в групі інгаляційного будесоніду та 14,7 дня в групі стандартного лікування); частота госпіталізації та летальних наслідків була на 2% меншою в групі будесоніду, ніж у групі стандартного лікування. У групі первинного аналізу 72 (9%) із 787 учасників групи інгаляційного будесоніду були госпіталізовані або померли через COVID-19 (71 госпіталізація, з них 5 осіб померли; 1 випадок смерті без госпіталізації) порівняно зі 116 (11%) із 1069 хворих групи звичайного лікування (114 госпіталізованих, з них 9 осіб померли, двоє померли без госпіталізації). Рівень переваги був трохи нижчим попередньо визначеного порогу в первинному аналізі сукупності (0,963 із запланованим 0,975); учасники, котрі застосовували будесонід, почували себе краще та протягом 28 днів частіше повідомляли про стійке одужання (рис. 6).

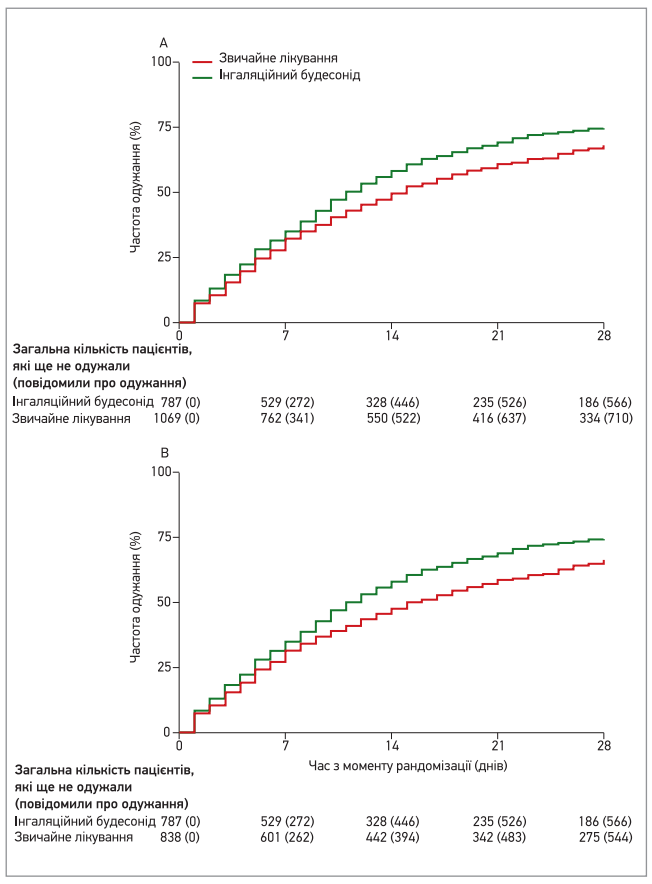


Рис. 6. Результати дослідження PRINCIPLE щодо застосування інгаляційного будесоніду порівняно зі звичайним лікуванням симптомів і щодо суб'єктивного стану пацієнтів

Отримані результати як для первинних, так і для вторинних кінцевих точок свідчать, що інгаляційний будесонід є ефективним, безпечним і легкодоступним методом лікування COVID-19. Прийом інгаляційного будесонідупацієнтами з COVID-19, які мають вищий ризик ускладнень, достовірно покращує час до одужання, зменшує виразність симптомів і покращує стійке одужання протягом 28 днів із шансом зменшити кількість госпіталізацій або смертей.

Будесонід Ізіхейлер® 200 мкг /200 доз

Обговорювати питання ефективності ІКС неможливо від без розуміння тих чи інших переваг доставкових пристроїв, адже саме доза вони забезпечують розподіл дози препарату в дихальних шляхах. Високою популярністю користується доставковий пристрій Ізіхейлер® (рис. 7). На відміну від багатьох інших подібних пристроїв сухопорошковий інгалятор Ізіхейлер® забезпечує високий відсоток надходження лікарського засобу до нижніх відділів дихальних шляхів навіть за низького інспіраторного потоку. Сьогодні найдоступнішим інгаляційним препаратом будесоніду в Україні є сухопорошковий інгалятор Будесонід Ізіхейлер 200 доз, по 200 мкг/доза. Важливим є те, що пацієнти з БА можуть отримувати Будесонід Ізіхейлер за рецептом згідно з урядовою програмою «Доступні ліки».

Порівняно з аерозольними інгаляторами доставковий пристрій Ізіхейлер® забезпечує вдвічі вищий відсоток доставки препарату до легень та на 35% збільшує депозицію ІКС у легенях.

Відомо, що при застосуванні сухопорошкового інгалятора не вся доза препарату може потрапляти до дихальних шляхів внаслідок

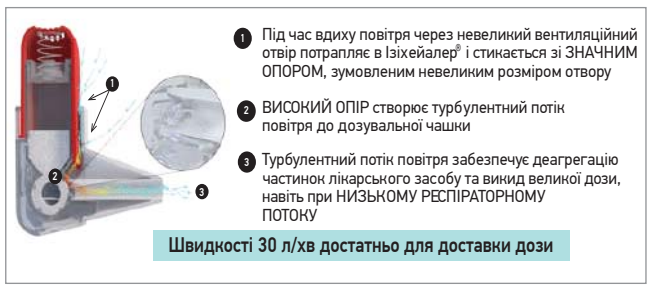


Рис. 7. Багатодозовий сухопорошковий інгалятор Ізіхейлер® у розрізі

недостатньої сили повітряного інспіраторного потоку у пацієнтів. Тобто існує ризик, що доставлена до дихальних шляхів доза не відповідатиме відміряній дозі самим інгалятором.

Ізіхейлер® має високий внутрішній опір. Повітря під час вдиху зумовленим проходить через невеликий розмір вентиляційного отвору, що створює турбулентний повітряний потік у дозувальній чаші. Саме цей потік забезпечує дезагрегацію частинок лікарського засобу та викид достатньої дози навіть за низького інспіраторного потоку.

Згідно з даними A. Palander і співавт., Ізіхейлер® доставляє точнішу дозу препарату, ніж Турбухалер® і Дискхалер, навіть за низького інспіраторного потоку, що зрештою може сприяти покращенню контролю БА (рис. 8). Також варто відзначити простоту та легкість застосування інгалятора Ізіхейлер®. Для виконання інгаляції пацієнту необхідно виконати 3 прості кроки (рис. 9). Більшість пацієнтів навчаються використовувати Ізіхейлер® менш ніж за 5 хв.

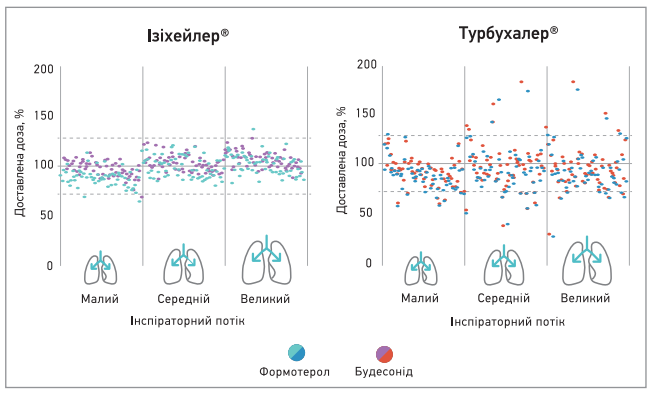


Рис. 8. Доставка дози будесоніду та формотеролу з двох багатодозових інгаляторів сухого порошку, котрі містять будесонід/формотерол, – Ізіхейлер® і Сімбікорт Турбухалер® – за різного інспіраторного потоку.

Примітки: доза, що доставляється, виражена у вигляді відсотка від номінальної дози, заявленої на етикетці. У кожному випадку представлена одноразова інгаляція. Ізіхейлер® продемонстрував статистично значиму стабільність дози для всіх трьох інспіраторних потоків порівняно з пристроєм Турбухалер® (p<0,001 для трьох інспіраторних потоків) (Galffy G. et al., 2019).

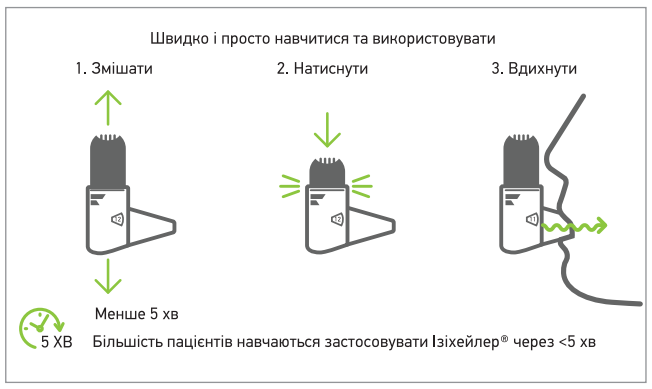


Рис. 9. Ізіхейлер® – легко вчити, вчитися і застосовувати

Важливою особливістю даного пристрою є лічильник доз, завдяки якому пацієнт може бачити кількість доз, що залишається в інгаляторі.

Небуфлюзон

Альтернативою інгаляційному будесоніду у пацієнтів з COVID-19 є флютиказону пропіонат, який має високу спорідненість (приблизно вдвічі вищу, ніж у будесоніду) та тривалий зв'язок з КС-рецепторами, що забезпечує його потужну місцеву протизапальну дію. Водночас цей препарат характеризується низькою системною активністю, що забезпечує належний профіль безпеки. В Україні флютиказону пропіонат для небулайзерної терапії у дітей віком ≥4 років випускається під назвою Небуфлюзон® (ТОВ «Юрія-Фарм»).

Використання парентерального ацетилцистеїну при COVID-19

Знаючи про деякі механізми розвитку COVID-19, можна припустити, що зниження проявів оксидантного стресу та кількості протизапальних цитокінів IL-6, IL-8, TNF у легеневій тканині призведе до зменшення апоптозу клітин респіраторного тракту.

Ацетилцистеїн — потужний антиоксидант

Застосування препаратів з антиоксидантними властивостями у хворих на COVID-19 є цілком обґрунтованим, оскільки попереджає і зменшує наслідки цитокінового шторму. Один з таких засобів (з добре вивченим антиоксидантним ефектом) – ацетилцистеїн; його потужний антиоксидантний ефект зумовлений непрямою (внаслідок того, що він є попередником найважливішого компонента антиоксидантної системи – глутатіону) і прямою дією (за рахунок наявності вільної сульфгідрильної групи) (рис. 10). Глутатіон вважається основним внутрішньоклітинним антиоксидантом.

Рис. 10. Антиоксидантні властивості ацетилцистеїну (Yan X. et al., 2017)

Відомо, що глутатіон знижує пошкодження респіраторного епітелію оксидантним стресом при інфекційних захворюваннях, пригнічує вірусні агенти, забезпечує регуляцію клітинного імунітету, регулює синтез та відновлення вітамінів A, C і D, а також бере участь у контролі процесів клітинної проліферації й апоптозу.

У результаті реакції деацетилізації ацетилцистеїн перетворюється в цистеїн, сульфгідрильні (–SH) групи якого зв'язуються з вільними радикалами, зменшуючи тим самим прояви оксидантного стресу та запалення.

Вплив ацетилцистеїну на синтез протизапальних цитокінів в епітеліоцитах легень

Особливо важливим є те, що ацетилцистеїн здатний пригнічувати синтез прозапальних цитокінів (IL-6 и IL-8, TNF) в епітеліоцитах легень при вірусних захворюваннях (P. Ghezzi et al., 2016).

Враховуючи вплив на синтез глутатіону та дані про можливість ацетилцистеїну впливати на прозапальні медіатори, у своєму огляді Poe F.L. із співавторами вказують на потенціальну ефективність ацетилцистеїну в лікуванні пацієнтів з COVID-19 (Poe F.L. et al., 2020).

Позитивний вплив ацетилцистеїну на стан пневмоцитів

Достеменно відомо, що ацетилцистеїн впливає на продукцію сурфактанта. Зокрема, у дослідженні G.C. Mereto та співавт. було продемонстровано, що ацетилцистеїн, який вводився дом'язово в дозі 300 мг 2 р/день, посилював секреторну активність пневмоцитів 2 типу, котрі беруть участь у синтезі сурфактанта.

Ефективність дії ацетилцистеїну на основні ланки патогенезу пневмонії, включаючи вплив на оксидантний стрес та запалення, було підтверджено Q. Zhang і співавт. (2018). У пацієнтів з негоспітальною пневмонією, які додатково до стандартної терапії застосовували ацетилцистеїн у дозі 1200 мг/добу протягом 10 днів, спостерігали достовірне зниження рівнів малонового діальдегіду та фактора некрозу пухлини, а також підвищення загальної антиоксидантної активності.

Ацетилцистеїн для парентерального введення при COVID-19 також доцільно використовувати для відновлення мукоциліарного клірансу. Мукостаз зумовлює потенціювання бронхообструктивного синдрому, подовження терміну запального процесу в нижніх дихальних шляхах, колонізацію патогенною флорою з розвитком ускладнень. Ефективність ацетилцистеїну як муколітика, застосовуваного в інгаляціях або ін'єкціях, вивчали у низці досліджень, результати яких продемонстрували, що препарат ефективно розріджує мокротиння, полегшує відкашлювання та сприяє зменшенню виразності кашлю й усуненню симптомів бронхолегеневого процесу (Mokhtari V. et al., 2017).

Пневмопротекторний ефект ацетилцистеїну також пов'язують з його здатністю запобігати апоптозу. Існуючі докази свідчать про те, що застосування парентерального ацетилцистеїну може бути ефективною стратегією в лікуванні пацієнтів з COVID-19 внаслідок його пневмопротекторної та антиоксидантної дії.

Досвід застосування ацетилцистеїну для парентерального введення при COVID-19

Переваги призначення ацетилцистеїну хворим на COVID-19 вивчали В.В. Гайнітдинова зі співавт. (2021). До дослідження включили дорослих пацієнтів (середній вік – 57 (51; 71) років) з COVID-19-асоційованою середньотяжкою пневмонією.

Було сформовано 2 групи дослідження: пацієнти 1-ї групи (n=22; контроль) отримували стандартне лікування – гідроксихлорохін 200 мг (800 мг на добу на 1 день); 400 мг на добу – 2-7-й день; азитроміцин 500 мг на добу 5 днів; еноксапарин 0,4 мг на добу підшкірно; дексаметазон 8-12 мг на добу; при рівні С-реактивного білка (СРБ) ≥60 мг/л – тоцилізумаб 400 мг на добу; хворі 2-ї групи (n=24) додатково отримували ацетилцистеїн 1200-1500 мг на добу внутрішньовенно крапельно. Досліджувані групи були зіставні за всіма показниками.

Результати:

- рівень SpO_2 у кожного пацієнта групи стандартного лікування зріс у середньому на 3,0±1,5% – з 93 до 96%, водночас приріст цього показника в групі ацетилцистеїну становив у середньому 4,6±1,1% – з 92,5 до 97%;
- був отриманий статистично значущий приріст рівня сатурації в групі ацетилцистеїну для парентерального введення, ніж у групі стандартної терапії (рис. 11); об'єм ураження легень за даними КТ до лікування становив 45,5% у пацієнтів групи ацетилцистеїну та 39% у групі стандартного лікування. У результаті лікування даний показник досягнув значень 35% – в 1-й групі (покращення

Продовження на стор. 40.

М.М. Островський, д.м.н., професор, **Л.І. Конопкіна**, д.м.н., професор, **К.Ю. Гашинова**, д.м.н., професор

«ГЛІСАДА»: патогенетично обґрунтована схема ведення пацієнтів з COVID-19 на амбулаторному етапі

Продовження. Початок на стор. 37.

статистично значимо p<0,001) і 35% – у 2-й. Середня інтенсивність зменшення об'єму ураження легень за даними КТ у хворих досліджуваних груп становила 31,0±8,3 та 17,0±6,2% відповідно (p<0,001) (рис. 12); на 3-й день лікування тільки в групі ацетицистеїну продемонстровано статистично значуще (p=0,002) зниження початкового рівня СРБ в групах дослідження– з 81 до 44 мг/л;

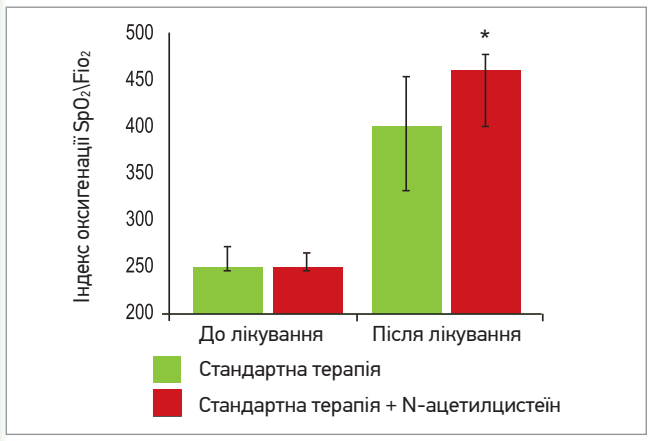


Рис. 11. Індекс оксигенації SpO2/FiO2 до та після лікування в групах дослідження (інтерквартильний інтервал)

*Примітки: SpO_2 – насичення крові киснем; FiO_2 – фракція кисню, що надходить у кров під час вдиху. * Статистично значима різниця із групою стандартного лікування (p≤0,05).*

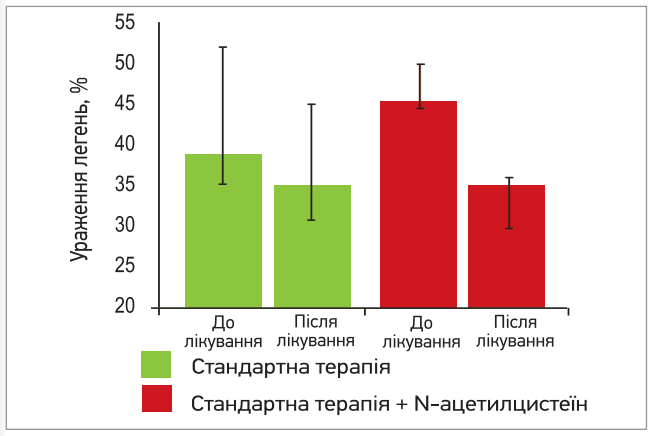


Рис. 12. Відсоток ураження легень (за даними комп'ютерної томографії) до та після лікування в групах дослідження (інтерквартильний інтервал)

- додавання ацетилцистеїну до стандартної терапії достовірно знижує тривалість госпіталізації (p < 0,001). Так. у групі пацієнтів, які отримали лише стандартну терапію, тривалість госпіталізації в стаціонарі склала 13 (від 11 до 16) ліжко-днів, тоді як у групі пацієнтів, що отримували ацетилцистеїн – 11 (10; 12) ліжко-днів (рис. 13).

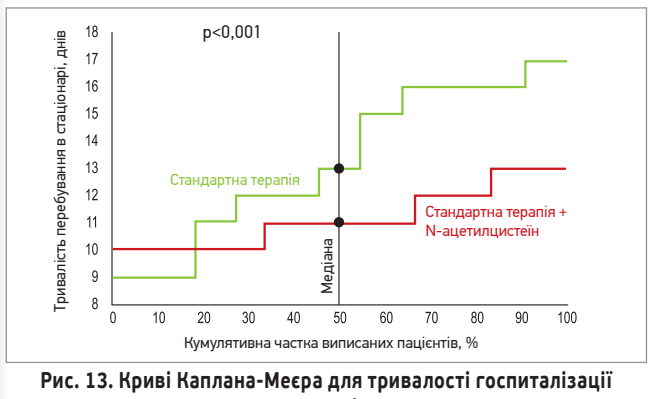


Рис. 13. Криві Каплана-Меєра для тривалості госпиталізації в групах дослідження

Висновок

Результати дослідження свідчать про ефективність включення парентерального ацетилцистеїну до комплексного лікування середньотяжкої COVID-19-асоційованої пневмонії. Статистично значущо підвищилися: рівень SpO_2, індекс оксигенації, інтенсивність зменшення обсягу ураження легень, інтенсивність зниження рівня СРБ; відзначили скорочення тривалості госпіталізації.

Не дивлячись на те, що дослідження продемонструвало ефективність у пацієнтів із середньотяжким перебігом COVID-19, на думку авторів, доцільно використовувати ацетилцистеїн для парентерального введення при лікуванні COVID-19.

Важливість парентеральної форми ацителцистеїну

Пероральний ацетилцистеїн має низьку біодоступність – 4-10%, що пов'язано з високим ефектом першого проходження препарату через печінку.

Парентеральні форми ацетилцистеїну за рахунок створення вищої концентрації активної речовини в крові краще нівелюють прояви оксидантного стресу. Так, у дослідженні О.О. Дутова зі співавт. (2020), у якому вивчали фармакокінетичні параметри **N-ацетилцистеину за одноразового перорального та внутрішньовенного введення, виявилося, що максимальна концентрація в крові (Cmax) через 1 год після введення була більш ніж у 10 разів вищою при внутрішньовенному введенні порівняно з пероральним (застосовували однакові дози препаратів – 600 або 1200 мг) (рис. 14).**

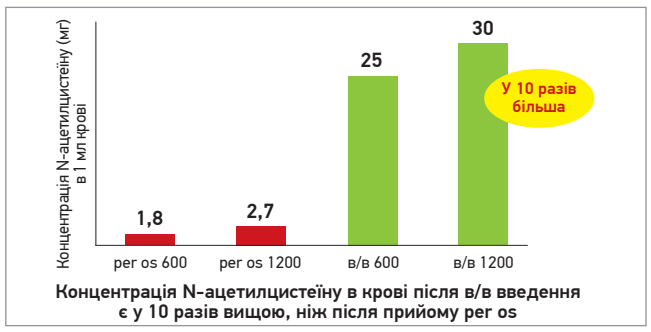


Рис. 14. Максимальна концентрація N-ацетилцистеїну через 1 год після його прийому *per os* та в/в введення в дозах 600 і 1200 мг в мг на 1 мл крові

Саме підтримання високих концентрацій ацетилцистеїну зможе забезпечити потужний антиоксидантний та протизапальний вплив, який обґрунтовує пневмопротекторний ефект ацетилцистеїну.

Інгаляційний ацетилцистеїн при COVID-19

В огляді 2021 року група вчених із США та Бразилії розглянула використання інгаляційного ацетилцистеїну у пацієнтів з COVID-19 як можливість суттєвого збільшення рівня глутатіону. Оксидативний стрес та відсутність глутатіону перешкоджає здатності організму детоксикувати клітинне мікросередовище, підтримувати здорову імунну відповідь і корегувати апоптотичні процеси. Оскільки ацетилцистеїн є прямим субстратом для утворення глутатіону, інгаляції ацитилцистеїну можуть протидіяти оксидантному стресу, запаленню й апоптозу респіраторного епітелію при COVID-19. В оглядовій роботі професорської спілки зазначено: «Інгаляції ацетилцистеїну, як допоміжна терапія, можуть бути корисними для лікування ранніх стадій COVID-19, необхідні додаткові дослідження (Lana J.F. et al., 2021).

Враховуючи позитивні результати використання парентерального ацетилцистеїну при COVID-19, створення високих доз ацетилцистеїну за рахунок інгаляцій буде сприяти потужному антиоксидантному ефекту та запобігати передчасному апоптозу респіраторного епітелію.

Важливо, що інгаляційний ацетилцистеїн не має прямого впливу на шлунково-кишковий тракт, що значно знижує ризик діареї, нудоти та болю в епігастрії, який зустрічається при прийомі пероральних ацетилцистеїну.

Інгаміст

В Україні на сьогодні зареєстровано єдиний препарат ацетилцистеїну у формі для ін'єкційного, інгаляційного та внутрішньом'язового введення застосування – Інгаміст. Інгаляційно препарат використовується без розведення, з 6-ти років, по 1 ампулі (300 мг) 2 р/добу. Дом'язеве введення проводиться без розведень. При внутрішньовенному застосуванні засіб необхідно вводити повільно (краплинно) в 0,9% розчині натрію хлориду чи 5% розчині глюкози. Дом'язево та внутрішньовенно дорослим пацієнтам застосовують по 1 ампулі (300 мг) 2 р/добу, хоча в міжнародних дослідженнях використовували препарат і у вищих дозах. Ще одним показанням для призначення ацетилцистеїну є відновлення мукоциліарного кліренсу.

На користь ефективності парентерального застосування ацетилцистеїну при COVID-19 свідчать і вітчизняні рекомендації. Так, згідно з Постановою Кабінету Міністрів України від 28.10.2020 р. № 1033, парентеральний ацетилцистеїн увійшов до переліку лікарських засобів, необхідних для виконання заходів, спрямованих на запобігання виникненню і поширенню, локалізацію та ліквідацію спалахів, епідемій та пандемій гострої респіраторної хвороби COVID-19 (Кабінет Міністрів України, 2020б).

Препарати L-аргініну

Одним з головних донаторів азоту, необхідних для синтезу NO, є L-аргінін, молекула якого містить 4 атоми азоту. Додаткові антиоксидантні, протибактеріальні й антивірусні здатності NO поряд з його дезінтоксикаційними властивостями (Wu G. et al., 2021) зробили L-аргінін одним з потенційних засобів для корекції змін з боку серцево-судинної системи у осіб з COVID-19. Ключовою ланкою патофізіології дефіциту NO та розвитку ендотеліальної дисфункції є зниження рівня амінокислоти Lаргініну, концентрація якої в нормі становить 45-150 мкмоль/л (залежно від віку та дієти) (Boger R.H., 2001).

Аргінін є субстратом для eNOS – ферменту, що каталізує синтез NO в ендотеліоцитах.

L-аргінін активує гуанілатциклазу та підвищує рівень цГМФ в ендотелії судин, що супроводжується зниженням активації та адгезії лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин та зменшенням ризику тромбоутворення.

Фізіологічна дія NO варіює від модуляції судинної системи до регуляції імунних процесів (клітинно-опосередкований імунітет, вплив нейтрофілів на патогенні мікроорганізми, неспецифічний імунний захист) і контролю нейрональних функцій. L-аргінін відновлює вміст NO в легеневій тканині, що зменшує спазм непосмугованої мускулатури бронхів і поліпшує вазомоторну функцію ендотелію легеневих артерій (Gokce N., 2004). L-аргінін ефективно сприяє зниженню артеріального тиску в пацієнтів з артеріальною гіпертензією (Gui S., Jia J., Niu X., 2014).

Усі вищезазначені дані щодо властивостей L-аргініну стали підставою для проведення подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження, в якому госпіталізованим хворим з тяжким перебігом COVID-19 (n=90) додатково призначали пероральний L-аргінін (1,66 г 2 р/добу) чи плацебо (Fiorentino G. et al., 2021). Як первинну кінцеву точку обрали зниження необхідності в респіраторній підтримці через 10 та 20 діб після лікування; вторинну кінцеву точку склали тривалість перебування в стаціонарі, час до нормалізації кількості лімфоцитів і час отримання негативного результату полімеразної ланцюгової реакції щодо наявності SARS-CoV-2 у мазках з носоглотки.

Результати:

- на 10-ту добу лікування лікарі відзначили зниження активності респіраторної підтримки у 71,1% пацієнтів з групи L-аргініну та у 44,4% хворих з групи плацебо (p<0,01). На 20-ту добу лікування зазначена достовірна між групова різниця нівелювалася;
- середня тривалість перебування у стаціонарі значно знизилася у хворих, які додатково отримували L-аргінін: вона склала 25 днів в основній групі та 46 діб у групі плацебо (p<0,0001). Внесення поправки на вік, стать пацієнтів, тривалість існування симптомів, наявність супутніх захворювань, рівень D-димеру, прийом противірусних засобів та антикоагулянтів не вплинуло на наведені дані: пероральний прийом L-аргініну суттєво зменшував тривалість стаціонарного лікування (рис. 15).

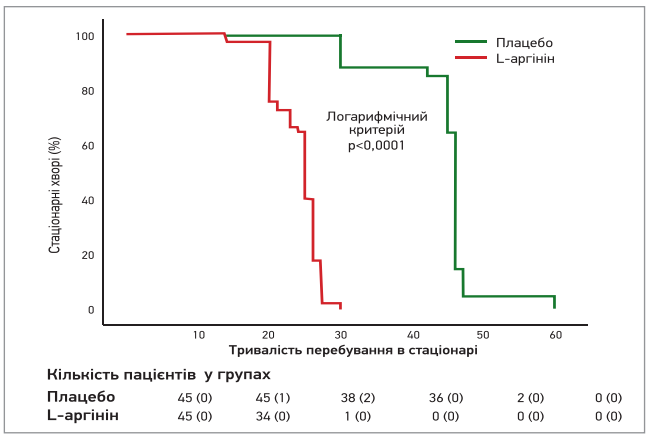


Рис. 15. Вплив L-аргініну на тривалість стаціонарного лікування хворих на COVID-19 (Fiorentino G. et al., 2021)

На вітчизняному фармацевтичному ринку добре відомий препарат L-аргініну – Тівортін Аспартат, який є пероральним розчином, що містить L-аргініну аспартат у концентрації 200 мг/мл. Препарат рекомендовано застосовувати внутрішньо під час їжі по 5 мл 3-8 р/добу. Пацієнтам, котрі перенесли гострі прояви COVID-19, доцільно призначати курсовий прийом Тівортіну Аспартату – до 2 міс (2-3 р/рік). Слід зазначити, що Тівортіну Аспартат не лише покращує стан ендотелію, а й зменшує прояви системного запалення та оксидантного стресу, що відіграють важливу роль у формуванні постковідного синдрому.

Ефективна патогенетична схема «Глісада»

Отже, лікування хворих на COVID-19 на амбулаторному етапі є досить складним завданням, що потребує всебічного впливу на основні патогенетичні ланки розвитку та прогресування цього захворювання.

Сьогодні ми маємо докази доцільності застосування:

1. **Будесонід Ізіхейлер®** здатний через вплив на рецептори АПФ-2 інгібувати розмноження вірусу SARS-CoV-2, зменшувати вірусне навантаження, призводити до зниження рівнів IL-6 та TNF безпосередньо у легеневій тканині. Згідно з дослідженнями STOIC і PRINCIPLE оптимальною дозою сухопорошкового будесоніду є 800 мкг 2 р/день протягом у середньому 7 днів, хоча згідно практики, так і в самих дослідженнях, період використання може бути збільшений до 14-ти днів;
2. **Інгаміст** – ацетилцистеїн, який при інгаляційному або ін'єкційному застосуванні створює високі концентрації активної речовини в легенях, що забезпечує потужний антиоксидантний захист. Інгаміст рекомендовано застосовувати інгаляційно в дозі 1 ампула 2 р/день без розведень курсом 10 днів;
3. **Тівортін аспартат** у вигляді перорального розчину використовують з метою корекції дисфункції ендотелію, пригнічення надмірної адгезії тромбоцитів та імунотромбозу при COVID-19. Тівортін аспартат рекомендується застосовувати по 1 мірній ложці 2 р/день курсом до 2 місяців.

Список літератури знаходиться в редакції.

Негоспітальна пневмонія: диференційна діагностика в період пандемії COVID-19

24 листопада відбулася фахова школа «Ведення пацієнтів із респіраторними захворюваннями під час пандемії COVID-19». Чимало уваги було приділено проблемам уражень легень при коронавірусній хворобі, диференціальній діагностиці та терапевтичній тактиці. Провідний науковий співробітник ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук Ярослав Олександрович Дзюблик представив доповідь, присвячену особливостям диференційної діагностики первинної вірусної та бактеріальної пневмонії.

Я.О. Дзюблик

На початку промови спікер зазначив, що в епоху пандемії COVID-19 проблема диференційної діагностики між первинною вірусною пневмонією, бактеріальною пневмонією та низкою інших захворювань, що супроводжуються розвитком проліферативних змін у легеневій тканині, набуває особливого значення.

Під негоспітальною пневмонією (НП) слід розуміти гостре захворювання, що з'явилося в позалікарняних умовах (або було діагностовано в перші 48 год від моменту госпіталізації); супроводжується типовими симптомами інфекції нижніх дихальних шляхів (лихоманка, кашель, виділення мокротиння (може бути гнійним), біль у грудях, задишка) та рентгенологічними ознаками нових вогнищево-інфільтративних змін у легенях за відсутності очевидної діагностичної альтернативи.

Важливим аспектом діагностики НП є виключення тих патологічних процесів, що проявляються патологічними змінами в легеневій тканині. Особливо це стосується ситуацій, коли стандартне лікування не надає очікуваного ефекту та стан пацієнта прогресивно погіршується.

Діагноз НП вважається **«визначеним»** за наявності в хворого рентгенологічно підтвердженої вогнищевої інфільтрації легеневої тканини та не менше двох із таких клінічних ознак:

- гострий початок захворювання з температурою тіла >38 °С;
- кашель з виділенням мокротиння;
- фізикальні ознаки (притуплений або тупий перкуторний звук, ослаблене та/або шорстке бронхіальне дихання, фокус дзвінких дрібнопухирцевих хрипів та/або крепітації);
- лейкоцитоз / зміни в лейкоцитарній формулі.

Діагноз НП вважається **«ймовірним»** за відсутності чи неможливості отримання рентгенологічного підтвердження вогнищевої інфільтрації у легенях, при наявності епідеміологічного анамнезу, скарг хворого та виявлених у пацієнта відповідних фізикальних ознак.

Діагноз НП **«малоймовірний»** у хворих із лихоманкою, а також зі скаргами на кашель, задишку, виділення мокротиння та/або біль у грудях за відсутності фізикальних даних й неможливості проведення рентгенологічного дослідження органів грудної клітки.

Безперечно, інформативнішим методом обстеження вважається комп'ютерна томографія органів грудної клітки (КТ ОГК). Утім, цей спосіб вартісніший і супроводжується більшим променевим навантаженням для пацієнта, тому показаннями до застосування КТ ОГК є:

✓ диференційна діагностика патологічних змін у легенях і межистінні;

✓ уточнення даних рентгенологічного обстеження щодо розповсюдженості патологічного процесу, його локалізації, порожнин, змін лімфатичних вузлів тощо;

✓ виявлення змін у разі їхньої відсутності на оглядовій рентгенограмі попри наявні симптоми (наприклад, у випадку атипової пневмонії);

✓ заміна інвазивних методів обстеження (наприклад, бронхографія);

✓ виявлення патології судин;

✓ оцінка динаміки й ефективності лікування;

✓ патологія кістково-м'язового апарату грудної клітки (пухлини, остеомієліт);

✓ захворювання плеври.

Основною рентгенологічною ознакою НП є інфільтрація, що з'являється через накопичення запального ексудату в респіраторних відділах. Зміни частіше мають однобічний характер, розповсюджуються на один або два бронхолегеневих сегменти. Рентгенологічна картина НП визначається типом інфільтрації легеневої тканини та стадією запального процесу.

На сьогодні пропонують розрізняти три основні типи пневмонічної інфільтрації: плевропневмонічний *(S. pneumoniae, K. pneumoniae)*, бронхопневмонічний *(S. aureus)*, інтерстиційний (*M. pneumoniae*, первинно-вірусні пневмонії).

У випадку пневмонії, зумовленої SARS-CoV-2, спостерігається інтерстиційна пневмонічна інфільтрація.

Типова КТ-симптоматика ураження легень при COVID-19 містить такі ознаки:

✓ симптом «матового скла», двобічне залучення, периферійний розподіл і мультилобарна (в >1 частці) локалізація, ущільнення паренхіми у вигляді консолідації та поєднання симптому «матового скла» й консолідації;

✓ значно рідше реєструються ретикулярні зміни внаслідок потовщення міжчасточкових перетинок, halo sign-симптом ореола/німба, пористість, яка нагадує патерн crazy paving;

✓ на відміну від класичного патерну пористість crazy paving у випадку COVID-19 є дрібнішою, відображає здебільшого потовщення міжацинарних інтерстиційних структур.

На ранніх стадіях COVID-асоційованої пневмонії у рентгенологічній картині переважає симптом «матового скла». Із 2-го тиж захворювання площа ураження у вигляді «матового скла» починає поступово зменшуватися, поступаючись місцем явищам консолідації та ретикуляції.

У незначної кількості пацієнтів (6-8%), особливо в тих, хто потребує перебування у відділенні інтенсивної терапії з використанням ШВЛ, з'являється бактеріальна коінфекція або суперінфекція, в результаті чого розвивається вторинна вірусно-бактеріальна пневмонія.

Дуже важливо вчасно запідозрити та діагностувати розвиток вторинної вірусно-бактеріальної пневмонії, оскільки від цього залежать стратегія лікування і прогноз.

На жаль, єдиного критерію, що дозволив би точно встановити наявність вірусної або бактеріальної пневмонії, не існує, тому рекомендується комплексно оцінювати результати клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень: клінічний аналіз крові, С-реактивний білок, прокальцитонін, КТ легень, динаміка симптомів тощо (табл.).

