



#ПідтримуюЛікарів

Здоров'я нації — добробут держави

ISSN 2412-4451

Здоров'я України[®]

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

№ 9 (478) травень 2020 р.
Передплатний індекс 35272

Health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



Доктор медичних наук, професор
Олена Радченко



**Комбінована
антигіпертензивна терапія:
підходи до вибору**

Читайте на сторінці **14**

**Рекомендації AGA щодо
консультативного ведення
пацієнтів із COVID-19**



Читайте в рубриці **Гастроентерологія**
на сторінці **34**

Доктор медичних наук, професор
Микола Островський



**Запалення як причина кашлю
та розвитку ускладнень: можливості
інноваційних муколітиків**

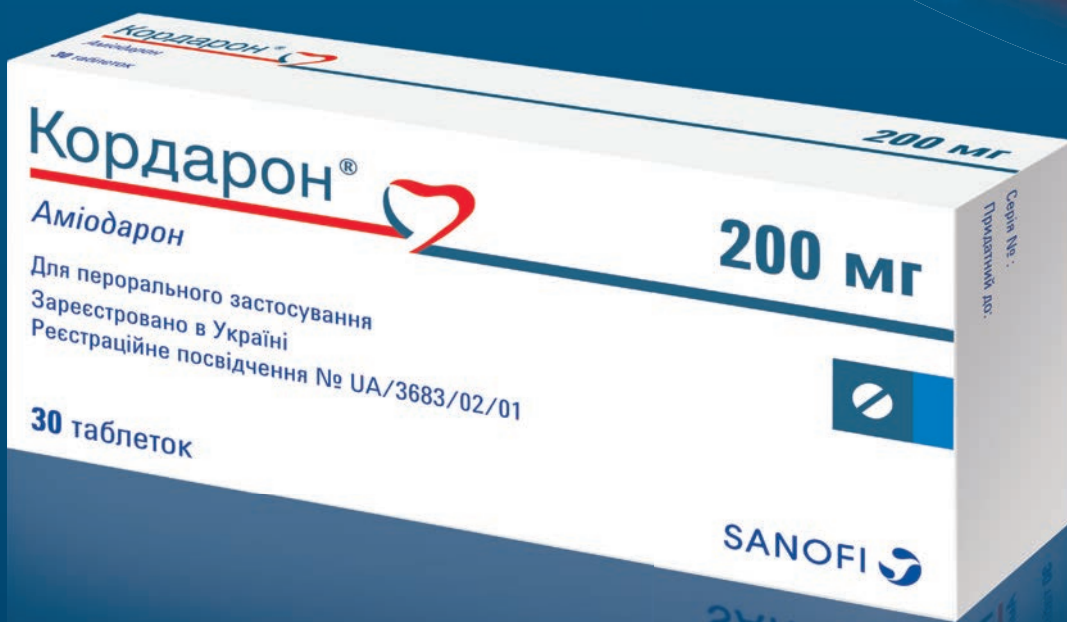
Читайте на сторінці **24**

Кордарон[®]



аміодарон

ЗАДАЄ РИТМ



ПОКАЗАННЯ:

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

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

Склад. Діюча речовина: аміодарон; 1 таблетка містить аміодарону гідрохлориду 200 мг. Лікарська форма. Таблетки.
Фармакотерапевтична група. Антиаритмічні препарати III класу. Код АТХ C01B D01.

Спосіб застосування та дози.

Початкове лікування. Звичайна рекомендована доза препарату – по 200 мг (1 таблетка) 3 рази на добу протягом 8-10 днів. У деяких випадках для початкового лікування використовуються більш високі дози (4-5 таблеток на добу), але завжди – протягом короткого періоду часу та під електрокардіографічним контролем.

Діти. Безпека та ефективність застосування аміодарону у дітей не оцінювалися, тому застосування препарату дітям не рекомендується.

Протипоказання: синусова брадикардія, синоатріальна блокада серця при відсутності кардіостимулятора; синдром слабкості синусового вузла при відсутності кардіостимулятора (ризик зупинки синусового вузла); порушення атріовентрикулярної провідності високого ступеня при відсутності ендокардіального кардіостимулятора; гіпертиреоз, через можливе загострення при прийомі аміодарону; відома гіперчутливість до йоду, аміодарону або до однієї з допоміжних речовин; другий та третій триместри вагітності; період годування груддю; комбінація з препаратами, здатними викликати пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу «torsades de pointes» (за винятком протипаразитарних засобів, нейролептиків та метадону); антиаритмічні засоби Ia класу (хінідин, гідрохінідин, дизопірамід); антиаритмічні засоби III класу (соталол, дофетилід, ібутилід); інші лікарські засоби, такі як сполуки мийш'яку, бепридил, цизаприд, циталолам, есциталолам, дифеманіл, доласетрон в/в, домперидон, дронедазон, еритроміцин в/в, левофлоксацин, мекітазин, мізоластин, моксифлоксацин, пруклоприд, спіраміцин в/в, тореміфен, вітамін в/в, телопревір, кобіцистат.

Побічні реакції. Дуже часто: мікродепозиції у рогівці, майже у всіх дорослих осіб, зазвичай у межах ділянки під знищенням, які не вимагають відміни аміодарону; фотосенсибілізація, рекомендовано уникати впливу сонячного випромінювання (та ультрафіолетового випромінювання в цілому) під час лікування препаратом; за відсутності будь-яких клінічних ознак дисфункції щитовидної залози певна невідповідність рівнів гормонів щитовидної залози в крові (підвищений рівень Т4, нормальний або дещо знижений рівень Т3) не вимагає відміни препарату; зазвичай помірно та ізольоване підвищення рівня трансаміназ (у 1,5-3 рази вище норми), яке зникло після зменшення дози препарату або навіть спонтанно; помірні розлади травлення (нудота, блювання, дисгевзія), які зазвичай виникають на початку лікування препаратом та зникають після зменшення його дози та інш.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Враховуючи вплив аміодарону на щитовидну залозу плода, цей препарат протипоказаний до застосування під час вагітності, за винятком випадків, коли користь його призначення переважає ризик, пов'язаний з ним. Враховуючи ризик розвитку гіпотиреозу в немовляти, годування груддю протипоказане у період лікування аміодароном.

Діти. Безпека та ефективність застосування аміодарону у дітей не оцінювалися, тому застосування препарату дітям не рекомендується.

Категорія відпуску. За рецептом.

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

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

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

SANOFI

ЛОЗАП® 100 ПЛЮС

Лозартан калію 100 мг /
гідрохлоротіазид 25 мг

Артеріальна гіпертензія та гіпертрофія міокарда
лівого шлуночку:
вибір препарату від артеріального тиску
має значення^{2,4}



- + Нормалізація АТ^{1,3}
- + Регрес ГМЛШ^{4,5,6}
- + Зниження ризику фібриляції
передсердь, інсульту^{5,6,7}

ЛОЗАП® 100 ПЛЮС

Клінічні характеристики:

Склад: 1 таблетка містить лозартану калію 100 мг, гідрохлоротіазиду 25 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фізико-хімічні властивості:** жовті таблетки овальної форми, вкриті плівковою оболонкою, з рискою з обох боків. **Фармакотерапевтична група.** Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II. Антагоністи ангіотензину II і діуретики. Код АТС C09D A01. **Показання.** Артеріальна гіпертензія у пацієнтів, у яких монотерапія лозартаном або гідрохлоротіазидом не дає змоги адекватно контролювати артеріальний тиск. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Не рекомендоване супутнє застосування з калійзберігаючими діуретиками та препаратами літію. Протипоказано одночасно застосовувати з аліскіреном пацієнтам із цукровим діабетом та пацієнтам з нирковою недостатністю. Півпідвищення ризику гіпотензії при одночасному застосуванні з гіпотензивними засобами, трициклічними антидепресантами, антипсихотиками, баклофеном, аміфостіном, етанолом, барбітуратами, наркотичними засобами. Контроль концентрації калію в сироватці крові та виконання ЕКГ одночасно з лікарськими засобами, на які впливають зміни концентрації калію в сироватці крові (наприклад, глікозиди наперстянки та антиаритмічні засоби). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до лозартану або до будь-яких компонентів препарату. Підвищена чутливість до похідних сульфаніламідів (таким як гідрохлоротіазид). Резистентні до терапії гіпокаліємія або гіперкаліємія. Анурія. Тяжке порушення функції печінки: холестази та розлади, пов'язані з обструкцією жовчних шляхів. Рефрактерна гіпонатріємія. Симптоматична гіперурикемія/подагра. Тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хвилину). Вагітність або планування вагітності. **Побічні реакції.** З боку нервової системи. Частота невідома: дисгевзія. З боку серцево-судинної системи. Частота невідома: дозозалежні ортостатичні ефекти. Гепатобіліарні розлади. Рідко: гепатит. З боку шкіри та імунної системи. Частота невідома: шкірний червоний вовчак. Результати досліджень. Рідко: гіперкаліємія, збільшення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ). **Важливість.** Застосування протипоказане. **Діти.** Безпека та ефективність застосування препарату дітям (віком до 18 років) не встановлені, тому не слід застосовувати дітям. **Упаковка.** № 10 (10x1), № 30 (10x3), № 90 (10x9): по 10 таблеток у блістері; по 1, 3 або 9 блістерів у картонній коробці. №15 (15x1), №30 (15x2), №90 (15x6): по 15 таблеток у блістері; по 1, 2 або 6 блістерів у картонній коробці

АТ – артеріальний тиск; ГМЛШ – гіпертрофія міокарду лівого шлуночка

- Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЛОЗАП® 100 ПЛЮС, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, затверджена Наказом МОЗ України від 02.01.2019 № 6; РП № UA/15308/01/01 (Наказ МОЗ від 19.07.2016 № 730).
- Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстренної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія».
- Затверджено Наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012
- Alan H. Gradman et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 8-week trial of the efficacy and tolerability of once-daily losartan 100 mg/hydrochlorothiazide 25 mg and losartan 50 mg/hydrochlorothiazide 12.5 mg in the treatment of moderate-to-severe essential hypertension. Clin. Ther. 2002 Jul;24(7):1049-61
- Ruilope LM, Schmieder RE. Left ventricular hypertrophy and clinical outcomes in hypertensive patients. Am J Hypertens. 2008 May;21(5):500-8.
- Devereux RB et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. JAMA. 2004; 292: 2350-2356
- Devereux RB et al. Potential mechanisms of stroke benefit favoring losartan in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) study. Curr Med Res Opin. 2007 Feb;23(2):443-57
- Dahlof B et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet 2002; 359:995-1003

Скорочена інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників для розміщення у виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, науково-практичних конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з повною інформацією про препарат в інструкції для медичного застосування препарату¹.

SAUA.GLOSZ.20.05.0474

ТОВ «Санофі-Авентіс Україна»: 01033, м. Київ, вул. Жилинська, 48-50А, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01

Потенційно захисна дія лозартану в запобіганні розвитку ураження легень, асоційованого з COVID-19

Стрімке поширення коронавірусної хвороби (COVID-19) призвело до великої кількості негативних соціально-економічних наслідків. На сьогодні у світі зареєстровано вже мільйони інфікованих і сотні тисяч смертей від цієї хвороби. COVID-19 зумовлює новий варіант коронавірусу під назвою SARS-CoV-2, який є схожим на SARS-CoV – вірус, що спровокував спалах атипової пневмонії у 2002-2003 рр. у Китаї. За своєю структурою SARS-CoV-2 є бетакоронавірусом і належить до родини одноланцюгових РНК-вірусів.

Після проникнення в організм людини коронавіруси зливаються з клітинною мембраною хазяїна та транспортують свій генетичний матеріал до уражених клітин. Механізм злиття опосередковується взаємодією між мембранними рецепторами клітини-хазяїна та глікозилізованими білками поверхні віріона – так званими шипами. Згідно з результатами досліджень було виявлено важливу роль ангіотензинперетворювального ферменту-2 (АПФ-2) як рецептора, з яким специфічно зв'язуються шипоподібні білки деяких коронавірусів, проникаючи в клітини людини (Wevers B., 2010).

АПФ-2 є життєво необхідним білком, який широко експресується на клітинних мембранах судинного ендотелію (переважно в легеневій тканині) та відіграє значну роль у функціонуванні ренін-ангіотензинової системи (РАС). Одним з основних регуляторів активності цієї системи є ренін, який секретується клітинами юктагломерулярного апарату нирок. Його головною функцією вважається розщеплення білка ангіотензиногену, в результаті чого утворюється неактивний пептид ангіотензин I. Своєю чергою, АПФ-2 забезпечує перетворення ангіотензину I на ангіотензин II – головний ефектор РАС. Шляхом безпосередньої взаємодії ангіотензину II з рецептором до ангіотензину II 1 типу (AT1), сполученого з G-білком, потенціюються фізіологічні процеси РАС у нирках, печінці, центральній нервовій системі, легенях та/або серцево-судинній системі. Стимуляція рецепторів AT1 дає змогу регулювати рівень артеріального тиску (АТ), баланс натрію й води, процеси фіброзу органів і тканин, а також ріст і міграцію клітин.

У деяких дослідженнях повідомлялося, що експресія AT1 зумовлює посилення запальних реакцій. А. Abdul-Hafez і співавт. (2018) виявили, що гіперактивація AT1, яка виникає на тлі певних патологічних станів, призводить до стимуляції процесів фіброзу печінки та легень унаслідок імовірного збільшення рівня експресії трансформувального фактора росту- β (TGF- β). Окрім того, встановлено захисну роль АПФ-2 в регуляції процесів фіброгенезу та запалення тканин різних органів, особливо печінки й легень (Sharrell M. et al., 2017). Отже, надмірна активація осі АПФ-2 – ангіотензин II – AT1 у РАС відіграє провідну роль у розвитку фіброзу тканин.

Варто зазначити, що АПФ-2 має регуляторний вплив на вроджений імунітет і склад мікробіоти кишечника. Встановлено також антифібротичну роль цього білка в профілактиці розвитку ураження легень, асоційованого із сепсисом, аспірацією шлункового вмісту, гострою респіраторною вірусною інфекцією та вірусом грипу H5N1 (Yang P. et al., 2014).

Своєю чергою, однією з основних причин смерті, зумовленої COVID-19, є розвиток дихальної недостатності на тлі пришвидшеного легеневого фіброгенезу, досить специфічного для цих хворих. Тобто, ймовірно, виявлення інфільтративних змін легеневої тканини на рентгенограмі грудної клітки може вважатися раннім діагностичним критерієм за підозри на COVID-19. З іншого боку, для розвитку цитопатичних ефектів SARS-CoV-2, пов'язаних із масивною реплікацією вірусу в інфікованих клітинах, може знадобитися значно більший проміжок часу, ніж той, який потрібний для маніфестації COVID-19. Можливо, швидке прогресування легеневого фіброзу, асоційованого з COVID-19, зумовлене надмірною активацією осі АПФ-2 – ангіотензин II – AT1 унаслідок впливу SARS-CoV-2. Задля вирішення цієї проблеми вченими було запропоновано гіпотезу щодо ймовірної ефективності блокувальних рецепторів ангіотензину II, зокрема лозартану, в профілактиці інфікування вірусом SARS-CoV-2. Таке припущення пояснюється властивістю лозартану селективно блокувати рецептори AT1 – основну мішень для проникнення вірусу.

Лозартан належить до групи блокувальних рецептору ангіотензину II, що знайшов своє широке застосування в лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) зі схильністю до діабетичного ураження нирок. Механізм його дії полягає в блокаді фізіологічних ефектів ангіотензину II шляхом блокади рецепторів AT1. Як наслідок, пригнічуються біохімічні шляхи перетворення ангіотензиногену на ангіотензин I, ангіотензину I на ангіотензин II. Така дія дає змогу гальмувати низхідний вплив реніну й ангіотензину II, що в результаті призводить до зниження рівня АТ.

Окрім антигіпертензивного потенціалу лозартан має низку інших позитивних терапевтичних ефектів. За даними деяких обмежених досліджень, його застосування запобігає прогресуванню фіброзу печінки та сприяє регресії стадії фіброзу у хворих на хронічний вірусний гепатит С (Salama Z. et al., 2016). Цікавими є й результати дослідження J. Choi та співавт. (2019), у ході якого було виявлено здатність препарату пригнічувати експресію TGF- β_1 і молекул фібріногену в клітинах трабекулярної сітки людини, уражених цитомегаловірусною інфекцією.

Нещодавно вчені запропонували використання лозартану для лікування хворих на синдром Марфана завдяки його властивості знижувати рівень TGF- β та, як наслідок, пригнічувати розвиток фіброзу органів і тканин (Sellers S. et al., 2018). Варто підкреслити також ефективність лозартану стосовно профілактики розвитку фіброзу легень у разі отруєнь гербіцидами, зокрема паракватом (Guo F. et al., 2015).

Отже, надмірна активація осі АПФ-2 – ангіотензин II – AT1, яка розвивається на тлі коронавірусної інфекції, є патогенетичною основою для формування фіброзу органів-мішеней. Натомість селективний антагоніст рецепторів AT1 лозартан має властивість пригнічувати розвиток зазначених патологічних процесів. Це дає змогу запропонувати його застосування в ролі потенційного терапевтичного агента, що здатен захищати тканину легень від уражень, асоційованих із COVID-19. Утім, відсутність достовірних даних, які могли би підтвердити цю гіпотезу, зумовлює потребу в проведенні нових досліджень *in vitro* та *in vivo*.

Zeinalian M. et al. A potential protective role of losartan against coronavirus-induced lung damage. Infect. Control. Hosp. Epidemiol. 2020 Mar 17.

Лозартан змінює кишковий мікробіом, що сприяє потенціюванню гіпотензивного ефекту препарату

Відомо, що розвиток АГ асоціюється з порушеннями кишкової мікробіоти. У цьому дослідженні вивчався вплив лозартану на склад мікробіому кишечника у щурів зі спонтанною АГ (САГ). Оцінювалася роль зміненого кишкового мікробіому в посиленні гіпотензивної дії лозартану.

Методи. Лозартан застосовували протягом 5 тиж у 20-тижневих щурів Вістар-Кіото та щурів із САГ. Далі проводили трансплантацію фекальної мікробіоти. Реципієнтами фекального матеріалу були щурі із САГ, які не отримували лікування, донорами – щурі із САГ, у яких застосовували лозартан. Рівень АТ вимірювали за допомогою плетизмографії манжети хвоста. Склад мікробіоти кишечника оцінювали методом ампліфікації ділянок V3-V4 гену 16S рРНК. Кількісний аналіз Т-клітин у кишечнику/аорті визначали шляхом проточної цитометрії.

Результати. Бактеріологічне дослідження фекальної мікрофлори щурів із САГ виявило наявність дисбактеріозу кишечника, що характеризувався вищим співвідношенням *Firmicutes/Bacteroidetes*, нижчою кількістю ацетат- і вищою – лактатпродукувальних бактерій, а також меншою кількістю облигатних анаеробних бактерій. У результаті терапія лозартаном сприяла відновленню складу та функції кишкової мікробіоти. Варто наголосити, що нормалізація складу мікрофлори шлунково-кишкового тракту асоціювалася з відновленням цілісності слизової товстої кишки та зниженням тону симпатичної іннервації кишечника. Трансплантація щурам із САГ зміненої під дією лозартану фекальної мікробіоти сприяла зниженню рівня АТ, покращенню ендотеліалізалежної вазодилатації аорти у відповідь на ацетилхолін і зменшенню активності НАДФН-оксидази. До того ж узказані зміни супроводжувалися зростанням кількості регуляторних Т-клітин (TREG) і зниженням умісту Т-хелперів-17 (Th17) у стінці судин.

Висновки. Застосування лозартану в щурів із САГ сприяло нормалізації складу й функції мікрофлори кишечника та зниженню тону симпатичного відділу вегетативної нервової системи шлунково-кишкового тракту та, як наслідок, відновленню цілісності кишкової стінки. До того ж такі зміни кишкового мікробіому забезпечували захист кровоносних судин і зниження рівня АТ. Отримані результати автори пояснюють імовірно стимулювальним впливом лозартану на імунну систему кишечника.

Robles-Vera I. et al. Changes to the gut microbiota induced by losartan contributes to its antihypertensive effects. Br. J. Pharmacol. 2019 Dec 27.

Застосування лозартану у хворих на АГ: результати однорічного спостережного дослідження

Метою цього дослідження було оцінити ефективність і безпеку використання лозартану в пацієнтів з АГ 1-2 ступенів.

Методи. У дослідження було залучено 199 осіб (100 чоловіків і 99 жінок) з АГ 1-2 ступенів, середній вік яких становив 60,9 $\pm$ 10,5 років. Усім учасникам було призначено терапію лозартаном у разовій дозі 50 мг per os; за недостатнього антигіпертензивного ефекту дозу підвищували до 100 мг. Пацієнти перебували під спостереженням протягом 1 року. На початку дослідження всім хворим вимірювали рівень АТ осцилометричним методом. Окрім того, моніторили показники гемодинаміки за допомогою торакального біоелектричного імпедансу, а також виконували амбулаторний моніторинг АТ із використанням осцилометричної техніки (SpaceLabs 90202). Для перевірки різниці між початковими показниками та показниками після терапії лозартаном використовували парний t-критерій Стюдента.

Результати. На початку дослідження середній рівень систолічного АТ становив 163,8 мм рт. ст., діастолічного – 101,8 мм рт. ст., середня частота серцевих скорочень дорівнювала 74 уд/хв. Після лікування відзначалися достовірно зниження середніх показників систолічного та діастолічного АТ до 137,1 та 88,9 мм рт. ст. відповідно ($p < 0,001$), а також зменшення середньої частоти серцевих скорочень

Продовження на стор. 4.

Продовження. Початок на стор. 3.

до 72 уд/хв. Виявлено також, що до лікування середній індекс вазоконстрикції (%) становив 75 ± 15 серед чоловіків і 62 ± 13 серед жінок. Натомість після застосування лозартану протягом 1 міс середнє значення індексу вазоконстрикції виявилось нижчим і становило 38 ± 11 у чоловіків і 34 ± 12 у жінок. Іще пригломшливіші результати було отримано наприкінці дослідження: після завершення терапії лозартаном середній індекс вазоконстрикції дорівнював 10 ± 9 у чоловіків і 9 ± 9 у жінок. Усі отримані результати є достовірними при рівні статистичної значущості $p < 0,001$. У підсумку 71% учасників не підвищували разову дозу лозартану (50 мг), і лише 29% пацієнтів збільшували дозу до 100 мг.

Висновки. Застосування лозартану протягом 1 року виявилось високо-ефективним стосовно нормалізації показників АТ і зменшення рівня вазоконстрикції у хворих на АГ 1-2 ступенів.

Stojanov V. et al. One-year follow-up study of patients with arterial hypertension treated with losartan. Journal of Hypertension. 2019 June; vol. 37; e-Supplement 1.

Лозартан чи амлодипін: порівняння ефективності препаратів щодо зниження мікроальбумінурії у хворих на первинну АГ

АГ є провідним фактором ризику серцево-судинних і ниркових захворювань. Розвиток первинної (есенціальної, ідіопатичної) АГ зазвичай зумовлений спадковою схильністю, а частота цього захворювання зростає з віком. Підтверджено безпосередній корелятивний зв'язок між мікроальбумінурією й ураженням мікросудин у хворих на АГ. Так, авторами цього дослідження було висловлено припущення щодо істотних відмінностей впливу терапії блокаторів рецепторів до ангіотензину II та блокаторів кальцієвих каналів на рівень мікроальбумінурії у хворих на есенціальну АГ.

У цьому крос-секційному відкритому дослідженні в паралельних групах порівнювали ефективність лозартану й амлодипіну стосовно зниження рівня мікроальбумінурії в пацієнтів із первинною АГ. Випробування проводилося на базі кафедри загальної медицини медичного коледжу та лікарні Шрі Баладжі (Індія) в період із березня по грудень 2015 р.

Після 6-місячного застосування лозартану спостерігалось статистично значуще зниження екскреції альбуміну із сечею порівняно з вихідними показниками ($71,17 \pm 66,04$ проти $101,95 \pm 94,70$; $p < 0,01$). Натомість показники екскреції альбуміну із сечею після 6-місячної терапії амлодипіном і до лікування не мали статистично значущих відмінностей ($99,85 \pm 96,35$ проти $101,11 \pm 95,28$; $p > 0,05$). Порівняння ефективності лозартану й амлодипіну в зниженні рівнів екскреції альбуміну із сечею представлено на рисунку.

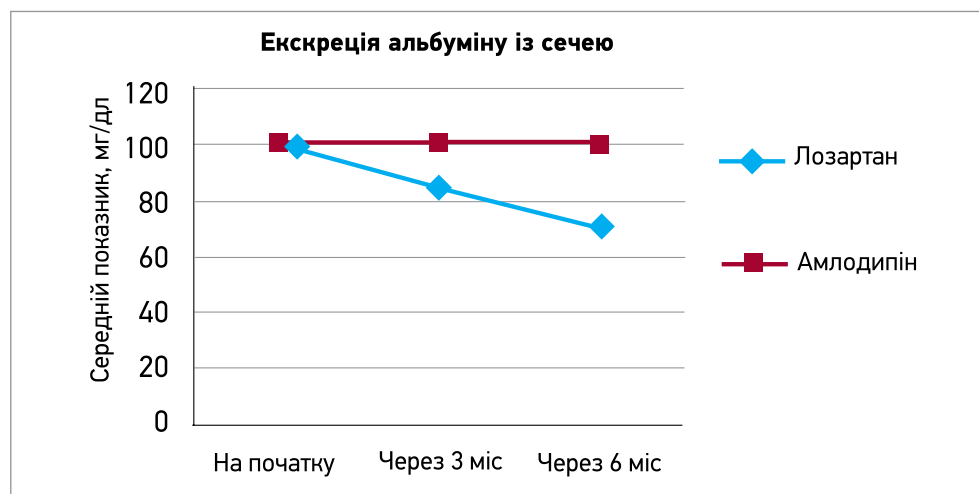


Рис. Ефективність лозартану й амлодипіну в зниженні рівнів екскреції альбуміну із сечею

Отже, можна зробити висновок, що застосування лозартану протягом 6 міс має переваги над терапією амлодипіном. Про це свідчать значущі відмінності досліджуваних препаратів щодо здатності знижувати рівні екскреції альбуміну із сечею у хворих на первинну АГ.

