



©

Здоров'я нації — добробут держави

ISSN 2412-4451

Здоров'я України[®]

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

№ 17 (534) 2022 р.
Передплатний індекс 35272

Health-ua.com[®]
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



Доктор медичних наук
Олена Сімонова



Доктор медичних наук, професор
Ірина Князькова



Професор
Колін Хілл



Поліпи фундальних залоз шлунка:
чинники ризику, особливості
діагностики, спостереження

Значущість протеїнурії
для сімейного лікаря

Мікробіом як мішень
для впливу



Читайте в рубриці **Гастроентерологія**
на сторінці **28**

Читайте на сторінці **16**



Читайте в рубриці **Гастроентерологія**
на сторінці **37**

Сіофор[®]

МЕТФОРМІНУ ГІДРОХЛОРИД

МЕТФОРМІН — ПЕРЕВАЖНИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПОЧАТКОВОЇ ТЕРАПІЇ ЦД 2 ТИПУ^{1,2}

Зменшує продукцію глюкози печінкою³

Сповільнює всмоктування глюкози
в кишечнику³

Покращує утилізацію глюкози
тканинами³

Понижує рівень загального
холестерину, ХС ЛПНЩ
та тригліцеридів³

Покращує активність
усіх відомих
транспортерів глюкози³



Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить метформіну гідрохлориду 500 мг або 850 мг або 1000 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм. Антидіабетичні препарати. Гіпоглікемізуючі препарати за винятком інсулінів. Бігуаніди. Метформін. Код АТХ A10B A02.

Механізм дії. Для метформіну зумовлена трьома механізмами:

1) зменшення продукування глюкози у печінці за рахунок пригнічення глюконеогенезу та глікогенолізу;
2) підвищення чутливості м'язів до інсуліну, покращання захоплення глюкози периферичними тканинами та її утилізації;

3) уповільнення всмоктування глюкози в кишечнику.

Метформін стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену за рахунок впливу на глікогенсинтетазу. Метформін покращує функціональну активність усіх відомих на даний час видів транспортерів глюкози (GLUT).

Метформін належить до групи бігуанідів, що володіють антигіперліпемічною активністю та сприяють зниженню рівня глюкози у крові як натще, так і після вживання їжі. Препарат не стимулює продукування інсуліну, тому не спричиняє гіпоглікемію.

Метформін чинить сприятливу дію на обмін жирів, а саме – його застосування у терапевтичних дозах знижує рівень загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності та тригліцеридів.

Показання для Сіофору[®] 500 та 850: Лікування цукрового діабету II типу у дорослих та дітей віком старше 10 років, особливо при наявності надлишкової маси тіла, при неефективності дієтотерапії та фізичного навантаження.

Для дітей віком старше 10 років Сіофор[®] 500 можна застосовувати у якості монотерапії або у комбінації з інсуліном.

Показання для Сіофору[®] 1000. Цукровий діабет II типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у пацієнтів з надлишковою масою тіла;

- як монотерапія або комбінована терапія сумісно з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами, або сумісно з інсуліном для лікування дорослих.

- як монотерапія або комбінована терапія з інсуліном для лікування дітей віком від 10 років та підлітків.

Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом II типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії.

Спосіб застосування та дози: Дорослі з нормальною функцією нирок (ШКФ > 90 мл/хв). **Монотерапія та комбінація з іншими пероральними протидіабетичними засобами:** Початкова доза становить 1 таблетку вкриту плівковою оболонкою 500мг або 850 мг метформіну гідрохлориду 2-3 рази на добу, яку слід приймати під час або після їди. Через 10-15 діб дозу слід відкоригувати залежно від показників рівня цукру крові. Поступове підвищення дози позитивно впливає на переносимість препарату травним трактом. Пацієнтам, які застосовують високі дози метформіну гідрохлориду (2 або 3 г на добу) можливо замінити застосування 2 таблеток, вкритих плівковою оболонкою по 500мг метформіну гідрохлориду на 1 таблетку, вкриту плівковою оболонкою Сіофор[®] 1000. Максимальна рекомендована доза метформіну гідрохлориду становить 3г, розподілена на 3 прийоми. **Комбінація з інсуліном:** Для досягнення кращого контролю рівня глюкози у крові метформін та інсулін можна застосовувати у вигляді комбінованої терапії. Зазвичай початкова доза становить 500мг або 850 мг метформіну гідрохлориду 2-3 рази на добу, у той час як дозу інсуліну слід підбирати відповідно до результатів вимірювання рівня глюкози у крові. **Діти:** Монотерапія або комбінована терапія сумісно з інсуліном. Препарат Сіофор[®] можна застосовувати дітям віком від 10 років. Звичайна початкова добова доза становить 500мг або 850мг метформіну гідрохлориду 1 раз на добу під час або після їди. Через 10-15 діб дозу слід відкоригувати на основі даних про вміст глюкози в крові. Поступове підвищення дози покращує переносимість препарату з боку травного тракту. Максимальна рекомендована доза метформіну гідрохлориду становить 2г на добу, розподілена на 2-3 прийоми.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини. Будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (лактацидоз, діабетичний кетоацидоз), діабетична прекома. Ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв). Гострі стани, здатні негативно вплинути на функцію нирок, наприклад, дегідратація, тяжке інфекційне захворювання, шок. Гострі або хронічні захворювання, здатні спричинити гіпокісію тканин, наприклад, декомпенсована серцева недостатність, дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок. Печінкова недостатність, гостра алкогольна інтоксикація, алкоголізм.

Побічні реакції. Порушення з боку травного тракту. Дуже часто: нудота, блювання, діарея, біль у животі, втрата апетиту. Ці явища найчастіше виникають на початку лікування та у більшості випадків минають самовільно. З метою їх профілактики дозу метформіну слід розподіляти на 2-3 прийоми і застосовувати під час або після їди. Повільне збільшення дози покращує переносимість препарату з боку травного тракту.

Виробник. Сіофор[®] 1000 - Берлін-Хемі АГ/Менаріні-Фон Хейден ГмбХ. Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Глінікер Берг 125, 12489 Берлін, Німеччина/Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

Виробник. Сіофор[®] 500 та Сіофор[®] 850 - Берлін-Хемі АГ. Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Глінікер Берг 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування (повний перелік побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування) препаратів СІОФОР[®] 500 та СІОФОР[®] 850, затверджених наказом МОЗ України №2280 від 07.10.2020, зі змінами, затвердженими наказом МОЗ України №673 від 22.04.2022, СІОФОР[®] 1000, затверджених наказом МОЗ України №2779 від 02.12.2020.

Р.П. №UA/3734/01/03, Р.П. №UA/3734/01/02, Р.П. №UA/3734/01/01.

1. Адаптовано з: Metformin: clinical use in type 2 diabetes, Elizabeth Sanchez-Rangel & Silvio E. Inzucchi, Diabetologia (2017) 60:1586–1593.

2. Адаптовано з: American Diabetes Association, Standards of Medical Care in Diabetes 2021, Diabetes Care 2021, 44 (Suppl. 1), S111–S124.

3. Інструкція для медичного застосування препаратів СІОФОР[®] 500, СІОФОР[®] 850, СІОФОР[®] 1000.

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

UA_Sio_06_2022_V1_Print. Затверджено до друку: 10.08.2022.

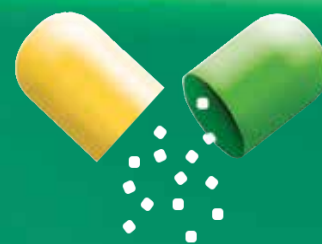
Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»

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



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Мезим[®], відтепер ще і *в капсулах!*¹



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 інструкцією¹ для медичного застосування Мезим капсули 10000/25000 від 25/02/2020 РП № UA/6763/01/01 та № UA/6763/01/02 (особливо розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). **Діюча речовина.** порошок з підшлункових залоз (свиней); МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 10000: 1 капсула тверда містить порошок з підшлункових залоз (свиней) 153,5 (98,3-178,6) мг, що має мінімальну ліполітичну активність 10000 ОД ЄФ (одиниці Європейської фармакопії), мінімальну аміполітичну активність 9000 ОД ЄФ, мінімальну протеолітичну активність 500 ОД ЄФ; МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 25000: 1 капсула тверда містить порошок з підшлункових залоз (свиней) 356,1 (245,6-446,6) мг, що має мінімальну ліполітичну активність 25000 ОД ЄФ, мінімальну аміполітичну 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, м'яса 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 та інші.

¹ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Мезим[®] капсули 10000 / Мезим[®] капсули 25000, наказ МОЗ України №527 від 25/02/2020, РП № UA/6763/01/01 та № UA/6763/01/02.

UA-Mez-13-2022-V1_visual затв. 23/12/2022

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



BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Спільний симпозиум AGA-PancreasFest з екзокринної недостатності підшлункової залози

У пацієнтів із патологією підшлункової залози (ПЗ) часто розвивається екзокринна недостатність ПЗ (ЕНПЗ), яка може обтяжувати перебіг захворювання. Однак серед хворих спостерігається значна мінливість симптомів, наслідків, механізмів компенсації та клінічної динаміки ЕНПЗ. Проблема ускладнюється поганим розумінням та/або недотриманням опублікованих рекомендацій щодо лікування. Крім того, відсутні методи індивідуальної цілісної оцінки потреб у харчуванні, а вибір дози і часу прийому ферментного препарату залишаються неоптимальними. Разом ці проблеми можуть призвести до погіршення забезпечення нутрієнтами, зниження якості життя, а в деяких випадках і до підвищення показників смерті. Щоб знайти відповіді на ці запитання, за спільної підтримки Американської гастроентерологічної асоціації (AGA) та PancreasFest, був проведений віртуальний симпозиум із міжнародною онлайн-участю, в якому взяли участь лікарі, науковці, дієтологи та інші ключові лідери громадської думки. Цей захід дозволив виявити чимало прогалин і бар'єрів та намітити шляхи їхнього вирішення. Зі стислим оглядом представлених даних ми пропонуємо ознайомитися нашим читачам.

Екзокринний відділ ПЗ відіграє важливу роль у травленні та засвоєнні поживних речовин. Прогресуюча втрата зовнішньосекреторної функції ПЗ може призвести до різних видів недостатності як макроелементів (наприклад, білків, основних жирів), так і мікроелементів (особливо жиророзчинних вітамінів), що здатне спричинити тривожні ознаки та симптоми порушення травлення, як-от здуття живота, стеаторея. Крім того, це може вплинути на інші короткострокові та довгострокові фактори, що сприяють погіршенню здоров'я та зниженню якості життя. Наприклад, змінений метаболізм кальцію призводить до остеопенії та переломів кісток, погано контрольований діабет або саркопенія – до слабкості й зниження виживаності від супутніх захворювань.

Синдром ЕНПЗ

ЕНПЗ – це синдром, який складно точно визначити, діагностувати та належно лікувати в окремих пацієнтів, особливо в хворих із залишковою функцією ПЗ або після її резекції. Серед багатьох проблем, пов'язаних із визначенням ЕНПЗ як синдрому, є існування багатьох неспецифічних ознак і симптомів, що мають зв'язок з ЕНПЗ. Окрім того, існує низка захворювань і розладів, пов'язаних з ЕНПЗ, але тяжкість основного захворювання, необхідного для виникнення цього синдрому, дуже варіабельна й може бути пом'якшена різними компенсаторними механізмами шлунка та кишечника. З метою діагностики ЕНПЗ можуть застосовуватися прямі (кількісне визначення стимульованої секреції ферментів і бікарбонатів) і непрямі тести (¹³C-тригліцеридний дихальний тест), котрі мають свої переваги та недоліки.

Методи кількісного визначення стимульованої секреції ферментів і бікарбонатів характеризуються високою точністю, але є інвазивними, складними у виконанні та економічно затратними. Утім, сьогодні відсутні загальноприйняті референтні значення отриманих результатів, тому оцінка функції ПЗ є досить приблизною.

Оскільки розвиток ЕНПЗ свідчить про зниження вироблення ферментів ПЗ нижче за критичний поріг, лікування передбачає застосування замісної терапії ферментами (ЗТФ) ПЗ у кількостях, необхідних для відновлення травлення та засвоєння поживних речовин до прийнятної діапазону.

Харчування також є загальним терміном, що охоплює засвоєння та використання всіх метаболічних і фізіологічних потреб живих організмів у різноманітних умовах. З огляду на цей цілісніший погляд поріг для ЕНПЗ слід визначати з урахуванням:

- 1 харчових потреб пацієнта, в т. ч. віку, супутніх захворювань та хронічних запальних / катаболічних станів;
- 2 споживання їжі, враховуючи доступність їжі, культуру, спеціалізовані дієти, поживну цінність обраних продуктів;
- 3 залишкової екзокринної функції ПЗ (ЕФПЗ) (обговорюється нижче);
- 4 абсорбційної здатності кишечника під впливом нормальної або післяопераційної анатомії, функції слизової оболонки, моторики, запалення, мікробіому та фізіологічної адаптації.

Оновлене визначення ЕНПЗ необхідне для розгляду як стану функції ПЗ, так і позапанкреатичних факторів. Окрім того, поріг для діагностики ЕНПЗ потребує глобальної оцінки пацієнта.

Зв'язок між функцією ПЗ та ЕНПЗ

Сьогодні визнано, що ПЗ має великий екзокринний резерв і що ЕНПЗ виникає лише тоді, коли залишкова секреція ПЗ становить <10% від норми. Ця теза підтверджується результатами часто цитованого дослідження 1973 року, яке продемонструвало, що для

збільшення виділення фекального жиру екскреція панкреатичної ліпази має становити <10%. Однак результати інших досліджень продемонстрували значно більшу варіабельність цього показника, що ставить під сумнів цю тезу.

Поріг для розвитку ЕНПЗ визначається не лише екзокринною секреторною здатністю ПЗ, а й потребами пацієнта в харчуванні, дієтичними уподобаннями, режимом харчування, станом та функцією кишечника й іншими супутніми захворюваннями. Отже, існують неекзокринні фактори ПЗ, які можуть підтримувати травлення та всмоктування, також вони мають вирішальне значення для визначення та контролю ЕНПЗ.

У контексті синдрому ЕНПЗ клініцисти спочатку хочуть знати, як передбачити, виявити, оцінити та діагностувати ЕНПЗ у своїх пацієнтів. Окрім того, вони хочуть розуміти, як призначати ЗТФ, коли вона показана, як правильно дозувати препарат і контролювати терапію, а також їм слід знати додаткові стратегії для покращення харчування за допомогою дієти та різних добавок і те, як відстежувати стан харчування, загальний стан здоров'я із часом, а також те, коли потрібна ад'ювантна терапія. Цими знаннями необхідно ділитися та координувати їх з іншими фахівцями, включаючи дієтологів та спеціалістів, як-от гастроентерологи, ендокринологи та хірурги.

Дефіцит нутрієнтів, порушення травлення та всмоктування, пов'язані з ЕНПЗ

ЕНПЗ зазвичай підозрюють у контексті діагностованої патології ПЗ та специфічного дефіциту макро- чи мікронутрієнтів або тривожних клінічних симптомів абдомінального болю, здуття живота, метеоризму, діареї, стеатореї чи ненавмисної втрати маси тіла. Травні ферменти ПЗ відіграють важливу роль на одному з етапів шляху засвоєння їжі.

Дефіцит харчування при захворюваннях ПЗ, як-от хронічний панкреатит, зазвичай складається з комбінації зниженого споживання їжі, порушення травлення і засвоєння, що поєднується з гострим й хронічним запаленням, призводить як до зміни складу тіла (співвідношення жиру, м'язової маси), так і до зниження біологічних функцій.

Порушення травлення означає недостатнє або неповне розщеплення поживних речовин у шлунково-кишковому тракті (часто це відбувається через відсутність специфічних травних ферментів у різних відділах шлунково-кишкового тракту). Нестача травних ферментів ПЗ компенсується ферментами з ротової порожнини до товстої кишки, які перетравлюють вуглеводи, білки та деякі жири, за винятком перетравлення специфічних жирів, для яких потрібні саме травні ферменти ПЗ. Захворювання порожнини рота, шлунка, кишечника (непереносимість лактози, дефіцит сахарози-ізомальтази) та різні хірургічні втручання також можуть сприяти порушенню травлення.

Порушення всмоктування описує недостатній або порушений транспорт поживних речовин із просвіту кишечника до організму. Деякі поживні речовини поглинаються в певних відділах травного тракту, тому регіональні кишкові захворювання, як-от целиакія, хвороба Крона, різні ентеропатії або хірургічне видалення чи шунтування, спричиняють вибіркового або специфічний дефіцит. Генетичні особливості можуть сприяти порушенням травлення та мальабсорбції. Порушення моторики, токсини, надмірне підвищення кількості бактерій у тонкій кишці та інші розлади також можуть впливати на засвоєння поживних речовин.

Повна оцінка ЕРІ полягає не лише в діагностиці зовнішньосекреторного дефіциту ПЗ, а й у ретельному

розгляді всіх факторів і станів шлунково-кишкового тракту, які можуть сприяти дефіциту харчування в пацієнта. Ці міркування необхідно враховувати в планах лікування та моніторингу ЕНПЗ.

Перетравлення поживних речовин панкреатичними ферментами

ПЗ експресує та виділяє широкий спектр травних ферментів, спрямованих на численні компоненти білків, вуглеводів, жирів, фосфоліпідів і нуклеїнових кислот. Інші частини травної системи також продукують травні ферменти, які можуть значною мірою компенсувати втрату секреторної функції ПЗ. Виняток – перетравлення жиру, де важливу роль відіграє ПЗ. Клінічно значущі проблеми травлення та всмоктування жиру є особливо важливими при муковісцидозі, тому більшість визначних клінічних досліджень було проведено саме на цих пацієнтах.

Диференційна діагностика ЕНПЗ

Через труднощі в діагностиці ЕНПЗ та її загальних хронічних симптомів, як-от біль у животі, здуття живота та діарея, існує низка станів, які можуть імітувати ЕНПЗ, бути наявними одночасно з нею та/або впливати на відповідь на ФЗТ. Ці захворювання та стани включають целиакію, надмірний бактеріальний ріст тонкої кишки, дефіцит дисахаридази, запальні захворювання кишечника, жовчнокислу діарею, лямбліоз, цукровий діабет (особливо тривалий ЦД 1 типу), функціональні стани, як-от синдром подразненого кишечника тощо.

Ці клінічні ознаки слід враховувати під час встановлення діагнозу ЕНПЗ, коригування дози ФЗТ і оцінки її ефективності. Перш ніж вважати ФЗТ неефективною, важливо забезпечити адекватне дозування ферментного препарату.

Целиакія

Целиакія може як імітувати ЕНПЗ, так і бути причиною її розвитку. Свіжий метааналіз 460 пацієнтів із нещодавно діагностованою целиакією продемонстрував, що загальна поширеність ЕНПЗ при встановленні діагнозу становила 26,2%. Коли хворих лікували безглютеновою дієтою (БГД), загальна поширеність ЕНПЗ знизилася загалом до 8%. Пацієнти з нещодавно діагностованою целиакією, які отримували БГД, мали значно менше шансів мати ЕНПЗ порівняно з тими, хто її не отримував (p=0,031). В іншому спостережному дослідженні 30% хворих із целиакією скаржилися на постійні симптоми діареї. В осіб, що отримували лікування ЕНПЗ за допомогою ЗТФ, а також лікування целиакії, з часом могло спостерігатися покращення перебігу ЕНПЗ із відповідним підвищенням рівня фекальної еластази.

Надлишковий бактеріальний ріст у тонкій кишці (НБРТК)

НБРТК може проявлятися здуттям живота, діареєю, болем/дискомфортом у животі та стеатореєю і у тяжких випадках нагадувати ЕНПЗ. Невеликі дослідження за участю пацієнтів із хронічним панкреатитом та ЕНПЗ продемонстрували приблизну поширеність НБРТК у цій популяції на рівні 15%. У подальшому метааналізі 13 досліджень (518 пацієнтів із хронічним панкреатитом, які пройшли тестування на НБРТК) загальна поширеність НБРТК становила 38,6%, при цьому ймовірність НБРТК суттєво зростала за наявності ЕНПЗ (відносний ризик 2,5), що підтверджує НБРТК як причину, так і наслідок порушення травлення.

Продовження на стор. 6.

Олтар®

Глімепірид

**Подвійна дія
для надійного
контролю глікемії¹**



UA_Olt_01_2022_V1_Print.
Затверджено до друку: 16.06.2022.

ОЛТАР® 2 мг / ОЛТАР® 3 мг² / ОЛТАР® 4 мг / ОЛТАР® 6 мг³

Склад: діюча речовина: 1 таблетка містить глімепіриду 2 мг, або 3 мг, або 4 мг, або 6 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Гіпоглікемічні лікарські засоби, за винятком інсулінів. Сульфонаміди, похідні сечовини. Код АТХ A10B B12. **Показання.** Цукровий діабет II типу, якщо тільки дієти, фізичних навантажень і зниження маси тіла недостатньо. Олтар показаний дорослим пацієнтам. **Протипоказання.** Гіперчутливість до глімепіриду, до будь-якої з допоміжних речовин або інших похідних сульфонілсечовини чи сульфонамідів. Інсулінозалежний діабет. Діабетична кома. Діабетичний кетоацидоз. Тяжкі порушення функції нирок або печінки. У разі тяжких порушень функції нирок або печінки необхідне переведення на інсулін. **Спосіб застосування та дози.** Олтар слід застосовувати безпосередньо перед або під час вживання їжі. Початкова доза глімепіриду становить 1 мг на добу. При досягненні належного контролю цю дозу слід застосовувати для підтримуючої терапії. Для різних режимів дозування існують таблетки з відповідною силою дії. Якщо глікемічний контроль є недостатнім, дозування необхідно поступово збільшувати, базуючись на даних цього контролю, з інтервалом приблизно 1–2 тижні між кожним етапом, до 2, 3 або 4 мг глімепіриду на добу. Дозування більше 4 мг глімепіриду на добу дає кращі результати лише у виняткових випадках. Максимальна рекомендована добова доза глімепіриду становить 6 мг. У пацієнтів з недостатнім контролем максимальною добою дозою метформіну можна розпочати супутню терапію глімепіридом. При збереженні дозування метформіну терапія глімепіридом починається з низької дози, яку далі слід збільшувати аж до максимальної добової дози залежно від бажаного рівня метаболічного контролю. Комбіновану терапію слід розпочинати під ретельним медичним наглядом. У хворих із недостатнім контролем максимальною добою дозою глімепіриду у разі необхідності може бути розпочата супутня терапія інсуліном. При збереженні дози глімепіриду лікування інсуліном розпочинати з низької дози, яку слід збільшувати залежно від бажаного рівня метаболічного контролю. Комбіновану терапію слід розпочинати під ретельним медичним наглядом. Зазвичай достатньо одноразової добової дози глімепіриду. Рекомендується приймати цю дозу безпосередньо перед або під час ситного сніданку або, якщо його немає, безпосередньо перед або під час першого основного прийому їжі. Якщо прийом дози був пропущений, не слід коригувати стан за допомогою збільшення наступної дози. Таблетки слід ковтати цілими та запивати рідиною. Якщо у пацієнта виникають гіпоглікемічні реакції на добову дозу 1 мг глімепіриду, це вказує на те, що їх можна контролювати за допомогою однієї дієти. **Побічні реакції.** Гіпоглікемія, нудота, блювання, діарея, здуття живота, дискомфорт у животі, болі у животі. **Вагітність:** Якщо пацієнтка, яка приймає глімепірид, планує завагітніти або вагітність уже діагностована, слід якнайшвидше розпочати інсулінотерапію. Глімепірид не слід застосовувати протягом усієї вагітності. **Діти:** наявних даних стосовно безпеки та ефективності глімепіриду у дітей недостатньо, тому таке застосування не рекомендується. Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник: А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** В'я Кампо ді Піле, 67100 Л'Аква (АК), Італія.

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

За детальною інформацією (повний перелік побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування) звертайтеся до інструкцій для медичного застосування препаратів Олтар 2-3 № 424 від 12.04.17 зі змінами згідно Наказу МОЗ України №318 від 17.02.2022 та Олтар 4-6 № 7 від 02.01.19, затверджених МОЗ України Р. П. № UA/6108/01/02, № UA/6108/01/03, № UA/6108/01/04, № UA/6108/01/05.

1. Svacina S. Глімепірид – больше чем препарат сульфонилмочевины // Международный эндокринологический журнал. – 2011. – № 5 (37). – С. 32-33.

2. Адаптовано з Інструкції для медичного застосування препаратів ОЛТАР® 2 МГ/ОЛТАР® 3 МГ.

3. Адаптовано з Інструкції для медичного застосування препаратів ОЛТАР® 4 МГ/ОЛТАР® 6 МГ.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Глюкокринологія сучасних похідних сульфонілсечовини: фокус на гліметірид

Цукровий діабет (ЦД) є однією з основних проблем охорони здоров'я і тягарем для суспільства, що уражає ≈285 млн людей у всьому світі. За прогнозами, його поширеність подвоїться до 2030 року [1]. ЦД загрожує фатальними ускладненнями з боку серцево-судинної системи, нирок, може призводити до розвитку виснажливої нейропатії, порушень периферичного кровообігу, які спричиняють втрату кінцівок, а також до ретинопатії та втрати зору. Всі ці наслідки пов'язані з погано контрольованим рівнем глюкози. Натомість ретельно підібрана цукрознижувальна терапія та корекція способу життя здатні забезпечити тривалий глікемічний контроль і запобігти ускладненням або принаймні відтермінувати їх, як це показали в 1990-ті роки проспективне дослідження діабету Об'єднаного Королівства (UKPDS) та дослідження контролю діабету і його ускладнень (Diabetes Control and Complications Trial) [2, 3].

Цілі фармакологічної терапії при діабеті – досягти глікемічного контролю, уникаючи гіпоглікемії та збільшення маси тіла, щоб стримати розвиток майбутніх мікро- і макроваскулярних ускладнень [4].

Наразі клініцисти мають широкий вибір лікарських засобів, які знижують рівень глюкози в крові різними механізмами. При виборі терапії ЦД слід урахувати такі характеристики пероральних цукрознижувальних препаратів, як ефективність, безпека, переносимість та вартість. Похідні сульфонілсечовини стали одним із ключових класів пероральної терапії ЦД 2 типу завдяки вдалому співвідношенню ефективності та вартості [4, 5]. Всесвітня організація охорони здоров'я рекомендує використовувати метформін та похідні сульфонілсечовини як пріоритетні засоби для контролю рівня глюкози в крові в пацієнтів із ЦД [6]. Але, попри добре вивчену ефективність, клінічна користь похідних сечовини та їхнє місце в терапії діабету досі викликають дискусії. Суперечки, наприклад, щодо серцево-судинної безпеки, можуть виникати тому, що похідні сульфонілсечовини часто розглядають як однорідну групу, хоча насправді представники цього класу суттєво відрізняються між собою.

Щоб краще пояснити ці розбіжності та їхнє практичне значення, міжнародною групою експертів нещодавно було введено поняття «глюкокринологія», що фокусується на асоціації різних ендокринних аспектів ЦД і ролі цукрознижувальних препаратів у модулюванні ендокринопатій. Крім того, при веденні пацієнтів із ЦД потрібен комплексний підхід, який охоплює судинно-метаболичні та ендокринні аспекти діабету [5]. З позицій глюкокринології серед похідних сульфонілсечовини виділяють пріоритетні молекули з оптимальним співвідношенням корисних ефектів та безпеки.

Похідні сульфонілсечовини класифікуються на основі давності розробки [5]:

- традиційні (наприклад, глібенкламід, толбутамід);
- сучасні (гліметірид, гліклазид, гліпізид).

На основі тривалості дії:

- препарати короткої дії (толбутамід);
- проміжної дії (гліпізид та гліклазид);
- тривалої дії (глібенкламід, гліметірид, гліклазид MR і гліпізид MR).

Механізм дії

Всі похідні сульфонілсечовини стимулюють ендогенну секрецію інсуліну шляхом блокади чутливих до аденозинтрифосфату калієвих іонних каналів (КАТР) на β -клітинах підшлункової залози. З механізму дії починаються відмінності між сучасними і традиційними препаратами. Особливістю сучасних похідних сульфонілсечовини, як-от гліметірид, є зв'язування зі специфічним сайтом на каналі КАТР, завдяки чому відбувається алостеричне, менш виразне інгібування КАТР, що пояснює знижений ризик розвитку гіпоглікемії порівняно з традиційними похідними сульфонілсечовини [5, 7].

Гліметірид

Гліметірид є найновішим представником II покоління похідних сульфонілсечовини, тому його іноді класифікують як препарат III покоління. Вперше він був введений у клінічну практику в Швеції. У 1995 році Управління з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) схвалило гліметірид для лікування ЦД 2 типу як монотерапію, а також у комбінації з метформіном чи інсуліном. Хоча з інсуліном призначаються й інші похідні сульфонілсечовини, гліметірид – єдиний представник класу, схвалений FDA для використання в комбінації з інсуліном [4].

Максимальна цукрознижувальна активність і рівень інсуліну у хворих на ЦД 2 типу досягаються через 2-3 год після прийому гліметіриду. Дія триває до 24 год, тому режим прийому 1 р/добу дозволяє контролювати глікемію. Гліметірид можна приймати

до або після сніданку з однаковими результатами. Лікування гліметіридом у режимі монотерапії призводить до зниження глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) на 1,5-2,0%, чого в більшості випадків достатньо для досягнення цільового рівня [4].

Зменшений ризик гіпоглікемії

Гіпоглікемія є потенційно небезпечним для життя станом і однією з найпоширеніших побічних реакцій, пов'язаних із похідними сульфонілсечовини. Однак сучасні препарати, як-от гліметірид, відрізняються від традиційних і пов'язані з меншою частотою епізодів гіпоглікемії. Це можна пояснити еквівалентним метаболічним контролем при ощадливішій стимуляції секреції інсуліну гліметіридом порівняно з глібенкламідом [4]. У міжнародному проспективному дослідженні пацієнти з діабетом, які отримували гліметірид, мали значно менше епізодів гіпоглікемії порівняно з тими, хто отримував глібенкламід: 105 проти 150 [6]. Було показано, що гліметірид викликає статистично значуще зниження рівнів С-пептиду та інсуліну порівняно з глібенкламідом, що може пояснити зниження ризику гіпоглікемії під час і після фізичних навантажень [8]. Проте слід пам'ятати, що ризик гіпоглікемії підвищується при одночасному застосуванні інших цукрознижувальних засобів.

Екстрапанкреатичні ефекти

У дослідженнях *in vitro* було встановлено, що гліметірид стимулює ліпогенез і глікогенез удвічі сильніше, ніж глібенкламід [9]. Дослідження на культивованих скелетних м'язах також свідчать про сенсibiliзуювальний ефект гліметіриду [10]. Можливі механізми включають стимулювання активації та/або транслокації транспортного білка GLUT4 в жировій тканині та м'язах [11, 12]. Ці екстрапанкреатичні механізми сприяють кращому засвоєнню глюкози периферичними тканинами та подоланню інсулінорезистентності, що може відобразитися на результатах терапії ЦД [4, 5].

Вплив на сексуальну функцію

Індукована хоріонічним гонадотропіном людини секреція тестостерону клітинами Лейдига обернено пропорційна інсуліночутливості тканин у чоловіків. Тому при ожирінні та ЦД 2 типу на кількох рівнях гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної осі можуть виникати порушення, що призводять до гіпогонадізму. Сучасні похідні сульфонілсечовини призводять до значного підвищення рівня тестостерону, що покращує статевий потяг та ерекtilьну функцію у чоловіків із ЦД 2 типу [5].

Серцево-судинні ефекти

Гліметірид є більш нейтральним щодо серцево-судинної системи порівняно з іншими похідними сульфонілсечовини. Ступінь інгібування КАТР-каналів у гліметіриду нижчий, тому цей препарат менше втручається в гомеостаз калію і його можна безпечно застосовувати в пацієнтів із ЦД 2 типу із супутньою ішемічною хворобою серця (ІХС) [5].

Гліметірид спричиняє менше серцево-судинних ефектів, ніж інші похідні сульфонілсечовини [11]. Було виявлено, що він пов'язаний з меншою кількістю шлуночкових аритмій та незначним впливом на артеріальний тиск порівняно з глібенкламідом і гліпізидом у дослідженнях на тваринах [9].

На відміну від інших представників класу, гліметірид не порушує ішемічного прекодиціонування серцевих міоцитів, що є адаптивним явищем, яке виникає у відповідь на ішемію міокарда та затримує розвиток інфаркту під час наступних ішемічних епізодів, а це може допомогти обмежити uszkodження тканин [13]. Імовірний механізм передбачає вибірку взаємодію гліметіриду із сакролемними АТФ-залежними калієвими каналами в серцевих міоцитах, але не в мітохондріях [4].

На практиці лікування гліметіридом було пов'язане навіть зі зниженням рівня смертності в пацієнтів із ЦД та ІХС. Ретроспективне когортне дослідження, проведене Pantalone та співавт., виявило, що застосування гліметіриду асоціювалося зі зниженим рівнем смертності у хворих на ЦД з ІХС порівняно з використанням глібенкламиду [14].

Отже, використання гліметіриду може бути безпечнішим у кардіологічних пацієнтів, які становлять значну частку коморбідності з ЦД.

Вплив на масу тіла

Більшість пацієнтів із ЦД 2 типу мають надлишкову масу тіла; її зниження призводить до значного покращення клінічних і метаболічних профілів, у т. ч. сприяє досягненню цільового HbA_{1c} . Ефект набирання маси тіла вважається недоліком класу похідних сульфонілсечовини, а також тіазолідиндіонів та інсуліну. Проте порівняльні дослідження свідчать про те, що гліметірид не впливає на масу тіла пацієнтів із ЦД [4]. Кілька спостережних когортних досліджень навіть показали втрату маси тіла при застосуванні гліметіриду. В одному дослідженні було зареєстровано середню втрату маси тіла на 3 кг після 1-5 років лікування гліметіридом [15]. В іншому дослідженні при лікуванні гліметіридом пацієнти схудли на 2,2 кг протягом 8 тижнів [16].

Точного пояснення нейтральності гліметіриду щодо маси тіла не встановлено, проте її також пов'язують з ощадливою стимуляцією секреції інсуліну [4]. Крім того, гліметірид має екстрапанкреатичні ефекти, що сприяють додатковому глюкозознижувальному ефекту, зокрема зниження вироблення ендогенної глюкози, а також покращення периферичного захоплення глюкози [17]. Ці ефекти можуть пояснити втрату маси тіла або нейтральність щодо неї, пов'язану із застосуванням гліметіриду. Для пацієнтів із ЦД 2 типу це додаткова перевага як з естетичної точки зору, так і в аспекті довготривалих клінічних наслідків, адже нормалізація маси тіла – це, зокрема, усунення важливого фактора серцево-судинного ризику.

Дози та режим терапії

Початкова доза гліметіриду становить 1-2 мг/день, її зазвичай приймають перед сніданком або після нього. В подальшому дозу коригують відповідно до показників самоконтролю рівня глюкози в крові. За потреби її поступово збільшують з інтервалом 1 мг за 1-2 тиж до досягнення цільового рівня HbA_{1c} . Типові підтримувальні дози становлять 1-4 мг/добу, а максимальна ефективна рекомендована доза – 6 мг/добу [4].

Гліметірид також можна поєднувати з іншими засобами лікування ЦД 2 типу. Пацієнтам, яким не вдається досягти належного глікемічного контролю при комбінованій терапії, може знадобитися інсулін. Гліметірид – єдиний схвалений FDA для комбінованої терапії з інсуліном. Кілька досліджень продемонстрували, що комбінація інсуліну та гліметіриду призводить до зниження потреби в інсуліні та кращого контролю глікемії [18-21].

Гліметірид можна використовувати в комбінації з метформіном та інгібітором дипептидилпептидази-4, якщо глікемічний контроль не досягається за допомогою одного або двох препаратів. Клінічні дослідження показали зіставну ефективність комбінації гліметіриду з метформіном та комбінації відлагліптину/ситагліптину з метформіном щодо зниження HbA_{1c} [22].

Доступність і покращена прихильність до лікування

Сучасні похідні сульфонілсечовини поєднують високу ефективність у зниженні рівня глюкози і доступність за ціною. Тому в багатьох випадках вони є раціональною альтернативою іншим, навіть сучаснішим протидіабетичним препаратам із додатковими перевагами. Пероральний шлях введення, порівняно з ін'єкційними інсулінами й аналогами глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1), а також схема дозування 1 р/день (проти 1-2 р/день для метформіну і 3 р/день для інгібіторів α -глюкозидази та глінідів) забезпечує кращу прихильність пацієнтів до лікування [5].

Олтар®

В Україні гліметірид європейського виробництва представлений компанією «Берлін Хемі» під назвою Олтар®. Олтар® показаний для лікування ЦД 2 типу в дорослих, коли лише дієта, фізичне навантаження та зниження маси тіла виявляються недостатніми для підтримання рівня глюкози в крові. Лінійка дозувань 2, 3, 4 або 6 мг гліметіриду в 1 таблетці дозволяє індивідуально підбирати цукрознижувальну терапію та плавню титрувати дозову дозу з інтервалом 1 мг.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Ігор Петренко



Спільний симпозиум AGA-PancreasFest з екзокринної недостатності підшлункової залози

Продовження. Початок на стор. 3.

Інші розлади з ознаками, схожими на ЕНПЗ

Є кілька менш поширених станів, що можуть імітувати перебіг ЕНПЗ. Метеоризмом, здуттям живота та діареєю може проявлятися дефіцит дисахаридаз (наприклад, лактази), сахарази-ізомальтази (палатинази) і мальтази-глюкоамілази, при цьому 46,7% дорослих пацієнтів із діагнованим дефіцитом дисахаридази мали шлунково-кишкові симптоми. Приблизна поширеність ЕНПЗ при хворобі Крона складає 14%, за виразкового коліту – 22% (ЕНПЗ діагностували за допомогою визначення фекальної еластази). Більш ранні дослідження з використанням секретину та церулеїну для діагностики ЕНПЗ продемонстрували зниження ліпази у 58% пацієнтів із хворобою Крона та у 80% хворих з виразковим колітом, при цьому 34% пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника мали аномалії протоки ПЗ за даними ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії. Також слід враховувати, що перебіг ЕНПЗ або СПК може нагадувати деякі захворювання кишечника інфекційної етіології, передусім лямбліоз.