Таблиця. **Диференційно-діагностичні критерії первинної вірусної та вторинної вірусно-бактеріальної НП, асоційованої з COVID-19**

Показник	Вірусна пневмонія	Вірусно-бактеріальна пневмонія
Виникнення пневмонії	З перших днів COVID-19	6-та доба і пізніше
Початок захворювання	Поступовий	Гострий, після деякого покращення
Наявність гнійного мокротиння	Ні	Часто
Зниження креатиніну в сироватці крові	Так	Ні
Лейкопенія/лімфоцитопенія	Так	Рідко, лише за тяжкого перебігу
Лейкоцитоз	Ні	Зазвичай*
Паличкоядерні нейтрофіли	1-6%	>6%
Підвищення ШОЕ	Ні/незначне	Так
Прокальцитонін	<0,1 нг/мл	>0,25 нг/мл
Інтерстиційні зміни в легенях («матове скло», GGO)	Переважають	Незначні
Альвеолярні зміни в легенях (консолідація)	Незначні	Переважають

*Примітка: * часто пов'язаний з призначенням ГКС у цей період.*

Клінічний випадок 1

Чоловік, 40 років, помірна зайва маса тіла, без супутніх захворювань. Госпіталізований до однієї з перепрофільованих київських лікарень.

Лихоманка 39,3 °С, задишка, помірний сухий кашель, SpO_2 92%, ПЛР-тест на SARS-CoV-2 негативний.

Лейкоцити – 3,9х109/л, ШОЕ – 18 мм/год, прокальцитонін – 0,09 нг/мл, D-димер – 2,1 мгк/мл.

Призначено азитроміцин і противірусні засоби.

КТ ОГК від 18.06.2020 р. – подекуди незначні фокальні інфільтрати низької інтенсивності за типом «матового скла» (рис. 1).

Через декілька днів після призначеного лікування стан пацієнта почав погіршуватися, збільшилися прояви дихальної недостатності.

КТ ОГК від 25.06.2020 р. – поширені інфільтрати за типом «матового скла» (рис. 2).

Пацієнту були призначені системні кортикостероїди та проведена оксигенотерапія.

Спостерігалася позитивна динаміка лікування.

10.07.2020 р. хворого виписано.

КТ ОГК від 09.07.2020 р. – відзначається ущільнення інфільтратів (рис. 3).

02.10.2020 р. хворий з'явився для контрольного обстеження. Почувається цілком здоровим, скарги відсутні.

КТ ОГК від 02.10.2020 р. – спостерігаються ледь помітні ознаки залишкової інфільтрації за типом «матового скла» (рис. 4).

Клінічний випадок 2

НП, III клінічна група.

Жінка, 58 років, психолог, не курить, без супутньої соматичної патології.

Захворіла гостро з лихоманкою до 39,5 °С. На 3-тю добу з'явився непродуктивний кашель; із 4-ї доби наявні болі в лівій половині грудної клітки. Виражена інтоксикація. Із 2-ї доби приймала кларитроміцин 500 мг 1 р/добу (в анамнезі алергія на пеніцилін).

На 6-ту добу від початку захворювання (після того, як сімейний лікар вислухав крепітацію зліва, а стан пацієнтки продовжував погіршуватися) жінку було вирішено госпіталізувати.

Під час госпіталізації відзначалися помірна гіпоксемія (SpO_2 91%), тахікардія (118 уд./хв), температура тіла – 38,1 °С. В нижніх відділах лівої легені – зона крепітації на тлі послабленого везикулярного дихання.

Лабораторні показники: еритроцити – 4,58х1012/л, лейкоцити – 11,3х109/л, ШОЕ – 51 мм/год, прокальцитонін – 0,9 нг/мл.

КТ ОГК від 20.04.2021 р. – ознаки об'ємної інфільтрації у нижніх відділах зліва (рис. 5).

Лікування: призначено моксифлоксацин за ступінчастою схемою. В перші 3 доби – моксифлоксацин у дозі 400 мг внутрішньовенно; із 4-ї доби – моксифлоксацин у дозі 400 мг усередину. Загальна тривалість антибіотикотерапії моксифлоксацином склала 10 діб.

Супутня терапія: інфузії кристалоїдів, карбоцистеїн, ібупрофен.

Контрольна КТ ОГК від 18.05.2021 р. – суттєве розрішення інфільтративних змін у проєкції лівої легені (рис. 6).

Підготував ***В'ячеслав Килимчук***

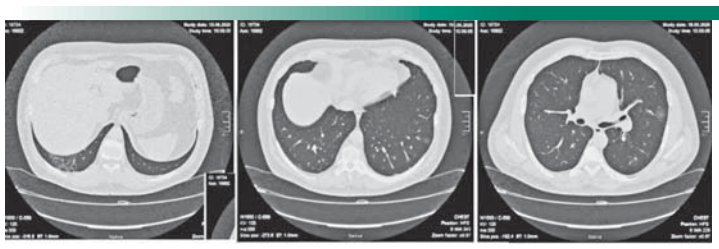


Рис. 1. Інфільтрати низької інтенсивності за типом «матового скла»

Рис. 3. Ущільнення інфільтратів

Рис. 2. Поширені інфільтрати за типом «матового скла»

Рис. 4. Ознаки залишкової інфільтрації за типом «матового скла»

Рис. 5. Ознаки об'ємної інфільтрації у нижніх відділах зліва

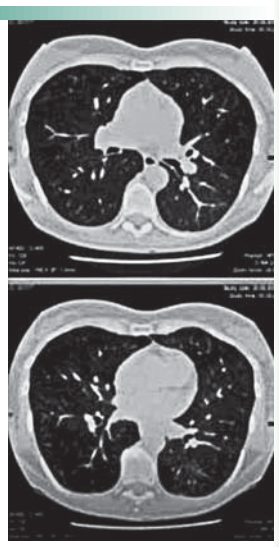


Рис. 6. Розрішення інфільтративних змін у проєкції лівої легені

М.В. Хайтович, д.м.н., професор, завідувач кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Інгібіція протеолізу як напрям профілактики та терапії гострої респіраторної вірусної інфекції

М.В. Хайтович

Респіраторні вірусні інфекції є наймасовішими захворюваннями, що посідають провідне місце в структурі інфекційних хвороб. Так, вірус грипу А – один з найпоширеніших інфекційних збудників, пов'язаний зі значною захворюваністю та смертністю [18]. Широке розповсюдження і високу інтенсивність епідемічного процесу при вірусних інфекціях зумовлює надзвичайна активність механізму передачі.

Останнім часом значна увага приділяється ролі протеолізу як особливої форми біологічного контролю [2]. Відомо, що обмежений протеоліз є пусковим та/або ключовим патогенетичним механізмом багатьох фізіологічних і патологічних процесів (згортання крові, апоптозу, активації низки гормонів, попередження агрегації білкових молекул тощо) й забезпечує швидку відповідь організму на мінливі умови чи сигнали [7].

Доведено, що протеолітичні реакції мають важливу роль у взаємодії між вірусом і клітиною-хазяїном [24]. Протеази мають вирішальне значення для реплікації вірусу, оскільки вони розщеплюють вірусні поліпептиди-попередники (як структурні, так і функціональні білки), сприяючи розвитку вірусу в інфікованій клітині-хазяїні [16]. Саме протеолітична активація зумовлює інфекційну активність вірусу та здатність його до генералізації інфекції, тому властивості вірусу уражати певні тканини організму визначаються наявністю в органах і тканинах ферментів, необхідних для протеолітичної активації вірусного потомства.

Встановлено, що протеолітична активація поширена серед вірусів і при вірусній інфекції є високоспецифічним процесом, який здійснюється певними протеазами клітинного чи вірусного походження, при цьому в деяких вірусів розщеплення білка-попередника є основним механізмом, що зумовлює утворення функціональних білків, а в більшості інших це стосується переважно вірусних глікопротеїнів, котрі здійснюють функції адсорбції та злиття.

Поверхневий глікопротеїн вірусу грипу гемаглютинін (ГА) опосередковує перший важливий етап у життєвому циклі вірусу – його проникнення до клітин-мішеней. Зараження вірусом грипу ініціюється ГА через зв'язування з рецепторами, а також злиттям вірусної та ендосомальної мембран [18].

ГА синтезується як білок-попередник та потребує розщеплення протеазами клітини-хазяїна для переходу в активну форму, щоб отримати здатність до злиття (рис. 1). Інфекційність вірус грипу здобуває після протеолітичного розрізання ГА (молекулярна маса 75 кДа) на 2 фрагменти ГА1 (55 кДа) і ГА2 (20 кДа), які зберігають сульфідний зв'язок. В субодиниці ГА2 вивільняється N-кінцевий пептид (пептид злиття). Цей пептид робить пори в клітинних ліпідних мембранах для проникнення вірусу до клітини-мішені, обумовлюючи вивільнення вірусної РНК та ініціацію інфекційного процесу [12].

Протягом тривалого часу було мало відомо про протеази в дихальних шляхах людини [8], які мають вирішальне значення щодо інфекційності вірусу грипу. Доведено, що протеолітичну активацію вірусів грипу та параміксовірусів здійснюють трипсиноподібні протеази клітини, котрі гідролізують пептидний зв'язок між аргініном і лізином. Хімотрипсин і гемолізин розщеплюють білок-попередник зі зсувом на 3 та 1 амінокислоту відповідно.

Цікаво, що деякі бактерії підтримують активацію ГА шляхом секреції протеаз, які розщеплюють ГА, або завдяки активації клітинних протеаз, отже, вони можуть сприяти поширенню вірусу та посиленню його патогенності [13].

Загалом ГА забезпечує одразу декілька процесів, що дозволяють вірусу потрапити до клітини-господаря: приєднання до молекули сіалової кислоти мембрани епітеліоциту; злиття мембран; ендоцитоз вірусу; злиття оболонки вірусу з оболонкою ендосоми. Ці процеси відбуваються завдяки дії трансмембранних серинових протеаз II типу (TMPRSS2, TMPRSS4, HAT), локалізованих в епітелії верхніх дихальних шляхів. Отже, протеолітичне розщеплення ГА має важливе значення для інфекційності вірусу грипу, а протеази, що здійснюють це розщеплення, є привабливими мішенями для терапевтичного втручання [11].

Також велике значення має підготовка поверхні епітеліоциту для того, аби вірус міг приєднатися [9]. Цей процес продовжується протеазами і всередині клітини, які створюють необхідні умови для реплікації, збірки та вивільнення вірусу із клітини. В умовах активації протеолізу деградувати можуть й інші білки, що виконують функцію захисту (інтерферони тощо), порушуючи так процес противірусного захисту.

Ще під час епідемії коронавірусу тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV) було продемонстровано, що проникнення вірусу потребує ендосомальної протеази катепсину L; також виявлено, що інфікування SARS-CoV може бути суттєво індуковано при застосуванні трипсину [10].

Встановлено, що у вірусів грипу та COVID-19 схожі механізми протеолітичної активації на етапі проникнення вірусу до клітини-господаря. Глікопротеїн гемаглютиніну вірусу грипу зазнає протеолізу під час упаковки вірусу; спайковий білок коронавірусу (S) також зазнає протеолізу після зв'язування з рецепторами клітини-господаря [25].

Вірус SARS-CoV-2 проникає до клітини-хазяїна шляхом прямого злиття оболонки вірусу з мембраною клітини-хазяїна чи злиття мембрани всередині ендосоми після ендоцитозу [10].

Білок S коронавірусу має ключову роль на ранніх етапах вірусної інфекції, при цьому домен S1 відповідає за зв'язування з рецептором, а домен S2 опосередковує злиття мембрани [10].

Проходження вірусу ініціюється зв'язуванням рецептор-зв'язувального домену білка S із рецепторами клітини-хазяїна людини на поверхні клітини. Одним з основних рецепторів для SARS-CoV-2 є ангіотензинперетворювальний фермент-2 (ACE2), який широко експресується в клітинах легень, кишечнику, печінки, серця, ендотелію судин, яєчок і нирок (рис. 2).

S-глікопротеїн SARS-CoV-2 зв'язується з рецепторами клітини-хазяїна (ACE2, TMPRSS2 і GRP78), знайденими в епітеліальних клітинах легень людини, щоб полегшити механізм проникнення вірусу. Ці рецептори клітини-господаря експресуються в різних тканинах, включаючи клітини легень людини, нирки та шлунково-кишковий тракт. Взаємодія зв'язування ACE2 з ділянкою рецептор-зв'язувального домену білка S є визначальним фактором для проникнення вірусу до клітини-хазяїна. Розщеплення білка S протеазами клітини-хазяїна також необхідне для подальшого злиття вірусної та клітинної мембрани. Після проникнення вірусу до клітини-хазяїна через ендоцитоз, опосередкований рецептором, стан клітинного стресу спричиняє експорт GRP78 для подальшої активації та взаємодії вірусу із клітиною-хазяїном. Вірусна інфекція не обмежується епітеліальними клітинами легень людини, оскільки ACE2 експресується в різних тканинах, включаючи нирки, серце, печінку, сітківку й ентероцити кишечнику та інших тканин всього тіла. Це свідчить про можливу тропність вірусу до різних тканин.

Після взаємодії рецептор-зв'язувального домену білок S зазнає протеолітичного розщеплення, яке каталізується декількома протеазами хазяїна, як-от фурин, TMPRSS2 і катепсин B/L. Білок S протеолітично розщеплюється на кордоні S1-S2 [10]. Аналіз послідовності геному SARS-CoV-2 виявив наявність вставки на кордоні S1/S2 із 12 нуклеотидів або 4 амінокислот, пролін-аргінін-аргінін-аланін (PRRA), який є консенсусним сайтом розщеплення фурину (рис. 3). Фурин – одна з основних протеаз, що використовуються SARS-CoV-2 для праймування білка S [23]. Фурин як трансмембранний білок I типу належить до сімейства міжклітинних Ca2+-залежних серинових ендопептидаз; він також відомий як пропротеїнова конвертаза. Фурин експресується в різних органах і тканинах людини, включаючи легені, шлунково-кишковий тракт, центральну нервову систему та репродуктивні тканини.

Важливо, що злитий пептид білка S коронавірусу розташований нижче за N-кінець домену стебла S2. Отже, після зв'язування з рецепторами хазяїна білок S SARS-CoV-2 має зазнати конформаційного переходу, щоб відкрити внутрішній злитий пептид. Після цього відкритий злитий пептид сприяє злиттю цитоплазматичної або ендосомальної мембрани, що зумовлює кінцеве досягнення проникнення вірусу та вивільнення вірусної РНК у цитоплазму клітин-господарів. У цитоплазмі вірусна РНК використовує клітину-господаря та власний механізм для реплікації свого генетичного матеріалу й збирання нових вірусних частинок [25].

Пропротеїноконвертази (наприклад, фурин), протеази клітинної поверхні (як-от TMPRSS2), а також лізосомальні протеази (наприклад, катепсин) беруть участь у протеолізі білка S SARS-CoV-2. Фурин розщеплює багатоосновний сайт (PRRA) на кордоні S1/S2, щоб відокремити S1 від домену S2. Згодом TMPRSS2 розщеплює сайт S2' для подальшого експонування внутрішнього злиття пептиду для злиття мембрани. Катепсини, переважно локалізовані в лізосомі, індукують протеоліз після ендоцитозу

віріонів для злиття вірусної оболонки з ендосомальними мембранами.

Отже, при інфекції COVID-19 протеолітична обробка активує білок S і забезпечує злиття мембрани вірусу з мембраною клітини-господаря з подальшим вивільненням вірусної РНК до цитоплазми господаря. Лізосомальні протеази (катепсин) після ендоцитозу вірусних частинок (у разі проникнення вірусу до клітини за ендоцитозним типом) сприяють формуванню автофагосоми; пропротеїнові конвертази (фурин) дозволяють знову складати вірус (тобто утворюються нові віріони), позаклітинні протеази (еластаза) сприяють виходу вірусу із клітини.

Пандемічна ситуація з новою коронавірусною інфекцією COVID-19 (COronaVIrus Disease 2019) потребує не лише вакцинації для запобігання поширенню захворювання, а й розробки нових ліків, спрямованих на зниження вірусного навантаження, пригнічення надлишкової імунної відповіді, запобігання розвитку тяжких ускладнень, як-от гострий респіраторний дистрес-синдром [6].

Система активаторів плазміногена є однією з перспективних мішеней для вивчення механізмів розвитку пневмонії, системного запалення та синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання при COVID-19 [6]. Один з основних активаторів плазміногена – серинова протеаза урокіназа. Протеолітично активний плазмін розщеплює надлишок фібрину з утворенням високих концентрацій D-димеру, що спричиняє зміну фібринолітичних властивостей крові. Крім того, плазмін також протеолізує субодиницю епітеліального натрієвого каналу (ENaC), розташовану на апікальній поверхні мембран епітеліальних клітин легень та нирок. Це збільшує здатність іонів Na проникати до епітеліальних клітин і зумовлює порушення водно-сольового обміну в тканинах [6] (рис. 4).

Останні дослідження дозволили визначати значення протеолітичної активації в інфекційному процесі, що стало передумовами використання її як мішені з метою лікування вірусної інфекції. Оскільки за допомогою протеолітичного розщеплення модулюється активність білка та підвищується ефективність реплікації вірусу, вплив на протеази є важливою складовою терапевтичної стратегії [20]. При порушенні протеолітичної активації відбуватиметься складання вірусних частинок, однак віріони, що утворюються, будуть неінфекційними, оскільки в їхньому складі будуть відсутні активні білки злиття, котрі забезпечують проникнення вірусу до здорових клітин.

Установлено, що застосування при SARS комбінації лопінавіру з ритонавіром разом із рибавірином асоціювалося зі значним зниженням несприятливих результатів (гострий респіраторний дистрес-синдром і летальність) порівняно лише з монотерапією рибавірином (2,4 проти 28,8%) [14].

Вважається, що вплив на ACE2, GRP78 і TMPRSS2 має потенційно високе терапевтичне значення. Важливо пригнічувати механізм проникнення, унеможливлюючи процес злиття, ніж блокувати подальшу протеолітичну активацію вірусу [15]. Продемонстровано роль пригнічення активності 3CL- протеази [17].

Нещодавно розпочато клінічне випробування I фази з оцінкою засобу, що пригнічує протеази SARSCoV-2 і порушує здатність вірусу до самовідтворення; його призначено як фармакологічний засіб для запобігання розвитку COVID-19 у людей, які зазнали впливу збудника. Препарат зворотно реагує із залишком цистеїну, розташованим у місці зв'язування [21, 22].

Активація глікопротеїну гемаглютиніну вірусу грипу шляхом розщеплення протеазами клітини-господаря має важливе значення для вірусної інфекційності, що свідчить про протеоліз гемаглютиніну як мішень до лікування грипу. Цим можна пояснити те, що інгібітори протеолізу озельтамівір, занамівір, апротинін, амінокапронова кислота використовуються при грипі.

Ще у 80-х роках минулого століття при лікуванні респіраторних вірусних інфекцій та для їхньої профілактики активно почали застосовувати амінокапронову кислоту, яка є добре відомим інгібітором фібринолізу. За результатами експериментальних і клінічних досліджень продемонстровано активність щодо вірусних інфекцій, але її механізм впливу на той час не був достатньо зрозумілим. Пізніше було встановлено, що амінокапронова кислота блокує проникнення вірусу до клітин носоглотки та бронхолегеневої системи на ранніх етапах взаємодії вірусу із чутливими клітинами. Це дозволило дійти висновку, що в період епідемічного підйому захворюваності на ГРВІ для екстреної профілактики доцільним є одночасне призначення амінокапронової кислоти в інтраназальній та пероральній формах [4, 5, 19].

Здатність амінокапронової кислоти інгібувати протеолітичну активність чинить гальмувальний вплив на ранні етапи взаємодії вірусу із чутливими клітинами, а також пригнічує протеолітичний процесинг гемаглютиніну. Внаслідок цього не створюється функціонально активний білок вірусу грипу, який забезпечує його інфекційну активність, а також пригнічується утворення дочірніх вібріонів.

Клінічні спостереження продемонстрували ефективність амінокапронової кислоти при лікуванні дітей різного віку, хворих на грип й інші ГРВІ. Зокрема, було встановлено, що вона особливо ефективна на ранніх термінах хвороби через зниження частоти токсичних синдромів і вторинних бактеріальних ускладнень (у ≥2 рази).

Аналіз епідеміологічної ефективності використання довів, що діти, які отримали препарат, хворіли достеменно рідше, ніж ті, котрі його не отримували. Ця тенденція збереглася і в подальші 4 міс. Кількість дітей, які хворіли до 6 р/рік, зменшилася на 60%. Курс профілактики скоротив тривалість одного захворювання в середньому на 2,7 дня (Гридіна Т.Л. і співавт., 2010).

З огляду на доказову базу Державний фармакологічний центр Міністерства охорони здоров'я України своїм листом за № 6780/212-8 від 16 листопада 2009 року ухвалив рішення рекомендувати внести до інструкції для медичного застосування лікарський засіб амінокапронова кислота до розділу «Показання»: лікування і профілактика грипу та ГРВІ у дітей та дорослих».

Коронавірус SARS-CoV-2 (2019-nCoV) має схожі механізми проникнення до клітини; репродукція вірусного потомства майже ідентична такому вірусу грипу, тому цілком імовірно, що амінокапронова кислота може виявитися ефективним засобом як лікування COVID-19, так і стримування подальшого поширення пандемії COVID-19.

На сьогодні амінокапронову кислоту рекомендовано застосовувати з метою лікування і профілактики грипу / ГРВІ в дітей та дорослих [3]. Обґрунтованим є використання амінокапронової кислоти місцево. Рекомендовано кожні 2-3 год закладати в носові ходи на 5-10 хв ватні турунди, рясно зволожені 5% розчином АКК чи виготовленим із порошку на непідсолодженій воді, або в зазначені строки інстилювати його по ≥3-5 крапель в кожний носовий хід. Розчин також можна використовувати для інгаляцій.

При тяжких гіпертоксичних формах грипу чи ГРВІ дози препарату можуть бути підвищені на 30-40%, при цьому половину добової дози може бути доцільним ввести внутрішньовенно краплями. При внутрішньовенному введенні необхідний контроль коагулограми.

За потреби препарат можна застосовувати в комбінації з іншими відомими противірусними препаратами (озельтамівір) або інтерфероном чи його індукторами, що підвищує ефективність лікування.

Інтраназальні інстиляції АКК (3-4 р/день) доцільно проводити дітям і дорослим протягом епідемічного періоду з метою профілактики. В осередках інфекції тим, хто контактує із хворим, рекомендовано доповнювати інтраназальні інстиляції пероральним використанням препарату (як при лікуванні).

Тривалість перорального застосування амінокапронової кислоти в разі грипу та ГРВІ зазвичай становить 3-7 днів, однак цей термін може бути подовжений за необхідності.

На вітчизняному фармацевтичному ринку амінокапронова кислота представлена препаратом АКК® у вигляді готового розчину (50 мг/мл) у пластикових контейнерах по 2 мл.

Вищевикладена інформація обґрунтовує доцільність застосування АКК з метою зменшення ризику інфікування SARS-CoV-2, профілактики тяжкого перебігу COVID-19 та стримування подальшого поширення пандемії. Ці завдання є особливо актуальними з огляду на появу нових небезпечних штамів коронавірусу, малочутливих до існуючих вакцин.

Список літератури знаходиться в редакції.

Рис. 1. Зміни структури гемаглютиніну при підготовці до злиття [12]

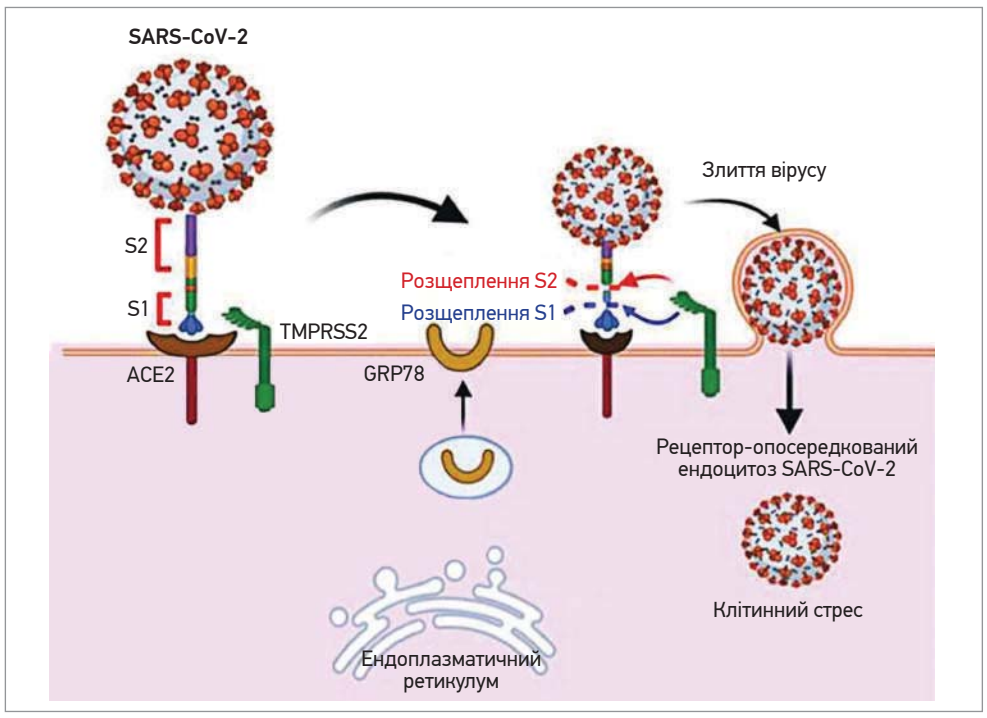


Рис. 2. Протеоліз і проникнення вірусу SARS-CoV-2 до клітини [15]

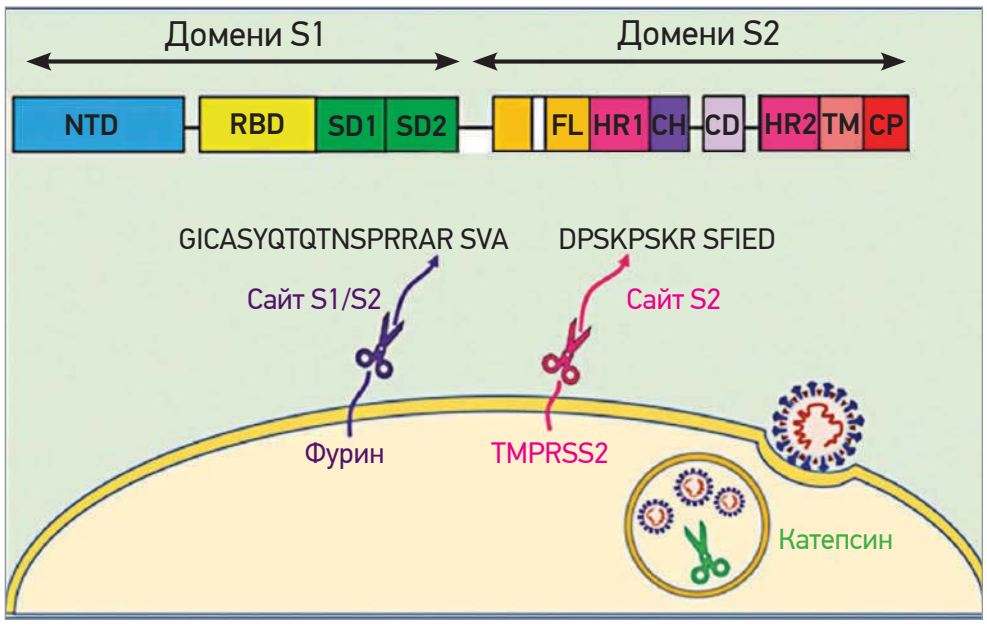


Рис. 3. Протеази забезпечують злиття та проникнення SARS-CoV-2 до клітини

Примітки: різні домени білка SARS-CoV-2 S (зліва направо): N-кінцевий домен NTD; домен, що зв'язує рецептор RBD; субдомени SD1 і SD2; петля злиття FL; повтор 1 гептади HR1; центральна спіраль CH; домен з'єднувача CD; повтор 2 гептади HR2; трансмембранна ділянка TM; цитоплазматичний хвостовий домен CP.

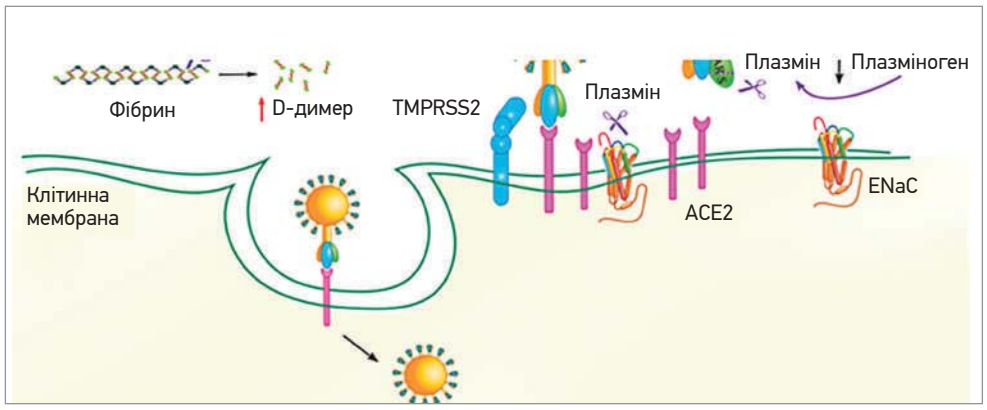


Рис. 4. Протеоліз і активація гемостазу при COVID-19 [6]

Лікування гострих неускладнених інфекцій сечовивідних шляхів: позиція фосфоміцину

Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) посідають друге місце за частотою серед усіх інфекційних хвороб (Sultan A. et al., 2015; Pezzlo M., 2014). Для лікарської тактики важливим є розподіл ІСШ на ускладнені та неускладнені. Найчастіший вид ІСШ – неускладнений гострий цистит, що з'являється переважно в дорослих жінок.

Фактори ризику

Чинниками ризику ІСШ, зокрема неускладненого гострого циститу, є особистий і сімейний анамнез циститу, вагінальні інфекції, часті статеві акти, нещодавній статевий акт, зміна статевого партнера, застосування діафрагм зі сперміцидами, цукровий діабет, ожиріння (Flores-Mireles A. et al., 2015; Nicolle L.E., 2008; Scholes D. et al., 2000). Не слід вважати ІСШ легкими минущими інфекціями: наслідками цих хвороб можуть стати часті рецидиви ІСШ, пієлонефрит із розвитком сепсису, в малих дітей – ушкодження нирок, у вагітних – передчасні пологи. Окрема низка ускладнень, у т. ч. клостридіальний коліт, може з'явитися за частого застосування антибіотиків для лікування ІСШ (Flores-Mireles A. et al., 2015).

Типові збудники ІСШ

Провідним патогеном як при неускладнених, так і при ускладнених ІСШ є уропатогенна кишкова паличка (*Escherichia coli*); рідше сечові інфекції зумовлюють *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Pseudomonas aeruginosa*, ентерококи тощо. Патогенез ІСШ розпочинається з колонізації періуретральної ділянки, уретри та сечового міхура кишковими уропатогенами. В подальшому ці мікроорганізми формують біоплівки, а організм-господар відповідає на це активізацією запалення. Складна взаємодія та боротьба патогенів і організму-господаря вирішує те, чи будуть мікроорганізми еліміновані або ж патологічний процес продовжить свій рух сечовими шляхами до нирок із розвитком пієлонефриту (Flores-Mireles A. et al., 2015).

Клінічні прояви

Провідними симптомами неускладнених ІСШ є часті та наполегливі позиви до сечовипускання, гематурія, ніктурія, дизурія та біль над лобковою кісткою. Натомість біль у нижній частині спини, боці чи попереку та лихоманка вважаються симптомами пієлонефриту (Ivanov D. et al., 2015; Zhanel G.G. et al., 2016). У жінок із типовими ознаками та симптомами неускладнених ІСШ діагноз встановлюється на основі анамнезу та клінічної картини. В сумнівних випадках може проводитися загальний аналіз сечі, а при атипових симптомах, відсутності відповіді на антибіотики, підозрі на гострий пієлонефрит і у вагітних – посів сечі з визначенням чутливості до антибактерійних препаратів (Bonkat G. et al., 2021).

Сучасні підходи до лікування

Відповідно до рекомендацій Європейської асоціації урології (2021), першою лінією лікування ІСШ є короткотривалі курси антибіотикотерапії (3-5 днів) (Bonkat G. et al., 2021).

У керівних настановах Американського товариства з інфекційних хвороб, Європейського товариства клінічної мікробіології та інфекційних хвороб рекомендовано застосовувати для лікування гострих неускладнених ІСШ у дорослих жінок фосфоміцин, нітрофурантоїн і триметоприм/сульфаметоксазол, залишаючи фторхінолони, амоксицилін/клавуланат, а також бета-лактами як засоби другої лінії (Gupta K. et al., 2011). Це насамперед обумовлено тим, що в світі продовжує наростати антибіотикорезистентність, спричиняючи складні інфекції, асоційовані з високими показниками захворюваності, смертності та вартості лікування (Walker E. et al., 2016; Spellberg B. et al., 2008).

Так, аналіз ізолятів *Escherichia coli* виявив резистентність до ампіциліну в 43% випадків, до амоксициліну/клавуланату – в 9%, до цефазоліну – в 16%, до триметоприму – в 22% і до ципрофлоксацину – в 7% (Australian Commission on Safety and Quality in Healthcare, 2017). Така ситуація значно утруднює емпіричне лікування неускладнених ІСШ і збільшує потребу в госпіталізації таких пацієнтів. Одна зі стратегій боротьби з антибіотикорезистентністю – призначення давно відомого перевіреного антибіотика, наприклад фосфоміцину (табл.), перевагами якого є швидке всмоктування при пероральному прийомі, створення високих концентрацій у сечовидільній системі, активність щодо мікробних біоплівок і мультирезистентних патогенів, мінімальний вплив на флору шлунково-кишкового тракту та низький потенціал формування антибіотикорезистентності (Gardiner B.J. et al., 2019; Reffert J.L., Smith W.J., 2014; Mikuniya T. et al., 2007; Sultan A. et al., 2015).

Таблиця. **Основні факти про фосфоміцин**

Характеристика	Фосфоміцин
Рік відкриття	1969
Форма випуску	Фосфоміцину трометамол у саше (3 г), яке містить гранули для розчинення у воді
Фармакокінетика	Тривалий період напіврозпаду, створення високих концентрацій у сечі та малих концентрацій у сироватці
Механізм дії	Пригнічує пірувілтрансферазу, отже, синтез клітинної стінки
Спектр активності	Найчутливіша: *Escherichia coli*. Варіабельна чутливість: *Klebsiella*, *Proteus*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Pseudomonas* та *Enterococcus*
Резистентність	Нетипова
Показання	Лікування неускладнених ІСШ
Режим застосування	Однократна доза 3 г
Побічні ефекти	Нечасті, переважно шлунково-кишкові (9% діарея, 4% нудота)
Діти	Дозволений у дітей віком >12 років
Лікарські взаємодії	Призначення в комплексі з метоклопрамідом може знизити концентрації у сироватці та сечі
Корекція дози	За кліренсу креатиніну <50 мл/хв потрібне зниження дози

Фосфоміцин було уперше виділено в Іспанії у 1969 р. з культури стрептоміцет. У 1970-х рр. цей препарат поширився всією Європою (Hendlin D. et al., 1969). З 1996 р. фосфоміцин схвалено Управлінням з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів (США) для лікування гострого неускладненого циститу, спричиненого *Escherichia coli* чи *Enterococcus faecalis*, у жінок (Derington C.G. et al., 2020).

Механізм дії фосфоміцину полягає у пригніченні пірувілтрансферази – ферменту, що бере участь у синтезі попередників пептидоглікану (ключового компонента стінки бактерійної клітини).

Пероральний фосфоміцину трометамол для однократного прийому в дозі 3 г було впроваджено в медичну практику в 1995 р.; у наш час цей препарат є першою лінією лікування ІСШ у жінок (Gupta K. et al., 2011). Режим однократного прийому забезпечує відмінну прихильність до лікування і зазвичай добре переноситься. Хоча на тлі прийому фосфоміцину можуть з'являтися минущі гастроінтестинальні побічні ефекти, серйозних небажаних явищ цей препарат не зумовлює (Iarikov D. et al., 2015).