Sowmya P. et al. Comparative study on the efficacy of losartan and amlodipine in reducing microalbuminuria in patients with primary hypertension, a randomized open label parallel group study. Biomed. Pharmacol. J. 2019 Dec.

Підготувала Лілія Нестеровська

ДОВІДКА «ЗУ»

Лозартан є одним із перших блокаторів рецепторів ангіотензину II, що знайшов своє широке застосування в лікуванні хворих на АГ починаючи з 1989 р. Висока ефективність, відмінна переносимість і низька частота побічних ефектів роблять його привабливим лікарським засобом для застосування в повсякденній клінічній практиці.

Відомо, що позитивні клінічні ефекти лозартану пов'язані з його здатністю впливати на активність РАС і сигнальні шляхи TGF- β . Це дає змогу використовувати препарат для лікування як АГ, так і супутніх станів і захворювань: новоутворень, гіперурикемії, хронічної обструктивної хвороби легень і дифузних хвороб печінки.

ПРЕСРЕЛІЗ

Компанія «Санофі» включила в гуманітарну програму 12-річну українку з рідкісною хворобою

«Санофі», провідна міжнародна фармацевтична компанія, включила ще одну пацієнтку з рідкісним захворюванням у гуманітарну програму «Санофі Джензайм» в Україні. Нова пацієнтка – 12-річна дівчинка з Миколаєва, котра страждає на мукополісахаридоз 1 типу підтипу Шейє.

Діагноз пацієнтці остаточно встановили 2019 року в Центрі орфанних захворювань Національної дитячої спеціалізованої лікарні (НДСЛ) «Охматдит» через 9 років від появи перших симптомів хвороби. Розпізнати рідкісне захворювання лікарям вдалося лише після проведення аналізу на визначення активності специфічних лізосомних ферментів. На запит лікаря розглянути дівчинку як пацієнтку, котра потребує невідкладної терапії, Медична комісія гуманітарної програми «Санофі Джензайм» у Бостоні (США) проаналізувала клінічний стан пацієнтки та підтвердила його тяжкість. Наступним кроком стало прийняття рішення компанією «Санофі» включити дівчинку до своєї гуманітарної програми.

Алла Гонтар, директор департаменту з медичних питань «Санофі» в Україні, так прокоментувала рішення компанії: «Ми усвідомлювали, що ця дитина ризикує втратити життя, якщо не отримає належної ферментозамісної терапії вже зараз. Зважаючи на такий довгий шлях дівчинки до встановлення діагнозу, ми просто не могли залишатися осторонь. Адже для нас у «Санофі» одним із ключових пріоритетів є постійна підтримка пацієнтів, їхнього здоров'я. Попри складні обставини сьогодення, коли у світі панують пандемія та нестабільність, ми як соціально відповідальна компанія продовжуємо безперервно виконувати свої зобов'язання та допомагати пацієнтам, які потребують життєво необхідного лікування. Цим рішенням ми також прагнемо підтримати державу, зменшивши фінансове навантаження, пов'язане з лікуванням орфанних пацієнтів згідно з державною програмою».

Першу інфузію маленька пацієнтка отримає вже найближчими тижнями, після того, як Київська міська державна адміністрація затвердить увезення ліків до Києва. Завдяки ферментозамісній терапії, котру пацієнтка почне отримувати в рамках гуманітарної програми «Санофі Джензайм», мукополісахаридоз 1 типу в цієї дівчинки перестане прогресувати й захворювання вдасться стабілізувати. Лікування має покращити частину показників здоров'я пацієнтки та якість її життя загалом, що дасть дівчинці змогу почуватися значно краще.

Наталія Самоненко, лікарка Центру орфанних захворювань НДСЛ «Охматдит», зазначила: «Мукополісахаридоз здатний дуже швидко прогресувати. Захворювання вражає сполучну тканину, кістки, суглоби, печінку, серце. У пацієнтів погіршується слух, знижується гострота зору, розвиваються тугорухливість і сколіоз. Якщо вчасно не розпочати лікування, хвороба призведе до розумової відсталості, дихальної та серцевої недостатності, а надалі – до смерті. Як лікар зауважу, що рішення компанії «Санофі» про включення дівчинки в гуманітарну програму дало їй шанс на життя та можливість відчувати дитинство так само, як її однолітки, надію на подальше гідне життя. Адже через відсутність належного та вчасного лікування на цьому етапі наслідки погіршення стану могли би бути катастрофічно негативними. В Україні період очікування від старту терапії до початку лікування за рахунок державної програми в пацієнтів із метаболічними захворюваннями може сягати від 1,5 до декількох років. Це зганий час, коли прогресує захворювання, наслідки якого неможливо зупинити».

Про програму «Санофі Джензайм»

Гуманітарна програма «Санофі Джензайм» була започаткована в Україні 2002 року та тривалий час була єдиною можливістю для українських пацієнтів із рідкісними захворюваннями одержати життєво необхідне лікування. В усьому світі програма є тимчасовим рішенням для забезпечення пацієнтів життєво необхідними лікарськими засобами з моменту встановлення діагнозу до початку лікування за рахунок державної програми.

За період дії гуманітарної програми компанії в Україні її обсяг за всіма нозологіями сягнув 1,5 млрд грн. Станом на сьогодні в Україні 20 пацієнтів отримують лікування в межах гуманітарної програми, 14 лікуються завдяки програмі вже понад 10 років. Перебуваючи на лікуванні в рамках гуманітарної програми «Санофі Джензайм», 6 пацієнток стали мамами 9 здорових малюків.

Окрім гуманітарної програми, «Санофі Джензайм» надає підтримку в діагностиці орфанних захворювань і навчанні лікарів. Завдяки гуманітарній програмі «Санофі Джензайм» багато лікарів отримали перший досвід у лікуванні пацієнта з рідкісною хворобою.

Про компанію «Санофі»

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

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

C. Ronpichai, N. Shah, S. Chokesuwattanaskul, Z. Liu, R. Thakur

Безпека аміодарону в низьких дозах: систематичний огляд і метааналіз

Аміодарон широко використовують для лікування надшлуночкових і шлуночкових аритмій. Він характеризується високою антиаритмічною ефективністю, проте може зумовлювати низку побічних ефектів (із боку щитоподібної залози, печінки, легень, очей), розвиток багатьох з яких залежить від дози та тривалості прийому препарату. Тому, призначаючи аміодарон, доводиться балансувати між потенційно серйозними побічними реакціями й антиаритмічними властивостями препарату. Разом із тим сучасні настанови рекомендують застосовувати аміодарон як терапію першої лінії для певних груп пацієнтів.

Метааналіз 1997 р. продемонстрував, що застосування аміодарону в низьких дозах (<400 мг/добу) асоціювалося з вищою частотою відміни препарату порівняно з плацебо (22,9% проти 15,4%). Водночас завдяки застосуванню нових терапевтичних технологій, зокрема катетерної абляції й імплантованих кардіовертерів-дефібриляторів, контролювати аритмію вдається за допомогою ще нижчих доз аміодарону. Так, D. Blackman і співавт. (2002) встановили, що європейські лікарі широко застосовують аміодарон у наднизьких дозах (≤100 мг/добу) для лікування аритмій. На жаль, досі не проведено добре спланованих рандомізованих досліджень, які вивчили б ефективність і безпеку дуже низьких доз аміодарону. Утім, чимало обсерваційних досліджень показали багатонадійні результати з точки зору безпеки дуже низьких доз аміодарону.

Зважаючи на вищесказане, автори провели систематичний огляд і метааналіз таких досліджень для оцінки частоти побічних ефектів у разі прийому низьких (≤200 мг/добу) та дуже низьких (≤100 мг/добу) доз аміодарону в лікуванні аритмій.

Методи

Протокол цього метааналізу був зареєстрований у Міжнародному проспективному реєстрі систематичних оглядів (№ CRD42018089481). Систематичний пошук літератури проводився в таких базах даних: MEDLINE (з 1946 р. до березня 2019 р.), EMBASE (з 1988 р. до березня 2019 р.), Кокранівська база систематичних оглядів (до березня 2019 р.). До метааналізу включали дослідження, що оцінювали зв'язок прийому аміодарону з розвитком побічних ефектів у пацієнтів зі всіма видами аритмій.

Систематичний огляд літератури проводився незалежно двома дослідниками. Автоматичний пошук виконувався за ключовими словами «аміодарон», «побічний ефект» і «безпека». Жодне обмеження мови не застосовувалося. Також було проведено ручний пошук потенційно релевантних досліджень у списках літератури вже включених статей.

В аналіз включали такі види досліджень: крос-секційне, типу «випадок – контроль», когортне. Розмір дослідження не був критерієм включення. Обрані публікації оцінювалися двома дослідниками на предмет придатності. Розбіжності обговорювалися й вирішувалися досягненням консенсусу. Для оцінки якості досліджень використовували шкалу Newcastle – Ottawa.

Результати

Загалом за допомогою вищеописаної стратегії пошуку було знайдено 2312 потенційно придатні статті. З огляду було виключено 2283 статті, що являли собою звіти, кореспонденцію, огляди, дослідження *in vitro*, дослідження на тваринах й інтервенційні дослідження. Для подальшого огляду були залишені 29 статей, однак виявилось, що 19 із них не повідомляють про заплановані кінцеві точки, тому вони також були виключені. Отже, підсумковий аналіз включив 10 обсерваційних досліджень, зокрема 7 ретроспективних когортних досліджень і 3 проспективні когортні дослідження, за участю 901 пацієнта.

Низькою дозою аміодарону вважали середню підтримувальну добову дозу ≤200 мг. До серйозних побічних ефектів аміодарону були віднесені такі, що потребують припинення прийому препарату у зв'язку з ураженням життєво важливих органів; гепатотоксичністю з клінічно значущим підвищенням рівня трансаміназ; значними порушеннями з боку щитоподібної залози, що підтверджені лабораторними методами та супроводжуються клінічними проявами гіпер- або гіпотиреозу; легеневою токсичністю з клінічною симптоматикою та зниженням дифузійної здатності легень за оксидом вуглецю (DLCO) без гострої серцевої недостатності чи фіброзом, виявленим на комп'ютерній легеневій томографії високої роздільної здатності.

Більшість досліджень (7 із 10) визначали пов'язані з аміодароном побічні ефекти на основі аналізу клінічної картини та результатів лабораторних досліджень. В інших трьох повідомлялося про побічні ефекти без надання діагностичних

критеріїв. Більшість включених досліджень використовували стандартні засоби діагностики для підтвердження пов'язаних із прийомом аміодарону побічних ефектів.

Загальна частота побічних ефектів, пов'язаних із прийомом низьких доз аміодарону, в 10 включених дослідженнях становила 17% (95% ДІ 12-22%; $I^2=73\%$). При цьому сукупна частота побічних ефектів, що потребували припинення прийому препарату, була на рівні 6% (95% ДІ 3-11%; $I^2=74,9\%$).

Серед пацієнтів, які приймали аміодарон у дозі 100 мг/добу, частота побічних ефектів виявилася значно нижчою. Так, загальна частота побічних ефектів становила 11% (95% ДІ 4-27%; $I^2=80\%$), натомість зведена частота побічних ефектів, які потребували припинення прийому препарату, становила лише 2% (95% ДІ 1-6%; $I^2=0\%$).

У жодному із включених досліджень не повідомлялося про випадки смерті, пов'язаної з прийомом аміодарону.

Обговорення

Проведений аналіз показав досить низьку частоту побічних ефектів на тлі прийому низьких доз аміодарону. Широке застосування катетерної абляції, імплантованих кардіовертерів-дефібриляторів й інших антиаритмічних препаратів сприяло позиціонуванню аміодарону як антиаритмічного засобу другої лінії терапії. У такому випадку дозу аміодарону можна зменшити зі збереженням терапевтичного ефекту.

Автори цієї роботи припускають, що це перший метааналіз із дослідження побічних ефектів низьких доз аміодарону, котрі вже широко застосовуються в сучасній клінічній практиці. Частота побічних ефектів, які потребують припинення прийому ліків, оцінюється на рівні 4%, що становить лише четверту частину від показника, отриманого V. Vorperian і співавт. (1997). Ба більше, в жодному з розглянутих досліджень не зареєстровано летальних випадків у разі застосування низьких доз аміодарону. Повідомлялося лише про одиничні випадки незворотних побічних ефектів, асоційованих із прийомом аміодарону.

Аміодарон є добре відомим препаратом, який широко застосовується для лікування як надшлуночкової, так і шлуночкової аритмії. Крім того, це найефективніший лікарський засіб для підтримання синусового ритму в пацієнтів із фібриляцією передсердь. Однак його використання іноді обмежене чи навіть повністю виключене можливими побічними ефектами, серед яких дисфункція щитоподібної залози, гепатотоксичність, нейротоксичність і легенева токсичність. Водночас у фармакокінетичному дослідженні було показано, що аміодарон у дозі 100 мг/добу може так само купірувати нестабільну шлуночкову тахікардію, як і найнижча ефективна доза 50 мг/добу. Отже, попередніми дослідженнями науково підтверджено, що найнижча ефективна доза може забезпечити терапевтичний ефект із мінімальними непереносимими побічними явищами.

Щоб краще вивчити побічні ефекти та токсичність аміодарону, необхідно добре розуміти його фармакокінетику. Через повільне та неповне всмоктування зі шлунково-кишкового тракту біодоступність аміодарону після перорального прийому в різних осіб значно відрізняється. Основними причинами зменшення загальної біодоступності при пероральному прийомі є метаболізм аміодарону цитохромом P450 3A4 (CYP3A4) у стінці кишечника та шлунково-кишкова екскреція, опосередкована Р-глікопротеїном. Аміодарон має високу спорідненість до білків плазми, проте рівень його вільної фракції не залежить ані від загальної концентрації ліків, ані від рівня альбуміну. Надзвичайно великий об'єм розподілу аміодарону пояснюється його високою гідрофобністю. Незважаючи на високу розчинність у жировій тканині, концентрація аміодарону в плазмі може знизитися на 25% уже через кілька днів після припинення прийому препарату. Дослідження на тваринах свідчать, що ожиріння може впливати на біорозподіл і метаболізм аміодарону. Препарат метаболізується в печінці переважно за допомогою CYP3A4 до дезетиламіодарону та подальших метаболітів, після чого піддається біліарній екскреції. Менш ніж 1% аміодарону виводиться із сечею в незміненому вигляді.

Дозування та тривалість прийому аміодарону є найважливішими факторами, що впливають на ризик розвитку побічних ефектів. До виявлення пов'язаних з аміодароном летальних побічних ефектів його підтримувальна доза для лікування серйозних аритмій становила від 200 до 800 мг/добу, при цьому тривалість лікування могла варіювати від кількох місяців до років. Після того як було доведено зв'язок між дозою аміодарону та його побічними ефектами, експерти вирішили зменшити дозу препарату. Рекомендована доза перебуває в діапазоні від 100 до 200 мг/добу, завдяки чому було досягнуто кращого балансу між прийнятними побічними ефектами та задовільними результатами лікування. Про ефективність іще меншого дозування аміодарону для підтримання синусового ритму після кардіоверсії фібриляції передсердь повідомили Jong і співавт. (2006). Слід зазначити, що жоден пацієнт із групи лікування меншими дозами аміодарону не мав значущих побічних ефектів, які потребували би відміни лікарського засобу. Наведені дані щодо безпеки заохочують використовувати аміодарон у дуже низьких дозах.

Відсутність загальноприйнятих діагностичних критеріїв і визначень симптомів побічних ефектів аміодарону ускладнює встановлення фактичної частоти їх виникнення. Їхній ступінь варіює від субклінічних до серйозних клінічних проявів, а більшість випадків узагалі виявляються випадково за результатами звичайних лабораторних обстежень. Чимало добре спланованих досліджень показують, що лікування аміодароном є безпечним за умови систематичного скринінгу та регулярного спостереження. Наприклад, застосування оптичної когерентної томографії з метою виявлення патологічних змін сітківки дає змогу вчасно відмінити аміодарон і запобігти незворотним ускладненням. Водночас скринінг функції легень, який застосовувався в деяких дослідженнях, не продемонстрував переваг у запобіганні випадкам легеневої токсичності. Тому наявні рекомендації щодо виявлення побічних ефектів аміодарону та запропоновані профілактичні стратегії поки що залишаються дискусійними. Більшість побічних ефектів діагностують лише після виключення інших можливих причин їх розвитку, що може призводити до спотворення оцінки їх поширеності.

Протягом останнього десятиліття було впроваджено нові технології лікування захворювань серця, котрі супроводжуються аритміями, що сприяло різкому зниженню рівнів захворюваності та смертності. Новітні підходи включають застосування імплантованих кардіовертерів-дефібриляторів, пристроїв ресинхронізації серця та нейрогормональних лікарських засобів, які здатні запобігати розвитку аритмій. Зазначені терапевтичні стратегії продовжують удосконалюватися, що може додатково знизити ефективну дозу аміодарону для лікування аритмій. Зниження дози та покращення скринінгу можуть мати наслідком подальшу мінімізацію побічних ефектів і поліпшення якості життя пацієнтів.

Аміодарон залишається найширше застосовуваним антиаритмічним препаратом у світі. У країнах, які розвиваються, аміодарон використовують як основний засіб для контролю фібриляції передсердь, натомість у багатьох розвинених країнах цей препарат застосовують для контролю ритму в ретельно відібраних пацієнтах. Основними препаратами для контролю аритмій у країнах, які розвиваються, є дигоксин й аміодарон, на частку котрих припадає близько 80% медикаментозних призначень. D. Blackman і співавт. провели опитування щодо застосування аміодарону серед лікарів європейських країн. Виявилось, що аміодарон у дозі 100 мг/добу широко застосовують кардіологи Великої Британії, котрі вважають, що аміодарон у дуже низькій дозі може ефективно підтримувати синусовий ритм у пацієнтів із пароксизмальною миготливою аритмією.

Висновки

Результати нашого метааналізу показали, що лікування низькими (≤200 мг/добу) чи дуже низькими (≤100 мг/добу) дозами аміодарону є безпечним і дуже рідко потребує припинення терапії через побічні ефекти. Крім того, частота побічних ефектів виявилася значно нижчою, ніж повідомлялося раніше в метааналізі V. Vorperian. Автори сподіваються, що представлені дані стануть корисними в практичній роботі лікарів і спростують певні перестороги, пов'язані із застосування аміодарону.

Стаття друкується в скороченні.

Список літератури знаходиться в редакції.

Ronpichai C., Shah N., Chokesuwattanaskul S. et al. Low-dose amiodarone is safe: a systematic review and meta-analysis. *J. Innov. Cardiac. Rhythm. Manage.* 2020; 11 (4): 4054-4061.

Переклад з англ. В'ячеслав Килимчук

Танікор®

Інозин/L-аргінін/L-карнітин



Сприяє
покращенню
**ФУНКЦІЇ
ЕНДОТЕЛІЮ²**

Сприяє
нормалізації
**ЛІПІДНОГО
ОБМІНУ¹**

Сприяє
поліпшенню
**ЕНЕРГО-
ПОСТАЧАННЯ
МІОКАРДА³**

Склад: активні речовини: L-аргініну, L-карнітину тартрату, інозину; 1 капсула містить: L-аргініну 250 мг; L-карнітину 70 мг; інозину 50 мг. **Допоміжні речовини:** наповнювачі: кальцію карбонат, кремнію діоксид колоїдний гідрофобний, магнію стеарат; оболонка капсули: желатин, барвник: титану діоксид. **Рекомендації до споживання:** Танікор® може бути рекомендований в якості дієтичної добавки до раціону харчування, як додаткове джере-

ло інозину, L-аргініну та L-карнітину. Збалансована комбінація діючих речовин сприяє підтримці нормального енергетичного обміну речовин у осіб, що мають ускладнення роботи серцево-судинної та ендокринної систем. Танікор® допомагає підтримувати нормальний рівень холестерину крові. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** дієтичну добавку рекомендовано приймати дорослим внутрішньо, до їди, не розжовувати та запивати

достатньою кількістю води. Добова доза становить для дорослих по 2 капсули 2–3 рази на добу, або за рекомендацією лікаря. Перед застосуванням рекомендована консультація лікаря. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Не є лікарським засобом.

1. Schulze F., Glos S., Petruschka D. et al. (2009) L-Arginine enhances the triglyceride-lowering effect of simvastatin in patients with elevated plasma triglycerides. Nutr. Res., 29(5): 291–297. 2. Мищенко Л.А. Роль инозина, L-аргинина, L-карнитина в кардиометаболической терапии. // Здоров'я України 21 сторіччя № 11-12 (432-433), 2018 р. С. 21. 3. Сидорова Н.Н. Устранение гипоксии кардиомиоцита при заболеваниях сердечно-сосудистой системы: в тренде мультивекторность терапии. Здоров'я України, тематичний номер «Кардіологія, Ревматологія, Кардіохірургія» № 4 (65) вересень 2019.

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

 **acino**

ЗМІСТ



ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Короткий огляд проявів COVID-19 із боку шлунково-кишкового тракту та печінки, метааналіз міжнародних даних і рекомендації для консультативного ведення пацієнтів із COVID-19
S. Sultan, O. Altayar, S. Siddique та ін..... 34-35
Рекомендації Американської гастроентерологічної асоціації

Медикаментозні ураження печінки: аспекти доказовості та реалії медичної практики
І.М. Скрипник..... 37

І Міжнародний конгрес «Від народження до зрілості»
Ю.М. Степанов, Х. Мендив, І.М. Скрипник та ін..... 38-39

Ефективне та безпечне застосування інгібіторів протонної помпи в пацієнтів із коморбідністю: практичні рекомендації
J.R. Saltzman, A.S. Brett 40

Гастроентерологія • Дайджест..... 41

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Компанія «Санофі» включила в гуманітарну програму 12-річну українку з рідкісною хворобою..... 4

ACINO підтримала медиків України в протидії COVID-19..... 7

Новини МОЗ..... 7, 21

КАРДІОЛОГІЯ

Лозартан • Дайджест..... 3-4

Безпека аміодарону в низьких дозах: систематичний огляд і метааналіз
C. Ronpichai, N. Shah, S. Chokesuwattanaskul та ін..... 5

Настанови Європейського товариства кардіологів щодо діагностики та ведення кардіоваскулярних захворювань під час пандемії COVID-19: епідеміологія, патофізіологія, артеріальна гіпертензія..... 11-12

Комбінована антигіпертензивна терапія: підходи до вибору
О.М. Радченко, О.Я. Корольок..... 14-16

Пандемія COVID-19 и визуализация сердца
H. Skulstad, B. Cosyns, B. Popescu 17

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Застосування Веносмілу в лікуванні серцево-судинних захворювань, цукрового діабету та метаболічного синдрому з метою покращення гемореології та мікроциркуляції..... 8

Застосування аргініну та бетаїну при старечій астенії й інших патологічних станах
О.М. Радченко, І.І. Князькова..... 42

НЕВРОЛОГІЯ

Гипоксия как универсальный патофизиологический феномен в кардионеврологии: возможности фармакологической коррекции и профилактики
С.Г. Бурчинский..... 18-19

РЕВМАТОЛОГІЯ

Остеоартрит: короткий довідник лікаря..... 20-21

Голімуаб як біологічний препарат 1-ї, 2-ї чи 3-ї лінії в пацієнтів із ревматоїдним артритом, псоріатичним артритом й анкілозуючим спондилітом: post hoc аналіз неінтервенційного дослідження в Німеччині
K. Kruger, G. Burmester, S. Wassenberg та ін..... 23

ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

Запалення як причина кашлю та розвитку ускладнень: можливості інноваційних муколітиків
М.М. Островський, Н.В. Корж..... 24-26

Новий коронавірус: структура геному, реплікація та патогенез
Yu Chen, Qianyun Liu, Deyin Guo..... 27

Атипові пневмонії: виклик сучасності
О.М. Радченко..... 28-29

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

Гострий середній отит: без зайвих слів
С.М. Пухлік 30-31

АЛЕРГОЛОГІЯ

Інтраназальні кортикостероїди у фармакотерапії алергічного риніту: що нового в рекомендаціях ARIA (2020)?
А.Л. Косаковський 32

Алергологія • Дайджест..... 33

ПРЕСРЕЛІЗ

ACINO підтримала медиків України в протидії COVID-19



Головною метою ACINO є безперервна підтримка ринків, де компанія веде діяльність, необхідними лікарськими засобами. Усвідомлюючи відповідальність перед пацієнтами та розуміючи їхні потреби в лікарських засобах по всьому світу, ACINO продовжує підтримувати їх, медичних працівників і систему охорони здоров'я в кожній країні.

ACINO в Україні долучилася до підтримки лікарів, які борються з поширенням епідемії COVID-19. У рамках благодійної допомоги компанія направила засоби індивідуального захисту до 1200 лікарень і 2225 аптек по всій території України, забезпечивши 17 тис. медичних працівників і 5 тис. провізорів у всіх областях антисептиками, захисними медичними масками, медичними рукавичками, зволожувальними кремами для рук. Станом на 28 травня 2020 року загальна сума допомоги становить 4,3 млн грн.