Отже, існує низка станів та захворювань, які можуть викликати симптоми, схожі на ЕНПЗ, що потребує обов'язково проведення відповідної диференційної діагностики та подальшого вибору терапії. Стислий алгоритм наведено на рисунку 1.

Тести на визначення функції ПЗ для діагностики ЕНПЗ

Існує консенсус, що тестування ЕФПЗ є важливим для діагностики та лікування ЕНПЗ, але наразі не існує оптимального тесту для її визначення. Крім того, функція ПЗ – лише один із компонентів травлення та всмоктування, що необхідно враховувати в лікуванні чи профілактиці дефіциту мікро- або макроелементів.

Оцінка ЕФПЗ необхідна для встановлення об'єктивного діагнозу ЕНПЗ на тлі хронічного панкреатиту, втрати маси тіла після гострого або рецидивуючого гострого панкреатиту, лікування раку ПЗ, після її резекції, при муковісцидозі та інших рідкісних захворюваннях. Визначення ЕФПЗ також може бути корисним для лікування інших станів, як-от тривалий цукровий діабет (особливо з атрофією ПЗ), запальних захворювань кишечника, синдрому Золлінгера – Еллісона або резекції шлунка. Вибір методу визначення ЕФПЗ є складним завданням і зазвичай відрізняється в різних діагностичних центрах.

Харчування при хронічному панкреатиті

Після підтвердження діагнозу ЕНПЗ слід провести загальну оцінку симптомів, статусу харчування, лікарських засобів, дієти та способу життя. Потім цю інформацію можна застосувати для багатогранного підходу до лікування з акцентом на харчуванні, модифікації способу життя та ФЗТ (рис. 1).

Одним із найважливіших компонентів в оцінці пацієнтів із захворюванням ПЗ та потенційним ЕНПЗ є оцінка харчових потреб і дієти сертифікованим дієтологом, який має досвід роботи з пацієнтами із захворюваннями ПЗ та працює як ключовий учасник міждисциплінарної команди з ведення таких хворих. Такий фахівець повинен мати необхідний досвід щодо оцінки основних метаболічних потреб на основі віку, статі пацієнта, антропометричних показників і конституції тіла. Метаболічні потреби також залежать від періоду росту (в дітей), рівня фізичної активності, ступеня активного запалення та катаболічного стану, патологічної втрати маси тіла, її дефіциту відповідно до конституційного типу, саркопенії. Біомаркери стану харчування також важливо враховувати (обговорюються нижче). Дієтолог обов'язково повинен оцінювати споживання з їжею (враховуючи розмір порції / закуски, структуру та частоту прийому їжі) макроелементів (жири, білки, вуглеводи, клітковина) і мікроелементів (жиророзчинні вітаміни, кальцій, залізо), спосіб приготування їжі, прийом пацієнтом збагачених мікроелементами харчових добавок. Дієтолог має співпрацювати з клініцистами для корекції таких факторів, як надмірне вживання алкоголю, куріння, метаболічні порушення, захворювання щитоподібної залози, рак та інші супутні захворювання. Ця базова оцінка є важливою, оскільки стратегії зміни дієти або доставки поживних речовин слід розглянути до застосування ФЗТ. Дефіцит харчування важливо виявити та скоригувати ще до того, як він призведе до розвитку явних клінічних проблем. Компоненти індивідуальної оцінки, пов'язаної з харчуванням, представлено на рисунку 2.

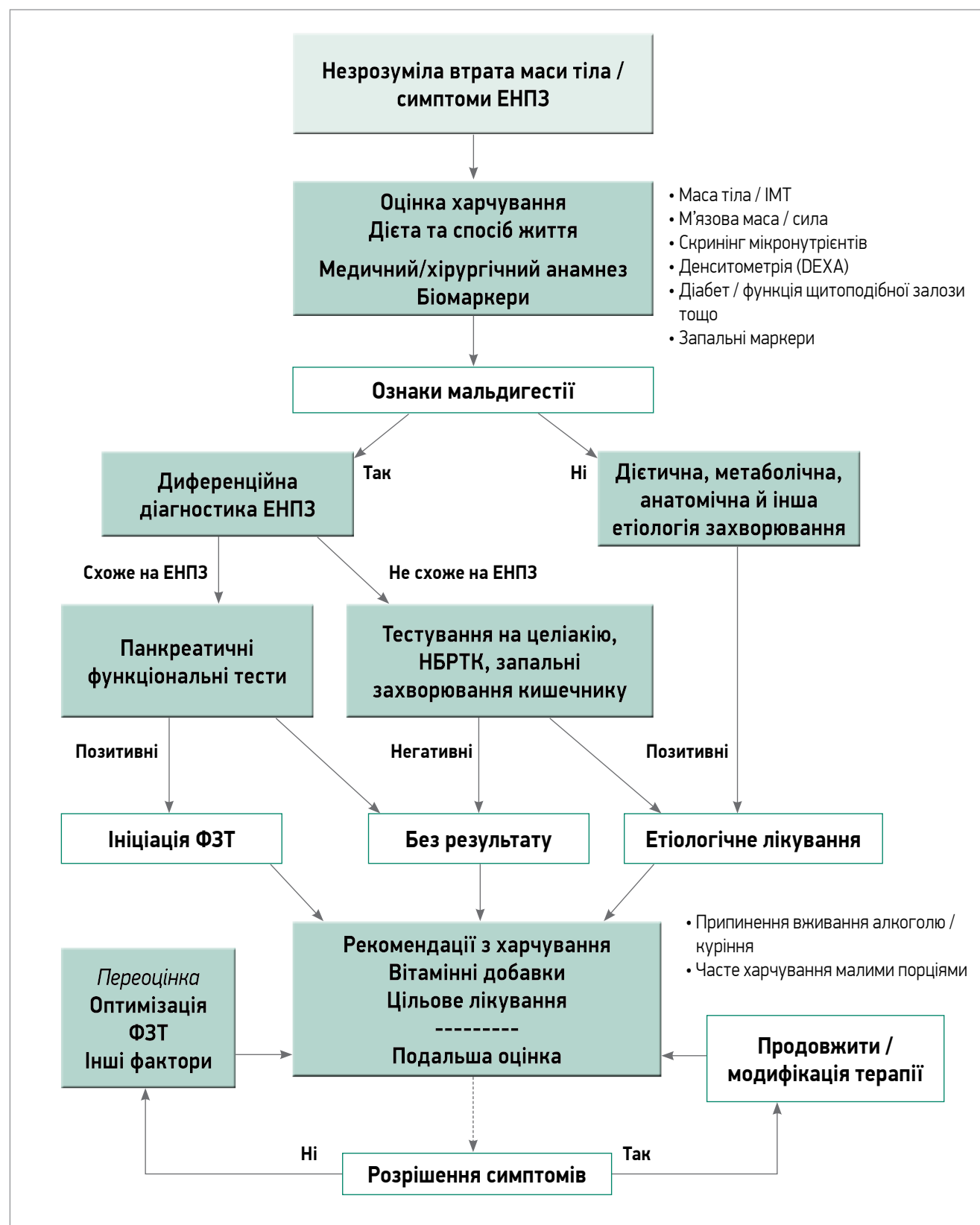


Рис. 1. Оцінка та лікування за підозри щодо ЕНПЗ

Примітка: затемнені рамки представляють етапи оцінки та прийняття рішень, які зумовлюють раціональне лікування ЕНПЗ і порушень травлення, котрі супроводжуються недостатністю харчування.

На особливу увагу в контексті управління харчуванням заслуговують такі розлади, як запалення, остеопороз, саркопенія.

Запалення

Хронічне запалення низької інтенсивності, що спочатку вивчали в людей похилого віку, є станом, який характеризується підвищенням рівнів маркерів запалення в крові. Як виявилося, хронічне запалення асоціюється з підвищеним ризиком розвитку хронічних захворювань, інвалідності, слабкості та передчасної смерті. Цей стан також може бути важливим при хронічному панкреатиті. Хронічне системне запалення характеризується підвищеним рівнем прозапальних цитокінів (зокрема, IL-6, IL-4, TNF, Т-клітинного фактора-β, IL-8) і низьким – протизапальних цитокінів (включаючи IL-10). Системне запалення при хронічному панкреатиті може загостритися у зв'язку з тривалою неоптимальною дієтою, інтенсивним курінням, ЕНПЗ, що сприяє розвитку остеопорозу та саркопенії. Крім того, системне запалення пов'язане зі зниженням якості життя пацієнтів із хронічним панкреатитом, що підтверджується використанням стандартизованих інструментів оцінки як у загальних (наприклад, опитувальники EORTC QLQ-C30, SF-12 і PAN-28), так і окремих ділянках, включаючи біль, фізичне та когнітивне функціонування.

Остеопороз

Метааналіз 10 досліджень показав, що 2/3 пацієнтів із хронічним панкреатитом мали знижену мінеральну щільність кісткової тканини (остеопороз або остеопенія), а в половині досліджень повідомлялося про зв'язок між низьким рівнем фекальної еластази-1 і низькою щільністю кісткової тканини. Нещодавно вимога до базової оцінки щільності кісткової тканини (подвійна рентгеновська абсорбціометрія, DXA) була внесена до рекомендацій, причому повторну DXA рекомендується виконувати кожні два роки. Пацієнти із хронічним панкреатитом повинні дотримуватися основних профілактичних заходів для збереження щільності кісткової тканини (фізична активність, відмова від алкоголю / куріння, адекватне споживання вітаміну D та кальцію). Втім, оптимальна стратегія фармакологічного лікування остеопорозу та зміни способу життя при хронічному панкреатиті наразі невідома у зв'язку з відсутністю відповідних клінічних досліджень.

Саркопенія

Саркопенія означає втрату м'язової маси, сили та функції м'язів; частіше виникає у пацієнтів із хронічним панкреатитом з ЕНПЗ, ніж без, а також у деяких хворих з ожирінням, коли одночасно спостерігаються надлишок

Антропометрія Маса тіла, зріст, ІМТ (показник ІМТ має обмежене значення; ІМТ може бути нормальним за надмірної маси тіла / ожиріння) Визначення співвідношення м'язів / жиру, будови тіла (КТ або денситометрія, DXA); саркопенія Функціональні показники тренованості	Біохімія/тести Формальний тест на ЕНПЗ на всіх стадіях захворювання. Мікроелементи: особливо жиророзчинні вітаміни (А, D, Е, К), вітамін В ₁₂ /фолат, мінерали (дослідження магнію, селену, цинку, заліза) Регулярний скринінг на діабет: глюкоза натще, HbA _{1c} , глюкозотолерантний тест Здоров'я кістки: остеопороз/остеопенія є поширеним станом; базовий аналіз щільності кісткової тканини, а потім – щонайменше кожні 2 роки; розгляньте маркери обміну кісткової тканини; подумайте про співпрацю зі спеціалістом щодо здоров'я кісток Інше: маркери запалення	Клініка Симптоми ЕНПЗ <u>Пізні симптоми:</u> стеаторея; рідкі та водянисті випорожнення; неперетравлена їжа в калі <u>Нерозпізнані симптоми:</u> біль після прийому їжі; нудота/блювання; гастроезофагеальний рефлюкс; здуття живота; метеоризм; ненавмисна втрата маси тіла; неправильне харчування; гіпоглікемія при цукровому діабеті Інші причини порушення всмоктування: целіакія, лямбліоз, хірургічна резекція. Пацієнти можуть страждати на закрепи, навіть якщо є порушення всмоктування (зокрема, якщо приймають опіоїдні анальгетики) Клінічні наслідки дефіциту поживних речовин: рідко (за винятком остеопорозу); розвиваються роками, але вищий ризик спостерігається за наявності інших факторів (целіакія, алкоголізм, діабет, хірургічне втручання, нелікована стеаторея)
Дієтична оцінка Оцінка дієтичного споживання з особливою увагою до: – складу страв, закусок, споживаної рідини – вмісту жиру, клітковини (висока кількість клітковини може зв'язувати ендogenous ферменти та сповільнювати засвоєння поживних речовин); загальної якості раціону (наприклад, споживання заліза, кальцію) – методів приготування – розміру їжі/закуси; часу і частоти прийому їжі – вживання алкоголю (кількість, тип) – добавок: мікроелементи; харчові добавки для перорального прийому (годування по ковтку); органічна добавка МСТ; непрописане / нерегульоване вживання харчових добавок ! Візьміть до уваги, що пацієнти можуть вдаватися до самообмеження, аби полегшити симптоми, що створює хибне враження про хороший контроль ЕНПЗ. Щоденник харчування та симптомів може бути корисним. Інші фактори, що впливають на дієту: соціальні обставини; фінансовий фактор; прийом алкоголю; куріння; вживання інших наркотиків; поганий стан зубів, фізична активність; релігійні / культурні обмеження; інші супутні захворювання		
Годування (через зонд) Слід використовувати харчові суміші на основі пептидів/МСТ. Якщо мальабсорбція не зникає, ферменти можна вводити через зонд для годування кожні 2 год, додавати їх до самої харчової суміші або використовувати вбудовані картриджі, що містять ліпазу		
Додаткові фактори ФЗТ: визначити препарат, його дозу, коригування дози, кількість прийнятих капсул, спосіб прийому, зберігання (зберігати за температури <25°C), розуміння показань пацієнтом, комплаєнс, можливість придбання препарату (фінансові труднощі, страхування тощо) Шлунково-стравохідний рефлюкс: перевірте наявність симптомів, можуть знадобитися препарати для зменшення кислотності у зв'язку зі зниженням секреції бікарбонату Діабет Спеціалізований дієтичний супровід для хворих на цукровий діабет 3 типу, в ідеалі – мультидисциплінарною командою фахівців за участю ендокринологів; хорошого контролю глікемії може бути складно досягти, навіть якщо пацієнт дотримується режиму харчування; корисним є безперервний моніторинг рівня глюкози Може бути високий ступінь недіагностованого діабету в умовах прогресувального ураження ПЗ, як-от хронічний панкреатит (або після тяжкого гострого панкреатиту) Може спостерігатися раптове «викриття» діабету в пацієнта з раніше нелікованою ЕНПЗ (коли спостерігаються раптове покращення засвоєння поживних речовин і споживання з їжею) Інструменти скринінгу: може бути корисним використання інструментів скринінгу харчування, хоча вони не є специфічними для ЕНПЗ; розглянути оцінку якості життя (QoL)		

Рис. 2. Індивідуалізована оцінка статусу харчування

жиру та низька м'язова маса. В одному дослідженні, проведеному на когорті зі 132 пацієнтів із захворюваннями ПЗ, саркопенія була єдиним клінічним фактором, незалежно пов'язаним з ЕНПЗ. Призначена фізична активність може допомогти запобігти як остеопорозу, так і саркопенії. Дивно, але немає жодних досліджень, які б оцінювали ефективність впливу фізичної активності на саркопенію при хронічному панкреатиті. Давніше 12-тижневе дослідження продемонструвало покращення якості життя та показників стресу на тлі заняття йогою (проти відсутності втручання).

Наслідки захворювання тісніше пов'язані з будовою тіла, ніж просто з індексом маси тіла (ІМТ). Врахування як надлишку жиру, так і зменшення м'язової маси надає точнішу оцінку харчового статусу. Було продемонстровано негативний вплив саркопенії та зміненої композиції тіла на перебіг хронічного панкреатиту, неоплазій ПЗ та інших локалізацій, лімфом, прогноз трансплантації печінки, екстракорпоральну мембранну оксигенацію в хворих на COVID-асоційовану пневмонію. Отже, статус харчування є важливим, але його майже неможливо точно визначити традиційними вимірюваннями рівня альбуміну в сироватці крові. Найімовірніше, оцінка статусу харчування має ґрунтуватися на аналізі будови тіла, визначеної за допомогою комп'ютерної томографії. Слід зазначити, що оцінку м'язової сили і фізичної працездатності (як-от сила кисті та швидкість ходи) рекомендується проводити разом із вимірюванням кількості/якості м'язів. На думку експертів, регулярний скринінг на саркопенію є важливішим за визначення маси тіла та ІМТ.

Замісна терапія ферментами ПЗ: стратегії та цілі

На додаток до модифікації дієти та способу життя ФЗТ є основою лікування ЕНПЗ. Було показано, що ФЗТ знижує стеаторею, зменшує втрату маси тіла, здуття живота та біль після прийому їжі, покращує харчування і є безпечною. Препарати для ФЗТ містять різні концентрації (протеаза, амілаза та ліпаза), однак розрахунок дози лікарського засобу визначається саме вмістом ліпази. Більшість препаратів мають кишковорозчинну оболонку. Є кілька легкодоступних варіацій панкреатичних ферментів, що продаються без рецепта. Хоча їх легше отримати (коштують вони дешевше), пацієнтів слід попередити, що їхній склад і дозування не є ні стандартизованими, ні регламентованими, а їхня ефективність та безпека невідомі.

Дозування ферментів

Типова початкова доза ФЗТ залежить від віку та маси тіла і походить від рекомендацій щодо лікування ЕНПЗ у пацієнтів із муковісцидозом. Слід зазначити, що останні не враховують багато інших змінних, які тут обговорюються, а радше надають оцінку для «середнього» суб'єкта з тяжкою формою ЕНПЗ. Для немовлят обґрунтованою початковою дозою є 2000-4000 ОД ліпази на 120 мл суміші або грудного молока. Дітям віком до 4 років слід давати щонайменше 1000 ОД ліпази на кг маси тіла за один прийом їжі та 500 ОД на кг за перекус. Для дітей віком від 4 років і дорослих типова початкова доза становить 500 ОД ліпази на кг за один прийом їжі (наприклад, 40 000 ОД для пацієнта з масою тіла 80 кг) і 250 ОД ліпази на кг (20 000 ОД для хворого з масою тіла 80 кг) за перекус. Цю дозу слід титрувати за потреби для зменшення стеатореї або шлунково-кишкових симптомів порушення травлення з подальшою оптимізацією на основі цілісного плану лікування. Максимальна доза становить 2500 ОД ліпази на кг за один прийом їжі або 10 000 ОД ліпази на кг на добу. Для порівняння: нормальна ПЗ виділяє ≈900 000 ОД ліпази за один прийом їжі (11 250 ОД/кг у людини з масою тіла 80 кг). Для пацієнтів із муковісцидозом може бути важливим застосування максимальної або дещо нижчої дози для зниження ризику розвитку фіброзної колонопатії.

Хворих слід навчити правильному застосуванню, включаючи важливість прийому під час їжі (в рецепті має бути зазначено, що необхідно приймати під час їжі або перекусу). Ліки не можна подрібнювати або розжовувати, оскільки це може спричинити подразнення слизової оболонки порожнини рота. Якщо пацієнт не може проковтнути капсулу, що містить сфери або мікросфери ферменту із захисним покриттям, її можна відкрити, висипати її уміст та перемішати кульки в невеликій кількості яблучного пюре. При застосуванні ФЗТ можуть з'явитися такі побічні ефекти, як нудота, спазми в животі, здуття живота, діарея та закрепи. Рідкісні побічні явища ФЗТ включають фіброзувальну колонопатію, алергічні реакції та гіперурикозурію.

Перешкоди до використання ФЗТ

Комплаєнс може бути низьким через часте дозування, час перорального прийому та вживання великої кількості таблеток. Призначення капсул/таблеток більшої ємності для пацієнтів, які потребують високих доз препарату, може покращити ситуацію. Втім, такі

капсули/таблетки складніше проковтнути. Хворі можуть відмовитися або бути не в змозі приймати ФЗТ через релігійні переконання (хоча і мусульмани, і євреї можуть мати спеціальний дозвіл на прийом цих рятівних препаратів, що виготовляються із ПЗ свиней), алергію на свинину (хоча такий ризик є низьким) або гіперурикемію при застосуванні дуже високих доз препарату (у зв'язку з ризиком подагри). Вартість також може бути проблемою для деяких пацієнтів, тому багато рецептів узагалі не затребуються через вартість. Однак існують програми допомоги хворим, доступні через фармацевтичні компанії. Ці програми допомагають зменшити власні витрати, якщо пацієнт відповідає визначеним критеріям.

Моніторинг відповіді на лікування

Моніторинг симптомів, як-от стабілізація/збільшення маси тіла, зменшення стеатореї/діареї, здуття живота після їжі, болю та метеоризму, є надійними показниками ефективності лікування ЕНПЗ. Прості вимірювання сили та функції м'язів також корисні для відстеження ефективності терапії. Об'єктивне тестування (визначення фекального жиру або дихальний тест) під час проведення ФЗТ на практиці використовується рідко. Важливо зазначити, що ФЗТ не впливає на рівень фекальної еластази ПЗ (наприклад, FE-1), і хоча це надійний інструмент для діагностики ЕНПЗ, його не слід використовувати як маркер терапевтичної відповіді.

Для пацієнтів із постійними побоюваннями щодо мальабсорбції, незважаючи на модифікацію дієти, способу життя та дотримання ФЗТ, є кілька варіантів подальших дій. Дозу ФЗТ слід титрувати за потреби (наприклад, до 90 000 ОД на прийом їжі в дорослих), щоб досягти помітного покращення стеатореї. Хоча багато ферментних препаратів мають кишковорозчинну оболонку, додавання інгібітора протонної помпи або агоніста H2-рецепторів може покращити збереження цілісності лікарської форми в шлунку. Якщо симптоми ЕНПЗ зберігаються, незважаючи на вищезазначене, слід розглянути інші альтернативні причини мальабсорбції. Може знадобитися обстеження на виявлення супутньої целіакії, синдрому надмірного бактеріального росту, діареї, викликаній жовчаними кислотами, лямбліозу, злоякісного новоутворення та СПК.

Підготував В'ячеслав Килимчук

Місце та роль серратіопептидази в сучасній фармакоterapiї

Останніми роками спостерігається ренесанс препаратів ензимної терапії (насамперед серратіопептидази) як компонентів комплексного лікування різних хвороб. Серратіопептидаза (serratiopeptidase/serralysin/serrapeptase) – позаклітинна цинковмісна металопротеаза, продукована непатогенними ентеробактеріями *Serratia* (штам E15); є протеолітичним ферментом із широким спектром фармакологічних властивостей та чинить протизапальну, протинабрякову, фібринолітичну, ранозагоювальну, антифібротичну дії. Перешкоджання утворенню спайок серратіопептидазою зменшує дилатацію та проникність капілярів, покращує мікроциркуляцію, що сприяє її широкому використанню при комплексному лікуванні травм (розтягнень, розривів зв'язок, переломів, вивихів), лактостазу, запальних дерматозів. Такі властивості обумовлені її здатністю інгібувати активність прозапальних цитокінів (насамперед інтерлейкіну-6), а також циклооксигенази-1 і 2. Ензим зв'язується з α_2 -макроглобуліном крові у співвідношенні 1:1, який маскує її антигенність, але при цьому зберігає ферментативну активність. Серратіопептидаза повільно переходить в ексудат у вогнищі запалення з поступовим зниженням її рівня в крові. Внаслідок гідролізу серратіопептидазою гістаміну, брадикініну, серотоніну та інших медіаторів зменшуються набряк, біль й інші прояви запального процесу. Також ензим блокує інгібітори плазміну, сприяючи в такий спосіб його фібринолітичній активності [1-5].



Л.В. Деримедвідь

Серратіопептидаза руйнує дисульфідні зв'язки мокротиння, зменшує в'язкість слизу та покращує мукоциліарний кліренс. Останнє забезпечує її ефективність у комплексній терапії запальних процесів ЛОР-органів і в разі хвороб респіраторного тракту (зокрема, риносинуситів, хронічного обструктивного захворювання легень та навіть муковісцидозу). Цей ефект пояснюється здатністю серратіопептидази не лише зменшувати кількість нейтрофілів і рівень еластази, а й змінювати в'язкопружність слизу [1-5].

Серратіопептидаза має доведені потенціювальні властивості. Встановлено її синергетичний ефект із парацетамолом, ацетилсаліциловою кислотою та іншими нестероїдними протизапальними засобами [6]. Також серратіопептидаза посилює протизапальні властивості метилпреднізолону та дексаметазону [7].

Терапевтичний потенціал серратіопептидази досі остаточно не розкритий. Низка публікацій свідчать про ефективність її використання при атеросклерозі, гепатитах, захворюваннях молочної залози та міомі матки [5]. Досить цікавими є дослідження щодо можливостей застосування серратіопептидази за лікування нейродегенеративних захворювань, у т. ч. хвороби Альцгеймера. Встановлено, що вона сприяє зниженню активності ацетилхолінестерази головного мозку, а також рівня трансформувального фактора росту- β_1 (ТФР- β_1) та інтерлейкіну-6, що є важливими мішенями терапії хвороби Альцгеймера [8]. Опосередковане інгібування серратіопептидазою ТФР- β_1 (ключовий профіброгенний фактор як в органах, так і в судинній стінці, що індукуює проліферацію фібробластів, стимулює утворення колагену з формуванням фіброзу) також є компонентом її антифібротичної дії [9]. Клінічно доведено, що в комбінації з метформіном серратіопептидаза зменшує біль та редукує експресію прозапальних маркерів у пацієнтів із колінним остеоартритом та ожирінням [10].

Повною мірою нереалізованим залишається потужний фармакотерапевтичний потенціал серратіопептидази як інгібітора утворення бактеріальних біоплівки [11, 12].

Як відомо, біологічна плівка – комплекс мікроорганізмів, що містить клітини, прикріплені до поверхні або один до одного, укладені в матрикс синтезованих ними позаклітинних полімерних речовин.

Близько 99% усіх бактерій існують у формі біоплівки; лише $\approx 1\%$ прокаріотів живуть у планктонній формі. Серед збудників, що утворюють біоплівки, найбільше клінічне значення мають *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, коагулазонегативні стафілококи, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Candida spp.* тощо. У стані біоплівки бактеріальні патогени надзвичайно стійкі до дії антибіотиків – до 1000-кратної стійкості. Усередині біоплівки бактерії майже нечутливі до дії ліків та імунної відповіді макроорганізму [13-16].

Понад 60% внутрішньолікарняних інфекцій пов'язані з мікроорганізмами, що знаходяться в біоплівках. Бактеріальні біоплівки відповідальні за $>80\%$ хронічних рецидивуючих інфекцій різної локалізації, зокрема за хронічний риносинусит, середній отит, остеомієліт, періодонтит, ендокардит, вагінози тощо. Біоплівки часто відповідальні за розвиток девайс-асоційованих інфекцій, зокрема катетер-асоційованих, інфекцій шунта ЦНС, пов'язаних зі штучними клапанами ендокардитів, а також стент-асоційованих, перипротезних інфекцій тощо. У Німеччині, де ведеться статистичний облік девайс-асоційованих інфекцій, щороку реєструється $>100\,000$ таких випадків на рік. У країнах Західної Європи та США щороку фіксується $>500\,000$ випадків катетер-асоційованих інфекцій [13].

Під час лікування інфекцій, спричинених біоплівками, застосовують не лише антибактеріальні препарати різних класів, як-от фторхіолони, макроліди, рифаміцини, поліміксини (колістин), глікопептиди (телаванцин), ліпопептиди (даптоміцин), фосфоміцин тощо, а й т. зв. пенетранти та інгібітори біоплівки [13, 17].

Добре відомо, що фібрин є ключовим компонентом для утворення каркасу біоплівки. Завдяки своїм фібринолітичним властивостям серратіопептидаза здатна руйнувати біоплівковий матрикс і спричиняти диспергування бактерій. Виразна активність обумовлює її здатність ефективно руйнувати біоплівки, утворені різними штамми *Staphylococcus aureus*, у т. ч. сформовані як чутливими до метициліну бактеріями, так і MRSA (methicillin-resistant *S. aureus*) [17, 18]. Серратіопептидаза не лише інгібує утворення біоплівки

ізолятів *Pseudomonas aeruginosa*, отриманих від пацієнтів із муковісцидозом, а й чинить власну протимікробну дію, комплексно порушуючи фізіологію бактерії [19]. Серратіопептидаза перешкоджає адгезії *Listeria monocytogens* у травному тракті людини [20], причому фермент взаємодіє лише з молекулами клітинної адгезії, які утворюють біоплівку. В іншому дослідженні [21] доведена ефективність серратіопептидази проти утворення біоплівки різних штамів *Staphylococcus epidermidis*.

Цікаво, що здатність серратіопептидази сприяти руйнації біоплівки не залежить від її протеолітичної активності. Було встановлено, що її мутантні штами, у яких у каталітичному центрі замінили глутамінову кислоту на залишок аланіну (в звичайних штаммах тригістидини є лігандами цинку, а каталітичною основою – глутамінова кислота [22]), не виявляли протеазної активності, проте зберегли активність щодо біоплівки.

Призначення серратіопептидази в комбінації з антибіотиками покращує їхню проникнення до вогнища запалення та підвищує клінічну ефективність [2, 23, 24]. Доведено синергізм ензиму з пеніцилінами, цефалоспоринами, фторхіолонами, макролідами, тетрацикліном, ванкоміцином і рифампіцином, при цьому сумісне застосування з антибіотиками сприяє виразнішій антибіоплівковій дії серратіопептидази [24]. Встановлена клінічна ефективність ензиму за синдрому періодичної лихоманки, спричиненої біоплівко-асоційованою інфекцією [25].

Серратіопептидаза є важливим допоміжним компонентом у менеджменті COVID-19 завдяки поєднанню власних муколітичних та протизапальних властивостей, потенціалу запобігати розвитку коагулопатій і тромбозів, а також через доведений синергізм

з антибіотиками та глюкокортикоїдами [7]. Водночас існують дані щодо віруліцидної дії серратіопептидази стосовно SARS-CoV-2. Згідно з результатами досліджень, серратіопептидаза інактивує SARS-CoV-2 на рівні $\geq 84,2\%$. Імовірний механізм її віруліцидної дії щодо SARS-CoV-2 може бути опосередкований каталітичною дією ферменту на структуру віріона (коронавіруси оточені ліпідною оболонкою, в яку вбудовані спайкові глікопротеїнові рецептори) або руйнуванням рецепторів, що використовуються для проникнення вірусу до клітин [26]. За іншими даними, системна ензимотерапія дозволяє уникнути цитокінового шторму та захистити імунну систему людини [27]. Можливим механізмом такої дії є вплив на епітеліальні Toll-подібні рецептори в кишечнику та кишковий мікробіом [28]. Результати рандомізованого контрольованого дослідження свідчать, що сумісне використання пробіотиків із системними ферментами з імуномодулювальним потенціалом (зокрема, серратіопептидазою) зменшує ознаки фізичної та розумової втоми в постковідних пацієнтів [29].

До препаратів серратіопептидази, представлених на фармацевтичному ринку України, належить, зокрема, Фібриназа – таблетки, що містять гранули серратіопептидази 10 або 20 мг (еквівалентно ферментній активності 20 000 або 40 000 ОД). Подвійний захист активної речовини (кишковорозчинна оболонка вкриває не лише саму таблетку, а й кожную гранулу) забезпечує руйнацію серратіопептидази в шлунку та обумовлює максимальне підвищення ефективності терапії. Вдала комбінація допоміжних компонентів гіпромелози та ойдрагіту L 100 забезпечує контрольоване вивільнення активної речовини незалежно від pH [30], при цьому до складу допоміжних речовин Фібринази не входить лактоза, що часто спричиняє діарею та метеоризм [31]. Вибір дозування (10 або 20 мг) полегшує індивідуальний підхід до пацієнта та сприяє зручності вирішення конкретної клінічної задачі. Фібриназа має широкий спектр показань – хірургічні захворювання; захворювання органів дихання, що супроводжуються в'язким мокротинням; хвороби ЛОР-органів, шкіри, а також жіночих статевих органів і молочних залоз [1]. Серратіопептидаза зазвичай добре переноситься, побічні ефекти при її використанні виникають рідко [24].

Отже, серратіопептидаза є ефективним компонентом комплексної терапії низки запальних захворювань як через наявність широкого спектра власної фармакологічної активності, так і завдяки її здатності посилювати ефекти інших ліків (насамперед антибіотиків і протизапальних засобів). На окрему увагу заслуговує доведена антибіоплівкова дія серратіопептидази, що обумовлює доцільність її використання як допоміжного засобу в антибіотикотерапії бактеріальних інфекцій (незалежно від їхньої локалізації), при цьому, як свідчить постійний науково-практичний інтерес до цієї молекули, фармакотерапевтичний потенціал серратіопептидази з високою імовірністю остаточно не розкритий.

ЗМІСТ



ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Спільний симпозиум AGA-PancreasFest з екзокринної недостатності підшлункової залози.....3, 6-7

Поліпи фундальних залоз шлунка: чинники ризику, особливості діагностики, спостереження

О.В. Сімонова28

Мікробіом як мішень для впливу на стан здоров'я

К. Хілл.....37

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Глюкокринологія сучасних похідних сульфонілсечовини: фокус на глімепірид5

ФАРМАКОТЕРАПІЯ

Місце та роль серратіопептидази в сучасній фармакотерапії

Л.В. Деримедвідь.....8

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Новини МОЗ.....9, 13

Новини світової медицини27

КОРОНАВІРУСНА ХВОРОБА 2019

Молнупіравір у невакцинованих і вакцинованих пацієнтів із різними варіантами інфекції SARS-CoV-2 у Великій Британії: дослідження AGILE CST-2.....12

Пробіотики в профілактиці респіраторних вірусних інфекцій

І.І. Князькова30-31

Зустрічайте!
СЕРРАТІОПЕПТИДАЗА
від «ORGANOSYN»

НОВА
упаковка
№30

Фібриназа – фібринолітична, протизапальна, протинабрякова дія для системної терапії!¹

- Чинить фібринолітичну, протизапальну, протинабрякову дію та послаблює біль¹
- Потенціює дію НПЗЗ, покращує їх ефективність, при цьому додатково знижує набряк та запалення¹
- Перешкоджає утворенню бактеріальних біоплівок, посилює дію антибіотиків²
- Поліпшує реологічні властивості мокротиння та сприяє його відходженню¹
- Потрапляє точно в ціль за рахунок подвійного захисту діючої речовини¹

Комбінація допоміжних компонентів (ойдрагіт L+гіпромелоза) забезпечує контрольоване вивільнення діючої речовини незалежно від pH³

Показання¹

- Хірургічні захворювання: розтягнення та розриви зв'язок, переломи та вивихи, набряки, спричинені пластичною операцією
- Захворювання органів дихання: зменшення в'язкості мокротиння та полегшення його відходження з дихальних шляхів
- Захворювання ЛОР-органів: полегшення відходження секрету придаткових пазух
- Захворювання шкіри: гострі запальні дерматози
- Захворювання жіночих статевих органів та молочних залоз: гематоми, застій у молочних залозах

Спосіб застосування та дози¹

- 10 мг до 3х разів на добу 1 табл.
 - 20 мг 1 раз на добу 1 табл.
- Максимальна добова доза – 30 мг

Дози серратіопептидази у більшості клінічних досліджень варіюють від 10 до 60 мг/добу. Тривалість застосування зазвичай становить 2-4 тижні (залежно від мети)²

¹ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Фібриназа
² П. С. Співомуч Серратіопептидаза як протизапальний та фібринолітичний засіб при COVID-19 // Медична газета Здоров'я України - Вересень 2021 р. - № 18 (511)
³ Misková E, Kubová K, Raimi-Abraham BT, et al. Hypromellose – A traditional pharmaceutical excipient with modern applications in oral and oromucosal drug delivery. J Control Release. 2020;324:695-727
РП № UA/10426/01/01, № UA/10426/01/02, термін дії необмежений з 04.08.2020, наказ МОЗ № 2740 від 09.12.2021
Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики
ТОВ «Органосін ПТД»
Адреса: Україна, 03022, м. Київ, вул. Академіка Кірилова (Амурська), 6-П
Електронна пошта: office@organosyn.com.ua
www.organosyn.com.ua

ORGANOSYN

НОВИНИ МОЗ

До національного класифікатора професій введено нові професії галузі охорони здоров'я

Міністерство економіки України затвердило зміни № 11 до національного класифікатора ДК 003:2010 «Класифікатор професій». Відповідні зміни передбачені наказом № 5573 та також стосуються професій галузі охорони здоров'я. Так, до розділів «Професіонали» та «Фахівці» класифікатора професій внесено чотири нові професійні назви робіт:

- до групи 2229.2 «Професіонали в галузі медицини (крім сестринської справи та акушерства)»: професіонал з фармаконагляду;
- до групи 2445.2 «Психологи»: клінічний психолог і психотерапевт;
- до групи 3231 «Медичні сестри, що асистують професіоналам»: сестра медична (брат медичний) з реабілітації.

Ці зміни було внесено відповідно до пропозицій Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України для вдосконалення системи фармаконагляду (нагляду за безпекою та ефективністю застосування лікарських засобів) та системи фізичної і психологічної реабілітації у сфері охорони здоров'я.

Під час опрацювання пропозицій МОЗ враховувалися підходи до назв професійних кваліфікацій, які використовуються в Міжнародній стандартній класифікації професій (ISCO 88: International Standard Classification of Occupations), рекомендованій Міжнародною конференцією статистики праці Міжнародного бюро праці для переведення національних даних у систему, що полегшує міжнародний обмін професійною інформацією.

Також до Класифікатора професій було введено таку потрібну та актуальну в період воєнного стану професію, як «бойовий медик».

Нині МОЗ спільно з профільними експертними організаціями опрацьовує проєкт професійного стандарту щодо професії «професіонал із фармаконагляду», який подано на розгляд до Національного агентства кваліфікацій, а також проєкти кваліфікаційних характеристик щодо професії «клінічний психолог», «психотерапевт», «сестра медична (брат медичний) з реабілітації» для включення їх до Довідника кваліфікаційних характеристик професій (Випуск 78. Охорона здоров'я).