Фосфоміцин найактивніший щодо *Escherichia coli*, причому мінімальна інгібувальна концентрація зазвичай є низькою (Seitz M. et al., 2017; Cho Y.H. et al., 2015; Rossignol L. et al., 2017). Унікальна структура фосфоміцину, відмінна від усіх інших класів антибактеріальних препаратів, наявних на фармацевтичному ринку (бета-лактамів, глікопептидів, фторхінолонів, макролідів, лінкозамідів, тетрациклінів, аміноглікозидів тощо), забезпечує цьому препарату мінімальну перехресну резистентність з іншими антибіотиками (Popovic M. et al., 2010). Навіть у регіонах із широким застосуванням фосфоміцину мультирезистентні бактерії залишалися чутливими до цього антибіотика (Vasoo S. et al., 2015; Falagas M.E. et al., 2010).

Клінічна ефективність фосфоміцину є зіставною з показниками триметоприму, триметоприму/сульфаметоксазолу, фторхінолонів, бета-лактамів і нітрофурантоїну та становить 75-90% успішно вилікуваних випадків (Stein G.E., 1999; Minassian M.A. et al., 1998; van Pienbroek E. et al., 1993; Falagas M.E. et al., 2010). У дослідженні N. Ceran і співавт. (2010) показник клінічного вилікування для фосфоміцину склав 83%, а для ципрофлоксацину він становив 81%. Показники мікробіологічного вилікування склали 83 та 78% відповідно. Автори дійшли такого висновку: однократне застосування 3 г фосфоміцину за ефективністю є еквівалентним прийому ципрофлоксацину в дозі 500 мг/добу протягом 5 днів. P.C. Matthews і співавт. (2016) продемонстрували, що курсове застосування фосфоміцину є безпечним і ефективним методом лікування ускладнених ІСШ, у т. ч. ІСШ, спричинених мультирезистентними патогенами, ІСШ у пацієнтів з імуносупресією та ІСШ, що з'явилися в умовах аномальної анатомії сечовидільної системи.

Впродовж останньої декади збільшується також роль фосфоміцину в лікуванні простатитів і в періоперативній профілактиці при урологічних втручаннях у чоловіків (Gardiner B.J. et al., 2014; Grayson M.L. et al., 2015; Rhodes M.J. et al., 2015; Gardiner B.J. et al., 2019).

Препарат фосфоміцин трометамолу Еспа-фоцин® (Німеччина) – це антибіотик широкого спектра дії, активний проти основних штамів збудників ІСШ. Показаннями до застосування Еспа-фоцину є лікування гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів, спричинених чутливими до фосфоміцину мікроорганізмами в дорослих пацієнтів та в дівчат віком від 12 років, а також профілактика інфекційних захворювань під час проведення діагностичних процедур і хірургічних втручань у дорослих пацієнтів. Переваги Еспа-фоцину – високі концентрації активної речовини (фосфоміцину трометамолу) в сечі, низький потенціал формування антибіотикорезистентності та лікарських взаємодій, нечасті побічні ефекти, зручність застосування, однократний прийом.

Підготувала ***Лариса Стрільчук***

Т.Л. Можина, к.м.н., Центр здорового серця доктора Крахмалової, м. Харків

Можливості лікування гострої неінвазивної діареї: одночасна регідратація та профілактика антибіотик-асоційованої діареї

Виникнення гострої діареї (ГД) завжди є своєрідним викликом для лікаря, котрому необхідно швидко визначитися із типом діарейного синдрому (ексудативний, секреторний, моторний, осмотичний), можливим збудником і призначити відповідну етіологічну (за потреби) та патогенетичну терапію. Особливе місце в структурі ГД належить антибіотик-асоційованій діареї (ААД): надзвичайне зростання частоти призначення антибіотиків широкого спектра дії на тлі пандемії COVID-19 робить питання лікування та профілактики ААД надзвичайно актуальним.

Базовий принцип лікування ГД: регідратація

Основні принципи лікування ГД залишаються незмінними протягом декількох десятиріч: представники різноманітних міжнародних організацій, у т. ч. експерти Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), Американської гастроентерологічної асоціації (American Gastroenterological Association, AGA), Європейського товариства дитячих гастроентерологів, гепатологів і нутриціологів (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN), наполягають на обов'язковому проведенні регідратації, яка дає змогу відновити стан хворих із порушенням водного й електролітного балансу.

За стабільного стану хворих представники провідних міжнародних організацій одностайно надають перевагу пероральній регідратаційній терапії та рекомендують застосовувати спеціальні регідратаційні розчини для перорального прийому. Найкращим вибором, на думку експертів ESPGHAN (2014), є регідратаційні розчини зі зниженою осмолярністю, в яких уміст іонів натрію складає лише 50-60 ммоль/л; їх слід використовувати як терапію першої лінії у дітей з гострим гастроентеритом через здатність зазначених розчинів значно поліпшувати клінічний стан хворих, зменшувати кількість випорожнень та інтенсивність блювання, знижувати необхідність у додатковій внутрішньовенній терапії (сильна рекомендація, докази середньої якості).

Експерти ВООЗ підтримують рекомендації ESPGHAN і пропонують використовувати спеціальні розчини зі зниженою осмолярністю, до складу яких входять натрію хлорид (2,6 г/л), глюкоза (13,5 г/л), калію хлорид (1,5 г/л) і тринатрієвий цитрат (2,9 г/л). Наявність кожного компонента в зазначеному розчині суворо обґрунтована: калій дозволяє нівелювати значні втрати цього мікроелемента під час ГД і запобігти розвитку тяжкої гіпокаліємії, додавання цитрату забезпечує профілактику / корекцію ацидозу внаслідок дефіциту основ, засвоєння глюкози стимулює усмоктування натрію та води в тонкому кишечнику (ВООЗ, 2012).

Рекомендації ESPGHAN припускають доцільність застосування пероральних регідратаційних солей з поліпшеними смаковими властивостями через зіставну клінічну ефективність зі стандартними розчинами; вважається, що наявність яблучного чи бананового присмаку може заохотити хворого прийняти ліки. Настанова ВООЗ «Лікування діареї» також містить пункти щодо доцільності збільшення в харчовому раціоні хворих на ГД обсягу продуктів, збагачених калієм (бананів).

Патогенетична терапія: фокус на пробіотик *Saccharomyces boulardii*

Передбачаючи призначення етіотропної терапії лише в разі бактеріальної або протозойної інфекції, представники ВООЗ, AGA й ESPGHAN підкреслюють ефективність патогенетичної терапії з використанням пробіотиків. Протягом останніх десятиріч упевнено зростає доказова база ефективності *Saccharomyces boulardii* в лікуванні діарейного синдрому різноманітного ґенезу.

Один із перших метааналізів, опублікований у 2010 р., переконливо довів результативність *Saccharomyces boulardii* в профілактиці ААД (відносний ризик (ВР) 0,47; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,35-0,63; p<0,001) та діареї мандрівників, лікуванні ГД у дорослих та синдрому подразненого кишечнику, зменшенні кишкової симптоматики при проведенні ерадикації *Helicobacter pylori*, а також достовірну перспективність у профілактиці рецидивів *Clostridium difficile*-асоційованої діареї (McFarland L.V., 2010).

Через 5 років інший метааналіз (n=4780), який підготували H. Szajewska та співавт. (2015), також підтвердив ефективність *Saccharomyces boulardii* в профілактиці ААД: застосування зазначеного пробіотика порівняно із плацебо / відсутністю лікування знижувало ризик виникнення ААД у пацієнтів, котрі отримували антибіотики, із 18,7 до 8,5% (ВР 0,47; 95% ДІ 0,38-0,57). Учені спостерігали достатню ефективність *Saccharomyces boulardii* як у дітей (зменшення ризику ААД із 20,9 до 8,8%; дані 6 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), n=1653; ВР 0,43, 95% ДІ 0,3-0,6), так і в дорослих (зниження ризику від 17,4 до 8,2%; дані 15 РКД, n=3114; ВР 0,49; 95% ДІ 0,38-0,63). Крім того, *Saccharomyces boulardii* дещо знижував імовірність розвитку *Clostridium difficile*-асоційованої діареї (Szajewska H. et al., 2015).

У 2016 р. робоча група ESPGHAN із застосування пробіотиків та пребіотиків (Szajewska H. et al., 2016) представила рекомендації щодо профілактики ААД у дітей, засновані на використанні двох пробіотиків, одним з яких є *Saccharomyces boulardii* (наполеглива рекомендація, середня якість доказів). Водночас, на думку експертів робочої групи ESPGHAN, ефективно попереджати розвиток *Clostridium difficile*-асоційованої діареї здатні тільки штами *Saccharomyces boulardii* (умовна рекомендація, низька якість доказів), тоді як використання інших штамів / комбінації штамів вважається недостатньо обґрунтованим.

У 2017 р. надано докази на користь використання *Saccharomyces boulardii* з метою профілактики ААД. Метааналіз, заснований на даних 17 РКД (n=3631), довів, що при застосуванні цього пробіотика частота розвитку ААД в амбулаторних пацієнтів складає 8,0%, тоді як у контрольній групі цей показник є значно вищим і дорівнює 17,7% (ВР 0,49; 95% ДІ 0,36-0,66) (Blaabjerg S. et al., 2017). Найкращі результати в попередженні ААД продемонстрували всього два пробіотики, одним з яких знову стали *Saccharomyces boulardii*. Слід додати, що автори зазначеного метааналізу підкреслили не лише профілактичну ефективність *Saccharomyces boulardii*, а й високий профіль безпеки та хорошу переносимість їх застосування.

Порівнявши ефективність значної кількості різноманітних засобів у лікуванні ГД, включаючи вітамін А, мікроелементи, пробіотики, пребіотики, каолін-пектин, симбіотики, лоперамід, автори систематичного огляду та метааналізу 174 досліджень (n=32 430) дійшли висновку, що комбінація *Saccharomyces boulardii* та цинку характеризується найкращим поєднанням якості доказів і величини ефекту (на відміну від плацебо) в зменшенні діареї у дітей (Florez I. et al., 2018). Систематичний огляд експертів Кокранівського товариства підтверджує доцільність використання *Saccharomyces boulardii* з метою профілактики ААД у педіатричній популяції (Guo Q. et al., 2019).

За результатами метааналізу (n=3592), виконаного під керівництвом B. Zhou (2019), введення *Saccharomyces boulardii* до схем ерадикації *Helicobacter pylori* не лише зменшує частоту виникнення загальних побічних ефектів (ВР 0,47; 95% ДІ 0,36-0,61), небажаних явищ з боку шлунково-кишкового тракту, особливо діареї (ВР 0,33; 95% ДІ 0,23-0,47) та закрепу (ВР 0,37; 95% ДІ 0,23-0,57), а й збільшує ефективність ерадикаційної терапії (ВР 1,09; 95% ДІ 1,05-1,13).

Нещодавно було опубліковано оновлення метааналізу, в якому вивчалася доцільність використання *Saccharomyces boulardii* в лікуванні гострого гастроентериту в дітей (Szajewska H. et al., 2020). Автори знову підтвердили ефективність застосування *Saccharomyces boulardii* через здатність зазначеного пробіотика зменшувати тривалість діареї (23 РКД, n=3450; середня різниця (СР) –1,06 доби; 95% ДІ від –1,32 до –0,79), скорочувати тривалість госпіталізації (8 РКД, n=999; СР –0,85 доби; 95% ДІ від –1,35 до –0,34), знижувати ризик виникнення діареї з 2-го по 7-й день хвороби як в амбулаторних, так і в стаціонарних хворих. Особливістю цієї роботи є порівняння ефективності окремого штаму – *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, а також інших штамів *Saccharomyces boulardii* незалежно від їхньої специфікації та фірми-виробника. Вчені довели, що результативність *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, оцінена в 13 РКД (n=1599; СР –0,99; 95% ДІ від –1,27 до –0,70), статистично не відрізняється від такої при застосуванні точно неідентифікованих штамів *Saccharomyces boulardii* (10 РКД, n=1851; СР –1,12; 95% ДІ від –1,68 до –0,57), тобто результативність призначення *Saccharomyces boulardii* при ГД не залежить від специфікації штаму (Szajewska H. et al., 2020).

Дієтична добавка БіолітPRO: одночасна регідратація та профілактика ААД

Зазначені положення чинних міжнародних настанов підкреслюють доцільність проведення регідратації одночасно із профілактикою появи ААД шляхом застосування *Saccharomyces boulardii*. Нещодавно на вітчизняному фармацевтичному ринку з'явилася комбінована дієтична добавка БіолітPRO, яку презентує СУІП ТОВ «Сперко Україна». Кожне саше дієтичної добавки БіолітPRO містить 200 мг ліофілізату *Saccharomyces boulardii*, 425,5 мг хлоридів, 275,9 мг натрію, 160 мг калію, 258,7 мг цитратів і 2882,6 мг глюкози. Отже, дієтична добавка БіолітPRO являє собою комбінований засіб із пробіотичною активністю та властивостями перорального регідратаційного розчину зі зниженою осмолярністю. Додаткова перевага дієтичної добавки БіолітPRO – приємний присмак завдяки наявності сушеної бананової м'якоті. Застосування дієтичної добавки БіолітPRO є запорукою відновлення водно-електролітного балансу, профілактики розвитку ААД, захисту корисної мікробіоти кишечнику, пригнічення росту патогенних мікроорганізмів.

Склад дозволяє застосовувати дієтичну добавку БіолітPRO в дітей віком 3-12 років (1 саше/добу), а також у підлітків (від 12 років) і дорослих (1 саше 2 р/добу) для відновлення водно-електролітного балансу та підтримки мікрофлори кишечнику.

Застосування дієтичної добавки БіолітPRO є перспективним: за допомогою лише одного засобу можна підтримувати, відновлювати водно-електролітну рівновагу за станів, що супроводжуються зневодненням і підвищенням ризику росту патогенної мікрофлори, зокрема на тлі використання антибіотиків.

Список літератури знаходиться в редакції.

Health-ua.com

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ

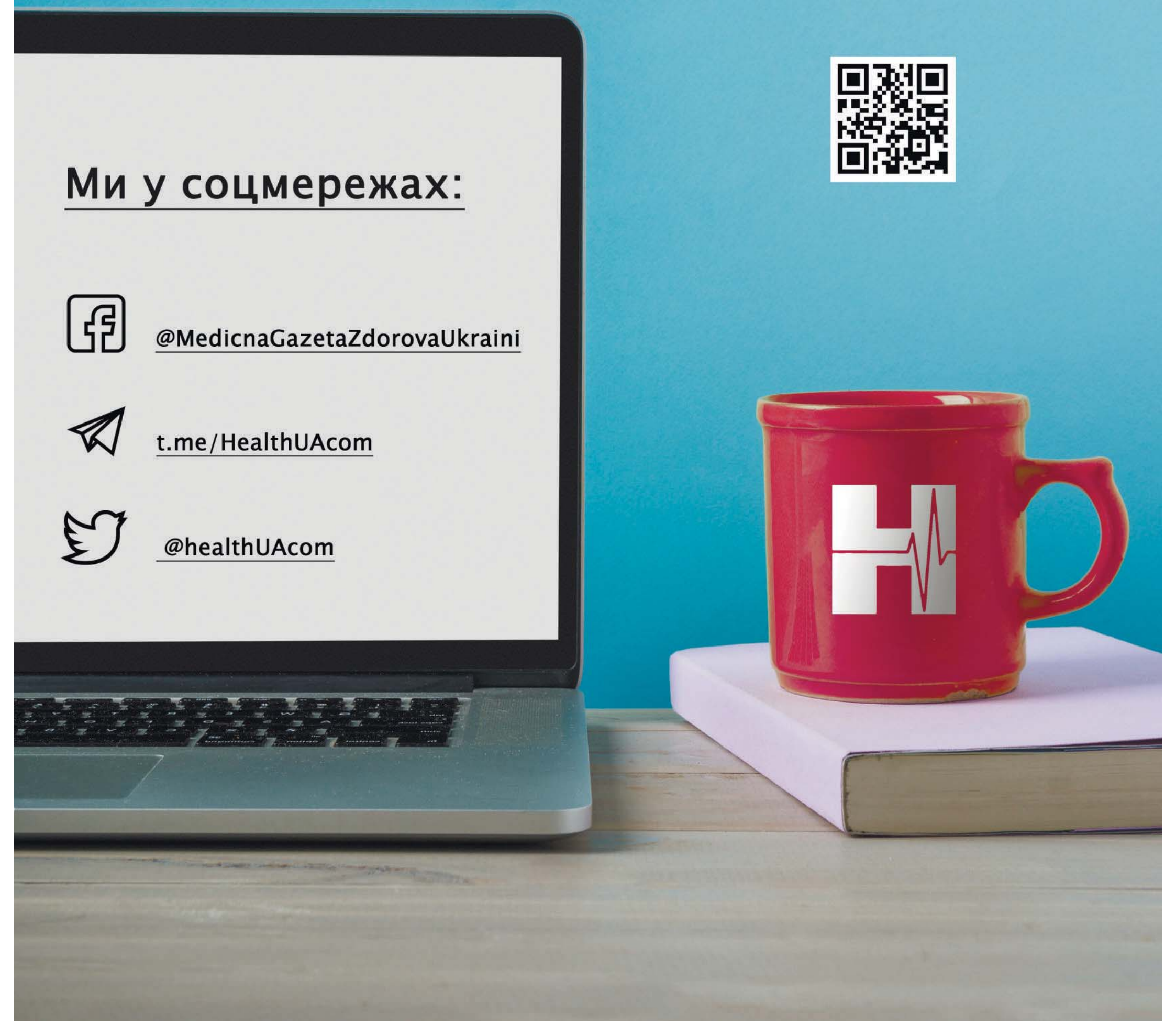
Електронні версії усіх друкованих видань Видавничого дому «Здоров'я України» на одному сайті!

Ми у соцмережах:

@MedicnaGazetaZdorovaUkraini

t.me/HealthUAcom

@healthUAcom



І.І. Князькова, д.м.н., професор, завідувачка кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини Харківського національного медичного університету

Поєднання цинку та пробіотиків – оптимальна терапія різних видів діареї

І.І. Князькова

Цинк є металом-кофактором для ≈100 білків людського організму. В організмі здорових дорослих міститься 2-3 г цинку, що поступається лише вмісту заліза (Solomons N.W., Jacob R.A., 1981; King J.C., Cousins R.J., 2006). Хронічний дефіцит цинку уражає ≈17% населення світу (Wessels K.R., Brown K.H., 2012), причинами чого є недостатнє надходження цього мікроелемента та/або його низька біодоступність у продуктах харчування (Maret W., Sandtead H.H., 2006).

Продемонстровано, що між бактеріями кишечнику з'являється конкуренція за споживання цинку, тому в умовах його недостатності може відбуватися селекція бактерій на користь тих із них, які здатні вижити за низького вмісту цинку (Koren O., Tako E., 2020; Gielda L.M., DiRita V.J., 2012), тобто формування несприятливого дисбіозу.

> **!** Водночас дослідження довели, що профілактичні дози цинку підвищують уміст у кишечнику грамнегативних факультативних анаеробів, збільшують концентрацію коротколанцюгових жирних кислот у просвіті товстого кишечнику та сприяють підтримці видового різноманіття кишкової мікробіоти (Vahjen W. et al., 2001, 2010; Pieper R. et al., 2012).

Було також зафіксовано зростання кількості лактобацил на тлі призначення добавок цинку (Starke I.C. et al., 2014). Протекторними ефектами цинку в кишечнику є модуляція проникності його стінки (Crane J.K. et al., 2007; Sturniolo G.C. et al., 2001), зниження апоптозу клітин ворсинок (Salgueiro M.J. et al., 2000), контроль імунної відповіді Т-хелперів 1 типу (Bhutta Z.A. et al., 2005) та зменшення кількості епізодів діареї (Crane J.K. et al., 2007).

O. Koren і E. Tako виявили різку композиційну та функціональну перебудову мікробіоти кишечнику курей в умовах дефіциту цинку. Зміни видового складу бактерій зумовлюють зміни функцій мікробіоти, зокрема, вироблення коротколанцюгових жирних кислот, що, своєю чергою, несприятливо впливає на всмоктування цинку, формуючи хибне коло дисбіозу та дефіциту цинку.

> **!** Препарати цинку успішно застосовуються з метою профілактики та лікування діареї (Roy S.K. et al., 2007), оптимізації імунної відповіді (Qadri F. et al., 2005), а також зменшення проникності епітелію та стінки травного тракту (Sturniolo G.C. et al., 2001).

Докази свідчать, що добавки цинку зменшують уміст бактерій, які спричиняють діарею, на кшталт *Escherichia coli* (Qadri F. et al., 2005), водночас підвищуючи вміст корисних бактерій – лактобацил і стрептококів кишечнику (Salvatore S. et al., 2007). Підсумок двох доказових досліджень наведено в таблиці.

В дослідженні W.A. Brooks і співавт. (2005) 275 дітей з гострою водянистою діареєю віком від 1 до 6 міс було рандомізовано до груп цинку та плацебо. Автори відзначили достовірну перевагу цинку стосовно тривалості діареї та стаціонарного лікування, а також кількості ускладнень.

> **!** Висока ефективність цинку при діареї обумовила те, що Всесвітньою організацією охорони здоров'я рекомендовано застосування добавок цинку як для лікування, так і для профілактики цього стану (Walker C.L.F., Black R.E., 2010).

Таблиця. **Клінічні дослідження, що підтверджують сприятливий вплив цинку на стан мікробіоти людини**

Автори	Тип дослідження	Учасники	Лікування	Наслідки
Roy S.K. et al., 1997	Рандомізоване подвійне сліпе контрольоване дослідження	111 дітей віком від 3 до 24 міс	Група лікування: 20 мг цинку/добу, група контролю: дієта без цинку	Набір маси тіла в дітей з діареєю на тлі застосування цинку
Sazawal S. et al., 1995	Рандомізоване подвійне сліпе контрольоване дослідження	937 дітей віком від 6 до 35 міс	20 мг цинку/добу	Зменшення тривалості та тяжкості діареї на тлі застосування цинку

Зниження вмісту цинку в тканинах кишечнику та погіршення всмоктування цього мікроелемента супроводжує бактерійні інфекції, хворобу Крона та неспецифічний запальний коліт (Skrovanek S. et al., 2014; Liu J.Z. et al., 2012; Sikora S.K. et al., 2011; Owczarek D., 2016; Sturniolo G.C. et al., 2001). Продемонстровано, що добавки цинку покращували результати лікування хворих із хворобою Крона (Siva S. et al., 2017).

Цинк є ефективним і при інфекційних захворюваннях, зокрема, за шигельозу. В таких пацієнтів спостерігаються мальабсорбція азоту й аномальна втрата слизу та трансмукозальних білків, що можна подолати за допомогою добавок цинку (Alam A.N. et al., 1994; Roy S.K. et al., 2008; Raqib R. et al., 2004; Rahman M.J. et al., 2005).

> **!** Механізми впливу цинку на стан кишкової мікробіоти – його взаємодія з епітелієм кишечнику, зменшення запалення слизової оболонки та покращення функціонування імунної системи організму-господаря (Usama U. et al., 2018; Ou D. et al., 2007).

Так, внутрішньоклітинний цинк є необхідним для належної підтримки бар'єрної функції стінки кишечнику та регенерації ушкодженого епітелію (Alam A.N. et al., 1994). Цинк також регулює проникність стінки кишечнику за рахунок контролю протеолізу та транскрипції білка оклюдину, захищаючи кишечник від надходження різноманітних іонів і патогенів (Miyoshi Y. et al., 2016). За дефіциту цинку порушуються щільні міжклітинні з'єднання епітелію кишечнику та з'являється міграція великих кількостей нейтрофілів, унаслідок чого розвивається запалення слизової оболонки (рис.) (Ohashi W., Fukada T., 2018; Finamore A. et al., 2008).

Цинку притаманна також антибактеріальна дія, хоча її механізми повністю не з'ясовані (Roselli M. et al., 2003). Крім відновлення цілісності епітелію кишечнику та його бар'єрної функції, а також ферментної активності ентероцитів, цинк контролює низку аспектів роботи імунної системи й активує клітини-медіатори неспецифічного імунітету на кшталт нейтрофілів і природних кілерів (Bhutta Z.A. et al., 1999).

> **!** Цікаво, що цинку властивий синергізм із пробіотиками, тобто ефективність останніх підсилюється на тлі застосування цинку (Holm A., Poulsen H., 1996). Однак експериментальні дослідження підтвердили, що сполучення пробіотиків із цинком підвищують біодоступність цинку та збільшують його абсорбцію (Tesan F. et al., 2011; Surono I.S. et al., 2014).

Імовірно, цей синергізм є наслідком здатності як пробіотиків, так і цинку покращувати гістоморфологію (висоту ворсинок і сумарний підрахунок келихоподібних клітин) кишечнику (Shah M. et al., 2019) та підтримувати цілісність його слизової оболонки (Gill H., Prasad J., 2008).

> **!** І цинк, і пробіотики широко застосовуються в лікуванні гострої діареї: цинк зменшує тяжкість та тривалість проносів, а пробіотики знижують вираженість симптоматики (Qasemzadeh M.J. et al., 2014; Galvao T.F. et al., 2013).

У дослідженні R. Xiang і співавт. (2018) взяли участь 50 пацієнтів з антибіотик-асоційованою діареєю (ААД) віком від 2 до 36 міс, яких було рандомізовано до груп пробіотиків та комбінації пробіотиків із цинком. Групу контролю склали діти із пневмонією без ААД. Сумарна ефективність лікування в групі комбінації пробіотиків і цинку склала 92%, а в групі монотерапії пробіотиками – лише 68% (p=0,02). Комбінована терапія також достовірно краще знижувала активність діаміноксидази (до 1,05±0,39 проти 1,31±0,42 мкмоль/л; p=0,03), яка посилено продукується за ушкодження ворсинок кишечнику, а також уміст D-лактату – аномального продукту бактерійної ферментації (до 26,03±10,75 проти 33,79±11,68 мкг/мл; p=0,02). Обидва види лікування забезпечували сприятливі зміни кількості біфідобактерій, *Escherichia coli* та їхні співвідношення. Отже, за ААД комбінація пробіотиків із цинком має явні переваги над застосуванням лише пробіотиків. Систематичні огляди стосовно цього питання одностайно підтверджують, що сполучення цинку та пробіотиків достовірно зменшує тривалість епізоду діареї, об'єм калових мас, частоту випорожнень та тривалість госпіталізації у дітей з гострою діареєю віком від 6 міс до 5 років (Lazzerini M., Ronfani L., 2011; Lamberti M. et al., 2013). Добавки пробіотиків є ефективними в лікуванні гострих ентеритів, зокрема ротавірусних, а також ААД (van Niel C.W. et al., 2002), а цинк за рахунок стимуляції місцевого імунітету травного тракту та посилення відновлення слизової оболонки додатково сприяє скороченню тривалості епізоду ААД (Hess S.Y. et al., 2009; Powell S.R., 2000). Рандомізоване відкрите контрольоване дослідження M. Hatta та співавт. (2011) довело, що комбінація цинку та пробіотиків є ефективнішою в лікуванні гострої діареї у дітей, ніж монотерапія цинком. Автори відзначили достовірні відмінності в частоті випорожнень (2,1 проти 3,1 р/добу; p=0,001) та тривалості епізоду діареї (52,1 проти 72,6 год; p=0,001). Аналогічні результати отримали і M. Nikhurpa та R. Agnihotri (2021), які рандомізували 104 дитини з гострою діареєю віком від 6 міс до 5 років до груп цинку в поєднанні з пробіотиками та монотерапії цинком. Середня тривалість епізоду діареї (до моменту утворення твердих калових мас) склала 53,5±30,5 год у групі цинк + пробіотики та 57,6±34,3 год у групі цинку. A.A. Abraham і співавт. (2016) довели, що комбінація цинку та пробіотиків має перевагу над монотерапією пробіотиками в лікуванні блювання та діареї у дітей.

> **!** У час пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19) особливу увагу привертає зв'язок кишкової мікробіоти та статусу цинку в організмі з функцією імунітету.

Під час будь-яких інфекцій цинк виступає складовою так званого нутрітивного імунітету і витрачається на обмеження росту та реплікації патогенів, а також на стримування надмірної запальної відповіді (Singh S. et al., 2021). Враховуючи це, рекомендації робочої групи з лікування COVID-19 Центру профілактики та контролю хвороб США рекомендують добавки цинку як допоміжне лікування (de Faria Coelho-Ravagnani C. et al., 2021; Calder P.C. et al., 2021; CDC, 2021).

В експериментальному дослідженні S.R. Gordon та S. Vaishnava (2020) добавки

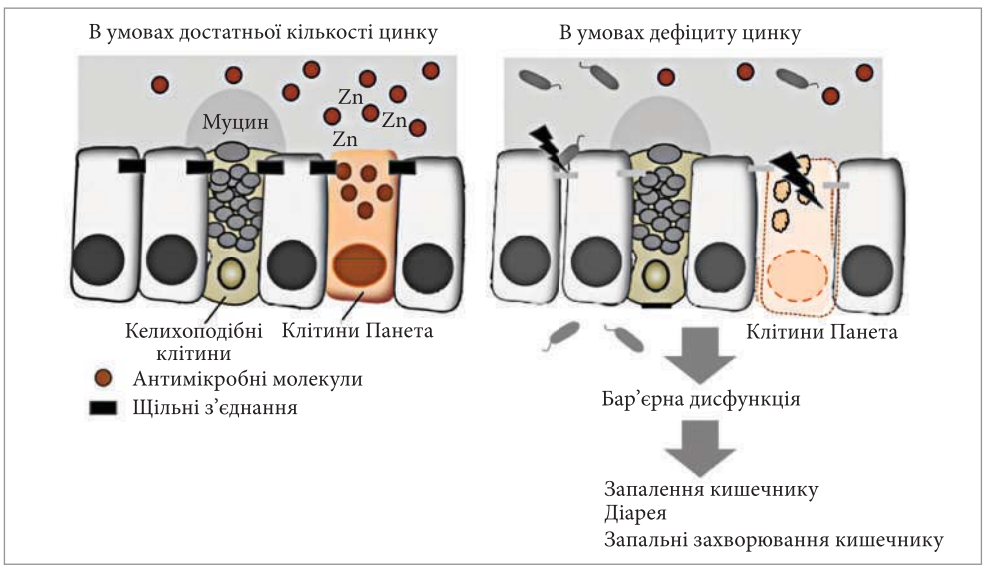


Рис. Сприятливий вплив цинку на стан слизової оболонки кишечнику

сульфату цинку до раціону лабораторних мишей спричинило суттєві зміни складу мікробіоти, а також зниження кількості й активності Т-хелперів-17. Натомість кількість Т-регуляторних клітин та інтерлейкіну-10 залишилась незмінною. У другій частині досліду науковці пересадили мікробіом мишей, які отримували цинк, тваринам зі стерильним кишечником, що також зумовило зниження кількості й активності Т-хелперів-17. Таким чином, збільшення вмісту цинку у раціоні впливає не лише на виживаність і ступінь патогенності кишкової мікробіоти, а й на її імунний потенціал, протидіючи надмірній імунній відповіді.

Ще одне експериментальне дослідження показало, що збагачені цинком пробіотики здатні покращувати ріст, антиоксидантний статус, імунну функцію та морфологічні характеристики лабораторних щурів, вирощених в умовах теплового стресу. Включення в раціон тварин комбінації цинку та пробіотиків достовірно підвищувало вміст глутатіону й активність глутатіонпероксидази та супероксиддисмутази, водночас знижуючи рівень малонового діальдегіду. Крім того, застосування комплексної добавки цинк + пробіотики відновлювало баланс про- та протизапальних цитокінів, підвищуючи концентрацію інтерлейкінів 2, 6 та інтерферону γ на тлі зниження інтерлейкіну-10. Забарвлення тканин кишечнику гематоксилін-еозином виявило, що цинк і пробіотики сприяли збільшенню висоти кишкових ворсинок та загальної товщини кишкової стінки, тобто зміцненню кишкового бар'єра.

Кишкова мікробіота також бере участь у підтриманні місцевого імунітету слизових оболонок, у т. ч. визначає формування набутого імунітету на оральні вакцини (Valdezi Y. et al., 2014). R.P. Lazarus і співавт. (2018) рандомізували 620 немовлят віком 5 тижнів до рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження, покликаного встановити роль цинку та пробіотиків в імуногенності ротавірусної вакцини, яка призначається орально у віці 6 та 10 тижнів. Первинною кінцевою точкою виступала сероконверсія – ознака успішної вакцинації, яку визначали за наявністю специфічних імуноглобулінів класу IgA у кількості ≥20 Од/мл у раніше серонегативних немовлят або за підвищенням умісту цих імуноглобулінів учетверо. Сероконверсія відбулася в 39,4% дітей, які отримували пробіотики та цинк, у 30,9% дітей, які отримували лише пробіотик, у 28,0% дітей, які отримували лише цинк та у 27,4% дітей, які отримували плацебо. Отримані дані підтверджують синергетичну дію цинку та пробіотиків на імунітет й обґрунтовують потребу в подальших дослідженнях цієї комбінації як методу підвищення ефективності вакцинацій.

Експериментальні дослідження також показали, що мікробіота та продуковані нею метаболіти, наприклад бактеріальні ліпополісахариди, здатні протидіяти реплікації вірусів у кишечнику (Pfeiffer J.K., Virgin H.W., 2016). Пробіотики мають потенціал «перебудовувати» кишкову мікробіоту та вивільняти продукти життєдіяльності, які безпосередньо взаємодіють із лімфоїдною тканиною (Praharaj I. et al., 2015).

Враховуючи вищеописаний синергізм цинку з пробіотиками, можна припустити, що ця комбінація чинитиме потужніший сприятливий вплив на стан імунітету, ніж кожен із компонентів у вигляді монотерапії. Ця гіпотеза знайшла підтвердження в літературних даних. Так, у квазіекспериментальному рандомізованому дослідженні Z. Setiyaningrum і співавт. (2016) вивчався вплив комбінованої добавки цинку та пробіотиків на рівні лімфоцитів і моноцитів та на відношення кількості нейтрофілів до кількості лімфоцитів у пацієнтів із легеневим туберкульозом. У цього контингенту хворих побічні ефекти протитуберкульозних препаратів значною мірою порушують мікробіоту, несприятливо впливаючи на процеси одужання та імунної відповіді. Через 4 тижні застосування добавки в групі лікування спостерігалося зростання кількості лімфоцитів на тлі зменшення кількості моноцитів і зниження співвідношення нейтрофіли/лімфоцити. Найпотужнішим був вплив комбінації цинк + пробіотики на кількість лімфоцитів, яка зросла на 12,8% від вихідного рівня. Автори зробили висновок, що призначення подібних добавок покращує стан імунної системи пацієнтів із туберкульозом, впливаючи на баланс різних популяцій клітин-ефекторів імунітету.

Дієтична добавка Селфік Цинк («Геолік Фарм Маркетинг Груп», Україна) може бути рекомендована як додаткове джерело життєздатних бактерій та цинку до раціону харчування. Селфік Цинк містить молочнокислі бактерії *(Lactobacillus acidophilus),* непатогенні ентерококи *(Streptococcus thermophilus),* біфідобактерії *(Bifidobacterium bifidum, B. longum),* а також цинк. Пробіотичні бактерії, які входять до складу Селфік Цинк, є облігатними для кишечнику людини і складають 95-96% загальної маси мікробіому.

Селфік Цинк застосовується з метою регуляції мікрофлори кишечнику та запобігання появі ААД; для поліпшення частоти дефекації та консистенції випорожнень у людей з частими закрепами, в т. ч. за синдрому подразненого кишечнику; при профілактиці дисбактеріозу на тлі інфекційних гастроентеритів бактеріальної або вірусної природи; для запобігання рецидивам у пацієнтів із хронічними запальними захворюваннями кишечнику (хвороба Крона, виразковий коліт тощо); для усунення дисбактеріозу в пацієнтів із частими алергіями та/або атопічними захворюваннями; в разі частих кишкових коліків, діареї мандрівників і для зміцнення імунітету.

Однією із ключових передумов ефективності пробіотичного препарату є показник відновлюваності (приживлюваності) бактерій препарату в кишечнику. При виробництві Селфік Цинку застосовується інноваційна технологія ощадливої ліофілізації та кріопротекції, яка зберігає до 6% вологи у мікробному біоконцентраті, за рахунок чого відновлюваність бактерій у кишечнику підвищується на 65%. Крім того, особливі умови транспортування та зберігання Селфік Цинк (при температурі 2-6 °С), а також короткий термін зберігання препарату (до 12 міс) забезпечують зберігання життєздатності пробіотичних бактерій у його складі.

Таким чином, важливими перевагами дієтичної добавки Селфік Цинк є збереження життєздатності мікробіологічного субстрату в цьому засобі, а також наявність цинку, який діє синергетично із пробіотиками, зміцнюючи слизову оболонку кишечнику, покращуючи її бар'єрну функцію та посилюючи місцевий імунітет.