«ACINO неухильно дотримується принципів соціальної відповідальності у своїй діяльності. Ми постійно підтримуємо партнерські ініціативи та розвиваємо власні соціальні проекти у сфері охорони здоров'я, науки та спорту. За 2019 рік компанія спрямувала понад 6,6 млн грн на благодійну діяльність і гуманітарну допомогу. Сьогодні ми всі об'єдналися в справі протидії COVID-19. На жаль, медичні працівники опинилися в зоні високого ризику інфікування коронавірусом у зв'язку з дефіцитом засобів індивідуального захисту в лікарнях. Так, кожен п'ятий інфікований SARS-CoV-2 – медик. Звичайно, ми не могли залишитися осторонь і відгукнулися на численні звернення з лікарень країни. Ми не зупиняємося та продовжуємо надавати необхідну допомогу медичним працівникам, які опинилися віч-на-віч із цим викликом, адже вони розраховують на нас», – прокоментував Євген Заїка, генеральний директор ACINO в Україні, регіональний директор ACINO в країнах СНД.

Водночас компанія долучилася до всеукраїнської ініціативи «Підвези медика»: протягом періоду обмеження руху громадського транспорту співробітники компанії в усіх областях України допомагали медичним працівникам дістатися до своїх робочих місць.

Про компанію ACINO

ACINO в Україні входить у швейцарську групу компаній ACINO та є сучасною фармацевтичною компанією в галузі розробки та виробництва високотехнологічних генеричних лікарських засобів із додатковими властивостями, котра провадить діяльність на території України. Головний офіс ACINO в Україні розташований у м. Київ і виконує функцію регіональної штаб-квартири для бізнесу ACINO в країнах СНД. Виробничий завод ACINO в Україні – «Фарма Старт», який знаходиться в м. Київ, – сертифікований відповідно до стандартів належної виробничої практики GMP EU й оснащений науково-дослідною лабораторією з розробки генеричних препаратів. На сьогодні компанія налічує 800 висококваліфікованих співробітників. Портфель лікарських препаратів, дієтичних добавок і виробів медичного призначення ACINO в Україні нараховує понад 60 продуктів як власного виробництва, так і на умовах дистрибуційних угод, які використовуються, зокрема, в неврології, психіатрії, кардіології, ендокринології, гастроентерології, педіатрії та терапії. Обираючи ACINO, ви обираєте якість, на яку можна покластися. Докладніша інформація про ACINO в Україні розміщена на веб-сайті www.acino.ua.

Служба зв'язків із громадськістю ТОВ «АСІНО УКРАЇНА», Acino Group:
Тел.: +38 044 281 23 33, pr_ua@acino.swiss

НОВИНИ МОЗ



Віктор Ляшко: «Ми зараз маємо реальну картину захворюваності медичних працівників на COVID-19»

В ефірі однієї з телевізійних програм заступник міністра охорони здоров'я – головний державний санітарний лікар України Віктор Ляшко заявив про те, що МОЗ не приховало захворювання жодного медика.

«Сьогодні, напевне, перша епідемія в Україні, за котрої реально реєструють внутрішньолікарняне інфікування. Фіксуються всі випадки, проводяться епідемічні розслідування, що надасть змогу здійснити компенсацію за професійні ризики, на які наражаються медичні працівники. Це все є складовими інфекційного контролю, котрому раніше не приділялося належної уваги», – наголосив Віктор Ляшко.

Водночас головний державний санітарний лікар додав, що на початку епідемії коронавірусної хвороби інфекційна служба в Україні була в занедбаному стані.

«Заклади охорони здоров'я, визначені як першочергові для прийому хворих на COVID-19, обирали серед тих, де вдалося зберегти лікарів і де була можливість встановити апарати штучної вентиляції легень і монітори для пацієнтів. Це заходи, спрямовані на локалізацію поширення хвороби та надання якісної медичної допомоги хворим», – зазначив Віктор Ляшко.

Розроблено карту медичних установ, де тестуватимуть на ВІЛ і вірус гепатиту С

Центр громадського здоров'я розробив карту медичних установ (посилання: <https://bit.ly/3cVKQ9p>), де тестуватимуть на ВІЛ і вірус гепатиту С (ВГС).

Агентство США з міжнародного розвитку (USAID) у партнерстві з Центром громадського здоров'я України, БО «100% життя», МБФ «Альянс громадського здоров'я» та МОЗ протягом 2017-2022 років запроваджує проєкт HealthLink «Прискорення зусиль із протидії ВІЛ/СНІДу в Україні».

Для участі в проєкті відібрано заклади охорони здоров'я (ЗОЗ), на базі яких тестуватимуть на ВІЛ і ВГС.

Тестування здійснюватимуть серед визначених груп населення, що мають підвищений ризик інфікування: людей, які вживають наркотики ін'єкційно; гомосексуалістів; секс-працівників і працівниць; партнерів людей, які живуть із ВІЛ; трансгендерних людей; реципієнтів крові; осіб, у яких були хірургічні операції; людей із клінічними ознаками гепатиту С (жовтяниця, підвищення рівня печінкових ферментів, гепатоспленомегалія тощо) та позитивним результатом скринінгу на ВІЛ.

У разі виявлення моноінфекції ВГС пацієнти можуть звернутися до інфекціоніста за місцем проживання для підтвердження діагнозу, реєстрації й отримання лікування за державною програмою.

Інформація про ЗОЗ, серед яких розподілено закуплені державою препарати для лікування ВГС, доступна за посиланням: <https://bit.ly/2yofj1s>.

Застосування Веносмілу в лікуванні серцево-судинних захворювань, цукрового діабету та метаболічного синдрому з метою покращення гемореології та мікроциркуляції

Цукровий діабет (ЦД) 2 типу й артеріальна гіпертензія (АГ) є встановленими факторами ризику виникнення серцево-судинних захворювань (ССЗ). У пацієнтів зі сполученим перебігом ЦД 2 типу й АГ спостерігається підвищений ризик кардіоваскулярної смертності порівняно з хворими, котрі мають будь-який із цих станів (American Heart Association, 2015). Надлишковий ризик є наслідком синергетичного несприятливого впливу цих захворювань на судини великого та малого калібру одночасно, що зменшує захисний потенціал компенсаторної колатералізації.

Основна роль судинного русла – доставка до тканин кисню та нутрієнтів. Функціональні зміни, що спостерігаються при ЦД 2 типу й АГ, істотно збільшують гемодинамічний стрес для серця й інших органів, оскільки ця доставка суттєво знижується. Однією з провідних ознак гіпертензивного ураження судин є підвищення їх жорсткості, насамперед великих еластичних артерій (Niiranen T. et al., 2016). Повідомлено також про зростання жорсткості артерій і дисфункцію ендотелію у хворих на ЦД 2 типу (Smulyan H. et al., 2016; Natali A. et al., 2006). Механізмами зростання жорсткості артерій при ЦД 2 типу й АГ є накопичення кінцевих продуктів глікації з ушкодженням ендотелію, окисний стрес, інактивація чи супресія вивільнення оксиду азоту, значні коливання рівня глюкози (Strain W., Paldanius P., 2018). Ремодювання судин при ЦД й АГ має дещо відмінний характер (рис. 1).

Мікроциркуляторне русло – мережа артеріол, капілярів і венул діаметром <150 мкм; ця мережа відповідає за основні функції судинного русла загалом і регуляцію перфузії тканин, тобто

за оптимальний газообмін та усунення кінцевих продуктів метаболізму (Smits M. et al., 2016). Структурні зміни мікроциркуляторного русла в пацієнтів із ЦД 2 типу запобігають розвитку кардіоваскулярних подій, а функціональні зміни виникають раніше за мікроангіопатію (Sezer M. et al., 2016). Цікаво, що у хворих на ЦД 1 типу ураження мікроциркуляторного русла розвиваються через кілька років після встановлення діагнозу (El-Asrar M. et al., 2015), а в пацієнтів із ЦД 2 типу ці зміни зазвичай уже наявні на момент діагностики захворювання (Jaar A. et al., 1994; Hsu P. et al., 2016). Упродовж кількох останніх декад епідеміологічні дослідження виявили зв'язок між порушеннями мікроциркуляції й етіопатогенезом ЦД і ССЗ.

Окрім змін судин, при ЦД спостерігаються розлади реологічних властивостей крові, зокрема підвищення її в'язкості, зменшення здатності еритроцитів до деформації та підвищення – агрегації. Ці несприятливі зміни особливо негативно впливають на функціонування мікросудинного русла, спричиняючи зниження капілярного

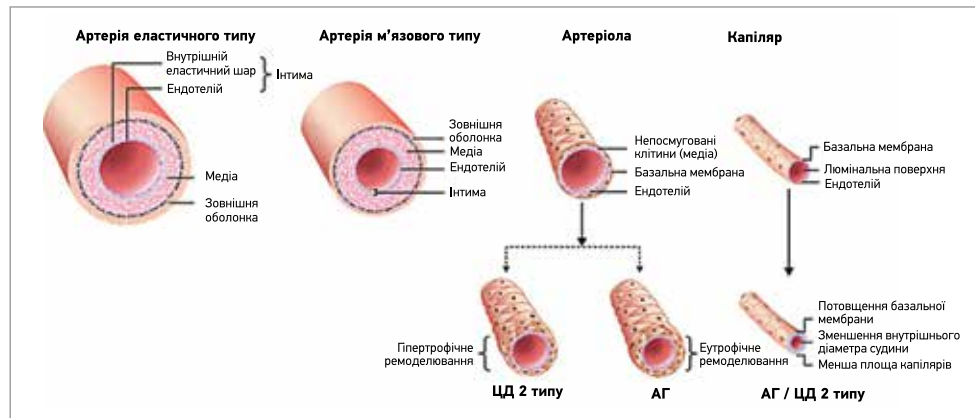


Рис. 1. Структура судин в умовах здоров'я, ЦД, АГ та їх сполученого перебігу (Strain W., Paldanius P., 2018)

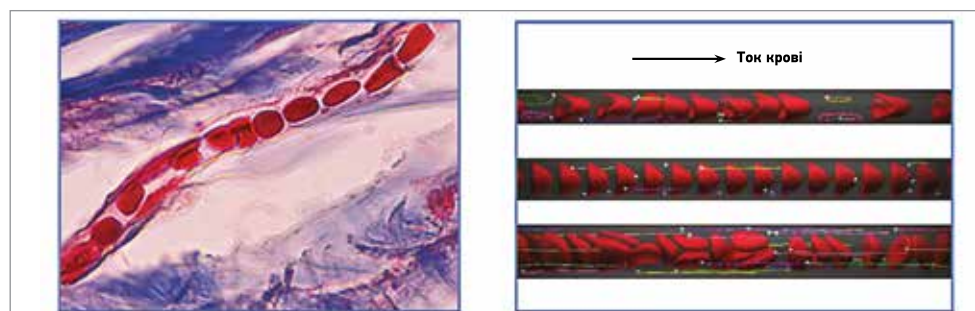


Рис. 2. Деформація еритроцитів при проходженні крізь капіляри найменшого діаметра (Фабричнова А. и соавт., 2018)

кровотоку, ішемію та гіпоксію органів і тканин (Фабричнова А. и соавт., 2018). Відомо, що підвищена в'язкість крові створює передумови для розростання атеросклеротичних бляшок та їх розриву (Cowan A. et al., 2012). Своєю чергою, здатність еритроцитів до деформації є передумовою повноцінної доставки кисню до тканин, оскільки середній діаметр еритроцита (8 мкм) практично вдвічі перевищує діаметр найменших капілярів (3-5 мкм); для проходження в ці судини форменим елементом необхідно змінювати форму (рис. 2) (Фабричнова А. и соавт., 2018).

Зважаючи на те, що в'язкість крові та здатність еритроцитів до деформації впливають на перфузію тканин та їх оксигенацію, в умовах зниження тканинного кровотоку доцільно використовувати препарати, котрі покращують ці показники. Одним із таких є Веносміл – похідний гідросміну, що являє собою оригінальну розробку компанії Faes Farma (Іспанія); ця стандартна суміш складається з 5- та 3-моно-О-(В-гідроксиетил)-діосміну й 5,3'-ди-О-(В-гідроксиетил)-діосміну. Характерною особливістю гідросміну є більша водорозчинність порівняно з діосміном, що значно покращує його всмоктування в кишечнику. Веносміл поліпшує веномоторний тонус; це доведено низкою досліджень за участю пацієнтів із різноманітними патологічними станами, котрі супроводжувалися зниженням тонусу вен і реактивності їх гладкої мускулатури. Водночас було показано, що терапевтичний ефект Веносмілу наставав швидше (на тлі нижчих доз, аніж для діосміну). Встановлено, що Веносміл потужніше збільшує (в 10 разів) венозний тонус, аніж гідроксиетилрутин. Призначення гідросміну відновлює патологічно знижений опір судин, запобігаючи розвитку геморагічного діатезу. У моделі зниженого капілярного опору Веносміл виявився вдвічі потужнішим за діосмін. Ефект зменшення набряків білкового та лімфатичного походження, котрий реалізує гідросмін, імовірно, опосередкований не лише покращенням плину лімфи, а й посиленням макрофагального протеолізу. Було доведено, що гідросмін сприятливо впливає на гемореологію за рахунок інгібування аденозиндифосфат- і колаген-індукованої агрегації тромбоцитів, а також поліпшення здатності еритроцитів до деформації. З огляду на ці ефекти Веносміл має перевагу над конкурентами в лікуванні проявів хронічної венозної недостатності та набряків, обтяжених супутньою наявністю розладів мікроциркуляції.

Венотонічний ефект Веносмілу добре досліджений і підтверджений. Так, у дослідженні

C. Domínguez і співавт. (1992) гідросмін у дозі 200 мг 3 р/добу протягом 45 днів знижував бальну оцінку всіх суб'єктивних симптомів хронічної венозної недостатності нижніх кінцівок (біль, важкість, судороги, свербіж), а також зменшував вираженість набряків на 10% порівняно з групою плацебо. Автори зауважили, що такий ефект може бути опосередкований не лише підвищенням тонусу вен, а й спроможністю гідросміну зменшувати ламкість і проникність капілярів, одночасно підвищуючи здатність еритроцитів до деформації.

Результати схожого подвійного сліпого контрольованого дослідження J. Fermoos та співавт. (1992) підтвердили, що застосування гідросміну (200 мг 3 р/добу протягом 23,4±8,0 дня) зумовлювало зменшення симптоматики хронічної венозної недостатності нижніх кінцівок у 75% учасників. Натомість у групі плацебо стан покращився лише у 25% хворих (p<0,01). Жодних побічних ефектів гідросміну зафіксовано не було.

У дослідженні X. Iriarte та співавт. (1988) було показано, що гідросмін (400 мг 3 р/добу протягом 6 тиж) спроможний збільшувати здатність еритроцитів до деформації та зменшувати в'язкість крові в пацієнтів із хронічними ССЗ. Автори зробили такий висновок на основі зменшення часу фільтрації крові: на 42-й день лікування в групі гідросміну цей показник становив 23,9±1,7 с, у групі плацебо – 29,3±2,4 с.

J. Cossío та співавт. (1991) призначали гідросмін (400 мг 3 р/добу протягом 3 міс) 20 жінкам із первинним або вторинним набряком лімфатичного походження. Середній об'єм ураженої кінцівки учасниць дослідження зменшився з 2784±972 до 2597±819 см³ (p<0,001). Сумарна оцінка клінічної симптоматики знижилася з 4,2±1,4 до 3,5±1,5 бала (p<0,05).

Отже, Веносміл (Faes Farma, Іспанія) покращує гемореологію та мікроциркуляцію, а також має венотонічну дію, що забезпечує комплексний підхід до лікування пацієнтів зі сполученим варикозною хворобою, серцево-судинними патологічними станами, метаболічним синдромом та ЦД. Слід зауважити, що такий контингент пацієнтів із високим індексом коморбідності та зниженням перфузії тканин потребує найретельнішого вибору максимально ефективних препаратів (насамперед у сучасних умовах у зв'язку зі врахуванням високого ризику випадків смерті від коронавірусної хвороби – COVID-19).

Підготувала **Лариса Стрільчук**

Веносміл® (гідросмін)



Європейська інновація в лікуванні лімфовенозної недостатності

- **Висока біодоступність забезпечує швидку дію та високу ефективність**
- **Відновлює і підтримує правильне лімфовенозне повернення**
- **Ефективно контролює венозну гіпертензію та її ускладнення**
- **Знижує ризик розвитку тромбозу**
- **Поліпшує оксигенацію тканин**

Інструкція для медичного застосування препарату ВЕНОСМІЛ (VENOSMIL)

Склад: 1 капсула містить гідросміну 200 мг; **Лікарська форма.** Капсули. **Фармакотерапевтична група.** Ангіопротектори. Капіляропротектори, біофлавоноїди. **Показання.** Препарат застосовується для короткотривалого полегшення (протягом двох, трьох місяців) набряків та симптомів, пов'язаних з хронічною венозною недостатністю. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або інших компонентів препарату. **Побічні реакції.** Звичайно лікування препаратом переноситься добре. Найчастіші побічні реакції: з боку травного тракту - біль у шлунку, нудота, з боку шкіри - тріщини, свербіж, з боку центральної нервової системи - слабкість, головний біль. **Виробник.** Faes Farma, С.А., Іспанія

інструкція наведена в скороченому варіанті.

інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики



«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»[©]

Редакційна колегія

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

Засновник – Ігор Іванченко

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

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»[©]

Свідоцтво КВ № 15650-4122ПР від 03.09.2009

Передплатний індекс: 35272

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Тетяна Черкасова**

Контактні телефони

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

Адреса для листів

03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
Газету віддруковано в ТОВ «Глянец»,
м. Київ, вул. Олександра Довженка, 3.
Підписано до друку 29.05.2020.
Замовлення № 625505. Тираж **33 000** прим.

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи думку автора.

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

Передрук матеріалів можливий лише з дозволу редакції.

Рукописи не повертаються та не рецензуються.

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



NEURO
SYMPOSIUM



МІНІСТЕРСТВО
ОХОРОНИ
ЗДОРОВ'Я
УКРАЇНИ



XII НЕЙРОСИМПОЗИУМ
МІЖНАРОДНА НЕВРОЛОГІЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ
м. Одеса
Готельний комплекс «ОК Одеса»
8 – 10 вересня 2020

НАУКОВІ НАПРЯМИ КОНФЕРЕНЦІЇ

- сучасні підходи до лікування болю
- захворювання екстрапірамідної нервової системи
- гострі кути в діагностиці та лікуванні розсіяного склерозу
- сучасні аспекти захворювань периферійної нервової системи
- нейроінфекції
- сомнологія
- терапевтичні та нейрохірургічні підходи до лікування епілепсії
- нервово-м'язові захворювання та підходи до лікування
- сучасні питання лікування хворих з судинною патологією
- психосоматичні розлади



КОНТАКТИ:
Наталія manager@mamo.kiev.ua
Галина supervisor@mam.net.ua
Артем info@mamo.kiev.ua



Науково-практична
конференція
**«Гастротандем:
на стику
спеціальностей»**

20-22 липня, м. Одеса

Спикери

О.Ю. Белоусова, д.м.н., професор, завідувачка кафедри педіатричної гастроентерології та нутріціології Харківської медичної академії післядипломної освіти

Н.В. Драгомирецька, д.м.н., професор кафедри загальної практики Одеського національного медичного університету

Тематика заходу

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

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

Контакти

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

ОБЕРІТЬ ТІАРУ

ДАРНИЦЯ



Тіара Дуо

Подвійна фіксована комбінація
з доведеною біоеквівалентністю
для старту терапії пацієнтів з АГ*^{1,2}

Тіара Дуо у дозуванні⁵:

- ♥ 160 мг валсартану/12,5 мг гідрохлортіазиду
- ♥ 80 мг валсартану/12,5 мг гідрохлортіазиду
- ♥ 160 мг валсартану/25 мг гідрохлортіазиду

Тіара Тріо®

Потрійна фіксована комбінація
для пацієнтів з АГ у разі
неефективності подвійної
антигіпертензивної терапії^{3,4}

Тіара Тріо® у дозуванні⁵:

- ♥ 5 мг амлодипіну/12,5 мг гідрохлортіазиду/
160 мг валсартану
- ♥ 10 мг амлодипіну/12,5 мг гідрохлортіазиду/
160 мг валсартану

Тіара Тріо® Р.П. № UA/15069/01/01, UA/15070/01/01

Склад: 1 таблетка по 5 мг/12,5 мг/160 мг містить:

діючі речовини: амлодипіну бесилату в перерахуванні на амлодипін 5 мг, гідрохлортіазиду 12,5 мг, валсартану 160 мг; 1 таблетка по 10 мг/12,5 мг/160 мг містить: діючі речовини: амлодипіну бесилату в перерахуванні на амлодипін 10 мг, гідрохлортіазиду 12,5 мг, валсартану 160 мг. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Антагоністи ангіотензину II, інші комбінації. Код АТХ C09D X01. Показання. Лікування есенціальної гіпертензії у дорослих пацієнтів з артеріальним тиском, адекватно контрольованим комбінацією амлодипіну, валсартану і гідрохлортіазиду, які застосовують у вигляді трьох окремих препаратів або у вигляді двох препаратів, один з яких є комбінованим. Протипоказання. Гіперчутливість до діючих речовин, інших сульфонамідів, похідних дигідропіридину або до будь-якої допоміжної речовини, протипоказано вагітним та жінкам, які планують завагітніти, порушення функції печінки, тяжкі порушення функції нирок та інші. Спосіб застосування та дози. Спосіб застосування. Препарат Тіара Тріо® можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи водою, в один і той же час доби, бажано вранці. Дозування. Рекомендована доза препарату Тіара Тріо® – 1 таблетка на добу, бажано вранці. Побічні реакції. Побічні реакції представлені стосовно комбінації амлодипіну/валсартану/гідрохлортіазиду і окремо стосовно амлодипіну, валсартану і гідрохлортіазиду. З боку серця: пальпітація, тахікардія, аритмія (включаючи брадикардію, шлуночкову тахікардію, фібриляцію передсердь), інфаркт міокарда, з боку судинної системи: припливи крові, артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, постуральне запаморочення, запаморочення, спричинене фізичним навантаженням, флебіт, тромбоз, васкуліт та інші. Термін придатності. 2 роки. Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці. Упаковка. По 7 таблеток у контурній чарунковій упаковці, по 2, по 4 або по 5 контурних чарункових упаковок у пачці. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

Тіара Дуо Р.П. № UA/16280/01/01, № UA/16280/01/02, № UA/16280/01/03

Склад: діючі речовини: 1 таблетка містить: валсартану 80 мг, гідрохлортіазиду 12,5 мг або валсартану 160 мг, гідрохлортіазиду 12,5 мг, або валсартану 160 мг, гідрохлортіазиду 25 мг; Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Антагоністи ангіотензину II та діуретики. Валсартан та діуретики. Код АТХ C09D A03. Показання. Есенціальна артеріальна гіпертензія у пацієнтів, тиск крові яких відповідно не регулюється монотерапією. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів Тіари Дуо або до інших похідних сульфонамідів, тяжкі порушення функції печінки, тяжкі порушення функції нирок та інші. Спосіб застосування та дози. Рекомендована доза Тіари Дуо – 1 таблетка 80 мг/12,5 мг на добу. Побічні реакції. Частота небажаних реакцій валсартану/гідрохлортіазиду. З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: часто: кашель, нежить, фарингіт, інфекції верхніх дихальних шляхів, з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: часто: біль у спині, артралгія та інші. Термін придатності. 2 роки. Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці. Упаковка. По 7 таблеток у контурній чарунковій упаковці, по 2 або 4 контурні чарункові упаковки в пачці. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

1. Біоеквівалентність генеричного лікарського засобу фіксованої комбінації амлодипіну, гідрохлортіазиду і валсартану (Тіара Тріо®) референтному лікарському засобу Exforge HCT®: результати рандомізованого перехресного клінічного дослідження у здорових добровольців Ж.М. Кравчук, Б.І. Артіш, В.С. Сабко, Н.М. Сотниченко, А.М. Дорошенко УКР. МЕД. ЧАСОПИС, 4 (132), Т. 1 – VI/VII 2019 2. Біоеквівалентність генеричного лікарського засобу Тіара Дуо (фіксована комбінація валсартану та гідрохлортіазиду) референтному лікарському засобу Ко-Діован®: результати рандомізованого перехресного клінічного дослідження у здорових добровольців Ж.М. Кравчук, Б.І. Артіш, В.С. Сабко, Н.М. Сотниченко, А.М. Дорошенко УКР. МЕД. ЧАСОПИС, 5 (133), Т. 1 – IX/X 2019. 3. Артеріальна гіпертензія. Стандарти надання медичної допомоги лікарями первинної ланки (за матеріалами Настанови Європейського товариства з артеріальної гіпертензії/Європейського товариства кардіологів (ESC/ESH) 2018 р. з лікування артеріальної гіпертензії) УКР. МЕД. ЧАСОПИС, 5 (127), Т. 1 – IX/X 2018. 4. Фіксовані комбінації, як невід'ємна складова сучасного лікування АГ: у фокусі – валсартан/гідрохлортіазид і валсартан/гідрохлортіазид/амлодипін. Здоров'я України №20(465) жовтень 2019. 5. Інструкції для медичного застосування лікарських засобів Тіара Тріо® та Тіара Дуо.

* АГ – артеріальна гіпертензія

ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ У СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ

Настанови Європейського товариства кардіологів щодо діагностики та ведення кардіоваскулярних захворювань під час пандемії COVID-19: епідеміологія, патофізіологія, артеріальна гіпертензія



Епідеміологія

Вплив супутніх серцево-судинних захворювань на наслідки інфекції COVID-19

Основні положення:

- супутні серцево-судинні захворювання (ССЗ) поширені в пацієнтів з інфекцією COVID-19;
- наявність ССЗ пов'язана зі зростанням випадків смерті від COVID-19;
- фактори ризику розвитку ССЗ і COVID-19 корелюють із віком.