За матеріалами пресслужби МОЗ України: <https://moz.gov.ua>

Молнупіравір

Для дорослих пацієнтів з COVID-19
легкого та середнього ступеня тяжкості,
які мають високий ризик прогресування
до важкої форми COVID-19^{1,2}

- **Знижує ризик госпіталізації та/або смерті^{1,3}**
- **За результатами аналізу чутливості, ризик смерті був на 89% нижчим у групі, що приймала молнупіравір (95% ДІ, 14 до 99) у порівнянні з плацебо³.**



ДОПОМОЖІТЬ
ВАШИМ ПАЦІЄНТАМ
ПОДОЛАТИ
COVID-19



Розмір капсули не відповідає дійсному. COVID-19 = коронавірусна хвороба 2019. 1. LAGEVRIO company core data sheet. Merck Sharp & Dohme Corp. 2021. 2. ДОЗВІЛ НА ЕКСТРЕНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ МОЛНУПІРАВІР UA/19184/01/01. 3. J. Bernal, M. M. Gomes da Silva, D. B. Musungaie et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. NEJM.org. Dec. 16, 2021. Ключова інформація про безпеку препарату МОЛНУПІРАВІР/MOLNUPIRAVIR. ДОЗВІЛ НА ЕКСТРЕНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ МОЛНУПІРАВІР. РП UA/19184/01/01. ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ. Клінічні дані щодо молнупіравіру обмежені. Можуть виникати серйозні та неочікувані побічні реакції, про які раніше не повідомлялося при застосуванні молнупіравіру. На підставі результатів досліджень репродуктивної функції у тварин, молнупіравір може завдати шкоди плоду при застосуванні вагітними особами. Відсутні дані про застосування молнупіравіру у вагітних жінок для оцінки ризику виникнення серйозних вроджених вад, викидня або несприятливих наслідків для матері або плода, тому молнупіравір не рекомендується застосовувати під час вагітності. При розгляді застосування молнупіравіру у вагітної особи, медичний працівник, який призначає лікарський засіб, повинен повідомити про відому та потенційну користь та потенційні ризики застосування молнупіравіру під час вагітності. Молнупіравір схвалений для призначення вагітним лише після того, як медичний працівник визначить, що користь перевищує ризики для окремого пацієнта. Якщо прийнято рішення про застосування молнупіравіру під час вагітності, медичний працівник, який призначає лікарський засіб, повинен задокументувати, що вагітну поінформовано про відому та потенційну користь та потенційні ризики застосування молнупіравіру під час вагітності. Жінки репродуктивного віку повинні використовувати надійний метод контрацепції належним чином та постійно, якщо це необхідно, протягом усього періоду лікування та протягом 4 днів після прийому останньої дози молнупіравіру. Медичний працівник, що призначає лікарські засоби, повинен оцінити, чи жінка репродуктивного віку вагітна чи ні, якщо це клінічно показано. Молнупіравір не схвалений для застосування у пацієнтів віком до 18 років, оскільки це може вплинути на ріст кісток та хрящів. Молнупіравір не досліджувався у дітей. Побічні реакції. Найпоширеніші побічні реакції в групі лікування молнупіравіром у дослідженні MOVE-OUT що виникають у більше ніж 1% суб'єктів були діарея (2% проти 2% у групі плацебо), нудота (1% проти 1% у групі плацебо), та запаморочення (1% проти 1% у групі плацебо), усі вони були 1-го ступеня (легкі) або 2-го ступеня (помірні) тяжкості. Серйозні побічні реакції спостерігали у 7% суб'єктів, які отримували молнупіравір, і у 10% суб'єктів, які отримували плацебо; найбільш серйозні побічні реакції були пов'язані з COVID-19. Побічні реакції, що призвели до летального наслідку, виникли у 2 (<1%) пацієнтів, які отримували молнупіравір і 12 (2%) пацієнтів, які отримували плацебо. Вагітність та лактація. Відсутні дані про присутність молнупіравіру або його метаболітів у грудному молоці людини. Беручи до уваги можливість потенційних побічних реакцій у немовлят на молнупіравір, грудне вигодовування не рекомендується під час лікування молнупіравіром та протягом 4 днів після прийому останньої дози. Жінка, яка годує грудьми може розглянути питання про припинення грудного вигодовування, а також розглянути можливість зіджджування та утилізації грудного молока під час лікування та протягом 4 днів після прийому останньої дози молнупіравіру. Чоловіки. Хоча ризик вважається низьким, доклінічні дослідження для повної оцінки потенційного впливу молнупіравіру на потомство самців, які отримували молнупіравір, ще не завершено. Слід рекомендувати особам, які ведуть активне статеве життя та мають партнерів репродуктивного віку, застосовувати надійний метод контрацепції належним чином та постійно під час лікування і принаймні протягом 3 місяців після прийому останньої дози молнупіравіру. Ризик після 3 місяців після прийому останньої дози невідомий. Медичний працівник, який призначає лікарські засоби, та/або уповноважена особа медичного працівника відповідальні за обов'язкове звітування про всі серйозні побічні явища* та лікарські помилки, які можуть бути пов'язані із застосуванням молнупіравіру, протягом 7 календарних днів після того, як медичний працівник дізнався про явище, використовуючи Форму 3500 FDA (інформацію про те, як отримати доступ до цієї форми, див. нижче): Заповніть та надішліть повідомлення онлайн: www.fda.gov/medwatch/report.htm; Заповніть та надішліть Форму 3500 FDA, зі спланим пересиланням (<https://www.fda.gov/media/76299/download>) і поверніть: Надіславши поштою до MedWatch, 5600 Фішерз Лейн, Роквіль, MD 20852-9787, або Надіславши факсом на номер 1-800-FDA-0178, або Зателефонуйте за номером 1-800-FDA-1088 для запиту форми. Крім того, слід надати копію усіх форм FDA MedWatch до: «Мерк Шарп і Доум Корп.», дочірньої компанії «Мерк і Ко., Інк.», Кенілворт, Нью-Джерсі США Факс: 215-616-5677 Електронна пошта: froc.usa@msd.com. Перш ніж призначати молнупіравір, будь ласка, прочитайте ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТОК ДЛЯ МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ: ДОЗВІЛ НА ЕКСТРЕНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ МОЛНУПІРАВІР та Інформаційний листок для пацієнтів та осіб, які здійснюють догляд за ними Дозвіл на екстрене застосування (EUA) препарату молнупіравір для лікування коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19).

Перед застосуванням лікарського засобу, будь ласка, ознайомтесь з чинною інструкцією для медичного застосування. Компанія MSD не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це передбачено в діючій інструкції для медичного застосування. Матеріал призначений виключно для фахівців сфери охорони здоров'я. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів та для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях. Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів компанії MSD, зателефонуйте нам +38 044 393 74 80 або напишіть на pharmacovigilance.ukraine@cis@merck.com. Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукцію компанії MSD, напишіть нам на medinfo@merck.com. ТОВ «MSD Україна», вул. Амосова, 12, Бізнес-центр «Горизонт Парк», корп. 1, 3 пов., м. Київ, Україна, 03038, тел/факс: +38 044 393 74 80 www.msd.ua

UA-LAG-00008 Матеріал затверджений: квітень.2022. Матеріал дійсний до: квітень.2023.

ЗМІСТ

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Боротьба зі старінням за допомогою метформіну

N. Barzilai 14-15

Значущість протеїнурії для сімейного лікаря

О.М. Біловол, І.І. Князькова 16-17

«Лікарю, чому я постійно втомлена (ий)?» 26

Спадковий ангіоневротичний набряк і вагітність:

міжнародні рекомендації та реалії

надання допомоги в Україні

А.В. Бондаренко, Ю.В. Давидова..... 34-36

БОЛЬОВИЙ СИНДРОМ

Риногенний головний біль 20-21

НЕВРОЛОГІЯ

Як тривалий стрес впливає на здоров'я:

інтенсивні рішення для зупинки каскаду

органічних змін..... 18

ДЕРМАТОЛОГІЯ

Роль сертаконазолу в лікуванні дерматомікозів..... 32-33

Здоров'я України®
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

- Оформити передплату на наші видання Ви можете
- через редакцію, написавши листа на адресу podpiska@health-ua.com
 - через онлайн-сервіс передплати на сайті «Укрпошти» <https://peredplata.ukrposhta.ua>
 - в будь-якому поштовому відділенні зв'язу 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: 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 – 316,93 грн
- на 3 місяці – 948,29 грн
- на 6 місяців – 1890,58 грн
- на 12 місяців – 3776,16 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 – 631,76 грн, на півріччя – 318,88 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»
Передплатний індекс – **37634**
Періодичність виходу – 7 разів на рік
Вартість передплати на рік – 1104,55 грн, на півріччя – 474,95 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»
Передплатний індекс – **37638**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 791,45 грн, на півріччя – 320,58 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 – 632,60 грн, на півріччя – 319,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»
Передплатний індекс – **37639**
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 949,00 грн, на півріччя – 477,50 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»
Передплатний індекс – **37633**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 635,16 грн, на півріччя – 320,58 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»
Передплатний індекс – **37631**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 632,60 грн, на півріччя – 319,30 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 – 630,88 грн, на півріччя – 318,44 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»
Передплатний індекс – **86683**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 630,88 грн, на півріччя – 318,44 грн



НАША АДРЕСА:
«Видавничий дім
«Здоров'я України»,
04123, м. Київ,
вул. Світлицького, 35
e-mail: podpiska@health-ua.com,
www.health-ua.com



www.health-ua.com

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



Молнупіравір у невакцинованих і вакцинованих пацієнтів із різними варіантами інфекції SARS-CoV-2 у Великій Британії: дослідження AGILE CST-2

Молнупіравір – перший пероральний протівірусний препарат прямої дії проти коронавірусу тяжкого гострого респіраторного синдрому 2 типу (SARS-CoV-2), який отримав умовний дозвіл на продаж у Великій Британії від Агентства з регулювання лікарських засобів і медичної продукції в листопаді 2021 р., а також дозвіл на екстрене застосування від Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) в грудні 2021 р. Відповідно до цих схвалень молнупіравір може застосовуватися для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19) легкого та помірно тяжкого перебігу в пацієнтів із високим ризиком прогресування до тяжкої форми, для котрих альтернативні варіанти лікування є недоступними або клінічно неприйнятними [1].

Рішення регуляторних органів ґрунтувалися на проміжному аналізі дослідження MOVe-Out [2]. Це подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження за участю 1433 невакцинованих дорослих із принаймні одним чинником ризику тяжкої форми COVID-19 виявило, що молнупіравір зменшував частоту госпіталізацій і смертність. Але в дослідженні MOVe-Out не брали участі вакциновані пацієнти, і воно проводилося до того, як набув поширення варіант коронавірусу омікрон. Протягом наступних років після початку пандемії новим викликом для систем охорони здоров'я стала зміна епідеміології варіантів SARS-CoV-2 у всьому світі. Високої поширеності набули штам омікрон (B.1.1.529) BA.2 та подальші варіанти. Це викликає занепокоєння з огляду на передбачувану втрату клінічного ефекту багатьох моноклональних антитіл. Хоча очікується, що протівірусні засоби прямої дії залишаться активними, потрібне підтвердження їхньої ефективності проти нових варіантів вірусу.

Із цієї метою на платформі AGILE було проведено дослідження фази 1b/2a з адаптивним Баєсівським дизайном [3]. Дослідники поставили за мету оцінити безпеку та вірусологічну ефективність молнупіравіру серед вакцинованих і невакцинованих осіб із різними варіантами коронавірусу.

Методи

➡ **Дизайн дослідження й учасники.** AGILE – платформа досліджень ранньої фази для оцінки експериментальної терапії COVID-19 у Великій Британії [4]. У перших дослідженнях AGILE було визначено оптимальну дозу молнупіравіру для дорослих з інфекцією SARS-CoV-2: 800 мг що 12 год протягом 5 днів [5].

Рандомізоване плацебо-контрольоване подвійне сліпе дослідження фази 2 (AGILE CST-2) проводилося на базі п'яти клінічних центрів Національного інституту охорони здоров'я та догляду Великої Британії (NIHR) у Ліверпулі, Манчестері, Ланкаширі, Саутгемптоні та Лондоні, з координаційним центром у Саутгемптонському відділі клінічних випробувань NIHR, і було спонсороване Університетом Ліверпуля [3]. У дослідження включалися амбулаторні пацієнти чоловічої та жіночої статей віком від 18 років із підтвердженою методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) інфекцією SARS-CoV-2 від легкого до середнього ступеня тяжкості (з насиченням периферичної крові киснем >94%). Для участі в дослідженні пацієнти мали бути включені протягом 5 днів після появи симптомів і мати загалом добре здоров'я без неконтрольованих хронічних захворювань. Учасників набирали незалежно від того, чи були вони невакциновані, чи отримали одну або декілька доз вакцин, схвалених у Великій Британії.

➡ **Лікування.** Учасники були випадковим чином розподілені в співвідношенні 1:1 у дві групи: для прийому молнупіравіру або плацебо на додачу до стандартного лікування. Молнупіравір і відповідне плацебо призначали у вигляді капсул по 200 мг і застосовували перорально по 800 мг двічі на день (що 12 год; уранці та ввечері, запиваючи водою) протягом 5 днів. Стандарт лікування передбачав полегшення симптомів, зокрема жарознижувальні препарати.

➡ **Критерії оцінювання результатів (кінцеві точки).** Первинним результатом був час від рандомізації до отримання негативного результату ПЛР на SARS-CoV-2 у зразках мазків із носоглотки. Його аналізували за допомогою моделі пропорційних ризиків

Кокса для оцінки ймовірності кращої вірусологічної відповіді (коефіцієнт ризику [КР] >1) для молнупіравіру проти плацебо. У первинній моделі використовувався двобальний пріоритет на основі однакових попередніх імовірностей (50%) того, що КР дорівнює 1,0 або 1,5. Було прийнято апіорі, що якщо ймовірність КР >1 становить понад 80%, то молнупіравір буде рекомендовано для подальшого тестування.

Крім того, оцінювали низку вторинних кінцевих точок, зокрема зміни за 11-бальною шкалою Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) стосовно клінічного прогресування COVID-19, дані анкетування FLU-PRO (версія 1.2) щодо наявності та тяжкості грипоподібних симптомів, загальну виживаність, час до госпіталізації, частоту госпіталізації, тривалість вентиляційної підтримки.

Результати

У період із 18 листопада 2020 р. по 16 березня 2022 р. 1723 пацієнтів було оцінено на відповідність критеріям включення. Із них відібрано 180, яких випадковим чином розподілили для прийому молнупіравіру (n=90) або плацебо (n=90). Вихідні характеристики учасників були подібними в групах молнупіравіру та плацебо. Середній вік популяції становив 43 роки (міжквартильний діапазон – 28-55 років); 103 (57%) зі 180 учасників були жінками, 77 (43%) – чоловіками. Усі 180 учасників у перший день мали оцінку 2 бали за шкалою ВООЗ щодо клінічного прогресування COVID-19 (амбулаторні та незалежні пацієнти, з помірно вираженими симптомами захворювання). У досліджуваній популяції визначалися різні варіанти інфекції SARS-CoV-2: дельта (B.1.617.2) у 72 учасників (40%), альфа (B.1.1.7) – у 37 (21%), омікрон (B.1.1.529) – у 38 (21%), а також представлено варіант EU1 (B.1.177) у 28 випадках (16%).

Принаймні одну дозу вакцини проти COVID-19 до початку дослідження отримали 90 (50%) учасників. Усі 180 учасників отримали принаймні одну дозу призначеного лікування; 88 із 90 пацієнтів (98%) повністю завершили курс лікування молнупіравіром (10 доз по 800 мг).

➡ **Основний результат:** учасники групи молнупіравіру в середньому **на 3 дні швидше отримували негативний результат ПЛР** (8 днів; 95% довірчий інтервал [ДІ] 8-9) порівняно з учасниками групи плацебо (11 днів; 95% ДІ 10-11); $p=0,074$ за лог-ранговим тестом; $p=0,032$ за тестом Бреслоу – Гехана – Вілкоксона. При застосуванні в аналізі двобального пріоритету ймовірність переваги молнупіравіру над плацебо (КР >1) становила 75,4%, що було менше за прийняте порогове значення у 80%. Однак аналіз чутливості з неінформативними безперервними пріоритетами показав 94,7% ймовірність того, що КР на користь ранньої ПЛР-негативності в групі молнупіравіру перевищує 1, із розрахунковим КР 1,30 (95% ДІ 0,92-1,71).

Було проведено додаткові аналізи часу до отримання негативної ПЛР у підгрупах із різним статусом вакцинації, варіантом SARS-CoV-2, статтю й етнічною приналежністю. Кількість учасників у кожній підгрупі була занадто малою для статистичної оцінки, але коефіцієнти ризику були подібними серед вакцинованих і невакцинованих учасників, із номінальною (незначною) перевагою в невакцинованих пацієнтів. На 29-й день дослідження всі учасники, крім дев'яти, мали негативні результати ПЛР. Семеро учасників не мали результату ПЛР-тесту на 29-й день, але раніше в них було отримано негативний результат.

➡ **Перебіг інфекції.** Жоден учасник за період спостереження не мав насичення периферичної крові киснем <92%; **жоден учасник групи молнупіравіру не був госпіталізований.** Чотири учасники групи плацебо були госпіталізовані, один з яких отримував протягом 2 днів кисневу підтримку (єдиний пацієнт у дослідженні, який отримував кисень). Троє (3%) із 90 осіб у групі плацебо були госпіталізовані на 15-й день, а четверо (4%) осіб у групі плацебо були госпіталізовані на 29-й день. Для порівняння часу до госпіталізації не вдалося розрахувати медіани та КР через незначну кількість подій. Жоден пацієнт не потребував штучної вентиляції легень. Оцінки за шкалою ВООЗ щодо клінічного прогресування COVID-19 і FLU-PRO були аналогічними в групах на 15-й і 29-й дні спостереження.

➡ **Переносимість терапії.** Молнупіравір добре переносився в ході лікування та протягом 29 днів спостереження. У 73 (81%) із 90 учасників групи молнупіравіру та 68 (76%) із 90 учасників групи плацебо виникло принаймні одне побічне явище ≥ 1 ступеня. Проте більшість побічних явищ були легкими (1-2 ступеня) й, імовірно, пов'язані з COVID-19. У групі молнупіравіру в жодного пацієнта не спостерігалось серйозних побічних ефектів. Усі учасники залишалися живими на час завершення спостереження.

Обговорення та висновки

AGILE CST-2 – перше клінічне дослідження впливу молнупіравіру на вірусологічну відповідь за різних варіантів SARS-CoV-2 й у вакцинованих пацієнтів. Отримано дані на великій кількості серійних назофарингеальних зразків, у рамках суворого рандомізованого плацебо-контрольованого протоколу, що дало змогу оцінити різницю в часі до отримання негативного тесту ПЛР і титри вірусу в динаміці. Загалом було показано, що пацієнти в групі молнупіравіру швидше позбувалися вірусу (за негативним результатом ПЛР), аніж у групі плацебо. Додаткові аналізи в підгрупах не мали достатньої статистичної потужності для порівняння, але очевидної втрати ефекту через статус вакцинації чи варіант омікрон не відбулося. Зберігання позитивного результату ПЛР на 29-й день у невеликій кількості учасників відповідає іншим опублікованим звітам [6] і може означати виявлення залишкових фрагментів вірусної нуклеїнової кислоти, а не життєздатного вірусу.

Учасники, які отримували молнупіравір, також мали значно більше середнє зниження вірусного навантаження відносно вихідного рівня до кінця лікування (5 днів) порівняно з учасниками, які отримували плацебо. Тимчасове підвищення титрів вірусу після початкового зниження, що спостерігалось в семи учасників (трьох – у групі молнупіравіру та чотирьох – у групі плацебо), не було пов'язане з поверненням або погіршенням клінічних симптомів і, ймовірно, відображає природний перебіг вірусної інфекції. У підсумку представлені результати показують, що молнупіравір має протівірусний ефект. **Зниження вірусного навантаження спостерігалось як у вакцинованих, так і в невакцинованих осіб.** Нові дані узгоджуються з попередніми результатами спостережень із Гонконгу [7] й додають іще більше доказів на користь **збереження активності молнупіравіру проти новіших варіантів SARS-CoV-2.**

➡ **Клінічне значення отриманих доказів і перспективи.** У дослідженні AGILE CST-2 отримано цінні дані про вірусологічну ефективність молнупіравіру у вакцинованих осіб і пацієнтів, інфікованих різними варіантами SARS-CoV-2, зокрема варіантом омікрон, які досі були прогалинами в клінічних доказах молнупіравіру. Результати не суперечать наявним доказам і демонструють помірний протівірусний ефект молнупіравіру. Очікується, що остаточні докази клінічної ефективності молнупіравіру в популяції з високим охопленням вакцинацією будуть отримані в дослідженні PANORAMIC (ISRCTN30448031), яке також проводиться у Великій Британії та включає понад 25 тис. учасників. Наразі це найбільше рандомізоване випробування молнупіравіру, в ньому докладніше буде оцінено ефективність препарату проти нових варіантів SARS-CoV-2.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Ігор Петренко



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

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України
- О.Я. Бабак**, д.м.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Харківського національного медичного університету
- Г.М. Бутенко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України та РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»
- Б.М. Венцківський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Ю.В. Вороненко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика
- І.І. Горпинченко**, д.м.н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології
- Д.І. Заболотний**, д.м.н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов**, д.м.н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика
- В.М. Коваленко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- В.В. Корпачев**, д.м.н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології та фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Б.М. Маньковський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика
- Ю.М. Мостовой**, д.м.н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
- В.І. Паньків**, д.м.н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
- О.М. Пархоменко**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- Н.В. Пасечнікова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- 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**

Редакція **zu@health-ua.com**
Відділ реклами та маркетингу **zoya@health-ua.com**
..... **artemenko@health-ua.com**

Відділ передплати..... **podpiska@health-ua.com**

Адреса для листування
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
Газету віддруковано в ТОВ «РЕАЛ ПРІНТ»,
01033, м. Київ, вул. Сім'ї Прахових, 27, оф. 10.
Підписано до друку: грудень 2022 р.
Замовлення № 1701223. Тираж **28 000** 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 10.05.2022 та 10 000 електронних адрес (дата держреєстрації з 02.01.2012).

НОВИНИ МОЗ



Розроблено рекомендації щодо кіберзахисту закладів охорони здоров'я

Для збереження конфіденційності інформації, що стосується персональної медичної інформації та персональних даних пацієнтів, Міністерством охорони здоров'я (МОЗ) України та проєктом USAID «Підтримка реформи охорони здоров'я» розроблено настанови з кіберзахисту закладів охорони здоров'я. Обізнаність користувачів інформаційних систем щодо ризиків кібербезпеки та заходів захисту від загроз відіграє ключову роль у підвищенні стійкості кіберзахисту закладу охорони здоров'я.

Щоб забезпечити належний рівень інформаційної безпеки, закладам слід дотримуватись певних технічних та організаційних заходів.

Конфіденційність

Весь персонал має знати про чутливий характер медичних та персональних даних, що отримує заклад у ході свого функціонування, розуміти та дотримуватись правил роботи з конфіденційною інформацією; утримуватись від розголошення таких даних. Для досягнення цієї мети щонайменше раз на рік слід проводити навчання персоналу.

Конфіденційна інформація передається від однієї людини до іншої під час ведення службових справ. Особа, яка отримала конфіденційну інформацію, повинна забезпечити її зберігання та обробку відповідно до умов, встановлених особою, яка надала згоду на обробку персональних даних.

Шифрування даних з обмеженим доступом

Зберігання та передача персональної інформації мають відбуватися в зашифрованому вигляді. До такої інформації відноситься будь-яка інформація, яка може бути використана для ідентифікації особи, та медичні дані пацієнта. Алгоритми та засоби, які використовуються для шифрування, мають відповідати вимогам, встановленим Державною службою спеціального зв'язку та захисту інформації України.

Ідентифікація користувачів інформаційних систем

Кожен користувач медичних інформаційних систем повинен мати унікальний ідентифікатор (обліковий запис, логін) та пароль для входу в систему.

Контроль доступу до інформації

Система контролю доступу повинна ідентифікувати кожного користувача відповідно до його ідентифікатора і запобігати доступу та використанню інформаційних ресурсів закладу неавторизованими користувачами. Система контролю доступу включає як внутрішні засоби захисту (паролі, шифрування даних, таблиці контролю доступу, налаштування інтерфейсів користувача тощо), так і зовнішні (пристрої захисту портів, брандмауери, автентифікацію на основі хоста тощо).

Цілісність даних пацієнтів

Заклад повинен впроваджувати та підтримувати організаційні та технологічні заходи для підтвердження того, що медичні дані пацієнтів та інша конфіденційна інформація стосовно пацієнтів не були змінені або знищені несанкціонованим чином. Заклад повинен підтримувати впровадження автоматизованих систем та програмного забезпечення, для автоматичної перевірки наявності людських помилок під час обробки даних пацієнтів. Дані пацієнтів, що зберігаються у медичному закладі, повинні мати резервну копію.

Доступність медичної інформації

Медпрацівник може отримати доступ до електронної захищеної медичної інформації в разі екстреної необхідності. Рішення екстреного доступу використовується лише тоді, коли звичайні процеси виявляються недостатніми для своєчасного надання медичної допомоги.

Відповідальний з інформаційної безпеки розробляє, документує, впроваджує та перевіряє процедури екстреного доступу, які використовуються у випадку надзвичайної ситуації. Доступ до таємних даних автентифікації, як-от логін та пароль, для використання надзвичайних облікових записів, створених заздалегідь, надається на таких носіях, як друкована сторінка, картка з магнітною смужкою, смарткартка або жетон залежно від способу автентифікації для конкретної системи.

Носій з таємними даними автентифікації зберігається в запечатаному конверті у сейфі старшої медсестри. Отримання носія вимагає надання ідентифікації за допомогою посвідчення особи, котра отримує носій, та реєстрації факту отримання носія в журналі реєстрації з метою гарантування неспростовності події.

Антивірусний захист

Антивірусне програмне забезпечення (ПЗ) встановлюється на всьому робочому обладнанні та серверах закладу і періодично оновлюється. Антивірусне ПЗ повинно мати підтримку з боку розробника, можливості щодо передачі підозрілих файлів на аналіз відповідним фахівцям та мати можливості евристичного аналізу.

Програмне забезпечення

На внутрішніх комп'ютерах і мережах закладу має використовуватись лише дозволене до використання програмне забезпечення. Встановлення програмного забезпечення має відбуватись лише уповноваженою особою (адміністратором). Усе програмне забезпечення перед встановленням має пройти перевірку та отримати дозвіл від керівника закладу або відповідального з інформаційної безпеки. Всі файли і програми, які були передані в електронному вигляді на комп'ютери або мережу закладу з іншого місця, повинні бути перевірені на віруси відразу після отримання.

Серверне та мережеве обладнання повинно бути забезпечене основним та резервним безперебійним живленням. Усі зовнішні вікна будівлі повинні мати датчики розбиття скла, що гарантуватиме негайне повідомлення до охоронної служби. Протипожежний захист будівлі повинен бути встановлений відповідно до вимог ДСНС України.

Заклади потрібно обладнати системою безперебійного живлення та дизель-генератором.

За матеріалами пресслужби МОЗ України: <https://moz.gov.ua>

Боротьба зі старінням за допомогою метформіну

За останні кілька десятиліть відбувся значний прогрес у науці про старіння модельних організмів. Зокрема, вченим вдалося ідентифікувати генетичні зміни, які визначають тривалість життя різних видів, та окреслити ознаки старіння, що можуть бути перспективними мішенями для втручання. Ці досягнення спонукали дослідницьке співтовариство геронтологів розпочати клінічні випробування, аби ретельно дослідити ефективність впливу окремих лікарських засобів на процеси старіння людини. Щоб обговорити передові досягнення в цій галузі медицини, в Лондоні 17 листопада 2021 року за сприяння Американської федерації дослідження старіння (American Federation for Aging Research, AFAR) був організований майстер-клас із міжнародною участю «Інвестиції в епоху довголіття 2021». Неабияку увагу учасників заходу привернула доповідь наукового директора AFAR Nir Barzilai (Медичний коледж ім. Альберта Ейнштейна, США), який представив результати дослідження очолюваного ним дослідження TAME (Targeting Aging with Metformin). Як виявилось, метформін здатен продовжити не лише тривалість життя, а й тривалість здорового та повноцінного життя.



N. Barzilai

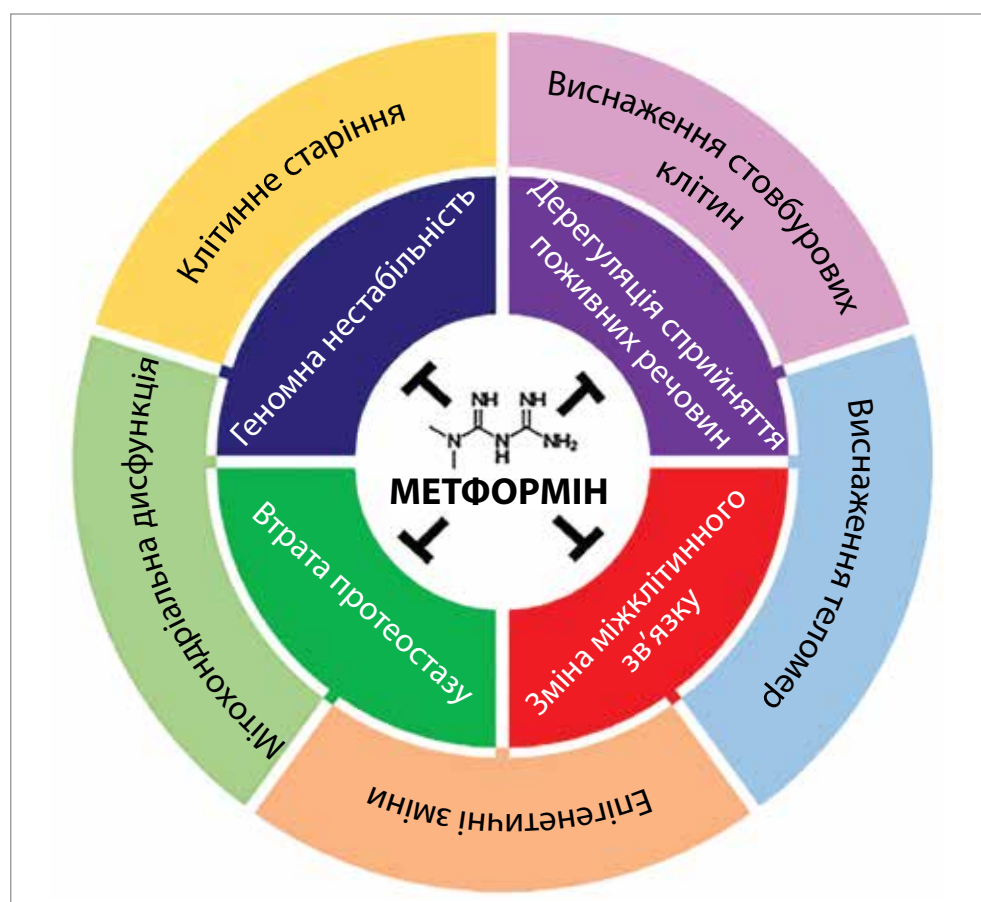


Рис. 1. Вплив метформіну на механізми старіння

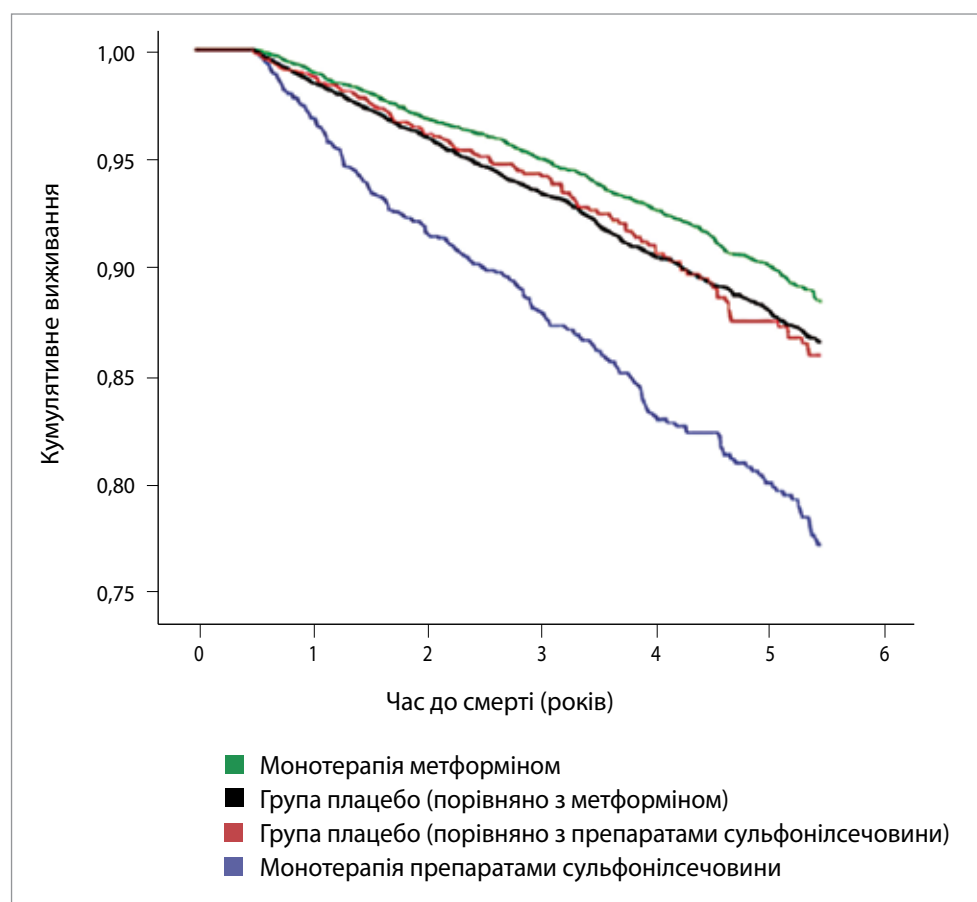


Рис. 2. Динаміка виживаності пацієнтів на тлі прийому метформіну та похідних сульфонілсечовини

На початку своєї промови Nir Barzilai зазначив, що довгожителі триваліший час залишаються здоровими порівняно із середньостатистичними громадянами навіть у поважному віці. Це має велике значення для суспільства загалом, адже продовження тривалості вільного від хвороб життя за рахунок зменшення витрат на ліки та менш частого звернення по медичну допомогу суттєво скорочує бюджетні витрати. Зокрема, згідно з даними Центру з контролю та профілактики захворювань в США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), витрати на медичне обслуговування довгожителів в останні два роки їхнього життя становлять лише третину від витрат на тих, хто хворіє на сьомому десятку років життя.

Хоча старіння є складним процесом, який забезпечується сукупністю механізмів, корекція навіть однієї з ланок цього процесу неодмінно матиме вплив і на інші складові старіння. Дослідницький проект TAME пропонує шлях досягнення успіху в боротьбі зі старінням за рахунок тривалого застосування метформіну. Метформін – це той засіб, який одночасно впливає на всі механізми старіння, що надає йому потенціал подовжувати тривалість

життя та забезпечувати здорове довголіття (рис. 1). Останнім часом було отримано докази здатності цього препарату знижувати рівень смертності навіть в осіб без цукрового діабету. Зокрема, це переконливо підтверджують результати ретроспективного обсерваційного дослідження, проведеного британськими вченими. Вони продемонстрували, що пацієнти із цукровим

діабетом 2 типу, яким було розпочато монотерапію метформіном, мали вищу п'ятирічну виживаність порівняно зі здоровими особами відповідного віку й статі, які отримували плацебо, та достовірно вищу виживаність порівняно з пацієнтами, які отримували монотерапією препаратами сульфонілсечовини (Bannister C.A. et al., 2014) (рис. 2). Це дослідження надає «зелене світло»

пошуку інших препаратів із геротерапевтичними властивостями.

Чому саме метформін?

Метформін використовується в медицині вже понад 60 років. Окрім контролю глікемії, він довів свою здатність запобігати розвитку раку, кардіоваскулярних захворювань і навіть когнітивних розладів. Ці властивості

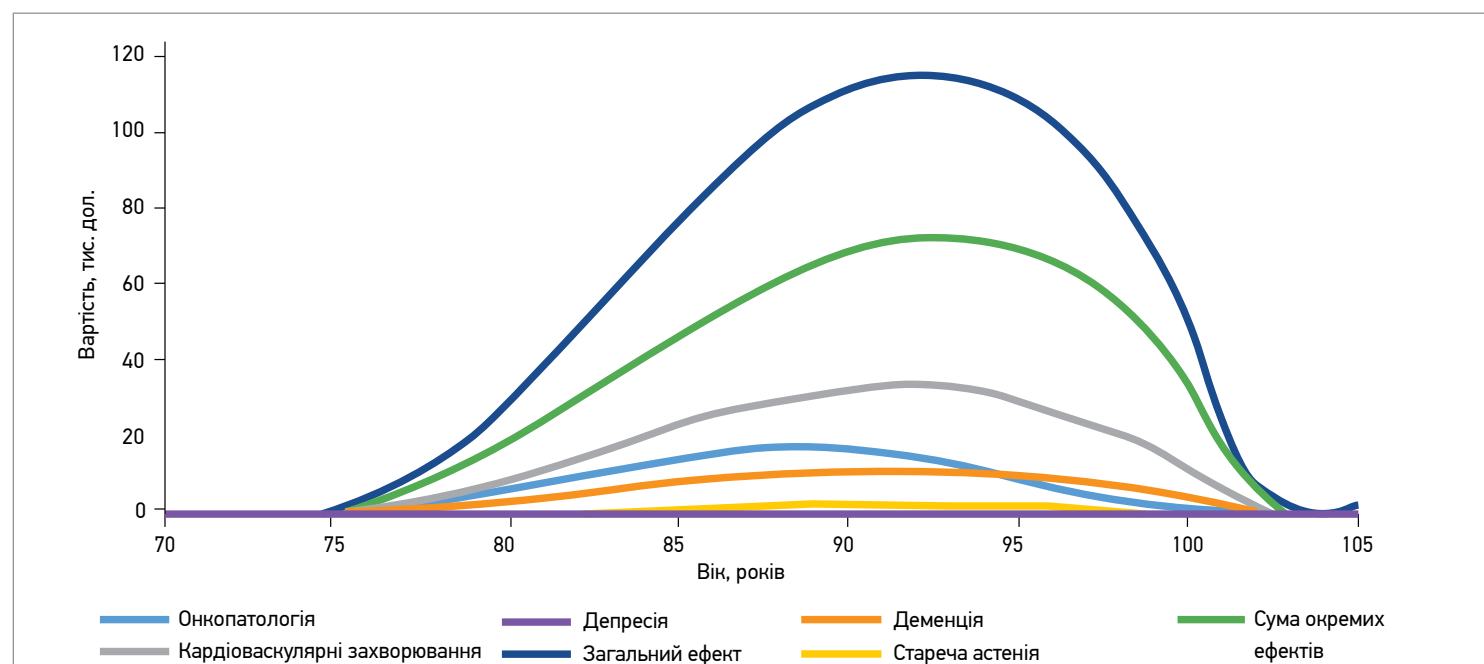


Рис. 3. WTP для метформіну за роками життя починаючи із 75 років

Примітки: сума окремих ефектів – сукупність кожного окремого ефекту; загальний ефект – загальне значення для кожного року покращення здоров'я, пов'язане з метформіном.