Коморбідність у клініці внутрішньої медицини

Зазвичай лікарі у своїй практиці приймають пацієнтів із декількома захворюваннями. Поєднання різних патологій та феномен їхнього взаємообтяження потребують застосування принципово інших підходів до терапії. Зокрема, за супутніх хвороб печінки та нирок багато препаратів є протипоказаними для використання або потребують іншого дозування й курсу прийому. 28-29 жовтня на науково-практичній конференції «Коморбідність у клініці внутрішньої медицини» провідні фахівці України широко охопили увагою системні зміни всього організму за ураження одного органа, а також на основі власного досвіду навели альтернативні шляхи успішного ведення пацієнтів із супутніми станами.

Професор кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету (НМУ) ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук Валентина Олексіївна Мойсеєнко висвітлила роль пробіотиків за запальних захворювань кишечнику. Спікерка зауважила, що мікробіом (МБ) інтестинального тракту є одним із визначальних факторів людського здоров'я. В одній людині життєдіяльність здійснюють ≈600 видів мікроорганізмів, що в 10 разів більше за власні клітини організму-хазяїна. МБ відіграє фундаментальну роль в індукції та функціонуванні імунної системи, підтримці метаболічного гомеостазу, перетравлюванні їжі, конкуренції за поживні речовини з патогенами і локальній зміні pH для їхнього пригнічення, продукції антибактеріальних пептидів й епітеліального муцину, усуненні супероксидних радикалів, а також посиленні бар'єрної функції слизової оболонки.

Порушення кишкового МБ (дисбіоз) пов'язане з патологією як у межах шлунково-кишкового тракту (ШКТ), так і поза ним. Цей клініко-лабораторний синдром – не самостійна нозологія, а вторинне явище, що відображає функціональний стан організму; він характеризується імунними та метаболічними розладами, що спричиняють розвиток і прогресування органічних кишкових хвороб та підтримують й поглиблюють атипові зміни в ШКТ. Окрім того, дисбіоз є одним із факторів ризику алергії, інших гастроентерологічних та системних захворювань. Це наштовхує на думку про важливість підтримання належного МБ для фізіологічного функціонування всіх структур організму. Результати серії контрольованих рандомізованих досліджень, проведених у Європі, Америці та Азії із застосуванням пробіотичних штамів *L. acidophilus, L. plantarum, L. rhamnosus, B. lactis, B. bifidum* тривалістю від 4 до 32 тиж, продемонстрували статистично достовірні зміни показників ліпідограми порівняно із плацебо. Метааналіз виявив зниження загального сироваткового холестерину в середньому на 0,3 ммоль/л (95% довірчий інтервал (ДІ) 0,16-0,43; p<0,0001), а холестерину ліпопротеїнів низької щільності – на 0,32 ммоль/л (95% ДІ 0,19-0,46; p<0,0001) у пацієнтів із гіперхолестеринемією, при цьому ефект залежав від дози та тривалості прийому. Зокрема, застосування пробіотиків >8 тиж у вищих дозах асоціювалося з вираженішим зниженням цих ліпідів, однак водночас не було виявлено статистично достовірних змін рівнів тригліцеридів і холестерину ліпопротеїнів високої щільності порівняно з контрольними групами, а також не спостерігалося взаємозв'язку між ліпідознижувальною дією пробіотиків, віком, індексом маси тіла.

Штам *L. plantarum* найчастіше застосовують для нормалізації ліпідного обміну, що пов'язано з наявністю в складі його геному 4 різних варіантів генів гідролази солей жовчних кислот, яка після експресії має високу ферментативну активність до більшості субстратів. Схожу дію проявляє і *L. reuteri* завдяки зниженню абсолютних рівнів сироваткових рослинних стеролів, які є сурогатними маркерами всмоктування холестерину. Цей штам сприяє зменшенню загального внутрішнього транспорту стеролів, отже, пригніченню всмоктування дієтичного та біліарного холестерину. Насправді позитивний вплив пробіотиків на організм не обмежується лише відновленням ліпідного балансу.

За допомогою низки досліджень продемонстровано достовірне зменшення показників систолічного та діастолічного артеріального тиску, глюкози сироватки натще, глікованого гемоглобіну, особливо в пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу та метаболічним синдромом, а також індексу маси тіла в хворих з ожирінням. Крім того, не можна не згадати про імунний вплив пробіотиків, який реалізується завдяки активації локальних макрофагів, збільшенню презентації антигенів В-лімфоцитами, місцевої та системної продукції секреторного імуноглобуліну А та моделюванню цитокінових профілів. З огляду на вищезазначені ефекти пробіотиків клінічно обґрунтованим буде їхнє застосування для відновлення нормобіоценозу товстого кишечнику, стимуляції життєдіяльності й активності власної облігатної мікрофлори, підвищення стійкості до інфекційних захворювань, попередження та скорочення тривалості діареї, поліпшення переносимості лактози, лікування закрепів і зменшення схильності до атопічних реакцій.

Завідувачка кафедри терапії, інфекційних хвороб та дерматології післядипломної освіти НМУ ім. О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор Олена Юріївна Губська представила доповідь «Печінка та системна коморбідність», у якій зауважила, що гепатоз, гепатит, фіброз, цироз, гепатоцелюлярна карцинома – це послідовні патологічні зміни за неалкогольної (НАЖХП) та алкогольної жирової хвороби печінки (АЖХП), вірусних, медикаментозних й автоімунних уражень. Усі вони мають спільні тенденції, що відображаються в наслідках та ускладненнях захворювання. На НАЖХП страждає ≈1 млрд населення; все частіше вона діагностується в дітей та підлітків й асоціюється із супутнім ЦД 2 типу, а також порушеннями нейрокогнітивних функцій. Крім того, ця нозологія тісно пов'язана з гепатологічними, серцево-судинними й онкологічними ускладненнями. Її маніфестація зі стеатогепатиту – наслідок хронічного запалення гепатоцитів, що має системний вплив і проявляється множинними змінами в імунних та гуморальних факторах, які, своєю чергою, зумовлюють дисфункцію, загибель клітин, а згодом і патологічні зміни тканин. Фіброз є універсальною реакцією на запалення печінкової тканини та формується на тлі будь-якого хронічного патогенного впливу. Механізм його розвитку за НАЖХП пов'язаний із запуском сигнальних каскадів, до яких належать прозапальні цитокіни, макрофаги, NK- і В-клітини, які активують зірчасті гепатоцити – головні структури продукування колагену та фіброзоутворення. Патогенез метаболічних розладів зумовлений споживанням гіперкалорійної їжі на тлі малорухливого способу життя, за якого надлишок ліпідів у гепатоцитах зумовлює активацію тих самих стресових шляхів, які погіршують печінкову чутливість до інсуліну та збільшують метаболічну дезадаптацію. Зниження поглинання глюкози периферичними тканинами на тлі відносної гіперінсулінемії спричиняє атрофію В-клітин підшлункової залози, отже, й пригнічення синтезу гормона та розвиток ЦД 2 типу.

Крім того, метаболічні порушення за НАЖХП сприяють утворенню прозапальних і прокоагуляторних медіаторів, зокрема цитокінів, інгібітора активатора плазміногенА-1, гепатокінів, які разом із тригліцеридами та ліпопротеїнами низької щільності опосередковують ендотеліальну дисфункцію й запальні реакції у судинній системі, зумовлюючи утворення атеросклеротичних бляшок.

Що стосується АЖХП, то варто згадати, що хворі мають менший метаболічний розлад, але тяжчі ушкодження печінки. Помірне вживання алкоголю пов'язане зі зменшенням атеросклеротичного навантаження, отже, й зниженням захворюваності на периферичні артеріальні захворювання. Однак прийом етанол-вмісних напоїв щодня в надлишку спричиняє серйозні ризики кардіоваскулярних захворювань: артеріальної гіпертензії, інфаркту міокарда та фібриляції передсердь.

Отже, ураження печінки асоціюються із системною коморбідністю, обумовленою тривалими метаболічними порушеннями. За неї активовані імунні клітини, цитокіни й інсулінорезистентність сприяють дисфункції кінцевих органів-мішеней і діють як незалежні фактори розвитку ЦД 2 типу, серцево-судинної та нейрокогнітивної патології. Саме тому підходи до лікування хронічних захворювань печінки полягають в інгібуванні апоптозу та некрозу гепатоцитів, пригніченні прозапальних медіаторів, вірусних агентів, цитолізу й активності клітинних ферментів, регуляції імунних реакцій, протифібротичній та протионкогенній дії, що дозволяє скорегувати метаболічний дисбаланс, а також усунути його несприятливий вплив на інші системи.

Асистент кафедри терапії, інфекційних хвороб та дерматології післядипломної освіти НМУ ім. О.О. Богомольця, кандидат медичних наук Андрій Анатолійович Кузьмінець розповів про особливості неінвазивної діагностики уражень кишечнику в хворих на остеоартрит і поділився результатами власного дослідження. Спікер зауважив, що нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), противірусні, антибіотики, бісфосфанати, хінідин, аскорбінова кислота, хлорид калію здатні ушкоджувати та змінювати гістологічну будову стравоходу, інгібітори протонної помпи (ІПП) і заліза сульфат – шлунка, колхіцин – тонкої кишки, а проносні, естрогени, вазопресин, кортикостероїди, ранітидин, сполуки золота, хіміотерапевтичні засоби – товстої кишки. Оскільки найчастіше з вищезазначених препаратів застосовують НПЗП, індуковані ними ураження нижніх відділів ШКТ з'являються в 40-70% пацієнтів; вони зазвичай є безсимптомними, проте чинять негативний вплив на загальний стан здоров'я.

Дія неселективних НПЗП реалізується шляхом інгібування циклооксигенази-1, 2 (ЦОГ-1, 2), а селективних та високоселективних – переважно ЦОГ-2. Вважають, що засоби, які більше пригнічують ЦОГ-1, становлять загрозу для ШКТ, оскільки порушують утворення факторів захисту слизової оболонки. Зі збільшенням селективності до ЦОГ-2 цей негативний побічний ефект втрачається, однак деякі дослідники дотримуються думки, що низка препаратів, які призначаються для захисту шлунка, мають несприятливий вплив на кишечник, а НПЗП-індуковані ентеропатії мають серйозніші наслідки, ніж гастропатії. Короткотривале застосування інгібіторів ЦОГ-2 не спричиняє підвищеної проникності слизової оболонки кишок, проте довготривалий їх прийом протягом ≥3 міс (без ураження епітелію шлунка) може спричинити гостре ушкодження тонкої кишки та її перфорацію. Імовірно, це зумовлено відсутністю імуномодулювальної дії ЦОГ-1.

В основі патогенезу ентеропатії за прийому НПЗП лежать інгібування ЦОГ-1, 2 і топічні ефекти. Існує теорія 3 ударів, що пояснює механізми несприятливої дії цієї групи засобів на епітелій ШКТ. Патологічний процес розпочинається з розчинення фосфоліпідів, а також ушкодження мітохондрій унаслідок дії НПЗП. У результаті виснаження резервів АТФ і відтоку кальцію, що спричиняє утворення вільних радикалів і підвищення проникності слизової оболонки, через 12 год після прийому препаратів агресивні чинники проникають крізь ушкоджений бар'єр до товщі епітелію та поглиблюють його хімічну травму, посилюють

хемотаксис нейтрофілів, виділення лізосомальних ферментів. Крім того, провідна роль у патогенезі належить інгібуванню синтезу простагландинів, що зумовлює зниження продукції слизу та підвищення проникності епітелію для жовчних кислот, ліпополісахаридів, грамнегативних бактерій з розвитком запальних процесів. У такому разі діагностичні можливості базуються на анамнестичній настороженості щодо вживання НПЗП, проведенні відеокапсульної ендоскопії, функціональних проб із моно- та дисахаридами і визначенні рівня фекального кальпротектину (ФК). ФК – це білок, що виділяється нейтрофілами та клітинами моноцитарного ряду. На сьогодні це єдиний широкодоступний лабораторний метод, який дозволяє визначити шкідливий вплив НПЗП на слизову оболонку ШКТ.

Як відомо, менеджмент пацієнтів, хворих на остеоартрит, передбачає використання НПЗП, тому для діагностики індукованого ними ураження кишечнику за прийому >2 тиж, появи діареї або інших симптомів із боку ШКТ необхідно визначити рівень ФК. За підвищення цього показника >50 мг/кг варто замінити неселективні НПЗП на високоселективні, парацетамол або розглянути можливість відміни цієї групи препаратів. Якщо зростання маркерів ушкодження кишечнику зберігається через 2 тиж після відміни НПЗП або переведення на парацетамол, пацієнта слід скерувати на колоноскопію. Слід зауважити, що наразі не існує ефективних загальноприйнятих препаратів для лікування та профілактики НПЗП-ентеропатії. Надійний захід – лише відміна цих препаратів. Однак науковці розробляють перспективні напрями, що передбачають застосування проліків, цитопротекторів і пробіотиків.

Доцент кафедри хірургії № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця, кандидат медичних наук Тетяна Георгіївна Кравченко представила доповідь «Мікроскопічний коліт: недодіагностований та недолікований». Авторка зауважила, що існує два різновиди цього запального захворювання кишечнику: лімфоцитарний та колагенозний. Основними факторами його розвитку є активне куріння, жіноча стать та частий прийом ІПП, НПЗП, інгібіторів зворотного захоплення серотоніну. Домінувальні клінічні прояви цієї патології – хронічна водяниста діарея без крові (тип 7 за Бристольською шкалою), необхідність термінової дефекації, нічні випорожнення та нетримання калу. Такі симптоми значно погіршують якість життя пацієнтів.

На основі анамнестичних даних і клінічної картини хворим рекомендовано провести ілеоколоноскопію з обов'язковою біопсією щонайменше 2 зразків із правої та лівої половин товстої кишки. Це мікроскопічні ураження, тому видимих змін може не бути або ж вони виявляться доволі неспецифічними: поодинокі ерозії, псевдомембрани, неправильний судинний малюнок, еритема, набряк та текстурні зміни слизової оболонки. Остаточно верифікувати діагноз допоможе гістологічне дослідження. За обох форм коліту в препараті виявлятимуть запальну інфільтрацію власної пластинки, проте за лімфоцитарного варіанта спостерігатимуть значну кількість інтраепітеліальних лімфоцитів ≥20 на 100 поверхневих епітеліальних клітин і незначне потовщення колагенового шару (<10 мкм), а за колагенозного – потовщення досягатиме ≥100 мкм. Дуже важливо для призначення раціональної терапії своєчасно віддиференціювати мікроскопічний коліт від целіакії, жовчнокислотної діареї та функціональних розладів ШКТ.

Відповідно до міжнародних рекомендацій, лікування цієї патології передбачає застосування топічних глюкокортикоїдів, які індукують та підтримують ремісію. Їхньою перевагою над системними препаратами є висока спорідненість до рецепторів, цілеспрямована локальна активність у кишечнику, висока біодоступність та відсутність серйозних побічних реакцій. Варто звернути увагу на неефективність застосування антибіотиків, пробіотиків, хіміотерапевтичних та протизапальних засобів для терапії мікроскопічного коліту; їхнє призначення не поліпшить перебігу захворювання і потребуватиме здійснення радикального кроку – хірургічного втручання.

Професор кафедри терапії, інфекційних хвороб та дерматології післядипломної освіти НМУ ім. О.О. Богомольця, доктор медичних наук Ігор Анатолійович Зайцев розкрив механізми печінкової втоми в пацієнтів із коморбідною патологією. Науковець зауважив, що від 60 до 85% хронічних захворювань ШКТ супроводжуються емоційними розладами різного ступеня вираженості. В такому разі слід вчасно диференціювати патологічну втому, що не минає після відпочинку, не залежить від фізичної активності та характеризується неспроможністю виконання рутинної роботи протягом ≥6 міс, від побутової, яка не відповідає жодному із цих критеріїв. В основі патогенезу хронічної втоми лежить ураження печінки, що запускає каскад оксидативного стресу. Цей процес знижує синтез глутатіону, збільшує перекисне окислення ліпідів та утворення прозапальних цитокінів – інтерлейкіну-6 і фактора некрозу пухлин. За допомогою гуморальної та нервової системи патологічні імпульси передаються до головного мозку, що зумовлює зниження виділення нейротрансмітерів – кортиколіберину, серотоніну та норадреналіну, дефіцит яких визначатиме клінічну картину нездужання. Отже, периферичні сигнальні шляхи за хронічних хвороб печінки пов'язують запальну реакцію зі змінами функцій центральної нервової регуляції шляхом імунних, нейронних і гуморальних ланок.

Розрізняють центральну втому, яка залежить від нейротрансмісії у головному мозку, негативно впливає на діяльність (а це потребує зусиль й мотивації як при розумовій, так і при фізичній роботі), а також периферичну, що з'являється за нервово-м'язової дисфункції та проявляється слабкістю. Незважаючи на різну етіологію та патогенез цих видів втоми, між ними наявні нерозривні зв'язки. Зокрема, усвідомлення виснаження завжди має центральний компонент, за якого відсутність мотивації зумовлює периферичні розлади, а подальші ускладнення часто пов'язані з вегетативною дисфункцією.

До факторів, що погіршують функціональні можливості за патології печінки, належать специфічні симптоми, наприклад, свербіж за холестазу чи депресія і погане самопочуття в пацієнтів із НАЖХП та ЦД 2 типу. Не пов'язані з характером захворювання, але роблять свій внесок у зниження фізичної активності вегетативна дисфункція, синкопе, запаморочення, надмірна сонливість, порушення сну й функції м'язів, когнітивні розлади, падіння і зумовлені ними травми та серцеві аномалії. Ефективність лікування втоми залежить від наявності етіотропної терапії захворювання, наприклад, застосування противірусних препаратів за гепатиту, виявлення і проведення терапії інтеркурентних патологій та інших функціональних розладів.

Асистент кафедри клінічної імунології та алергології НМУ ім. О.О. Богомольця, кандидат медичних наук Людмила Олександрівна Турова в доповіді «Генетика коморбідності» наголосила на важливості вивчення лікарем молекулярних механізмів розвитку патологічних процесів для розуміння принципів їхньої корекції. Зазвичай коморбідність обумовлена спільним генетичним набором для сукупності нозологій. Яскравим прикладом тандему патологій із закономірним перебігом є ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, ЦД 2 типу та дисліпідемія. Їхній розвиток пов'язаний із порушеннями фолатно-метіонінового циклу (ФМЦ), що порушує функціонування всього геному.

В нормі цей комплекс впливає на експресію генів, підтримує енергетичний обмін, бере участь у метаболізмі гістаміну, нейротрансмітерів, імунній та епігенетичній регуляції, біотрансформації естрогенів, біосинтезі фосфотидилхоліну, що забезпечує фізіологічну структуру мембран та мієліну. Основним показником дисфункції ФМЦ є зростання рівня гомоцистеїну – амінокислоти, що бере участь у біосинтезі глутатіону, таурину й аденозину. Також ця речовина впливає на метилювання ФМЦ, патогенез нейрозапалення та мікроциркуляторних і тромботичних ускладнень. Збільшення гомоцистеїну на 5 мкмоль/л зумовлює зростання ризику ураження судин атеросклеротичними бляшками в жінок на 80%, а в чоловіків на 60%. Крім того, в результаті дисфункції ФМЦ з'являється гіпометилювання, що активує проонкогени, або гіперметилювання, яке впливає на гени-супресори. Це дає підстави стверджувати про вагому роль порушення ФМЦ у розвитку онкопатології.

Не можна не згадати про вплив геному на перебіг коронавірусної інфекції. Американські вчені з'ясували, що супутні захворювання, пов'язані з тяжкістю COVID-19, мають загальні молекулярні механізми. Результати продемонстрували таке: що вищою є кількість генів, які визначають патологію нирок, печінки, легень, підшлункової залози, серця та судин, то тяжчий перебіг інфекції.

Отже, кожна хвороба має свій генетичний та метаболічний портрет, який визначає її тяжкість і прогноз. За умови коморбідних станів спостерігаються явища взаємообтяження, які потребують значного збільшення медичних ресурсів, урахування впливу лікарських засобів на органи-мішені та ризику їхніх побічних ефектів.

На конференції не оминули увагою також коморбідні стани, пов'язані з серцево-судинною та видільною системами. **Доцент кафедри терапії, інфекційних хвороб та дерматології післядипломної освіти НМУ ім. О.О. Богомольця, кандидат медичних наук Ірина Василівна Красюк** висвітлила принципи діагностики й лікування кардіоренального синдрому (КРС). КРС – це патологічний взаємообумовлений стан із залученням серця і нирок, що розвивається внаслідок гострої або хронічної дисфункції одного з органів з подальшою дисрегуляцією іншого. КРС пов'язаний з підвищенням інтеркурентної захворюваності та негативними клінічними результатами, що спричиняють високе економічне, а також соціальне навантаження. Приблизна частота гострого ураження нирок становить 24-25% за декомпенсованої серцевої недостатності та 9-19% за гострого коронарного синдрому.

КРС може розвинутися за різкого зниження фракції викиду, що спричиняє різку ішемію нефронів або за хронічної серцевої дисфункції, яка зумовлює хронічну ниркову недостатність. Однак можливий і зворотний вплив видільної системи на кардіоваскулярну. Порушення функції нефронів за гострого ураження нирок, а також їхньої ішемії / нефритичного синдрому спричиняють зниження серцевого викиду, розвиток набряку легень і тампонаду серця. Крім того, коморбідні стани інших систем (сепсис, ЦД 2 типу, системний червоний вовчак та амілоїдоз) можуть спричинити поєднані серцеві та ренальні ушкодження.

При об'єктивному обстеженні пацієнтів із КРС виявляють ознаки перенавантаження об'ємом: генералізовані набряки, плевральний випіт та асцит; хрипи, що вислуховуються при аускультації; гіпотонію та зниження периферичної пульсації; тахі- чи брадикардію; підвищений яремний венозний тиск. У лабораторних дослідженнях біомаркерами хронічної хвороби нирок є швидкість клубочкової фільтрації, рівень креатиніну та цистатину С, функціональний резерв нирок і мікроальбумінурія. Виділення білків із сечею свідчить про прогресування патології, погіршує прогноз незалежно від показників креатиніну та ШКФ. Серцевими біомаркерами ураження нирок є BNP та NT-proBNP: що вираженішими будуть порушення ниркової функції, то вищий буде їхній рівень.

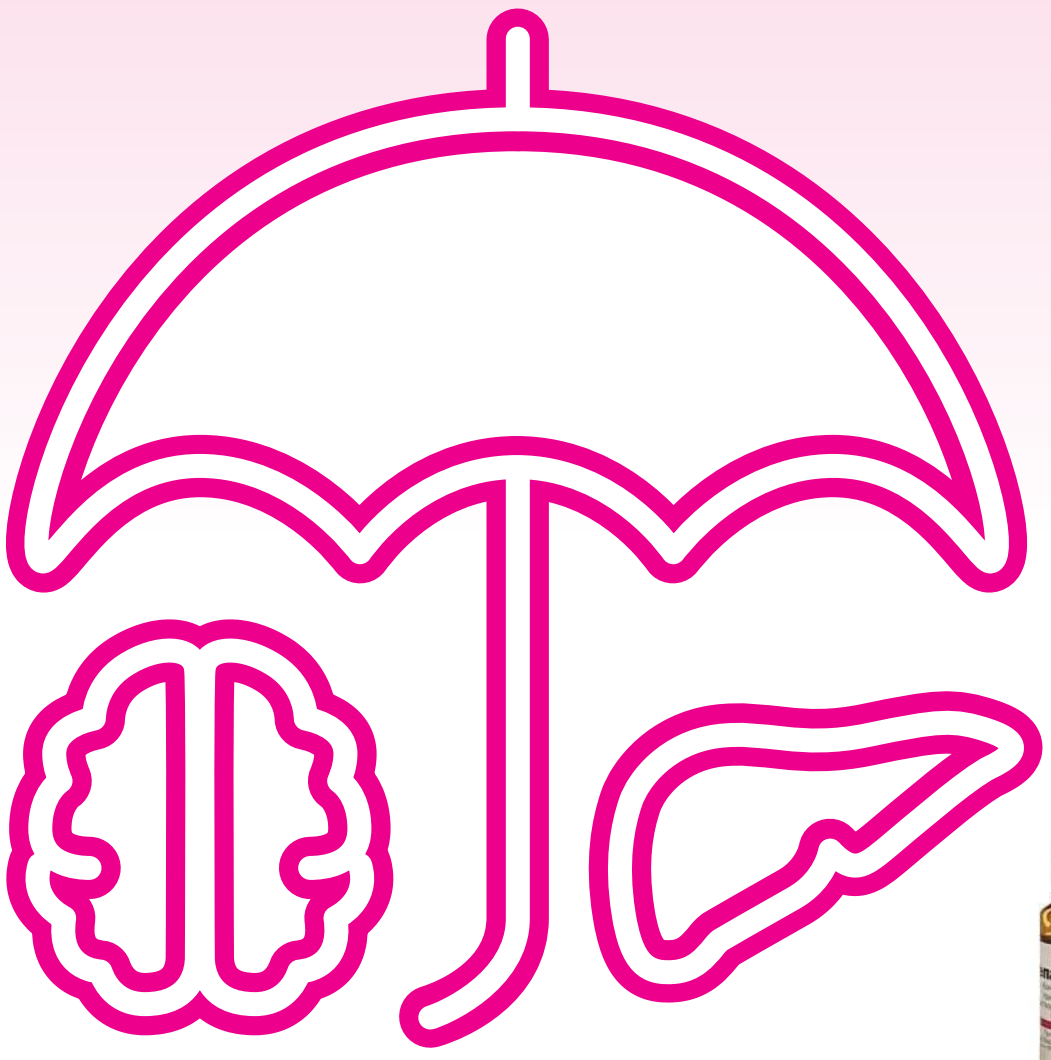
Лікування КРС доволі складне й потребує мультидисциплінарного підходу. Насамперед терапію спрямовують на усунення гіперволемії шляхом введення діуретиків або діалізу. Для поліпшення роботи серця та зменшення венозного застою в рефрактерних випадках застосовують іонотропи; також призначають нефропротектори, препарати для усунення анемії та метаболічних порушень. Однак основу лікування має складати етіотропна терапія, що передбачає ліквідацію першопричини КРС. Важливо вчасно та ефективно провести зазначені заходи, оскільки ускладнення КРС дихальною й нирковою недостатністю потребуватиме інвазивної та неінвазивної вентиляції легень, а також тимчасового чи постійного гемодіалізу, що значно знизить шанси пацієнта на одужання.

Підготувала ***Олеся Андронік***

Гепа-Мерц

L-орнітин-L-аспартат

ОЧІКУВАНЕ ВІДНОВЛЕННЯ ФУНКЦІЙ ПЕЧІНКИ ТА ЗАХИСТ МОЗКУ[1, 4]



- Відновлює синтетичну та детоксикаційну функції печінки[2–4]
- Швидко зменшує показники цитолізу клітин печінки[1, 4]
- Зменшує ступінь енцефалопатії[2]
- Оригінальний німецький L-орнітин-L-аспартат

1. Ермолова Т.В. и соавт., 2009. 2. Корсунская И.М. и соавт., 2008. 3. De Bandt J.P., Cynober L.A., 1998; цит. по: Зингеренко В.Б., 2007; Бутров А.В., Борисов А.Ю., 2008. 4. Мається на увазі зменшення печінкових показників протягом першого тижня застосування згідно Бурков С.Г. и соавт., 2010

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ГЕПА-МЕРЦ. Склад: апм: 10 мл концентрату містять L-орнітину-L-аспартату 5 г; **саше:** 1 пакет містить L-орнітину-L-аспартату 3,00 г. Фармакотерапевтична група. Гепатотропні препарати. Код АТС А 05ВА 06. **Показання для застосування: амп:** симптоматичне лікування латентної та вираженої печінкової енцефалопатії; лікування супутніх захворювань і ускладнень, спричинених порушенням детоксикаційної функції печінки (наприклад, при цирозі печінки) із симптомами латентної або вираженої печінкової енцефалопатії. **Спосіб застосування та дози. Амп:** застосовувати внутрішньовенно. Зазвичай доза становить до 4 ампул (40 мл) на добу. У разі прекоми або коми вводити до 8 ампул (80 мл) протягом 24 годин, залежно від тяжкості стану. Інфузійний концентрат Гепа-Мерц можна змішувати зі звичайними інфузійними розчинами. Вміст ампул слід змішувати з розчином для інфузії лише безпосередньо перед застосуванням. Перед введенням вміст ампул додати до 500 мл інфузійного розчину, але не слід розчиняти більше 6 ампул у 500 мл інфузійного розчину. Максимальна швидкість введення L-орнітину-L-аспартату становить 5 г/год (що відповідає вмісту 1 ампули). Курс лікування визначає лікар залежно від клінічного стану хворого. **Саше:** вміст 1–2 пакетиків розчинити у достатній кількості рідини (склянці води, чаю або соку). Розчин приймати всередину, 2–3 рази на день. Тривалість курсу визначається динамікою концентрації аміаку у крові тастаном хворого. Курс лікування можна повторювати кожні 2–3 місяці. Немає клінічних данних щодо застосування Гепа-Мерц гранулят у дітей. **Фармакологічні властивості.** Фармакодинаміка. L-орнітин-L-аспартат діє на два основні шляхи детоксикації амонія — синтез сечовини та синтез глутаміну — завдяки амін окислотам орнітину та аспартату. Синтез сечовини здійснюється внавколо венозних гепатоцитах, в яких орнітин є активатором двох ферментів: орнітину карбамоіл трансфер ази та карбамоіл фосфатсинтетази, а також як субстрат для синтезу сечовини. Синтез глутаміну відбувається у навколо венозних гепатоцитах. При патологічних станах аспартат та дикарбоксилати містяться унавколо венозних клітинах печінки, де відіграють роль субстрату або стимулятора активації синтезу глутаміна, рівень якого при цирозі печінки зменшується на 20% порівняно з нормальним. Це призводить до збільшення зв'язування аміаку у форміглутаміну. Глутамін фізіологічно та патофізіологічно не тільки не токсична форма для виведення аміаку, але ще й важливий активатор синтезу сечовини (міжклітинний обмін глутаміну). За фізіологічних умов орнітин та аспартат не пригнічують синтез сечовини. Експерементальні дослідження на тваринах показали, що посилення глутамінового синтезу є механізмом, що знижує вміст аміаку. В деяких клінічних дослідженнях спостерігалось покращення співвідношення розгалуджених амін окислот до ароматичних. **Побічна дія.** При дотриманні рекомендованних доз Гепа-Мерц, звичайно, добре переноситься. Можливі алергічні реакції до компонентів препарату, нудота, блювання. **Протипоказання.** Надчутливість до L-орнітину-L-аспартату чи будь-якого компонента препарату. Ниркова недостатність тяжкого ступеня (рівень креатиніну ну в сироватці вище 3 мг/100 мл). **Категорія відпуску:** амп: за рецептом; саше: без рецепта. Р.П.МОЗ України: UA/0039/02/01. **Виробник:** Мерц Фарма ГмбХ і Ко. КгаА/ Merz Pharma GmbH & Co. KGaA. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «АСІНО Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів.

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

UA-HEME-IMI-092021-003

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

Гепа-Мерц при хворобах печінки і печінковій енцефалопатії

Печінкова енцефалопатія (ПЕ) – потенційно зворотне порушення функції головного мозку, зумовлене печінковою недостатністю та/або портосистемним шунтуванням, що проявляється широким спектром неврологічних і психіатричних порушень – від субклінічних змін до коми. Дефіцит психомоторних функцій можна виявити вже на ранніх стадіях ПЕ; навіть на цьому етапі зазначені порушення несуть певні ризики в побуті, на роботі, під час кермування автомобілем. Спочатку з'являються легкі неспецифічні розладу сну, настрою та когнітивних функцій. У міру прогресування захворювання розвиваються симптоми психомоторної загальмованості, нервово-м'язові розлади (наприклад, астериксис), дезорієнтація, порушення пам'яті. На пізніших стадіях клінічна картина ПЕ характеризується наростаючими змінами рівня свідомості аж до печінкової коми. Рання діагностика ПЕ є дуже важливою, оскільки дозволяє своєчасно призначити патогенетичне лікування, запобігти незворотним змінам головного мозку та покращити віддалений прогноз пацієнтів.

Етіологія та патогенез

Найчастішою причиною ПЕ є цироз печінки (ЦП) – енцефалопатія розвивається в 70% пацієнтів із цирозом на тому чи іншому етапі хвороби. Своєю чергою, ЦП зазвичай є наслідком хронічної алкогольної інтоксикації (20-40% випадків), вірусного гепатиту В та С (30 та 27% відповідно), неалкогольної жирової хвороби печінки. До менш поширених причин належать первинний біліарний холангіт і первинний біліарний склероз, автоімунний гепатит і низка спадкових хвороб. Незалежно від етіологічного чинника прогресувальне структурне заміщення сполучною тканиною призводить до втрати функціональної паренхіми і зниження детоксикаційної функції печінки. Водночас розвиток портальної гіпертензії зумовлює формування колатералей, крізь які не очищена від токсинів кров в обхід печінки надходить у системний кровообіг (портосистемне шунтування). Обидва механізми призводять до того, що нейротоксини, присутні в портальній вені, досягають головного мозку. З-поміж цих токсинів особлива роль належить аміаку, який порушує функції нейронів й астроцитів із розвитком енцефалопатії. Отже, важливим завданням лікування ПЕ є зменшення рівнів аміаку в організмі шляхом зниження продукції і підвищення детоксикації цієї сполуки.

Метаболізм аміаку й детоксикаційна функція печінки

Аміак (NH4) утворюється ендогенно під час клітинного метаболізму азотвмісних сполук, як-от білки, амінокислоти, нуклеїнові кислоти й аміни, продукується в м'язах і нирках, а також синтезується кишковою мікрофлорою й утворюється в кишечнику шляхом небактеріальної деградації азотвмісних метаболітів із подальшим всмоктуванням в кровообіг. Синтез аміаку може підвищуватися за певних обставин, приміром при дотриманні дієти з високим умістом білка, під час інтенсивних фізичних навантажень, при лікуванні діуретиками, інфекціях, закрепах тощо. Метаболізм аміаку в організмі наведений на рисунку 1.

Печінка є головним органом, який знешкоджує аміак, утворений у товстій і тонкій кишках, м'язах і нирках. У перипортальних гепатоцитах аміак перетворюється на сечовину в циклі сечовини; перивенозні гепатоцити метаболізують аміак до глутаміну під дією глутамінсинтетази. Надалі сечовина виводиться нирками, невелика кількість екскретується через шлунково-кишковий тракт. Глутамін під дією глутамінази в нирках знову перетворюється на глутамат й аміак; глутамат потім конвертується в α-кетоглутарат шляхом від'єднання другої молекули аміаку, й останній виводиться із сечею.

Механізм дії і фармакодинаміка Гепа-Мерц

Активною речовиною препарату Гепа-Мерц, доступного у формі інфузії та гранул для перорального прийому, є L-орнітин-L-аспартат (LOLA) – сіль природних амінокислот орнітину й аспартату. За допомогою механізму субстратної активації ці дві молекули сприяють знешкодженню аміаку шляхом стимуляції порушеного синтезу сечовини та глутаміну.

Синтез сечовини є незворотним печінково-специфічним процесом, який відбувається переважно в перипортальних гепатоцитах. Орнітин активує фермент карбамілфосфатсинтетазу, необхідну цього процесу, а також є субстратом для синтезу сечовини.

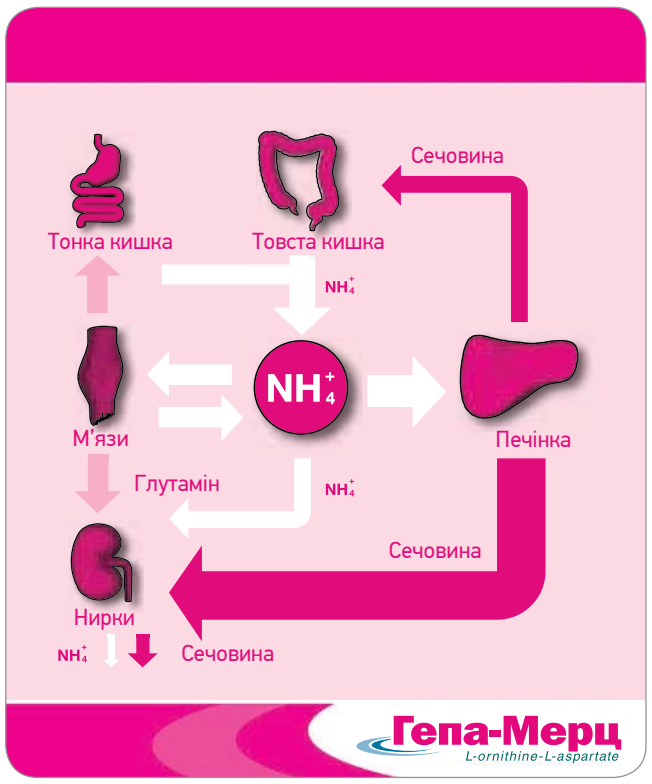


Рис. 1. Метаболізм аміаку в організмі

Аспартат, як й орнітин, підтримує синтез глутаміну (приєднання аміаку до глутамату), який локалізується в перивенозних гепатоцитах. Зворотне знешкодження аміаку шляхом утворення глутаміну, крім печінки, відбувається в головному мозку та м'язах. Цей механізм є особливо важливим за портосистемного шунтування та печінкової недостатності, коли детоксикаційна функція печінки знижується.