Станом на 10 березня 2020 р. у світі від інфекції COVID-19 померло 4296 осіб. Через місяць (до 10 квітня) в 1,6 млн осіб виявили позитивні результати тесту, понад 100 тис. інфікованих померли [1]. Загальний показник летальності від COVID-19 суттєво специфічний для конкретної країни та залежить від фази епідемії, тестування, реєстрації, демографії, здатності до медичного обслуговування та рішень уряду [2]. Крім того, спостерігаються схожі показники інфікування COVID-19 як серед чоловіків, так і серед жінок; проте випадки смерті серед чоловіків трапляються частіше [3]. На офіційному сайті Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) публікуються щоденні звіти щодо поширення пандемії COVID-19; після початку пандемії в м. Ухань (Китай) епіцентром епідемії стала Європа.

У великому китайському дослідженні було проаналізовано 72 314 історій хвороб пацієнтів, де 44 672 (61,8%) – підтверджені випадки, 16 186 (22,4%) – підозра на захворювання, 889 (1,2%) – із безсимптомним перебігом [3]. Серед підтверджених випадків COVID-19 у 12,8% пацієнтів спостерігали гіпертензію, у 5,3% – діабет і в 4,2% – ССЗ [3]. Слід зазначити, що ці показники є нижчими, ніж поширеність факторів ризику ССЗ у типовій китайській популяції, але вони не є стандартизованими за віком, а в 53% випадків були відсутні дані про супутні захворювання [4]. У початковому ретроспективному аналізі даних 138 пацієнтів (м. Ухань) приблизно в 50% інфікованих спостерігалось одне чи більше супутніх захворювань [5]. Серед пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 ця частка досягала 72% [5]. Залишаються неясними причинно-наслідкові зв'язки між діабетом, гіпертензією, ССЗ і віком [6]. Важливо, що пацієнти, в яких розвивається тяжка форма захворювання, є найуразливішими внаслідок наявності коморбідної патології, в т. ч. ССЗ.

Verity та співавт. [6] підрахували, що коефіцієнт летальних випадків у Китаї (скорегований на демографію) становив 1,38%, однак оцінка летальності значно залежить від стратегії тестування нетяжких випадків, адже багато з них залишаються неперевіреними. Випадки летальності є найвищими в старших вікових групах: їхній коефіцієнт дорівнював 0,32 у хворих віком <60 років порівняно з 6,4% у пацієнтів віком >60 років [6]. В Італії летальність становила від 0% у хворих віком <30 років до 3,5% у пацієнтів віком 60-69 років і 20% в інфікованих віком >80 років [7]. Це підкреслює той факт, що вік є важливим фактором ризику тяжкого перебігу інфекції COVID-19. Супутні ССЗ також пов'язані з вищим ризиком тяжкого перебігу COVID-19. У ретроспективному когортному дослідженні 72 314 випадків (Китай) [8] у пацієнтів із супутніми ССЗ ризик летального випадку в 5 разів більший (10,5%), проте без поправки на вік. Багатонаціональний когортний аналіз дасть можливість кращого розуміння поширеності та ризику виникнення супутніх ССЗ при інфікуванні COVID-19. Існує декілька потенційних механізмів, які пояснюють те, чому перебіг захворювання є тяжким у пацієнтів з основними факторами ризику ССЗ і власне ССЗ [9].

Серцево-судинні прояви та клінічний перебіг інфекції COVID-19

Основні положення:

- тяжкий перебіг інфекції COVID-19, асоційованої з ушкодженням міокарда та серцевою аритмією;
- рекомендується моніторинг кардіотоксичності противірусних засобів.

Попередні спалахи коронавірусів, як-от тяжкий гострий респіраторний синдром (SARS) і близькосхідний респіраторний синдром (MERS), були пов'язані з достовірним обтяженням серцево-судинною коморбідністю й ускладненнями [9, 10]. Поширеними серцевими ускладненнями при SARS були гіпотензія, міокардит, аритмія та раптова серцева смерть [11, 12]. Діагностичні обстеження під час інфекції на SARS показали електрокардіографічні зміни, субклінічну діастолічну дисфункцію лівого шлуночка (ЛШ) і підвищення рівня тропоніну. MERS асоціювався з міокардитом і серцевою недостатністю (СН) [11].

Імовірно, COVID-19 чинить вплив спільно із серцевими проявами захворювання. При аутопсії пацієнтів з інфекцією COVID-19 виявлено інтерстиційну інфільтрацію міокарда мононуклеарними клітинами запалення [13]. Інфікування COVID-19 асоційовані з підвищенням рівня серцевих біомаркерів унаслідок ушкодження міокарда [13-15]; ушкодження міокарда та підвищений рівень біомаркерів, своєю чергою, пов'язані з міокардитом та ішемією, спричиненою інфекцією [16]. У дослідженні Shi та співавт. [15] за участю 416 пацієнтів, серед яких зафіксовано 57 летальних випадків, ушкодження міокарда було спільною ознакою для них (19,7%). У 10,6% померлих спостерігали ішемічну хворобу серця (ІХС), у 4,1% – СН, у 5,3% – цереброваскулярні захворювання [15]. У застосованих статистичних моделях із багатьма незалежними змінними показник ушкодження міокарда виявився достовірним і незалежно асоційованим зі смертністю (ризик смертності: 4,26) [15]. У дослідженні Guo та співавт. [14] підвищений рівень тропоніну Т (унаслідок ушкодження міокарда) був пов'язаний із достовірно більшою смертністю. Такі показники спостерігалися в пацієнтів здебільшого чоловічої статі, старшого віку та з більшою кількістю супутніх захворювань, як-от гіпертензія, ІХС [14]. Тяжкі форми COVID-19 також потенційно можуть бути пов'язані з серцевою аритмією (хоча би частково) через асоційований з інфекцією міокардит [5].

Нарівні з гострими ускладненнями інфекція COVID-19 також може бути пов'язана з підвищеним довгостроковим серцево-судинним ризиком. Відомо, що в пацієнтів із пневмонією можуть тривалий період зберігатися гіперкоагуляція й активне системне запалення [2, 9]. Крім того, наступні дослідження епідемії SARS показали, що у хворих з анамнезом коронавірусної інфекції часто спостерігалися гіперліпідемія, порушення діяльності серцево-судинної системи чи порушення метаболізму глюкози [9-11]. Однак у разі SARS призначалася пульс-терапія метилпреднізолоном, що може бути поясненням тривалого порушення метаболізму ліпідів, а не наслідком самої інфекції [13]. Наразі невідомі віддалені наслідки інфекції COVID-19, однак вищезгадані зміни, що спостерігаються при SARS-коронавірусній інфекції, виправдовують необхідність спостереження за пацієнтами з інфекцією COVID-19.

Патофізіологія: механізм захворювання у зв'язку із серцево-судинною системою

Основні положення:

- патофізіологія коронавірусної інфекції включає зв'язування SARS-CoV-2 з рецептором ангіотензинперетворювального ферменту-2 (АПФ-2) для безпосереднього входження в клітини;

- АПФ, який виявляється в легенях, серці та судинах, є ключовим представником ренін-ангіотензинової системи (РАС), важливої в патофізіології ССЗ;
- ССЗ, асоційовані з COVID-19, пов'язані з порушеннями регуляції системи РАС/АПФ унаслідок інфекції SARS-CoV-2 та супутніх захворювань, як-от артеріальна гіпертензія;
- ССЗ можуть бути як первинним явищем при інфекції COVID-19, так і вторинним щодо гострого ураження легень, яке зумовлює збільшення серцевого навантаження, що є потенційно небезпечним для пацієнтів із попередньо наявною СН;
- синдром вивільнення цитокінів, який виникає внаслідок дисбалансу активації Т-клітин із дисрегульованим вивільненням інтерлейкіну (ІЛ)-6, ІЛ-17 та інших цитокінів, може сприяти ССЗ при COVID-19. Тестується таргетне лікування, спрямоване на ІЛ-6;
- активація імунної системи разом зі змінами імуні-метаболізму може спричинити нестабільність атеросклеротичної бляшки, що спричинить розвиток гострих коронарних явищ.

COVID-19 зумовлений новим бетакоронавірусом, який ВООЗ офіційно було названо SARS-CoV-2. Коронавіруси – це оболонкові одноланцюгові РНК-віруси з поверхневими виростами, котрі відповідають поверхневим шиповим білкам [17]. Природним резервуаром SARS-CoV-2 є хризантемний кажан [18], але проміжний хазяїн залишається незрозумілим. SARS-CoV-2 є високовірulentним вірусом; його пропускну здатність передачі вища, ніж у попереднього вірусу SARS (спалах у 2003 р.), із високою розповсюдженістю в інфікованих особах (до мільярда РНК-копій/мл мокротиння) та тривалою стабільністю на забруднених поверхнях [19]. SARS-CoV-2 стійкіший на поверхні пластику та нержавійної сталі, ніж на міді та картоні; життєздатний вірус був виявлений протягом 72 год після нанесення на ці поверхні [19]. Хоча інвазійна здатність SARS-CoV-2 більша, ніж у вірусів грипу чи коронавірусу SARS, для точної оцінки потрібно мати більше даних [20]. Інфікування відбувається здебільшого краплинним шляхом, а також через прямий і непрямий контакт (збудники вірусу можуть перебувати в повітрі). Інкубаційний період становить 2-14 днів (переважно 3-7 днів) [21]. Передається під час латентного періоду. SARS-CoV-2 можна виявити за 1-2 дні до початку проявів симптомів із боку верхніх дихальних шляхів. З'ясовано, що легкі випадки мають раннє очищення від вірусу; 90% пацієнтів неодноразово при тестуванні виявляли негативні реакції методом полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією (ЗТ-ПЛР-тест) до 10 днів після початку захворювання. Усі тяжкі випадки супроводжувалися позитивними тестами на 10-й день від початку захворювання чи після нього [22]. Середня тривалість виділення вірусу в пацієнтів, які вижили, становила 20 днів (міжквартильний розмах: 17-24 дні) [23]. Найдовша тривалість виділення вірусу – 37 днів [23].

SARS-CoV-2 потрапляє до клітини-мішені за допомогою приєднання до рецептора АПФ [24, 25]. АПФ є багатфункціональним білком; його основна фізіологічна роль – ферментативна конверсія ангіотензину I в ангіотензин II¹⁻⁹, які є захисними серцево-судинними пептидами [26]. Проте в контексті COVID-19 АПФ також залучений у SARS-інфекції через функцію як рецептора коронавірусу [27]. Зв'язування шипового білка SARS-CoV-2 з АПФ полегшує потрапляння вірусу до клітин альвеолярного епітелію легень, де він добре виявляється, через процеси, пов'язані з трансмембранним білком серином-2

Продовження на стор. 12.

Настанови Європейського товариства кардіологів щодо діагностики та ведення кардіоваскулярних захворювань під час пандемії COVID-19: епідеміологія, патофізіологія, артеріальна гіпертензія

Продовження. Початок на стор. 11.

(TMPRSS2), що асоціюється з клітинною поверхнею [28]. У межах цитоплазми клітини-мішені РНК вірусного геному вивільняється та реплікується, що призводить до утворення нової вірусної РНК, яка переробляється у віріонівмісній везикулі, що зливаються з клітинною мембраною для вивільнення вірусу. SARS-CoV-2 поширюється переважно респіраторним шляхом за допомогою крапель, секретів з органів дихання та прямим контактом. Порушення роботи РАС/АПФ зумовлене інфекцією SARS-CoV-2, котра відіграє патогенну роль у тяжкому ураженні легень і дихальній недостатності при COVID-19 [29]. Окрім легень, АПФ поширений у міокарді, судинах і шлунково-кишковому тракті [30, 31].

COVID-19 – це передусім респіраторне захворювання, але в багатьох пацієнтів також спостерігаються ССЗ, у т. ч. гіпертензія, гостре ушкодження міокарда та міокардит [10, 32]. ССЗ можуть бути вторинними щодо захворювань легень, оскільки саме гостре ураження легень спричиняє збільшення навантаження на серце та може бути критичним, особливо в пацієнтів із раніше наявною СН. ССЗ водночас можуть бути первинним явищем, зважаючи на важливу патофізіологічну роль РАС/АПФ у серцево-судинній системі та той факт, що АПФ виявляється в серці людини, клітинах судин і перичитах [33].

Взаємозв'язок між гіпертензією, ангіотензинперетворювальним ферментом-2 та COVID-19

Наявність в анамнезі артеріальної гіпертензії в пацієнтів із COVID-19 асоціювалася з тяжким перебігом інфекції на відміну від тих хворих, у яких гіпертензія була відсутня [23, 24]. Також це може бути справедливим у разі гострого респіраторного дистрес-синдрому та смерті. Ці попередньо проведені дослідження не є стандартизованими щодо віку пацієнтів; його вплив ще потрібно дослідити. Механізми, що є джерелом потенційних зв'язків між гіпертензією та COVID-19, невідомі. Зважаючи на важливу роль РАС/АПФ у патофізіології гіпертензії, порушення регуляції системи може мати важливе значення. Було зроблено припущення, що лікування гіпертензії інгібіторами РАС може мати вплив на зв'язування SARS-CoV-2 з АПФ, спричиняючи захворювання [35]. Такі висновки ґрунтуються на деяких результатах експериментальних досліджень, де показано, що інгібітори РАС зумовлюють компенсаторне підвищення рівня тканинного АПФ [36] і що інгібітори АПФ (ІАПФ) можуть чинити негативний вплив на пацієнтів, які піддаються впливу SARS-CoV-2 [37]. Однак важливо підкреслити: немає чітких доказів того, що використання ІАПФ або блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА) спричиняє підвищення регуляції АПФ у тканинах людини. Отримані результати дослідження зразків крові свідчать про відсутність зв'язку між циркулюючими рівнями АПФ і використанням антагоністів РАС [38]. Також в експериментальних моделях показано, що БРА можуть мати потенційно захисний вплив [39, 40]. Дотепер не існує клінічних доказів, які підтверджували би несприятливий або сприятливий вплив інгібіторів РАС щодо пацієнтів із COVID-19; відповідно до рекомендацій головних товариств із кардіології пацієнти, котрі приймають ІАПФ або БРА, не повинні припиняти лікування [38, 41].

Гіпертензія

Основні положення:

- зв'язок між гіпертензією та ризиком тяжких ускладнень або смерті від інфекції COVID-19 може бути недостовірним через відсутність корегування показників з огляду на вік. На сьогодні відсутні докази, котрі свідчать про те, що гіпертензія безпосередньо є незалежним фактором ризику тяжких ускладнень або смерті від інфекції COVID-19;

- незважаючи на велику кількість припущень, наразі відсутні докази, котрі свідчили би про те, що попереднє лікування ІАПФ або БРА збільшує ризик інфікування SARS-CoV-2 чи ризик розвитку тяжких ускладнень COVID-19;
- лікування гіпертензії має відповідати наявним рекомендаціям з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (ESH). Відсутня необхідність змін до цих рекомендацій щодо лікування гіпертензії під час пандемії COVID-19;
- самоізолюваним пацієнтам із лікованою гіпертензією не потрібно відвідувати лікарню для звичайних планових оглядів під час пандемії. За потреби хворі можуть періодично використовувати домашній моніторинг артеріального тиску (АТ) за допомогою відеоконференції чи консультації з лікарем телефоном;
- у пацієнтів із гіпертензією може бути підвищений ризик виникнення серцевих аритмій унаслідок хвороб серця чи може спостерігатися висока частота наявності гіпокаліємії в пацієнтів із тяжким перебігом інфекції COVID-19;
- можливо, антигіпертензивну терапію доведеться тимчасово відмінити стосовно пацієнтів, які різко захворіли та перебувають у лікарні, в яких відзначено вторинний розвиток гіпотензії чи гостре ушкодження нирок унаслідок тяжкого перебігу інфекції COVID-19;
- серед пацієнтів, які раніше отримували лікування щодо гіпертензії та котрі потребують інвазивної штучної вентиляції легень, парентеральне введення антигіпертензивних лікарських засобів показане лише тим, у кого розвивається стійка тяжка гіпертензія.

Гіпертензія та COVID-19

У первинних повідомленнях із Китаю зазначалося, що гіпертензія є одним із найпоширеніших супутніх захворювань (20-30% випадків), пов'язаних із потребою в штучній вентиляції легень унаслідок тяжких респіраторних ускладнень інфекції COVID-19 [5, 46, 61, 82, 161].

У цих звітах не враховано поправки на вік пацієнтів, що важливо, оскільки гіпертензія дуже часто трапляється в людей похилого віку (≈50% осіб віком >60 років є гіпертоніками). Похилий вік є найважливішим фактором ризику тяжких ускладнень і смерті внаслідок COVID-19, тому висока частота гіпертензії очікується саме в пацієнтів похилого віку з тяжкою формою COVID-19. Дійсно, вищої, ніж повідомлялося, частоти наявності гіпертензії можна було б очікувати в пацієнтів старших вікових груп, інфікованих COVID-19.

Антигіпертензивне лікування інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту чи блокаторами рецепторів ангіотензину

Блокада РАС за допомогою ІАПФ або БРА є основою антигіпертензивної терапії в чинних рекомендаціях Європейського товариства кардіологів і Європейського товариства гіпертензії (ESC/ESH, 2018) із лікування артеріальної гіпертензії [162]. Рекомендовано лікування гіпертензії для більшості пацієнтів комбінаціями ІАПФ або БРА з блокаторами кальцієвих каналів або тіазидними/тіазидоподібними сечогінними засобами [162].

Існує занепокоєння стосовно того, що лікування ІАПФ або БРА може збільшити ризик інфікування чи спричинити тяжкі наслідки при зараженні COVID-19 [10, 34, 163]. Причиною такої думки є гіпотеза, котра ґрунтується на спостереженні, що COVID-19 проникає до клітини, зв'язуючись із ферментом АПФ, який широко розповсюджений та експресується на поверхні альвеолоцитів у легенях [28, 30, 164]. У деяких дослідженнях на тваринах ІАПФ або БРА показали підвищення рівня АПФ (переважно в тканинах серця) [36, 165, 166].

Не проведено досліджень, які демонстрували б, що лікарські засоби, котрі блокують РАС, підвищують рівень АПФ у тканинах людини; також немає досліджень на тваринах або людях, які довели б, що ці лікарські засоби

збільшують рівень АПФ у легенях або що рівень експресії АПФ у легенях є визначальним чинником у швидкості передачі інфекції COVID-19.

Окрім того, не існує досліджень за участю пацієнтів, які демонстрували би незалежний зв'язок між використанням блокаторів РАС і розвитком тяжких ускладнень інфекції COVID-19 після поправки на вік та інші супутні захворювання.

Результати досліджень на тваринах із вірусом грипу чи коронавірусами дають можливість вважати, що АПФ є важливим чинником захисту легень від їх тяжкого ушкодження й що лікарські засоби, котрі блокують РАС, також захищають від тяжкого ушкодження легень унаслідок дії цих вірусів [167-169]. Заплановано та вже розпочато клінічні дослідження лікарських засобів (інгібіторів РАС і рекомбінантного АПФ) для запобігання респіраторній декомпенсації в пацієнтів, інфікованих COVID-19 [170, 171].

Наразі відсутні докази, які припускали б, що ІАПФ або БРА слід відмінити через наявність COVID-19. Лікування діагностованої гіпертензії необхідно продовжувати, дотримуючись чинних рекомендацій ESC/ESH [172].

Дистанційне управління гіпертензією в ізолюваного вдома пацієнта

Більшість пацієнтів із гіпертензією потребують нечастого відвідування клініки; багато хворих із лікованою гіпертензією перебуватимуть у самоізоляції, щоби знизити ризик інфікування COVID-19, і не зможуть узяти участь у звичайному плановому клінічному огляді. За можливості пацієнти повинні контролювати свій рівень АТ, використовуючи перевірений домашній тонометр [162]. За допомогою відеоконференції чи консультації телефоном із пацієнтами (за потреби) можна відтермінувати невідкладний огляд лікаря до можливості звичайного відвідування клініки.

Гіпертензія та госпіталізований пацієнт з інфекцією COVID-19

Більшість госпіталізованих пацієнтів мають тяжкий перебіг інфекції та потребують респіраторної підтримки. Це особи переважно старшого віку із супутніми захворюваннями, як-от гіпертензія, діабет і хронічна хвороба нирок. За тяжкого перебігу захворювання в таких хворих може розвинути поліорганна недостатність.

Пацієнти з гіпертензією можуть мати гіпертрофію ЛШ або хвороби серця, а також перебувати в групі підвищеного ризику розвитку аритмії, особливо в стані гіпоксії [173]. Рівень калію в плазмі крові слід контролювати, оскільки аритмія може бути спричинена нерідким явищем низького рівня калію в плазмі чи гіпокаліємією, що вперше було відзначено при SARS-коронавірусній інфекції [174]. Ранні повідомлення свідчать, що електролітний дисбаланс присутній також у госпіталізованих пацієнтів, інфікованих COVID-19 [175]. Припускають, що втрата калію може посилюватися внаслідок сечогінної терапії.

У пацієнтів із гострим тяжким перебігом хвороби може розвиватися гіпотензія чи гостре ушкодження нирок. У такому випадку існує ймовірність припинення антигіпертензивної терапії. Парентеральні антигіпертензивні лікарські засоби рідко потрібні хворим із гіпертензією, котрі підлягають штучній вентиляції легень і мають стійке та значне підвищення АТ після відміни їх звичайного лікування (наприклад, гіпертензія 2 ступеня, АТ >160/100 мм рт. ст.); мета застосування їх у гострих випадках полягає в підтримці АТ нижче цих рівнів, а не для досягнення оптимального контролю АТ.

Стаття друкується в скороченні.
Список літератури знаходиться в редакції.

ESC Guidance for the diagnosis and management of CV disease during the COVID-19 pandemic. The European Society of Cardiology. 2020.