О.М. Біловол, академік НАМН України, д.м.н., професор, І.І. Князькова, д.м.н., професор, Харківський національний медичний університет

Значущість протеїнурії для сімейного лікаря

За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я, 850 млн людей у всьому світі страждають на різні захворювання нирок [1]. Останніми десятиліттями в усьому світі відзначено неухильне зростання хронічної хвороби нирок (ХХН). Серед населення США, Європи та Японії її частка становить від 10-15 до 35%. У структурі загальної смертності ХХН посідає важливу позицію, призводячи до загибелі пацієнтів здебільшого за рахунок розвитку серцево-судинних ускладнень. Водночас кардіоваскулярна летальність в осіб із порушеною функцією нирок перевершує число смертей власне від нефрологічних захворювань.

Протеїнурія (надмірна екскреція білка) – це підвищення концентрації білка в сечі до >150 мг/добу.

Протеїнурія є частою лабораторною знахідкою як в амбулаторних, так і в стаціонарних умовах. Виявлення білка в сечі може відображати як доброякісну патологію, так і значні функціональні розлади або структурні аномалії нирок.

Епідеміологія

Лікування ХХН є величезним тягарем для системи охорони здоров'я. У зв'язку із цим зумовлюють інтерес програма скринінгу протеїнурії та інформування населення про ХХН (Національний нирковий фонд Малайзії, 2013) [2]. Скринінг здоров'я проводився протягом 21 міс із подальшим аналізом результатів. Було обстежено 40 400 дорослих, середній вік обстежених становив 41 рік, 30,1% мали артеріальну гіпертензію (АГ) та 10,6% – цукровий діабет (ЦД). Протеїнурія була виявлена в 1,4%, а гематурія – у 8,9% учасників. Факторами, пов'язаними з найвищим ризиком протеїнурії, були наявність діабету (скориговане відношення шансів (ВШ) 2,63, 95% довірчий інтервал (ДІ) 2,16-3,21), АГ (ВШ 2,49, 95% ДІ 2,03-3,07) і серцево-судинних захворювань (ВШ 2,05, 95% ДІ 1,50-2,81). Інші виявлені фактори ризику: нижчий рівень освіти, сімейний анамнез захворювань нирок, гіперхолестеринемія, ожиріння та відсутність регулярних фізичних вправ. Поєднання високого рівня глюкози в крові та підвищеного артеріального тиску (АТ) суттєво підвищувало ризик розвитку протеїнурії (відносний ризик (ВР) 38,1 за рівня глюкози ≥ 10 ммоль/л і систолічного АТ ≥ 180 мм рт. ст. та ВР 47,9 при рівні глюкози ≥ 10 ммоль/л і діастолічному АТ ≥ 110 мм рт. ст.). Отже, встановлено, що основними факторами ризику протеїнурії виявилися ЦД, АГ та серцево-судинні захворювання. Автори підкреслили, що наявність як високого АТ, так і високого рівня глюкози в крові надає синергічний ефект, істотно підвищуючи ризик розвитку протеїнурії.

АГ та протеїнурія є факторами ризику несприятливих ниркових наслідків у пацієнтів із ХХН. У популяційному дослідженні, проведеному А. Нігауама та співавт. [3], вивчався зв'язок АТ і протеїнурії з функцією нирок. Проведено аналіз загальнонаціональної бази даних 141 514 суб'єктів, які брали участь у щорічному огляді «Специфічна перевірка здоров'я та рекомендації в Японії» у 2008 та 2010 році. Встановлено, що зміна швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) обернено корелювала із систолічним АТ (САТ), але не з діастолічним (ДАТ) при базальному обстеженні, незалежно від наявності протеїнурії. Порівняно з найнижчим шістдесятковим рівнем САТ (≤ 118 мм рт. ст.) ШКФ достовірно знижувалася при САТ ≥ 134 мм рт. ст. у пацієнтів із протеїнурією, тоді як ШКФ достовірно знижувалася за САТ ≥ 141 мм рт. ст. у хворих без протеїнурії. У разі однакових значень САТ зниження функції нирок відбувалося швидше, а ризик розвитку ниркової недостатності був вищим у пацієнтів із протеїнурією порівняно із хворими без неї. Автори дослідження дійшли висновку, що різниця в САТ (але не в ДАТ) незалежно асоціюється зі швидким зниженням ШКФ у загальній японській популяції, а також про те, що асоціація САТ на зниження ниркової функції була більшою в осіб із протеїнурією порівняно з особами без неї.

В обсерваційному когортному дослідженні з використанням бази даних JMDC Claims Database [4] вивчена можливість використання класифікації АТ (рекомендації Американської колегії кардіологів (ACC) / Американської асоціації серця (АНА), 2017) для ідентифікації пацієнтів із високим ризиком розвитку протеїнурії. Було проаналізовано дані 914 786 учасників (середній вік складав 45 років, 59,4% – чоловіки) з негативним результатом аналізу сечі при первинному медичному огляді, які не приймали гіпотензивних

препаратів і пройшли повторні аналізи сечі протягом 4 років. Відповідно до рекомендацій ACC/АНА (2017), кожен учасник був розподілений на групи з нормальним АТ (n=487 020), підвищеним АТ (n=134 798), АГ 1 ст. (n=197 618) або АГ 2 ст. (n=95 350). Первинний результат – випадкова протеїнурія. Багатофакторний аналіз продемонстрував, що АГ 1 ст. (ВР 1,14, 95% ДІ від 1,11 до 1,17) і АГ 2 ст. (ВР 1,48, 95% ДІ від 1,43 до 1,52) були пов'язані з вищою частотою протеїнурії, ніж нормальний АТ.

Встановлено, що ризик протеїнурії лінійно збільшувався зі зростанням систолічного АТ після того, як рівні цього показника перевищували 120 мм рт. ст., причому АГ як 2 ст., так і 1 ст. була пов'язана з більшим ризиком розвитку протеїнурії, що свідчить про необхідність ретельного спостереження за пацієнтами з АГ 1 ст.

Протеїнурія стала важливим судинним фактором ризику несприятливих серцево-судинних подій, включаючи інсульт. D.M. Kelly та P.M. Rothwell провели систематичний огляд [5], метою якого було визначити, чи залишається протеїнурія незалежним предиктором інсульту після більш повної корекції АТ. Було відібрано 38 досліджень, у яких повідомлялося про частоту виникнення інсульту в дорослих залежно від вихідного рівня протеїнурії $\pm$ ШКФ, що включали 1 735 390 учасників, з яких у 26 405 зареєстрований інсульт. Установлено, що наявність будь-якого рівня протеїнурії була пов'язана з більшим ризиком інсульту (18 досліджень; об'єднаний грубий ВР 2,00, 95% ДІ 1,63-2,46; $p < 0,001$) навіть після поправки на встановлені серцево-судинні фактори ризику (33 дослідження; об'єднаний скоригований ВР 1,72, 1,51-1,95; $p < 0,001$), хоча і зі значною гетерогенністю між дослідженнями ($p < 0,001$; $I^2 = 77,3\%$). Крім того, асоціація суттєво не послаблювалася при ретельнішому коригуванні на АГ: одноразове вимірювання вихідного АТ (10 досліджень; об'єднаний скоригований ВР 1,92, ДІ 1,39-2,66; $p < 0,001$); АГ в анамнезі або лікування (4 дослідження; об'єднаний скоригований ВР 1,76, ДІ 1,13-2,75; $p = 0,013$); багаторазове вимірювання АТ протягом місяців або років (4 дослідження; ВР 1,68, ДІ 1,33-2,14; $p < 0,001$). Автори дійшли висновку, що навіть після значної корекції на АГ протеїнурія сильно і незалежно пов'язана з ризиком інсульту, що, можливо, свідчить про спільну ниркову і церебральну схильність до судинних ушкоджень, яка не повністю пояснюється традиційними судинними факторами ризику.

Відомо, що ожиріння асоціюється з факторами ризику захворювання нирок, як-от ЦД і АГ.

Ожиріння частіше визнається фактором ризику захворювань нирок, а протеїнурія та мікроальбумінурія асоціюються з ожирінням.

У дослідженні, проведеному в США [6], вивчено поширеність альбумінурії та протеїнурії у пацієнтів з ожирінням. До випробування залучили 218 хворих (середній вік становив $42,1 \pm 11,3$ року) з ожирінням (індекс маси тіла (ІМТ) складав $43,9 \pm 8,1$), які перенесли баріатричну операцію, з них у 25% був ЦД та у 47% – АГ. Поширеність протеїнурії та альбумінурії становила 21 (95% ДІ від 15,8 до 27,1%) та 19,7% (95% ДІ від 14,2 до 26,2%) відповідно. Серед пацієнтів без ЦД, але з АГ 22,6% (95% ДІ від 12,9 до 35) мали протеїнурію і у 17% (95% ДІ від 8,4 до 30,9) виявлено

альбумінурію. Встановлено, що серед хворих без ЦД та АГ протеїнурію та альбумінурію виявлено у 13,3 (95% ДІ від 7,3 до 21,6) та 11% (95% ДІ від 5 до 17%) відповідно. У хворих на ЦД поширеність протеїнурії та альбумінурії була значно вищою, ніж у пацієнтів без нього. Групи без діабету достовірно не відрізнялися одна від одної за поширеністю протеїнурії та альбумінурії. ІМТ не відрізнявся у хворих на ЦД і без нього. При багатофакторному аналізі лише наявність діабету була пов'язана із протеїнурією та альбумінурією. ІМТ, вік і АГ не були прогностично значущими. Автори відзначили відносно високу поширеність мікроальбумінурії та протеїнурії у міській популяції США з ожирінням, якій проведена баріатрична хірургія, що, ймовірно, відображає несприятливий вплив самого ожиріння на ниркову фізіологію.

Ураження нирок унаслідок ЦД 2 типу є найчастішою причиною кінцевої стадії ХХН. Збільшення випадків ЦД 2 типу в суспільстві потребує пошуку можливостей уповільнити ураження нирок і відтермінувати фінальну стадію ХХН. Незважаючи на модифікацію способу життя та використання протидіабетичних препаратів, профілактика і лікування діабетичного ураження нирок залишається складним завданням.

Клінічні дані свідчать про деякі зміни перебігу ЦД 2 типу, а саме про зменшення поширеності підвищеної екскреції альбуміну із сечею та збільшення кількості пацієнтів, у яких зниження ШКФ розвивається без попереднього або супутнього підвищення альбумінурії (т. зв. нормаальбумінурійний варіант ХХН) [7]. Це обумовлено, на думку дослідників, широким застосуванням блокаторів ренін-ангіотензинової системи, підвищенням ефективності цукрознижувальної терапії, контролем АТ і ліпідного обміну, а також відмовою від куріння. Результати дослідження Е.І. Екінсі та співавт. [8] свідчать про те, що за ХХН із підвищенням альбумінурії спостерігаються типові морфологічні зміни ниркових клубочків, а при нормаальбумінурійному варіанті зміни інтерстиції та артеріолосклероз можуть переважати над ознаками гломерулопатії.

Початкові зміни ураження нирок при ЦД 2 типу не супроводжуються вираженими клінічними симптомами [9]. Для них характерні зміни в структурі та функції нирок, що включають клубочкову гіперфільтрацію, збільшення потоку ниркової плазми, тубулярну і клубочкову гіперплазію й гіпертрофію, а також збільшення розміру нирок.

Супрафізіологічне підвищення ШКФ, яке називається гіперфільтрацією, передую розвитку альбумінурії та погіршенню функції нирок. Результати проспективного когортного дослідження [10], яке включало 600 пацієнтів із ЦД 2 типу, свідчать про те, що у хворих із клубочковою гіперфільтрацією при вихідних умовах спостерігалися швидше зниження ШКФ і прогресування від мікроальбумінурії до макроальбумінурії порівняно з пацієнтами без гіперфільтрації. Крім того, незважаючи на оптимізацію глікемічного профілю та контроль АТ в обстежених пацієнтів, гіперфільтрація і подальше зниження ШКФ зберігалися для значної частини учасників. Це свідчить про те, що, крім рівня глюкози й АТ, інші фактори сприяють гіперфільтрації, яка вважається системною судинною патологією.

Зміна рівня протеїнурії за допомогою тест-смужки є незалежним предиктором розвитку термінальної стадії ниркової недостатності в загальній популяції. В японському дослідженні [11] вивчено асоціації між змінами протеїнурії за допомогою тест-смужки та ризиком розвитку термінальної стадії ниркової недостатності. Проведено оцінку зміни рівня протеїнурії у 69 021 учасника віком ≥ 20 років, котрі брали участь у медичних оглядах. Розвиток термінальної стадії ниркової недостатності визначався за допомогою діалізного реєстру. Встановлено, що зміна рівня протеїнурії



О.М. Біловол



І.І. Князькова

за допомогою тест-смужки – незалежний предиктор розвитку термінальної стадії ниркової недостатності в загальній популяції. Зміни протеїнурії протягом 2 років можуть бути доцільними для прогнозування ризику розвитку термінальної стадії ниркової недостатності.

Етіологія протеїнурії: від емоційного стресу, ГРВІ (з високою лихоманкою) до тяжких захворювань нирок, системних автоімунних процесів та онкогематологічних захворювань (табл.).

Таблиця. Класифікація причин протеїнурії
Транзиторна: ✓ інфекція сечовивідних шляхів; ✓ ортостатична протеїнурія (виникає після тривалого перебування пацієнта у вертикальному положенні, відсутня у ранковій сечі) – зустрічається рідко в хворих віком >30 років; ✓ лихоманка; ✓ важкі фізичні навантаження; ✓ вагітність
Стійка протеїнурія (персистуюча): первинне захворювання нирок: ● гломерулярні (наприклад, гломерулонефрит); ● каналцеві; вторинне захворювання нирок: ● ЦД; ● захворювання сполучної тканини; ● васкуліт; ● амілоїдоз; ● мієломна хвороба; ● хронічна серцева недостатність; ● АГ
Доброякісні причини протеїнурії: ● лихоманка; ● гостре захворювання; ● вправи / інтенсивні фізичні навантаження; ● ортостатична протеїнурія; ● зневоднення; ● емоційний стрес; ● травма слуху; ● запальний процес

Транзиторна протеїнурія є поширеним явищем, доброякісним і зазвичай легким (<1 г/добу). У більшості пацієнтів вона виявляється випадково. Може спостерігатися в хворих, які нещодавно перенесли лихоманку, вплив холоду, емоційний стрес або мали інтенсивні фізичні навантаження. Цей тип протеїнурії зазвичай минає протягом декількох днів після зникнення чинника, що її викликав. У пацієнтів із транзиторною протеїнурією визначається нормальний осад сечі.

Ортостатична (постуральна) протеїнурія виникає тільки у вертикальному положенні. Вона є стійкою, але доброякісною, повністю нормалізується в положенні лежачи. Спостерігається переважно в молодих людей, зазвичай становить <1 г/24 год і, як вважають, обумовлена зміною гломерулярної гемодинаміки. Гістологія нирок зазвичай нормальна або неспецифічна, а довгостроковий прогноз є сприятливим.

Персистуюча протеїнурія визначається як така, що спостерігається ≥2 разів. Вважається, що вона відображає структурне захворювання нирок і може прогресувати до хронічної ниркової недостатності. Стійка протеїнурія також може бути частиною системного захворювання. Якщо нефротична протеїнурія (<3,5 г/добу) спостерігається при тубулоінтерстиціальних захворюваннях та за легких ступенів гломерулопатій, то протеїнурія нефротичного діапазону (>3,5 г/добу) зазвичай свідчить про захворювання клубочків.

Доброякісні причини протеїнурії не призводять до збільшення захворюваності або смертності. Ці стани дуже варіабельні та зазвичай є зворотними, якщо усунути фактор, що їх спричинив. Протеїнурія – не частина нормального старіння [12].

Механізми протеїнурії
Виокремлюють 4 механізми надмірної екскреції білка: ✓ дисфункція клубочків; ✓ тубулоінтерстиціальна дисфункція; ✓ протеїнурія переповнення; ✓ секреторна протеїнурія.

Дисфункція клубочків

Це найпоширеніша причина протеїнурії. Дисфункція клубочків змінює проникність базальної мембрани клубочків, що призводить до альбумінурії та імуноглобінурії. Дисфункція клубочків спричиняє екскрецію білка із сечею >2 г/добу [13].

Клубочковий фільтраційний бар'єр являє собою тришарову мембранну структуру з такими шарами (від внутрішнього до зовнішнього): фенестрований ендотелій клубочків, гломерулярна базальна мембрана та подоцит [14].

Базальна мембрана капілярної стінки клубочків відповідає за обмеження фільтрації білка завдяки наявності колагену 4 типу [17]. Це обмеження фільтрації залежить від

ваги та розміру. В результаті великі та важчі білки, як-от альбумін (молекулярна маса – 69 000 D), не виявляються в сечі в нормі. Крім того, як ендотеліальні клітини капілярів, так і базальна мембрана клубочків мають негативний заряд завдяки поліаніонам, як-от протеоглікани гепарансульфату. Цей негативний заряд створює бар'єр для аніонів, як-от альбумін.

Гломерулярна протеїнурія виникає внаслідок ушкодження клубочкового фільтраційного бар'єра або підвищеного гідростатичного тиску. Дисфункція зарядового бар'єра, який складається з колагену та ламініну, призводить до втрати негативного заряду, що проявляється в появі негативно заряджених білків у сечі. Крім того, ріст мезангіальних клітин у клубочку, продукція позаклітинного матриксу та інфільтрація запальними клітинами також можуть спричинити протеїнурію. Подоцити є важливим бар'єром для протеїнурії; молекулярна дисфункція нефрину та подоцину на рівні подоцитів може призвести до розвитку протеїнурії [13].

Причини гломерулярної дисфункції: діабетична нефропатія, медикаментозна нефропатія (нестероїдні протизапальні препарати, героїн тощо), амілоїдоз, інфекції (ВІЛ, гепатит В і С), злоякісні новоутворення, лімфома, первинні гломерулонефropатії, дисліпідемія, захворювання сполучної тканини, як-от СЧВ, активація ренін-ангіотензинової системи, прозапальні цитокіни, активні форми кисню та ін. Хронічна протеїнурична гломерулопатія визначається як стійка або постійна втрата селективності фільтрації білка клубочками [14].

Тубулоінтерстиціальна дисфункція

Тубулоінтерстиціальна дисфункція пов'язана з дисфункцією проксимальних каналців, що зумовлює порушення поглинання відфільтрованих білків. Тубулоінтерстиціальна дисфункція зазвичай призводить до менш вираженої протеїнурії, ніж гломерулярна дисфункція, з добовим рівнем білка в сечі <2 г [13].

Дрібні та позитивно заряджені білки, які зазвичай фільтруються через гломерулярний капіляр, відсутні в сечі через майже повну реабсорбцію епітеліальними клітинами каналців. Більша частина реабсорбції білків відбувається в проксимальних звивистих каналцях. Ця реабсорбція в проксимальних звивистих каналцях має транспортний максимум, досягнення якого може спричинити протеїнурію [14, 15].

До причин каналцевої дисфункції належать гіпертензивний нефросклероз, нефропатія, викликана нестероїдними протизапальними препаратами, нефротоксини, хронічний тубулоінтерстиціальний нефрит [16, 17].

Протеїнурія переповнення (преренальна)

Підвищена продукція білків може насичувати реабсорбційні канали в проксимальних звивистих каналцях, що призводить до протеїнурії. Протеїнурія переповнення виникає, коли концентрація низькомолекулярних білків (пара протеїнів, моноклональних імуноглобулінів) у плазмі крові виходить за межі здатності каналців реабсорбувати відфільтровані білки [18].

Причини протеїнурії переповнення: множинна мієлома, міоглобінурія, амілоїдоз [12].

Секреторна протеїнурія

Секреторна протеїнурія виникає унаслідок надмірної секреції специфічних білків у каналцях, найбільш відомими з яких є уромодулін (білок Тамма – Хорсфала) при інтерстиціальному нефриті [15, 16].

Діагностика

З метою визначення походження протеїнурії необхідний ретельний збір анамнезу пацієнта, проведення фізикального обстеження та відповідних лабораторних досліджень.

Лабораторна діагностика протеїнурії

Найпоширенішим тестом для виявлення протеїнурії є аналіз сечі, який проводиться за допомогою тест-смужки.

Тестування сечі за допомогою тест-смужки зазвичай високоспецифічне, хоча в деяких ситуаціях може надавати хибнопозитивні результати. З іншого боку, він не такий чутливий, як кількісні методи. Хибнонегативні результати можуть виникати, якщо сеча розбавлена і втрата білка є незначною, оскільки метод виявляє концентрацію білка, а не його абсолютну кількість, тому тестування за допомогою тест-смужки корисне лише тоді, коли рівень білка в сечі перевищує 300-500 мг/добу (або альбуміну >10-20 мг/добу). Крім того, тест є специфічним для альбуміну, який негативно заряджений, тому він може пропустити інші позитивно заряджені білки. Він нечутливий для виявлення низькомолекулярних білків, як-от легкі ланцюги імуноглобулінів і β₂-мікроглобулін.

Клінічний аналіз сечі з мікроскопією осаду є ще одним надійним методом скринінгу протеїнурії.

Для кількісної оцінки ступеня протеїнурії абсолютно точним є 24-годинний збір сечі, але він громіздкий для розрахунку 24-годинної екскреції білка із сечею в мг за 24 год. Будь-яке значення, що перевищує 150 мг/24 год, вважається ненормальним і має бути додатково оцінене для виявлення основних причин.

Простіша та надійніша альтернатива – визначення співвідношення білка до креатиніну в сечі (СБК) з одноразового аналізу сечі, забір якого бажано проводити вранці. Слід виміряти концентрацію білка та креатиніну, а також розрахувати білково-креатиніновий коефіцієнт (мг/л білка/ммоль/л креатиніну) [10].

Співвідношення білок-креатинін в одноразовому аналізі сечі тісно корелює з кількістю білка, що виділяється в 24-годинному зразку [19]. Крім того, оскільки СБК порівнює концентрацію білка в сечі з такою креатиніну в сечі, розведення або концентрація сечі не впливають на його значення. Для обчислення загальної добової кількості білка в сечі показник СБК необхідно помножити на 0,63. При значному зниженні ШКФ підвищується каналцева секреція креатиніну, тому показник СБК може бути хибно зниженим.

Значення СБК, що перевищує 15 мг/ммоль, має викликати підозру та потребує подальшого обстеження.

Додатково до рівня білка слід визначити електроліти сироватки, сечовину та креатинін. За нефротичного діапазону протеїнурії >3,5 г/24 год або при СБК >350 мг/ммоль слід перевірити рівень альбуміну в сироватці крові та концентрацію холестерину. Величина протеїнурії має корелювати з показниками ниркових тестів. Наприклад, слід обстежити пацієнта з показниками СБК у межах норми з відхиленнями від норми в аналізах функції нирок, гематурією та супутніми захворюваннями.

Кліренс креатиніну (ШКФ) є кориснішим для оцінки функції нирок, ніж рівень креатиніну. ШКФ розраховують за допомогою формул MDRD, CKD-EPI та формули Кокрофта – Голта. Розрахунки проводять за допомогою online-калькуляторів [15].

Кліренс креатиніну (ШКФ) для здорової молодшої людини в нормі становить >90 мл/хв.

ШКФ змінюється зі зміною м'язової маси в пацієнтів похилого віку та бодібілдерів [20]. Із віком відбувається зниження кліренсу креатиніну на 0,75 мл/хв/рік [12]. Отже, вік і м'язову масу слід урахувувати із цими значеннями.

У здорової людини протеїнурія не має перевищувати 150 мг/добу.

Ступені протеїнурії

Нормальний: <150 мг/24 год або 15 мг/ммоль.
Нефритична: 150-3000 мг/24 год або 12-300 мг/ммоль.
Нефротична: >3500 мг/24 год або >350 мг/ммоль.

Інші способи визначення нормальної екскреції білка: загальний білок <4 мг/м²/год, альбумін <10-15 мг/добу, трансферин <200 мг/л, IgG <500 мг/л, β₂-мікроглобулін <600 мг/л.

Тип білка, що становить протеїнурію, можна визначити за допомогою імуноелектрофорезу.

Альбумінурія (мг/добу) [21]:
в нормі: <30;
мікроальбумінурія: 30-300;
макроальбумінурія: >300.

За наявності значної гломерулярної патології втрата >3,5 г/добу на 1,73 м² визначає протеїнурію нефротичного діапазону (більш відома, як нефротичний синдром). При проведенні загального аналізу сечі співвідношення альбуміну до креатиніну >220 мг/ммоль (або співвідношення білка до креатиніну >350 мг/ммоль) свідчить про протеїнурію нефротичного діапазону в дорослих [15].

- ⇒ Інші аналізи:
- ✓ визначення автоантитіл, у т. ч. титри антистрептолізину О, антинуклеарні антитіла (ANA), антиДНК-антитіла, рівні комплекменту (C3 і C4), автоантитіла до рецептора антифосфоліпази А1 і кріоглобулінів;
 - ✓ серологічні дослідження на гепатити В і С та ВІЛ-інфекцію;
 - ✓ електрофорез білків сечі та плазми крові на легкі ланцюги;
 - ✓ антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла (ANCA), антигломерулярна базальна мембрана (анти-ГБМ).
- ⇒ Візуалізаційні дослідження:
- ✓ ультразвукове дослідження нирок для оцінки розміру та ехогенності нирок;
 - ✓ рентгенографія грудної клітки або комп'ютерна томографія також можуть бути показані.
- Біопсія нирок розглядається в пацієнтів із протеїнурією >1 г/добу, оскільки вона може допомогти у виборі специфічної терапії.

Як тривалий стрес впливає на здоров'я: інтенсивні рішення для зупинки каскаду органічних змін

Війна в Україні змушує жити під звуки сирен, обстрілів, у стані постійної тривоги, що негативно відображається на здоров'ї. Жінки більш сприйнятливі до стресу, тривалий вплив якого призводить до активації симпатичної нервової системи та ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, а також негативно впливає на стан серцево-судинної системи (ССС) [1, 2]. Тривалий стрес при порівнянні з гострим стресом призводить до виснаження фізіологічних резервів адаптації організму до дії негативних факторів навколишнього середовища, порушення роботи вегетативної нервової системи та наднирникових залоз (внаслідок тривалого викиду кортизолу), що з часом супроводжується розвитком незворотних органічних змін [2]. У популяційному когортному дослідженні (n=6749) було показано взаємозв'язок між високим рівнем стресу та підвищеним ризиком розвитку інсульту або транзиторних ішемічних атак у людей середнього віку [3]. Тому сьогодні війна в Україні, яка триває 10 місяців, є негативним тривалим психологічним стресовим фактором, який виснажує компенсаторні можливості організму та може призводити до зростання чисельності пацієнтів з цукровим діабетом, серцево-судинними захворюваннями та інсультom.

Хронічний стрес є незалежним чинником ризику інсулінорезистентності [4], дія якого супроводжується активацією гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, що призводить до посиленого вивільнення контрінсулярних гормонів, катехоламінів та прозапальних цитокинів (інтерлейкіну (ІЛ)-1 β , ІЛ-6, фактора некрозу пухлини α), підвищення рівня яких спричиняє зростання рівня глюкози у крові. У відповідь на тривалу гіперглікемію β -клітини підшлункової залози виробляють надмірну кількість інсуліну, що призводить до втрати чутливості клітин та тканин організму людини до інсуліну та обумовлює розвиток інсулінорезистентності [5]. Оскільки головною функцією інсуліну є транспорт глюкози в клітину, що сприяє зниженню рівня глюкози в плазмі крові, то наявність інсулінорезистентності зменшує засвоєння глюкози клітинами організму та призводить до їх енергетичного голодування.

В умовах тривалого стресу, який впливає на розвиток інсулінорезистентності, важливо забезпечити потрапляння в клітини

глюкози без залучення інсуліну, що дасть змогу поповнити енергетичні запаси організму людини та запобігти їх виснаженню. Одним зі шляхів запобігання енергетичному голодуванню клітин в умовах інсулінорезистентності є застосування природної речовини групи багатоатомних спиртів ксилітолу. Інфузійний розчин з багатоатомним спиртом ксилітолом – Ксилат® є інсуліннезалежним джерелом енергії, механізм дії якого пов'язаний з активацією інтенсивності гліколізу, який посилює утворення піровиноградної кислоти (джерела оксалатно-ацетатної кислоти), що забезпечує окислення ацетилкоензиму А та утворення АТФ у циклі Кребса. Відомо, що ксилітол при включенні в пентозофосфатний цикл перетворення глюкози може виступати також як джерело гліцерофосфату, що сприяє зменшенню кількості вільних жирних кислот у крові, які можуть окислюватися до ацетилкоензиму А [6]. У літературі наявні дані й про вплив ксилітолу на стимуляцію секреції ендогенного інсуліну [7]. Згідно з результатами дослідження P. Kishore et al.

(2012) ксиліт може підвищувати чутливість тканин до інсуліну, що сприятиме зниженню рівня глюкози у крові та попереджуватиме розвиток інсулінорезистентності [8].

Виражена гіперглікемія здатна також негативно впливати на підтримку фізіологічного гомеостазу життєво важливих органів і систем. Дані дослідників свідчать про більш виражене зниження антиоксидантної активності плазми крові в умовах високого психологічного стресу [4]. Тому потенційно корисним у цьому випадку буде застосування лікарських засобів з антиоксидантними властивостями, що даватиме змогу захистити організм від пошкоджуючої дії вільних радикалів. У дослідженні С.І. Chukwuma та співавт. (2017) [7] було продемонстровано антиоксидантні властивості 10% інфузійного розчину з багатоатомним спиртом ксилітолом, який представлений на фармацевтичному ринку України у вигляді препарату Ксилат®. Розглядаючи наукові дані про вплив інсулінорезистентності на вироблення вільних радикалів у плазмі крові, важливо звернути увагу й на позитивний взаємозв'язок між психологічним стресом і вираженістю оксидативного стресу [9]. К. Aschbacher і співавт. (2013) у результатах дослідження вказували на посередництво кортизолу між сприйнятливістю до хронічного психологічного стресу та вираженістю оксидативного стресу, який є потенційним посередником у впливі хронічного психологічного стресу на процеси біологічного старіння [10]. Дані дослідження С. Otte та співавт. (2005) демонструють більш виражену активацію викиду кортизолу у відповідь на психологічний стрес, підвищення рівня якого призводить до зниження рівня репродуктивних гормонів, як-от естрогенів [11].

У свою чергу зниження рівня естрогену супроводжується більш вираженими запальними змінами в ендотелії судин, які лежать в основі патогенезу атеросклерозу та його ускладнень (інфаркту міокарда й інсульту) [12]. Дані дослідження зазначають і про вплив естрогену на ендотелій, включаючи утворення оксиду азоту (NO) та простагліцинів, які опосередковують вазорелаксацію та сприяють відновленню та/або регенерації ендотелію, а також забезпечують протизапальні й антиоксидантні ефекти [13]. Тобто при тривалому стресі, який супроводжується зниженням рівня естрогену у відповідь на підвищення рівня кортизолу у сироватці крові, зростає ймовірність розвитку ендотеліальної дисфункції, яка характеризується дисбалансом між продукцією вазоконстрикторів і вазодилаторів [14].

Важливою біологічно активною речовиною, що виробляється ендотелієм, є оксид азоту (NO) – потужний вазодилатор, який запобігає ремоделюванню судинної стінки [15]. NO відіграє важливу роль у процесах адаптації організму до стресорних чинників, впливає на запобігання стресорній активації тромбоутворення шляхом протидії агрегації й адгезії тромбоцитів, а також на зменшення стресорної активації вільнорадикального окислення через посилення активності й експресії генів антиоксидантних ферментів.

При тривалому стресі під дією посиленого вивільнення катехоламінів відзначається гальмування синтезу NO та посилене утворення ендотеліну-1, що супроводжується підвищенням загального периферичного опору судин. Тривалий вплив катехоламінів на ендотелій призводить до виснаження компенсаторних можливостей організму та розвитку ендотеліальної дисфункції [15]. Порушення вазодилатаційної функції ендотелію лежить в основі виникнення артеріальної гіпертензії й уражень органів-мішеней із подальшим розвитком ускладнень, як-от інсульт й інфаркт міокарда. Відомий також взаємозв'язок між ендотеліальною дисфункцією та розвитком гіпертонічної хвороби, ішемічної хвороби серця, хронічної серцевої недостатності, атеросклерозу, цукрового діабету та хронічної ниркової недостатності.

Тому терапія, спрямована на корекцію ендотеліальної дисфункції, є корисною при тривалому стресі, за якого відзначається підвищення рівня кортизолу, що призводить до зниження рівня естрогенів, які мають ендотеліопротекторні властивості. У цьому випадку патогенетично обґрунтованою терапією буде призначення L-аргініну – субстрату, що використовується ендотеліальною NO-синтазою в генерації NO, який пригнічує синтез потужного вазоконстриктора ендотеліну-1 та ендогенного стимулятора оксидативного стресу – асиметричного диметиларгініну [16]. Введення L-аргініну покращувало функцію ендотелію за наявності гіперхолестеринемії й атеросклерозу. Крім того, оскільки L-аргінін є донатором NO, можна розглядати його потенційну користь щодо зменшення вираженості спазму судин у разі тривалого стресу [17]. Сьогодні на фармацевтичному ринку України присутній препарат Тівортін®, діючою речовиною якого є L-аргінін.

У контексті розгляду ендотеліальної дисфункції й інсулінорезистентності, які виникають на тлі стресу, цікавим є вивчення ефективності комбінованого застосування препаратів Ксилат® і Тівортін®. В одному з досліджень було встановлено вплив поєднаного їх застосування на зменшення маси тіла, нормалізацію рівня артеріального тиску та діяльності нервової системи, корекцію інсулінорезистентності, зменшення вираженості ендотеліальної дисфункції, дисліпідемії та хронічного запального процесу [18].

Отже, за щоденного стресу, особливо в умовах війни, який супроводжується виснаженням компенсаторних можливостей адаптації організму до дії негативних факторів навколишнього середовища, важливо запобігти розвитку несприятливих патогенетичних порушень, які можуть призвести до розвитку цукрового діабету, серцево-судинних захворювань та інсульту шляхом превентивного комплексного призначення препаратів Ксилат® і Тівортін®.

Список літератури знаходиться в онлайн-версії статті на сайті <https://health-ua.com>.

Підготувала Ірина Пікалюк



Ксилато-Тівортіновий курс

допомагає
патогенетично відновити
самопочуття жінки
під час менопаузи

5
днів

+ 200 мл Ксилату в/в
+ 200 мл Тівортину в/в

20
днів

Тівортін
аспарат 10 мл
2 рази/день

Енергетична
підтримка та
покращення обміну
вуглеводів 1,2,4

Покращення
мікроциркуляції та
відновлення
ендотелію 1,2,5

Захист судин та
відновлення функції
ендотелію 1,2,5

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу КСИЛАТ®

Склад: 1 мл розчину містить ксилітолу 50 мг, натрію ацетату тригідрату (у перерахуванні на натрію ацетат) 2,6 мг, натрію хлориду дигідрату (у перерахуванні на натрію хлорид) 0,1 мг, калію хлориду 0,3 мг, натрію хлориду гексагідрату (у перерахуванні на натрію хлорид) 0,1 мг, допоміжних речовин: вода для ін'єкцій. Енергетична цінність – 200 ккал/л. Фармакологічні властивості: 0,9 моль/л, рН 4,2–5,6. Фармакодинаміка: група. Косметичні та профілактичні засоби. Різноманітні властивості. Електроліти у комбінації з іншими препаратами. Код АТС: B05X A31. Фармакологічні властивості: Ксилат – гідролізний спирт, який виражає антигіпертензивну дію, є джерелом енергії з невеликим відсотком метаболізм. Натрію ацетат належить до засолотворних засобів сповільненої дії. Показання: Для часткового покриття потреби в вуглеводах, що виникає при цукровому діабеті та при інших порушеннях метаболізму. Спосіб застосування та дози. Вводити внутрішньовенно крапельно, зі швидкістю 50–70 крапель на хвилину. Для парентерального харчування хворих по 600–1000 мл (10–15 мл на 1 кг маси тіла хворого), одноразово або двічі на добу (добова доза може бути розділена на 2 введення). Побічні реакції: Алергічні реакції: рідко – тахікардія, порушення периферичного кровообігу у місці введення. РП. UA/1070/01/01, термін дії р.л. не обмежений з 02.01.2019.

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Тівортін® р-н для інфузії.

Лікарська форма: р-н для інфузії у флаконах по 100 мл. Склад: 100 мл розчину містить 4,2 г аргініну гідрохлориду (в 100 мл міститься 20 ммоль аргініну гідрохлориду). Тівортін аспарат. Лікарська форма: р-н для парентерального застосування у флаконах 100 і 200 мл. Склад: 5 мл розчину містить L-аргініну аспарату 1 г (L-аргініну – 0,51 г, ксиліти аспаратичного – 0,43 г). Фармакологічні властивості: протизапальний, підвищує мікроциркуляцію, сприяє вазодилатації, сприяє вазорелаксації, сприяє вазоконстрикції. Аспаратичні солі, атеросклероз судин серця, головного мозку, артеріальна гіпертензія, хронічна серцева недостатність, гіперхолестеринемія. Побічні реакції: Рідко – відчуття легкого дискомfortу в шлунку, нудота, головний біль. Спосіб застосування та дози. Тівортін® р-н для інфузії. Препарат вводиться внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 10 крапель на хвилину. Дозування: 10–15 мл, після швидкості введення незначно збільшити до 30 крапель. Добова доза препарату становить 100 мл розчину. Курс терапії: 7–10 днів. Тівортін аспарат. Вводиться внутрішньовенно, під час їжі по 5 мл 3–4 рази/добу. Тривалість курсу терапії – 8–15 днів, за необхідності курс лікування повторюють. РП. МОЗ України UA/8954/01/01, термін дії р.л. не обмежений з 22.10.2018, UA/9941/01/01, термін дії р.л. не обмежений з 02.10.2019.