Вплив Гепа-Мерц на метаболізм аміаку

В експериментальних дослідженнях на моделі ЦП призначення LOLA підвищувало активність ферментів циклу сечовини карбамілфосфатсинтетази й аргінази на 30 та 40% відповідно (практично до нормальних рівнів), що супроводжувалося значним зниженням рівнів аміаку в крові (Gebhardt et al., 1997). На моделі портосистемного шунтування було встановлено, що LOLA значно знижує рівні аміаку в крові (322±40 vs 500±32 ммоль; p<0,01) і головному мозку (2,06±0,2 vs 2,73 ммоль; p<0,05) (Vogels et al., 1995). Протекторні ефекти LOLA також були продемонстровані на моделях печінкової коми та гострої печінкової недостатності (Rose et al., 1998, 1999). Загалом у цих та інших дослідженнях було продемонстровано, що Гепа-Мерц:

- підвищує утворення сечовини, нормалізує підвищені рівні аміаку в крові та головному мозку;
- зменшує або попереджує патологічне постпрандіальне підвищення аміаку в крові;
- протидіє амінокислотному дисбалансу (порушеному співвідношенню коротколанцюгових й ароматичних амінокислот);
- покращує синтез білка в м'язах (антикатаболічна дія);
- стабілізує психометричні функції та психічний стан в умовах білкового навантаження;
- знижує патологічні концентрації глутаміну й глутамату в головному мозку паралельно зі зниженням рівня аміаку в артеріальній крові;
- має дозозалежний ефект.

Клінічні дослідження Гепа-Мерц

Клінічна ефективність Гепа-Мерц при захворюваннях печінки широко вивчалась у багатьох ранніх дослідженнях (Schmidt, 1974; Müting, Reikowski, 1980; Hendricks, Hellweg, 1984; Müller-Kengelbach, 1986; Müting et al., 1988; Handschuh, 1990; Müting et al., 1992; Podymova, Nadinskaya,1998 та ін.). У цих роботах Гепа-Мерц застосовували в інфузійній або пероральній формі в пацієнтів із різним ступенем печінкової недостатності внаслідок ЦП та інших захворювань. Тривалість лікування становила від кількох днів до кількох років.

Нещодавно було проведено низку клінічних досліджень ефективності й безпеки Гепа-Мерц, які відповідають сучасним методологічним вимогам і критеріям доказової медицини. Останні, зокрема, включають контроль плацебо, подвійний сліпий дизайн, випадковий розподіл на групи терапії, достатню кількість пацієнтів, відповідність вимогам Належної клінічної практики (GCP) тощо.

За печінкової недостатності концентрація аміаку в крові підвищується до нефізіологічних рівнів після білкової їжі. У контрольованому дослідженні Rees і співавт. (2000) вивчали здатність LOLA захищати від підвищення аміаку при білковому навантаженні, а отже, зменшувати психометрично виміряний функціональний дефіцит. Пацієнтів із ЦП після прийому 20 г глутаміну рандомізували на інфузію 5 г LOLA або плацебо. Як і очікувалося, навантаження глутаміном спричинило підвищення аміаку з вихідного рівня 27±6 мкмоль/л, проте в групі LOLA воно було значно меншим (рис. 2). Разом із пригніченням продукції аміаку призначення LOLA супроводжувалося стабілізацією психометричних функцій.

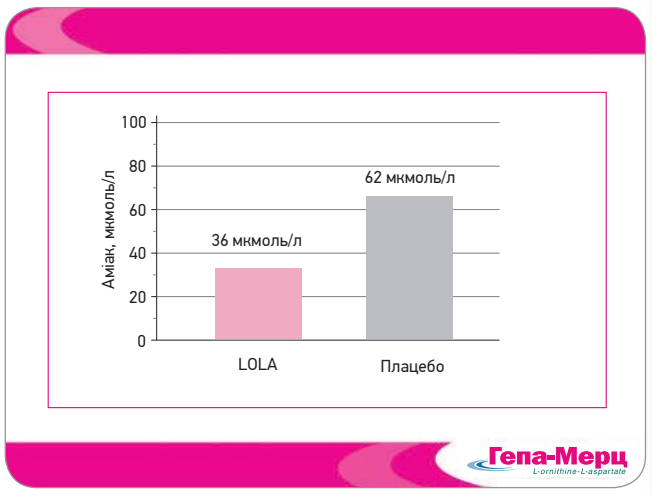


Рис. 2. Венозна концентрація аміаку після білкового навантаження (20 г глутаміну) при лікуванні Гепа-Мерц і плацебо в пацієнтів із ЦП (Rees et al., 2000)

Метааналіз 5 рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних досліджень за участю. пацієнтів із ПЕ підтвердив, що 7-денна інфузійна терапія Гепа-Мерц забезпечує значне зниження рівнів аміаку в крові, покращення психічного стану і при цьому добре переноситься. Терапевтична різниця порівняно з плацебо була завжди статистично високодостовірною на користь Гепа-Мерц (Delcker et al., 2000).

У порівняльних дослідженнях Гепа-Мерц та лактулози, яка широко застосовувалася для лікування ПЕ, обидва препарати покращували час виконання тесту на з'єднаня цифр – NCT-A (з 58 до 47 в групі Гепа-Мерц та з 66 до 53 с в групі лактулози). Покращення стадії ПЕ також спостерігали в обох групах, при цьому симптоми ПЕ повністю зникли в 29% пацієнтів групи Гепа-Мерц і тільки в 5% хворих групи лактузоли. Гепа-Мерц переносився дуже добре, натомість 45% хворих, які приймали лактулозу, повідомляли про побічні ефекти (переважно діарею) (Liehr et al., 1992; Kircheis et al., 1993; Krüger et al., 1994).

Ефективність Гепа-Мерц у формі гранул порівняно з плацебо вивчали в багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому дослідженні за участю пацієнтів із ЦП і стабільною хронічною явною (ступінь I/II) або субклінічною (ступінь 0) ПЕ (Stauch et al., 1998). Додатковими критеріями включення були гіперамоніємія (аміак венозної крові натще >50 мкмол/л) та час виконання тесту NCT-A >30 с.

Продовження на стор. 54.

Гепа-Мерц при хворобах печінки і печінковій енцефалопатії

Продовження. Початок на стор. 53.

Клінічний випадок 1 (Hass et al., 2006)

Жінка, 56 років, із підвищеними рівнями печінкових ферментів (ГГТ, АСТ), артралгіями, синдромом Рейно, порушеннями сну та концентрації.

Результати обстеження та діагноз. За даними серологічних досліджень і біопсії печінки діагностовано хронічний гепатит С і вірус-індукований ЦП зі збереженою синтезувальною функцією печінки. HCV-індуковану кріоглобінемію були виключено, проте відзначалися підвищені титри антинуклеарних антитіл (ANA) й антитіл проти білкових компонентів малого ядерного нуклеотиду (анти-RNP), а також типові серологічні параметри змішаного колагенозу (хвороби Шарпа). Для диференційної діагностики мозкового васкуліту і легкої ПЕ виконали магнітно-резонансну спектроскопію; специфічна картина мозкових метаболітів (міоінозитолу і холіну) свідчила на користь ПЕ.

Лікування. Пацієнтці призначили дієту з низьким умістом білка, противірусну терапію (інтерферон + рибавірин) та LOLA (Гепа-Мерц 6 г 3 р/добу перорально).

Після початку лікування артралгія та нейропсихіатричні симптоми швидко покращилися, ПЛР на HCV РНК – негативна. Після відміни противірусної терапії HCV спостерігали рецидив HCV-інфекції з погіршенням артралгії та проявів синдрому Рейно (HCV-індукована хороба Шарпа). Покращення когнітивних симптомів на тлі прийому LOLA зберігалося.

Цей клінічнй випадок свідчить, що навіть у пацієнтів із незначно порушеною функцією печінки і ЦП важливо виявляти початкові прояви ПЕ (за наявності нейропсихіатричних симптомів) і призначати відповідне лікування (LOLA).

Клінічний випадок 2 (Choi et al., 2013)

Чоловік, 55 років, з алкогольним ЦП, надійшов у *status epilepticus*. Терапію, спрямовану на зниження рівня аміаку в крові, раніше не отримував.

Результати обстеження та діагноз. Лабораторні дослідження показали значно підвищений рівень аміаку в крові. Магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку: поширені зміни сигналів кори з обмеженою дифузією, залученням темпорофронтопарієтальної кори з обох боків; при цьому були збережені перироландичні ділянки і потилична кора. МРТ головного мозку, виконана під час подальшого спостереження, продемонструвала дифузну атрофію кори з посиленими сигналами на Т1-зважених зображеннях в базальних гангліях і корі скроневої частки з обох боків. Діагноз: кортикальний ламінарний склероз.

Наведений клінічний випадок є прикладом того, до яких наслідків може призводити нелікована токсична гіперамоніємія. Запобігти таких ускладнень дозволяє вчасно призначена терапія LOLA.

Пацієнти отримували по 2 пакети Гепа-Мерц (кожен містить 3 г LOLA; вміст розчиняли у воді) тричі на день або відповідне плацебо. Вже на 4-й день лікування постпрандіальні плазмові рівні аміаку (первинна кінцева точка) були значно нижчими в групі Гепа-Мерц (рис. 3). Після 14 днів лікування оцінка NCT-A і клінічний ступінь ПЕ були значно кращими в пацієнтів, які отримували Гепа-Мерц. В обох групах відзначили добру переносимість терапії (94% – LOLA, 81% – плацебо).

У спостережному дослідженні Grungreiff та Lambert-Baumann (2001) вивчали ефективність і переносимість лікування Гепа-Мерц у формі гранул в умовах загальнотерапевтичної практики. Участь взяли пацієнти з хронічними захворюваннями печінки, у яких нефармакологічні заходи виявилися неефективними і які мали показання до призначення LOLA. Вік хворих становив від 18 до 87 років, середня тривалість хвороби печінки – 4-5 років. Головними причинами печінкової недостатності були зловживання алкоголем (71%), а також вірусні інфекції, лікарські препарати, промислові хімікати та ін. У більшості пацієнтів було діагностовано неалкогольну жирову хворобу печінки (55,5%), далі за частотою йшли ЦП (32,4%) і хронічний гепатит (21,7%). Результати показали чітке зниження маркерів печінкової дисфункції – аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) і гамма-глутамілтранспептидази (ГГТ) на тлі лікування Гепа-Мерц (рис. 4). Аналіз динаміки печінкових ферментів залежно від добової дози LOLA (<9, 9 і >9 г) і тривалості лікування (<30, 31-60 та 61-90 днів) засвідчив більш виражені корисні ефекти при збільшенням дози та тривалості прийому Гепа-Мерц. Подібні результати було отримано в плацебо-контрольованому дослідженні Chen і співавт. (2005), в якому застосування Гепа-Мерц у формі інфузії сприяло швидкому зниженню печінкових ферментів у пацієнтів із ЦП, ускладненим ПЕ (рис. 5).

Патологічна втома є одним із важливих симптомів ПЕ, який значно порушує якість життя пацієнтів. У дослідженні Grungreiff та Lambert-Baumann (2001) у хворих на ЦП початково дуже виражена втома значно покращилася в 95% випадків після лікування Гепа-Мерц; у пацієнтів із легкою втомою вона повністю зникла в 53% випадків (рис. 6).

У відкритому проспективному багатоцентровому дослідженні Ong і співавт. (2011), оцінювали вплив Гепа-Мерц на інші показники якості життя пацієнтів із ЦП та ПЕ. Після 8 тиж перорального лікування Гепа-Мерц у добовій дозі 6 г спостерігали виражене покращення всіх доменів шкали HR-QOL, особливо втоми (на 67,5%) (рис. 7). Крім того, в пацієнтів значно зменшилася тяжкість абдомінальних симптомів, покращилися сон і когнітивна функція. Високу або дуже високу ефективність Гепа-Мерц у кінці лікування відзначили в 70% пацієнтів, добру або дуже добру переносимість – у 97,8% хворих. Ці результати узгоджуються з даними, отриманими раніше в дослідженні Grungreiff та Lambert-Baumann (2001) (рис. 8).

Таким чином, L-орнітин-L-аспартат (LOLA) є патогенетично обґрунтованим засобом лікування ПЕ, який завдяки подвійному механізму дії зв'язує та знешкоджує надлишок аміаку, усуває його негативну дію на клітини печінки і головний мозок, зменшує клінічні прояви ПЕ й покращує якість життя пацієнтів. Своєчасне призначення LOLA дозволяє довше зберегти когнітивні функції й уникнути тяжких ускладнень. В Україні оригінальний L-орнітин-L-аспартат – препарат Гепа-Мерц виробництва Merz Pharma GmbH (Німеччина) – представляє швейцарська фармацевтична компанія Acino.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував ***Олексій Терещенко***

UA-HEME-PUB-112021-011

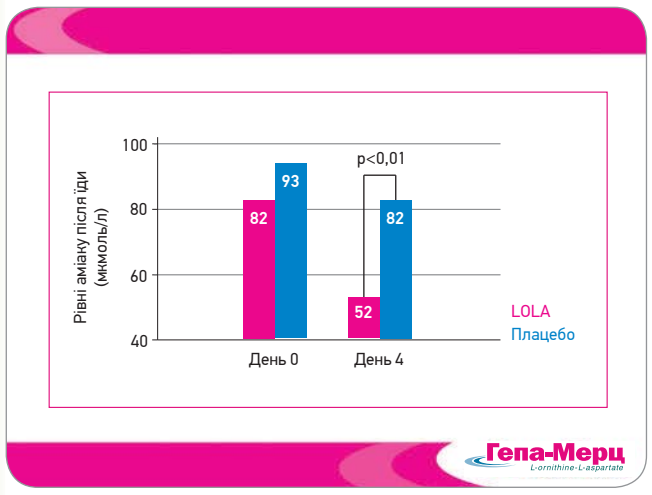


Рис. 3. Гепа-Мерц значно знижує плазмові рівні аміаку вже на 4-й день лікування (Stauch et al., 1998)

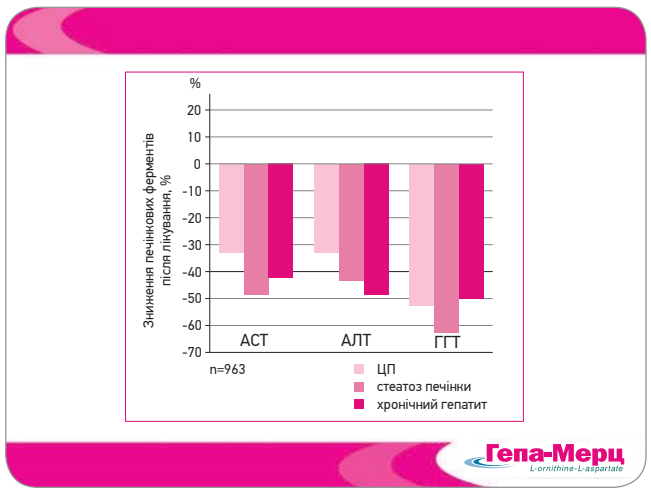


Рис. 4. Зміни рівні АСТ, АЛТ та ГГТ при лікуванні Гепа-Мерц у формі гранул у 3 діагностичних групах (Grungreiff, Lambert-Baumann, 2001)

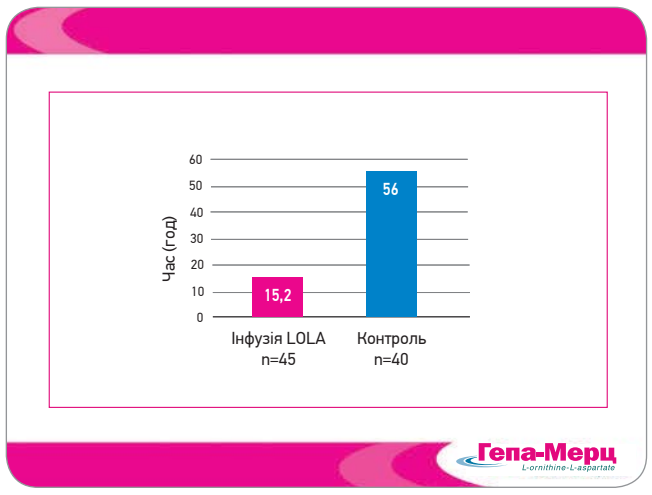


Рис. 5. Середній час повного відновлення свідомості (LOLA 1 р/добу, 40 мл у 250 мл фізіологічного розчину з 10% глюкозою (Chen et al., 2005)

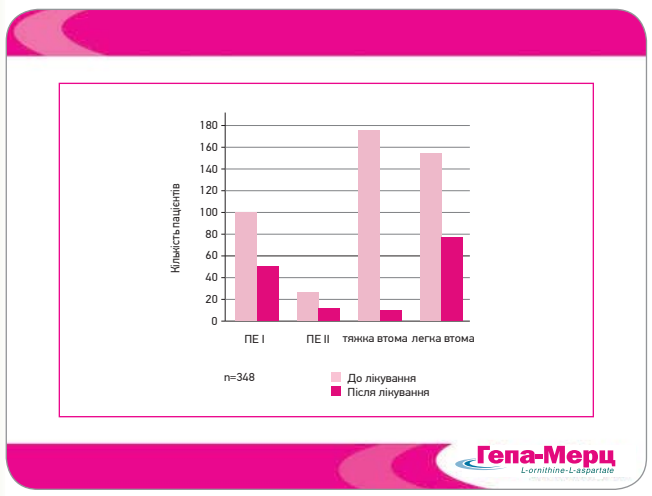


Рис. 6. Вплив лікування Гепа-Мерц у формі гранул на вираженість ПЕ і клінічний параметр «утома» (Grungreiff, Lambert-Baumann, 2001)

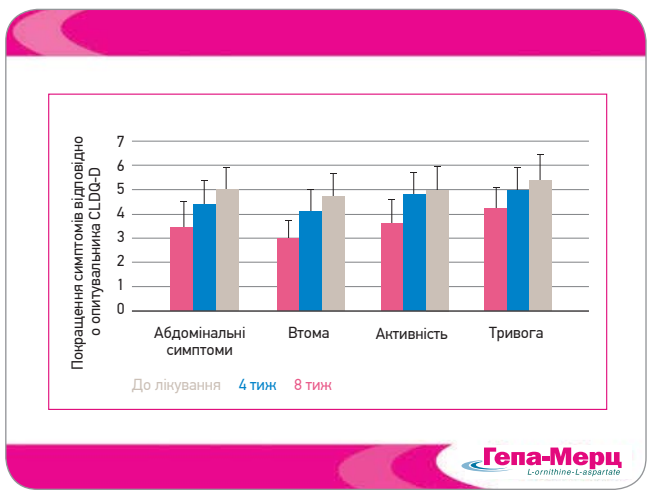


Рис. 7. Гепа-Мерц значно покращує когнітивні симптоми і якість життя (Ong et al., 2011)

Рис. 8. Загальна оцінки ефективності та переносимості Гепа-Мерц гранули в кінці лікування (Grungreiff, Lambert-Baumann, 2001)

Трансплантація фекальної мікробіоти: ефективність процедури в пацієнтів із метаболічно-асоційованими захворюваннями

О.Є. Гріднєв

Мікрофлора людини виконує безліч життєво важливих функцій, включаючи захисну метаболічну та трофічну. Сучасний спосіб життя, режим харчування, розвиток промисловості та сільського господарства мають вагомий вплив на мікробіом і насамперед сприяють збідненню його видового розмаїття, а також розвитку низки супутніх порушень. Про перспективи корекції метаболічних порушень за допомогою методу трансплантації фекальної мікробіоти (ТФМ) у межах конференції «Актуальні питання діагностики, лікування та реабілітації гастроентерологічних хворих» розповів старший науковий співробітник ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» (м. Харків), доктор медичних наук Олексій Євгенович Гріднєв.

Доповідач підкреслив, що сьогодні світ стикається з безпрецедентним зростанням кількості людей з надмірною масою тіла й ожирінням. Численні дослідження пов'язують ожиріння з коморбідністю та низкою захворювань, як-от діабет, артеріальна гіпертензія, метаболічний синдром, ішемічна хвороба серця тощо.

Стійка втрата маси тіла є складно досяжним результатом, адже подолання негативних звичок і неправильного способу життя (переїдання, незбалансоване харчування, низька рухова активність) потребує великого терпіння та рішучості. Крім того, люди із зайвою масою тіла часто мають генетичну схильність до ожиріння. В такому випадку дієта та фізична активність матимуть незначний вплив на метаболічні порушення, але навіть якщо людина успішно знижує масу тіла, часто спостерігається ефект її повернення.

Пошук нових шляхів, спрямованих на уповільнення зростання захворюваності на ожиріння і розробку нових методів, які можуть забезпечити ефективний та довготривалий успіх у втраті маси тіла, є на сьогодні надзвичайно актуальним.

Наразі значну увагу приділяють вивченню ролі кишкової мікробіоти (КМ) у розвитку метаболічно-асоційованих захворювань. Результати багатьох досліджень підтверджують, що КМ здатна модулювати порушення, які впливають на метаболізм хазяїна, наприклад, індукувати запалення низької інтенсивності, змінювати ступінь засвоєння енергії з їжі, впливати на ліпідний обмін тощо. Відкриваються широкі перспективи корекції складу КМ із метою потенційного лікування ожиріння, метаболічного синдрому, цукрового діабету, неалкогольної жирової хвороби печінки тощо (НАЖХП) (Nieuwdorp M. et al., 2014; Liu R. et al., 2017).

Арсенал засобів, спрямованих на модифікацію КМ, включає дієту, пробіотики, пребіотики, синбіотики тощо. На жаль, жоден з них не чинить значимого впливу на склад КМ.

Перспективнішим наразі вважається застосування ТФМ від здорової людини. На сьогодні метод ТФМ офіційно показаний у лікуванні рецидивуючої / рефрактерної інфекції *Clostridium difficile*. Втім, його застосування з метою впливу на метаболічні процеси запропоновано зовсім нещодавно. Його поглибленому вивченню сприяли результати випробувань, що свідчили про ефективніше поглинання енергії з їжі мікробіотою огрядних осіб (порівняно з мікробіотою худих людей). Експериментальні дослідження виявили, що колонізація стерильних мишей мікробіотою від огрядних донорів супроводжувалася значним збільшенням загальної кількості жиру (Turnbaugh P.J. et al., 2007). L. Zhang і співавт. також виявили, що середній приріст маси тіла мишей-реципієнтів мікробіоти від огрядних донорів був значно вищим, ніж у контрольній групі, при цьому концентрація масляної та ізомасляної кислот у сліпій кишці була значно нижчою в групі з ожирінням, що свідчило про зміну активності КМ.

Подальші дослідження довели, що ТФМ від огрядного донора худорлявому реципієнту повторював в останнього фенотип ожиріння і пов'язані з ним метаболічні порушення (Bunnet N.W. et al., 2014).

У 2015 році N. Alang і співавт. задокументували випадок передачі фенотипу ожиріння від донора з надмірною масою тіла до худорлявого пацієнта після ТФМ із метою лікування інфекції *Clostridium difficile*. Донор, який і раніше мав надмірну масу тіла, на момент донорства повідомив про значне набрання маси тіла. В реципієнта, котрий ніколи не страждав на ожиріння, спостерігалося швидке ненавмисне збільшення маси тіла, яке не можна було пояснити лише відновленням після перенесеної інфекції *Clostridium difficile*.

Науковці припустили, що цей механізм може працювати і в зворотному напрямі, тобто перенесення мікробіоти від худорлявої людини до огрядної зумовить зниження маси тіла. Ця теорія лягла в основу подальших досліджень, що спершу були проведені на тваринах. L. Zhang і співавт. продемонстрували, що пересадка мікробіоти від худих щурів зменшує дисфункцію метаболізму глюкози за рахунок регуляції резистентності до інсуліну та лептину.

Також у дослідженні на мишах було показано, що ТФМ послаблювала вираженість стеатогепатиту, індукованого високожировою дієтою. Зокрема, середній бал NAFLD Activity Score знизився з 6,9±0,23 до 4,58±0,23. Зменшився внутрішньопечінковий уміст тригліцеридів, холестерину, рівень експресії фіброз-асоційованих генів, інтерлейкінів і фактора некрозу пухлини; зменшилися рівні сироваткових аланінамінотрансферази й аспартатамінотрансферази.

Пересадка людських фекалій мишам підтвердила перенесення метаболічних фенотипів, пов'язаних з ожирінням, при використанні матеріалу від огрядної дорослої людини. Ці зміни корелювали з рівнем ферментації коротколанцюгових жирних кислот, амінокислот із розгалуженими ланцюгами та мікробної трансформації жовчних кислот.

На підставі отриманих результатів дослідники зробили припущення, що «метаболічно сприятливий» профіль мікробіоти може бути змодельований і успішно використаний для нормалізації «метаболічно несприятливого» профілю мікробіоти з метою корекції метаболічних порушень.

Позитивні результати експериментальних досліджень надали поштовх для початку проведення випробувань на людях. Одне з перших досліджень було проведено A. Vriese та співавт., які продемонстрували, що ТФМ від худих донорів тимчасово підвищувала периферичну чутливість до інсуліну та сприяла зростанню рівня бутират-продукувальних кишкових бактерій.

Ці результати узгоджуються з даними інших авторів – зниження інсулінорезистентності в пацієнтів із метаболічним синдромом після ТФМ від худих донорів, зміна складу мікробіому зі значним збільшенням екскреції фекальних холатів, що свідчить про вплив ТФМ на постпрандіальний метаболізм.

Інші дослідники вивчили результати одноразового введення донорських випорожнень через дуоденальну трубку методом гастроскопії у дорослих чоловіків віком 21-69 років з індексом маси тіла (ІМТ) ≥30 кг/м^2 і наявністю 3 з 5 критеріїв (концентрація глюкози в плазмі натще ≥5,6 ммоль/л, тригліцериди ≥1,7 ммоль/л, окружність талії >102 см, рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності <1,3 ммоль/л, артеріальний тиск ≥130 мм рт. ст.). У результаті ТФМ досягнуто зниження інсулінорезистентності на тлі збільшення вмісту вторинних жовчних кислот, загального рівня пропіонату та бутирату в фекаліях на 2-му тижні, що підтверджує можливість передачі «метаболічної сигнатури» донора реципієнту. Однак через 2 міс зазначені показники повернулися до вихідного рівня (De Groot P. et al., 2020).

R.J. Allegretti та співавт. (2020) провели сліпе плацебо-контрольоване експериментальне дослідження. Пацієнти з ожирінням отримували ТФМ у капсулах тричі від одного й того самого донора. На 12-му тижні були виявлені стійкі зміни мікробіому в бік мікробіому донора та стійке зниження рівня таурохолевої кислоти в калі, втім, без істотного впливу на ІМТ. Виявлено значні зміни AUC (площа під кривою) для рівня глюкози крові на 12-му тижні та інсуліну на 6-му тижні після ТФМ порівняно із плацебо. Це дозволило авторам припустити потенційну роль ТФМ у запобіганні розвитку метаболічного синдрому в пацієнтів з ожирінням.

Аналогічні результати були отримані в пацієнтів із ЦД 2 типу та ожирінням. ТФМ від здорових худих донорів не мала впливу на ІМТ, а через 6 тиж після трансплантації спостерігалося лише збільшення чутливості до інсуліну та збільшення різноманітності КМ (De Groot P. et al., 2020).

Позитивні результати від ТФМ відзначають не всі дослідники. Подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване випробування на дорослих пацієнтах з ожирінням і легкою / помірною інсулінорезистентністю (індекс HOMA-IR2-8) не виявило після ТФМ від худого донора за допомогою пероральних капсул статистично значимого покращення чутливості до інсуліну та нормалізації маси тіла. Втім, спостерігалося деяке зниження рівня глікозильованого гемоглобіну (Craven L. et al., 2020).

Рандомізоване дослідження в пацієнтів із НАЖХП не виявило достовірних змін HOMA-IR після галогенної ТФМ за допомогою ендоскопа в дистальний відділ дванадцятипалої кишки, але через 6 тиж спостерігалося значне зниження початково підвищеної проникності тонкої кишки (Yu E.I. et al., 2020).

З метою підсумування представлених у літературі випробувань було проведено 2 огляди, присвячені ТФМ при метаболічно-асоційованих захворюваннях. Z. Zhang і співавт. відібрали 3 придатних для включення рандомізованих плацебо-контрольованих дослідження, в яких використовували назодуоденальний спосіб доставки матеріалу. Було зроблено висновок, що периферична чутливість до інсуліну підвищувалася лише протягом 6 тиж у пацієнтів, яким була виконана донорська ТФМ (порівняно з контролем). Додатково спостерігався більш низький рівень глікозильованого гемоглобіну протягом 6 тиж порівняно із групою плацебо, проте досягнуте зниження нівелювалося впродовж 18 тиж. Також не було виявлено значимого впливу ТФМ на профіль ліпідограми й ІМТ.

Отже, було підтверджено зв'язок ТФМ із поліпшенням периферичної чутливості до інсуліну протягом 6 тиж після процедури.

До метааналізу з оцінки ролі ТФМ у лікуванні ожиріння з метаболічним синдромом або без нього були включені 6 рандомізованих плацебо-контрольованих дослідження (154 пацієнта). В 5 з них оцінювали роль ТФМ для хворих із метаболічним синдромом і ожирінням та 1 – в пацієнтів з ожирінням без метаболічного синдрому. Під час дослідження використовували назодуоденальну доставку трансплантата, 1 – за допомогою антероградної ентероскопії, 2 – пероральними капсулами (Proernca I.M. et al., 2020).

У 2 рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях повідомлялося про поліпшення периферичної чутливості до інсуліну та достовірне зниження рівня глікозильованого гемоглобіну (p=0,003) через 6 тиж після ТФМ. Це узгоджується з попередніми дослідженнями та підтверджує, що ТФМ може відігравати певну роль у метаболічному синдромі, покращуючи деякі клінічно значимі параметри. Не було виявлено значимого впливу на масу тіла, ІМТ. Несподіваним стало виявлення тенденції до підвищення рівня ліпопротеїдів високої щільності через 2-6 тиж після ТФМ порівняно із плацебо. Автори вважають це новим відкриттям, яке слід оцінити та вивчити, незважаючи на низьку якість доказів. Накопичені дані наразі свідчать про можливість асоціації ТФМ зі змінами метаболізму холестерину.

Автори зазначають, що використання ТФМ має деякі позитивні наслідки при ожирінні, але отримані результати не дозволяють зробити однозначних висновків через низьку якість фактичних даних.

Важливим аспектом було виокремлення метаболічних відповідачів і невідповідачів на ТФМ. Клінічна ефективність виявилася найвиразнішою в реципієнтів із низькою вихідною різноманітністю КМ. Дослідники зазначають, що в пацієнтів із високою вихідною різноманітністю КМ використання методу ТФМ не спричиняє покращення показників метаболізму. Отже, стійкість кишкової екосистеми реципієнта до інвазії новими видами мікроорганізмів може мінімізувати потенційні переваги ТФМ щодо покращення метаболічних параметрів.

У деяких публікаціях було відзначено, що реципієнти, які досягали вираженішого та стійкішого покращення чутливості до інсуліну після ТФМ, отримували трансплантацію від одного й того самого донора, тоді як зразки від інших донорів не чинили жодного впливу на метаболізм пацієнтів, тобто успіх втручання можна пов'язати з т. зв. супердонорами.

ТФМ вважається досить безпечною процедурою. Побічні ефекти трапляються нечасто, варіюють від діареї/закрепу до лихоманки і болю в животі та тривають не більше 1 тиж після процедури. Ризик ТФМ здебільшого пов'язаний з можливим переданням інфекційних патогенів від донора до реципієнта, але якісний процес попереднього скринінгу його мінімізує.

Більш високу ймовірність розвитку інфекційних ускладнень після введення донорського зразка мають особи з ослабленою імунною системою (ВІЛ-інфіковані, пацієнти, що отримують імуносупресивну терапію).

Представлені дані наочно демонструють ефекти ТФМ при ожирінні та метаболічному синдромі, окреслюючи її значні перспективи як терапевтичного методу. Втім, це питання потребує глибшого вивчення.

Підготувала ***Наталя Александрук***

Нова парадигма дезінтоксикаційної терапії

Eliminal gel™

При зниженні маси тіла

А також у комплексному лікуванні:

- Акне, розацеа
- Екземи, псоріазу
- Атопічного дерматиту
- Алергічного дерматиту
- Токсикодермії

1 стік х 3 рази на день,
від 14 днів

Інструкція для застосування дієтичної добавки ЕЛІМІНАЛЬ ГЕЛЬ.
Дієтична добавка «Елімінаь гель» НЕ є лікарським засобом. Склад: 1 стік-пакет, 20 г. гелю: активні інгредієнти: кремнію діоксид (високодисперсний) - 1,6 г., лактулоза - 0,4 г., аскорбінова кислота (вітамін С) - 0,01г.; допоміжні інгредієнти. Рекомендації до споживання: за рекомендацією лікаря в якості дієтичної добавки, як додаткове джерело пребіотика лактулози та кремнієвого сорбенту, для виведення токсичних речовин, нормалізації мікрофлори та роботи шлунково-кишкового тракту. Застереження при споживанні: індивідуальна чутливість до компонентів та ін. ТУ У 10.8-37073142-004:2016 Висновок СЕС №:05.03.02-06/12780 від 14.04.2016
Інформація не є рекламою лікарського засобу.

Виробник ТОВ «Орісіл-фарм», вул. Лесі Українки, 43/11А, м. Львів, 79008, Україна
Додаткова інформація за тел.+38(032) 297-04-06

Призначена для працівників медичної та фармацевтичної сфери, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.
Повна інформація міститься в інструкціях для медичного застосування та листках-вкладишах відповідних лікарських засобів та дієтичних добавок.

Орісіл-Фарм

О.М. Радченко, д.м.н., професор, завідувачка кафедри внутрішньої медицини № 2 Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

Елімінаіль гель:
нова парадигма дезінтоксикаційної терапії при зниженні маси тіла

О.М. Радченко

Згідно з даними ВООЗ, на ожиріння страждає понад 650 млн мешканців нашої планети, що дозволяє говорити про новітню неінфекційну пандемію. Надмірна кількість жирової тканини асоціюється з багатьма патологічними станами та їхніми ускладненнями, включно з артеріальною гіпертензією, ішемічною хворобою серця, цукровим діабетом тощо. Крім того, ожиріння знижує працездатність людини, ускладнює інтелектуальну і фізичну діяльність, призводить до ранньої інвалідизації, передчасного старіння і скорочення тривалості життя. На сьогодні отримано докази, що одним із факторів розвитку ожиріння є різноманітні токсини й полютанти; останні здатні накопичуватися в жировій тканині й вивільнятися у великих кількостях при зниженні маси тіла. На підставі цих даних актуальним і патогенетично обґрунтованим є застосування сучасних комплексних дезінтоксикаційних засобів для профілактики надмірного підвищення маси тіла, а також перед і під час втручань, спрямованих на нормалізацію ваги.

Токсини та метаболічні розлади

Неінфекційна пандемія ожиріння розвивається паралельно збільшенню використання синтетичних органічних і неорганічних сполук, що обумовило гіпотезу розвитку ожиріння у відповідь на контакт організму людини зі стійкими органічними полютантами (Baillie-Hamilton P.F., 2002). Результати досліджень із цього питання є суперечливими, оскільки вплив полютантів на організм людини є нелінійним. Наприклад, контакт із надвисокими дозами токсинів може призводити до схуднення внаслідок отруєння, а тривалий контакт із низькими «безпечними» дозами – до поступового набору ваги. Вплив полютантів на масу тіла визначається також статтю, адже органічні речовини можуть порушувати функціонування ендокринних органів та імітувати ефекти естрогенів (Jackson E. et al., 2018).

Аналогічна тенденція зафіксована для діабету. Кількість пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) продовжує зростати, й деякі науковці визнають роль стійких органічних полютантів у патогенезі цієї хвороби (Thayer K.A. et al., 2012; Taylor K.W. et al., 2013). Важливість вивчення впливу забруднення довкілля на розвиток ЦД й ожиріння визнано Національним інститутом здоров'я США, Національним інститутом діабету, хвороб травного тракту та хвороб нирок США, а також Робочою групою Білого дому з питань дитячого ожиріння. Проте дослідити цей вплив надзвичайно складно, оскільки неможливо створити контрольну групу без жодного впливу полютантів (Jackson E. et al., 2018). На нинішньому етапі науковці порівнюють групи, які контактують зі звичайними рівнями полютантів у довкіллі, з групами, які контактують із високими концентраціями полютантів у силу умов праці. Показано, що професійний контакт зі стійкими органічними полютантами збільшує ризик розвитку ЦД 2 типу в 3-5 разів, але зв'язок є нелінійним (Lee D.H. et al., 2011, 2010).