Переклала з англ. **Марія Ільницька**

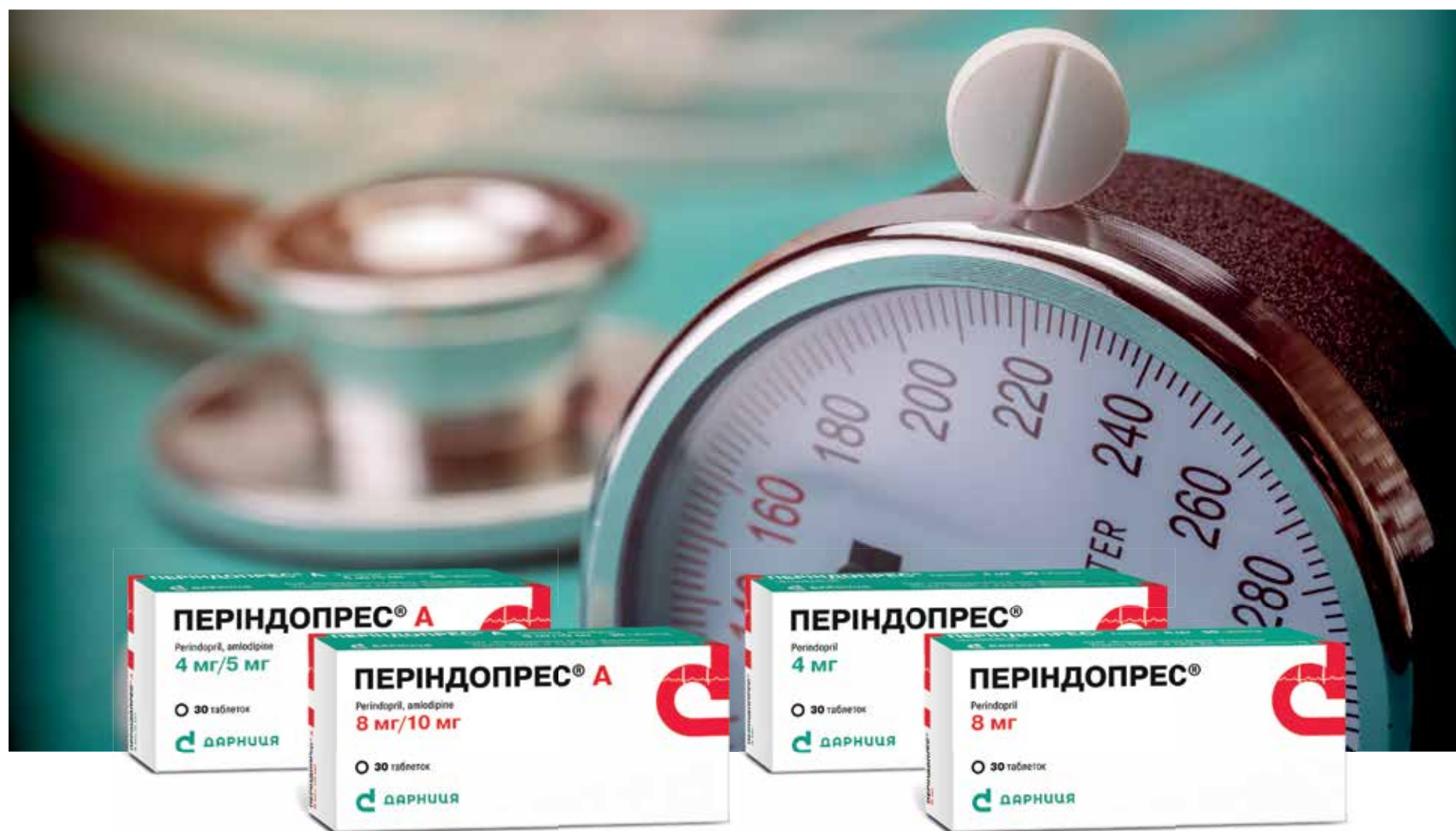
ПЕРІНДОПРЕС®

(PERINDOPRIL)

ПЕРІНДОПРЕС® А

(PERINDOPRIL, AMLODIPINE)

**ПЕРШИЙ* ВІТЧИЗНЯНИЙ ПЕРИНДОПРИЛ ТА КОМБІНАЦІЯ
ПЕРИНДОПРИЛУ З АМЛОДИПІНОМ З ДОВЕДЕНОЮ БІОЕКВІВАЛЕНТНІСТЮ**



ПОЄДНАННЯ КОНТРОЛЮ ТА ЗАХИСТУ В ОДНІЙ ТАБЛЕТЦІ³

♥ 24 години ефективного контролю АТ¹

♥ 24 % зниження ризику інфаркту міокарда²

ПЕРІНДОПРЕС® (PERINDOPRES)®. Р.П. № UA/16982/01/01; № UA/16982/01/02

Склад: діюча речовина: периндоприл; 1 таблетка містить 4 мг або 8 мг периндоприлу трет-бутиламін, що відповідає 3,338 мг або 6,676 мг периндоприлу. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), монокомпонентні. Периндоприл. Код АТХ C09A A04. **Показання.** Артеріальна гіпертензія; серцева недостатність; запобігання виникненню повторного інсульту у пацієнтів із цереброваскулярними захворюваннями; запобігання серцево-судинним ускладненням у пацієнтів з документально підтвердженою стабільною ішемічною хворобою серця. Довготривале лікування зменшує ризик виникнення інфаркту міокарда та серцевої недостатності (за результатами дослідження EUROPA). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, або до будь-якого іншого інгібітору АПФ та інші. **Спосіб застосування та дози.** Для перорального застосування. Таблетки Периндопрес® по 4 мг та по 8 мг можна ділити навпіл для досягнення дози 2 мг та 4 мг. Таблетки рекомендовано приймати 1 раз на добу вранці перед їдою. **Побічні реакції.** Профіль безпеки периндоприлу відповідає профілю безпеки інгібіторів АПФ. Найчастішими побічними реакціями є: запаморочення, головний біль, вертиго, кашель та інші. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** Таблетки по 4 мг або по 8 мг. По 10 таблеток у контурній чарунковій упаковці; по 3 контурних чарункових упаковки у паці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

ПЕРІНДОПРЕС® А Р.П. № UA/17768/01/01; № UA/17768/01/02

Склад: **ПЕРІНДОПРЕС® А 4 мг/5 мг діючі речовини:** периндоприлу трет-бутиламін 4 мг (що відповідає 3,338 мг периндоприлу) та амлодипіну бесилату 6,935 мг (що відповідає 5 мг амлодипіну); **ПЕРІНДОПРЕС® А 8 мг/10 мг** 1 таблетка містить: периндоприлу трет-бутиламін 8 мг (що відповідає 6,676 мг периндоприлу) та амлодипіну бесилату 13,87 мг (що відповідає 10 мг амлодипіну). **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Інгібітори АПФ, комбінації. Інгібітори АПФ та блокатори кальцевих каналів. Периндоприл та амлодипін. Код АТХ C09B B04. **Показання.** Артеріальна гіпертензія та/або ішемічна хвороба серця (якщо необхідне лікування периндоприлом та амлодипіном). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до периндоприлу (або до будь-яких інших інгібіторів АПФ), до амлодипіну (або до похідних дигідропіридину) або до будь-якої допоміжної речовини та інші. **Спосіб застосування та дози.** Дорослим слід призначати 1 таблетку на день одноразово, бажано вранці перед їжею. Таблетка не підлягає поділу. **Діти.** ПЕРІНДОПРЕС® А не рекомендується призначати дітям через відсутність досліджень з участю цієї групи пацієнтів. **Побічні реакції.** При застосуванні периндоприлу або амлодипіну спостерігалися наступні побічні реакції: розлади з боку нервової системи — сонливість (особливо на початку лікування), запаморочення (особливо на початку лікування) та інші. **Термін придатності.** 1,5 року. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 10 таблеток у контурній чарунковій упаковці; по 3 контурні чарункові упаковки в паці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Повна інформація про лікарські засоби міститься в інструкції для медичного застосування. Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

* Станом на дату реєстрації. Стосується препарату Периндопрес®. Р.П. №UA/16982/01/01, № UA/16982/01/02 від 22.10.2018 р.

1. Інструкції для медичного застосування лікарських засобів Периндопрес® та Периндопрес® А. 2. The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (EUROPA study). Lancet 2003; 362: 782–88. 3. Остроумова О.Д. Антигіпертензивна терапія во вторичній профілактике інсульту. «ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ. Неврология и Психиатрия» №4 (45) | 2013.

**ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ В СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАННЯХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ,
А ТАКОЖ РОЗПОВСЮДЖУЄТЬСЯ ВИКЛЮЧНО НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗІУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ**

Комбінована антигіпертензивна терапія: підходи до вибору

Продовження. Початок у № 7.

Комбінації ІАПФ із БКК

Комбінації ІАПФ із БКК увійшли в медичну практику близько 20 років тому, проте вже знайшли чимало прихильників і мають доказову базу. Поєднання ІАПФ із БКК не лише ефективно знижує АТ, але й проявляє плейотропність: антиішемічний і антиатерогенний впливи, рено- та вазопротекцію.

Поєднання ІАПФ із БКК має низку переваг [4]:

- ✓ вираженіший антигіпертензивний ефект унаслідок поєднаної дії;
- ✓ зменшення проявів побічної дії БКК (тахікардії) через пригнічення активності симпатичної нервової системи під впливом ІАПФ і периферичних набряків, зумовлених дилатацією артерій і підвищенням градієнта тиску на мембранах капілярів під впливом БКК, що компенсується венодилатаційним ефектом ІАПФ;
- ✓ зменшення випадків смерті та серцево-судинних ускладнень (інфаркт міокарда (ІМ), інсульт) у пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком;
- ✓ спрощення режиму прийому та підвищення прихильності до тривалого лікування.

У таких фіксованих комбінаціях ІАПФ (еналаприл, лізиноприл, периндоприл або трандолаприл) комбінуються з лерканідипіном, нітрендипіном, амлодипіном або верапамілом (табл. 4). Потрібно враховувати, що під час застосування фіксованої комбінації еналаприлу з лерканідипіном пацієнту слід з обережністю керувати транспортом або іншими точними механізмами через сповільнення реакцій, особливо на початку лікування.

Результати досліджень показали, що серед хворих на есенціальну АГ із діастолічним АТ 95-104 мм рт. ст. при монотерапії амлодипіном або лізиноприлом цільового АТ досягли 71 або 72%, тоді як при лікуванні комбінацією лізиноприлу з амлодипіном – 100% [11]. Дані дослідження SELECT (The Systolic Evaluation of Lotrel Efficacy and Comparative Therapies) свідчать, що у хворих із тяжкою АГ 8-тижнева терапія комбінацією бенaze-прилу з амлодипіном ефективніше знижувала систолічний і пульсовий АТ, ніж обидва варіанти монотерапії, а також збільшила частку пацієнтів, які досягли контролю АТ. Окрім того, в цій групі рідше виникав периферичний набряк, ніж у пацієнтів, які приймали амлодипін [12]. Учасників дослідження ANDI (The Amlodipine in Diabetes) із АГ та ЦД лікували квінаприлом або комбінацією квінаприлу з амлодипіном, яка сприяла ефективнішому зниженню АТ порівняно з монотерапією, хоча відсоток пацієнтів, які досягли цільових рівнів АТ, істотно не відрізнявся; обидві схеми добре переносилися; побічні ефекти зафіксовано менш ніж у 3% пацієнтів обох груп [13].

При порівнянні ефектів 6-тижневих курсів монотерапії бенazeприлом, амлодипіном і їх комбінацією в пацієнтів із ЦД 2 типу й АГ було встановлено, що комбінована терапія ефективніше знижувала АТ порівняно з плацебо й обома варіантами монотерапії. Крім того, бенazeприл знижував активність інгібітора активатора плазміногену 1 типу (РАІ-1) у крові, амлодипін підвищував активність t-РА, а комбінована терапія одночасно пригнічувала активність РАІ-1 і підвищувала рівень t-РА [14]. Результати дослідження ACCOMPLISH (The Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) свідчать, що у хворих на АГ із високим ризиком комбінація бенazeприлу з амлодипіном ефективніше знижувала випадки серцево-судинної захворюваності та смерті й істотно сповільнювала прогресування ХХН порівняно з комбінацією бенazeприлу з гідрохлоротіазидом.

Таблиця 4. Фіксовані комбінації ІАПФ із БКК, що були чи є зареєстровані в Україні		
Торгова назва	Склад і дозування, г	Виробник
Енап Л Комбі	Еналаприлу малеат 0,01 (0,02) + лерканідипіну гідрохлорид 0,01	«КРКА, д.д., Ново место», Словенія
Енеас	Еналаприлу малеат 0,01 + нітрендипін 0,02	«Феррер Інтернаціональ, С.А.», Іспанія
Коріпрен 20 мг / 10 мг	Еналаприлу малеат 0,02 + лерканідипіну гідрохлорид 0,01	«Рекордате Індустрія Хіміка е Фармасевтіка С.п.А.», Італія
Леркамен АПФ 10/20	Еналаприлу малеат 0,01 + лерканідипіну гідрохлорид 0,01	«Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед», Індія
Леркамен АПФ 10/10	Еналаприлу малеат 0,01 + лерканідипіну гідрохлорид 0,01	«Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед», Індія
Амліпін-Л	Лізиноприл 0,005 + амлодипін 0,005	«Лабораторія Бейлі-Креат», Франція
Амліпін	Лізиноприл 0,005 + амлодипін 0,005	«Мікро Лабс Лімітед», Індія
Гіпріл-А	Лізиноприл 0,005 + амлодипін 0,005	«Мікро Лабс Лімітед», Індія
Екватор	Лізиноприл 0,02 + амлодипін 0,01	ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина
	Лізиноприл 0,01 + амлодипін 0,005	
	Лізиноприл 0,02 + амлодипін 0,005	
Комбіприл-КВ	Лізиноприл 0,01 + амлодипін 0,005	«Київський вітамінний завод», Україна
Периндо-прил 8 / амло-дипін 10 КРКА	Периндоприл 0,0067 (° 0,008) + амлодипін 0,01	«КРКА, д.д., Ново место», Словенія
Периндо-прил 8 / амло-дипін 5 КРКА	Периндоприл 0,0067 (° 0,008) + амлодипін 0,005	
Амлесса	Периндоприл 0,0033 (° 0,004) + амлодипін 0,01	
	Периндоприл 0,0067 (° 0,008) + амлодипін 0,005	
	Периндоприл 0,0033 (° 0,004) + амлодипін 0,005	
	Периндоприл 0,0067 (° 0,008) + амлодипін 0,01	
Бі-престаріум 5/5	Периндоприл 0,0034 (° 0,005) + амлодипін 0,005	«Лабораторії Серв'є Індустрі», Франція
Бі-престаріум 5/10	Периндоприл 0,0034 (° 0,005) + амлодипін 0,01	
Бі-престаріум 10/5	Периндоприл 0,0068 (° 0,01) + амлодипін 0,005	
Бі-престаріум 10/10	Периндоприл 0,0068 (° 0,01) + амлодипін 0,01	
Тарка	Трандолаприл 0,002 + верапамілу гідрохлорид 0,18	«Аббв'є Дойчланд ГмбХ і Ко. КГ», Німеччина
	Трандолаприл 0,004 + верапамілу гідрохлорид 0,24	

Примітки: ¹ периндоприлу тертбутиламін; ² периндоприлу аргінін.

Таблиця 5. Трикомпонентні фіксовані комбінації ІАПФ		
Торгова назва	Склад і дозування, г	Виробник
ІАПФ + БКК + діуретик		
Трип-ліксам	Периндоприл 0,0068 (° 0,01) + АМЛ 0,01 + ІНД 0,0025	«Серв'є Індустрі», Франція
	Периндоприл 0,0034 (° 0,005) + АМЛ 0,005 + ІНД 0,00125	
	Периндоприл 0,0068 (° 0,01) + АМЛ 0,005 + ІНД 0,0025	
	Периндоприл 0,0034 (° 0,005) + АМЛ 0,01 + ІНД 0,00125	
Ко-Амлесса	Периндоприл 0,0067 (° 0,008) + АМД 0,01 + ІНД 0,0025	«КРКА, д.д., Ново место», Словенія
	Периндоприл 0,0033 (° 0,004) + АМД 0,01 + ІНД 0,00125	
	Периндоприл 0,0067 (° 0,008) + АМД 0,005 + ІНД 0,0025	
	Периндоприл 0,0033 (° 0,004) + АМД 0,005 + ІНД 0,00125	

Примітки: АМЛ – амлодипін; ІНД – індапамід; ¹ периндоприлу аргінін; ² периндоприлу тертбутиламін.



О.М. Радченко



О.Я. Корольок

Автори повідомляють про побічні ефекти (зокрема, в пацієнтів із ХХН) – периферичний набряк (33,7% – ІАПФ + БКК; 16,0% – ІАПФ + діуретик); у пацієнтів без ХХН – запаморочення, гіпокаліємія та гіпотензія (частіше при застосуванні ІАПФ + діуретика); ангіоневротичний набряк (частіше при застосуванні ІАПФ + БКК) [15]. Субаналіз результатів цього дослідження у хворих на ЦД виявив, що за 30 міс застосування комбінації ІАПФ із БКК знижувала ризик гострих коронарних подій, реваскуляризації та первинної комбінованої кінцевої точки (випадки серцево-судинної смерті, ІМ, інсульт, госпіталізація, зупинка серця, коронарна реваскуляризація) [16]. У дослідженні GUARD (Gauging Albuminuria Reduction with Lotrel in Diabetic Patients with Hypertension) порівнювали вплив 1-річної терапії комбінаціями бенazeприлу з амлодипіном або гідрохлоротіазидом у хворих на ЦД 2 типу з АГ й альбумінурією та показали, що обидві схеми значно знижували рівень АТ і співвідношення альбумін/креатинін сечі; проте в комплексі з діуретиком бенazeприл ефективніше зменшував альбумінурію, тоді як у поєднанні з БКК – АТ, особливо діастолічний [17].

Результати дослідження ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) свідчать, що лікування комбінацією периндоприлу з амлодипіном істотно знижувало ризик загальної смерті (11%), нефатального ІМ (13%), інсульту (23%), частоту серцево-судинної смерті (24%) та ЦД (30%) порівняно з комбінацією атенололу з бендрофлуметіазидом, причому серед учасників було багато осіб похилого віку з надлишковою масою тіла, порушеннями вуглеводного та ліпідного обміну, ЦД 2 типу й оклюзивними ураженнями периферичних артерій [18]. Ефективність комбінації периндоприлу з амлодипіном засвідчена також дослідженням EUROPA (European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease): за 4,2 року спостереження в групі комбінованої терапії знизився ризик загальної та серцево-судинної смертності, гострого ІМ, госпіталізації з приводу серцевої недостатності [19].

Дані дослідження DAVIT (The Danish Verapamil Infarction Trial) доводять, що лікування пацієнтів із післяінфарктним кардіосклерозом і застійною серцевою недостатністю комбінацією трандолаприлу з верапамілом значно зменшувало частоту виникнення серцево-судинних подій порівняно з монотерапією трандолаприлом (14 проти 35%; p=0,01), а у хворих на стенокардію із систолічною дисфункцією суттєво покращувало толерантність до фізичного навантаження та фракцію викиду ЛШ [20]. Окрім того, у хворих на ЦД 2 типу комбінація трандолаприлу з верапамілом ефективніше знижувала протеїнурію та глікемію й менше впливала на кліренс креатиніну, ніж монотерапія ІАПФ [21].

При порівнянні 4-річних курсів монотерапії амлодипіном або фозиноприлом із комбінацією фозиноприлу з амлодипіном у хворих на есенціальну АГ із ЦД 2 типу та мікроальбумінурією встановлено, що фіксована комбінація ефективніше знижувала АТ, альбумінурію та ризик серцево-судинних ускладнень порівняно з обома варіантами монотерапії [22].

Трикомпонентні комбінації ІАПФ із БКК і діуретиком

Кількість фіксованих комбінованих препаратів в арсеналі лікування АГ постійно збільшується. Вченими

Таблиця 6. Фіксовані комбінації БРА з діуретиком на ринку України		
Торгова назва	Склад і дозування, г	Виробник, країна
Вальсакор Н 80	Валсартан 0,08 + гідрохлоротіазид 0,0125	«КРКА, д.д., Ново место», Словенія
Вальсакор Н 160	Валсартан 0,16 + гідрохлоротіазид 0,0125	
Вальсакор Н 320	Валсартан 0,32 + гідрохлоротіазид 0,0125	
Вальсакор HD 160	Валсартан 0,16 + гідрохлоротіазид 0,025	
Вальсакор HD 320	Валсартан 0,32 + гідрохлоротіазид 0,025	
Діокор 80	Валсартан 0,08 + гідрохлоротіазид 0,0125	Асіно, Швейцарія; фармацевтична компанія «Фарма Старт», Україна
Діокор 160	Валсартан 0,16 + гідрохлоротіазид 0,0125	
Но-Діован	Валсартан 0,16 + гідрохлоротіазид 0,0125	«Новартис Фарма Штейн АГ», Швейцарія; «Новартис Фарма С.п.А.», Італія
	Валсартан 0,16 + гідрохлоротіазид 0,025	
	Валсартан 0,08 + гідрохлоротіазид 0,0125	
	Валсартан 0,32 + гідрохлоротіазид 0,0125	
	Валсартан 0,32 + гідрохлоротіазид 0,025	
Тіара Дуо	Валсартан 0,08 + гідрохлоротіазид 0,0125	Фармацевтична компанія «Дарниця», Україна
	Валсартан 0,16 + гідрохлоротіазид 0,0125	
	Валсартан 0,16 + гідрохлоротіазид 0,025	
Атаканд Плюс	Кандесартану циклосетил 0,016 + гідрохлоротіазид 0,0125	«АстраЗенека АБ», Швеція; «АстраЗенека ГмбХ», Німеччина
Кандекор Н 8	Кандесартану циклосетил 0,008 + гідрохлоротіазид 0,0125	«КРКА, д.д., Ново место», Словенія
Кандекор Н 16	Кандесартану циклосетил 0,016 + гідрохлоротіазид 0,0125	
Кандекор Н 32	Кандесартану циклосетил 0,032 + гідрохлоротіазид 0,0125	
Кандекор HD 32	Кандесартану циклосетил 0,032 + гідрохлоротіазид 0,025	
Кантаб Плюс	Кандесартану циклосетил 0,016 + гідрохлоротіазид 0,0125	«Нобел Ілач Санаї Ве Тіджарет А.Ш.», Туреччина
	Кандесартану циклосетил 0,032 + гідрохлоротіазид 0,0125	
Касарк Н	Кандесартану циклосетил 0,016 + гідрохлоротіазид 0,0125	«Евертоджен Лайф Саєнсиз Лімітед», Індія
Касарк HD	Кандесартану циклосетил 0,032 + гідрохлоротіазид 0,025	
Лоріста Н	Лозартан калію 0,05 + гідрохлоротіазид 0,0125	«КРКА, д.д., Ново место», Словенія
Лоріста Н 100	Лозартан калію 0,1 + гідрохлоротіазид 0,0125	
Лоріста HD	Лозартан калію 0,1 + гідрохлоротіазид 0,025	
Лозартан Плюс-Тева	Лозартан калію 0,05 + гідрохлоротіазид 0,0125	АТ «Фармацевтичний завод ТЕВА», Угорщина
	Лозартан калію 0,1 + гідрохлоротіазид 0,025	
Ангізар Плюс	Лозартан калію 0,05 + гідрохлоротіазид 0,0125	«Мікро Лабс Лімітед», Індія
Вазотенз Н	Лозартан калію 0,05 + гідрохлоротіазид 0,0125	«Актавіс АТ», Ісландія
	Лозартан калію 0,01 + гідрохлоротіазид 0,025	
Но-Сентор	Лозартан калію 0,05 + гідрохлоротіазид 0,0125	БАТ «Геден Ріхтер», Угорщина; ТОВ «Геден Ріхтер Польща», Польща
	Лозартан калію 0,01 + гідрохлоротіазид 0,025	
	Лозартан калію 0,01 + гідрохлоротіазид 0,0125	
Лозап Плюс	Лозартан калію 0,05 + гідрохлоротіазид 0,0125	ТОВ «Зентіва», Чеська Республіка
Лозап 100 Плюс	Лозартан калію 0,1 + гідрохлоротіазид 0,025	«Санofi-Авентіс Сп. з о.о.», Польща
Пресартан Н-50	Лозартан калію 0,05 + гідрохлоротіазид 0,0125	«Іпка Лабораторіс Лімітед», Індія
Сартонад-Н	Лозартан калію 0,05 + гідрохлоротіазид 0,0125	«Джубілант Дженерікс Лімітед», Індія
	Лозартан калію 0,01 + гідрохлоротіазид 0,025	
Олембік-Н 20	Олмесартану медоксоміл 0,02 + гідрохлоротіазид 0,0125	«Алембік Фармас'ютікелс Лімітед», Індія
Олембік-Н 40	Олмесартану медоксоміл 0,04 + гідрохлоротіазид 0,0125	
Кардосал Плюс 20/12,5	Олмесартану медоксоміл 0,02 + гідрохлоротіазид 0,0125	«Берлін-Хемі АГ», Німеччина; «Менаріні-Фон Хейден ГмбХ», Німеччина
Кардосал Плюс 20/25	Олмесартану медоксоміл 0,02 + гідрохлоротіазид 0,025	
Олімистра Н 20	Олмесартану медоксоміл 0,02 + гідрохлоротіазид 0,0125	«КРКА, д.д., Ново место», Словенія; «ТАД Фарма ГмбХ», Німеччина
Олімистра Н 40	Олмесартану медоксоміл 0,04 + гідрохлоротіазид 0,0125	
Олімистра HD 20	Олмесартану медоксоміл 0,02 + гідрохлоротіазид 0,025	
Олімистра HD 40	Олмесартану медоксоміл 0,04 + гідрохлоротіазид 0,025	
Олметек Плюс	Олмесартану медоксоміл 0,02 + гідрохлоротіазид 0,0125	«Даічі Санкіо Юроуп ГмбХ», Німеччина
	Олмесартану медоксоміл 0,02 + гідрохлоротіазид 0,025	
	Олмесартану медоксоміл 0,04 + гідрохлоротіазид 0,0125	
	Олмесартану медоксоміл 0,04 + гідрохлоротіазид 0,025	
Телміста Н 40	Телмісартан 0,04 + гідрохлоротіазид 0,0125	«КРКА, д.д., Ново место», Словенія
Телміста Н 80	Телмісартан 0,08 + гідрохлоротіазид 0,0125	
Телміста HD 80	Телмісартан 0,08 + гідрохлоротіазид 0,025	
Телсартан Н	Телмісартан 0,04 + гідрохлоротіазид 0,0125	«Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд», Індія
	Телмісартан 0,08 + гідрохлоротіазид 0,0125	

запропоновані вже трикомпонентні фіксовані комбінації для покращення комплаєнсу, зокрема ІАПФ із БКК і діуретиком (табл. 5), а також комбінації ІАПФ із ББ, статинам, метаболічним засобом, ацетилсаліциловою кислотою (АСК).

 Комбінації БРА з діуретиком

БРА увійшли до клінічної практики 1994 року із застосування лозартану, але вже мають доведену аналогію за ефективністю й основними впливами з ІАПФ, а за деякими ефектами навіть перевершують їх (щодо захисту від інсультів, за силою нефропротекції та профілем безпеки). Ці препарати є першими засобами лікування АГ в осіб негроїдної раси. Фіксовані комбінації БРА з діуретиком (табл. 6) мають такі самі переваги й особливості дії, як і комбінації ІАПФ із діуретиком, однак включають особливості та переваги класу БРА (не спричиняють кашель, не впливають на частоту пульсу). До фіксованих комбінацій належать валсартан, кандесартан, лозартан, олмесартан або телмісартан, які

поєднуються з гідрохлоротіазидом. Випуск доступних за ціною вітчизняних фіксованих комбінацій БРА з діуретиком (Комбісарт Н, Діокор, Тіара Дуо) дасть змогу збільшити невиправдано низьку частоту застосування цих засобів в українських реаліях.