Література:

1. Можливість використання препаратів ксилітолу та L-аргініну у менеджменті менопаузи. І.В. Пахом. Репродуктивне здоров'я жінки №2 (47)/2021. С.57–62. Жінки в менопаузі та стратегія Life extension. І.В. Пахом, В.М. Кременюк, Ю.В. Підбильська. Медичні аспекти здоров'я жінки №3 (138)/2021. 2. Менопаузальна регуляція в стрессовій ситуації: перспективи шляху оптимізації організму. Тарасюк Т.В., Манайко Е.Г. Репродуктивна ендокринологія – №3 (59) – 2021. – С.41. Інструкція для медичного застосування препаратів Ксилат®. Інструкція для медичного застосування препаратів Тівортін®. Дані, на яких ґрунтується для медичних висновків для розповсюдження під час спеціалізованого медичного заходу. Перед призначенням ознайомитися з повним текстом інструкції виробника.

Скануйте,
щоб дізнатися
більше про курс
Life extension



ЮРІЯ ФАРМ
WWW.UF.UA





Риногенний головний біль

Риногенний головний біль зазвичай асоціюється з гострим риносинуситом інфекційної етіології із залученням до патологічного процесу верхньощелепної (гайморової) пазухи. Біль розвивається в результаті складних нейрогуморальних рефлексів, локалізується переважно в середній третині обличчя, хоча можуть залучатися й інші ділянки голови [2, 3]. Риногенний головний біль часто помилково вважають іншим захворюванням, наприклад мігренню, що призводить до неправильного вибору терапевтичної тактики та низької ефективності лікування [4]. Тому важливо правильно діагностувати та належно лікувати цей стан з урахуванням основних патофізіологічних змін, що супроводжують його розвиток.

Патофізіологія та клінічні особливості риногенного головного болю

Загалом основною причиною риногенного головного болю є порушення функції приносової пазухи (пазух), яка в нормі забезпечує транспорт утвореного слизу до носової порожнини. Згодом виведений слиз стікає до ротоглотки. Гострий риносинусит спричиняє запалення пазухи, набряк її слизової оболонки, розвиток обструкції устя пазухи з подальшим накопиченням слизу та створенням негативного атмосферного тиску в її порожнині. Зміна тиску спричиняє подразнення аферентних С-волокон трійчастого нерва з подальшим вивільненням ними низки нейропептидів, головним чином субстанції Р. Остання сприяє активації запалення, зумовлює підвищення проникності судин, екстравазацію плазми та набряк тканин, які додатково активують аферентні сенсорні волокна трійчастого нерва і підтримують тривале вивільнення вазоактивних і прозапальних молекул (рис. 1). Так відбувається формування хибного кола нейрогенного запалення, яке підтримує ринорею, закладеність носа, біль у носових пазухах і симптоми з боку верхніх дихальних шляхів [5-7]. Наразі відомо, що риногенний головний біль запускається як через класичні механізми больових подразників, які сходяться на рівні ядра трійчастого нерва (тригеміноцервікальний комплекс), так і через активацію парасимпатичної петлі, що сприяє розширенню судин, а також внутрішньочерепному поширенню нейрогенного запалення. Зокрема, больові стимули, що досягають ядра трійчастого нерва, активують пряму передачу сигналів до верхнього слиновидільного ядра, від якого прегангліонарні парасимпатичні волокна надходять до клинопіднебінного ганглія. Постгангліонарні волокна закривають рефлекторну дугу, спрямовуючи волокна, які разом із волокнами трійчастого нерва іннервують не лише слизову оболонку носа та пазух, а й мозкову оболонку і церебральні судини (рис. 2). Отже, парасимпатична активація, спричинена тривалим запаленням слизової оболонки носа, викликає периваскулярне вивільнення вазодилатувальних сполук у мозкових оболонках і церебральних судинах, що активує та сенсibiliзує терміналі ноцицепторів трійчастого нерва з розвитком риногенного головного болю [8, 9].

Описані рефлекси та місцеві процеси також мають місце у випадку головного болю при мігрені [10, 11]. Гілки трійчастого нерва, що іннервують менінгеальні кровоносні судини, вивільняють речовину Р і пептид, пов'язаний з геном кальцитоніну (calcitonin gene-related peptide), які є факторами розвитку мігренозного болю [12, 13]. Сенсорні волокна трійчастого нерва передають стимули від обличчя, пазух, слизової оболонки носа, мозкових оболонок

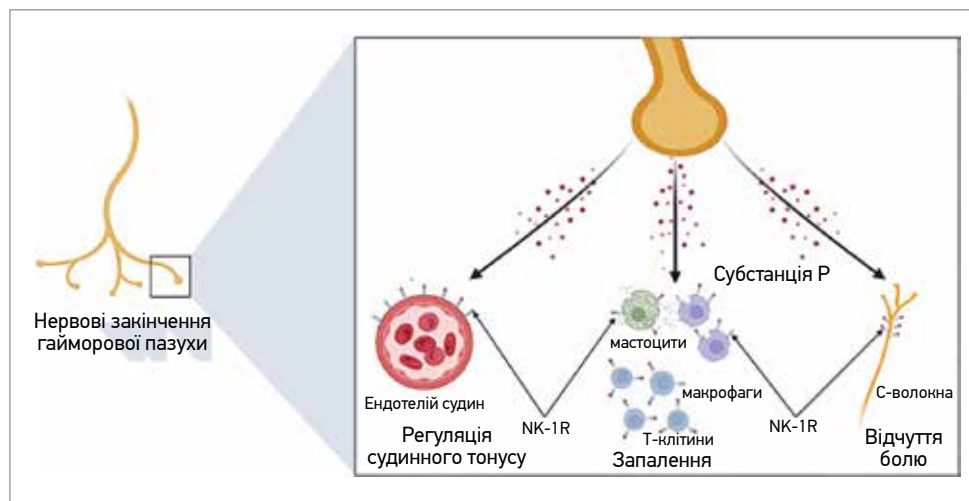


Рис. 1. Хибне коло нейрогенного запалення

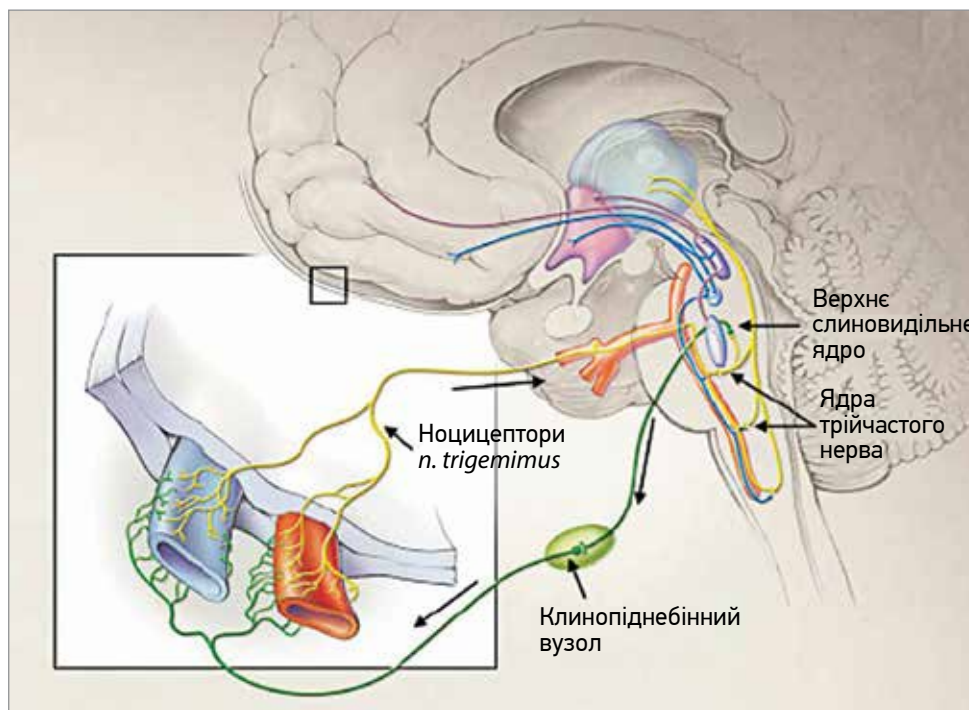


Рис. 2. Тригеміно-парасимпатичний рефлекс (адаптовано з Goadsby et al., 2022)

передньої, середньої та задньої черепної ямки [14]. Це пояснює подібність мігренозного і риногенного головного болю та їхній складний зв'язок.

Діагностика риногенного головного болю

Діагноз риногенного головного болю підтверджується за наявності запальних змін у слизовій пазусі та в разі накопичення секрету в ній, що виявляється при виконанні назальної ендоскопії / комп'ютерної томографії. Сімейні лікарі, до яких звертається переважна більшість пацієнтів із попередньо риногенним головним болем, не мають можливості виконати ці дослідження, тому часто припускаються помилок у діагностиці та лікуванні. Слід нагадати, що термін «риногенний головний біль» стосується саме головного болю, пов'язаного з гострим або хронічним риносинуситом, тоді як біль лицьової локалізації, не пов'язаний з риносинуситом, називають нериногенним головним болем.

Згідно з результатами дослідження S.J. Novis і співавт., понад 90% діагнозів

гострого і хронічного синуситу, встановлених у закладах первинної медичної допомоги, не відповідали загальноприйнятим критеріям цього захворювання [15]. Дослідження Е. Ерос і співавт. продемонструвало, що зі 100 пацієнтів із діагностованим риногенним головним болем 86% мали ознаки мігрені або інших типів головного болю [16]. Отже, на рівні первинної медичної допомоги прослідковується чітка тенденція до надмірної діагностики риногенного головного болю, тоді як у дійсності в більшості випадків має місце мігрень (відповідно до її критеріїв, визначених Міжнародним товариством із вивчення головного болю, IHS), а також інші види головного болю [17].

До інших поширених станів, які можуть спричинити біль у ділянці обличчя або відчуття тиску, належать обструктивне апное, дисфункція скронево-нижньощелепного суглоба, стоматологічні інфекції, неврологічні захворювання.

Відрізнити нериногенний головний біль від риногенного дозволяють його певні ознаки. Важливою характеристикою нериногенного головного болю є комбінація назальних симптомів з іншими симптомами. Особливості вегетативної іннервації трійчастого нерва часто обумовлюють

у пацієнтів із нериногенним головним болем поєднання набряку і ринореї з такими вегетативними симптомами, як слюзотеча, періорбітальний набряк, пітливість.

Відповідно до даних С.Р. Schreiber і співавт., серед пацієнтів із діагностованою мігренню 63% мали закладеність носа, 40% – ринорею [18]. У дослідженні А.М. Laury та співавт. близько 40% пацієнтів із лицьовим болем відзначили закладеність носа або ринорею [19].

Ретельний огляд літератури дозволив виявити низку супутніх симптомів, характерних для нериногенного головного болю. Е. Ерос і співавт. виявили, що в пацієнтів із нериногенним головним болем загальними тригерами були зміни погоди (83% випадків), сезонні коливання погоди (73% випадків) і вплив алергенів (62% випадків) [20].

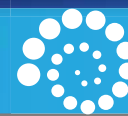
А.М. Agius і співавт. повідомили, що частота супутньої світлобоязні та нудоти при головному болю напруги в середній частині обличчя знаходилася на рівні 29 і 27% відповідно, за лицьової мігрені – 74 і 51% відповідно [21]. К.А. Schulz і співавт. дослідивши отоларингологічних пацієнтів із підтвердженим діагнозом мігрені, виявили значну частоту симптомів вестибулярного типу (48%), підвищеної чутливості до запахів (32,3%), а також симптомів, спричинених змінами погоди (47%) та стресом (69%) [22]. С.Р. Schreiber і співавт. у своєму дослідженні із залученням пацієнтів із лицьовою мігренню виявили високу частоту болю сильної інтенсивності (97%), болю пульсуючого характеру (89%), посилення болю під час активності (85%), світлобоязні (79%), нудоту (73%) та фонофобію (67%) [23]. За даними авторів цього дослідження, нериногенний головний біль також має тенденцію реагувати на пероральні деконгестанти, як-от псевдоєфедрин, що підтверджує роль вазоактивності в патофізіології мігрені. Знання цих особливостей дозволяє легко розрізнити риногенний головний біль від нериногенного та призначити відповідне лікування. У таблиці представлені основні ознаки нериногенного головного болю.

Таблиця. Клінічні ознаки, пов'язані з нериногенним головним болем

- ✓ Викликається змінами погоди / барометричного тиску
- ✓ Спровокований полюантами або алергенами
- ✓ Сезонні зміни болю
- ✓ Нудота/блювання
- ✓ Погіршення при фізичному навантаженні або стресі
- ✓ Помірна / сильна інтенсивність болю
- ✓ Фото-/фоно-/осмофобія
- ✓ Симптоми вестибулярного типу (нестабільність, запаморочення)

Оптимізація лікування риногенного головного болю

Риногенний головний біль розвивається одночасно з початком або загостренням риносинуситу і зазвичай зникає після ремісії або успішного лікування. Раптова поява двох або більше симптомів, включаючи виділення з носа/ринорею, закладеність носа, біль/тиск в обличчі, лобний головний біль і розлад нюху, тривалістю до 10 днів із великою імовірністю свідчить про гострий риносинусит вірусної етіології [1]. Слід нагадати, що більшість випадків гострого риносинуситу спричинені вірусними інфекціями (до 98%), а лише 2% припадає на бактеріальні патогени. Отже, широке застосування антибіотиків при гострому риносинуситі вважається помилкою.



Про гострий бактеріальний риносинусит свідчить наявність щонайменше трьох із таких симптомів: слизові чи гнійні виділення з носової порожнини (їхня наявність під час риноскопії); значний (переважно односторонній) локальний біль, гарячка ($>38^{\circ}\text{C}$), підвищення ШОЕ (>20 мм/год) або С-реактивного білка (>60 мг/л), двофазність захворювання (погіршення після першої, більш легкої фази) [24].

З огляду на патофізіологію риногенного головного болю оптимальна терапія має бути спрямована на швидке усунення набряку / компресії слизової оболонки, пригнічення запалення, забезпечення ефектної аналгезії, відновлення нейровегетативного гомеостазу [1].

Сучасні підходи до лікування риногенного головного болю передбачають призначення таких груп лікарських засобів, як деконгестанти, кортикостероїди, засоби з аналгетичною та протизапальною дією, а за наявності показань – антибіотики.

Пероральні деконгестанти зазвичай призначають коротким курсом із метою забезпечення швидкого полегшення симптомів.

Важливу роль у лікуванні риногенного головного болю відіграють нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) [27]. Їх призначають у разі гострого риносинуситу з метою полегшення симптомів і купірування больового синдрому (згідно з оновленими рекомендаціями Американської академії оториноларингології, хірургії голови та шиї, AAO-HNS, 2015), а також зменшення проявів запалення слизової оболонки носа.

Механізм дії НПЗП полягає в інгібуванні синтезу простагландинів шляхом конкурентного зв'язування з циклооксигеназою (ЦОГ), ізоферменти якої каталізують перетворення арахідонової кислоти на простагландини. НПЗП здатні пригнічувати як ЦОГ-1, так і ЦОГ-2, при цьому ЦОГ-2 переважно бере участь у синтезі прозапальних простагландинів, які відіграють важливу роль у патогенезі запалення і виникненні больового синдрому. Інгібування ЦОГ-2 зумовлює зменшення вивільнення переважно простагландину E_2 , що забезпечує реалізацію протизапального й знеболювального ефектів НПЗП.

Серед НПЗП у пацієнтів із риногенним головним болем особливе місце займає німесулід, який є переважно інгібітором ЦОГ-2. Німесулід має хорошу аналгетичну, протизапальну та жарознижувальну ефективність. Слід зазначити, що його знеболювальні та протизапальні властивості опосередковуються центральними (за рахунок інгібування ЦОГ-2 у ЦНС і взаємодії з ендоканабіноїдною системою) та багатьма іншими механізмами [28].

Німесулід інгібує фосфодієстеразу IV (ключовий фермент нейтрофілів і моноцитів, що відіграє важливу сигнальну роль у розвитку запалення), внаслідок чого відбувається пригнічення синтезу супероксидного радикала [32, 33]. Крім того, протизапальному ефекту німесуліду сприяє його здатність фосфорилювати й активувати глюкокортикоїдні рецептори [34].

Німесулід (як в експериментальних, так і клінічних дослідженнях) продемонстрував здатність зменшувати кількість мРНК претакініну – попередника субстанції Р, а також і самої субстанції Р, яка бере важливу участь у розвитку та підтримці нейрогенного запалення [35, 36]. Це має важливе значення в розвитку периферичної нейронної сенсibiliзації. У такому випадку призначення німесуліду надає можливість розірвати нейрогуморальне хибне коло, попередити розвиток хронізації больового синдрому та віддалених ускладнень.

У разі недостатньої ефективності німесуліду слід додатково призначити

пероральний наркотичний анагетик у низьких дозах, що надає змогу впливати на принципово інші шляхи розвитку та формування больових відчуттів. Найчастіше серед препаратів цього класу в лікуванні головного болю призначають кодеїн [37].

Аналгетичний ефект кодеїну (попередник морфіну) обумовлений спорідненістю до мю- і каппа-рецепторів у спинному мозку, а також вищих рівнів ЦНС. Зв'язування морфіну з його рецептором супроводжується інгібуванням внутрішньоклітинної аденілатциклази, що призводить до зниження рівня циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ). Внаслідок цього блокується повторне вивільнення речовини Р, дофаміну, ацетилхоліну та зменшуються больові відчуття [38].

Висновки

Риногенний головний біль часто зустрічається в клінічній практиці. З огляду на патофізіологічні особливості перебігу цього стану терапія має бути спрямована на зменшення набряку / стиснення слизової оболонки, запалення (включаючи нейрогенне запалення), а також сприяти відновленню нейровегетативного гомеостазу.

Завдяки особливостям механізму дії німесулід у поєднанні з деконгестантами здатен впливати на всі зазначені чинники, тому є адекватною терапевтичною стратегією лікування риногенного головного болю. В разі недостатнього знеболення аналгезію слід посилити пероральними наркотичними анагетиками в низьких дозах.

Підготував **В'ячеслав Килимчук**

3y



німесулід

Німесил®



НІМЕСУЛІД №1
В УКРАЇНІ

ДЛЯ ЛІКУВАННЯ
ГОСТРОГО БОЛЮ^{2*}



Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Фармакотерапевтична група: неселективні нестероїдні протизапальні засоби. Код АТХ M01A X17. **Склад:** 1 однодозовий пакет по 2 г гранул містить німесулід 100 мг. **Показання.** Лікування гострого болю. Лікування первинної дисменореї. Рішення про призначення німесуліду повинно прийматися на основі оцінки усіх ризиків для конкретного пацієнта. **Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії. Спосіб застосування та дози.** Дорослим та дітям старше 12 років призначають 100 мг німесуліду (1 однодозовий пакет) 2 рази на добу після їди. Максимальна тривалість курсу лікування Німесилом – 15 днів. З метою зниження частоти виникнення побічних реакцій потрібно застосовувати мінімальну ефективну дозу протягом найкоротшого часу. Рекомендують застосовувати після прийому їжі. **Протипоказання.** Відома підвищена чутливість до німесуліду, до будь-якого іншого НПЗЗ або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу та ін. Тяжке порушення функції нирок, порушення функції печінки та ін. **Побічні дії.** Запаморочення, лабільність артеріального тиску, диспепсія, гіпотермія та ін. **Виробник.** Лабораторіос Менаріні С.А./Laboratories Menarini S.A. **Місцезнаходження.** Альфонс XII, 587, Бадапона, Барселона, 08918 Іспанія.

1. За результатами роздрібного продажу лікарських засобів у грошовому вираженні в АТС-групі M01A X17 «Німесулід» за січень 2021 – серпень 2022, за даними аналітичної системи дослідження ринку «PharmXplorer»/«Фармстандарт» компанії «Proxima Research». 2. Інструкція для медичного застосування препарату Німесил® №1625 від 17.07.2019. * Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії. Код UA-NIM-01-2022-V1-press. Дату затвердження 14.10.2022.

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування, повним переліком побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування лікарського засобу Німесил®.

За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Німесил®, затверджена наказом МОЗ України № 1625 від 17.07.2019, Р.П. №UA/9855/01/01.

За додатковою інформацією про препарат звертайтеся за адресою: Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ТмбХ» в Україні, 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88.

**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Здоров'я України

21

ВІСНИК online

щомісячний дайджест
для лікарів



Щомісяця ми збираємо найкращі (за читацьким рейтингом) матеріали з усіх наших друкованих видань — газет і журналів. Тепер ви можете швидко та легко знімати інформаційні «вершки».

Як? - Просто підпишіться на щомісячну розсилку «Вісник online» та читайте без обмежень!



Health-ua.com
Спеціалізований
медичний
портал



Видавничий дім
«Здоров'я України»



Health-ua.com

«Лікарю, чому я постійно втомлена (ий)?»

Втома є однією із найчастіших скарг, з якими пацієнти щоденно звертаються у заклади первинної медичної допомоги. Повідомляється, що 1/5 хворих, котрі звертаються до сімейного лікаря, скаржаться на втому, а 1/3 підлітків повідомляють про втому щонайменше 4 дні на тиждень (Viner R., Christie D., 2005). Найчастіше втома виникає на тлі надмірних фізичних навантажень, погіршення фізичного стану, вірусних захворювань, інфекцій верхніх дихальних шляхів, дії медикаментів, раку та депресії. Проте у третині випадків етіологію втоми встановити не вдається. Хронічною вважається втома, яка триває >4 міс, згідно з рекомендаціями Національного інституту охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE, 2015), або >6 міс згідно з рекомендаціями Центру із контролю та профілактики захворювань США (CDC, 2015). Враховуючи неспецифічність та значну поширеність симптому, ведення пацієнтів із хронічною втомою може бути непростим викликом для лікарів загальної практики.

Втома і COVID-19

Особливої актуальності проблема хронічної втоми набула в контексті пандемії COVID-19. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, втома, поряд із задишкою та когнітивною дисфункцією, належить до найпоширеніших симптомів long COVID-19. Результати систематичного огляду і метааналізу показали, що ≈1/3 пацієнтів відчували постійну втому, а >1/5 хворих демонстрували когнітивні порушення через ≥12 тиж після підтвердженого діагнозу COVID-19 незалежно від того, чи вони були госпіталізовані або ж лікувалися амбулаторно (Seban F. et al., 2022). Майже у 2/3 пацієнтів, госпіталізованих до відділення інтенсивної терапії з приводу COVID-19, скарги на втому зберігалися впродовж року, а їхня вираженість залежала від тривалості перебування у відділенні інтенсивної терапії (Jason et al., 2021). Окрім того, на відміну від інших довготривалих симптомів COVID-19, які мають самообмежувальний перебіг (наприклад, аносмія) (Horkins et al., 2020), втома може прогресувати із часом у сприйнятливих осіб (Jason et al., 2021). У дослідженні P.J. Noujaim та співавт. (2022) було продемонстровано тривалу стійкість втоми після перенесеного COVID-19, що зумовлювало погіршення як фізичного, так і психічного компонентів якості життя пацієнтів. Зокрема, більше половини учасників дослідження повідомляли про астенію, а 35 і 44% пацієнтів відчували втому через 6 та 12 міс відповідно після перенесеної інфекції COVID-19. Дослідження, проведене іспанськими вченими, показало, що втома у пацієнтів із long COVID-19 пов'язана із тривогою, депресією та апатією. Зокрема, клінічно значущі симптоми депресії були виявлені у 23,5% хворих через 8 міс після перенесеної коронавірусної хвороби, тоді як 35,3% пацієнтів демонстрували значний рівень тривоги, а показник апатії у цій когорті зріс із 16,9 до 62,5%.

На прийомі – пацієнт із фізичною і психічною втомою

Коло захворювань для диференціальної діагностики втоми на етапі первинної медичної допомоги є дуже широким. Саме тому важливе значення має організований підхід до пацієнта, який допоможе ефективно визначити ключові стани, що викликають занепокоєння. Насамперед він полягає у зборі анамнезу та проведенні фізикального обстеження, які мають бути зосереджені на виявленні найпоширеніших вторинних причин втоми, як-от токсичний вплив ліків, анемія, вагітність, шкідливі звички, депресивний синдром і розлади сну, а також небезпечних для життя станів, наприклад, онкологічних захворювань (Cornuz J. et al., 2006). Варто зазначити, що результати лабораторних досліджень впливають на вибір тактики лікування лише у 5% пацієнтів із втомою; якщо початкові результати були в межах нормальних значень, повторне дослідження зазвичай не показано (Rosenthal T.C., 2008).

Зміна «норми»: вплив втоми

Когнітивний вплив. Найчастіше пацієнти, які скаржаться на втому, описують її значний вплив на них самих і на їхнє повсякденне життя, зокрема, це виникнення труднощів із концентрацією уваги, погіршення пам'яті та проблеми з самоорганізацією:

«Таке відчуття, що у мене голова в тумані; не можу ні про що думати, бо все, про що я можу думати, – це те, як я втомився».

Фізичний вплив. В інших випадках скарги на втому стосуються переважно її впливу на фізичний стан людини. Провідними скаргами цієї категорії пацієнтів є брак енергії, відчуття постійної втомленості, біль і відчуття тяжкості в тілі тощо:

«Мої нутроці неначе перетворилися на желе».

Емоційний вплив. На емоційну сферу втома впливає як безпосередньо, змушуючи пацієнтів відчувати себе пригніченими або менш позитивними, так і вторинно, заважаючи їм робити те, що вони хотіли чи вважали за потрібне бути здатними зробити, викликаючи почуття роздратування та розчарування.

«Це дуже засмучує мене... Так, я намагаюся трохи підбадьорити себе та просто кажу: «Раніше ти це вже робив, ти можеш піти і зробити це знову»... але це не працює».

Вплив на самосприйняття. Як демонструє твердження «Я ніколи раніше не був таким», втома впливає на людей, змінюючи їхнє самосприйняття. Пацієнти часто порівнюють себе нинішнього із собою минулим, заявляючи, що «це був наче не я» або що «раніше я постійно це робив», що також впливає на них емоційно.

Повторний вплив. Часто пацієнти повідомляють, що відчували втому й раніше або що втома триває вже >3 міс, при цьому відчуття втоми може посилюватися із часом. Такі особи, ймовірно, є найбільш вразливими для синдрому хронічної втоми: «... це було схоже на втому поверх втоми... Я, ймовірно, працював приблизно на 50% енергії за 6 міс до грипу, а потім, після перенесеного грипу, моя продуктивність впала приблизно до 5%».

Окрім індивідуального впливу на людину, втома охоплює ширшу сферу роботи та соціального життя. Зокрема, пацієнти описують, що були змушені пристосуватися до втоми: працювати на умовах неповного робочого часу, здійснювати покупки в Інтернеті та зменшити соціальну активність:

«Я начебто знаходжу шматочки свого життя, якими я можу просто не займатися, поки відчуваю втому», «Я ніби в сплячці».

Відсутність чіткого розуміння причини виникнення втоми створює проблеми для подальшого ведення таких пацієнтів. Часто вони не можуть визначити, що саме не так, що не дозволяє внести зміни, необхідні для мінімізації впливу:

«... це може бути пов'язано з роботою, можливо, з організацією дозвілля напередодні або з тим, що я їм, чи щось таке – я просто не можу точно визначити, що насправді викликає втому».

Як виникає енергодефіцит?

Як відомо, виробництво енергії в організмі відбувається в мітохондріях шляхом аеробного і анаеробного дихання. Основним джерелом енергії для клітинного метаболізму є глюкоза, яка метаболізується в трьох послідовних процесах, як-от гліколіз, цикл Кребса та окисного фосфорилування (Bonora et al., 2012). У цьому аспекті важливе значення має достатнє надходження кисню (Mavioglu et al., 2021), адже кількість аденосинтрифосфату (АТФ), що утворюється при анаеробному окисненні глюкози є в рази нижчою порівняно з такою під час аеробного дихання (Bonora et al., 2012). Гіпоксія зумовлює системне порушення клітинного та міжклітинного гомеостазу, впливаючи при цьому на регуляцію експресії генів, процеси транскрипції, активність ферментів тощо. Наслідком цих змін є розвиток енергодефіцитного стану на рівні клітини, тканини та організму загалом (Гірін С.В., 2009). Порушення енерготропних процесів відіграє важливу роль у патогенезі втоми. Енергетичний метаболізм, зокрема мітохондріальна функція, лежить в основі структури і функціонування організму людини, забезпечуючи процеси росту, регенерації та адаптації до мінливого зовнішнього середовища, в т. ч. і до стресу (Picard et al., 2018). Про тісний зв'язок втоми з порушенням мітохондріальної біоенергетики свідчить наявність втоми як провідного синдрому мітохондріальних цитопатій (Filler et al., 2014; Parikh et al., 2019), що зустрічається майже у 100% пацієнтів

із первинними генетичними мітохондріальними хворобами (Parikh et al., 2019), при цьому мітохондріальна дисфункція може мати як первинне походження, коли вона з'являється як наслідок успадкованих мутацій ДНК (Cohen and Gold, 2001; Rusecka et al., 2018), так і виникати вторинно під впливом зовнішніх факторів, як-от навколишнє середовище та токсичний вплив фармакологічних засобів, що ушкоджують мітохондріальну ДНК (Cohen and Gold, 2001). У дослідженні Booth і співавт. мітохондріальну дисфункцію було виявлено в усіх обстежених пацієнтів із синдромом хронічної втоми (Booth et al., 2012). Маркерами мітохондріальної дисфункції, пов'язаними з розвитком втоми, є порушення структури, функції та енергетичного метаболізму мітохондрій (Filler et al., 2014).

Механізми усунення первинного та вторинного енергодефіциту

Незалежно від захворювання, порушення енергетичного обміну має певну послідовність: спочатку знижується активність гліколізу, потім пригнічується робота електронно-транспортного ланцюга і згодом – діяльність циклу Кребса. Перспективним є вплив на ці процеси за допомогою агентів, які безпосередньо регулюють енергетичні процеси в мітохондріях та на мембранах, – препаратів **Гліюксаль композитум**, **Убіхінон композитум** і **Коензим композитум**. Комплексна регуляційна енерготропна терапія передбачає послідовне застосування цих препаратів, адже кожен із них впливає на окремий етап енергетичного обміну.

1. Відновлення енергетичного потенціалу клітини на рівні гліколізу

Гліюксаль композитум є базовим препаратом комплексної біорегуляційної терапії, який відновлює енергетичний потенціал клітини на рівні гліколізу. Препарат діє на глютамінну трансаміназу щавлевої кислоти, активуючи роботу ферментів клітинного дихання, що відновлюють синтез АТФ, відновлює баланс про- та антиоксидантної системи, а також роботу карбонільних груп ферментних систем, які усувають токсини з внутрішньоклітинного простору, нормалізує обмін речовин, сприяє активації захисних сил організму і нормалізації порушених функцій.

2. Відновлення енергетичного потенціалу клітини на рівні дихального ланцюга мітохондрій

Убіхінон композитум активує та регулює ферментні системи організму: відновлює активність коензиму Q10, коензиму А й АТФ. Препарат покращує процеси клітинного дихання, чинить протизапальну, метаболічну, імунокоригувальну, антиоксидантну та дезінтоксикаційну дію.

3. Відновлення енергетичної ефективності циклу Кребса

Коензим композитум активує та регулює ферментні системи циклу Кребса, усуває гіпоксію тканин, чинить метаболічну, антиоксидантну, дезінтоксикаційну дію, покращує перебіг репаративних процесів.

Доказова база

Препарати **Убіхінон композитум** та **Коензим композитум** мають потужну енерготропну дію, підвищують активність одного із ключових ферментів циклу трикарбоневих кислот – сукцинатдегідрогенази, що було продемонстровано в експериментальному дослідженні *in vitro* на клітинних культурах із застосуванням цитохімічних досліджень. Зазначається, що найбільший енерготропний ефект спостерігається протягом 48 год після впливу препаратів на культуру первинних лімфоцитів людини (Girin S.V. et al., 2016). Використання комплексного індивідуального підходу на основі біорегуляційної корекції із включенням препаратів до схеми лікування й реабілітації пацієнтів із COVID-19 дозволило запобігти розвитку можливих ускладнень та забезпечити максимально ефективну підтримку організму і належну якість життя хворих після перенесеного захворювання, що було продемонстровано в дослідженні М.А. Гулій, В.С. Соловйова (2021).

Режим введення енерготропних препаратів залежно від рівня енергодефіциту зображено в таблиці.

Для лікування гострих та загострень хронічних захворювань енерготропні препарати призначаються парентерально по 1 ампулі для підшкірного, внутрішньоклітинного, внутрішньом'язового чи внутрішньовенного введення (струминним або краплинним шляхом) через день, а за необхідності – щодня. Для лікування хронічних захворювань препарати призначаються по 1 ампулі 2 р/тиж, згодом – 1 р/5-7-10 днів. Розведення препаратів у фізіологічному розчині не є обов'язковим. Альтернативним шляхом введення препаратів може бути їх застосування у вигляді «питних ампул» – сублінгвально у тій самій кількості та з такою самою частотою.

Отже, порушення енерготропних процесів відіграє важливу роль у патогенезі втоми. Комплексна біорегуляційна терапія препаратами **Гліюксаль композитум**, **Убіхінон композитум** і **Коензим композитум** є перспективним напрямом поповнення внутрішньоклітинного енергодефіциту та корекції порушення енергетичного обміну.

Підготувала **Ольга Гуйванюк**

Таблиця. Режим введення енерготропних препаратів залежно від рівня енергодефіциту					
Рівень енергодефіциту	Послідовність ін'єкцій				
	1	2	3	4	5
Легкий	Коензим композитум	Коензим композитум	Коензим композитум	Коензим композитум	Коензим композитум
Помірний	Убіхінон композитум*	Коензим композитум*	Убіхінон композитум*	Коензим композитум*	Продовжувати у цій послідовності
Виразний	Гліюксаль композитум*	Убіхінон композитум*	Коензим композитум*	Продовжувати у цій послідовності	

Примітка: * препарати вводять з інтервалом 24–48 год.

COVID-19 пов'язана із підвищеним ризиком розладів психічного здоров'я

За результатами дослідження, опублікованого в журналі The BMJ, коронавірусна хвороба (COVID-19) пов'язана з підвищеним ризиком розладів психічного здоров'я, включаючи тривогу, депресію, вживання психоактивних речовин та розлади сну, протягом одного року після первинного інфікування.

Американські вчені провели комплексну оцінку проявів психічного здоров'я в пацієнтів із COVID-19 протягом року, використовуючи інформацію з національних баз даних охорони здоров'я Міністерства у справах ветеранів США. Вони зіставили дані 153 848 осіб із позитивним ПЛР-тестом на коронавірус SARS-CoV-2 із двома контрольними групами осіб без COVID-19 (5 637 840 неінфікованих осіб під час пандемії та 5 859 251 особа до пандемії). Учасниками були переважно білі чоловіки, середній вік яких становив 63 роки. Дослідники спостерігали за всіма трьома групами протягом року, щоб оцінити ризики заздалегідь визначених наслідків для психічного здоров'я, як-от тривоги, депресія та стресові розлади, наслідки, пов'язані з уживанням психоактивних речовин, зниження нейрокогнітивних функцій і порушення сну.

Порівняно із неінфікованою контрольною групою пацієнти з COVID-19 продемонстрували на 60% вищий ризик будь-якого діагнозу психічного здоров'я. Ризики були найбільшими в осіб, госпіталізованих під час гострої фази COVID-19, але були наявні навіть серед амбулаторних пацієнтів.

Пацієнти з COVID-19 також демонстрували вищий ризик розладів психічного здоров'я, ніж хворі на сезонний грип. Водночас зазначається, що дослідження включало переважно літніх білих чоловіків, з урахуванням чого його результати можуть не стосуватися інших популяційних груп.

У редакційній статті професор Скотт Вейч з Університету Шеффілда (Велика Британія), спираючись на результати попередніх досліджень, пояснює, що для населення в цілому COVID-19 і карантин спричинили тимчасовий дистрес (пов'язаний із загрозою інфікування та потенційних тяжких наслідків), а особи, які заразилися COVID-19, мали помірно підвищений ризик тривоги та депресії протягом перших 6 місяців або більше.

Джерело: <https://www.worldpharmanews.com/research/5957-study-suggests-increased-risk-of-mental-health-disorders-after-covid-19-infection>

COVID-19 може впливати на спинномозкову рідину, зумовлюючи появу «мозкового туману»

Невелике дослідження може допомогти пояснити причину появи «мозкового туману» – тривалої психічної сплутаності в деяких осіб, які переохворіли на COVID-19.

Дослідники з Каліфорнійського університету в Сан-Франциско (США) виявили відхилення в спинномозковій рідині в 10 з 13 осіб, які були інфіковані коронавірусом SARS-CoV-2 та мали порушення когнітивних функцій. Згідно з результатами дослідження, опублікованими у виданні Annals of Clinical and Translational Neurology, вчені спостерігали 32 дорослих пацієнтів, які одужали від COVID-19, не потребували госпіталізації, при цьому 22 з них мали когнітивні симптоми.

«Учасники із «мозковим туманом» мали такі проблеми, як утруднене пригадування нещодавніх подій, імен чи слів, збереження зосередженості, утримання та швидкості обробки інформації», – зазначила авторка дослідження Джоанна Хельмут із Центру пам'яті та старіння Каліфорнійського університету.

Погодилися на аналіз спинномозкової рідини 17 учасників дослідження (у тому числі 13 із симптомів «мозкового туману»). У 10 осіб було виявлено відхилення в спинномозковій рідині, які часто спостерігаються в пацієнтів з іншими інфекційними захворюваннями (віруси імунodefіциту людини, гепатиту С, вірус Епштейна – Барр, коронавіруси SARS та MERS тощо). Аномалії включали підвищений рівень маркерів запалення і наявність несподіваних антитіл, виявлених в активованій імунній системі, йдеться в пресрелізі Каліфорнійського університету. За словами дослідників, це можуть бути антитіла, які атакують власний організм.