Детоксикація як терапевтичний підхід

Детоксикація як напрям медичних втручань виникла давно й описана ще в трактатах науковців Стародавньої Греції, Риму та корінного населення Америки. З метою детоксикації використовувалися різноманітні трави, ванни, сауни, голодування, фізичні навантаження тощо. Проте поширена в сучасному світі концепція дезінтоксикаційних дієт із медичної точки зору не завжди виправдана: часто ця дезінтоксикація використовується лише як маркетинговий хід недобросовісних виробників (Khalil M.T., 2017).

Детоксикаційні дієти є популярними стратегіями, котрі рекламують як спосіб сприяння усуненню токсинів і зменшення маси тіла. Проте такі дієти не мають клінічно достовірної доказової бази. Більшість досліджень, у яких продемонстровано перевагу таких дієт, характеризуються методологічною недосконалістю та малим розміром вибірки учасників. Рандомізовані контрольовані дослідження з цього питання відсутні (Klein A., Kiat H., 2015).

Організм людини має власні механізми детоксикації, за допомогою яких усуває зайві хімічні метаболіти в міру їх утворення. До цих механізмів належать нормальне функціонування печінки (рис.), нирок, кишечнику та шкіри (Klein A., Kiat H., 2015).

Проте деякі токсини, як-от стійкі органічні полютанти та метали, видалити з організму досить складно, оскільки вони є ліпофільними та здатні накопичуватися в жировій тканині (Sears M.E., Genuis S.J., 2012). Крім того, при перенавантаженні власних детокс-систем організму або їх дисфункції, наприклад унаслідок хвороби, виникають токсемія та посилене накопичення шкідливих речовин у депо організму. Такий стан не є рідкістю в наш час, коли через індустріалізацію та забруднення довкілля людина контактує із сотнями різноманітних хімікатів щодня (Khalil M.T., 2017). Додатковими несприятливими чинниками виступають неправильне харчування, шкідливі звички, стреси тощо. Внаслідок впливу перелічених чинників пригнічується імунна відповідь на інфекції, порушується обмін речовин, гальмується травлення та засвоєння різноманітних нутрієнтів (Reid D., 2016).

Що відбувається із жировою тканиною під час схуднення?

Як уже було сказано, одним з основних депо токсинів, зокрема стійких органічних полютантів, виступає жирова тканина, а саме білі адипоцити – основні жирові клітини організму людини. На відміну від бурих адипоцитів, які мобілізують ліпіди для підтримки сталої температури тіла, білі адипоцити накопичують жири та, відповідно, жиророзчинні токсини. Це накопичення має й сприятливий аспект: при відкладенні токсинів у жирових депо їх рівень у циркулювальній крові знижується, а отже, знижується їх доступність для інших тканин та органів. Утім, накопичення полютантів у жировій тканині, особливо за умови ожиріння, різко збільшує сумарний тягар цих речовин для організму (Jackson E. et al., 2018). Вивільнення токсинів у системний кровообіг, яке відбувається при зменшенні маси тіла, становить серйозну загрозу для здоров'я (de Roos A.J. et al., 2012; Dirinck E. et al., 2015; Kim M.J. et al., 2011; Hong N.S. et al., 2012; Pestana D. et al., 2014). Враховуючи те що близько 2/3 дорослого населення світу має надлишкову масу тіла та/або ожиріння й намагається знизити вагу, питання мобілізації полютантів із жирових депо внаслідок ліполізу є особливо важливим. Виділення токсинів та їхній вплив на тканини й органи-мішені може бути настільки потужним, що нівелює сприятливі ефекти схуднення (Jackson E. et al., 2018). Експериментальна модель накопичення та вивільнення 2,3,7,8-тетрахлордибензо-р-доксину – одного зі стійких органічних полютантів – показала, що жирова тканина може виділяти цей токсин у кровообіг протягом 10 тиж після припинення його надходження в організм, спричиняючи зміни експресії генів, схильність до запалення та фіброзу печінки. На думку авторів, контакт із цим полютантом, вивільненим із жирового депо, порушує вуглеводний і ліпідний метаболізм, а також функції печінки (Joffin N. et al., 2018).

Детоксикація перед і під час схуднення

Зважаючи на небезпеку вивільнення токсинів у ході ліполізу під час схуднення, перед зниженням маси тіла може бути доцільним процес детоксикації, який має полягати в зниженні поточного токсичного навантаження на печінку та нирки для того, щоб ці органи використали свій потенціал для виведення попередньо накопичених полютантів. Із цією метою варто змінити неоптимальний раціон на здорове харчування, багате на клітковину (фрукти, овочі, цільні злаки), контролювати якість питної води та розглянути потребу в призначенні допоміжних засобів (травних ферментів, пробіотиків, пребіотиків тощо) (Haabala K., 2013).

Важливою стратегією детоксикації вже понад 50 років виступає ентеросорбція – метод сорбційної терапії за допомогою пероральних адсорбувальних засобів (активованого вугілля, неорганічних мінералів, полімерів, кремнієвмісних сполук). Терміном «ентеросорбція» описується процес, у ході якого ентеросорбент проходить через травний канал, «притягуючи» небажані молекули, але не метаболізується та не надходить у системний кровообіг, виводячись у незміненому вигляді та виводячи зв'язані полютанти. Потенційними сферами для застосування ентеросорбентів є не лише гострі та хронічні інтоксикації, а й інфекційні захворювання (усунення токсинів за допомогою ентеросорбції дає змогу зменшити навантаження антибіотиками) та хронічні неінфекційні хвороби, що супроводжуються ендотоксемією й розладами функціонування кишкової флори (Howell C.A. et al., 2019). Метааналіз H.M. Wu та співавт. (2014) виявив, що застосування пероральних ентеросорбентів здатне запобігти або відтермінувати прогресування хронічних хвороб нирок за рахунок розвантаження екскреторно-детоксикаційних систем нирки на тлі ентеросорбції.

Елімінаіль гель – сучасний дезінтоксикаційний засіб

Однією з найширше застосовуваних речовин для ентеросорбції та детоксикації є діоксид кремнію (SiO_2) – природна сполука з унікальними властивостями. Можна сказати, що діоксид кремнію притягує токсини як магніт й елімінує їх з організму. Зокрема, описано здатність діоксиду кремнію сприяти видаленню з організму надлишків алюмінію (Exley C. et al., 2006). Важливо, що сам діоксид кремнію не всмоктується. Натомість він надходить в організм, захоплює токсини й інші шкідливі метаболіти та виводиться. При дослідженні тривалого призначення діоксиду кремнію було виявлено, що в терапевтичних дозах він не викликає помітних зрушень активності ферментів слизових оболонок кишечнику; відрізняється меншим (порівняно з іншими сорбентами) виведенням вітамінів та мікроелементів та швидким відновленням звичайних рівнів без додаткового лікарського навантаження. Діоксид кремнію визнано безпечним Управлінням із контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA, дані оновлено 01.04.2021).

Елімінаіль гель (ТОВ «Орісіл-Фарм», Україна) являє собою дієтичну добавку у формі гелю в стіках. Один стік Елімінаіль гелю містить 1,6 г високодисперсного діоксиду кремнію, 0,4 г лактулози та 0,01 г аскорбінової кислоти. Діоксид кремнію є сорбентом, здатним зв'язувати та вибірково виводити з травного тракту різні види токсичних агентів (алергени, ентеротоксини, продукти гниття та бродіння). Ентеросорбція знижує сумарне навантаження на власні органи екскреції, сприяє корекції імунних функцій та обмінних процесів, нормалізує роботу шлунково-кишкового тракту. Лактулоза, яка діє синергетично з діоксидом кремнію, являє собою природний пребіотик, що сприяє заселенню кишечнику лакто- та біфідобактеріями. Відновлення власної мікрофлори кишечнику забезпечує регенерацію слизової оболонки кишки, зміцнення імунітету, нормалізацію засвоєння низки мікроелементів (кальцію, заліза, фосфору). Перевагами Елімінаіль гелю є здатність безпечно усунути неприємну симптоматику (діарейний синдром, здуття живота, кишкові розлади), водночас створивши сприятливе середовище для розмноження власних біфідо- та лактобактерій; приємний смак; зручна форма випуску (стік-пакети, заповнені готовою до застосування суспензією); можливість використання і дорослими, і дітьми віком понад 6 років. Елімінаіль гель може бути рекомендований як додаткове джерело пребіотика лактулози та кремнієвого сорбенту для виведення токсичних речовин, нормалізації мікрофлори та покращення роботи шлунково-кишкового тракту. Дорослим і дітям від 14 років варто приймати по 1 стік-пакету 3 рази на добу (за 1-2 год до чи після прийому їжі або медикаментів), дітям віком 3-14 років – по 1 стік-пакету 2 рази на добу. Тривалість вживання становить 10-12 днів, за потреби курс можна повторювати.

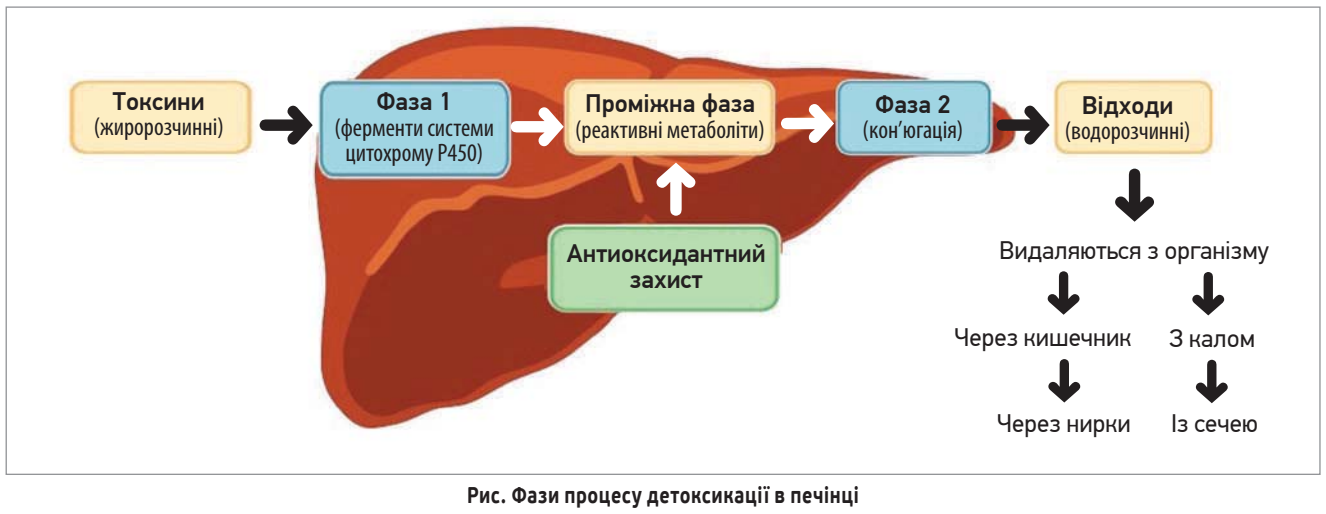


Рис. Фази процесу детоксикації в печінці

Включення Елімінаіль гелю в програму заходів, спрямованих на безпечне схуднення з метою покращення стану здоров'я, може запобігти надмірному вивільненню токсинів унаслідок ліполізу та нейтралізувати вже вивільнені токсини.

Ураження шлунково-кишкового тракту в разі прийому НПЗП: оптимізація профілактики та лікування

Застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) й індуковані ними гастропатії залишаються актуальною проблемою сьогодення. Як свідчать дані Американської колегії ревматологів, понад 5% населення планети щодня використовують НПЗП як знеболювальні, протизапальні, жарознижувальні й антиагрегантні засоби. На НПЗП припадає більш як 70 млн призначень і понад 30 млрд безрецептурних таблеток, які щороку продаються в США (Ткач С.М. і співавт., 2015).

І.М. Скрипник

Головний стримувальний фактор їх широкого застосування в щоденній практиці – гастроінтестинальна та гепатотоксичність. Виразки шлунка та/або дванадцятипалої кишки виявлялися в 10-15% пацієнтів, які регулярно використовували НПЗП, а шлунково-кишкові кровотечі або перфорації впродовж року розвивалися в 1-1,5% випадків (Лапина Т.Л., 2006; Kurocawa S. et al., 2013). У 71% хворих, які тривало отримували НПЗП, спостерігалися ушкодження тонкого кишечнику.

Такі вражаючі статистичні дані навів **Ігор Миколайович Скрипник, доктор медичних наук, професор кафедри внутрішньої медицини № 1 Полтавського державного медичного університету, президент ГО «Українська гастроентерологічна асоціація»,** під час доповіді в рамках науково-практичної конференції «Поліморбідна патологія органів травлення в практиці сімейного лікаря» (4-5 листопада, м. Дніпро). Він акцентував увагу на поширеності ускладнень терапії НПЗП з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), способах їх профілактики й лікування.

– Найчастіше НПЗП-ентеропатії на відміну від НПЗП-індукованих уражень шлунка перебігають безсимптомно, що суттєво ускладнює діагностику й відтерміновує початок профілактичних і лікувальних заходів (Graham D.Y., Opekun A.R., 2005).

Поширеність таких ентеропатій надзвичайно висока. L. Maiden (2009) встановив, що ураження тонкого кишечнику мали 81,3% пацієнтів із ревматоїдним артритом, які застосовували НПЗП, та 33,3% хворих, лікування котрих не передбачало прийому препаратів цього класу, тобто на тлі терапії НПЗП ризик ентеропатій зростав утричі.

D.J. Allison і співавт. (2005) за допомогою відеокапсульної ендоскопії діагностували виразкування тонкого кишечнику у 8,4% пацієнтів, що використовували НПЗП, тоді як у популяції, що не приймала ці ліки, зазначений показник становив 0,6% (у 14 разів нижчий).

H. Endo й E. Sakai (2012) згідно з даними ентероскопії та капсульної ендоскопії констатували видиме ушкодження слизових оболонок (СО) тонкого кишечнику в понад 40% хворих.

На мою думку, найвдаліше механізм виникнення НПЗП-індукованих гастро- й ентеропатій пояснює гіпотеза трьох ударів (Bjarnason I., Tackeuchi K., 2009):

I – безпосереднє ушкодження фосфоліпідів у клітинній мембрані з наступним порушенням ферментативних властивостей мітохондрій;

II – зменшення енергетичного синтезу, вивільнення іонів кальцію та вільних радикалів, порушення міжклітинних зв'язків;

III – транслокація кишкової мікробіоти, протеолітичних ферментів, жовчних кислот і токсинів у просвіт СО кишечнику, що зумовлює розвиток запалення.

У зв'язку з широким використанням НПЗП у кишковорозчинній оболонці частота виявлення ушкоджень СО тонкого кишечнику значно зросла, що переважно пов'язано з безконтрольним прийомом засобів цієї групи загалом і ацетилсаліцилової кислоти (АСК) зокрема (Endo H., Sakai E., Higurashi T., 2012).

Як профілактичну терапію застосовують інгібітори протонної помпи (ІПП). Однак у такої тактики теж є зворотний бік: ІПП не лише не знижують ризик виникнення ентеропатій у разі одночасного прийому з НПЗП, забезпечуючи протекторну дію, але й можуть провокувати ушкодження кишечнику шляхом порушення мікробіоценозу (Goel G.A., Deshpande A. et al., 2012).

Інформація про ключові фактори ризику ускладнень із боку ШКТ внаслідок прийому НПЗП міститься в авторитетному документі – Маастрихтському консенсусі (версія 5).

Твердження 7 Консенсусу Маастрихт V (рівень доказовості високий, клас доказів А): **АСК і НПЗП збільшують ризик розвитку виразкової хвороби (ВХ) в осіб, інфікованих *Helicobacter pylori*.**

- НПЗП, прийом АСК й інфікування *H. pylori* – самостійні фактори ризику ВХ та її ускладнень.
- Антитромбоцитарна терапія й антикоагулянти підвищують ризик розвитку виразкової кровотечі.
- Особам, інфікованим *H. pylori*, що приймають НПЗП й АСК, притаманний вищий ризик виразкових кровотеч порівняно з пацієнтами, що не інфіковані *H. pylori*.

Твердження 8 Консенсусу Маастрихт V (рівень доказовості помірний, клас доказів А): **пацієнтів із ВХ в анамнезі, які приймають АСК та НПЗП, слід обстежити на наявність *H. pylori*.**

- Обстеження на *H. pylori* потрібно проводити пацієнтам, які застосовують АСК (навіть у низьких дозах), НПЗП, із пептичною виразкою в анамнезі.
- Наявність ВХ і шлунково-кишкової кровотечі, інфікування *H. pylori* – показання для антигелікобактерної терапії.

У перекладі на мову клінічної практики це твердження звучить як «Take care of dyspeptic» – «Спостерігай за пацієнтами, що страждають на диспепсію».

Які шляхи запобігання розвитку НПЗП-індукованих гастро- й ентеропатій наявні в арсеналі клініциста?

- Превентивно призначати лікарські засоби, а саме ІПП, H_2-блокатори, цитопротектори. Це допомагає знизити частоту виникнення ускладнень у середньому на 40%.
- Віддавати перевагу парентеральному введенню НПЗП.
- Рекомендувати найменш токсичні препарати цього класу та кишковорозчинні форми.
- Здійснювати місцеву терапію НПЗП, у тому числі в поєднанні з фізіотерапевтичними методами.
- Забезпечувати корекцію дисбіозу кишечнику.

Варто враховувати, що жоден засіб, окрім цитопротекторів, не чинить безпосередній вплив на захисні механізми СО шлунка та тонкого кишечнику.

Цитопротекція – здатність ендогенних речовин (простагландинів, глутатіону, оксиду азоту та ін.) або лікарських засобів запобігати появі чи мінімізувати ушкодження СО ШКТ, що спричинені агресивними чинниками або отруйними речовинами. Належить до факторів захисту (Симаненков В.І. та співавт., 2016).

Доказову базу та багаторічний досвід застосування як цитопротектора має препарат ребаміпід. Він підвищує вміст простагландинів E_2 та I_2 у шлунковому соку, а рівень простагландину E_2 – в СО шлунка; збільшує активність ферментів, які посилюють синтез високомолекулярних глікопротеїнів; покращує мікроциркуляцію в СО шлунка та стимулює проліферацію клітин.

Ребаміпіду властивий широкий спектр позитивних клінічних ефектів. Зокрема, він збільшує кількість поверхневого шлункового слизу, стимулює регенерацію СО шлунка, забезпечує цитопротекторний ефект (сприяє захисту СО шлунка від факторів агресії), чинить протизапальну дію, покращує мікроциркуляцію в СО шлунка / дванадцятипалої кишки та стимулює проліферацію клітин, що є надзвичайно важливим у лікуванні гастро- й ентеропатій, індукованих НПЗП.

На українському ринку представлений якісний і доступний за ціною препарат ребаміпіду – Елкоцин® таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 100 мг (виробник АТ «Київмедпрепарат», корпорація «Артеріум»). Показаннями для його призначення є виразка шлунка, гострий гастрит, хронічний гастрит у період загострення, патологічні зміни СО шлунка (ерозії, кровотечі, гіперемія, набряк).

При виборі лікування фахівці мають спиратися передусім на доказову базу. Стосовно ребаміпіду накопичено переконливі результати наукових досліджень, які доводять його ефективність і безпечність.

У спостереженні STARS (Du Y.-Q. et al., 2006), яке включало 453 пацієнтів із хронічним ерозивним гастритом, підтвердженим фіброгастродуоденоскопією, порівнювали результати терапії у двох групах. В основній групі застосовували ребаміпід 100 мг протягом 8 тиж, у контрольній – сукральфат 1 мг. У групі пацієнтів, які застосовували ребаміпід, після терапії збільшувався вміст простагландину E_2 в зоні ерозії СО (рис. 1) й істотно зменшувалася вираженість запалення (рис. 2).

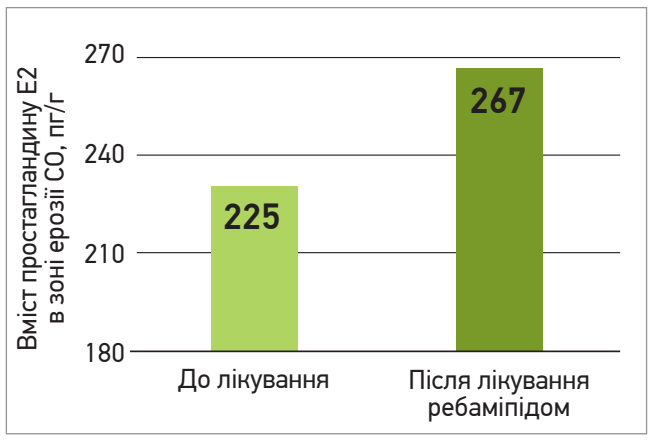


Рис. 1. Вміст простагландину E_2 в зоні ерозії СО в пацієнтів, що застосовували ребаміпід, до та після завершення лікування

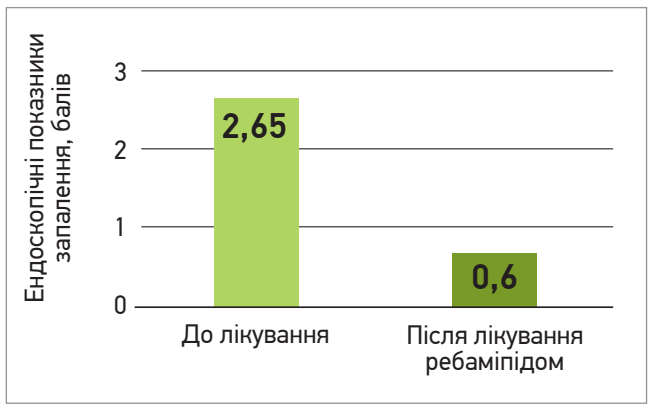


Рис. 2. Вираженість запалення в пацієнтів, що застосовували ребаміпід, до та після завершення лікування

Ребаміпід зменшує хронічне запалення в ділянці малої кривизни тіла шлунка після ерадикаційної терапії *H. pylori*: такий висновок зробили японські вчені T. Kamada та співавт. (2015) у рамках багатоцентрового дослідження. 169 пацієнтів після успішної ерадикації *H. pylori* були розподілені на прийом ребаміпіду 100 мг протягом 8 тиж (основна група) та групу контролю. Контрольними точками в цьому спостереженні були гістопатологічні дані відповідно до оновленої Сіднейської системи, що оцінювалися на початку дослідження та через 1 рік (рис. 3).

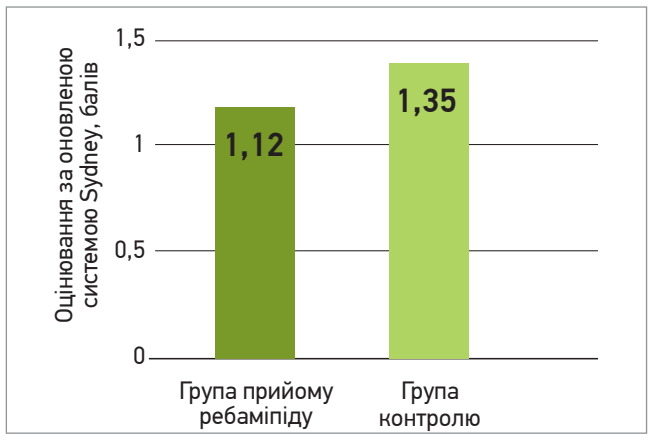


Рис. 3. Вираженість хронічного запалення в ділянці малої кривизни тіла шлунка після ерадикації *H. pylori*

У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні групи японських науковців під керівництвом A. Terano (2013) виокремили дві групи хворих, інфікованих *H. pylori* (n=301), із ВХ шлунка після тижня

ерадикаційної терапії: основну (ребаміпід 100 мг протягом 7 тиж) і контрольну (плацебо). Як первинну кінцеву точку оцінювали швидкість загоєння виразки шлунка. Зафіксовано достовірне збільшення швидкості загоєння виразки та кількості пацієнтів, у яких досягнуто клінічного ефекту, на тлі прийому ребаміпіду (рис. 4).

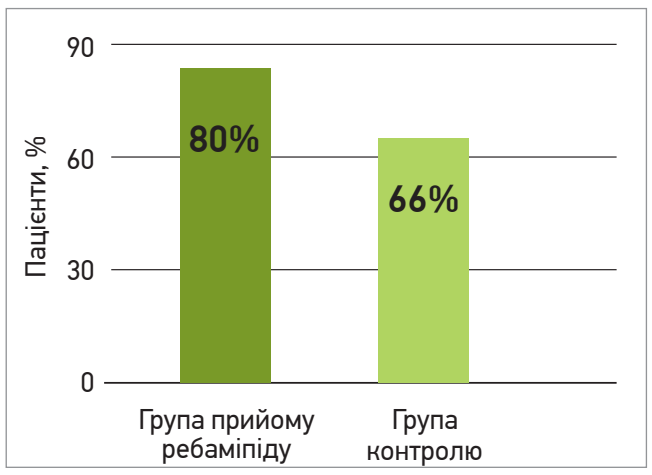


Рис. 4. Швидкість загоєння виразки після ерадикації *H. pylori*

Цікавим є багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження, в якому вивчали результати лікування високими дозами ребаміпіду пацієнтів із помірними/тяжкими ураженнями тонкого кишечнику, індукованими прийомом низьких доз АСК (Watanabe T. et al., 2015).

У дослідження включали пацієнтів, які отримували 100 мг АСК у кишковорозчинній оболонці щодня протягом ≥3 міс із наявністю ≥3 уражень СО (ерозії або виразки) тонкого кишечнику, що підтверджувалося капсульною ендоскопією. Хворі основної групи приймали ребаміпід 300 мг 3 р/день протягом 8 тиж, контрольної – плацебо.

Наприкінці дослідження повне загоєння СО тонкого кишечнику відзначалося в 32% осіб групи застосування ребаміпіду, тоді як у контрольній групі цей показник становив лише 7,7% (рис. 5). Тобто на тлі терапії ребаміпідом усунути ураження СО вдавалося в 4 рази частіше; при цьому частота побічних ефектів не зростала.

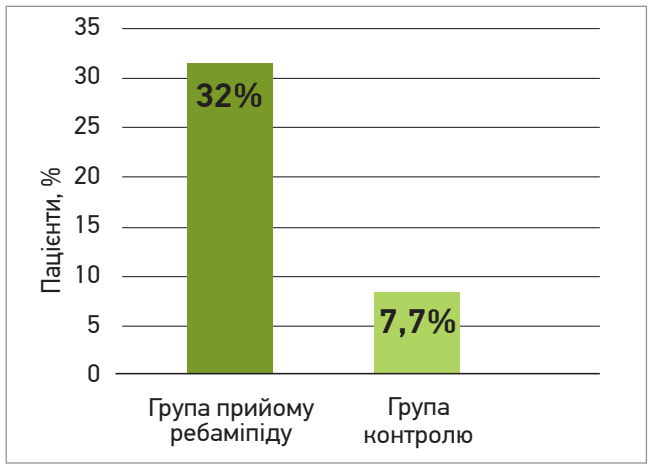


Рис. 5. Частота повного загоєння СО тонкого кишечнику

Заслуговують на увагу результати рандомізованого багатоцентрового дослідження STORM (Park S.-H. et al., 2007). Ребаміпід не поступався мізопростолу за захисним впливом на СО гастродуоденальної зони. Він запобігав ВХ, асоційованій із тривалим прийомом НПЗП, так само ефективно, як і мізопростол: частота її розвитку становила 4 проти 3,9% відповідно.

У 2014 році K. Tozawa та співавт. уперше продемонстрували захисні ефекти ребаміпіду на СО ШКТ при лікуванні низькими дозами АСК та/або клопідогрелем порівняно зі впливом плацебо. Отримані дані вважаються вагомим аргументом для рекомендації ребаміпіду як первинної профілактики розвитку НПЗП-індукованих ускладнень у здорових осіб.

Відповідно до висновків численних наукових робіт ребаміпід 300 мг/добу або в комбінації з омепразолом/езомепразолом істотно знижував частоту розвитку НПЗП-індукованих ушкоджень тонкого кишечнику, сприяв прискоренню загоєння ерозивних і виразкових уражень СО ШКТ.

Ребаміпід доцільно призначати навіть у разі короткого курсу НПЗП, враховуючи те що ризик розвитку НПЗП-гастропатії, в тому числі її ускладненого перебігу, найвищий у перші 7-30 днів прийому.

Цей цитопротектор показаний хворим, які потребують тривалого/пожиттєвого використання НПЗП. Ребаміпід можна призначати не лише як терапію за наявності гастропатії, а й із профілактичною метою в пацієнтів із факторами ризику (Казюлин А.Н. и соавт., 2016). Використання цитопротекторів дає змогу зменшити дозу ІПП і ймовірність появи побічних ефектів, типових для засобів цього класу.

Застосування ребаміпіду (Елкоцин® таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 100 мг, виробник АТ «Київмедпрепарат», корпорація «Артеріум») – один із дієвих, науково обґрунтованих методів профілактики та лікування НПЗП-індукованих гастро- й ентеропатій, зменшення тривалості прийому та дози кислотосупресорів за рахунок посилення захисних механізмів СО.

Як призначати Елкоцин® таблетки 100 мг? Препарат застосовують по 100 мг (1 таблетці) тричі на добу: вранці, вдень і ввечері, запиваючи невеликою кількістю рідини, за 30 хв до прийому їжі. Курс лікування – 2-4 тиж. За потреби, наприклад у разі ВХ шлунка, тривалість терапії продовжують до 8 тиж.

Завершуючи доповідь, професор зауважив, що підвищення резистентності СО кишечнику шляхом призначення цитопротектора ребаміпіду (препарату Елкоцин®) є сучасним підходом до патогенетичної терапії НПЗП-індукованих гастро- й ентеропатій. Використання ребаміпіду на тлі комплексної терапії з ІПП у таких хворих сприяє посиленню адаптивних механізмів СО гастродуоденальної зони та кишечнику, забезпечує профілактичний і лікувальний ефекти.

«Цитопротекція – вкрай важливий компонент патогенетичної терапії НПЗП-індукованих гастро- й ентеропатій, яким не можна нехтувати», – резюмував Ігор Миколайович.

Підготувала ***Олександра Марченко***

ДОВІДКА «ЗУ»

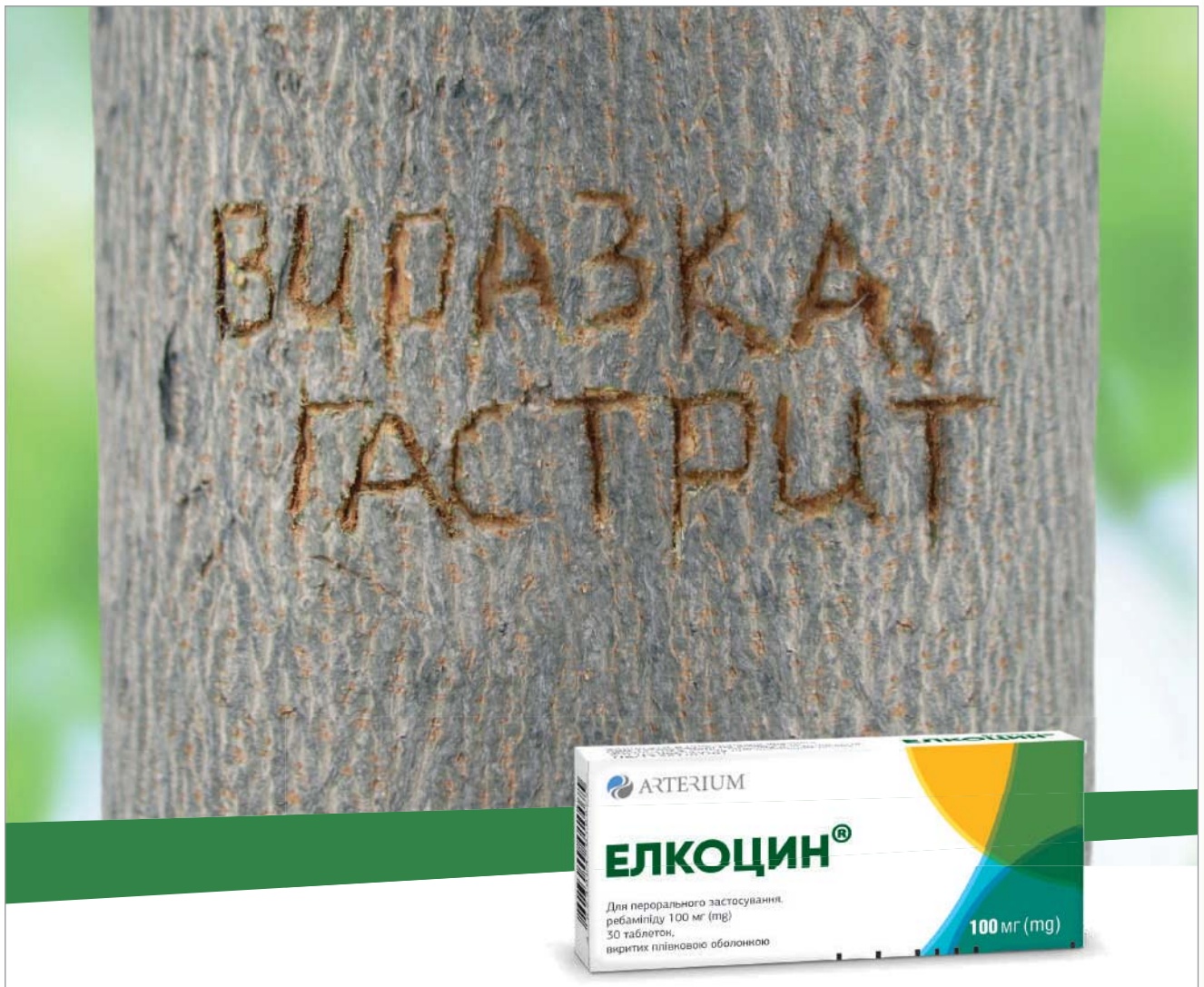
Тривалий час єдиним засобом медикаментозної профілактики ускладнень НПЗП-терапії залишалися ІПП. Ці засоби ефективні в профілактиці та лікуванні патології верхніх відділів ШКТ (НПЗП-індукованих гастропатій), але безсилі стосовно уражень тонкого кишечнику (НПЗП-індукованих ентеропатій).

Наразі клініцистам доступний такий інструмент захисту СО ШКТ, як ребаміпід – гастро- й ентеропротектор. Він посилює синтез ендогенних простагландинів і характеризується потужним протизапальним потенціалом. Препарат давно й широко використовується лікарями Японії, Південної Кореї та Китаю.

Накопичено серйозну доказову базу, що підтверджує ефективність використання ребаміпіду з метою запобігання та лікування НПЗП-індукованих гастро- й ентеропатій (у тому числі патології, спричиненої прийомом низьких доз АСК).

За даними контрольованих досліджень, він не поступається «класичному» гастропротектору мізопростолу, а навпаки, демонструє суттєві переваги щодо переносимості.

Безпечність застосування ребаміпіду під час вагітності та лактації не доведена; препарат протипоказаний до застосування.