Перший препарат із групи БРА – лозартан – зв’язується з рецепторами ангіотензину 1 типу й не реагує з рецепторами інших гормонів і з іонними каналами, не викликає розпад брадикініну, тому й не спричиняє кашель, сприяє підвищенню активності реніну плазми та зменшенню концентрації альдостерону, має певну урикозуричну дію. Валсартан – специфічний БРА, котрий також селективно блокує окремий тип рецепторів (АТ1) і рефлекторно може стимулювати неблокований тип рецептора АТ2, що усуває дисбаланс міжрецепторної дії. Дотепер остаточно не відомо, чи зв’язується валсартан з іншими гормональними рецепторами чи іонними каналами, важливими для регуляції діяльності серцево-судинної системи. Олмесартану медоксоміл належить до проліків – перетворюється

Таблиця 7. Фіксовані комбінації БРА з БКК		
Торгова назва	Склад і дозування, г	Виробник
Комбісарт	Валсартан 0,16 + амлодипін 0,005	«Київський вітамінний завод», Україна
	Валсартан 0,16 + амлодипін 0,01	
Аденіз АМ	Валсартан 0,08 + амлодипін 0,005	ТОВ НВФ «Мікрохім», Україна
	Валсартан 0,16 + амлодипін 0,005	
	Валсартан 0,16 + амлодипін 0,01	
Бі-Сакорд	Валсартан 0,08 + амлодипін 0,005	«Балкан-фарма-Дупниця АД», Болгарія; «Актавіс Лтд», Мальта
	Валсартан 0,16 + амлодипін 0,005	
	Валсартан 0,16 + амлодипін 0,01	
Амлосартан	Валсартан 0,08 + амлодипін 0,005	ПАТ «Фармак», Україна
	Валсартан 0,16 + амлодипін 0,005	
	Валсартан 0,16 + амлодипін 0,01	
Вазар А	Валсартан 0,08 + амлодипін 0,005	«ПЛІВА Хрватска д.о.о.», Хорватія; «Балканфарма-Дупниця АТ», Болгарія
	Валсартан 0,16 + амлодипін 0,005	
	Валсартан 0,16 + амлодипін 0,01	
Валодіп	Валсартан 0,08 + амлодипін 0,005	«КРКА-Фарма д.о.о.», Хорватія; «КРКА, д.д., Ново место», Словенія
	Валсартан 0,16 + амлодипін 0,005	
	Валсартан 0,08 + амлодипін 0,01	
Валсар-АМ	Валсартан 0,16 + амлодипін 0,005	«Ауробіндо Фарма Лімітед – Юніт VII, Індія
	Валсартан 0,16 + амлодипін 0,01	
Ванатекс А	Валсартан 0,08 + амлодипін 0,005	Фармацевтичний завод «Польфарма» С.А., Польща
	Валсартан 0,16 + амлодипін 0,01	

Таблиця 8. Фіксовані комбінації ББ		
Торгова назва	Склад і дозування, г	Виробник
Престилол 10 мг / 10 мг	Бісопрололу фумарат 0,01 + периндоприлу аргінін 0,01	«Лабораторії Серв'є Індастрі», Франція; «Серв'є (Ірландія) Індастріс Лтд», Ірландія
Престилол 10 мг / 5 мг	Бісопрололу фумарат 0,01 + периндоприлу аргінін 0,005	
Престилол 5 мг / 10 мг	Бісопрололу фумарат 0,005 + периндоприлу аргінін 0,01	
Престилол 5 мг / 5 мг	Бісопрололу фумарат 0,005 + периндоприлу аргінін 0,005	
Косірель 10 мг / 10 мг	Бісопрололу фумарат 0,01 + периндоприлу аргінін 0,01	
Косірель 10 мг / 5 мг	Бісопрололу фумарат 0,01 + периндоприлу аргінін 0,005	
Косірель 5 мг / 10 мг	Бісопрололу фумарат 0,005 + периндоприлу аргінін 0,01	
Косірель 5 мг / 5 мг	Бісопрололу фумарат 0,005 + периндоприлу аргінін 0,005	
Атенол-Н	Атенолол 0,1 + хлорталідон 0,025	«Дженом Біотек Пвт. Лтд.», Індія
Тенорік	Атенолол 0,05 + хлорталідон 0,125	«Іпка Лабораторіс Лімітед», Індія
	Атенолол 0,1 + хлорталідон 0,025	
Динорик-Дарниця	Атенолол 0,1 + хлорталідон 0,025	Фармацевтична компанія «Дарниця», Україна
Тонорма	Атенолол 0,1 + ніфедипін 0,01 + хлорталідон 0,025	
Теночек	Атенолол 0,05 + амлодипін 0,005	«Іпка Лабораторіс Лімітед», Індія

на активний метаболіт олмесартан під дією естераз слизової оболонки кишечника та в порталній крові під час абсорбції з травного тракту; так само пригнічує ефекти ангіотензину II, спрямовані на звуження судин і секрецію альдостерону, блокує АТ1-рецептор у тканинах, непосмугованих м’язах судин і надниркових залозах. Ознак артеріальної гіпотензії після першого застосування (ефект першої дози), тахіфілаксії та рикошетної АГ після різкої відміни препарату не було зафіксовано.

 Комбінації БРА з БКК

Комбінації БРА з БКК представлені фіксованою комбінацією валсартану з амлодипіном, мають найменш тривалу історію застосування серед комбінованих антигіпертензивних комбінацій. Аналогічно комбінаціям ІАПФ із БКК фіксовані комбінації БРА з БКК (табл. 7) не лише ефективно знижують АТ, але й мають

Продовження на стор. 16.

Комбінована антигіпертензивна терапія: підходи до вибору

Продовження. Початок на стор. 14.

потужні органопротекторні ефекти й антиішемічний і антиатерогенний впливи.

Фіксовані комбінації ББ

Комбінації ББ (табл. 8) не так широко використовуються та мають меншу доказову базу, ніж комбінації ІАПФ. Звертає увагу факт включення до переважної більшості з них не найкращого ББ для хворих кардіологічного профілю – атенололу. Основними ББ, в яких найпотужніша доказова база та які є метаболічно нейтральними (й тому найкраще підходять для тривалого застосування), є метопролол, бісопролол, бетаксол, а також небіволіл і карведилол, які додатково мають судинорозширювальні властивості, саме тому найперспективніші комбінації бісопрололу з периндоприлом. Важливим моментом на користь призначення комбінованих препаратів ББ із діуретиком є те, що в їхньому складі не тіазидний діуретик, а тіазидоподібний – хлорталідон, який характеризується в 1,5-2 рази потужнішою та тривалішою дією, ніж гідрохлоротіазид [23].

Комбінації антигіпертензивних препаратів із протизапальними та метаболічними засобами

Наукові пошуки фармацевтів у галузі комбінованих препаратів тривають. Досить перспективними щодо підвищення прихильності до лікування є останні пропозиції виробників, які вивели на фармацевтичний ринок препарати, що поєднують основні

Таблиця 9. Комбінації антигіпертензивних препаратів із засобами іншої дії		
Торгова назва	Склад і дозування, г	Виробник, країна
ББК + статин		
Кадует 10/10	Амлодипіну бесилат 0,01 + аторвастатин 0,01	«Пфайзер Менюфактуринг Дойчленд ГмбХ», Німеччина
Кадует 5/10	Амлодипіну бесилат 0,005 + аторвастатин 0,01	
Трикомпонентні комбінації ІАПФ + ББК зі статином		
Триверам 20/10/5	Периндоприл 0,0068 (1 0,01) + АМЛ 0,005 + АТС 0,02	«Лаботорії Серв'є Індастрі», Франція; «Серв'є (Ірландія) Індастріс Лтд», Ірландія
Триверам 20/5/5	Периндоприл 0,0034 (1 0,005) + АМЛ 0,005 + АТС 0,02	
Триверам 40/10/10	Периндоприл 0,0068 (1 0,01) + АМЛ 0,01 + АТС 0,04	
Триверам 10/5/5	Периндоприл 0,0034 (1 0,005) + АМЛ 0,005 + АТС 0,01	
Триверам 20/10/10	Периндоприл 0,0068 (1 0,01) + АМЛ 0,01 + АТС 0,02	
Трикомпонентні комбінації ІАПФ зі статином і АСК		
Триномія	Раміприл 0,0025 + АТС 0,02 + АСК 0,1	«Феррер Інтернаціональ», Іспанія
	Раміприл 0,005 + АТС 0,02 + АСК 0,1	
	Раміприл 0,01 + АТС 0,02 + АСК 0,1	
Примітки: АМЛ – амлодипін; АТС – аторвастатин; АСК – ацетилсаліцилова кислота; 1 периндоприлу аргінін.		

Примітки: АМЛ – амлодипін; АТС – аторвастатин; АСК – ацетилсаліцилова кислота; 1 – периндоприлу аргінін.

антигіпертензивні засоби зі статином (табл. 9). Серед пацієнтів, які отримували фіксовану комбінацію амлодипіну з аторвастатином, прихильність до лікування була істотно вищою, ніж серед осіб, які отримували

окремо таблетовані форми обох препаратів [24]. Однак слід пам'ятати, що ці фіксовані комбінації містять невеликі дози статинів, рекомендовані для пацієнтів із нормальним або незначно підвищеним холестерином у крові та без ознак ішемічної хвороби серця. Запропоновані також трикомпонентні фіксовані комбінації (ІАПФ + ББК + статин, ІАПФ + статин + АСК).

Фіксовані комбінації антигіпертензивних препаратів другого ряду

Фіксовані комбінації антигіпертензивних препаратів другого ряду (табл. 10) колись були широко представлені на фармацевтичному ринку, проте нині поступилися комбінаціям препаратів першого ряду, оскільки їх ефективність не підтверджена даними доказової медицини. Основною складовою в більшості з них є похідна раувольфії – резерпін.

Таблиця 10. Фіксовані комбінації антигіпертензивних препаратів другого ряду		
Торгова назва	Склад і дозування, г	Виробник, країна
Норматенс	Резерпін 0,0001 + клопамід 0,005 + дигідроексгексастин 0,0005	«Ай-Сі-Ен Польфа Жешув Ат», Польща
Хомвіотензин	Резерпін D ₃ 0,032 + раувольфія D ₃ 0,032 + глід D ₂ 0,064 + омела біла D ₂ 0,032	Homviora Arzneimittel Dr. Hagedorn, Німеччина

Список літератури знаходиться в редакції.



ПЕРЕДПЛАТА НА 2020 РІК!

Здоров'я України

Шановні читачі!

Передплатити наші видання Ви можете в будь-якому поштово відділенні зв'язку «Укрпошти» чи в редакції «Видавничого дому «Здоров'я України».

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- повідомити адресу доставки у зручний для Вас спосіб: тел./факс відділу передплати: +380 (44) 364-40-28, (29); поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2, 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 3 місяці – 405 грн;
- на 6 місяців – 810 грн;
- на 12 місяців – 1620 грн.

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2.
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419790, П/р UA743510050000026000628915800
у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005



www.health-ua.com

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 – 380 грн, на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Передплатний індекс – **37635**

Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 380 грн, на півріччя – 190 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 – 380 грн, на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Передплатний індекс – **37634**

Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 475 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Педіатрія»

Передплатний індекс – **37638**

Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 380 грн, на півріччя – 190 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Медичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2.
Тел./факс відділу передплати +380(44) 364-40-28(29); e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419785, П/р UA253510050000026007628853200 в ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

НАША АДРЕСА: «Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2
Відділ передплати: +380 (044) 364-40-28, e-mail: podpiska@health-ua.com, www.health-ua.com

H. Skulstad, B. Cosyns, B. Popescu и соавт.

Пандемия COVID-19 и визуализация сердца

Рекомендации EACVI о мерах предосторожности, показаниях, приоритетности исследований, защите пациентов и медицинского персонала

Продолжение. Начало в № 7.

Показания к другим методам ЭхоКГ

Показания к стресс-ЭхоКГ, а также к другим визуализирующим стресс-исследованиям очень ограничены при пандемии COVID-19, их проведения следует избегать у пациентов с острой инфекцией. Коронарная КТ-ангиография должна быть предпочтительным методом, если больных обследуют на наличие хронического коронарного синдрома. Ультразвуковая контрастная ЭхоКГ может быть полезна для некоторых пациентов, но ее не следует применять у больных с нестабильным кровообращением или пациентов в критическом состоянии.

ЭхоКГ плода

В настоящее время неясно, влияет ли материнская инфекция на плод, вызывая структурные заболевания сердца или миокардит плода, и, следовательно, рутинная ЭхоКГ плода у инфицированных матерей не рекомендуется только по показанию на наличие инфекции COVID-19. Тем не менее показания к ЭхоКГ плода остаются такими же во время пандемии, как и без пандемии, поскольку беременных с выявленным высоким риском кардиальных заболеваний плода необходимо направлять на ЭхоКГ плода в соответствии с местными рекомендациями и оценивать в надлежащие сроки. Консультирование может проводиться с использованием видеоконференций или других технологий, чтобы сократить время нахождения персонала в непосредственной близости к беременной, сканирование и консультирование должно посещать минимальное количество медицинских работников.

Показания для других методов визуализации

Учитывая острую природу заболевания и ограничения больничных учреждений для приема хронических пациентов, у больных с инфекцией COVID-19 во время острой фазы имеется мало определенных показаний для коронарной КТ-ангиографии, МРТ и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Аналогично ситуации с ЭхоКГ исследования должны быть отложены у пациентов, которым назначены КТ-ангиография, МРТ и ПЭТ, с невыраженными симптомами или не подходящими для инвазивного/хирургического лечения. Рутинное сканирование в динамике должно быть перепланировано. Возможным показанием для МРТ является подозрение на миокардит, ассоциированный с COVID-19, но клиническое значение выявления миокардита у этих пациентов не определено. Предполагается, что позитивный тест на тропонин, дисфункция миокарда или тяжелая аритмия, не объяснимая другими методами, могут быть показанием для urgentного проведения МРТ, если это имеет решающее значение для выбора стратегии лечения и пациент достаточно стабилен для сканирования.

Чистка, дезинфекция оборудования и защита персонала в отделении с подозрением на COVID-19 или подтвержденным диагнозом

Аппаратура

Все оборудование, используемое в тесном контакте с пациентами, может иметь на поверхности и переносить капли, содержащие вирус. Следует избегать применения электродов ЭКГ при проведении ЭхоКГ у пациентов с COVID-19.

Таблица 1. Рекомендации по проведению трансторакальной ЭхоКГ и ЭхоКГ плода						
Риск заражения	Мытье рук	Хирургическая маска и перчатки	Защитная одежда, защита глаз	Защитная шапочка	Полнота исследования	Защита оборудования
Низкий	Обязательно	Предпочтительно	Вероятно, нет	Нет	Полная	Нет
Умеренный	Обязательно	Обязательно	Предпочтительно	Нет	Предпочтительно полная (в зависимости от тяжести кардиальной патологии)	Промежуточная (защита датчика, электродов и других частей рядом с пациентом)
Серьезный / подтвержденная COVID-19	Обязательно	Маски усиленного типа FFP2/FFP3/N95/N99	Обязательно	Обязательно	Проблема сфокусирована (с учетом клинической значимости патологии сердца)	Полное покрытие / отдельный сканер

Примечания: низкий риск – пациенты без симптомов, нет повышенного поведенческого риска, недавний отрицательный вирусный тест или в районах с низким риском COVID-19; умеренный риск – пациенты с неспецифическими / неясными симптомами или пациенты без симптомов в области с умеренным или высоким риском COVID-19; серьезный риск – пациенты с типичными симптомами или подтвержденной COVID-19. FFP2 – фильтрующая полумаска класса 2 (FFP2 соответствует US N95, FFP3 – US N99).

Таблица 2. Рекомендации для пациентов при всех методах визуализации	
Риск заражения	Хирургическая маска
Низкий	Предпочтительно
Умеренный	Обязательно
Серьезный / подтвержденная COVID-19	Обязательно

Таблица 3. Рекомендации по проведению трансэзофагеальной ЭхоКГ					
Риск заражения	Мытье рук	Хирургическая маска и перчатки	Защитная одежда, защита глаз	Полнота исследования	Защита оборудования
Низкий	Обязательно	Обязательно	Возможно/предпочтительно	Полная	Нет / защита частей возле пациента
Умеренный	Обязательно	Обязательно	Обязательно	Предпочтительно полная (в зависимости от тяжести кардиальной патологии)	Промежуточная (защита электродов и других частей рядом с пациентом)
Серьезный / подтвержденная COVID-19	Обязательно	Обязательно двойные перчатки, маски усиленного типа FFP2/FFP3/N95/N99	Обязательно (расширенный набор)	Проблема сфокусирована (с учетом клинической значимости патологии сердца)	Полное покрытие / отдельный сканер

Умеренно теплая вода и мягкое моющее средство составляют основу очистки всех аппаратов для визуализации сердца, включая эхокардиографический датчик. Также можно добавить обычное водорастворимое дезинфицирующее средство, но не на мембрану. При обработке эхокардиографического датчика следует использовать неалкогольное дезинфицирующее средство (необходимо изучить рекомендации поставщиков оборудования). Для дезинфекции могут быть использованы специальные салфетки.

Защиту эхокардиографического аппарата можно осуществлять с помощью изготовленных на заказ чехлов, если таковые имеются. Если их нет, используются другие защитные средства. Важно не закрывать экран во избежание уменьшения обзора для исследователя, так как возникает вероятность снижения качества исследования и увеличения продолжительности сканирования. Также во время исследования должна быть полностью работоспособной и клавиатура. Чтобы облегчить очистку сканера, все дополнительные датчики необходимо удалить до начала сканирования, если они не нужны для точной диагностики. Электроды ЭКГ также нужно удалить, хотя это может сделать запись видеопетель более сложной и потенциально более длительной. В крупных центрах можно рассмотреть вопрос о выделении отдельных сканеров исключительно для COVID-19-позитивных пациентов, которые сохраняются в определенных (потенциально инфицированных) зонах. Никакой дополнительной процедуры дезинфекции для трансэзофагеального датчика не требуется, поскольку в каждой зоне должны быть соответствующие процедуры для очистки и дезинфекции этих датчиков (также можно рассмотреть защитное покрытие для трансэзофагеального датчика).

Положение больного относительно исследователя и сканера может иметь важное значение. Если пациент примет положение на левом

боку со сканером, расположенным на правой стороне кровати, будет соблюдена максимальная дистанция между лицами больного и исследователя. Загрязнение сканера воздушно-капельным путем от пациента будет сведено к минимуму. Тем не менее предпочтительное положение больного отличается у исследователей, эти рекомендации не должны стать помехой для выполнения высококачественных быстрых эхокардиограмм. Хирургическая маска на пациенте также уменьшит заражение воздушно-капельным путем.

Помещения

ЭхоКГ обычно проводится в ОИТ или в отделениях неотложной помощи пациентам в критическом состоянии. Менее критических больных обычно обследуют в палатах. Может быть подготовлена отдельная комната в лаборатории ЭхоКГ, в которой есть возможность вынести ненужное оборудование, чтобы сделать уборку максимально легкой. Однако существует меньший риск распространения вируса, если исследователь приносит ультразвуковой сканер к пациенту (в таком случае больной может оставаться в изоляции). При соблюдении определенных «чистых» и «грязных» областей COVID-19 должны учитываться местные факторы так, чтобы эти зоны не смешивались.

В читальных залах и конференц-залах, где эхокардиограммы представлены на больших экранах ПК, может не соблюдаться рекомендованное расстояние (2 м) между экспертами. В таких случаях предпочтительно использовать большие комнаты с проекторами, которые могут отображать изображения на больших экранах. Технология виртуальных коммуникаций, которая позволяет нескольким коллегам одновременно визуализировать изображения на географически удаленных экранах, является оптимальным решением для многопрофильных совещаний.

Медицинский персонал

Все рекомендации относительно СИЗ должны соответствовать внутренним правилам каждого учреждения. Эти правила будут варьировать в зависимости от местного характера пандемии и наличия СИЗ. Следует придерживаться нескольких общих советов. Регулярное тщательное мытье рук является основой защиты от вирусов для всех, включая пациентов и работников здравоохранения. В дополнение к мытью рук после каждого осмотра необходимо использовать дезинфицирующие средства.

При обследовании больного с подозрением на COVID-19 или подтвержденным диагнозом необходимо использовать защитную одежду, перчатки, шапочки, специальные маски для лица и защитные очки (табл. 1).

Пациенты должны носить хирургическую маску во время визуализации (табл. 2).

Во время трансэзофагеальной ЭхоКГ следует использовать медицинские защитные маски из-за риска возникновения капель аэрозолей и воздушно-капельного распространения (табл. 3).

При выполнении ЭхоКГ пациентам без подтвержденного COVID-19 хирургические маски следует использовать в регионах, где риск распространения вируса высок или не определен. Нестерильные перчатки также следует использовать и обновлять перед приемом каждого пациента, так как персистирование вируса на пластике является длительным. Если у больного низкий риск заражения или нет симптомов, вышеуказанную рекомендацию можно опустить, особенно если в больнице не хватает масок или перчаток.

Меры предосторожности при других способах визуализации

Меры предосторожности при других методах визуализации аналогичны. Во время сканирования исследователи и технологи должны носить защитную одежду, перчатки и маски для лица, а пациенты – хирургическую маску. Сканер, катушки и кабели ЭКГ являются обязательными для МРТ сердца и КТ-сканирования, их необходимо тщательно дезинфицировать после визуализации. Чистка сканеров после визуализации пациентов с COVID-19 также обязательна. Важной стратегией снижения инфицированности является резервирование одного сканера для известных инфицированных пациентов и другого – для больных с низким риском и неинфицированных.

Выводы

Пандемия COVID-19 заставила пересмотреть вопрос о том, как наилучшим образом выполнять визуализацию сердца у «правильных» пациентов в «правильное» время и как минимизировать риск перекрестной инфекции для исследователей и пациентов. Эти рекомендации предлагаются в качестве инструмента для организации эффективной клинической практики в этот непростой период работы, когда быстро меняются как предпосылки, так и потребности в визуализации сердца. Мы ожидаем, что понимание того, как лучше всего визуализировать сердце у пациентов во время пандемии COVID-19, быстро изменится и соответствующим образом адаптирует наше руководство.

Skulstad H., Cosyns B., Popescu B. et al. COVID-19 pandemic and cardiac imaging: EACVI recommendations on precautions, indications, prioritization, and protection for patients and healthcare personnel. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2020; 0: 1-7. doi: 10.1093/ehjci/jeaa072.

Перевели с англ. **Наталья Титаренко** и **Юлия Родионова**

Гипоксия как универсальный патофизиологический феномен в кардионеврологии: возможности фармакологической коррекции и профилактики



С.Г. Бурчинский

Цереброваскулярная патология (ЦВП) в настоящее время рассматривается как одна из ведущих медико-социальных проблем современного общества. Это определяется тем, что сосудистые заболевания головного мозга служат важнейшей причиной заболеваемости и смерти населения не только в Украине, но и во всех развитых странах мира. И хотя традиционно основное внимание в ангионеврологии уделяется острым формам патологии (в частности, инсультам), следует помнить, что подавляющее большинство (до 90%) сосудистых заболеваний головного мозга относится к хроническим нарушениям мозгового кровообращения или хронической ишемии головного мозга (ХИГМ) – дисциркуляторной энцефалопатии, сосудистой деменции и другим (более редким) формам ЦВП [13, 21].

Ведущей причиной развития всех форм ХИГМ, по современным представлениям, является артериальная гипертензия в сочетании с атеросклеротическим поражением сосудов [18, 28]. Хронически повышенное артериальное давление провоцирует структурные изменения в сосудистой стенке и органах-мишенях, которые способствуют развитию и прогрессированию атеросклероза, а также сердечно-сосудистых заболеваний (в частности, ЦВП). Особое место при этом занимают нарушения микроциркуляции, связанные с поражением мелких сосудов – артериол и капилляров; такие нарушения вызывают сбои в системе транспортировки кислорода в нейроны и дисфункцию биоэнергетических процессов. Также необходимо помнить, что патогенез поражений сосудов центральной нервной системы (ЦНС) и дистрофически-деструктивных изменений в нейронах накладывается на возрастные нарушения кровоснабжения и метаболизма мозга, в связи с чем ХИГМ может рассматриваться как характерная возрастозависимая патология. С возрастом отмечаются проявления деформации артериальных петель в мелких сосудах поверхности мозга, происходит их размыкание, развивается атрофия мелких соединительных артерий, что приводит к ограничению возможностей ауторегуляции мозгового кровотока [14]. При присоединении поражений сосудистой стенки атеросклеротического и/или гипертензивного генеза указанные изменения резко прогрессируют, манифестируя в виде соответствующей клинической картины. Здесь также следует подчеркнуть, что феномен гипоксии особенно характерен для самых различных заболеваний именно в пожилом и старческом возрасте, когда резко снижаются адаптационно-компенсаторные резервы не только ЦНС и сердечно-сосудистой системы, но и организма в целом [20].

Таким образом, именно ишемию и обусловленную ей гипоксию можно рассматривать как универсальный патофизиологический механизм развития практически всех основных форм патологии в кардионеврологии.

Здесь необходимо сделать небольшое отступление. В последние годы наряду с фармакотерапией особое значение приобретает стратегия фармакопрофилактики, направленная не на устранение уже развившихся и клинически манифестировавших патологических изменений, а на их предупреждение на максимально ранних стадиях нарушений регуляции метаболизма на молекулярно-генетическом и биохимическом уровнях функционирования клеток.

Итак, что же следует понимать сегодня под фармакопрофилактикой? Наиболее применимым в аспекте клинической практики необходимо признать такое определение данной стратегии: «Фармакопрофилактика – это направленное длительное применение лекарственных средства с целью защиты организма от постоянно действующего патологического фактора (физической, химической, биологической или социальной природы) либо предупреждения или торможения возрастных изменений, способных привести

к развитию конкретных заболеваний» [3]. Именно такое понятие фармакопрофилактики открывает перспективы максимально широкого применения упомянутой стратегии в практической медицине.

Особенно актуальной данная проблема представляется с точки зрения предупреждения нарушений центральных механизмов адаптации организма к повреждающим факторам различной природы.

Цереброваскулярные расстройства возникают в результате:

- возрастных изменений структуры и функции мозга;
- влияния хронического стресса;
- воздействия собственно патологического фактора (ишемия).

Длительное время эти изменения могут не проявляться в виде конкретной нозологической формы, т. е. организм пребывает в состоянии «предболезни», он вынужден действовать в «аварийном режиме», что в итоге приводит к срыву адаптации и развитию конкретной формы ЦВП. Именно на этапе «предболезни» фармакологическое воздействие может быть максимально эффективным, о чем подробнее будет сказано ниже.