Обмеження цього випробування включали невеликий розмір вибірки, тож вчені наголосили на необхідності проведення додаткових досліджень.

Джерело: <https://www.medscape.com/viewarticle/967059>

Повторний вплив великих катастроф має довгострокові наслідки для психічного здоров'я

Дослідження Школи громадського здоров'я Техаського університету A&M (США) показало, що повторний вплив великих катастроф не робить людей психічно міцнішими. Навпаки, особи, які неодноразово зазнавали серйозних природних або техногенних катастроф (стихійних лих, аварій на виробництві тощо), демонструють зниження показників психічного здоров'я. Крім того, дослідницька група виявила, що чим більше в людини досвіду подібних подій, тим гіршою є її психічне здоров'я.

«Наш висновок протилежний відомому прислів'ю: те, що нас не вбиває, робить нас

сильнішими», – відзначив провідний автор дослідження, доцент кафедри охорони навколишнього середовища та охорони праці Школи громадського здоров'я Гаретт Сансом.

Г. Сансом і його команда проводили дослідження серед осіб, які проживають у районі Г'юстона, уразливого до ураганів і повеней, а також надзвичайних ситуацій на виробництві. Результати дослідження були опубліковані нещодавно в журналі Natural Hazards.

Багато громад, які мешкають уздовж узбережжя Мексиканської затоки, перебувають у центрі впливу природних і антропогенних небезпек. Із 2000-го по 2020-й рік Техас, один із штатів, найбільш схильних до стихійних лих, пережив 33 катастрофи. Чимало з них – урагани, снігопади, посуха та повені – вплинули на район Г'юстона. Цей район також постраждав від надзвичайних ситуацій, таких як вибухи та викиди хімічних речовин на промислових об'єктах. За словами дослідницької групи, поєднання стихійних лих і надзвичайних ситуацій на промислових об'єктах дає унікальну можливість спостерігати за цим впливом.

Для збору інформації команда використувала короткий опитувальник із 12 пунктів для зведеної оцінки психічного та фізичного здоров'я. Більшість респондентів повідомили, що за останні п'ять років пережили багато небезпечних подій: ураганів та повеней (96,35% учасників), промислових пожеж (96,08%), витоків хімічних речовин (86,84%), смерчів (79,82%).

Команда виявила, що люди, які пережили дві або більше події протягом останніх п'яти років, мали середні показники психічного здоров'я, нижчі за очікуваний національний рівень. Результати дослідження допомагають виявити довгострокові ризики психічного впливу. Вони також підкреслюють необхідність розробки та проведення заходів громадського здоров'я, спрямованих на зазначених осіб, а також на спільноти, у яких вони проживають.

Джерело: <https://www.sciencedaily.com/releases/2022/01/220116081920.htm>

За матеріалами спеціалізованого медичного порталу Health-ua.com <https://health-ua.com>

КОМПЛЕКСНІ ГОМЕОПАТИЧНІ ПРЕПАРАТИ



- в комплексному лікуванні гострих і хронічних захворювань будь-якого походження та локалізації;
- реконвалесценції після інфекційних захворювань;
- фізичному та психічному виснаженні;
- порушенні засвоєння вітамінів.

- для стимуляції захисних механізмів від впливу токсинів, відновлення заблокованих ферментних систем та при порушенні їх функціонування;
- дегенеративні захворювання (клітинні фази).

- в складі комплексної терапії гострих вірусних інфекцій, хронічних інфекційних і запальних захворювань;
- підтримуюча терапія при дегенеративно-дистрофічних захворюваннях.

Інформація про лікарські засоби призначена для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. З повною інформацією про лікарські засоби, в тому числі повним переліком можливих побічних реакцій, можна ознайомитись в інструкціях для медичного застосування лікарських засобів.

Убіхінон композитум, 2,2 мл розчин для ін'єкцій, РЛ МОЗ України № UA/0018/01/01 від 21.03.2018 р. Склад: діючі речовини: 2,2 мл розчину містять: Acidum acetylsalicylicum D10 - 22 мг, Acidum alpha-lipoicum D8 - 22 мг, Acidum ascorbicum D6 - 22 мг, Acidum sarcolacticum D6 - 22 мг, Adenosinum triphosphoricum D10 - 22 мг, Anthrachinonum D10 - 22 мг, Coenzym A D10 - 22 мг, Colchicum autumnale D4 - 22 мг, Conium maculatum D4 - 22 мг, Galium aparine D6 - 22 мг, Histaminum D10 - 22 мг, Hydrastis canadensis D8 - 22 мг, Hydrochinonum D8 - 22 мг, Magnesium gluconicum D10 - 22 мг, Manganum phosphoricum D8 - 22 мг, Nadidum D10 - 22 мг, Naphthochinonum D10 - 22 мг, Natrium diethyloxalacetum D8 - 22 мг, Natrium riboflavinum phosphoricum D6 - 22 мг, Nicotinamidum D6 - 22 мг, p-Benzochinonum D10 - 22 мг, Podophyllum peltatum D4 - 22 мг, Pyridoxinum hydrochloricum D6 - 22 мг, Sulfur D8 - 22 мг, Thiaminum hydrochloricum D6 - 22 мг, Trichinolum D10 - 22 мг, Ubidecarenonum D10 - 22 мг, Vaccinium myrtillus D4 - 22 мг; допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій. Побічні реакції. Можуть виникати реакції гіперчутливості, включаючи алергічні реакції з боку шкіри.

Коензим композитум, 2,2 мл розчин для ін'єкцій, РЛ МОЗ України № UA/6999/01/01 від 09.08.2017 р. Склад: діючі речовини: 2,2 мл розчину містять: Acidum alpha-ketoglutaricum D8 - 22 мг, Acidum ascorbicum D6 - 22 мг, Acidum cis-aconiticum D8 - 22 мг, Acidum citricum D8 - 22 мг, Acidum fumaricum D8 - 22 мг, Acidum malicum D8 - 22 мг, Acidum succinicum D8 - 22 мг, Acidum thiocicum D6 - 22 мг, Adenosinum triphosphoricum D10 - 22 мг, Barium oxalsuccinicum D10 - 22 мг, Beta vulgaris rubra D4 - 22 мг, Cerium oxalicum D8 - 22 мг, Coenzym A D8 - 22 мг, Cysteinum D6 - 22 мг, Hepar sulfuris D10 - 22 мг, Magnesium oroticum dihydricum D6 - 22 мг, Manganum phosphoricum D6 - 22 мг, Nadidum D8 - 22 мг, Natrium diethyloxalacetum D6 - 22 мг, Natrium ruvolicum D8 - 22 мг, Natrium riboflavinum phosphoricum D6 - 22 мг, Nicotinamidum D6 - 22 мг, Pulsatilla pratensis D6 - 22 мг, Pyridoxinum hydrochloricum D6 - 22 мг, Sulfur D10 - 22 мг, Thiaminum hydrochloricum D6 - 22 мг; допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій. Побічні реакції. В поодиноких випадках можливі алергічні реакції, включаючи шкірні висипання.

Глюксаль композитум, 2,2 мл розчин для ін'єкцій, РЛ МОЗ України № UA/7275/01/01 від 17.01.2018 р. Склад: Glyoxal D10 - 22 мг, Methylglyoxal D10 - 22 мг; допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій. Побічні реакції. Реакції гіперчутливості; реакції у місці введення.

Виробник «Біологіше Хайльміттель Хеель ГмбХ»/«Biologische Heilmittel Heel GmbH», Німеччина. Макет затверджено замовником ТОВ «КАСКАД МЕДІКАЛ РЕПОНІ» 29.12.2022 р.

Поліпи фунгальних залоз шлунка: чинники ризику, особливості діагностики, спостереження

29-30 вересня в онлайн-форматі відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «XIV Український гастроентерологічний тиждень», яка висвітлювала сучасний погляд на лікування захворювань шлунково-кишкового тракту. Про чинники розвитку, особливості діагностики та спостереження поліпів фунгальних залоз шлунка розповіла науковий співробітник ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (м. Дніпро), кандидат медичних наук Олена Віталіївна Сімонова.



О.В. Сімонова

Основні відомості

На початку доповіді Олена Віталіївна зазначила, що поліпи – це гетерогенна група епітеліальних і субепітеліальних уражень, які відрізняються за гістологічним процесом, непластичним потенціалом і тактикою лікування. Під час проведення верхньої ендоскопії в 6% осіб виявляють поліпи шлунка. Розрізняють декілька їх типів, а саме поліпи фунгальних залоз шлунка, гіперплазійогенні поліпи й аденоматозні поліпи.

У 1977 р. К. Elster і співавт. виділили новий вид поліпів шлунка, який назвали кістами залоз тіла шлунка Elster, або поліпами Ельстера. Наразі для опису цієї патології більш уживаним терміном є «поліпи фунгальних залоз шлунка» (gastric fundic gland polyps).

Як зазначила О.В. Сімонова, поліпи фунгальних залоз шлунка – це синдром, за якого розвивається безліч поліпів у тілі шлунка, утворених кістозно розширеними залозами.

Поліпи фунгальних залоз шлунка трапляються найчастіше порівняно з іншими типами поліпів у шлунку, а саме в 47% випадків. Вони виявляються в 0,8-23% усіх ендоскопічних досліджень. Ця патологія частіше спостерігається в жінок, аніж у чоловіків. Також відомо, що до 30 років поліпи фунгальних залоз шлунка трапляються рідко, а частота їх виявлення зростає після 40 років.

Клінічні варіанти

Виділяють три клінічні варіанти поліпів фунгальних залоз шлунка:

- спорадичні поліпи фунгальних залоз шлунка;
- поліпи фунгальних залоз шлунка, пов'язані з прийомом інгібіторів протонної помпи (ІПП);
- синдромні поліпи, тобто синдром сімейного аденоматозного поліпозу (familial adenomatous polyposis – FAP-синдром).

Із 1993 року почали з'являтися повідомлення про взаємозв'язок між розвитком кіст фунгальних залоз і тривалим прийомом ІПП, зокрема під час терапії гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, синдрому Zollinger-Ellison. ІПП спричиняють характерне розширення й випинання парієтальних клітин, що призводить до формування поліпоподібних структур у кислотопродукувальних зонах шлунка.

Згідно з дослідженням пацієнтів, які довгостроково (понад 5 років) приймали ІПП, мали в 4 рази вищу поширеність поліпів фунгальних залоз шлунка. Водночас припинення терапії ІПП сприяло зниженню кількості поліпів. Зростання поширеності поліпів шлунка за останні роки дослідники пояснюють підвищенням частоти та тривалості прийому ІПП.

Ендоскопічне дослідження

Одним із головних діагностичних методів для виявлення поліпів фунгальних залоз є ендоскопічне дослідження шлунка. Найчастіше трапляються множинні невеликі поліпи (1-5 мм), але іноді вони можуть досягати значного розміру, навіть понад 2 см. Під час фіброгастродуоденоскопії поліпи мають вигляд утворення на широкій основі, які розташовуються в кислотопродукувальних зонах шлунка (тіло та дно). Поліпи мають напівпрозору структуру та вкриті блискучою білою або рожевою слизовою оболонкою, часто з видимими дрібними поверхневими судинами.

Характерною особливістю таких поліпів порівняно з іншими видами є легка фрагментація тканини або повне видалення поліпів під час узяття біопсії холодними щипцями. Ця особливість найбільше проявляється при захопленні поліпа щипцями з одночасним повільним вилученням апарату. У зв'язку з тим що поліпи фунгальних залоз мають характерну ендоскопічну картину, деякі автори вважають, що діагноз можна в більшості випадків установити на підставі ендоскопічних даних без узяття біопсії. Більшість ендоскопістів можуть діагностувати ці поліпи лише за зовнішнім виглядом із точністю 89%.

Гістологічне дослідження

При гістологічному дослідженні виявляють кістозно розширені залози (мікрокісти), які вистелені фунгальним епітелієм, що містить нормальні парієтальні, головні або слизопродукувальні клітини. Епітелій у багатьох кістах сплощений, ямки вкорочені, без проліферації, а навколишня слизова оболонка не змінена. Кісти можуть локалізуватися в шийках, але частіше в середній і нижній частинах залоз. Іноді вони займають усю товщу слизової оболонки, виступаючи на її поверхні. Форма кіст може бути майже круглою або овальною, але частіше вона неправильна з численними бухтоподібними виступами. Поліпи фунгальних залоз мають незначний ризик дисплазії (менш ніж 1% ймовірності злоякісної трансформації).

Слід розрізняти поліпи фунгальних залоз тіла шлунка (гістологічно кістозні) й кістозний поліпозний гастрит. Кістозний поліпозний гастрит – це термін, який застосовується для позначення поліпоподібних змін у зоні гастроентероанастомозу. Їх походження пов'язують із пошкодженням м'язової пластинки слизової оболонки та крововиливами в разі формування співустя й подальшим розростанням залоз. Такі кісти в слизовій оболонці шлунка трапляються часто, їх виявляють у 70% шлунків, які піддалися резекції з приводу злоякісного новоутворення та в 43% – із приводу виразкової хвороби шлунка.

Клінічні прояви

Більшість пацієнтів, у яких під час ендоскопічного дослідження виявляються поліпи фунгальних залоз шлунка, не пред'являють специфічних скарг. Ретроспективний аналіз пацієнтів із поліпами фунгальних залоз показав, що значна кількість хворих мають скарги, які зумовлені захворюваннями, на тлі яких виникла ця патологія.

Сімейний аденоматозний поліпоз (FAP-синдром)

FAP-синдром – це автосомно-домінантне захворювання, що характеризується численними епітеліальними поліпами, розташованими по всьому шлунково-кишковому тракту, найчастіше в товстій кишці. Цей стан спричинюється мутацією зародкової лінії гена супресора пухлини аденоматозного поліпозу coli (APC). У 95% осіб із FAP-синдромом виявляють поліпи (>100 аденом) у віці до 35 років. Поліпи фунгальних залоз шлунка є надзвичайно поширеними в пацієнтів із сімейним аденоматозним поліпозом і виникають унаслідок генної мутації.

У 25-41% пацієнтів із поліпами фунгальних залоз, які асоційовані з FAP-синдромом, спостерігається дисплазія (зазвичай низького ступеня), тоді як у разі спорадичних поліпів вона трапляється вкрай рідко. Виявлення дисплазії при спорадичних поліпах свідчить про високу ймовірність наявності FAP-синдрому.

Визначають певні чинники ризику дисплазії, до яких належать великий розмір поліпа, вищий бал за класифікацією Шпігельмана та наявність антрального гастриту. Надійних ендоскопічних або гістологічних критеріїв для відокремлення поліпів, асоційованих із FAP-синдромом, від спорадичних поліпів немає. Вирішальне значення для цієї оцінки мають клінічний анамнез і кількість поліпів.

Рекомендації з ведення пацієнтів

Під час первинної ендоскопії рекомендовано проведення біопсії з поліпів для встановлення їхньої природи. При спорадичних поліпах фунгальних залоз не рекомендується виконання поліпектомії через відсутність тенденції до росту й малигнізації. Проте за наявності поліпів фунгальних залоз понад 1 см рекомендується їх резекція для проведення ретельнішого гістологічного дослідження, оскільки отримання зразків лише за допомогою біопсійних щипців не завжди надає дійсну структуру утворення. Якщо наявні інші типи поліпів, то рекомендовано виконання

поліпектомії. А в разі виявлення у фунгальних поліпах дисплазії високого ступеня доцільним є проведення ендоскопічної поліпектомії.

У всіх випадках потрібно виключити сімейний аденоматозний поліпоз, за якого підвищується ризик малигнізації. У пацієнтів віком до 40 років, із множинними поліпами, особливо за відсутності одночасного використання ІПП або в разі, коли під час біопсії виявлено дисплазію, рекомендується проведення колоноскопії з метою виключення FAP-синдрому.

Пацієнтам із поліпами фунгальних залоз шлунка рекомендується проведення контрольних гастроскопій щорічно 1-3 роки. Проте існує альтернативна думка, що пацієнтам із недиспластичними спорадичними поліпами фунгальних залоз не рекомендоване ендоскопічне спостереження в динаміці. Повідомляють про регресію поліпів тіла шлунка в разі проведення терапії нестероїдними протизапальними засобами, але ефективність цього лікування з урахуванням побічних ефектів продовжують обговорювати.

Клінічні випадки

Олена Віталіївна під час своєї доповіді надела декілька цікавих клінічних випадків із власної практики.

Клінічний випадок 1

Пацієнтка 35 років звернулася зі скаргами на біль в епігастрії, періодичну нудоту та схильність до закрепів. Хворіє протягом останніх 3 років, коли під час фіброгастродуоденоскопії було виявлено поліпи шлунка. В анамнезі прийом ІПП не відзначала. Пацієнтці попередньо було встановлено діагноз поліпозу шлунка, вона була направлена в Інститут гастроентерології для проведення гастроскопії з біопсією.

Під час фіброгастродуоденоскопії просвіт шлунка мав звичайну форму, містив помірну кількість секреторної рідини. Слизова оболонка шлунка світло-рожевого кольору зі збереженою складністю. У тілі шлунка, переважно по великій кривині, на передній і задній стінках відзначалися множинні поліпоподібні форми, напівпрозорі структури діаметром від 5-6 до 10 мм, більша частина – на широкій основі, деякі – на ніжці.

Під час гістологічного дослідження виявлено в зоні фунгальних залоз різнокаліберні (щілині, овальні, неправильної форми) кістозні порожнини, вистелені кубічним циліндричним епітелієм і окремими парієтальними клітинами. Висновок: поліпи (кісти) фунгальних залоз тіла шлунка.

Пацієнтці рекомендовано та проведено колоноскопію для виключення сімейного аденоматозного поліпозу (як поєднаної патології), поліпів не виявлено. Отже, мав місце спорадичний тип фунгальних залоз шлунка.

Клінічний випадок 2

Звернувся пацієнт 40 років із клінічним діагнозом: гастроєзофагеальна хвороба, стравохід Барретта, кила стравохідного отвору діафрагми. Хворий пред'являв скарги на печію, нудоту, біль в епігастрії та схильність до закрепів. З анамнезу відомо, що хворіє 5 років, а протягом останніх 3 років регулярно приймав ІПП.

Хворому було проведено езофагогастродуоденоскопію, під час якої в тілі шлунка виявлено множинні поліпоподібні утворення діаметром від 3 до 18 мм, із напівпрозорою структурою, переважно на широкій основі. Під час гістологічного дослідження було виявлено поліпи (кісти) фунгальних залоз тіла шлунка. Пацієнту призначено колоноскопію, під час якої поліпи не виявили. Отже, можна зробити висновок, що хворий мав спорадичний тип поліпів фунгальних залоз.

Підсумовуючи вищевикладене, О.В. Сімонова зазначила, що наведені дані свідчать про необхідність знання механізмів виникнення, принципів діагностики та спостереження цієї патології.

Підготувала **Олександра Гуменюк**



І.І. Князькова, д.м.н., професор, Харківський національний медичний університет

Пробіотики в профілактиці респіраторних вірусних інфекцій

З моменту глобального спалаху тяжкого гострого респіраторного синдрому, спричиненого SARS-CoV-2, дослідження були зосереджені на розумінні етіології коронавірусної хвороби (COVID-19). Визначення та розробка профілактичних і терапевтичних стратегій для боротьби з пандемією все ще має вирішальне значення. Хоча вакцини знизили ризик смерті, госпіталізації та, до певної міри, інфікування, пошук додаткових профілактичних і терапевтичних засобів все ще триває. Тому існує нагальна потреба в додатковій терапії, яка запобігала б або покращувала симптоми в осіб, інфікованих SARS-CoV-2.



І.І. Князькова

COVID-19 має широкий спектр клінічних проявів, починаючи від безсимптомного, легкого перебігу (кашель і лихоманка, серед іншого) до тяжкого захворювання, що може спричинити смерть. Останні дані свідчать про те, що в багатьох пацієнтів інфекція COVID-19 має безсимптомний перебіг. Такі пацієнти можуть бути джерелом розповсюдження хвороби шляхом передачі вірусу іншим особам, що призводить до подальшого поширення COVID-19. До загальних симптомів COVID-19 належать лихоманка, втома, сухий кашель, ринорея, шлунково-кишкові симптоми (наприклад, діарея та нудота), задишка з гіпоксемією. У деяких пацієнтів спостерігалися тяжкі клінічні ознаки, такі як пневмонія, набряк легень, поліорганна недостатність і синдром гострого респіраторного дистрес-синдрому. Отже, COVID-19 може вимагати багатовимірної терапевтичної втручання з переходом від вірусологічних підходів (рання стадія інфекції) до імуномодуляції (пізня стадія). Оскільки ефективного лікування поки що немає, триває пошук альтернативи, яка дасть змогу зміцнити власну імунну відповідь проти COVID-19.

Найкращі способи зміцнити природний імунітет – це споживання:

- їжі, що підтримує кишкову мікрофлору, – пребіотиків, які вибірково стимулюють корисні кишкові бактерії;
- пробіотиків.

Всесвітня організація охорони здоров'я та Продовольча й сільськогосподарська організація ООН визначають пробіотики як живі мікроорганізми, які при введенні в адекватних кількостях є корисними для здоров'я господаря. Одним із найбільш багатонадійних ефектів пробіотиків для здоров'я людини є модуляція місцевої та системної імунної відповіді. Пробіотики з імуномодулювальною дією називають імунобіотиками.

Дослідження показали перехресний зв'язок між кишковою та легеневою системами, демонструючи взаємодії, які індукують імунологічні процеси при інфекції господаря. Оскільки наразі визнано тісний зв'язок між обома органами, використання пробіотиків може відіграти важливу роль у зниженні вірусної інфекції, як-от COVID-19. Останні результати досліджень показують, що пробіотики можуть позитивно впливати на противірусний імунітет господаря. Цей огляд є спробою критично проаналізувати перспективи впровадження пробіотиків як імуномодуляторів для профілактики респіраторних вірусних інфекцій.

Пробіотики для модуляції імунної системи: імунобіотики

Нині імунобіотикам приділяється більше уваги, враховуючи їхній потенціал забезпечувати захист від вірусних

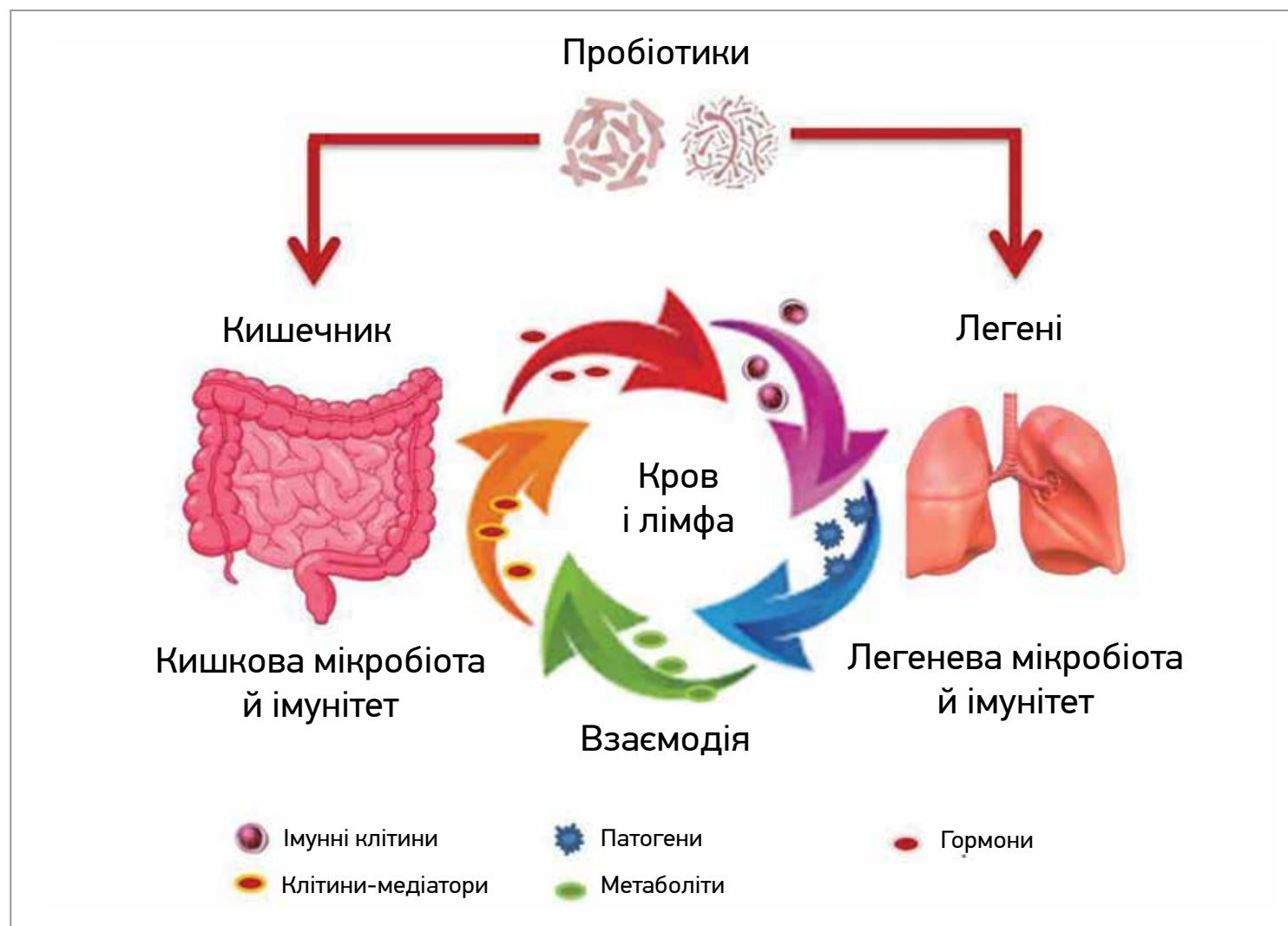


Рис. Взаємодія між кишечником і легенею людини

Кишечник і легені пов'язані між собою за допомогою елементів кровообігу та лімфатичного потоку, як-от імунні клітини та медіатори, дружні чи шкідливі мікроби (віруси, бактерії), а також компоненти чи метаболіти, які підтримують взаємодію мікробіоти й імунної системи обох органів.

інфекцій шляхом модуляції вродженого й адаптивного противірусного імунітету. Крім того, специфічні мікробні штами, що мешкають у кишковій екосистемі, які називаються пробіотиками наступного покоління, мають сприятливий вплив на здоров'я та розглядаються як харчові/нутрицевтичні добавки й біотерапевтичні продукти. Нові мікробні штами випробовуються щодо їх можливого використання в профілактиці та лікуванні багатьох захворювань. Zhang і співавт. припустили, що синбіотики, отримані з кишкової мікробіоти (штами біфідобактерій і пребіотики), стимулюють утворення антитіл, знижують назофарингеальне вірусне навантаження, знижують прозапальні маркери та відновлюють кишковий дисбактеріоз у пацієнтів із COVID-19.

Імунобіотики позитивно впливають на імунну функцію та зменшують тяжкість інфекцій у шлунково-кишковому тракті (ШКТ), а також у дихальних шляхах. Було показано, що молочнокислі бактерії мають потенціал для покращення здоров'я шляхом модуляції імунної відповіді. Крім того, лікування пробіотичними штамами молочнокислих бактерій було пов'язане з покращенням мікробіому кишечника й зменшенням алергії та шлунково-кишкових розладів.

У рандомізованому контрольованому клінічному дослідженні, що було проведено Jafari та співавт. за участю 37 пацієнтів із кістозним фіброзом для визначення впливу імунобіотиків на кишкову мікробіоту й імунітет, окрім покращення функції кишечника, спостерігалось значне зменшення легеневої загоєності у групі пацієнтів, які приймали імунобіотики, порівняно з групою плацебо. Пробіотики можуть мати протизапальну дію й у разі COVID-19.

Імунобіотики та вірусні респіраторні інфекції

Імунобіотики мають помірний вплив на профілактику респіраторних вірусних інфекцій людини, але з'являється дедалі більше доказів того, що певні імунобіотики можуть бути ефективними в модуляції опосередкованого ШКТ противірусного вродженого імунітету. Повідомлялося, що лікування штамами *Lactobacillus* зменшило тяжкість інфекції дихальних шляхів вірусного походження.

Tang і співавт. продемонстрували: щоденне пероральне введення (протягом 28 днів) пробіотика *L. rhamnosus* GG

порівняно з плацебо в 1132 пацієнтів із COVID-19 зменшує тяжкість захворювання (лихоманка, озноб, головний біль, біль у м'язах, діарея тощо), пов'язане з корисними змінами мікробіому кишечника. Li та співавт. зібрали в ретроспективному одноцентровому дослідженні дані 311 пацієнтів із COVID-19 в Ухані (Китай), а також проаналізували й порівняли епідеміологічні, клінічні та медикаментозні характеристики пацієнтів, які приймали та не приймали пробіотики (*L. rhamnosus* GG). Виявили, що пробіотики покращують імунітет і знижують частоту вторинної інфекції в пацієнтів із COVID-19.

Gutiérrez-Castrellón і співавт. вивчали вплив пробіотиків на симптоматику та вірусний кліренс у амбулаторних пацієнтів із COVID-19 у рандомізованому чотириразово сліпому плацебо-контрольованому дослідженні. Їхні висновки показали, що пробіотичні добавки (*Lactiplantibacillus plantarum* і *Pediococcus acidilactici*) зменшили симптоми порівняно з плацебо. Вони зазначили, що пробіотики насамперед взаємодіють з імунною системою, а не змінюють склад мікробіоти товстої кишки в пацієнтів із COVID-19.

Нещодавно проведено рандомізоване контрольоване дослідження ефективності та безпеки багатштамового пробіотичного препарату (суміш штамів *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* і *Streptococcus thermophilus*) у пацієнтів із синдромом подразненого кишечника з переважанням діареї показало значне покращення симптомів, добру переносимість і безпечність пробіотичного препарату.

Рандомізоване подвійне сліпе паралельне плацебо-контрольоване дослідження, проведене Anaya-Loyola, оцінювало ефект *Bacillus coagulans* GBI-30 проти інфекцій верхніх дихальних шляхів і ШКТ у дітей. Було показано, що щоденне застосування пробіотиків (1×10^9 KYO) протягом 3 міс значно зменшувало тривалість симптомів, пов'язаних з інфекцією.

Втручання імунобіотиків у кишково-легеневі шляхи

Деякі дослідження, присвячені взаємозв'язку між ШКТ і легеневою системою з погляду патогенезу та здоров'я, продемонстрували, що активність кишкової мікробіоти, а також втручання імунобіотиків впливають на легеневий імунітет через активний і складний двонаправлений перекресний зв'язок між кишечником і легенями, який називають кишково-легеневим. Спрощені взаємодії, що відбуваються в системі кишечник – легені людини, схематично представлено на рисунку.

Anwar і співавт. виявили протівірусну дію пробіотичних метаболітів на COVID-19 за допомогою дослідження молекулярної динаміки з використанням метаболічного продукту *L7 plantarum*, який блокує проникнення шляхом зв'язування SARS-CoV-2.

Зв'язок між кишечником і легеньми відбувається через лімфатичну систему та кровообіг, що переносить посередники імунних клітин, як-от цитокіни, мікробні фрагменти, продукти та гормони. Відомо, що респіраторна вірусна інфекція спричиняє порушення кишкової мікробіоти, а мікроорганізми та/або їхні фрагменти можуть досягати легенів через транслокацію та циркуляцію крові з кишечнику в легені й навпаки.

Кишкова мікробіота відіграє важливу роль у модулюванні взаємодії господар – патоген. Мікробна популяція, що мешкає в кишечнику, налічує понад 2000 видів і перевищує 10^{14} . Легенева бактеріальна біомаса менша за мікробіоту кишечнику. Згідно з даними Sze та співавт. у легеневих тканинах міститься близько 10-100 бактерій на 1000 клітин людини.

Зміни мікробіоти легенів та/або кишечника спричиняють дисбіоз, який посилює запалення та гостре ураження легенів, що супроводжується загостренням симптомів. Зростання кількості досліджень доводить, що зміни мікробіоти кишечника пов'язані зі змінами імунної відповіді та прогресуванням захворювання в легенях. Оскільки ACE2 присутній у кишкових клітинах, у пацієнтів із COVID-19 виникає можливий перехресний зв'язок між

легенями та кишечником. Діарея, пов'язана з виявленням вірусних нуклеїнових кислот у зразках фекалій пацієнтів із COVID-19, може частково пояснити взаємодію між кишечником і легенями. Крім того, виявлено, що системний позитивний ефект індукується мікробіотою кишечника через вироблення коротколанцюгових жирних кислот, які пригнічують запалення легень.

Зв'язки в осі кишечник – легені зумовлені імунологічним процесом, індукованим мікробіотою, імунобіотиками та патогенами (вірусом). Точні механізми, що лежать в основі імунорегуляторної активності імунобіотиків у протівірусному імунитеті, ще не повністю з'ясовані, але протівірусний імунитет щодо звичайних респіраторних вірусів, включаючи грип, риновірус і респіраторно-синцитіальний вірус, був задокументований. Імунобіотики можуть відігравати важливу роль у підтримці належної імунної відповіді на респіраторну вірусну інфекцію. Вони можуть запобігти зміні розподілу дендритних клітин (ДК), а також зниженню активації Т-клітин CD8(+) і CD4(+) при легеневій вірусній інфекції.

За даними Kitazawa та Villena, імунобіотичний штам *Lactobacillus rhamnosus* CRL1505 діє шляхом модуляції TLR3-опосередкованої імунної відповіді проти вірусного зараження в дихальних шляхах. Но та співавт. встановлено, що *Lactobacillus paracasei* BRAP01 і *Lactobacillus acidophilus* AD300, асоційовані з вищим значенням IFN- γ /IL-10, посилюють цитотоксичність природних кілерів у крові людини. Імунобіотики, як-от *L. rhamnosus* і *Bifidobacterium lactis* HN019, які виявляють протизапальні властивості, можуть бути корисними для пацієнтів із COVID-19.

Bonjardim заявив, що інтерферони сильно експресуються ДК, які розпізнають молекулярні структури вірусу через TLR. Отже, ці цитокіни індукують подальшу експресію прозапальних цитокінів, що призводить до активації адаптивного противірусного імунітету. Враховуючи потенційну імуномодульвальну дію імунобіотиків, можна припустити: введення імунобіотиків може запобігти неконтрольованому виробленню прозапальних медіаторів, що провокує цитокіновий шторм у разі COVID-19.

Життєздатні імунобіотики або фрагменти, вивільнені вбитими бактеріями з кишечника господаря, можуть досягати легенів кров'ю або лімфатичним потоком, щоби сприяти його імунній відповіді, подібно до того, як це відбувається в кишечнику. Крім того, імунобіотики суттєво змінюють композицію *Lactobacillus spp.* та *Bifidobacterium spp.*, а також збільшують загальний уміст коротколанцюгових жирних кислот і пропіонової кислоти в кишечнику дітей.

З огляду на визнання їхніх імуномодуляторних властивостей можна вважати, що імунобіотики регулюють імунну відповідь у разі вірусної інфекції, як-от COVID-19, за якої спостерігається втрата гомеостатичної рівноваги між клітинами Treg (IL-10) і клітинами Th17 (IL-17).

Висновки

Альтернативний підхід ґрунтується на потенційному застосуванні певних пробіотиків на тлі вірусної респіраторної інфекції. Враховуючи відсутність ефективної імунотерапії COVID-19, бактеріотерапія на основі імунобіотиків є стратегією, яка може прямо чи опосередковано сприяти боротьбі з COVID-19. Тому запропоновано, щоби пробіотики, добре задокументовані стосовно імуномодулювальної та респіраторної активності, розглядалися для інтенсивних клінічних випробувань в аспекті полегшення тривалості та тяжкості COVID-19. Застосування Лактіале® Мульти відновлює мікробний баланс, модулює противірусний імунітет у пацієнтів із легеневиими ураженнями.

ДОВІДКА «ЗУ»

Зважаючи на наведену інформацію, особливо цікавим є мультиштамний пробіотичний комплекс компанії ADM Protexin Ltd., в Україні представлений під торговою назвою Лактіале® Мульти (АТ «Фармак»). Кожна капсула сумарно містить 2×10^9 КУО пробіотичних мікроорганізмів, а саме 14 запатентованих компанією ADM Protexin Ltd. штамів пробіотичних бактерій (4 – біфідобактерій, 7 – лактобактерій і 3 – інших пробіотичних бактерій). Науково доведено позитивний вплив пробіотичних мікроорганізмів, які входять до складу Лактіале® Мульти, на нервову й імунну системи:

- *Bifidobacterium longum* нормалізує тривожну поведінку (зменшує збудливість кишкових нейронів, які можуть надсилати сигнали центральній нервовій системі, активуючи вагусний шлях);
 - *L. rhamnosus* має вплив на рівень γ -аміномасляної кислоти в певних ділянках мозку та знижує рівень стрес-індукованого гормону кортикостерону, в результаті чого нормалізується поведінка, пов'язана з тривожністю й депресією;
 - *Bacillus subtilis* має вплив на специфічний імунітет завдяки активації Т- та В-лімфоцитів і вивільненню IgG й IgA. Посилення неспецифічного імунітету пов'язано з активацією макрофагів і вивільненням із них прозапальних цитокінів, підвищенням бар'єрної функції слизової оболонки кишечника;
 - *S. thermophilus*, *L. acidophilus*, *Lactococcus lactis* ssp. *lactis*, *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis* продукують молочну кислоту з вуглеводів;
 - *B. bifidum* знижує утворення в кишечнику метаболітів, що мають канцерогенний потенціал.
- Спосіб застосування – вживати під час прийому їжі:
- дітям 8-12 років – по 1 капсулі 1 раз на добу;
 - дітям віком понад 12 років і дорослим – по 1 капсулі 2 рази на добу.

Під час прийому антибіотиків – по 4 капсули на добу. Для кращої засвоюваності інтервал між прийомом дієтичної добавки Лактіалє® Мульти й антибіотиків має становити 2 год. Після закінчення курсу антибіотиків прийом капсул Лактіалє® Мульти варто продовжувати ще щонайменше 2 тиж.