ЕЛКОЦИН®
ЛІКИ ДЛЯ ШЛУНКОВИХ РАН

Ефективний цитопротектор для відновлення слизової оболонки ШКТ[1]

1. М.Ф. Осипенко, Е.А. Бикбулатова «Ребамипид – гастроинтестинальный протектор с плейотропными свойствами», ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ. Гастроэнтерология №2 (34) / М.Ф. Осипенко, Е.А. Бикбулатова «Ребаміпід – гастроінтестинальний протектор з плейотропними властивостями», ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ. Гастроэнтерология №2 (34)

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Склад: діюча речовина: 1 таблетка містить ребаміпіду 100 мг; допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, гідроксипропілцелюлоза, магнію стеарат; суміш для покриття: гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколь (макрогол). Фармакотерапевтична група. Засоби для лікування кислотозалежних захворювань. Код АТХ А02Х. Показання. Виразка шлунку, гострий гастрит, період загострення хронічного гастриту, патологічні зміни слизової оболонки шлунку (ерозії, кровотечі, гіперемія, набряки). Протипоказання. Підвищена чутливість до ребаміпіду або до будь-яких інших компонентів препарату. Злоякісні захворювання шлунка. Побічні реакції. З боку системи крові та лімфатичної системи: нечасто – лейкопенія, гранулоцитопенія; частота невідома – тромбоцитопенія. З боку гепатобіліарної системи: нечасто – підвищення рівня печінкових ферментів АсАТ, АлАТ, гаммаглутамілтрансфераза, ЛФ та інші порушення функції печінки; частота невідома – жовтяниця. З боку імунної системи: нечасто – висипання на шкірі, свербіж, екзема медикаментозного типу, інші алергічні симптоми; частота невідома – кропив'янка. З боку центральної і периферичної нервової систем: частота невідома – оніміння, запаморочення, сонливість. З боку шлунково-кишкового тракту: нечасто – запори, відчуття розпирання та наповнення у животі, діарея, нудота, блювання, печія, біль у животі, відрижка повітрям, порушення смакових відчуттів; частота невідома – спрага. З боку дихальної системи: частота невідома – кашель, важкість дихання. З боку сечостатевої системи: нечасто – порушення менструального циклу у жінок; частота невідома – набряклість та біль у молочних залозах, розвиток «жіночих грудей» у чоловіків (гінекомастія), індукція виділення молока. Лабораторні дослідження: частота невідома – збільшення рівня сечовини. Загальні реакції: нечасто – реакції гіперчутливості, набряки, відчуття стороннього предмета в носоглотці; частота невідома – гарячка, тривожність, припливи (раптове почервоніння обличчя), оніміння язика, відчуття серцебиття. У разі виникнення симптомів алергії необхідно припинити прийом препарату. У разі значного підвищення рівня трансаміназ або у разі одночасного підвищення температури, виникнення висипань та інших симптомів необхідно припинити прийом препарату та вжити заходів для поліпшення стану.

Інформацію наведено у скороченому вигляді. Повна інформація викладена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Елкоцин®, таблетки. Обов'язково прочитайте повну інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Інформація виключно для медичних та фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Розповсюджується на спеціалізованих конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Р. П.: № UA/17361/01/01 від 26.04.2019 р. до 26.04.2024 р. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 22.11.2021 р.

До складу Корпорації «Артеріум» входять АТ «Київмедпрепарат» та АТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
ARTERIUM

Надійний оберіг печінки*

500 мг (mg)
Урсодеоксихолієва кислота
Укрлів

250 мг (mg)
Урсодеоксихолієва кислота
Укрлів®
100 (10x10) таблеток

Укрлів®

природний гепатопротектор[1]

- Холеретична дія
- Цитопротекторна дія
- Застосовується для лікування ЖКХ

Виробник:
ТОВ «Кусум Фарм»
м. Суми, Україна
тел.: 0(44) 495 82 88
www.kusum.ua

УКРЛІВ® Р.П. МОЗ України № UA/11750/01/01, UA/11750/01/02. ***Склад.*** *Діюча речовина:* урсодеоксихолієва кислота (ursodeoxycholic acid); 1 таблетка містить 250 мг або 500 мг урсодеоксихолієвої кислоти. **Лікарська форма.** Таблетки. *Основні фізико-хімічні властивості:* круглі двоопуклі таблетки білого кольору, гладенькі з обох боків. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовують для лікування печінки та жовчовивідних шляхів. Засоби, що застосовують при біліарній патології. Код АТХ А05А А02. Засоби, що застосовують у разі захворювання печінки, ліпотропні речовини. Код АТХ А05В. ***Показання.*** Для розчинення рентгеннегативних холестеринових жовчних каменів не більше 15 мм у діаметрі у хворих із функціонуючим жовчним міхуром, незважаючи на наявність у ньому жовчного(их) каменя(ів). Для симптоматичного лікування первинного біліарного цирозу (ПБЦ) за умов відсутності декомпенсованого цирозу печінки. Для лікування гепатобіліарних порушень при муковісцидозі дітям віком від 6 років. ***Протипоказання.*** Підвищена чутливість до будь-якої речовини, що входить до складу лікарського засобу. Гостре запалення жовчного міхура або закупорення жовчної протоки. ***Побічні реакції.*** *З боку шлунково-кишкового тракту:* пастоподібні випорожнення, діарея, сильний абдомінальний біль у правому підребер'ї. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

**Текст «Укрлів® Надійний оберіг печінки» використовується на правах знаків для товарів та послуг.*

1.MAKINO I., TANAKA H. От холеритического препарата до иммуномодулятора: исторический обзор применения урсодезоксихолевой кислоты//Ліки України.-2009.-№6(132).-С.102-105.

Чи можлива модифікація прогнозу в пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки?

В.А. Потабашній

В.І. Фесенко

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) асоційована із прогресуючим перебігом і несприятливими наслідками COVID-19 незалежно від наявності ожиріння чи інших коморбідних станів. На науково-практичній конференції з міжнародною участю «Поліморбідна патологія органів травлення в практиці сімейного лікаря», яка відбулася 4-5 листопада в м. Дніпро, широко охопили увагою підходи до лікування НАЖХП. Препарат Укрлів (урсодеоксихолева кислота – УДХК – від фармацевтичної компанії «Кусум») наділений цими якостями, ефективно пригнічує прогресування НАЖХП, тим самим знижуючи ризики розвитку цирозу та гепатоцелюлярної карциноми. Для комплексного лікування НАЖХП доцільно застосовувати подвійну терапію з використанням піоглітазону (Глютазон, «Кусум»). Цей препарат також дозволяє не лише відновлювати порушені фізіологічні функції печінки, а й досягати стійкого глікемічного контролю, що є украй важливим для пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу.

Професор кафедри терапії, кардіології та сімейної медицини факультету післядипломної освіти Дніпровського державного медичного університету (ДДМУ, м. Кривий Ріг) Валерій Аркадійович Потабашній і доцент кафедри терапії, кардіології та сімейної медицини ФПО ДДМУ, кандидат медичних наук Володимир Іванович Фесенко представили доповідь «Чи можлива модифікація прогнозу в пацієнтів з НАЖХП?». Автори зауважили, що НАЖХП – прогресуюче захворювання з печінковими запальними проявами, явищами стеатозу та підвищеним ризиком розвитку фіброзу, цирозу, гепатоцелюлярної карциноми й серцево-судинних ускладнень. Ця патологія є лідером серед захворювань печінки в світі; її поширеність досягає 25% у загальній популяції. Це обґрунтовує важливість розроблення і призначення раціонального лікування, яке дозволить значно зменшити прогресування НАЖХП і забезпечити профілактику виникнення супутньої патології на її тлі. Такий підхід допоможе зберегти життя якнайбільшої кількості населення. Щоб призначити адекватну терапію, необхідно достеменно впевнитися в наявності НАЖХП. Верифікація стеатозу печінки базується на методах візуалізації, визначенні біомаркерів крові та біопсії з подальшим гістологічним дослідженням. Виконання цих маніпуляцій – перший крок для досягнення успіху, адже поетапна діагностика створює передумови для розроблення оптимальної стратегії боротьби з НАЖХП. Не можна не зауважити, що в групі ризику патології печінки перебувають пацієнти не лише із ЦД 2 типу, ожирінням або надмірною масою тіла (ІМТ ≥25 у європейців і ≥23 в азіатів), а й особи з нормальною або навіть зменшеною масою тіла, які мають щонайменше 2 прояви метаболічних порушень:

- окружність талії ≥102 см у чоловіків і ≥88 см у жінок (європейці); ≥90/80 см у азіатів;
- артеріальна гіпертензія ≥130/85 мм рт. ст.;
- тригліцеридемія ≥1,7 ммоль/л;
- холестерин ліпопротеїнів високої щільності ≤1 ммоль/л у чоловіків і ≤1,3 ммоль/л у жінок;
- порушення толерантності до глюкози (глікемія 5,6-6,9 ммоль/л);
- рівень глікозильованого гемоглобіну 5,7-6,4%.

Оскільки НАЖХП часто асоціюється із серцево-судинними захворюваннями, зокрема інфарктом міокарда й інсультом, пацієнтам варто розраховувати кардіоваскулярний ризик, проводити скринінг на ЦД і рекомендувати здоровий спосіб життя з обмеженням вживання алкоголю.

Підходи до лікування НАЖХП

Терапія цього захворювання базується на рекомендаціях EASL/EASD/EASO (2016). Згідно з положенням, фармакологічні препарати показані пацієнтам із неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ), особливо в разі вираженого фіброзу, а також при стеатозі з високим ризиком прогресування (за наявності ЦД, метаболічного синдрому, вираженого запалення). Основні цілі терапії НАЖХП – усунення проявів патологічних процесів, забезпечення регресування захворювання, профілактика розвитку незворотних ускладнень печінки, як-от цироз, гепатокарцинома, а також серцево-судинних ризиків. На кожній стадії НАЖХП підбір гепатопротекторної терапії проводиться з урахуванням наявності чи відсутності супутньої патології:

- жовчнокам'яна хвороба;
- серцево-судинні розлади;
- внутрішньопечінковий холестаз;
- надлишкова маса тіла / ожиріння;
- ЦД 2 типу;
- гастроезофагеальна рефлюксна хвороба.

Не всі фармакотерапевтичні засоби, які корегують метаболічні порушення печінки, здатні відновлювати її нормальну структуру. На це варто звернути особливу увагу, оскільки поєднання декількох патологій збільшує кількість призначених препаратів, які індивідуально впливають на окремий нозологічний процес, що, своєю чергою, посилює негативні наслідки поліпрагмазії та не дозволяє досягти відновлення порушених реакцій обміну речовин. Такі факти наштовхують на думку про необхідність застосування препаратів, спрямованих на усунення максимальної кількості аномальних процесів в організмі хворих на НАЖХП і ЦД 2 типу.

Тіазолідиндіони (гліатазони)

Когортне дослідження використання піоглітазону з урахуванням протипоказань і його побічних ефектів у відібраній групі пацієнтів із НАЖХП на тлі ЦД 2 типу продемонструвало досягнення стійкого глікемічного контролю, зменшення хронічного системного запалення, стимулювання диференціації адипоцитів з подальшим перерозподілом виходу тригліцеридів з печінки та збільшенням рівня адипонектину. Це пояснює ефективність піоглітазону в покращенні гістологічної структури печінки. Ще в одному випробуванні (PIVENS) порівнювали дієвість низьких доз піоглітазону та вітаміну Е в пацієнтів без ЦД, які протягом 2 років приймали цю комбінацію. Аналіз продемонстрував, що поєднання цих засобів у лікуванні НАСГ значно покращувало регресування стеатозу та запалення, а також знижувало ступінь фіброзу. Крім того, гістологічний ефект супроводжувався частковою корекцією інсулінорезистентності та зниженням рівня маркерів ураження печінки – аланінамінотрансферази. Такі результати дозволили внести піоглітазон до національних і міжнародних рекомендацій щодо лікування НАСГ для корекції метаболічних розладів, особливо в пацієнтів з інсулінорезистентністю. Комбінацію піоглітазону з вітаміном Е (альфа-токоферолом) у добовій дозі 800 МО слід розглядати як першу лінію фармакотерапії у хворих із підтвердженим біопсією НАСГ без тривалої гіперглікемії.

Отже, ефективність піоглітазону не обмежується лише корекцією порушень вуглеводного обміну, що з'являються на тлі ЦД. Подвійний фокус дії препарату спрямований ще й на поліпшення гістологічної картини печінки, завдяки пригніченню запалення і некрозу гепатоцитів, а також на нормалізацію маркерів цитолізу. Широкий діапазон клінічних ефектів піоглітазону дозволяє назвати його лікарським засобом першої лінії для пацієнтів із НАЖХП і ЦД 2 типу. Натомість метформін, який також належить до глюкозознижувальних препаратів, суттєво не змінює гістологічної картини печінки. Хоча він і впливає на вуглеводний та ліпідний обмін, що може бути доцільним для контролю за метаболічними факторами ризику в хворих на НАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу, але ефективності в пригніченні запальних процесів печінки не проявляє. Отже, цей засіб не слід застосовувати для монотерапії НАСГ. Існують також й інші препарати – статини, які безпосередньо не впливають на стан гепатоцитів, але дозволяють нормалізувати жировий обмін. З огляду на недостатність доказів про збільшення ризику розвитку тяжкого медикаментозно індукованого ураження печінки в пацієнтів із НАЖХП при прийомі статинів їх можна застосувати для лікування дисліпідемії. Загалом препарати цієї групи знижують рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності та чинять профілактичну дію щодо серцево-судинних захворювань без будь-якого позитивного чи негативного впливу на стан печінки.

Що стосується омега-3 жирних кислот, то їх варто рекомендувати для запобігання розвитку НАЖХП. Основна їхня дія реалізується шляхом корекції рівня тригліцеридів у сироватці крові. Поліненасичені жирні кислоти знижують уміст ліпідів як у плазмі, так і в печінці, але даних щодо доцільності їхнього призначення при НАСГ немає. Свою ефективність препарат може проявити лише в комбінації з піоглітазоном, оскільки монотерапія омега-3 не дозволить зупинити прогресування НАЖХП.

Роль УДХК у лікуванні НАЖХП

УДХК призначають для терапії усіх форм НАЖХП (зі стадії стеатозу), особливо в пацієнтів із різними варіантами коморбідності. Препарат Укрлів, складником якого є УДХК, здатний поліпшувати гістологічну структуру печінки та знижувати основні ризики захворювання – трансформацію в цироз.

Клінічні ефекти УДХК при хворобах печінки пояснюються холеретичною і гіпохолестеринемічною дією, що дозволяє усувати прояви синдрому холестазу: зниження лужної фосфатази, гамма-глутамілтрансферази, білірубіну, загального холестерину, тригліцеридів сироватки та шкірного свербежу. Цитопротекторний ефект реалізується завдяки пригніченню некрозу гепатоцитів, а також у результаті зменшення маркерів цитолізу. Імуномодулювальна активність препарату дозволяє усувати маніфестацію мезенхімально-запального синдрому, нормалізуючи рівень С-реактивного білка та гамма-глобулінів. Окрім того, широкий діапазон дії УДХК дозволяє проявляти ще й антиоксидантну, антиапоптичну та літолітичну активність. Доведено, що УДХК здатна уповільнити розвиток фіброзу печінки, захищаючи в такий спосіб пацієнта від подальшого цирозу та гепатоцелюлярного раку. Завдяки оптимальним фармакологічним ефектам лікарський засіб може збільшувати тривалість та якість життя.

Отже, значне поширення НАЖХП створює нові підходи до терапії. Загалом лікування має бути комплексним із використанням мультидисциплінарного принципу для персоналізованого обрання препаратів та їхніх комбінацій. З погляду доказовості засобами, які позитивно впливають на прогноз і здатні модифікувати захворювання, є УДХК (Укрлів) і піоглітазон (Глютазон). Ці медикаменти протидіють основним патогенетичним механізмам розвитку НАЖХП, сприяючи відновленню порушених метаболічних процесів і нормальної гістологічної структури печінки.

Підготувала ***Олеся Андронік***

Маршрутизація пацієнтів із COVID-19 та проявами з боку шлунково-кишкового тракту

І.С. Борисова

7-8 жовтня відбулася конференція «Актуальні питання діагностики, лікування та реабілітації гастроентерологічних хворих». У межах цього наукового заходу значна увага була приділена проблемам реабілітації пацієнтів із COVID-19, у яких з'явилися ускладнення з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), і курації хворих з уже існуючими захворюваннями ШКТ на тлі коронавірусної інфекції. Вичерпні відповіді на ці запитання надала завідувачка кафедри медико-соціальної експертизи та реабілітації факультету післядипломної освіти ДЗ «Дніпровська медична академія МОЗ України», доктор медичних наук, професор Інна Станіславівна Борисова.

За даними різних авторів, частота гастроентерологічних ускладнень COVID-19 коливається в межах 12-61% (Wu C. et al., 2020). У нещодавньому метааналізі 29 досліджень найрозповсюдженішими порушеннями з боку ШКТ у пацієнтів із коронавірусною інфекцією були анорексія (21% випадків), нудота та/або блювання (7%), діарея (7%), болі в животі (3%) (Pan L. et al., 2020).

Американські дослідники зазначають про вищу поширеність гастроентерологічних порушень у хворих на COVID-19; за їхніми даними, 34,7% осіб мали анорексію, 33,7% – діарею, 26,4% – нудоту (Redd W.D. et al., 2020).

Шлунково-кишкові кровотечі спостерігалися рідко, незважаючи на наявність таких факторів ризику, як штучна вентиляція легень, тромбоцитопенія або системна антикоагуляція.

Частота порушень з боку печінки зростає у випадку тяжкого перебігу COVID-19. У пацієнтів у критичному стані гепатоцелюлярні ушкодження виявляють у 14-53% випадків (Wu C. et al., 2020). Рівень трансаміназ зазвичай не перевищує 5-кратного зростання щодо верхньої межі норми. Втім, описані окремі випадки розвитку тяжкого гострого гепатиту на тлі COVID-19. Симптоми з боку ШКТ у хворих з COVID-19 асоціюються зазвичай лише із тривалішим перебігом захворювання і не супроводжуються зростанням смертності.

Під час збирання анамнезу в пацієнта з коронавірусною інфекцією важливо встановити те, чи мав він патологію ШКТ до захворювання або ж прояви з боку органів ШКТ з'явилися під час розвитку та прогресування COVID-19. Це важливо, оскільки пацієнти з певними захворюваннями ШКТ мають підвищений ризик негативного прогнозу COVID-19.

Британська спілка гастроентерологів рекомендує проводити стратифікацію ризику несприятливого перебігу COVID-19 у пацієнтів із захворюваннями ШКТ за такими розділами:

✓ **стратифікація ризику несприятливого перебігу COVID-19 у пацієнтів із захворюваннями печінки.**

Група дуже високого ризику:

- пацієнти з автоімунним гепатитом;
- хворі з декомпенсованим цирозом печінки;
- пацієнти з алкогольною хворобою печінки;
- хворі, які очікують на трансплантацію печінки у зв'язку із прогресуючим перебігом гепатиту;
- пацієнти, котрі перенесли трансплантацію печінки.

Група високого ризику:

- хворі з компенсованим цирозом печінки;
- пацієнти з неалкогольною жировою хворобою печінки та метаболічними порушеннями (цукровий діабет, захворювання серцево-судинної системи), артеріальна гіпертензія, ожиріння;

✓ **стратифікація ризику несприятливого перебігу COVID-19 у пацієнтів із виразковими захворюваннями кишечнику.**

Група дуже високого ризику:

- хворі з виразковим захворюванням кишечнику, які мають супутню патологію (серцево-судинні захворювання, діабет, захворювання органів дихання) та/або вік ≥70 років і отримують будь-яку імуносупресивну терапію щодо виразкового захворювання кишечнику.

Група високого ризику:

- пацієнти з виразковим захворюванням без супутньої патології за наявності ≥1 таких критеріїв:
  - терапія преднізолоном у дозі 20 мг/добу чи більше;
  - нещодавній (<6 тиж) початок терапії системними кортикостероїдами;
  - нещодавній (<6 тиж) початок терапії генно-інженерними біологічними препаратами (ГІБП) у поєднанні з імуномодулятором (азатіоприн, меркаптопурин, такролімус, метотрексат);
  - пацієнти із середнім або тяжким ступенем активності захворювання, в т. ч. на тлі терапії ГІБП;
  - хворі з синдромом короткої кишки, котрі потребують нутритивної підтримки;
  - пацієнти на парентеральному харчуванні, вагітні.

Рекомендації Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ)

Симптоми з боку ШКТ нерідко розвиваються в дебюті COVID-19 та є єдиним проявом захворювання. З огляду на це ВООЗ рекомендує пріоритетне виконання тестів на SARS-CoV-2 пацієнтам зі шлунково-кишковою симптоматикою в разі, якщо кількість тестів обмежена. ВООЗ рекомендує проводити моніторинг печінкових трансаміназ усім пацієнтам з COVID-19. Також не рекомендується виконання діагностичної чи діагностично-лікувальної ендоскопії за винятком критичних випадків (сильна шлунково-кишкова кровотеча, обструкція жовчних шляхів).

ВООЗ звертає увагу, що за жодних обставин не можна вживати будь-які алкогольні напої з метою профілактики чи лікування COVID-19. Під час самоізоляції рекомендується обмежити споживання жирів до 30% від добової норми.

ВООЗ закликає відмовитися від прийому біологічно активних добавок, маркованих як ті, що стимулюють імунітет, а також спростовує користь вживання часнику для профілактики та лікування COVID-19.

У 2021 році тривалість перебігу COVID-19 та період відновлення після перенесеної інфекції (т. зв. long-COVID) значно зросли. Якщо в 2020 році середній період втрати працездатності внаслідок COVID-19 (за даними листів непрацездатності) становив 9 днів, то в першій половині 2021 року – 27 днів.

Таблиця. **Анкета для самозвіту пацієнта за шкалою PCFS**

Наскільки наразі постраждало ваше повсякдення життя від COVID-19? *Будь ласка, вкажіть, яке з наведених тверджень стосується вас найбільше. Поставте галочку лише в одному полі*	**Поле**	**Оцінка за PCFS**
Я не маю обмежень у щоденному житті, а також симптомів, болю, депресії чи тривоги		0
У щоденному житті я маю незначні обмеження, оскільки можу виконувати всі звичні обов'язки/діяльність, хоча все ще відзначаю постійні симптоми, біль, депресію або тривогу		1
Я страждаю від обмежень у щоденному житті, оскільки час від часу мені потрібно уникати або зменшувати звичні обов'язки/діяльність або збільшувати («наздоганяти») їх із часом через симптоми, біль, депресію чи тривогу. Однак я можу виконувати всі дії без сторонньої допомоги		2
Я страждаю від обмежень у щоденному житті, оскільки не можу виконувати всі звичні обов'язки/дії через симптоми, біль, депресію або тривогу. Однак я можу піклуватися про себе без сторонньої допомоги		3
Я страждаю від серйозних обмежень у щоденному житті: я не в змозі піклуватися про себе, тому залежу від сторонньої допомоги через симптоми, біль, депресію чи тривогу		4

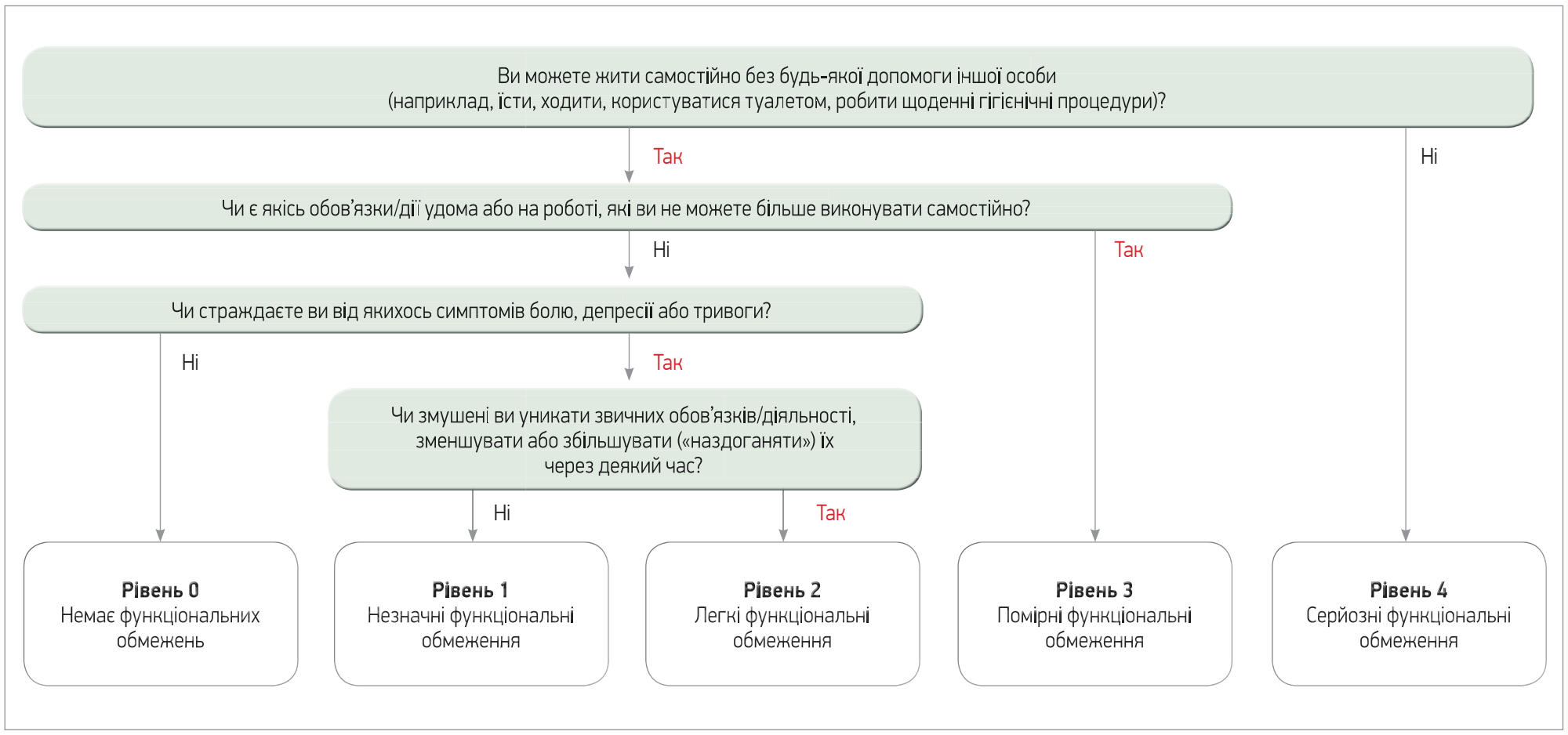


Рис. Класифікація функціональних порушень

Відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 20.04.2021 року № 771 «Про затвердження Протоколу надання реабілітаційної допомоги пацієнтам з коронавірусною хворобою (COVID-19) та реконвалесцентам», щоб визначити необхідність подальшої реабілітації, а також обсяг реабілітаційних заходів, необхідно оцінити функціональний стан пацієнта. Із цією метою рекомендують використовувати анкету для самозвіту пацієнта за шкалою PCFS, яка містить 5 запитань (табл.).

Самозвіт слід застосовувати лише разом із клінічною оцінкою функціональних порушень (рис.). Якщо в пацієнта є когнітивні чи інші обмеження, що заважають надавати відповіді, член сім'ї або доглядач може надати відповіді від імені пацієнта.

Терміни проведення оцінки за шкалою PCFS визначаються категоріями пацієнтів, котрі підлягають реабілітації та повинні виконуватися на першому прийомі в клініці після COVID-19; через 4-8 тиж після першого прийому в клініці; через 6 міс після першого прийому в клініці.

Рівень 0 – відсутність порушень функції, структур, життєдіяльність повністю збережена.

Пацієнт не потребує реабілітації.

Рівень 1 – відсутність проявів порушень функції, структур, процесів життєдіяльності, незважаючи на певні симптоми захворювання:

- пацієнт може повернутися до колишнього способу життя (робота, навчання);
- здатен підтримувати колишній рівень активності та соціального життя;
- витрачає стільки ж часу на виконання справ, як і до хвороби;
- здатен виконувати фізичні навантаження, інтенсивніші від звичайних, без проявів слабкості, пришвидшеного серцебиття та задишки.

Пацієнту необхідно порадити виконувати положення рекомендацій для підтримки та самостійної реабілітації після захворювання, зумовленого COVID-19 (ВООЗ, 2020).

Рівень 2 – легке порушення функцій, структур і процесів життєдіяльності:

- пацієнт не може виконувати певних видів діяльності (керування транспортним засобом, читання, письмо тощо) з тим ступенем активності, який спостерігався до хвороби, але може справлятися з ними без сторонньої допомоги;
- зазвичай фізичні навантаження не спричиняють вираженої втоми, слабкості, задишки чи пришвидшеного серцебиття;
- скарги (відчуття браку повітря, слабкість, пітливість, стенокардія) розвиваються лише при значному фізичному навантаженні;
- результат тесту на 6-хвилинну ходьбу >425 м, велоергомертії – >125 Вт.

Пацієнт потребує реабілітації в умовах санаторію.

Самостійне виконання рекомендацій для підтримки та самостійної реабілітації після захворювання, спричиненого COVID-19 (ВООЗ, 2020).

Рівень 3 – помірне порушення функцій, структур і процесів життєдіяльності:

- пацієнт здатен пересуватися самостійно без сторонньої допомоги;
- патологічні симптоми в спокої відсутні;
- звичайна фізична активність зумовлює слабкість, втомлюваність, пітливість, пришвидшене серцебиття, задишку;
- стенокардія розвивається при ходьбі на відстань >500 м рівною місцевістю або під час підйому на >1 проліт звичайних сходинок у середньому темпі;
- результат тесту на 6-хвилинну ходьбу – 301-425 м, велоергомертії – 75-100 Вт;
- пацієнт тимчасово не може працювати.

Хворий потребує реабілітації в умовах денного стаціонару.

Рівень 4 – виражене порушення функцій, структур і процесів життєдіяльності:

- помірне обмеження можливостей пересування;
- скарги на слабкість, задишку, відчуття нестачі повітря, запаморочення, пітливість, біль у м'язах, стенокардію, котрі з'являються при ходьбі від 100 до 500 м рівною місцевістю, під час підйому на 1 проліт звичайних сходинок у середньому темпі в нормальних умовах;
- зниження толерантності до фізичних навантажень (тест на 6-хвилинну ходьбу – 150-300 м, велоергомертія – 25-50 Вт);
- потребує сторонньої допомоги при виконанні повсякденних завдань (одягання, відвідування туалету, прийом їжі);
- потребує догляду інших осіб у повсякденному житті;
- може перебувати один удома без сторонньої допомоги не більше 1 доби.

Потребує реабілітації в умовах цілодобового стаціонару.

Рівень 5 – грубі порушення функцій, структур і процесів життєдіяльності:

- хворий комфортно почувається тільки в стані спокою або прикутий до ліжка;
- найменші фізичні навантаження зумовлюють появу вираженої слабкості, пітливості, м'язових болів, пришвидшеного серцебиття, задишки, болів у серці, запаморочення;
- значне зниження толерантності до фізичних навантажень (тест на 6-хвилинну ходьбу – <150 м, SpO_2 при диханні атмосферним повітрям – не менше 93% у пацієнта без відомого анамнезу ХОЗЛ).

Потребує реабілітації в умовах цілодобового стаціонару.

Рівень 6 – порушення життєдіяльності крайнього ступеня тяжкості:

- хронічне порушення свідомості, вітальні функції стабільні;
- нейром'язові та комунікативні функції глибоко порушені;
- SpO_2 при диханні атмосферним повітрям <90% у пацієнта без відомого анамнезу ХОЗЛ;
- площа інфільтративних змін у легенях перевищує 50%;
- нейром'язова неспроможність (психічний статус у межах норми, глибокий руховий дефіцит, бульбарні порушення).

Медична реабілітація в умовах структурного підрозділу медичної організації, яка надає медичну допомогу за профілем анестезіології та реаніматології.

Пацієнти, котрі працюють, можуть отримати санаторно-курортне лікування за кошти Фонду соціального страхування, що регулюється чинною постановою Кабінету Міністрів України від 13 липня 2017 року № 39.

Підготував ***В'ячеслав Килимчук***

Екзокринна недостатність підшлункової залози при цукровому діабеті

О.В. Швець

Підшлункова залоза (ПЗ) – це унікальний орган, який поєднує в собі елементи відразу двох систем організму: ендокринної та травної. Проте при цукровому діабеті (ЦД) за рахунок щільного анатомо-фізіологічного зв'язку між ацинусами ПЗ й острівцями Лангерганса патологічні процеси в ендокринному апараті органа можуть зумовлювати порушення екзокринної функції, що обтяжує контроль глікемії в пацієнта навіть за умови адекватного лікування.

У рамках науково-практичної конференції «Гастротандем: на стику дисциплін», яка відбулася 28-30 жовтня в режимі онлайн, **президент Асоціації дієтологів України, кандидат медичних наук Олег Віталійович Швець** висвітлив сучасні аспекти діагностики та лікування екзокринної недостатності у хворих на ЦД.

Зовнішньосекреторна недостатність ПЗ (ЗНПЗ) – це патологічний стан, який виникає внаслідок дефіциту екзокринних панкреатичних ферментів (амілаз, протеаз і ліпаз) або відсутності умов для їхньої роботи, що призводить до порушення перетравлення їжі та всмоктування нутрієнтів. Залежно від пошкодження органа ЗНПЗ поділяється на первинну, коли патологічний процес локалізується в органі, як-от у разі ЦД, хронічного панкреатиту чи пухлин, і вторинну, коли залоза залишається інтактною. Такий стан може виникати при патологіях кишечнику та жовчного міхура.

Звісно, ступінь тяжкості ЗНПЗ залежить від форми ЦД. Суттєвіше погіршення екзокринної функції зазвичай спостерігається при ЦД 1 типу внаслідок вираженішого дефіциту інсуліну та вищої поширеності мікроваскулярних ускладнень. Дані різних досліджень свідчать, що 50% пацієнтів із цією формою захворювання мають атрофічні та фіброзні зміни в ПЗ, а вміст еластази-1 знижений у 40,7% хворих, тоді як у разі ЦД 2 типу низькі рівні ферменту спостерігалися лише у 27% випадків.

Які механізми лежать в основі пригнічення екзокринної функції при ЦД? Насамперед низькі рівні інсуліну сповільнюють синтез білка в ацинарних клітинах і, відповідно, їх диференціювання, а висока гіперглікемія спричиняє активацію панкреатичних зірчастих клітин, які відіграють важливу роль у розвитку фіброзу ПЗ. Не менше значення мають ускладнення ЦД. Наприклад, діабетична автономна нейропатія зумовлює порушення ентеропанкреатичних рефлексів, а діабетична ангіопатія – фіброз і атрофію ПЗ. У певних випадках ключову роль у виникненні ЗНПЗ відіграють інфекційні чинники, які вражають екзокринний апарат ПЗ, серед яких найпоширенішими збудниками є віруси епідемічного паротиту, ентеровіруси, сальмонели та гельмінти.

Основними проявами екзокринної недостатності, на які необхідно звертати увагу, є нудота, здуття, діарея, стеаторея та втрата ваги. Проте така абдомінальна симптоматика в пацієнтів із ЦД не завжди зумовлена екзокринною недостатністю: ураження органів шлунково-кишкового тракту також можуть зумовлювати тривалий прийом метформіну, синдром надмірного бактеріального росту, автономна нейропатія кишечнику та целіакія. Як скринінгові тести, що допоможуть своєчасно запідозрити екзокринну недостатність у пацієнта, рекомендуються аналізи рівнів еластази-1, жиророзчинних вітамінів (A, D, E, K) і мікроелементів. Новітнім, але на сьогодні дороговартісним скринінговим методом є генетичний тест, який дає змогу помітити зміни в продукції сигнальних протеїнів, що беруть участь у синтезі панкреатичних ферментів.

Доповідач наголосив, що найвищий ризик розвитку ЗНПЗ спостерігається в пацієнтів із вираженими симптомами кишкової диспепсії, мальнутриції та поганим контролем глікемії, тому на таких хворих варто звертати особливу увагу.

Сучасними методами діагностики екзокринної недостатності є:

- ендоскопічний функціональний панкреатичний тест – золотий стандарт діагностики ЗНПЗ, який дає змогу оцінити секрецію ферментів і бікарбонатів ПЗ;
- визначення панкреатичної еластази-1 – цей неінвазивний тест є рутинним способом диференціації панкреатичної та позапанкреатичної мальабсорбції, який широко використовується для діагностики ЗНПЗ. Аналіз на еластазу-1 украй чутливий у разі тяжкого ступеня ЗНПЗ (досягає 100%). Однак у разі помірного та легкого перебігу чутливість дослідження зменшується та становить 86 та 65% відповідно;
- ^{13}C-тригліцеридний дихальний тест – на відміну від інших неінвазивних досліджень дає можливість оцінити не лише активність ліпази в просвіті дванадцятипалої кишки, а й ефективність замісної ферментної терапії (ЗФТ). Окрім того, він має найвищі показники специфічності та чутливості (92 та 100% відповідно), що дає змогу отримати точні результати за всіх ступенів тяжкості ЗНПЗ.

У зарубіжній практиці для підтвердження ЗНПЗ широко застосовуються секретинстимульована магнітно-резонансна холангіопанкреатографія та визначення коефіцієнту абсорбції жиру, проте ці дослідження поки що не використовуються в Україні.

При побудові стратегії лікування екзокринної недостатності в пацієнтів із ЦД насамперед потрібно орієнтуватися на клінічні прояви у хворого. При мальабсорбції нутрієнтів (кишковій диспепсії, стеатореї, мальнутриції) найкращим методом лікування є ЗФТ у вигляді адекватних доз ферментів під час кожного прийому їжі. Втрата маси тіла є ознакою білково-енергетичної недостатності, тому основним акцентом у лікуванні таких пацієнтів є збалансована дієта. Оскільки поганий контроль глікемії може бути пов'язаний із некомпенсованою ЗНПЗ, ключовими моментами в терапії при цьому стані є правильне дієтичне харчування, ЗФТ і моніторинг виконання хворими рекомендацій щодо лікування діабету.