Возвращаясь к проблеме ишемии головного мозга, прежде всего необходимо отметить, что фактор гипоксии и ее роли в развитии патологии органов и систем непосредственно и исключительно тесно сопряжены с проблемой энергообеспечения и энергодифицита клеточных структур, причем как головного мозга, так и всех внутренних органов [11, 23]. Врачи терапевтического профиля нередко недооценивают роль центральных нейрометаболических изменений, являющихся основой последующего развития не только всех форм кардионеврологической, но и психосоматической патологии, а также важнейшим компонентом целого ряда ургентных состояний (инсульт, инфаркт миокарда, острые воспалительные заболевания, коматозные состояния и т. д.). Поэтому нейрометаболическая цитопротекция является фундаментальным элементом фармакотерапевтических стратегий при значительном числе заболеваний не только в кардионеврологической, но и в общей медицинской, эндокринологической практике, при инфекционных болезнях и др.

В связи с этим целесообразно коротко остановиться на некоторых биохимических аспектах развития упомянутого энергодифицита.

Энергия, расходуемая на процессы жизнеобеспечения, образуется в рамках промежуточного обмена веществ, участниками которого являются аминокислоты, жиры и углеводы. Их взаимное превращение обеспечивает постоянство пула макроэргических соединений (АТФ, АДФ), расходуемого клетками и поддерживающего нормальную функцию органов. Участники биотрансформации веществ в процессе их окисления – ферменты, которые содержат специальные функциональные группы (например, кофакторы дегидрогеназ), предназначенные для ускоренного переноса атомов, радикалов, протонов и других компонентов с одного субстрата

на другой. К основным из них относятся пиридин-нуклеотиды (НАД, НАДФ), флавиновые кофакторы (ФАД, ФМН), липоевая кислота, убихинон (кофермент Q), группа гема (окислительно-восстановительный кофактор в дыхательной цепи). Замедление скорости переноса атомов либо функциональных групп, вызванное недостатком кислорода или избыточным накоплением ионов (например, H_2 , Na^+ и др.) либо поглощением переносчиков ядами, сопровождается снижением скорости метаболических реакций и нарушением кругооборота метаболических циклов, что приводит к энергетическому голоданию клеток и, соответственно, к нарушениям деятельности функциональных систем. Упомянутые переносчики кислорода также участвуют в обеспечении функции клеточных мембран, в частности в их поляризации, необходимой для трансмембранного транспорта веществ. При гипоксии прогрессирующее изменение поляризации клеточных мембран приводит к преобразованию их конформации с последующим развитием деструктивных цитотоксических процессов в результате нарушений транспорта ионов и жирных кислот [27].

Механизмы повреждения мозга и сердечно-сосудистой системы при ишемии и гипоксии характеризуются определенной временной последовательностью. В многочисленных экспериментальных исследованиях, проведенных с использованием различных моделей как *in vitro*, так и *in vivo*, установлено, что процесс ишемии сопровождается быстрым истощением макроэргических фосфатов, нарушениями энергетического ионного транспорта с развитием внутриклеточного лактицидоза и деполяризации нейронов, а также глиии либо кардиомиоцитов, избыточным накоплением возбуждающих аминокислот, оказывающих нейротоксическое действие, лавинообразным поступлением ионов кальция внутрь клетки, образованием вторичных мессенджеров инозитолфосфатного ряда, накоплением активных форм кислорода, индуцирующих распад нуклеиновых кислот, белков и фосфолипидов [10, 30]. Пусковым механизмом повреждения клеток при ишемии являются нарушения структуры и функции мембран и энергетического обмена, приводящие к снижению содержания АТФ и креатинфосфата, накоплению органического фосфата. Ограничение поступления в ткань мозга и/или миокарда кислорода и глюкозы наряду с возникающим вследствие этого дефицитом макроэргических фосфатов вызывает разобщение окислительного фосфорилирования, активацию анаэробного гликолиза и развитие лактицидоза. Переход на анаэробный гликолиз и нарастание лактицидоза могут индуцировать цепь каскадных патобиохимических реакций, лежащих в основе необратимого повреждения клеток, поэтому нормализацию процессов аэробного гликолиза следует рассматривать как важную стратегию цитопротекции при гипоксическом синдроме [5].

В связи с этим необходимо кратко остановиться на основном биохимическом механизме обеспечения энергетических

процессов в организме – на цикле Кребса (или цикле трикарбоновых кислот).

Цикл Кребса – это главный процесс, обеспечивающий тканевое дыхание с участием кислорода. Энергия, выделяющаяся в ходе превращений лимонной кислоты, сопровождается образованием молекул ферментов тканевого дыхания – НАДН, ФАДН, а также АТФ – основного энергетического субстрата клетки.

Хотя в ходе одного оборота цикла Кребса непосредственно образуется лишь одна молекула АТФ, четыре окислительных реакции цикла Кребса обеспечивают дыхательную цепь необходимым числом электронов (через НАДН и ФАДН), чем определяют образование значительного количества АТФ в ходе реакций окислительного фосфорилирования. В этом процессе ведущую роль играют ферменты гексокиназы и пируватдегидрогеназы, являющиеся ключевыми звеньями в реакциях биосинтеза макроэргических соединений.

При ишемии, а также при старении и хроническом стрессе отмечается истощение компенсаторно-приспособительных механизмов, обеспечивающих функционирование цикла Кребса и биоэнергетику клеток, т. е. происходит срыв адаптации, приводящий к:

- изменению структурно-функциональных свойств клеточных мембран;
- нарушению функций митохондрий;
- ионному дисбалансу.

Все упомянутые нарушения служат основой развития феномена цитотоксичности с последующим формированием реакций апоптоза и гибели клеток [19].

Таким образом, необходимость выбора адекватного инструмента комплексной одномоментной патогенетической коррекции действия фактора ишемии на ЦНС и сердечно-сосудистую систему не вызывает сомнения. С этой целью используются самые различные лекарственные препараты (антиагреганты, тромболитики, нейропротекторы, ноотропы, вазотропы, ангиопротекторы, нейротрофические факторы и др.) [1, 2, 4]. Вместе с тем важнейшей задачей подобной терапии следует считать максимально возможное ограничение полипрагмазии, т. е. желательное использование лекарственных средств с комплексным, многосторонним нейрометаболическим механизмом действия, способных эффективно влиять на разные звенья ишемического каскада. Такое средство должно (по возможности) обладать следующими эффектами: стимуляция накопления АТФ в нейронах, транспорта кислорода как из крови в нейроны, так и на внутринейрональном уровне; активация транспорта, утилизации глюкозы и дыхательной цепи митохондрий; антиоксидантное действие. При этом особое внимание заслуживают два ключевых механизма развития гипоксического синдрома, которые весьма сложно поддаются коррекции подавляющим большинством лекарственных средств цитопротекторного типа действия: влияние на мембранный транспорт жирных кислот и на реакции аэробного гликолиза. Кратко значение воздействия на данные механизмы можно объяснить так: при ишемии и гипоксии одними из ведущих компонентов повреждающего воздействия на клетку считаются повышение транспорта жирных кислот через клеточную мембрану, увеличение содержания свободного карнитина

и активация карнитинозависимого окисления жирных кислот [10, 29]. Результатом этого является усиление процессов свободно-радикального окисления, приводящего к повреждению мембран (прежде всего митохондриальных), их деструкции и нейродегенерации. Важно отметить, что при активации биосинтеза карнитина ускоряется транспорт именно длинноцепочечных жирных кислот через мембраны митохондрий. Упомянутые жирные кислоты оказывают в условиях ишемии токсическое воздействие на митохондрии, т. е. на основное звено регуляции энергетического метаболизма [17]. Поэтому важной целью фармакологического воздействия в описанных условиях следует признать ограничение окисления жирных кислот и перевод энергообеспечения клеток на окисление глюкозы, так как данный процесс требует меньшего количества кислорода и может рассматриваться как максимально физиологический в состоянии гипоксии [30].

Вместе с тем описанный механизм имеет только опосредованное отношение к деятельности ЦНС, поскольку реализуется прежде всего на уровне миокарда, где энергообеспечение клеток за счет карнитинозависимого окисления жирных кислот является ведущим в условиях ишемии [10]. Однако не следует недооценивать его роли в патогенезе ЦВП, тесно сопряженном с нарушениями функциональной активности миокарда и сердечно-сосудистой системы в целом, в т. ч. и в развитием атеросклеротических процессов.

Непосредственно с церебральной ишемией связан следующий биохимический фактор, приобретающий ключевое значение при обосновании применения препаратов – корректоров гипоксических состояний уже в ангионеврологии.

В условиях гипоксии резко снижается активность ведущих ферментов цикла Кребса – гексокиназы и пируватдегидрогеназы. Пируватдегидрогеназа непосредственно стимулирует гликолиз, а гексокиназа позволяет обеспечить вовлечение наряду с глюкозой других гексоз в цикл Кребса как важных источников энергетического обеспечения клеток в условиях ишемии. Так как именно гексокиназа в значительной степени определяет скорость процесса гликолиза, то активация и экспрессия данного фермента обеспечивают интенсификацию утилизации глюкозы для синтеза АТФ в ЦНС [6]. Поэтому направленная активация указанных ферментов не только способствует сохранению на должном уровне реакций аэробного гликолиза, но и препятствует накоплению в ткани головного мозга лактата и развитию реакций лактацидоза – одного из ведущих звеньев ишемического каскада и фактора повреждения нейронов.

Сегодня в клинической нейро- и кардиофармакологии имеется, по сути, только один лекарственный препарат, непосредственно и целенаправленно влияющий на описанные базовые механизмы развития гипоксического синдрома и позволяющий проводить патогенетически обоснованную коррекцию ведущих звеньев ишемического каскада. Речь идет о препарате мельдоний.

Мельдоний (структурный аналог гамма-бутиробетаина – ГББ) является средством с уникальным комплексным механизмом действия на метаболические процессы в клетках (нейронах и кардиомиоцитах) и регуляцию сосудистого тонуса, принципиально отличающимся от других препаратов цитопротекторного, ноотропного и вазотропного типа действия.

Метаболические эффекты мельдония определяются прежде всего его влиянием на окисление жирных кислот и биосинтез карнитина. Как известно, ГББ представляет собой физиологически активное вещество – предшественник карнитина в цепи метаболизма жирных кислот [8]. Исходя из своей химической структуры, мельдоний является обратимым блокатором гамма-бутиробетаингидроксилазы – основного фермента в цепи биосинтеза карнитина. Под влиянием данного препарата снижается как биосинтез карнитина, так и осуществляемый с помощью последнего транспорт длинноцепочечных жирных кислот [10, 25]. При этом мельдоний не влияет на транспорт короткоцепочечных жирных кислот, необходимых для поддержания физиологического уровня тканевого дыхания. В результате реализации описанных

эфффектов происходит переключение энергетического метаболизма клеток (прежде всего кардиомиоцитов) на гликолитический путь, который является намного более экономным и эфффективным в условиях гипоксии, что способствует существенному повышению адапционно-компенсаторного потенциала клеточных структур миокарда в целом (в т. ч. и при ишемическом повреждении) [10].

Уже при анализе первого из основных механизмов действия мельдония становится ясной адаптационная направленность его фармакологических эффектов, т. е. активация наиболее оптимальных биоэнергетических реакций в условиях гипоксии.

Второй фундаментальный механизм действия мелодии, играющий особую роль именно в ЦНС, связан с «точечной» (направленной) активацией базовых ферментов цикла Кребса, обеспечивающих полноценное тканевое дыхание в нейронах (уже упоминавшихся пируватдегидрогеназы и гексокиназы). Результатом вышеуказанного действия служит уменьшение концентрации лактата в тканях и соотношения ацетил-КоА/КоА, а также повышение концентрации АТФ. Так реализуется возможность эффективной фармакопрофилактики последующего повреждающего действия гипоксии на клеточные структуры и развитие реакций апоптоза.

Наконец, особого внимания заслуживает влияние мельдония на биосинтез оксида азота (NO). Под влиянием препарата, в частности, повышается концентрация ГББ в головном мозге, который обладает способностью индуцировать биосинтез NO за счет структурного сходства ГББ и ацетилхолина [24], причем эта индукция проявляется исключительно селективно – только в пределах ишемизированной зоны, не затрагивая неповрежденные участки, т. е. при применении мельдония отсутствует риск развития «феномена обкрадывания». Известно, что NO обладает мощным антиоксидантным (связывание свободных радикалов) и вазодилатирующим (ослабление проявлений сосудистого спазма, в т. ч. и в сосудах головного мозга, уменьшение ишемии, периваскулярного отека и т. д.) действием [22].

Важно отметить, что в отличие от подавляющего большинства цитопротекторов мельдоний в условиях ишемии характеризуется максимальной селективностью действия; наличием регуляторного влияния на функции основных «энергогенераторов» клеток – митохондрий и обеспечением профилактики развития митохондриальной дисфункции; максимальной физиологичностью действия на клетки миокарда и ЦНС в целом. Поэтому в данной ситуации мельдоний можно рассматривать не только как препарат с направленным нейрометаболическим действием, но и как нейрорегулятор и нейроадаптоген.

 В этом ключе особого упоминания заслуживает возможность осуществления с помощью мельдония стратегии фармакологического прекондиционирования – повышения устойчивости тканей миокарда и головного мозга к ишемии и гипоксии путем достижения своеобразного «тренировочного» эффекта, а также к развитию патологических изменений, вызываемых гипоксией, с помощью периодических краткосрочных курсов того или иного препарата [12, 15].

Сегодня для реализации данной стратегии используются с переменным успехом препараты из различных фармакологических групп, однако многие из них (средства для ингаляционного наркоза, опиатные анальгетики, активаторы калиевых каналов, ингибиторы транскрипционных факторов и др.), показавшие свою эффективность в экспериментальных условиях, оказались малоприменимыми для клинической практики (прежде всего в силу своей токсичности).

 При этом именно для мельдония доказана возможность последовательного повышения устойчивости митохондриальных структур кардиомиоцитов и нейронов к окислительному стрессу, а также активации биосинтеза NO при регулярных краткосрочных курсах применения, что позволяет

рассматривать его как эффективный инструмент фармакологического preconditionирования [9].

Таким образом, с помощью мелдония достигается не только фармакотерапевтическое, но и фармакопрофилактическое действие в отношении регулярно повторяющихся эпизодов ишемии миокарда и/или ЦНС, что особенно актуально в пожилом и старческом возрасте при снижении способности пораженной атеросклерозом сосудистой стенки адекватно реагировать на реакции вазоконстрикции.

Вышеописанные механизмы цитопротекторного действия мелдония нашли свое отражение в клинической практике; его эффективность при различных формах ишемических поражений миокарда и ЦНС (как острых, так и хронических) подробно описана в исчерпывающих публикациях [5, 7, 10, 17, 26]. С точки зрения кардионеврологии особого упоминания заслуживают такие эффекты данного средства, как ослабление проявлений когнитивных нарушений (улучшение оперативной памяти, внимания, концентрации), цефалгического и астенического синдромов, нормализация психоэмоционального баланса, реологических свойств крови и гемодинамических параметров, уменьшение частоты и выраженности приступов стенокардии, нормализация ЭЭГ (уменьшение депрессии сегмента ST). Также важно подчеркнуть, что эффекты мелдония в отношении ЦНС проявляются не только на уровне клинической симптоматики, но и визуализируются путем КТ/МРТ (в частности, усиление перфузии как в коре, так и в белом веществе мозга обоих полушарий). В целом результаты терапии мелдонием непосредственно способствуют повышению качества жизни пациентов, их социальной активности, что сегодня рассматривается как один из важнейших критериев оценки эффективности фармакотерапии.

Отсутствие необходимости титрования дозы, особого дозового режима для лиц пожилого и старческого возраста также способствует максимальному достижению комплаенса

в процессе терапии. Лечение мелдонием отличается весьма благоприятными характеристиками безопасности и хорошей переносимостью. Из побочных эффектов изредка отмечаются аллергические реакции (кожная сыпь, эритема, отечность), возбуждение, тахикардия, диспепсические реакции; серьезных побочных эффектов не наблюдалось.

Среди препаратов мельдония на фармацевтическом рынке Украины особого внимания заслуживает препарат **Метамакс** («Фармацевтическая фирма «Дарница») в форме капсул по 250 мг мельдония и раствора для инъекций (ампулы по 5 мл; 1 мл = 100 мг мельдония). Подобное сочетание дозовых форм позволяет максимально индивидуализировать лечение в зависимости от диагноза, анамнеза, состояния больного, особенностей сопутствующей фармакотерапии; эффективно комбинировать различные дозовые режимы и схемы; обеспечивать комплаенс в процессе лечения.

Метамакс выпускается в полном соответствии с европейскими критериями качества и одновременно является одним из наиболее доступных препаратов мельдония в Украине. Свидетельством этому служит то, что **Метамакс** является наиболее широко назначаемым препаратом мельдония в отечественной медицинской практике; это подтверждает его популярность среди клиницистов различного профиля.

Применение мельдония (Метамакса) является заметным шагом в прогрессе цитопротекторной фармакотерапии и фармакопрофилактики в современной клинической медицине. Несмотря на постоянное появление новых лекарственных средств метаболического типа действия в мировой и отечественной лечебной практике, мельдоний продолжает занимать лидирующие позиции в комплексной терапии основных клинических форм ишемического поражения органов и тканей.

Список литературы находится в редакции. 3

[illegible]



Остеоартрит: короткий довідник лікаря

ЩО ТАКЕ ОСТЕОАРТРИТ?

Остеоартрит (ОА) – це дегенеративна хвороба суглобів, яка розвивається внаслідок руйнування суглобового хряща й uszkodження інших тканин суглоба. Якщо безпосередня причина ОА невідома, його називають первинним, або ідіопатичним. Первинний ОА є найпоширенішою формою артриту, що вражає 60% чоловіків і 70% жінок віком понад 65 років. Головні фактори ризику ОА – вік, патологічне навантаження на суглоби, надмірна маса тіла й ожиріння, діабет та інші метаболічні порушення, травми й інфекції суглоба тощо. Фізичні вправи, зокрема біг за відсутності травм, не підвищують ризик розвитку ОА, хрустіння пальцями теж не збільшує ймовірність виникнення цього захворювання. Цікаво, що ОА й остеопороз є практично взаємовиключними патологічними станами: в пацієнтів з ОА майже ніколи не розвивається остеопороз, і навпаки.

ОСТЕОАРТРИТ ЧИ ОСТЕОАРТРОЗ?

ОА тривалий час вважали хворобою, зумовленою так званим зношуванням суглобів, яке призводить до втрати хряща. Захворювання розцінювалося виключно як наслідок процесів, які спричиняють підвищення тиску на певний суглоб (наприклад, перевантаження суглобів, які несуть вагу тіла) чи ламкість матриці хряща (генетичні порушення компонентів матриці). Ця позиція ґрунтувалася переважно на тому, що хондроцити – єдиний тип клітин у хрящі – мають дуже низьку метаболічну активність і не здатні відновлювати uszkodження хряща. До того ж, на відміну від усіх інших тканин, суглобовий хрящ у разі uszkodження не може надавати типову запальну відповідь, оскільки в ньому відсутні судини та нерви.

Досягнення молекулярної біології в 1990-х роках докорінно змінили цю теорію. Відкриття того, що різноманітні розчинні медіатори, зокрема цитокіни та простагландини, можуть підвищувати продукцію матричних металопротеїназ хондроцитами, стало, так би мовити, першою цеглинкою в запальній теорії патогенезу ОА. Проте знадобилося аж 10 років, щоби визнати синовіт обов'язковою ознакою ОА. Пізніше експериментальні дослідження продемонстрували, що суттєва роль при ОА може належати субхондральній кістці як механічному амортизатору та джерелу запальних медіаторів, залучених до патогенезу болю й деградації глибокого шару хряща.

На сьогодні доведено, що запальні медіатори є головним чинником виникнення та підтримання остеартритичного процесу. Джерело цих медіаторів може бути як локальним (клітини суглоба), так і системним (інші тканини). Запальні медіатори, наприклад із жирової тканини, потрапляють у кровообіг і потім досягають суглоба через судини субхондральної кістки. Є свідчення, що ті самі запальні медіатори також сприяють розвитку інших хвороб, пов'язаних із віком або метаболічними порушеннями, зокрема атеросклерозу, хвороби Альцгеймера тощо.

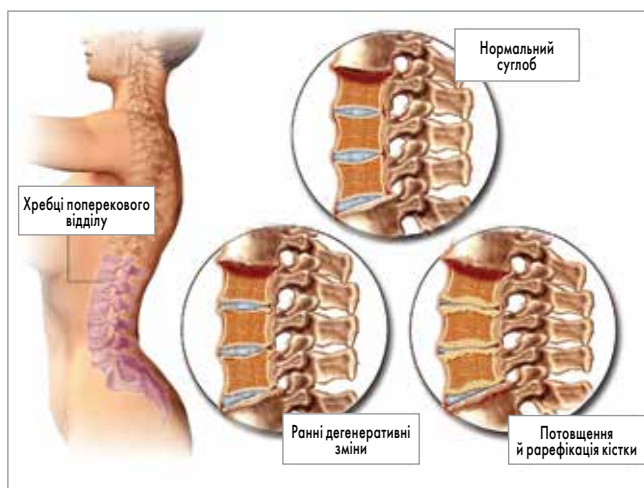
Яку конструкцію маємо обрати – остеартрит чи остеартроз? Відповідь проста: захопиви інтервенційні проти-запальні стратегії в першому випадку та фармакологічний нігілізм – у другому (Attur M.G. et al., 2002).

ДІАГНОСТИКА

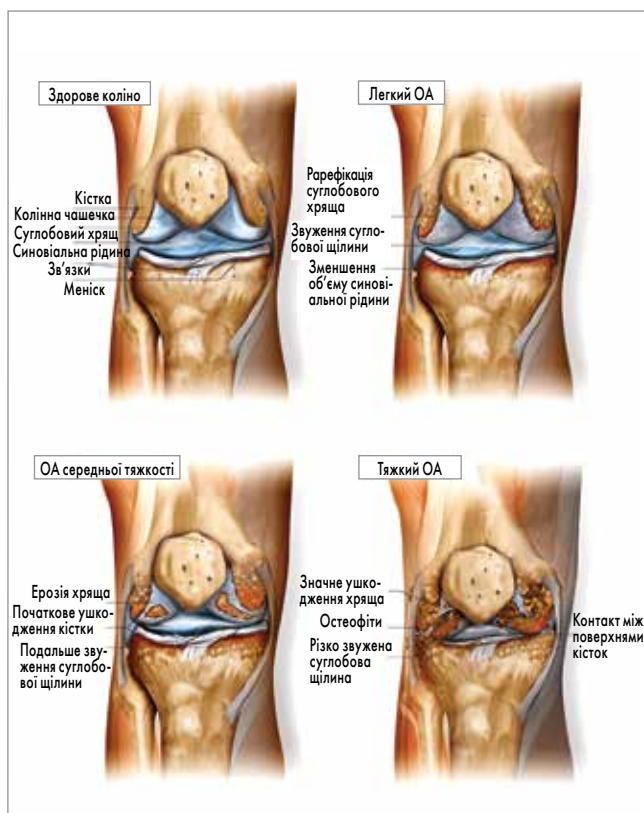
Зазвичай діагноз ОА встановлюється на підставі анамнезу та клінічного обстеження. У сумнівних випадках для підтвердження діагнозу можна застосовувати звичайну рентгенографію; інші методи візуалізації, зокрема магнітно-резонансну томографію, в рутинній практиці використовувати не рекомендується. Типовими рентгенографічними ознаками ОА є звуження суглобової щілини, субхондральний склероз, остефіти та формування субхондральних кіст. Слід зазначити, що рентгенографічна картина може не корелювати з результатами фізикального огляду чи тяжкістю болю.

Найчастіший симптом ОА – біль, який посилюється під час роботи суглоба та зменшується в спокої. Проте на пізніх стадіях хвороби біль зберігається в спокої та вночі через втрату каркасної функції навколишніх м'язів. Біль у суглобі зазвичай супроводжується вранішньою скутістю і триває менше години. На початкових стадіях пацієнти часто описують феномен так званого стартового болю, пов'язаний із мінущою скутістю через «желювання» суглоба. Стартовий біль минає після декількох циклів згинання-розгинання; цей тип болю особливо поширений при ОА суглобів нижніх кінцівок у пацієнтів похилого віку.

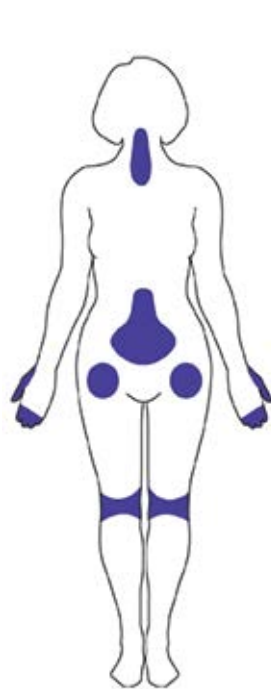
Із прогресуванням захворювання пацієнти відзначають зменшення рухливості суглоба, що зумовлено дисконгруентністю суглобових поверхонь, спазмом і контрактурою м'язів, скороченням капсули та механічним блоком, спричиненим остефітами чи вільними тілами в суглобовій порожнині. Характерними (проте не патогномонічними) ознаками є варусна деформація колінного суглоба внаслідок колапсу медіального компартменту та вузли Гебердена (кісткові нарости на дорсальних поверхнях міжфалангових суглобів пальців рук). Навколо вражених суглобів кисті, стопи, кісточки чи колінного суглоба можуть пальпуватись остефіти.