Усі штами в складі Лактіале® Мульти мають розшифрований геном і код безпеки (PXN), а також тестовані на кислотостійкість, здатність до адгезії, інгібувальної дії щодо патогенів. Дія штамів Лактіале® Мульти є доведеною, тому цю дієтичну добавку можна розглядати як варіант для корекції мікробіому та як імунобіотик у боротьбі з інфекційними захворюваннями.

Враховуючи імунологічні взаємодії в системі кишечник – легені та вирішальну роль пробіотиків у модуляції імунної відповіді, застосування Лактіале® Мульті може бути успішним у профілактиці та лікуванні як кишкових розладів, так і захворювань дихальних шляхів, у тому числі COVID-19.



Роль сертаконазолу в лікуванні дерматомікозів

Поверхневі грибові інфекції шкіри часто зустрічаються в клінічній практиці та включають інфекції, викликані дерматофітами і дріжджовими грибами [1-3]. Хоча грибові інфекції шкіри рідко загрожують життю, вони можуть серйозно впливати на якість життя пацієнтів. Найпоширенішими є дерматофітні інфекції, які уражають ороговілі тканини шкіри, волосся та нігті [1-3]. Сьогодні у зв'язку зі зростанням резистентності до антимікотичних препаратів залишається актуальним питання вибору оптимального лікування грибкових захворювань шкіри, що враховують результати сучасних клінічних досліджень.

Наразі основним підходом до лікування грибкової інфекції шкіри є протигрибкові препарати для місцевого застосування, представлені двома ключовими класами препаратів, – аліламінами та азолами. Аліламіни пригнічують скваленоксидазу, яка є життєво важливим ферментом у біосинтезі ергостеролу для формування клітинної мембрани грибка [3]. Подальші зміни у формуванні клітинної мембрани грибка призводять до клітинної проникності та пригнічення росту [6]. До аліламінових протигрибкових агентів, що застосовуються в клінічній практиці, належать нафтифін, бутенафін і тербінафін [6]. Азольні протигрибкові препарати також зменшують синтез ергостеролу шляхом пригнічення ферменту 14-альфа-деметилази, що призводить до руйнування клітинної мембрани грибка [6]. Азольні протигрибкові препарати, що застосовуються в клінічній практиці, містять два або три атоми азоту в азольному кільці й класифікуються як імідазоли (наприклад, кетоконазол, міконазол, клотримазол) чи триазоли (наприклад, ітраконазол і флуконазол) [3].

Особливе місце займає сертаконазол, що характеризується подвійним механізмом дії: він містить 1-азолову та бензотіофенову групу, тому має як фунгістатичні, так і фунгіцидні властивості. Азолова структура перешкоджає синтезу ергостерину – одного з основних компонентів мембрани грибкової клітини (фунгістатична дія). Бензотіофенова група, яка за структурою схожа на триптофан, здатна вбудовуватися в мембрану гриба замість молекул триптофану, а також підвищує її проникність і провокує розрив плазматичної мембрани грибкової клітини, що спричиняє її загибель (фунгіцидна дія). Бензотіофен є ліпофільним фрагментом, що значно підвищує проникнення препарату в шкіру та її придатки [4].

При місцевому застосуванні протигрибкових засобів активний препарат має проходити через роговий шар до життєздатного епідермісу, тому проникність препарату відіграє важливу роль у забезпеченні кінцевої клінічної ефективності [4]. Основна проблема місцевого застосування протигрибкових препаратів – низька швидкість дифузії препаратів через роговий шар, що складається з кератиноцитів, оточених ліпідною матрицею. Сертаконазол за рахунок своїх ліпофільних властивостей здатен швидко проникати в шкіру, що було доведено результатами клінічних досліджень.

Показовою є робота Susilo та співавторів, де оцінювали швидкість та ступінь проникнення сертаконазолу нітрату 2% крему до рогового шару епідермісу. До випробування залучили здорових добровольців, які зазнали 8 застосувань сертаконазолу нітрату 2% крему або

плацебо протягом інтервалів часу в діапазоні між 0 і 48 год [5]. Крем із нітратом сертаконазолу проникав через шкірний покрив, певна кількість препарату фіксувалася в підшкірному шарі протягом 30 хв після його початкового нанесення. Плато сертаконазолу було досягнуто через 3 год після нанесення та зберігалось протягом 48 год [29]. Розрахунковий середній рівень проникнення сертаконазолу нітрату підшкірно після нанесення 100 мг крему становив 1409 мкг через 30 хв після нанесення і до 9029 мкг через 3 год. Автори дійшли висновку, що швидке проникнення крему з нітратом сертаконазолу характеризує його як сприятливий протигрибковий препарат [5].

Ефективність сертаконазолу

Активність сертаконазолу в дослідженнях *in vitro*

Активність сертаконазолу *in vitro* A.J. Carrillo-Muñoz і співавторів порівнювали з активністю тербінафіну та біфоназолу проти 180 видів *Candida*, дріжджів *Cryptococcus neoformans* і 53 дерматофітів. Мінімальні інгібувальні концентрації (МІК) визначали методом мікро-розведення в буферному рідкому середовищі Сабуро (рН 5,6). Сертаконазол (середня арифметична МІК складає 1,24 мг/л) був статистично активнішим за біфоназол (МІК 6,54 мг/л) і тербінафін (МІК 12,61 мг/л) проти штамів дріжджів; значення МІК для сертаконазолу виявилися загалом достовірно нижчими для кожного досліджуваного виду дріжджів. МІК для *S. parapsilosis* (0,26 мг/л) продемонструвала вищу активність сертаконазолу проти цього виду на відміну від *S. tropicalis* (МІК 1,49 мг/л). Що стосується дерматофітів, то МІК для тербінафіну (0,05 мг/л) були нижчими, ніж для сертаконазолу (МІК 0,41 мг/л) і біфоназолу (МІК 1,04 мг/л). Ці результати, отримані в тих самих експериментальних умовах, підтверджують хорошу протигрибкову активність сертаконазолу проти дріжджів і дерматофітів із нижчими МІК, отриманими при місцевому застосуванні. Результати досліджень *in vitro* корелюють із результатами клінічних досліджень щодо порівняння ефективності сертаконазолу з іншими протигрибковими засобами.

В іншому дослідженні тих самих авторів фунгістатичну та фунгіцидну дію сертаконазолу проти дерматофітів оцінювали шляхом тестування 150 клінічних ізолятів збудників *Tinea pedis*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* та *Epidermophyton floccosum*. Загальні арифметичні середні для фунгістатичної та фунгіцидної активності сертаконазолу проти цих ізолятів становили 0,26 і 2,26 мкг/мл відповідно, хоча значення були вищими для *T. mentagrophytes*, ніж для інших.

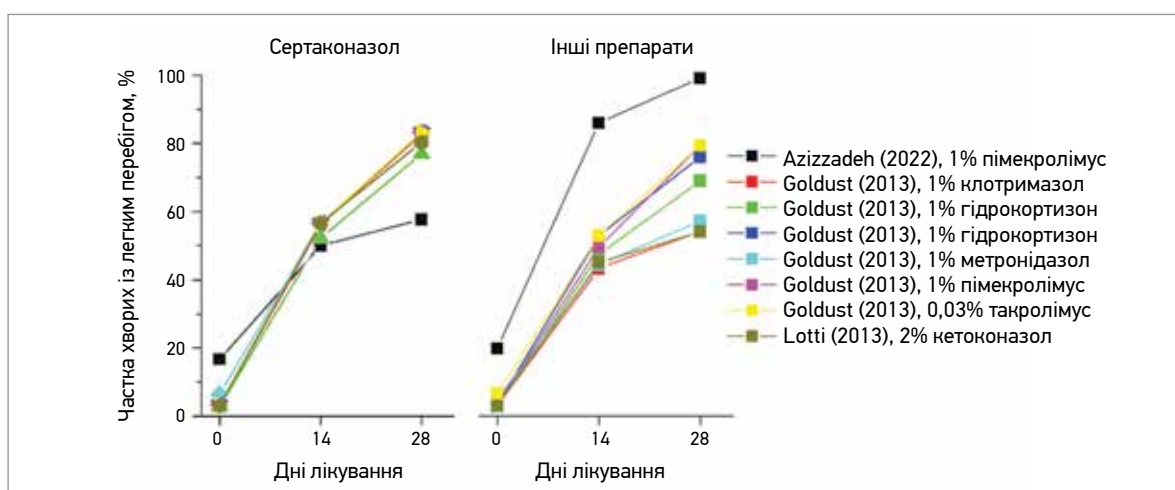


Рис. 1. Кількість пацієнтів із мінімальними проявами Ms-АД на 0-ву, 14-ту та 28-му добу лікування сертаконазолом порівняно з іншими препаратами (Georgescu S. et al., 2022)

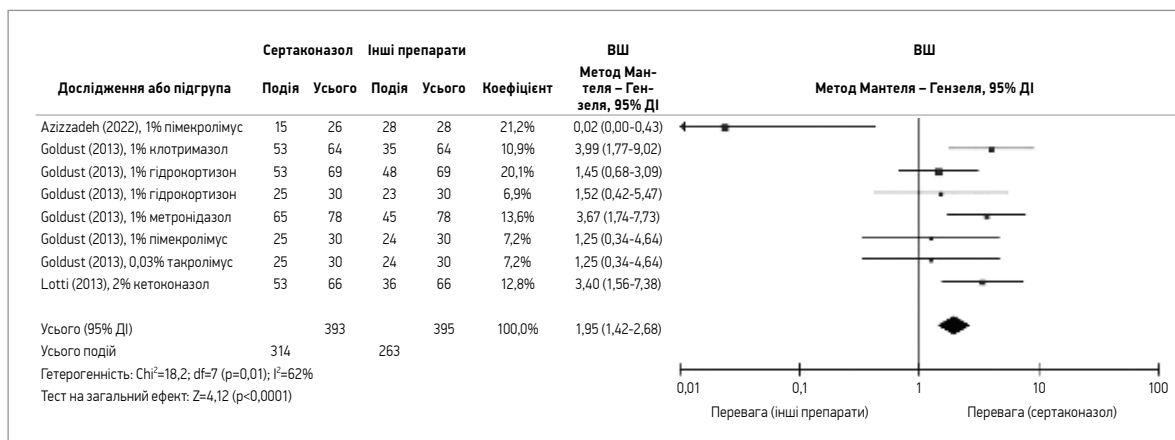


Рис. 2. Ефективність лікування Ms-АД сертаконазолом протягом 28 днів порівняно з іншими препаратами (Georgescu S. et al., 2022)

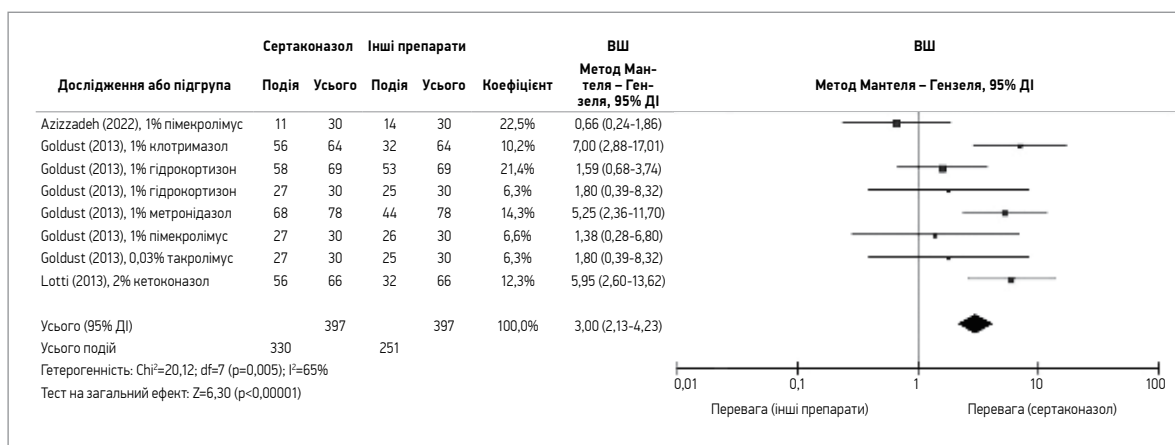


Рис. 3. Задоволеність лікуванням сертаконазолом порівняно з іншими препаратами (Georgescu S. et al., 2022)

Отримані дані показали, що сертаконазол демонструє фунгіцидний та фунгістатичний профіль із більшою активністю проти *T. rubrum* і *E. floccosum*, ніж проти *T. mentagrophytes*. Подвійна фунгіцидна та фунгістатична дія сертаконазолу узгоджується з його ефективністю, продемонстрованою в рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях [7].

Ефективність сертаконазолу в клінічних дослідженнях

Клінічна ефективність сертаконазолу підтверджена при різних мікозах шкіри, включаючи дерматофітію, кандидоз, *Malassezia spp.*-асоційований дерматит (Ms-АД) та лишай [8]. Застосування різноманітних місцевих форм сертаконазолу (крем, гель, розчин, порошок і шампунь) визнано безпечним через низьку системну абсорбцію, тривале утримання на шкірі, хорошу переносимість [9].

Щоб порівняти ефективність і переносимість сертаконазолу та крему з міконазолом при шкірних дерматофітіях, А. Sharma і співавтори провели проспективне рандомізоване багаточентрове порівняльне дослідження IV фази. Для участі було відібрано 260 пацієнтів зі шкірними дерматофітіями. Після отримання інформованої згоди хворим призначили крем сертаконазол (2%) або крем міконазол (2%) місцево 2 рази протягом 2 тиж. Маркерами ефективності лікування були зміни в середніх показниках еритеми, свербіж, лущення, еритеми/свербіж, печіння/мокання, лущення/пустули та загальної оцінки. Також оцінювали безпеку і переносимість. Загалом 122 пацієнти в групі сертаконазолу та 128 хворих групи міконазолу завершили дослідження з 10 вибулими. Спостерігалось значуще зниження (p<0,05) середніх показників симптомів і загальних

балів із 1-го тиж, яке зберігалось до 2 тиж і було статистично значущим (p<0,05) на користь сертаконазолу. Крім того, 62,3% хворих мали повне клінічне одужання в групі сертаконазолу (p<0,05) порівняно з 44,6% пацієнтів, які отримували міконазол. Обидва препарати добре переносилися; 5 хворих у групі сертаконазолу та 9 пацієнтів групи міконазолу повідомили про побічні ефекти від легкого до помірного. Терапія кремом сертаконазолу (2%) забезпечила кращу ефективність і переносимість порівняно з кремом міконазолу (2%), а це свідчить, що сертаконазол може бути обґрунтованим терапевтичним вибором при шкірних дерматофітіях [10].

Ефективність 2% кремів міконазолу нітрату і сертаконазолу Н. Ghaninejad та співавтори порівнювали в подвійному сліпому клінічному дослідженні, проведеному на пацієнтах зі встановленим діагнозом шкірної дерматофітії.

Оцінки проводилися на 0-й, 15-й, 29-й і 43-й день у дерматологічній клініці. Одування визначали відповідно до клінічної оцінки, підтверджені мікроскопічним дослідженням і посівом. Групи були схожими за віком, статтю, масою тіла та клінічними проявами. Повідомлені побічні ефекти (найчастіше хворі скаржилися на свербіж) виникли у 22 (40,0%) і 15 (33,3%) пацієнтів у групах сертаконазолу та міконазолу відповідно ($p=0,28$), але не були настільки серйозними, щоб припинити лікування. На 15-й день лікування хворі групи сертаконазолу мали достовірно вищий відсоток одужання, ніж пацієнти групи міконазолу ($p<0,01$). Отже, сертаконазол був кращим за міконазол у забезпеченні ранньої відповіді в пацієнтів із підтвердженим діагнозом шкірної дерматофії [11].

В іншому дослідженні М. Shivamurthy та співавт. порівняли ефективність лікування дерматофітозів, викликаних *Tinea cruris*, на 60 пацієнтах, які були розподілені на дві рівні групи. Хворі 1-ї групи отримували місцеве лікування сертаконазолом як тестовим препаратом, тоді як пацієнти 2-ї групи – місцеве лікування клотримазолом як стандартним препаратом. Пацієнтам рекомендували наносити препарат на уражену ділянку 2 р/день протягом 3 тиж. Для оцінки ефективності обрали такі параметри, як еритема, лущення, свербіж, межі та розмір ураження.

Загальна оцінка включала всі ступені еритеми, свербіжу, лущення, країв і розміру ураження. В групі сертаконазолу спостерігалось значне зменшення еритеми ($p<0,02$), лущення ($p<0,001$), свербіжу ($p<0,001$) і країв ураження ($p<0,001$). Середня різниця та стандартне відхилення загальних показників для групи сертаконазолу становили 8,80 і 1,52, а для групи клотримазолу – 7,20 і 1,69 відповідно. Автори дійшли висновку, що місцевий сертаконазол демонструє швидше покращення клінічних параметрів, ніж місцевий клотримазол протягом 3 тиж лікування [12].

Високу ефективність сертаконазол продемонстрував у лікуванні *Malassezia spp.*-асоційованого дерматиту (Ms-АД). Засобами вибору при легко-помірному перебігу цього захворювання є кетоконазол, циклопірокс, клотримазол, сертаконазол; тяжкий та/або резистентний перебіг захворювання вважається приводом для призначення тербінафіну, ітраконазолу [13]. Кожен із цих антифунгальних препаратів має свої сильні та слабкі сторони. Так, застосування кетоконазолу хоча і сприяє швидкому зникненню симптомів, але пов'язано з частими рецидивами захворювання; використання циклопіроксу характеризується приблизно такою самою частотою невиліковної ремісії, як прийом кетоконазолу [14, 15]. Топічні форми клотримазолу, тіокконазолу, міконазолу й еконазолу провокують виникнення контактної алергії у 18,5; 40,7; 48,9 та 51,9% випадків відповідно [16].

Так, у низці клінічних досліджень, проведених групою дослідників під керівництвом М. Goldust та опублікованих у 2013 р., зіставляється ефективність сертаконазолу з іншими засобами в лікуванні Ms-АД. Науковці продемонстрували, що рівень задоволення ефективністю лікування

(87,6%) серед пацієнтів, які протягом 28 днів наносили на шкіру 2% крем сертаконазолу, достовірно перевищував такий у групі хворих, котрі використовували 1% крем клотримазолу; через 1 міс після завершення лікування в групі сертаконазолу не було зафіксовано жодного рецидиву захворювання. Рівень задоволення пацієнтів, які застосовували 2% крем сертаконазолу протягом 28 днів, значно перевищував такий при нанесенні 1% крему пімекролімусу (90 vs 80% відповідно; $p=0,006$) та 0,03% крему такролімусу (90 vs 83,3% відповідно; $p=0,006$). Ступінь задоволення лікуванням сертаконазолом перевищував такий 1% гідрокортизоном (85,1 vs 76,9% відповідно) за відсутності рецидиву захворювання в жодній групі, тобто протизапальна та протисвербіжна активність сертаконазолу не поступається такий кортикостероїдного засобу.

Пряме порівняння ефективності 2% крему кетоконазолу та 2% крему сертаконазолу переконливо свідчило на користь останнього [17]. Найвагоміший внесок у доказову базу ефективності сертаконазолу зробив нещодавно опублікований метааналіз, заснований на оцінці результатів подвійних сліпих рандомізованих досліджень, в яких ефективність цього протигрибкового засобу порівнювалася з різноманітними препаратами, що використовуються для лікування Ms-АД: 1% пімекролімус, 1% клотримазол, 1% гідрокортизон, 1% метронідазол, 0,03% такролімус, 2% кетоконазол (рис. 1) [20].

Сертаконазол приймали 393 пацієнти, інші препарати – 395 хворих. Ефективність 28-добового лікування сертаконазолом майже вдвічі перевищувала результативність інших препаратів (відношення шансів (ВШ) 1,95; 95% ДІ 1,42-2,68; $p<0,0001$) (рис. 2).

Прийом сертаконазолу протягом 28 днів асоціювався з найвищим рівнем задоволеності пацієнтів призначеним лікуванням (ВШ 3,00; 95% ДІ 2,13-4,23; $p<0,00001$) порівняно з іншими препаратами (рис. 3).

Отже, метааналіз підтвердив високу ефективність сертаконазолу в лікуванні Ms-АД.

Протизапальна активність

Раніше повідомлялося, що сертаконазол виявляв протизапальну активність *in vitro* шляхом пригнічення вивільнення прозапальних цитокінів, а також демонстрував ефективну протизапальну активність *in vivo* проти широкого спектра моделей дермального запалення (Liebel et al., 2006) [21].

Р. Sur та співавт. дослідили клітинні механізми, за допомогою яких сертаконазол проявляє свою протизапальну дію в кератиноцитах і моноклеарних клітинах периферичної крові людини. Виявилось, що це впливає на прозапальну протеїнкіназу, активовану мітогеном р38 (р38 MAP-кіназу), циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2) і подальше вивільнення простагландину E2 (PGE2). Автори дійшли висновку, що сертаконазол впливає на шлях р38-COX-2-PGE2, який забезпечує протизапальні терапевтичні переваги препарату [22].

Результати дослідження F. Liebel та співавт. свідчать про те, що певні

протигрибкові агенти (незалежно від знищення грибка) чинять протизапальну дію, яка може забезпечити терапевтичні переваги для подразненої шкіри, пов'язаної з грибковими інфекціями. З досліджених протигрибкових засобів (бутоконазол, циклопіроксоламін, флуконазол, міконазолу нітрат, сертаконазолу нітрат, терконазол, тіокконазол, кетокконазол) було виявлено, що тільки сертаконазолу нітрат значно зменшує вивільнення цитокінів з активованих лімфоцитів, пом'якшує запалення на тваринних моделях контактного дерматиту і нейрогенного запалення. Крім того, сертаконазолу нітрат пригнічував контактну гіперчутливість на експериментальній моделі. Місцеве застосування сертаконазолу нітрату в клінічно значущих концентраціях призвело до ефективної протизапальної та протисвербіжної дії. Ці властивості сертаконазолу пов'язані з його здатністю інгібувати прозапальні цитокіни, зокрема фактор некрозу пухлини-альфа (TNF- α), інтерферон-гамма (IFN- γ), інтерлейкіни (IL-8, IL-2), гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулювальний фактор (GM-CSF), які вивільняються під дією дерматофитної

інфекції та беруть участь у розвитку шкірних реакцій гіперчутливості уповільненого типу [23].

Боротьба зі свербіжем має важливе значення в клінічній практиці. Сильний свербіж не лише суттєво знижує якість життя пацієнта, а й може призвести до формування хибного кола «свербіж – подрапина», що спричиняє порушення цілісності шкіри та зниження її бар'єрної стійкості до інфекцій [24].

Зазвичай уражені запальні зміни шкіри, що виникають під впливом грибкової інфекції, супроводжуються розвитком еритеми, свербіжу та лущення; це може потребувати застосування місцевих кортикостероїдів, які часто додають до протигрибкової терапії, щоб забезпечити швидке полегшення симптомів [25]. Утім, потенційна загроза розвитку індукованої стероїдами атрофії шкіри може обмежити терапевтичне використання комбінованої протигрибкової / стероїдної терапії [26]. Потужна протизапальна та протисвербіжна дія сертаконазолу допомагає уникнути необхідності додавання місцевих кортикостероїдів у низки пацієнтів і запобігти пов'язаних з їхнім застосуванням ускладнень.

Оптимальний сертаконазол – Залаїн

Згідно з даними численних клінічних досліджень, сертаконазол продемонстрував високу ефективність у лікуванні багатьох поширених форм дерматофітозів. На вітчизняному фармацевтичному ринку сертаконазол представлений Залаїном у вигляді 2% крему. Залаїн (сертаконазол) має високу фунгіцидну активність щодо патогенних грибів родини *Malassezia*, *Candida*, а також дерматофітів, грампозитивних стафіло- і стрептококів. Протизапальна та протисвербіжна активність Залаїну перевищує таку інших антифунгальних (клотримазол, кетокконазол, нафтифін, міконазол) і протизапальних (гідрокортизон, такролімус) засобів. Залаїн наносять тонким шаром 1-2 р/добу на уражені ділянки шкіри, захоплюючи приблизно 1 см здорової шкіри навколо зони ураження. Застосування Залаїну сприяє швидкому купіруванню симптомів та відновленню шкіри.

Підготувала **Тетяна Можина**



PREMIO GALENO

Mejor fármaco 1993

EUROPEAN PHARMACOPOLIA 1st Spanish Medication

EU

ЗАЛАЇН

Сертаконазол

1 туба (20 г) містить 0,4 г сертаконазолу нітрату**

Протигрибковий засіб з високою фунгіцидною активністю

Показання. Для місцевого лікування грибкової шкірної інфекції, спричиненої дерматофітами і дріжджовими грибами: епідермофітія стоп, пахова епідермофітія, дерматомікоз гладенької шкіри, трихофітія ділянки бороди та вусів, дерматомікоз кистей, кандидоз, висівкоподібний лишай. **Спосіб застосування та дози.** Крем наносять 1 або 2 рази на день тонким шаром на уражені ділянки шкіри, намагаючись захопити приблизно 1 см здорової шкіри. Рекомендована тривалість лікування — 4 тижні (для запобігання рецидиву, але в більшості випадків клінічне загоєння відбувається раніше — між 2 та 4 тижнями). **Побічні реакції.** Місцево може з'явитися контактний дерматит. Можливі місцеві, швидкоминучі еритематозні реакції, які не потребують припиняти застосування препарату. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів лікарського засобу. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. **Р.П.** №UA/1849/01/01. **Умови відпуску.** Без рецепта. **Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

Виробник. ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС.
Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.
 Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38.

Спадковий ангіоневротичний набряк і вагітність: міжнародні рекомендації та реалії надання допомоги в Україні

Спадковий ангіоневротичний набряк (САН) – рідкісне генетичне автосомно-домінантне захворювання, що виникає внаслідок кількісного або якісного дефіциту інгібітора білка C1 плазми (C1-INH) і проявляється рецидивним локалізованим набряком шкіри чи слизових оболонок, який може бути надзвичайно болісним, виснажливим і навіть смертельним, якщо уражає гортань (ризик становить 30%). Набряк може уражати будь-яку частину тіла: кінцівки, обличчя, шлунково-кишковий тракт (сильні болі в животі, що імітують гострий живіт), верхні дихальні шляхи. Антигістамінні препарати, кортикостероїди або епінефрин не мають лікувального ефекту при нападах САН. Хвороба має два основні підтипи: 1 тип виявляється у 85% пацієнтів і характеризується низьким рівнем C1-INH, тоді як 2 тип – нормальним (навіть високим), але функціонально неефективним C1-INH. Поширеність САН оцінюється в діапазоні від 1:10 000 до 1:100 000 у загальній популяції. Це захворювання є важливою глобальною проблемою, оскільки значно впливає на якість життя самих пацієнтів та може викликати життєво небезпечні стани. Планування зачаття, вагітність і народження дитини – це ті питання, що мають важливе медичне та соціальне значення при спостереженні лікарем жінок із САН, адже зміни в організмі жінки під час вагітності потенційно можуть провокувати частіші напади САН і потребувати додаткової диференційної діагностики ускладнень вагітності. А надання допомоги при родорозрішенні таким жінкам має свої особливості.

САН – це рідкісне потенційно загрозливе для життя хронічне захворювання, що характеризується спорадичними, болісними та виснажливими нападами шкірного і підслизового набряку. Патофізіологічним підґрунтям САН є абсолютний або відносний дефіцит білка C1-INH, зумовлений мутацією гена SERPING1.

Недостатність білка C1-INH призводить до вивільнення надмірної кількості прозапального медіатора брадікініну і, як наслідок, суттєвого збільшення проникності судин. Клінічна картина САН часто нагадує таку при алергічних реакціях, утім, застосування антигістамінних препаратів, глюкокортикоїдів та адреналіну при цьому не дає жодного клінічного ефекту, оскільки лікування потребує призначення специфічних препаратів.

Ще одним характерним симптомом САН є гострий біль у животі, який може імітувати гостру хірургічну патологію (апендицит, аднексит, кишкову непрохідність, холецистит, панкреатит, тромбоз мезентеріальних судин та ін.) і призводити до непотрібних оперативних втручань. Оскільки за класифікацією САН відноситься до первинних імунodefіцитів, лікуванням таких пацієнтів має займатися імунолог.

Сучасні можливості діагностики та лікування САН в Україні

Діагностика САН в Україні впродовж останніх років стала доступнішою: визначати концентрацію й активність C1-INH, а також концентрацію C4 компонента комплексу в сироватці/плазмі крові, що потрібно для встановлення діагнозу САН, сьогодні можна в низці приватних лабораторій. Окрім того, ГО «Всеукраїнська асоціація дитячої імунології» було розпочато проект «Поширеність САН в Україні», в рамках якого за направленням лікаря-імунолога (та/або алерголога) проводяться обстеження осіб із підозрою на САН, лабораторний скринінг батьків, дітей і родичів пацієнтів із САН, а також виявлення нових хворих із зазначеною патологією. Як наслідок, кількість діагнованих випадків САН в Україні за останні 2 роки зросла майже вдвічі. Проте частота виявлення нових випадків САН в Україні все ще залишається вкрай низькою: станом на 2022 рік лише 80 людей в Україні мають підтверджений діагноз.

Що стосується можливостей лікування пацієнтів із САН в Україні, то починаючи з 2020 року пацієнти із САН мають змогу отримати сучасну терапію препаратом C1-INH людини, котрий використовують як для лікування гострих станів, так і з профілактичною метою. Слід зазначити, що згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України № 2711 від 28.12.2019 року, забезпечення препаратом пацієнтів, які мають підтверджений діагноз САН, відбувається коштом держави. Для того щоб пацієнт із САН зміг отримати лікування, він має перебувати на обліку в імунолога.



Про планування зачаття та народження дитини в сім'ях із САН, а також особливості перебігу САН у вагітних ми попросили розповісти **завідувачку кафедри педіатрії, імунології, інфекційних та рідкісних захворювань Міжнародного європейського університету (м. Київ), доктора медичних наук, професора Анастасію Валеріївну Бондаренко.**

? Яким є ваше ставлення до планування вагітності в сім'ях із САН?

– Безперечно, кожна людина, зокрема хвора на САН, має право на материнство/батьківство, тому вагітність, звісно, потрібно планувати. Водночас кожна особа також має право самостійно вирішувати, чи готова вона йти на ризик і народжувати дитину, яка може успадкувати САН від одного з батьків, або ж вона хоче народити дитину, котра не матиме цього захворювання, що стало можливим завдяки сучасним репродуктивним технологіям. Завдання лікаря в цьому випадку – надати пацієнту весь обсяг потрібної інформації, що допоможе здійснити цей вибір.

? Який перебіг має САН у вагітних?

– Зважаючи на особливість захворювання та вплив на його перебіг гормонального стану жінки, теоретично можна очікувати почастищення нападів САН у першій половині вагітності та зменшення їхньої кількості надалі. Проте, як показує клінічна практика, перебіг САН у кожній окремій вагітній може бути різним: тоді як у деяких напади САН під час вагітності справді є частішими, в інших вони не виникають узагалі. У цьому аспекті важливо забезпечити вагітній, хворій на САН, доступ до препарату C1-INH, що допоможе контролювати перебіг захворювання.

? Чи можливо знизити ризик успадкування САН?

– Ні зміна способу життя, ні дотримання різноманітних дієт і т. ін. не можуть зменшити ризику успадкування дитиною САН. Проте наразі доступною є рання пренатальна ДНК-діагностика, що проводиться на 11-12-му тижні вагітності й надає змогу встановити наявність у плода мутації гена SERPING1, який кодує C1-INH і спричиняє розвиток САН. Питання доцільності пренатальної діагностики має вирішуватися індивідуально, адже якщо батьки планують зберегти вагітність навіть у разі виявлення мутації, то проведення такого дослідження не має сенсу. Крім того, сама процедура є інвазивною та супроводжується відносно високим ризиком ускладнень (1-5%), серед яких і переривання вагітності. Ще одним варіантом, який може бути запропонований парі, де один із партнерів має мутацію гена SERPING1, є екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ), що надає змогу провести генетичну діагностику САН іще на етапі доїмплантаційного розвитку ембріонів. У такому разі до порожнини матки переносяться лише ті ембріони, в яких ця мутація відсутня. Проте якщо хворою на САН є жінка, то гормональна стимуляція, що передуватиме процедурі ЕКЗ, а також подальша гормональна підтримка вагітності може бути чинником ризику почастищення нападів. У такому випадку рекомендується профілактичне призначення плазмового концентрату C1-INH (pdC1-INH), яке має бути розпочате ще на етапі планування ЕКЗ і тривати протягом усієї вагітності.

? Якими є етичні аспекти проведення пренатальної та передімплантаційної діагностики САН?

– Важливо розуміти, що САН не належить до несумісних із життям захворювань, а сучасні методи лікування надають змогу досягнути майже нормальної якості життя в таких хворих. Водночас пацієнти із САН, які планують вагітність, мають бути поінформовані про доступність, переваги й ризики проведення ранньої пренатальної та передімплантаційної діагностики САН. Рішення щодо етичності їхнього проведення та подальшої тактики після отримання результатів генетичних досліджень залишається виключно за батьками.

? Коли та як можна діагностувати САН у дітей після народження?

– У дітей віком до 1 року антигенний уміст і функціональна активність C1-INH, а також рівень C4 компонента комплексу є низькими, тому результати біохімічних аналізів, проведених до досягнення дитиною 12-місячного віку, є неінформативними. Для ранньої діагностики САН у новонароджених може застосовуватися генетичне тестування, проте висока вартість є бар'єром для його широкого впровадження в клінічну практику. Загалом новонароджені з позитивним сімейним анамнезом вважаються потенційно хворими, доки не встановлено протилежне, тому мають ретельно спостерігатися й обстежуватися якомога раніше; в ідеалі – до появи клінічних проявів, що надасть змогу забезпечити оптимальне лікування.

Тригери розвитку нападу САН

Найчастіше тригерами розвитку ангіоедеми при САН є стрес, травми та медичні втручання. Ще одним вагомим чинником, який може посилювати прояви САН, є підвищений рівень естрогенів, що спостерігається під час вагітності, на тлі застосування комбінованих пероральних контрацептивів (КОК) та замісної естрогенної гормонотерапії. Вагітність та пологи – ті фактори, які підвищують ймовірність розвитку фатальних ускладнень САН, як-от набряк гортані, мозкових оболонок та органів черевної порожнини. У цьому аспекті важливу роль відіграє проведення належної профілактики нападів САН на етапі вагітності та безпосередньо перед пологами.

Особливості ведення вагітних із САН в Україні. Сучасний стан проблеми



Життя триває, і ми в Україні вже маємо власний досвід зачаття та народження дітей у жінок із діагнованим САН. Зріс рівень обізнаності спеціалістів щодо цього захворювання. Однак особливості ведення вагітних із САН усе ще викликають багато запитань, що продемонстровано, зокрема, в клінічних випадках 1 та 2, які ми попросили прокоментувати **завідувачку відділення акушерських проблем екстратегічної патології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ), доктора медичних наук, професора Юлію Володимирівну Давидову.**

Клінічний випадок 1

(надано алергологом-імунологом, доцентом Тетяною Юр'івною Хіміч, м. Харків)

Пацієнтка Т., 38 років. Звернулася за консультацією до обласного алерголога м. Харкова у 2020 році зі скаргами на рецидивні набряки кінцівок і зовнішніх статевих органів, виражений дискомфорт, відчуття розпирання, періодичний абдомінальний біль, нудоту та блювання. Зі слів пацієнтки, появи набряків передували еритематозні висипання на шкірі. Зазначені симптоми провокувалися різноманітними чинниками (стрес, травма, інфекція (застуда), зміна якості їжі,

перевтома, фізичне навантаження), тривали 3-5 діб і зазвичай зникали самостійно. Прийом сорбентів, значної кількості рідини та голод зменшували тяжкість прояву симптомів і їхню тривалість.

Анамнез. Хвороба дебютувала в 7-річному віці та проявлялася набряками зовнішніх статевих органів, верхніх і нижніх кінцівок. Вищезазначені симптоми виникали в середньому 1 р/міс і провокувалися переважно травмами, перевтомою та переїданням. Одного разу після травми відзначався набряк обличчя. Лікування антигістамінними та глюкокортикоїдними препаратами позитивного результату не надало. До алерголога хвора не зверталася. Крім того, 1-2 р/міс виникали напади інтенсивного абдомінального болю різної локалізації та характеру (за типом кишкової кольки й гострих болів у шлунку), нудоти, блювання, інколи – діареї, які тривали 3-5 діб. Пацієнтка не раз обстежувалася в гастроентеролога, було встановлено діагноз «Дискінезія жовчного міхура. Хронічний гастрит». Проте лікування з приводу гастропатології позитивного результату не надавало. Зважаючи на тривалий абдомінальний біль, хвору обстежили в онкоцентрі, де виключили онкологічні захворювання органів черевної порожнини. У період статевого дозрівання пацієнтка відзначала посилення болів у ділянці малого таза, з приводу чого неодноразово зверталася до гінекологів. Патології статевих органів виявлено не було. У віці 27 років під час обстеження в ендокринолога та гінеколога з приводу підвищеного рівня пролактину вперше було запідозрено наявність САН. Пацієнтку була скеровано на дообстеження до Центру алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України» (м. Київ), де було виявлено зниження рівня C1-INH і встановлено діагноз САН. Упродовж 10 років проходить обстеження з приводу безпліддя. Згідно з висновками гінекологів, репродуктивні функції пацієнтки та її чоловіка не порушені. Через це хвора відзначає погіршення психоемоційного стану та підвищення частоти больового синдрому в ділянці малого таза.

Сімейний анамнез. Батько та дідусь пацієнтки також мали в анамнезі епізодичні напади ангіоедеми кінцівок середньої тяжкості, які провокувалися фізичними перенавантаженнями.

Огляд. Загальний стан задовільний, нормостенічна будова тіла, шкірні покриви блідо-рожевого кольору, набряки й ознаки кропив'янки відсутні.

Лабораторні методи дослідження. Під час проведення лабораторного обстеження виявлено зниження концентрації й активності C1-INH, а також рівня фактора комплементу C4. Батько пацієнтки від обстеження відмовився. На основі клініки, анамнезу та проведених досліджень встановлено діагноз САН 1 типу.