Олег Віталійович зауважив, що дієта № 5 за Певзнером, яка раніше широко застосовувалася у хворих на ЦД, не відповідає принципам доказової медицини та не враховує можливостей сучасної фармакотерапії, тому на сьогодні вона не рекомендується до застосування в пацієнтів із ЦД. Річ у тім, що ця дієта базується на шаблонному підході та не враховує індивідуальні особливості хворого, зокрема його трофологічний статус, який часто не дає змоги досягти стабільного контролю глікемії. Ба більше, вона запроваджує необґрунтовані заборони, що не тільки погіршує нутритивний статус пацієнта, але й значно зменшує задоволення від прийому їжі, що в підсумку призводить до низького комплаєнсу пацієнта.

Сучасні рекомендації стверджують, що в основі харчування хворого має бути індивідуально адаптована збалансована дієта. Її суть полягає в тому, що допустима калорійність їжі передусім залежить від індивідуальних потреб організму в енергії та харчових речовинах. Під забороною для вживання мають бути лише ті продукти, які не належать до здорових (наприклад, смажені гострі страви) або погано переносяться пацієнтом. Такий підхід дає змогу краще контролювати нутритивний статус пацієнта та рівень глікемії, що в комплексі з ефективною фармакологічною терапією наближає харчування хворого до оптимального. Наприклад, дослідницька група під керівництвом професора D.C. Whitcomb виявила, що застосування ЗФТ протягом 6 міс у пацієнтів із ЦД й екзокринною недостатністю ПЗ забезпечує достовірне зменшення постпрандіальної глікемії та кількості глікозильованого гемоглобіну порівняно з вихідними рівнями.

ЗФТ показана в пацієнтів із хронічним панкреатитом і ЗНПЗ за наявності клінічних симптомів або лабораторних ознак мальабсорбції. Часом спостерігається безсимптомний перебіг екзокринної недостатності, особливо в пацієнтів із легким і середнім ступенями ЗНПЗ, що пов'язано з компенсаторними механізмами організму. Для виявлення захворювання рекомендується ретельна лабораторна оцінка ознак мальабсорбції (визначення рівнів еластази-1, жиророзчинних вітамінів, мікроелементів), оскільки такі хворі мають підвищений ризик розвитку нутритивних дефіцитів, зокрема жиророзчинних вітамінів, що може призводити до відповідних клінічних наслідків.

Яка оптимальна доза панкреатичних ензимів для лікування екзокринної недостатності у хворих на ЦД? Мінімальна доза ліпази, рекомендована на основний прийом їжі, становить 40 000-50 000 ОД, а на перекус призначається половина цієї дози, що може знижувати комплаєнс пацієнта за наявності препарату лише в низьких дозуваннях.

Тому в лікарській практиці дедалі більшої популярності набуває препарат Мезим® капсули, який випускається в дозі 10 000 та 25 000 ОД, що забезпечує високу зручність його використання протягом тривалого часу. З огляду на те що ЗФТ може тривати роками, саме Мезим® капсули на сьогодні є препаратом вибору в пацієнтів з екзокринною недостатністю.

Крім того, при виборі лікарського засобу для ЗФТ особливу увагу треба приділяти кислотостійкості препарату та розміру частинок, які містять у собі ферменти. Річ у тім, що маленький розмір мінітаблеток (приблизно 2×2 мм) забезпечує рівномірне перемішування їх з їжею в шлунку та їх одномоментну евакуацію з нього, водночас висока кислотостійкість запобігає розчиненню препарату в шлунку та руйнації панкреатичних ферментів під дією соляної кислоти. Технологія Eurand Minitabs, яка застосовується при створенні препарату Мезим® капсули, забезпечує однаковий розмір мінітаблеток, що дає змогу контролювати швидкість вивільнення ліпази, рівномірність перемішування ферментів з їжею та їх оптимальну активацію, а функціональна мембрана, яка покриває капсулу, допомагає максимізувати кислотостійкість препарату. Завдяки цьому мінітаблетки починають розчинятися відразу після потрапляння в лужне середовище дванадцятипалої кишки, зумовлюючи на 30% швидше вивільнення панкреатичних ферментів порівняно з іншими лікарськими засобами.

На завершення О.В. Швець підкреслив, що екзокринна недостатність ПЗ є небезпечним патологічним станом, який може розвинутися при ЦД і погіршити прогноз пацієнта. Основними аспектами в діагностиці й лікуванні ЗНПЗ є постійний клінічний та/або лабораторний моніторинг ознак мальнутриції та призначення індивідуально адаптованої дієти в комплексі із ЗФТ, що дасть змогу зменшити ризик виникнення ускладнень ЦД і досягти вищої ефективності лікування хворого.

Підготував ***Євгеній Ботаневич***

Пантопразол як ІПП вибору з точки зору фармакоекономіки та персоналізованої медицини

Інгібітори протонної помпи (ІПП) є одними з найчастіше вживаних препаратів серед усіх вікових груп, як для монотерапії, так і профілактики небажаних ускладнень із боку шлунково-кишкового тракту внаслідок прийому агресивних лікарських засобів. Часте застосування ІПП у комбінованій допоміжній терапії висуває високі вимоги щодо ефективності, безпеки, доступності цих препаратів, а також їхнього сприятливого профілю лікарських взаємодій. У цій статті представлено актуальну інформацію щодо особливостей фармакодинаміки ІПП, зокрема їхнього впливу на ефективність комбінованої антитромботичної терапії. Також подано огляд нещодавньої європейської настанови з лікування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ), де за сукупністю критеріїв ефективності, безпеки й економічної доцільності було визначено препарат вибору серед ІПП.

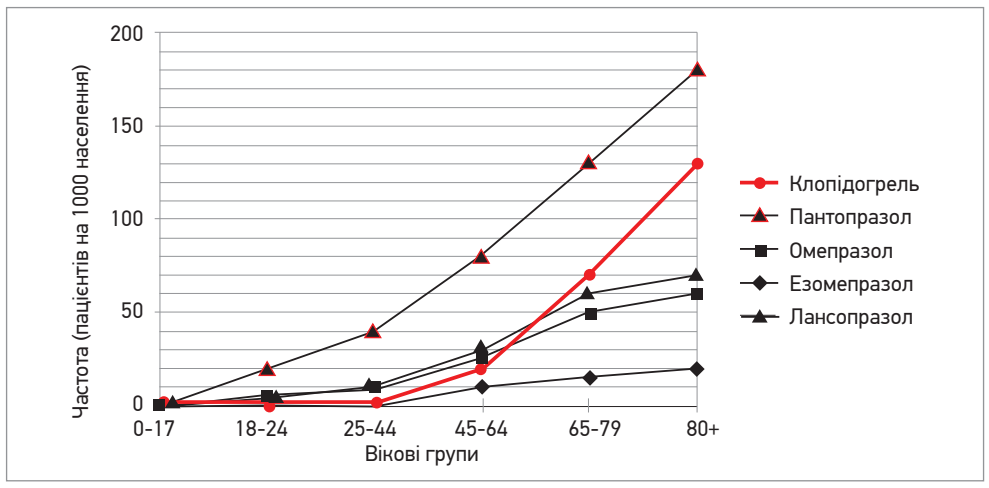


Рис. Частота використання клопідогрелю й ІПП на 1000 населення (Данія, 2018)

Комбіноване використання клопідогрелю й ІПП: данський досвід

Препарати клопідогрель, прасугрель і тикагрелор, які належать до групи інгібіторів P2Y12, є стандартом профілактики тромбозів (Schilling et al., 2020; Abraham et al., 2010). Ці засоби широко використовуються в лікуванні пацієнтів старшого віку, що мають високий ризик серцево-судинних захворювань і підвищену реактивність тромбоцитів, у тому числі з метою вторинної профілактики інсультів і гострого коронарного синдрому (Rivas Rios et al., 2018; Carreras et al., 2016; Bøtker et al., 2020). Застосування препаратів цієї групи доведено інгібує тромбоутворення в коронарних, мозкових і периферичних судинах, а також запобігає інфаркту міокарда (Abraham et al., 2010; Gower et al., 2020). Клопідогрель являє собою речовину – попередник лікарського засобу й для перетворення на активний метаболіт потребує біотрансформації за допомогою системи цитохромів P450, переважно підсімейства CYP2C19. Генетичні поліморфізми CYP2C19 можуть негативно впливати на швидкість метаболізму клопідогрелю, таким чином збільшуючи частоту несприятливих серцево-судинних наслідків (Scott et al., 2013).

Прийом клопідогрелю асоційований із підвищеним ризиком розвитку шлунково-кишкових кровотеч, як під час монотерапії, так і в комбінації з ацетилсаліциловою кислотою (Abraham et al., 2010; Pang et al., 2019). Із метою запобігання кровотечам зі шлунково-кишкового тракту клопідогрель часто призначають у комбінації з ІПП (Farhat et al., 2019). За даними Flockhart і співавт., препарати з групи ІПП є інгібіторами CYP2C19: езомепразол має сильну інгібувальну дію, тоді як пантопразол, лансопразол і омепразол – слабшу. Доведено, що ІПП можуть зменшувати перетворення клопідогрелю на активний метаболіт, таким чином знижуючи його антитромботичну активність (Wang et al., 2015). У 2009-2010 роках Управління з контролю якості продуктів харчування й лікарських засобів США (FDA) та Європейська агенція з лікарських засобів (EMA) висловили побоювання щодо одночасного використання клопідогрелю й ІПП. Клінічно значущі наслідки лікарської взаємодії цих препаратів описані в багатьох дослідженнях і метааналізах, у яких показано, що комбіноване застосування клопідогрелю й ІПП асоційоване з підвищеним ризиком несприятливих кардіоваскулярних подій, у тому числі тромбозів стента й інфарктів міокарда (Serbin et al., 2016; Bundhun et al., 2017).

У нещодавній публікації Westergaard і співавт. дослідили частоту й характер призначень ІПП та клопідогрелю в загальній популяції Данії та серед хворих на діабет. Джерелом даних щодо вживання вищезгаданих препаратів виступив данський реєстр статистики медичних продуктів. За результатами дослідження, частота вживання ІПП на 1000 населення зросла на 6,3% до 103,1; для клопідогрелю ці показники становили 41,7% та 22,1 відповідно. Порівняно із загальною популяцією частота призначення клопідогрелю серед хворих на діабет є вищою в 3,8 раза; ІПП у цих пацієнтів призначають у 2,1-2,8 раза частіше. Частота призначення комбінованої терапії цими препаратами протягом 5 років зросла в 4,7 раза.

Таблиця 1. **Уживання клопідогрелю й ІПП серед загальної популяції та серед пацієнтів із діабетом (Данія, 2018)**

	Езомепразол	Лансопразол	Омепразол	Пантопразол
Пацієнти (загальна популяція)	32 295	135 980	119 274	329 222
+ клопідогрель	2388	9570	7188	25 641
Пацієнти (діабет)	3054	17 246	14 286	39 287
+ клопідогрель	484	1952	1459	5285

Таблиця 2. **Лікарська взаємодія клопідогрелю й ІПП**

		Езомепразол	Лансопразол	Омепразол	Пантопразол
Клопідогрель	(1)				
	(2)				
	(3)				
	(4)				
Загальне число пацієнтів*		2388	9570	7188	25 641
Загальне число пацієнтів із діабетом*		484	1952	1459	5285

Примітки. Дані щодо взаємодії лікарських засобів узято з таких відкритих баз даних: (1) Interaktionsdatabasen; (2) Felleskatalogen; (3) Medscape; (4) Drugs.com (станом на 28 грудня 2020 року). Застереження, що стосуються активності CYP2C19: жовтий – взаємодія потребує ретельного нагляду; червоний – серйозна взаємодія, рекомендоване використання альтернативного препарату.
** Загальне число пацієнтів, які отримували комбінацію клопідогрелю й ІПП, у загальній популяції та серед хворих на діабет (станом на 2018 рік).*

Таблиця 3. **Поширені побічні реакції ІПП**

Побічні реакції	Езомепразол	Омепразол	Лансопразол	Пантопразол	Рабепразол
Головний біль	+	+	+		+
Біль у животі	+	+			+
Закрепи	+	+	+		+
Діарея	+	+	+		+
Метеоризм	+	+	+		+
Нудота, блювання	+	+	+		+
Доброякісні поліпи фундальних залоз	+	+	+	+	+
Запаморочення			+		+
Сухість у роті та горлі			+		
Підвищення рівнів печінкових ферментів			+		
Висипка, свербіж			+		
Утомлюваність			+		
Порушення сну			+		
Кашель					+
Фарингіт					+
Ринніт					+
ГРВІ-подібний стан					+

У таблиці 1 подана інформація щодо частоти призначення клопідогрелю й ІПП у загальній популяції та серед пацієнтів із діабетом. Можна побачити, що **пантопразол є найчастіше вживаним ІПП як для монотерапії, так і в комбінації з клопідогрелем. На рисунку продемонстровано, що пантопразол є найчастішим препаратом вибору серед ІПП для всіх вікових груп.**

У таблиці 2 представлено інформацію щодо потенційних небажаних лікарських взаємодій, які можуть виникнути при поєднаному використанні клопідогрелю та різних ІПП. Зокрема, показано різницю в застереженнях щодо взаємодії препаратів, отриманих із 4 відкритих баз даних, а також подано цифри щодо потенційної кількості пацієнтів, які могли би продемонструвати негативні наслідки комбінації клопідогрелю та відповідних ІПП. *Жодна з використаних баз даних лікарських взаємодій не відзначає поєднання клопідогрелю та пантопразолу як серйозну взаємодію, що потребує заміни препарату. Продемонстровано також, що ця комбінація є найчастішою як у загальній популяції, так і серед хворих на діабет.*

Пантопразол як препарат вибору для лікування ГЕРХ

У 2019 році в рамках Програми менеджменту ліків Медико-санітарного управління Ірландії (HSE-MMP) було випущено настанову з використання ІПП як терапії ГЕРХ (Barry et al., 2019). У цих рекомендаціях було подано огляд актуальної медичної інформації з метою визначення препарату вибору для лікування ГЕРХ. Критеріями відбору були результати клінічних випробувань лікарських засобів, міжнародні клінічні рекомендації, частота й характер побічних явищ, протипоказання та застереження щодо призначення препаратів, можливі лікарські взаємодії, а також соціальні та фармакоекономічні чинники.

За результатами дослідження метааналізів і систематичних оглядів щодо використання ІПП у терапії ГЕРХ не було виявлено значущої різниці в клінічній ефективності препаратів цієї групи за умови їх використання в еквівалентних дозах. Міжнародні клінічні рекомендації з лікування ГЕРХ (у тому числі NICE, EAES, ACG, AGAI) не виділяють жоден з ІПП як препарат вибору для терапії цього захворювання.

У таблиці 3 подано інформацію про поширені (частота виникнення >1:100 та <1:10) побічні дії препаратів групи ІПП. Можна побачити, що найбільшу кількість несприятливих ефектів спричиняє прийом рабепразолу та лансопразолу. Навпаки, пантопразол демонструє найкращий профіль безпеки стосовно виникнення поширених побічних реакцій.

Wedemeyer і співавт. (2014) у публікації стосовно фармакокінетичних профілів препаратів групи ІПП показали, що пантопразол, лансопразол і рабепразол демонструють найменшу частоту небажаних лікарських взаємодій. Причиною цього може бути як нижча афінність зазначених речовин до відповідних ізоферментів системи CYP, так і залучення додаткових елімінаційних процесів.

Препаратами з найсприятливішим фармакоекономічним профілем (найнижча ціна стандартної та мінімальної доз) згідно з настановою HSE-MMP є омепразол і пантопразол. ***Отже, враховуючи вищеперелічені клінічні та соціоекономічні чинники, препаратом вибору для лікування ГЕРХ є пантопразол (Пульцет® компанії Nobel) у стандартній дозі 40 мг на добу.***

Підготувала ***Ганна Гаврюшенко***

Гостра інфекційна діарея:
ведення пацієнтів в умовах загальної практики

Щорічно у світі реєструється близько 1,5 млрд випадків гострої діареї, яка є причиною загибелі понад 2 млн людей, причому в структурі летальності від діареї переважають діти перших 5 років життя та особи віком понад 65 років. Пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19) накладає свій відбиток на перелік патологій, що включаються фахівцями загальної практики в диференційний діагноз за наявності діареї.

Патогенетично прийнято розрізняти інвазивні та секреторні діареї. Раніше серед гострих кишкових інфекцій (ГКІ) переважали інвазивні діареї, зумовлені переважно бактеріальними збудниками, такими як *Shigella, Salmonella*, ентероінвазивні штами *Escherichia coli* та ін. В основі таких діарей лежить запальний процес стінки кишечнику з розвитком інтоксикаційного синдрому [1, 2, 4].

Зараз на перший план у всьому світі серед ГКІ виходять секреторні діареї, збудниками яких можуть бути віруси (*Rotavirus, Adenovirus, Astrovirus, Norwalk, Coronaviruses* та ін.); бактерії (*Vibrio cholerae*, ентеропатогенні, ентеротоксигенні штами *Escherichia coli* та умовно-патогенні бактерії, такі як *Staphylococcus, Citobacter, Enterobacter, Klebsiella*, *Proteus* та ін.) і найпростіші (*Lamblia intestinalis, Entamoeba spp., Blastocystis hominis, Balantidium coli, Cryptosporidium* та ін.). У патогенезі при секреторних діареях має значення активація аденілатциклазного механізму ентероцитів або дисахаридазна недостатність із подальшим підвищенням осмотичного тиску в просвіті кишечнику, що призводить до надмірного виділення води, розвитку водянистої діареї та зневоднення; ознаки ж запального процесу при цьому типі діареї в стінці кишечнику мінімальні [3, 4].

Високий рівень захворюваності та смертності, надзвичайне різноманіття етіологічних збудників гострої діареї, з одного боку, підкреслює її соціальноекономічну значущість, з іншого – значно ускладнює вибір тактики дії та підбір адекватного лікування в умовах первинної медичної практики.

Гостра діарея: який збудник найімовірніший?

На сьогодні є достатня кількість лабораторних методів дослідження для виявлення збудників кишкових інфекцій. Встановити етіологію ГКІ можна за допомогою бактеріологічних, серологічних і вірусологічних методів діагностики. У практичній медицині найбільш широко використовують бактеріологічний посів калу з метою виявлення *Shigella*, *Salmonella*, *Escherichia coli* та умовно-патогенної флори кишечнику. Для підтвердження діагнозу вірусних діарей використовуються: експрес-метод діагностики – імунохроматографічний аналіз (ІХА), електронна мікроскопія, імунно-електронна мікроскопія, імунологічні методи (ІФА) та ПЛР-діагностика [21]. Допомагають у діагностиці і такі загальноклінічні обстеження, як копроцитограма та дослідження калу на дисбактеріоз [3, 4, 20].

Для гострої діареї інфекційного генезу притаманна сезонність, причому в холодну пору року спостерігаються спалахи вірусної інфекції, а в теплу – найчастіше бактеріальної.

Для того щоб зорієнтуватися, нам може допомогти вік хворого. У процесі пошуку ймовірного етіологічного чинника гострої діареї велике значення надають віку хворого. Найчастішою причиною виникнення гострого гастроентериту в дітей є віруси: ротавірус, норовірус, саповірус (Zweigart M. et al., 2021) та бактерії патогенні (*Salmonella*, ентеропатогенні, ентеротоксигенні, ентероадгезивні штами *Echerichia coli*, *Vibrio cholerae* та ін.) та умовно-патогенні (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Staphylococcus* та ін.), причому найчастіше стаціонарного лікування потребують діти, інфіковані ротавірусом (Toczylowski K. et al., 2021). Частота клінічних піків захворюваності на ротавірусну інфекцію в дітей припадає на вік між 4 та 23 місяцями (WGO Global Guidelines, February 2012).

У дорослих та осіб старшої вікової групи переважають бактеріальні збудники гострих кишкових інфекцій – *Echerichia coli*, *Salmonella*, *Yersinia* та ін. (Guerrant R. et al., 2021).

Епідеміологія ГКІ в Україні характеризується нерівномірністю в територіальному поширенні, домінуванням в етіологічній структурі умовно-патогенних мікроорганізмів та вірусів. Значна частина ГКІ залишається етіологічно нерозшифрованою [5-7].

Згідно з результатами дослідження, яке було схвалено МОЗ України, за підсумками 2014-2017 років серед населення України було зареєстровано 434 спалахи ГКІ, з яких 43,6±2,4% були сальмонелозної етіології, 22,6±2,0% ГКІ були спричинені умовно-патогенними мікроорганізмами, 20,0±1,9% мали ротавірусну етіологію, 12,4±1,6% ГКІ були невідомої етіології, в 0,9±0,5% (або 5 спалахів) мав місце шигельоз та 0,5±0,3% (або 2 спалахи) – черевний тиф [8] (рис.).

За перше півріччя 2020 року спалахи вірусної етіології складали 28%, зокрема, 9 спалахів були зумовлені вірусами (рота-, норовірусами), 10 спалахів – сальмонелами, 5 – іншими бактеріальними збудниками, 3 – вірусами гепатиту А; при 5 спалахах збудника не встановлено. Епідемічна ситуація щодо спалахів гострих кишкових інфекційних захворювань та харчових отруєнь у І кварталі 2021 року свідчить, що в поточному році значно збільшилася питома вага спалахів, які спричинені вірусами (рота-, норо-, ентеро-, каліцівірусами), – 21 спалах (58%); 8 спалахів зумовлені сальмонелами, 4 – іншими бактеріальними збудниками, 1 – вірусами гепатиту А; при 2 спалахах збудника не встановлено (7 липня 2021 року, Державна служба України з питань безпечності харчових продуктів та захисту споживачів).

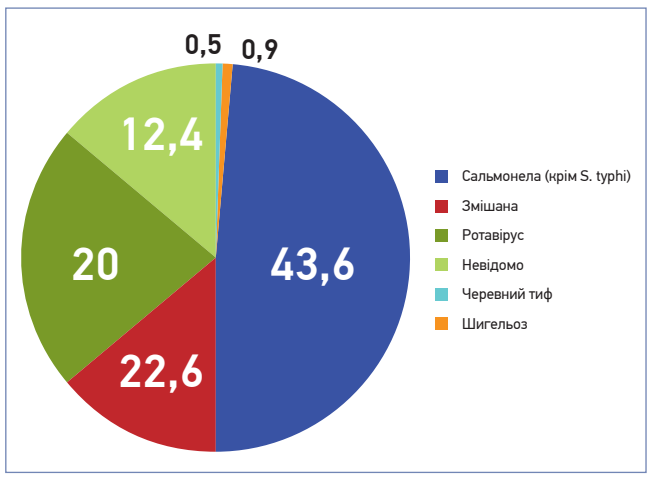


Рис. Етіологічна структура спалахів ГКІ в України у 2014-2017 роках (%)

Особливості сьогодення – наявність мікст-інфекції.

Мікрофлора кишечнику відіграє важливу роль в імунній відповіді та патогенезі шлунково-кишкової інфекції, особливо в дітей раннього віку. Практично у всіх дітей з ротавірусною інфекцією відзначаються зміни в мікрофлорі кишечнику (зниження ендогенної мікрофлори, ріст умовно-патогенної флори), що значно погіршує клінічну симптоматику та сповільнює елімінацію ротавірусів [12]. Розвиток синдрому підвищеної проникності кишечнику створює умови для ослаблення його природного захисту через втрату здатності нормальної мікробіоти кишечнику виконувати необхідні захисні функції та неможливість ефективного стримування чисельності популяції умовно-патогенних бактерій, протистояння появі патогенних мікроорганізмів і вірусів. Отже, перебіг гострої діареї завжди асоційований із ризиком виникнення мікст-інфекції з одночасною наявністю як вірусних, так і бактеріальних збудників (Kim A. et al., 2021). Все частіше в літературних джерелах є повідомлення про асоціації «вірус + вірус», «вірус + бактерія», «вірус + вірус + бактерія» та ін. [9-11]. Сучасною особливістю перебігу ротавірусної інфекції у дітей є поєднання її з іншими інфекціями за типом коінфекції та суперінфекції.

Сучасне лікування гострої діареї

Згідно з чинними міжнародними рекомендаціями для дітей віком від 0 до 5 років (ESPGHAN 2014) та більш дорослих дітей і дорослих (ВГО «Гостра діарея в дорослих і дітей» 2012), базисом лікування гострої інфекційної діареї є пероральна регідратаційна терапія. При сучасному лікуванні гострої діареї найчастіше застосовують гіпоосмолярні розчини (245 мОсм/л). Дослідження з вивчення їхньої ефективності виявили перевагу гіпоосмолярних розчинів для оральної регідратації над ізотонічними і гіперосмолярними розчинами.

При застосуванні гіпоосмолярного розчину об'єм випорожнень зменшується на 58%, тривалість діареї скорочується на 55%, знижується ризик розвитку гіпернатріємії, порівняно з терапією стандартними розчинами [14].

На думку експертів ВГО, іншими важливими факторами успіху в подоланні гострої діареї є корекція дієти, застосування пробіотиків і деяких мінералів (цинку сульфату).

Допускається призначення симптоматичних й антисекреторних препаратів (діосмектиту, рацекадотрилу, препаратів замісної терапії – мамалак, коліпрев, враховуючи вторинну лактазну недостатність). Використання лопераміду вважається недоцільним за наявності ознак інфекційного генезу діареї: домішки крові в калових масах, фебрильна температура тіла та значний абдомінальний біль (ВГО, 2012).

Антибіотик або кишковий антисептик?

Особливе ставлення в експертів ВГО до антибіотикотерапії гострої діареї: широке призначення антибіотиків вважається недоцільним і рекомендується тільки при бактеріологічно підтвердженому діагнозі холери, сальмонельозу шигельозу, кампілобактеріозу. Згідно з рекомендаціями ESPGHAN 2014, вибір протимікробного засобу залежить від місцевої поширеності 3 патогенів (*Shigella spp.*, *Campylobacter spp.* і *Salmonella enterica*) та їхньої резистентності.

Враховуючи зростання впливу умовно-патогенної мікрофлори та поширеність мікст-інфекцій в Україні, для емпіричної терапії доцільно віддавати перевагу кишковим антисептикам – препаратам, які мають антибактеріальні властивості та позбавлені системної дії, тобто впливають лише на кишкові мікроорганізми. Одним із них є ніфуроксазид.

Надзвичайно цінною властивістю ніфуроксазиду, порівняно із системними антибактеріальними препаратами, є відсутність негативного впливу на сапрофітну мікрофлору товстої кишки, його застосування не асоціюється зі зростанням грибкової мікрофлори, появою резистентних штамів патогенних збудників або розвитком перехресної стійкості мікроорганізмів до інших протимікробних засобів (Компендіум, 2021). Це дає змогу використовувати ніфуроксазид як монотерапію, а також передбачає доцільність його включення в схеми комплексної системної антибактеріальної терапії за умови генералізації патологічного процесу.

Ніфуроксазид – синтетичний протимікробний засіб широкого спектра дії, на відміну від більшості представників групи нітрофуранів, не абсорбується зі шлунково-кишкового тракту, що дає йому змогу реалізовувати протимікробну та протипаразитарну дію тільки в просвіті кишечнику.

Ніфуроксазид ефективний щодо більшості збудників кишкових інфекцій: його локальний антибактеріальний вплив пригнічує ріст грампозитивних і грамнегативних штамів *Staphylococcus, E. coli, Salmonella, Shigella, Klebsiella, Enterobacter, Vibrio cholerae, Campilobacter, Edwarsiella, Citrobacter, Yersinia*. Ніфуроксазид може виявляти як бактеріостатичну активність (за умови використання середньотерапевтичних доз), так і бактерицидну дію (в разі призначення вищого добового дозування); його фармакологічна активність клінічно проявляється вже через кілька годин після прийому (Компендіум, 2021).

Ще однією значущою перевагою ніфуроксазиду є опосередкована противірусна дія: безпосередньо на кишкові віруси препарат не діє, але він здатен контролювати кількість умовно-патогенної флори та запобігати розвитку патогенної мікрофлори, уникаючи тим самим бактеріальної суперінфекції на тлі вірусного ураження шлунково-кишкового тракту (Компендіум, 2021). Згідно з дослідженнями [22], застосування ніфуроксазиду в комплексній терапії ГКІ поєднаної вірусно-бактеріальної етіології сприяє скороченню тривалості основних клінічних проявів захворювання, перешкоджає зростанню умовно-патогенних мікроорганізмів, а також забезпечує ерадикацію бактеріальних патогенів у більшості випадків. Важливо, що іншим був стан біоценозу у групі дітей, які отримували ніфуроксазид. Зокрема, надмірне зростання умовно-патогенної флори тут зустрічалося в 5 разів рідше, ніж у групі порівняння.

Завдяки зазначеним особливостям ніфуроксазид вважають препаратом першої лінії для лікування легких і середньотяжких форм гострої бактеріальної діареї (наказ МОЗ України від 09.07.2004 № 354) та призначають емпірично вже на першій зустрічі з хворим.

Ніфуроксазид Ріхтер — аргументований вибір

На вітчизняному фармацевтичному ринку представлено ніфуроксазид виробництва компанії «Гедеон Ріхтер», який протягом багатьох років використовується лікарями загальної практики й інфекціоністами для лікування гострої діареї бактеріального походження. Широкий спектр антибактеріальної дії, відсутність впливу на представників облігатної та сапрофітної мікрофлори кишечнику, локальний характер протимікробного впливу, високий профіль безпеки є вагомими аргументами на користь призначення препарату. У разі кишкових інфекцій вірусного генезу Ніфуроксазид Ріхтер запобігає розвитку бактеріальної суперінфекції, не спричиняючи появи резистентних штамів бактерій.

Ефективність препарату Ніфуроксазид Ріхтер у терапії гострої інфекційної діареї підтверджено в клінічних випробуваннях. У рандомізованому клінічному дослідженні P. Bouree та співавт. (1989) за участю дорослих було доведено високу результативність ніфуроксазиду в лікуванні гострої діареї. Автори вважають, що призначати ніфуроксазид потрібно відразу за появи клінічних ознак захворювання, не чекаючи на результати бактеріологічного дослідження калу. Порівнявши ефективність ніфуроксазиду, триметоприму/ сульфаметоксазолу та пробіотика, S. Bulbuiovic-Telalbasic і співавт. (1991) підтвердили швидку нормалізацію частоти випорожнень у хворих на шигельоз і харчову токсикоінфекцію саме при використанні ніфуроксазиду. Ю.А. Сухов (2001) наводить переконливі дані на користь призначення ніфуроксазиду пацієнтам із шигельозом через скорочення терміну лікування та зниження ризику небажаного перебігу. B. Begovic і співавт. (2016), спираючись на результати відкритого клінічного дослідження (n=169), представляють докази переваги ніфуроксазиду в лікуванні гострої діареї порівняно з пробіотиком, який містив лактобактерії.

Ніфуроксазид Ріхтер має дві форми випуску, що дає змогу призначати його пацієнтам різного віку: таблетки рекомендують дітям від 6 років і дорослим, а суспензію використовують у дітей від 2 років. Звичайне дозування ніфуроксазиду особам віком понад 15 років передбачає прийом 200 мг 4 рази на добу, тобто середня терапевтична доза препарату становить 800 мг. Тривалість прийому не має перевищувати 7 діб. У педіатричній практиці Ніфуроксазид Ріхтер призначають по 5 мл суспензії 3 рази на добу.

Отже, зважаючи на широкий спектр локальної антибактеріальної дії, відсутність впливу на нормальну кишкову флору та високий профіль безпеки, Ніфуроксазид Ріхтер можна вважати оптимальним препаратом для використання в умовах загальної практики з метою проведення емпіричної терапії гострої діареї інфекційного генезу, неуточненого походження та мікст-інфекцій. Основи фармакотерапії гострої інфекційної діареї залишаються незмінними: Ніфуроксазид Ріхтер може бути безпечно призначений дітям від 2 років, дорослим і літнім пацієнтам.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала ***Тетяна Можина***

Рецензентка – **Ірина Іванівна Незгода, завідувачка кафедри дитячих інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, доктор медичних наук, професор**.

НІФУРОКСАЗИД РІХТЕР

Nifuroxazide

ПОКАЗАНИЙ ПРИ ГОСТРІЙ ДІАРЕЇ ІНФЕКЦІЙНОГО ГЕНЕЗУ

- **Широкий спектр антибактеріальної дії**
- **Швидкий ефект — з перших годин застосування**
- **Виключно місцева дія в кишечнику**
- **Не порушує рівноваги нормальної мікрофлори у кишечнику**
- **При кишкових інфекціях вірусного генезу запобігає розвитку бактеріальної суперінфекції**

Коротка інструкція для медичного застосування препарату

Склад. 1 таблетка містить ніфуроксазиду 100 мг; 5 мл суспензії містять 220 мг ніфуроксазиду (220 мг/5 мл). **Фармакотерапевтична група.** Протимікробні засоби, що застосовуються для лікування кишкових інфекцій. Код АТХ A07A X03. **Показання.** Гостра діарея інфекційної етіології. **Протипоказання.** Гіперчутливість до ніфуроксазиду та до інших похідних нітрофурану або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. **Спосіб застосування та дози**. Максимальна добова доза — 800 мг. Таблетки: приймати внутрішньо, цілими, запиваючи достатньою кількістю води, незалежно від вживання їжі. Дорослі та діти віком від 15 років: по 200 мг (2 таблетки по 100 мг) 4 рази на добу. Діти віком від 6 років: по 200 мг (2 таблетки по 100 мг) 3–4 рази на добу. Суспензія: приймати внутрішньо, незалежно від прийому їжі. Діти віком від 2 років: по 5 мл суспензії 3 рази на добу. Дорослі: по 5 мл суспензії 4 рази на добу. Перед застосуванням суспензію слід ретельно збовтувати до отримання гомогенної суспензії. Відміряну дозу суспензії можна запити водою. Тривалість лікування — не більше 7 днів. **Побічні реакції.** З боку системи крові та лімфатичної системи: описаний один випадок гранулоцитопенії. З боку імунної системи: алергічні реакції, включаючи анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк, кропив'янку та шкірний свербіж. З боку шлунково-кишкового тракту: індивідуальні випадки гіперчутливості до ніфуроксазиду проявляються болем у животі, нудотою, блюванням і загостренням діареї. У разі появи таких симптомів незначної інтенсивності немає необхідності у застосуванні спеціальної терапії або у припиненні застосування ніфуроксазиду, оскільки симптоми швидко затухають. Якщо загострення виражене, слід припинити прийом ніфуроксазиду. У подальшому хворому необхідно уникати прийому ніфуроксазиду та інших похідних нітрофурану. З боку шкіри та підшкірної сполучної тканини: рідко з'являються шкірні реакції у вигляді шкірного висипання, свербежу. Повідомляли про один випадок пустульозу в людини літнього віку і один випадок вузликового свербчаку при наявності контактної алергії до ніфуроксазиду. **Умови відпуску.** За рецептом. Інструкцію затверджено: РП № UA/9060/01/01, Наказ МОЗ України № 2004 від 02.10.2019. Зміни внесено: Наказ МОЗ України №60 від 16.01.2021; РП № UA/9060/02/01, Наказ МОЗ України № 2759 від 30.11.2020.

ID: KEDP/DADXEU від 02.11.2020 р.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Застосовується за призначенням лікаря. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією.

Представництво «Ріхтер Гедеон Нрт.» в Україні:
01054, м. Київ, вул. Тургенєвська, 17-Б.
Тел.: (044) 389-39-50 (-51), факс: (044) 389-39-52.
E-mail: ukraine@richter.kiev.ua | www.richter.com.ua

GEDEON RICHTER

Мезим®, а відтепер ще і *в капсулах*![1]

Ціну знижено!*

Міні-таблетки[1]

Мезим® капсули 10000/25000

Діюча речовина: порошок із підшлункових залоз

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

[1] Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Мезим® капсули 10000 / Мезим® капсули 25000, наказ МОЗ України №527 від 25/02/2020, ПР № UA/6763/01/01 та № UA/6763/01/02.

* знижено ціни на Мезим® капсули 10000 і Мезим® капсули 25000 для дистрибюторів. Більше інформації - запитуйте у представників компанії «Берлін Хемі/ А. Менаріні Україна ГмбХ».

Виробник: Берлін Хемі АГ, Глінікер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина.
Адреса Представництва «Берлін Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ» в Україні – м.Київ, вул. Березняківська, 29.
Тел.: +38 (044) 494-33-88, факс: +38 (044) 494-33-89
UA_MEZ_25_2020_V1-print затв. 26/11/2020.

BERLIN-CHEMIE MENARINI