Призначене лікування. Враховуючи високу частоту й активність нападів, рекомендовано довготривалу профілактичну терапію рdC1-INH у дозі 1000 МО 2 р/тиж. Проте через страх пацієнтки щодо прийому нового препарату за домовленістю з лікарем перші введення проводили 1 р/тиж. На тлі лікування стан значно покращився: напади ангіоедеми, в тому числі з абдомінальними проявами, були невираженими та турбували рідко (1 раз на 2-3 міс). Пацієнтка відзначила істотне поліпшення психоемоційного стану, що проявлялося, зокрема, зникненням постійного відчуття страху щодо розвитку симптомів САН. Хвора завагітніла, проте вагітність була позаматковою, що потребувало її переривання оперативним втручанням. Як наслідок стресового впливу напади САН почастішали, у зв'язку із чим пацієнтку перевели на стандартну профілактичну дозу та частоту введення препарату 1000 МО 2 р/тиж. Через 3 тиж лікування стан стабілізувався, напади САН не розвивалися. Згідно з висновком гінекологів, репродуктивна функція збережена.

Обговорення клінічного випадку

Цей клінічний випадок відображає складність диференційної діагностики САН та важкий тривалий шлях пацієнтки до встановлення діагнозу. І навіть перша підозра у лікарів щодо САН виникла під час дослідження репродуктивної функції пацієнтки тільки на 20-й рік наявних симптомів захворювання. Хоча пацієнтка мала часті абдомінальні прояви САН, позаматкова вагітність, ймовірно, не була спровокована наявністю цього захворювання. Однак симптоми абдомінального болю під час вагітності варто було диференціювати як із нападами САН, так і з небезпечними ускладненнями вагітності, зокрема її позаматковою локалізацією.

Клінічний випадок 2

(надано імунологом, професором
Галиною Данилівною Коваль, м. Чернівці)

Пацієнтка А., 26 років. У 2020 році була скерована алергологом на кафедру клінічної імунології, алергології й ендокринології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці) з діагнозом «Набряк Квінке

нез'ясованого генезу». При першому зверненні хвора скаржилася на рецидивні набряки кінцівок і зовнішніх статевих органів, виражений дискомфорт, відчуття розпирання, періодичний абдомінальний біль, нудоту та блювання. Зазначені симптоми провокувалися різноманітними чинниками (стрес, травма, інфекція (застида), зміна якості їжі, перевтома, фізичне навантаження), тривали 3-5 діб і зазвичай зникали самостійно.

Анамнез. Хвороба дебютувала в 10-річному віці та проявлялася розвитком ангіоедеми різної локалізації: обличчя (особливо ділянки губ), шиї (кілька разів із локалізацією в ділянці гортані), грудної клітки, спини, абдомінальної ділянки, статевих органів, верхніх і нижніх кінцівок. Найчастішою локалізацією набряків були кисті рук, сідниці та стегна. Напади ангіоедеми виникали в середньому 1-2 р/міс і провокувалися різноманітними чинниками. Крім того, не рідше 1 р/міс виникали напади інтенсивного абдомінального болю, відчуття розпирання в животі, нудота, блювання, інколи – діарея, що тривали 3-5 діб. До моменту встановлення діагнозу САН пацієнтка неодноразово була госпіталізована до алергологічного відділення, де отримувала лікування адреналіном, препаратами глюкокортикоїдів, антигістамінними та сечогінними засобами. Також призначалися дієтотерапія з виключенням великої кількості продуктів харчування, що розцінювалися як імовірні алергени, неодноразово – антигельмінтна терапія, кількаразові курси плазмаферезу, процедури дуоденального зондування. У віці 12 років із приводу вираженого, резистентного до лікування, рецидивного абдомінального синдрому, що був розцінений як напад холециститу, було проведено холецистектомію. Усі вищезазначені методи лікування не надавали клінічного результату.

Сімейний анамнез. Рідний брат пацієнтки має в анамнезі епізодичні напади ангіоедеми.

Огляд. Загальний стан задовільний, будова тіла нормостенічна, шкірні покриви блідо-рожевого кольору, на задній поверхні лівого стегна відзначався щільний ізольований набряк без ознак кропив'янки та гіперемії.

Лабораторні методи дослідження. Під час проведення лабораторного обстеження виявлено зниження концентрації й активності C1-INH на тлі незміненого рівня фактора комплементу C4. З огляду на спадковий характер захворювання та сімейний анамнез лабораторна діагностика САН проведена брату та матері пацієнтки (батько проживає в іншій країні), в результаті чого було виявлено зниження активності C1-INH у брата хворої. На основі клініки, анамнезу та проведених досліджень встановлено діагноз САН 1 типу.

Призначене лікування. Через часті напади хворій призначено терапію людським C1-INH у режимі довготривалої профілактики: 1000 МО кожні 3-4 дні. Особливості введення препарату та його дози обговорювалися з пацієнткою та її мамою. На тлі лікування стан значно покращився, протягом року було лише 2 напади ангіоедеми з локалізацією на кистях рук і сідницях. Через рік після встановлення діагнозу пацієнтка завагітніла. У 1-й місяць вагітності було 2 епізоди ангіоедеми з локалізацією на верхніх кінцівках. У період 2-3-го місяців вагітності такі напади були щотижневими. При цьому набряки постійно виникали в ділянці нижніх відділів живота, часто – на окремих ділянках верхніх кінцівок, сідницях і зовнішніх статевих органах. Також у цей час з'явився еритематозний висип на більшій частині тіла, який мав вигляд розпису та не супроводжувався свербінням. Найтяжчим перебіг САН виявився в другому триместрі, коли напади відзначалися кожні 3 дні та проявлялися набряками кистей, передплічч, абдомінальної та поперекової ділянок, сідниць, стегон і стоп, що завдавало вираженого фізичного дискомфорту. Залучення нових ділянок відбувалося ще до моменту розрешення попередньо виниклих набряків. Окрім того, зберігалися виражений абдомінальний біль (суб'єктивна оцінка болю – 10 із 10) й еритематозний висип. У третьому триместрі спостерігалось полегшення симптомів: набряк обмежився ділянкою низу живота та нижніх кінцівок, абдомінальний синдром турбував рідко. Під час опитування було встановлено, що пацієнтка не дотримувалася призначеної схеми лікування, що, ймовірно, і стало причиною погіршення перебігу захворювання протягом вагітності. Рекомендовано дотримання попередньо призначеної схеми введення препарату – 1000 МО кожні 3 дні.

Слід зауважити, що впродовж усієї вагітності ларингальна локалізація набряку відзначалася всього 1 раз, тоді як до вагітності та до початку терапії C1-INH набряк обличчя та гортані виникав кожні 2 міс. У зв'язку з ризиком розвитку нападу САН під час пологів, який може ускладнити їхній перебіг і загрожувати життю дитини та породіллі, консиліумом фахівців було ухвалено рішення про плановий кесарів розтин. За кілька тижнів до цього з метою забезпечення додаткової короткострокової профілактики частоту введення C1-INH було збільшено до 3 р/тиж, а також рекомендовано введення препарату в цій самій дозі

безпосередньо перед кесаревим розтином. В інтраопераційному та післяпологовому періодах нападів САН не спостерігалось. Наразі пацієнтка продовжує профілактичне лікування C1-INH у дозі 1000 МО кожні 3-4 дні.

Обговорення клінічного випадку

У цьому випадку, як і в попередньому, окрім тривалого шляху до встановлення діагнозу, маємо проблему дотримання пацієнтами частоти профілактичного введення препарату для лікування САН. На жаль, наші пацієнти досить часто не дотримуються призначеного лікування, особливо новими для них лікарськими засобами. І увагу на цій проблемі важливо загострювати під час кожної розмови з пацієнтом, адже лише введення адекватної кількості препарату може дати очікуваний терапевтичний ефект. Також цей випадок показав велике занепокоєння лікарів щодо вибору способу родорозрешення вагітної із САН, враховуючи ризик провокування нападу пологами, супутнім стресом і гіпотетичною можливістю проведення інтубації трахеї в разі ускладнень. Варто звернути увагу на те, що, згідно з міжнародними рекомендаціями, при виборі способу розродження вагітної із САН перевагу віддають вагінальним пологам у разі відсутності протипоказань. Також слід зазначити, що безпечним та ефективним варіантом профілактичного лікування САН під час вагітності, яка супроводжується почастішанням нападів САН, вважається довгострокова профілактика із застосуванням рdC1-INH, безпека призначення якого у цій когорті пацієнток із САН була доведена в дослідженні I. Martinez-Saguer та співавт. (2010).

Також ми поспілкувалися з Ю.В. Давидовою щодо особливостей профілактики та лікування САН у комплексному захисті соматичного і жіночого здоров'я.

Що потрібно знати акушеру-гінекологу про етіологію та механізм розвитку САН?

– Важливо розрізняти САН і гістамін-опосередкований алергічний АН. На відміну від алергічного АН, який супроводжується кропив'янкою і свербіжем шкіри, САН може самостійно розрешуватися впродовж 24-48 год, а для його лікування ефективними є призначення антигістамінних та глюкокортикостероїдних препаратів; напади САН опосередковуються брадикініном, для нього не є характерними свербіж, кропив'янка й утворення ямки при натисканні. Напад САН триває до 5 днів і не реагує на терапію антигістамінними та глюкокортикостероїдними препаратами.

Патофізіологія САН представлена на рисунку. Активований фактор XII перетворює прекалікρείн на калікреїн, який відщеплює брадикінін (маленький пептид із 9 амінокислот) від кініногену з високою молекулярною масою. Брадикінін, діючи через В2-рецептор, спричиняє дисфункцію ендотеліальних клітин, екстравазацію рідини й ангіоневротичний набряк. Відсутність нормального рівня функціонального C1-INH є основним дефектом у переважальних формах САН (1 і 2 типи).

Який перебіг має САН у жінок репродуктивного віку та в менопаузі?

– Насамперед відомо, що концентрація жіночих статевих гормонів відіграє важливу роль у виникненні та частоті нападів САН. Окрім того, на відміну від чоловіків у жінок напади є набагато частішими, а прояви САН – серйознішими, тому жінки із САН частіше потребують госпіталізації. Періоди менструації й овуляції можуть зумовлювати напади САН: у 62% пацієнток із САН загострення перебігу хвороби відбулося під час статевого дозрівання, у 80% – під час прийому КОК, а у 29% хворих симптоми виникають лише в періоди підвищеного впливу естрогену. Повідомляється про підвищений ризик синдромом полікістозних яєчників у жінок із САН із дефіцитом/дисфункцією C1-INH. Доведено, що використання контрацептивів, які містять виключно прогестин, сприяє зниженню частоти нападів САН. Кількість епізодів САН під час вагітності може збільшуватися, зменшуватися або залишатися незмінною. При цьому клінічні симптоми зазвичай є вираженішими протягом першого триместру, що зумовлено високою концентрацією естрогенів і нейроендокринними змінами, пов'язаними з ранньою вагітністю, як-от нудота. Що стосується тактики ведення пацієнток із САН під час вагітності, то доведену ефективність має призначення рdC1-INH із профілактичною метою або за потреби. Необхідно зауважити, що рdC1-INH – єдиний засіб, який міжнародні протоколи рекомендують застосовувати у вагітних (International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema).

Продовження на стор. 36.

Спадковий ангіоневротичний набряк і вагітність: міжнародні рекомендації та реалії надання допомоги в Україні

Продовження. Початок на стор. 34.

caused by C1 inhibitor deficiency, 2012). Ослаблені андрогени протипоказані під час вагітності, оскільки вони проникають крізь плаценту та можуть впливати на розвиток плода. Про шкідливий вплив антифібринолітиків на плід не повідомлялося, але за відсутності спеціальних досліджень за участю людей їх можна розглядати для профілактики нападів САН під час вагітності, тільки якщо рdC1-INH недоступний і після ретельного розгляду їхньої потенційної користі та шкоди. Оpubлікованих даних щодо безпеки ікатибанту або екалантиду під час вагітності наразі немає.

Які особливості мають ведення пологів і післяпологова реабілітація у пацієнток із САН?

Враховуючи високу ймовірність ускладнень, пов'язаних із САН, які можуть виникати при вагітності, пологах, проведенні гінекологічних операцій, підборі методів контрацепції, лікування безпліддя, гінекологічна та перинатальна допомога жінкам із САН має надаватися мультидисциплінарною командою, обов'язково із клінічним імунологом у складі. Пацієнтки із САН із дефіцитом/дисфункцією C1-INH мають народжувати в установах, де є швидкий доступ до консультантів з акушерства, анестезіології, перинатології та рdC1-INH. Питання довгострокової профілактики нападів САН у вагітних слід розглядати індивідуально з урахуванням частоти та тяжкості набряків. Враховуючи той факт, що навіть при неускладненому перебігу вагітності існує ризик проведення додаткових втручань та маніпуляцій під час пологів, препарати рdC1-INH мають бути легкодоступними.

Метод вибору для вагітних із САН – вагінальні пологи. Проте навіть під час вагінальних пологів ризик нападів САН є досить високим і складає 6-8%. Тому, якщо в анамнезі пацієнтки наявні серйозні напади чи напади на статевих органах, що є вторинними внаслідок травми, або напади були частими протягом третього триместру, рекомендується короткочасна профілактика за допомогою рdC1-INH перед вагінальними пологами. У разі виникнення нападу потрібно забезпечити невідкладне лікування рdC1-INH і проконсультуватися з лікарем, який знайомий із САН. Якщо рdC1-INH недоступний, перевагу слід надавати плазмі, обробленій методом «розчинник-детергент», порівняно зі свіжозамороженою плазмою, застосування якої супроводжується ризиком передачі гемоконтактних захворювань і алоенсибілізації. Проте обидва препарати вважаються терапією другої лінії.

Кесарів розтин може спровокувати напад САН, тому перед його проведенням варто ввести рdC1-INH. Уведення рdC1-INH також рекомендується перед накладанням щипців або вакуум-екстракцією, проте екстрені процедури не слід відкладати, якщо рdC1-INH недоступний негайно.

При виборі знеболення перевага віддається епідуральній анестезії, оскільки інтубація для загальної анестезії може спровокувати ларингеальний напад. Під час післяпологового періоду ймовірно є підвищена частота нападів САН, тому рекомендується ретельне спостереження за породіллями протягом 72 год. Особливо це стосується породілей із набряком промежини, які

перебувають у групі квазівисокого ризику. Лактація також може провокувати почастішання нападів САН, що пов'язано з підвищенням рівня пролактину в сироватці крові. Під час грудного вигодовування рекомендується призначення рdC1-INH, які можуть застосовуватися як для лікування за потреби, так і з профілактичною метою. Враховуючи можливий побічний вплив на стан здоров'я дітей, під час лактації слід уникати призначення транексамової кислоти й анаболічних андрогенів.

Який вплив на стан плода та новонародженого чинить наявність у матері САН?

Відомо, що наявність у плода C1-INH-САН може вплинути на кількість нападів у матері. Природа транспорту C1-INH крізь плацентарний бар'єр невідома, але, ймовірно, потрібен активний транспорт. Симптоми при САН із дефіцитом/дисфункцією C1-INH можуть виникати в будь-якому віці після народження, але про внутрішньоутробні симптоми ангіоневротичного набряку не повідомляється. Хоча дефіцит C1-INH присутній під час народження, клінічні симптоми рідко виникають у дитинстві. В новонароджених може спостерігатися крайова еритема як продромальний симптом, але рідко – набряк.

На що варто звернути увагу за потреби переривання вагітності в пацієнтки із САН?

Рекомендується короткочасна профілактика перед хірургічним абортom, але процедуру можна проводити без профілактики за умови, що невідкладне лікування нападу САН (рdC1-INH) доступно в цій установі.

Яким методам контрацепції слід віддати перевагу пацієнткам із САН?

Таблетовані КОК провокують виникнення нападів САН у раніше здорових пацієнток і загострюють раніше діагностований САН. Припинення прийому КОК сприяє полегшенню або зменшенню симптомів. Парентеральні естроген-прогестинові контрацептиви (пластир або вагінальне кільце) мають ефекти, подібні до естрогеновмісних таблетованих КОК. За даними ретроспективного аналізу, використання пероральних контрацептивів, що містять тільки прогестин, зменшує частоту нападів у 81,8% пацієнток із САН. У частини хворих під час прийому пероральних контрацептивів, що містять лише прогестин, припинено тривалу профілактичну терапію. Препарати з антигонадотропною дією (лінастренол, номегестрол і хлормадинон) є ефективнішими, ніж таблетки з низькими дозами прогестину (левоноргестрел, норгестрієнон і дезогестрел). Перед уведенням внутрішньоматкових спіралей короткочасна профілактика САН не є необхідною, але лікування нападу має бути доступним. Для екстреної контрацепції слід використовувати препарати, що містять тільки прогестин, і уникати засобів, які містять естроген. Бар'єрні методи контрацепції не впливають на появу симптомів САН.

Чи впливає САН на репродуктивну функцію?

Вплив САН на фертильність не є доведеним, а дані про вплив препаратів для профілактики цього захворювання на фертильність відсутні.

Як підготувати пацієнтку із САН до застосування допоміжних репродуктивних технологій?

Короткочасна профілактика нападу САН рекомендується перед проведенням сальпінгографії. При виборі внутрішньоматкової інсеминації або ЕКЗ високі рівні естрогенів, індукованих ін'єкційними гонадотропінами, можуть спричинити напад САН. Тому рекомендовано проведення ЕКЗ під час натуральних циклів, коли рівень естрадіолу нижчий і ймовірність гіперстимуляції набагато менша. Короткочасна профілактика рdC1-INH має проводитися перед процедурами, які можуть спровокувати напад, і повинна використовуватися в разі нападу.

На що потрібно звернути увагу перед проведенням гінекологічних хірургічних втручань у пацієнток із САН?

Перед інтубацією або великими процедурами будь-якого типу слід розглянути короткочасну профілактику, що може включати наявний в Україні рdC1-INH, який уводиться якомога ближче до процедури, бажано протягом 1 год і обов'язково протягом 6 год. За експертними рекомендаціями, вводиться 10-20 Од/кг (або відповідно до інструкції для медичного призначення лікарського засобу відповідного виробника) із другою дозою в рівній кількості, доступною під час процедури.

Чи впливає наявність у пацієнтки САН на тактику ведення онкогінекологічних захворювань?

У пацієнток із раком молочної залози та САН слід уникати призначення андрогенів через їхні потенційні побічні ефекти. Препарати з антиестрогенною дією мають деякі агоністичні ефекти на рецептори естрогенів. Для тамоксифену доведено загострення симптомів САН, тому його слід застосовувати з обережністю, препаратами вибору можуть стати інгібітори ароматази. Під час лікування раку ендометрія можуть використовуватися андрогени.

На що потрібно звернути увагу при виборі менопаузальної гормонотерапії у пацієнток із САН?

Старт менопаузальної гормональної терапії призводить до загострення САН, що можна пояснити зниженням активності ангіотензинперетворювального ферменту, який бере участь у катаболізмі брадикініну, а також ефектами естрогенів і збільшенням рівнів фактора XII, прекалікрейну та брадикініну. Використання фітоестрогенів як альтернативного лікування припливів під час менопаузи в жінок із САН з дефіцитом/дисфункцією C1-INH не оцінювали. Проте з огляду на їхню естрогенну потужність призначення цих засобів у цьому випадку не рекомендується. Прогестерон і прогестини здатні полегшити припливи й можуть пропонуватися жінкам із САН. Тиболон, похідне норметилтестостерону, що використовується при ускладненому перебігу менопаузи, можна призначати, але не в комбінації з даназолом. У разі стійких припливів і безсоння можна застосовувати альтернативні негормональні препарати, як-от селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, інгібітори зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну та клонідин.

Стисла пам'ятка для акушерів-гінекологів стосовно пацієнток із САН

САН – рідкісний хронічний розлад, який характеризується спорадичними, болісними та виснажливими нападами набряку, що зазвичай є спонтанними, але можуть бути спровоковані фізичною травмою, емоційним стресом або гормональними коливаннями. Стратегії лікування включають негайне лікування окремих нападів, довгострокову профілактику, короткочасну профілактику перед потенційною подією, яка може мати тригерну дію, або комбінації цього. Вагітність потенційно може змінити частоту нападів САН. Застосування рdC1-INH під час вагітності рекомендовано останніми настановами. Ослаблені андрогени протипоказані під час вагітності.

Пологи / після пологів. Вагінальні пологи є методом вибору, який має пріоритет перед кесаревим розтином у жінок із САН. Профілактика САН під час вагінальних пологів не рекомендована як рутинна практика, але може бути розглянута в певних випадках залежно від особистих чинників ризику. Епідуральна анестезія пріоритетна перед інтубацією за потреби зменшення ризику потенційно смертельного нападу набряку гортані. Лактація може збільшити частоту нападів САН; рdC1-INH рекомендується жінкам, які бажають годувати грудьми.

Контрацепція. КОК призводять до загострення перебігу САН, тому протипоказані. Контрацептиви, що містять тільки прогестин, можуть зменшити частоту нападів.

Підготувала **Ольга Гуйванюк**

За підтримки ТОВ «Танеда Україна».

VV-MEDMAT-80022

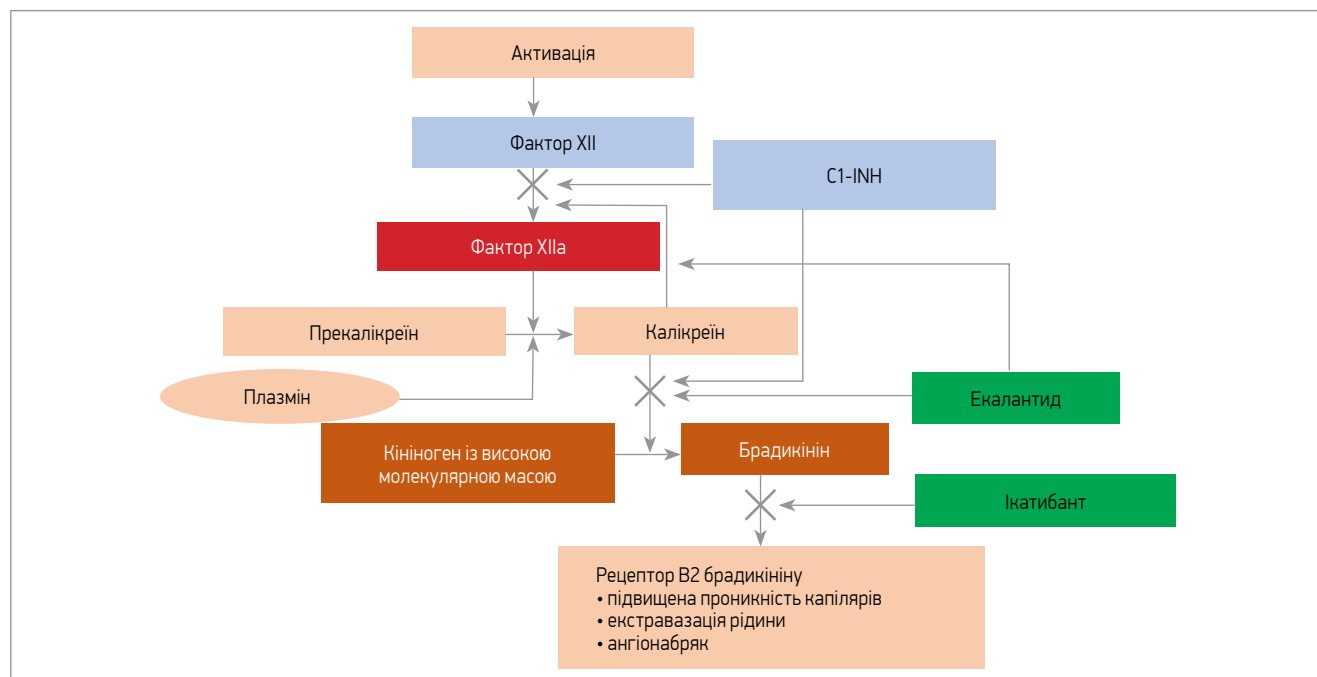


Рис. Патофізіологія САН

Мікробіом як мішень для впливу на стан здоров'я

Серед усіх гастроентерологічних порушень одні з найпоширеніших – кишкові захворювання, пов'язані з нездоровим способом життя, неправильним харчуванням, психоемоційними факторами й іншими причинами, тому проблема діагностики та лікування кишкових захворювань на сьогодні є актуальною і важливою. В листопаді відбувся науково-практичний онлайн-семінар із міжнародною участю «Запальні та функціональні захворювання кишечника». Один зі спікерів – професор мікробіології Університетського коледжу Корка, доктор Колін Хілл (Ірландія) мав слово з доповіддю «Ви маєте мікробіом, на який ви (і ваш спосіб харчування) заслуговуєте!».

Очевидним є те, що людина живе в мікробному світі. Мікроорганізми існують на планеті мільярди років. Два мільйони з них – у сусідстві та симбіозі з людиною, існування якої цілком залежить від життєдіяльності мікроорганізмів. Навіть кисень, який потрібен для дихання людини, продукується мікробами (ціанобактеріями).

Відомо, що до молока усіх ссавців, у т. ч. людей, входить комплекс олігосахаридів грудного молока, котрий являє собою сукупність цукрів, які немовля не здатне перетравлювати. Функція цих олігосахаридів полягає у тому, щоб підтримувати бактерії у кишечнику новонародженого. Еволюція створила людей так, що одна з найважливіших функцій матері – вигодовування немовля і одночасно його мікробіому, оскільки олігосахариди грудного молока не перетравлюються.

Також очевидним є те, що організм людини не виробляє власні хімічні сполуки для таких речовин, як нейротрансмітери та сигнальні молекули. Замість цього він пристосовує хімічні сполуки та сигнали мікробів.

Бактерії, як і людський організм, продукують серотонін, ацетилхолін, γ-аміномасляну кислоту (ГАМК), бутирати тощо. Отже, людський організм можна вважати значною мірою схожим на організм мікробів. Завдяки цьому людина має тісний зв'язок з його мікробіомом.

Якщо говорити простими словами, мікробіом (інша назва – мікробіота) людини – це сукупність усіх мікробів, які живуть на поверхні та всередині людини. Більша частина мікробіому знаходиться в кишковому тракті. Також велика кількість мікробів є на шкірі та в легенях. Мікроби живуть на кожній відкритій та порожнинній поверхні тіла людини.

Мікробіом складається не лише з бактерій, але вони є найпоширенішою популяцією з усіх представників. До інших складових мікробіому належать археї, гриби, протозої, бактеріофаги та віруси.

Діти народжуються із практично стерильним кишечником; одразу після народження починає формуватися мікробіом, що відбувається завдяки впливу мікробіому матері та навколишньому середовищу.

Існують певні речі, які впливають на стан мікробіому кишечника в період новонародженості. Вони залежать від того, як була народжена дитина (фізіологічно чи за допомогою кесаревого розтину), а також від способу її годування (грудним молоком або спеціальною сумішшю). Все це зумовлює розвиток мікробіому, склад і стан якого майже упродовж усього життя є відносно стабільним та постійним й може зазнавати лише незначних змін. Водночас він може зазнавати впливу певних факторів. Найсильніше на стан мікробіому впливає дієта. З віком раціон людини зазнає значних змін. Це призводить до порушень складу та стану мікробіому або його руйнування. Менше (але також значно) на стан мікробіому впливають антибіотики. Крім того, вплив на нього можуть чинити різні захворювання.

Процес порушення стану мікробіому і його вплив на стан організму можна представити у вигляді тріади (рис.).

Очевидно, що це три різні аспекти, на які можна впливати з метою покращити стан здоров'я людини.

Існують декілька різних основних мікробіомів (кишковий, шкірний, уrogenітальний, легеневий), типи яких відрізняються за складом мікрофлори. Навіть уздовж кишечника залежно від локалізації, починаючи від дванадцятипалої і закінчуючи прямою кишкою, визначаються помітні зміни структури мікробіому. Те ж саме стосується шкіри. Завдяки такому розмаїттю мікрофлори можна казати про наявність сотень різних мікробіомів.

Особистий мікробіом кожної людини є унікальним і формується протягом усього життя. Він цілком залежить від генетики, способу життя, харчових звичок, стану навколишнього середовища тощо. Наприклад, було доведено, що мікробіом людей, які мають домашніх тварин, відрізняється від такого тих, котрі з тваринами не контактують.

У клінічній практиці доцільним є розглядати мікробіом як ще один орган людського організму, адже він має метаболічну здатність, значний об'єм та генетичний матеріал, причому останнього в ньому міститься більше, ніж у будь-якому іншому

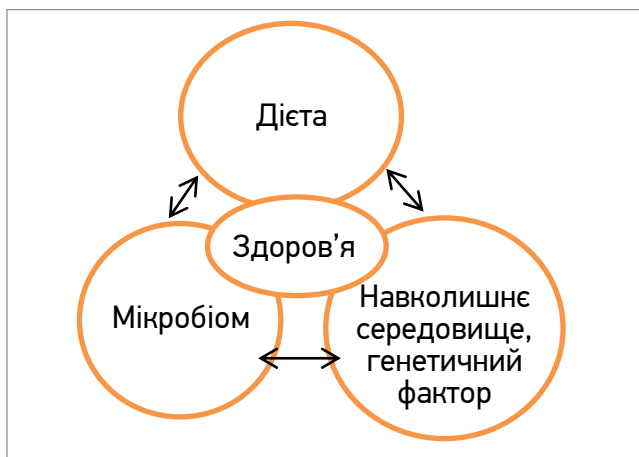


Рис. Вплив дієти на стан здоров'я та мікробіом

органі людини. Однак треба розуміти, що мікробіом – набутий орган, якого немає до народження. Порівняно з іншими органами мікробіом досить сильно піддається впливу. Водночас сам він здатен суттєво впливати на стан інших органів (нирок, печінки, головного мозку тощо), а також змінювати нервову, імунну, метаболічну та інші важливі функції організму. Тому патологічні зміни мікробіому можуть призводити до розвитку багатьох хронічних захворювань.

До основних способів впливу на стан мікробіому належать корегування дієти, обережність у використанні антибіотиків, призначення пробіотиків та мікробного консорціуму, повторне насичення мікробіому за допомогою фекальної трансплантації (ця процедура полягає у транспортуванні фекалій здорового донора до кишечника реципієнта).

Але важливо пам'ятати цитату відомого голландського вченого Лоуренса Бааса Бекінга: «Все є всюди, але середовище вибирає» (Everything is everywhere, but the environment selects). Відповідно до цього правила мікробіом є результатом власного вибору кожної людини, а саме її способу життя.

Під час відносно нещодавнього дослідження був проаналізований фекальний мікробіом 160 здорових учасників похилого віку. Виявилося, що в деяких людей більшість складала бактерії (від 14 до 91%), а в інших – фірмікути (від 10 до 81%) (Claesson et al., PNAS, 2011; Claesson et al., Nature, 2012). Оскільки всі учасники були здоровими, можна дійти висновку, що немає суттєвої різниці в тому, якими саме мікробами насичений мікробіом. Це змушує задуматися над тим, яку роль він відіграє для стану здоров'я людини.

Інше дослідження показало, що в людей з різноманітним складом кишкової мікрофлори функція мікробіому може бути однаковою. Це свідчить про те, що у здорових людей більшість різних мікробів виконує однакові функції (Huttenhower et al., Nature, 2012).

Якщо відбувається певне ушкодження мікробіому, що зумовлює порушення його функції, це може негативно впливати на стан здоров'я людини. Між порушенням мікробіому і певними патологічними станами організму існує багато асоціацій. Деякі докази наявності цих асоціацій можна відобразити за допомогою фекальної трансформації мікробіому на тваринах. Якщо здоровій тварині ввести в кишечник зразки фекалій від людини, що має один із таких патологічних станів, можна спостерігати поступовий розвиток симптомів ідентичного захворювання, тобто має місце факт передачі певних фенотипів за допомогою трансплантації мікробіому. Можливо, в багатьох випадках, коли використовується термін «дисбактеріоз», зміна мікробіому відображає зміну навколишнього середовища в результаті захворювання, а не є тригером захворювання (Shanahan F., Hill C., Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 2012).

При визначенні зв'язку між станом мікробіому і захворюванням важливо приділяти достатню увагу комплексному усуненню потенційних спотворювальних факторів, щоб правильно розуміти патогенез. Наприклад, вважається, що одним із патологічних станів, асоційованих зі станом мікробіому, є аутизм. Проте нещодавно велике дослідження метагеноміки



К. Хілл

випорожнень при аутизмі показало, що більшість змін у людей із цим захворюванням пов'язані з особливостями харчування, а не з мікробіомом, який не є безпосередньою причиною аутизму. Водночас люди з аутизмом дотримуються специфічної дієти, тому мають і дещо специфічний склад мікробіому. Саме харчові звички, пов'язані з аутизмом, опосередковують певні асоціації аутизму та кишкового мікробіому (Chloe X. et al., Cell, 2021).

Мікробіом також може відігравати значну роль у реакції організму на різні терапевтичні засоби. Так, наприклад, відомо, що деякі люди не реагують на імунотерапію препаратами, які зумовлюють програмовану смерть клітин для лікування раку. Проте дослідження показали таке: якщо взяти зразки мікробіому людини, яка не реагує на імунотерапію, і помістити їх у кишечник миші або щура, то тварини також припинять реагувати на терапію інгібіторами контрольної точки. Отже, реакція на препарат, призначений рятувати життя, може залежати від специфічної структури мікробіому.

Мікробіом можна використовувати як терапевтичний засіб для лікування певних захворювань. Наприклад, діарея, зумовлена *C. difficile*, дуже складно піддається лікуванню і має високий рівень смертності. Натомість дійсно ефективним є метод фекальної трансплантації від здорового донора до кишечника хворого на діарею. Ефективність такого лікування досягає 90%, при цьому цей метод запобігає рецидиву захворювання.

Нещодавне дослідження ефективності методу фекальної трансплантації, проведене на мишах, продемонструвало цікаві та навіть дещо вражаючі результати. З'ясувалося, що при трансплантації фекального мікробіому від молодого щура до старого можна зменшити ступінь деяких проявів старіння (Boehme M. et al., Nature Aging, 2021).

Багато досліджень доводять, що стан мікрофлори кишечника має зв'язок із функціональним станом головного мозку. Виявилося, що мікробіом має здатність контролювати реакцію на стрес, рівень тривоги і навіть запалення мозку. Отже, наразі вісь «кишечник – мозок» є доволі захопливою ділянкою наукових досліджень.

Багато людей мають певну непереносимість лактози. Це пов'язано з порушенням вироблення ферменту лактази, що пояснюється еволюційними змінами (в далекому минулому дорослій людині не було притаманним вживання великої кількості молока). Але деякі люди мають генетичну непереносимість лактози, тому вони не здатні експресувати лактазу в ентероцитах кишечника. Нещодавне голландське дослідження показало, що люди, в яких немає симптомів непереносимості лактози, навіть якщо вони генетично не можуть перетравлювати лактозу, мають у мікробіомі високий рівень біфідобактерій, котрі, своєю чергою, містять високий рівень ферменту лактази. В цьому випадку мікробіом компенсує генетичний дефект.

Порівняльний аналіз мікробіомів здорових літніх людей та осіб такого самого віку, котрі перебувають у стаціонарі, продемонстрував, що здорові особи дотримуються більш схожих дієт і мають більш схожі мікробіоми, тоді як мікробіоми хворих змінені у зв'язку з характером їхнього раціону. Цілоком імовірно, що можна розробити кращі дієти для літніх людей (забезпечення організму оптимальною кількістю енергії, вітамінів, мікро- та мікроелементів тощо), які допомогли б їм підтримувати свій мікробіом (Claesson et al., Nature, 2012).

Отже, якщо вважати, що стан здоров'я залежить від поєднання генетичних факторів, навколишнього середовища і стану мікробіому, то останній стає дуже цікавим аспектом, у який можна втрутитися з метою поліпшення здоров'я. Тому його доцільно використовувати як інтервенційну мішень для впливу на перебіг низки інших захворювань. Суттєво впливати на мікробіом можуть такі чинники, як дієта, спосіб життя, контроль антибіотикотерапії, використання пробіотиків, бактеріофагів, фекальна трансплантація тощо, причому першочергову роль у цьому, як показують останні дослідження, може відігравати спеціально розроблена дієта.

Підготував Олександр Соловійов



німесулід
Німесил®

**НІМЕСУЛІД №1
В УКРАЇНІ**

**ДЛЯ ЛІКУВАННЯ
ГОСТРОГО БОЛЮ^{2*}**



Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Фармакотерапевтична група: неселективні нестероїдні протизапальні засоби. Код АТХ M01A X17. **Склад:** 1 однодозовий пакет по 2 г гранул містить німесулід 100 мг. **Показання.** Лікування гострого болю. Лікування первинної дисменореї. Рішення про призначення німесуліду повинно прийматися на основі оцінки усіх ризиків для конкретного пацієнта. **Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії. Спосіб застосування та дози.** Дорослим та дітям старше 12 років призначають 100 мг німесуліду (1 однодозовий пакет) 2 рази на добу після їди. Максимальна тривалість курсу лікування Німесилом - 15 днів. З метою зниження частоти виникнення побічних реакцій потрібно застосовувати мінімальну ефективну дозу протягом найкоротшого часу. Рекомендується застосовувати після прийому їжі. **Протипоказання.** Відома підвищена чутливість до німесуліду, до будь-якого іншого НПЗЗ або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу та ін. Тяжке порушення функції нирок, порушення функції печінки та ін. **Побічні дії.** Запаморочення, лабільність артеріального тиску, диспепсія, гіпотермія та ін. **Виробник.** Лабораторіос Менаріні С.А./Laboratories Menarini S.A. **Місцезнаходження.** Альфонс XII, 587, Бадапона, Барселона, 08918 Іспанія.

1. За результатами роздрібного продажу лікарських засобів у грошовому вираженні в АТС-групі M01A X17 «Німесулід» за січень 2021 - серпень 2022, за даними аналітичної системи дослідження ринку «PharmXplorer»/«Фармстандарт» компанії «Proxima Research». 2. Інструкція для медичного застосування препарату Німесил® №1625 від 17.07.2019. * Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії.

Код UA-NIM-01-2022-V1-press. Дату затвердження 14.10.2022.

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування, повним переліком побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування лікарського засобу Німесил®.

За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Німесил®, затверджена наказом МОЗ України № 1625 від 17.07.2019, Р.П. №UA/9855/01/01.

За додатковою інформацією про препарат звертайтеся за адресою: Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні, 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**