ОА хребта



Стадії ОА (на прикладі колінного суглоба)



ОА найчастіше вражає суглоби кисті (дистальні міжфалангові суглоби), хребет (шийний і поперековий відділи), колінні й кульшові суглоби



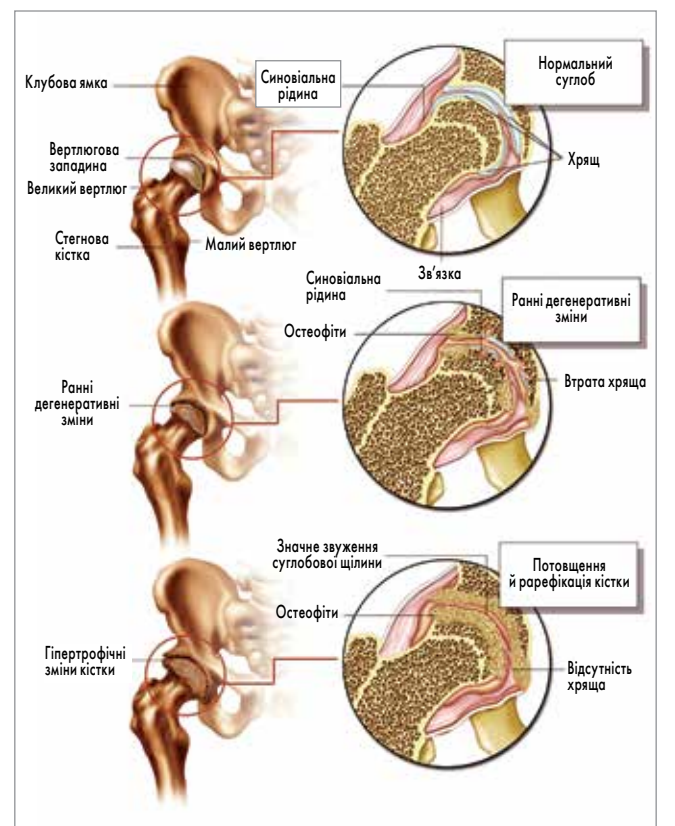
ОА лівого колінного суглоба. Остефіти, звуження суглобової щілини, підвищена щільність підхрящової кістки



Тяжкий ОА з остеопенією променово-зап'ясткового та 1-го зап'ястково-п'ясткового суглобів



ОА плечового суглоба



ОА кульшового суглоба

Класифікація

Для градації ОА застосовують низку класифікаційних систем, зокрема індекс WOMAC (ураховує біль, скутість і функціональні обмеження), шкалу Келлгрена-Лоуренса (для ОА колінного суглоба; використовуються лише дані проєкційної радіографії), класифікацію Тонніса (ОА кульшового суглоба, також за результатами проєкційної радіографії), опитувальники KOOS і HOOS (ОА колінного та кульшового суглоба відповідно).

Залежно від визначених причин захворювання ОА поділяють на первинний і вторинний. Первинний генералізований вузловий ОА й ерозивний, або запальний, ОА є підтипами первинного.

НЕФАРМАКОЛОГІЧНА ТЕРАПІЯ

Нефармакологічна терапія є основою лікування ОА й рекомендована всім пацієнтам із цим захворюванням. Надлишкова вага й ожиріння достовірно пов'язані з розвитком і прогресуванням ОА колінного та кульшового суглобів. Навіть невелике зменшення маси тіла знижує ризик захворювання; істотніше зменшення ваги (на 10%) у поєднанні з фізичними вправами може полегшити біль на 50%. Нормалізація маси тіла також допомагає полегшити інші проблеми зі здоров'ям, властиві багатьом пацієнтам з ОА, як-от діабет і підвищений артеріальний тиск.

Отже, помірні фізичні навантаження (аеробні й такі, що тренують місцеві м'язи) рекомендовано всім пацієнтам з ОА незалежно від віку, супутніх захворювань, тяжкості болю та порушення функції.

Фізичні навантаження підвищують рухливість суглобів і силу м'язів, що оточують суглоб. Порівняно з хворими, які ведуть малорухомий спосіб життя, пацієнти, котрі регулярно (принаймні тричі на тиждень) виконують фізичні вправи, незважаючи на ОА, відзначають менший рівень болю та кращу функцію суглобів. Для полегшення симптомів застосовують ортези, шини та різноманітні допоміжні засоби. Важливий компонент нефармакологічного лікування ОА полягає в тому, щоби навчати пацієнта самостійного ведення хвороби, що доведено полегшує біль, покращує функцію, зменшує скрутість і втому, а також потребу в лікарських засобах. Під час консультування пацієнту необхідно пояснити природу та принципи ведення захворювання, спростувати поширену хибну думку про неминучість прогресування ОА та наголосити на можливості ефективного лікування.

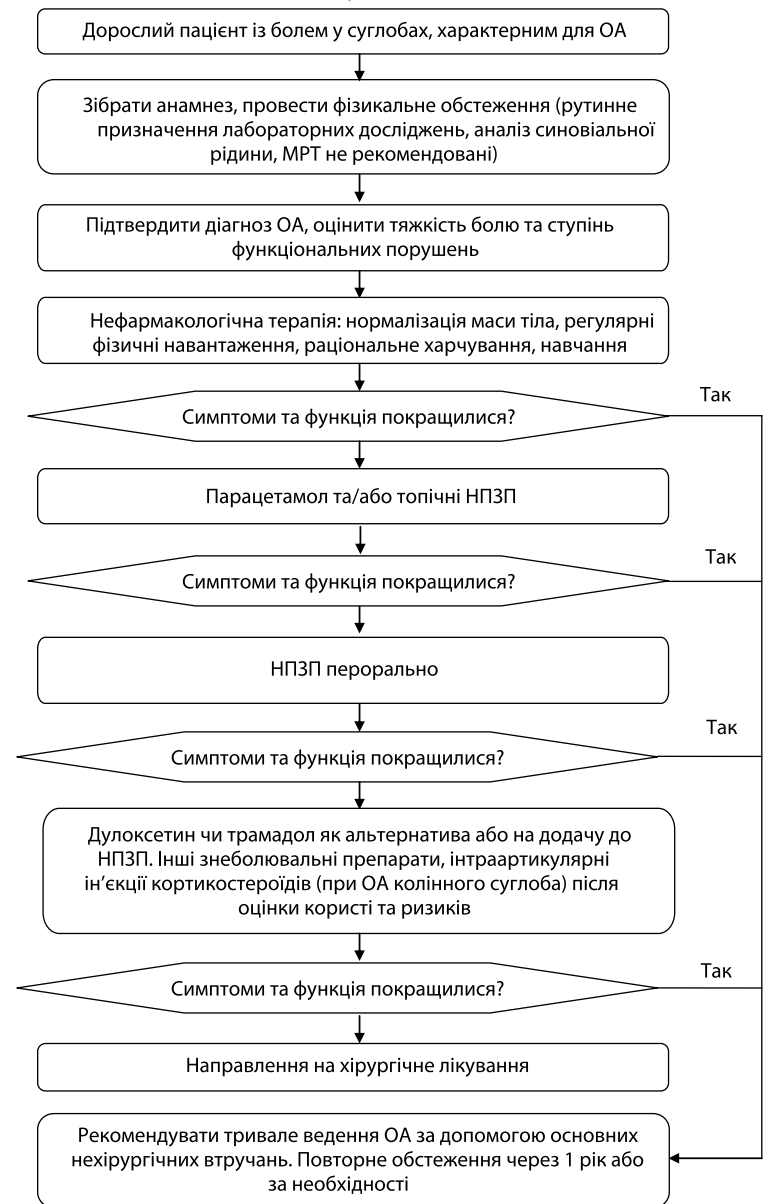
ФАРМАКОТЕРАПІЯ

Фармакотерапію ОА доцільно починати з топічних нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) та/або парацетамолу до 4 г/добу. За наявності середньотяжких і тяжких симптомів пероральні НПЗП можуть бути ефективнішими за парацетамол, однак їх застосування асоціюється з вираженішими побічними ефектами, зокрема з гастроінтестинальною кровотечею. Селективні інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) мають таку саму ефективність, як і неселективні НПЗП, є безпечнішими щодо гастроінтестинальних побічних явищ, натомість частіше пов'язані з кардіоваскулярними подіями, такими як інфаркт міокарда. Особам віком понад 65 років, хворим із пептичною виразкою чи гастроінтестинальною кровотечею в анамнезі, а також пацієнтам, які потребують лікування кортикостероїдами чи антикоагулянтами, доцільно призначати інгібітор ЦОГ-2, неселективний НПЗП + інгібітор протонної помпи (ІПП) або інгібітор ЦОГ-2 + ІПП.

У пацієнтів з ОА колінного суглоба, котрі не відповідають на НПЗП або мають протипоказання до їх призначення, можна використовувати дулоксетин. Інтраартикулярні кортикостероїди забезпечують короточасне (протягом 2-3 тиж) полегшення болю, спричиненого ОА. Останньою лінією фармакотерапії є пероральні опіоїди (трамадол).

У разі неефективності вищезазначених нефармакологічних і фармакологічних втручань слід обговорити з пацієнтом хірургічне лікування (ендопротезування суглоба). Артроскопічні операції не рекомендовані, оскільки вони не покращують перебіг ОА колінного суглоба й асоціюються зі значними ускладненнями.

Загальний алгоритм ведення ОА



НОВИНИ МОЗ

90% медичних закладів підписали угоди для отримання доплат у розмірі 300%, призначених медикам, які борються з COVID-19

Міністерство охорони здоров'я України (МОЗ) наразі проводить роботу з виправлення помилок, допущених під час планування другого етапу медичної реформи. Насамперед уносяться зміни до системи фінансування – здійснюється перегляд тарифів і коефіцієнтів, за якими медичні заклади отримують кошти від Національної служби здоров'я України (НСЗУ). Завдання уряду – якнайшвидше забезпечити доплати в розмірі 300% від заробітної плати тим медикам, які працюють із хворими на COVID-19. 90% медичних закладів підписали відповідні договори з НСЗУ.

«Унаслідок змін, які набули чинності з 1 квітня цього року, в зоні особливого ризику опинилися екстрена медицина, протитуберкульозна галузь і друга ланка медицини загалом. Наразі проводиться ґрунтовна робота над переглядом тарифів на деякі послуги, а також коефіцієнтів, за якими медичні заклади отримують фінансування», – зазначив міністр охорони здоров'я Максим Степанов.

Реформування української системи охорони здоров'я має забезпечити медикам гідну оплату праці, а пацієнтам – надання якісних послуг. МОЗ працює над тим, аби фінансово захистити медичний персонал, який протистоїть коронавірусу. На центральному рівні вже здійснено відповідну роботу – було отримано доручення від Президента, Кабінет Міністрів України ухвалив необхідні рішення та перерахував фінанси.

«Кошти надходять через НСЗУ, а їх виплату здійснює керівник на місці, про що кожен медичний заклад зобов'язаний відзвітувати. Фактично 90% угод уже підписані», – резюмував Максим Степанов.

МОЗ ухвалило рішення про оплату послуг із трансплантації серця за кордоном для 5 громадян

П'ять пацієнтів, лікування хвороб яких наразі не здійснюється в Україні, отримають необхідне обслуговування в закордонних клініках коштом державного бюджету. Таке рішення прийнято на засіданні Комісії МОЗ із питань направлення для лікування за кордон.

Усі пацієнти, серед яких одна дитина, потребують трансплантації серця. МОЗ постійно контактує із клініками, де проходять лікування українські громадяни. Зазначимо, що проведення лікування громадян України за кордоном можливе за умов дотримання карантинних вимог країни, до якої направлені українські громадяни.

Із початку 2020 року Комісією МОЗ із питань направлення для лікування за кордон було прийнято рішення щодо фінансування лікування 316 громадян України.

До іноземних клінік за програмою «Лікування громадян України за кордоном» направляються громадяни України для отримання медичної допомоги переважно щодо онкогематологічних, онкологічних, нейрохірургічних, кардіохірургічних захворювань і вроджених аномалій розвитку в разі неможливості її надання в умовах закладів охорони здоров'я України.

Лікування за кордоном – винятковий захід, передбачений для громадян, захворювання котрих не лікуються на території України, незалежно від віку, статі, соціального походження, майнового стану, місця проживання й інших ознак.

Нагадаємо, що за бюджетною програмою КПКВК 2301360 «Лікування громадян України за кордоном» у 2020 році було передбачено 1 089 949,9 тис. грн.

ГОЛОВНІ ПОДІЇ В СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

IMF XI МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ
ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

IX МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС
Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України

Конгрес виступить «Ресурсом ідей, конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій, які проведуться у 2020 році», затвердженому НАМН та МОЗ України.
Учасники науково-практичних заходів Конгресу отримують СЕРТИФІКАТИ про відношення кваліфікації

За підтримки: Комітет ВР України з питань здоров'я нації, медичної освіти та медичного страхування; Міністерства охорони здоров'я України; Київської міської державної адміністрації

Організатори: ACCO, LMT, EF

Генеральний партнер: Canon

НОВЕ МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ ФОРУМУ

16–18 вересня 2020 року

Виставковий центр ACCO International Україна, м. Київ, пр-т Перемоги, 40-Б ст. метро «Шулявська»

ВСЬО СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІО ДЛЯ МЕДИЦИНИ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІД СВІТОВИХ ТА ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

КРАЇН	25	40	НАУКОВИХ ЗАХОДІВ
ЕКСПОНЕНТІВ	250	500	ДОПОВІДАЧІВ
ВІДВІДУВАЧІВ	8 000	80	ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ

ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІНОЧОМУ ОБЛАДНАННІ

3 питань участі у виставках: +380 (44) 206-10-16 med@imt.kiev.ua

3 питань участі у Конгресі: +380 (44) 206-10-99 info@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA



СІМПОНІ®
Голімумаб

СИМФОНІЯ ЖИТТЯ



- Повністю людське моноклональне антитіло¹
- Доведена ефективність при РА, СА, ПсА¹
- Підшкірний шлях введення 1 раз на місяць
- Безпечність порівняно з плацебо²



Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу СІМПОНІ®

Склад: діюча речовина: golimumab; 1 мл розчину містить голімумабу 100 мг.

Фармакотерапевтична група. Інгібітори фактору некрозу пухлин альфа (ФНП-α). Код АТХ L04AB06.

Показання. Ревматоїдний артрит. СІМПОНІ® у комбінації з метотрексатом показаний для:

- лікування ревматоїдного артриту в активній формі, від середнього до важкого ступеня у дорослих, у яких відмічається незадовільна відповідь на терапію БМЛПР, в тому числі метотрексатом;
- лікування важкого, активного та прогресуючого ревматоїдного артриту у дорослих, які раніше не отримували терапію метотрексатом.

Було продемонстровано, що СІМПОНІ® в комбінації з метотрексатом зменшує частоту прогресування пошкодження суглобів за даними рентгенографії, а також покращує їх функціонування.

Псоріатичний артрит. СІМПОНІ®, як монотерапія або у комбінації з метотрексатом, показаний для лікування активного та прогресуючого псоріатичного артриту у дорослих, у яких раніше відмічалася незадовільна відповідь на терапію БМЛПР. СІМПОНІ® знижує частоту прогресування патології периферичних суглобів, що було продемонстровано за допомогою рентгенографії у пацієнтів, що мають підтипи захворювання із симетричним ураженням більшості суглобів, а також покращує фізичне функціонування.

Ювенільний ідіопатичний артрит. Поліартрикулярний ювенільний ідіопатичний артрит СІМПОНІ® у комбінації з метотрексатом показаний для лікування поліартрикулярного ювенільного ідіопатичного артриту у дітей з масою тіла не менше 40 кг, у яких відмічається незадовільна відповідь на попередню терапію метотрексатом.

Анкілозний спондиліт. СІМПОНІ® показаний для лікування важкого активного анкілозного спондиліту у дорослих, у яких раніше відмічалася незадовільна відповідь на традиційну терапію. **Аксіальний спондилоартрит без рентгенологічного підтвердження.** СІМПОНІ® показаний для лікування важкого активного аксiального спондилоартриту без рентгенологічного підтвердження у дорослих з об'єктивними ознаками запалення, на що вказує підвищений рівень С-реактивного білка та/або результати магнітно-резонансної томографії (МРТ), у разі незадовільної відповіді на терапію нестероїдними протизапальними лікарськими засобами, або непереносимості даного виду терапії, у таких пацієнтів.

Виразковий коліт. СІМПОНІ® показаний для лікування активної форми виразкового коліту середнього або важкого ступеня у дорослих, у яких відмічається незадовільна відповідь на традиційну терапію, включаючи кортикостероїди, 6-меркаптопурин (6-MP) або азатіоприн, або є непереносимість чи медичні протипоказання до застосування цих видів терапії.

Протипоказання. Підвищена чутливість до голімумабу або до інших компонентів лікарського засобу. Туберкульоз в активній формі або інші тяжкі інфекції, такі як сепсис та опортуністичні інфекції. Помірна або тяжка серцева недостатність (класу III/IV за NYHA).

Спосіб застосування та дози. Ревматоїдний артрит, псоріатичний артрит, анкілозний спондиліт або аксiальний спондилоартрит без рентгенологічного підтвердження: призначають по 50 мг шляхом підшкірної ін'єкції один раз на місяць, в один і той же день місяця. **Виразковий коліт:** Пацієнтам з масою тіла менше 80 кг призначають початкову дозу 200 мг, наступну 100 мг на тиждні 2, потім по 50 мг кожні 4 тижні. Пацієнтам з масою тіла 80 кг або більше призначають початкову дозу 200 мг, наступну 100 мг на тиждні 2, потім по 100 мг кожні 4 тижні. **Поліартрикулярний ювенільний ідіопатичний артрит.**

Дітям з масою тіла не менше 40 кг, призначають по 50 мг шляхом підшкірної ін'єкції один раз на місяць, в один і той же день місяця. **Спосіб застосування.** Для підшкірного введення. Для більш докладної інформації див. повну інструкцію для медичного застосування.

Діти. СІМПОНІ® застосовують дітям з масою тіла не менше 40 кг для лікування поліартрикулярного ювенільного ідіопатичного артриту. Для усіх інших показань безпека та ефективність застосування СІМПОНІ® дітям не встановлена. **Побічні реакції.** Під час клінічних досліджень інфекція верхніх дихальних шляхів була найчастішою побічною реакцією, про яку повідомлялося. Найбільш серйозні небажані реакції, про які повідомлялося, включали серйозні інфекції (в тому числі сепсис, пневмонію, туберкульоз, інвазивні грибові та опортуністичні інфекції), демієлінізуючі порушення, лімфому, реактивацію вірусу гепатиту В (HBV), застійну серцеву недостатність, аутоімунні процеси (вовчакоподібний синдром) та гематологічні реакції, серйозні системні реакції гіперчутливості (включаючи анафілактичні реакції), васкуліт, та лейкопенію. Стосовно повного профілю безпеки препарату – див. інструкцію для медичного застосування.

Термін придатності. 2 роки.

Категорія відпуску. За рецептом.

Перед призначенням слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування.

Рестраційне посвідчення МОЗ України № UA/15841/01/01 від 04.07.2017 року терміном на 5 років.

Текст складено у відповідності з інструкцією для медичного застосування, яку затверджено МОЗ України 04.04.2019 року.

K. Kruger, G. Burmester, S. Wassenberg, M. Thomas

Голімумаб як біологічний препарат 1-ї, 2-ї чи 3-ї лінії в пацієнтів із ревматоїдним артритом, псоріатичним артритом й анкілозуючим спондилітом: post hoc аналіз неінтервенційного дослідження в Німеччині

У низці рандомізованих клінічних випробувань та їхніх відкритих продовжень голімумаб продемонстрував ефективність при ревматоїдному артриті (РА), псоріатичному артриті (ПсА) й анкілозуючому спондиліті (АС) у пацієнтів, які раніше не отримували біологічної терапії. Водночас клінічні дані щодо використання цього препарату у хворих, які вже отримували біологічне лікування, обмежені. Метою цієї роботи було оцінити ефективність голімумабу як біологічного препарату 1-ї, 2-ї чи 3-ї лінії в пацієнтів із РА, ПсА й АС в умовах реальної клінічної практики.

У настановах Європейської протиревматичної ліги (EULAR) із лікування РА в разі недостатньої ефективності інгібітора фактора некрозу пухлини (TNFi) рекомендується призначити інший TNFi чи біологічний препарат з іншим механізмом дії. Аналогічно при аксіальному спондилоартриті за неефективності TNFi експерти EULAR радять перейти на інший TNFi або анти-IL-17 препарат. Нарешті, в разі ПсА, що не реагує належним чином на біологічний хворобомодифікуючий антиревматичний препарат (ХМАРП), EULAR рекомендує розглянути можливість переходу на інший TNFi чи біологічний ХМАРП. Наукові організації США надають подібні рекомендації щодо ПсА й АС.

Клінічні дані про послідовне призначення одного TNFi за іншим є обмеженими. Тому метою цього post hoc аналізу було оцінити ефективність голімумабу при РА, ПсА й АС як біологічного препарату не тільки 1-ї, а й 2-ї та 3-ї лінії в умовах реальної клінічної практики в Німеччині. Для цього аналізу було обрано неінтервенційне дослідження GO-NICE. Це дворічне клінічне випробування підтвердило ефективність і безпеку голімумабу 50 мг підшкірно 1 раз на місяць у пацієнтів із РА, ПсА й АС. Уже через 3 міс лікування було помічено суттєве зниження активності РА, АС і ПсА, при цьому отримані результати зберігалися протягом 2 років. Окрім того, було зафіксовано істотне поліпшення якості життя й функціональної здатності та зменшення втомлюваності, що також зберігалися протягом 24-місячного періоду спостереження.

Методи

Проспективне багатоцентрове неінтервенційне дослідження GO-NICE було проведено на базі 158 медичних центрів Німеччини. До випробування включали пацієнтів зі встановленим діагнозом РА, ПсА або АС, яким було призначено лікування голімумабом 50 мг 1 раз на місяць у період із квітня 2010 року по вересень 2015 року.

Пацієнтів обстежували на початку лікування та кожні 3 міс протягом 2 років (до 9 відвідувань). Клінічну ефективність лікування в пацієнтів із РА оцінювали за шкалою DAS28, із ПсА – за індексом PsARC, з АС – за індексом BASDAI. Для відстеження динаміки якості життя використовували опитувальник EQ-5D3L, функціональної здатності – FFbH, утоми – FACIT.

Для post hoc аналізу пацієнти були згруповані залежно від біологічного лікування в анамнезі: відсутнє (голімумаб як 1-ша лінія терапії), один препарат (голімумаб як 2-га лінія терапії), щонайменше два препарати (голімумаб як 3-тя лінія терапії).

Результати

Участь у дослідженні взяли 1454 пацієнти. Голімумаб як 1-шу лінію терапії отримували 305 хворих на РА, 286 осіб із ПсА та 292 – з АС; як 2-гу лінію терапії – 104, 136 і 130 відповідно; як 3-тю лінію терапії – 64, 79, 58 відповідно. Попереднє біологічне лікування здійснювалося такими препаратами: адалімумаб (n=348), етанерцепт (n=287), інфліксимаб (n=139), тоцилізумаб (n=27), ритуксимаб (n=15), цертолізумаб (n=14) й абатацепт (n=12).

Частка пацієнтів, які вибули з дослідження, була нижчою в групі, учасники котрої отримували голімумаб як 1-шу лінію терапії, порівняно з тими, хто вже мав попередній досвід біологічної терапії незалежно від захворювання. Так,

серед учасників, які застосовували голімумаб як біологічний засіб 1-ї, 2-ї та 3-ї лінії, завершили дослідження (тобто залишалися на лікуванні до 24-го місяця) 43,0; 30,8 та 39,1% пацієнтів із РА, 53,1; 38,2 та 34,2% пацієнтів із ПсА, 53,8; 49,2 та 41,4% пацієнтів з АС відповідно.

Ревматоїдний артрит (n=473). Середній вік дорівнював 55,0; 55,7 та 53,4 року в пацієнтів із РА, котрі застосовували голімумаб як 1-шу, 2-гу та 3-тю лінію терапії відповідно. Ревматоїдний фактор був позитивним у 76,9; 70,2 та 59,4% хворих на РА, котрі застосовували голімумаб як 1-шу, 2-гу та 3-тю лінію терапії відповідно. Антитіла до циклічного цитрулінового пептиду виявлялись у 76,2; 78,4 та 59,0% пацієнтів із РА, котрі застосовували голімумаб як 1-шу, 2-гу та 3-тю лінію терапії відповідно; час із моменту встановлення діагнозу в цих пацієнтів дорівнював 9,7; 10,1 та 14,3 року відповідно.

Початкова оцінка DAS28 становила 5,0; 4,9 та 5,1 бала відповідно та значно зменшилися з часом у всіх групах. Через 3 міс лікування 27,5; 19,5 та 14,5% пацієнтів перебували в стані ремісії (DAS28 <2,6 бала), через 24 міс – 45,3; 50,0 та 33,3% відповідно.

Псоріатичний артрит (n=501). Середній вік становив 50,0; 50,7 та 50,7 року в пацієнтів із ПсА, котрі застосовували голімумаб як 1-шу, 2-гу та 3-тю лінію терапії відповідно. Час із моменту встановлення діагнозу в цих пацієнтів дорівнював 12,4; 13,7 та 13,8 року відповідно. Клінічна відповідь за індексом PsARC через 24 міс була досягнута в 76,4; 51,0 та 50,0% пацієнтів відповідно.

Анкілозуючий спондиліт (n=480). Середній вік становив 42,5; 45,3 та 44,8 року в пацієнтів з АС, які застосовували голімумаб як 1-шу, 2-гу та 3-тю лінію терапії відповідно. Час із моменту діагнозу дорівнював 9,4; 9,8 та 12,4 року відповідно; 81,2; 80,8 та 74,1% пацієнтів з АС були позитивними щодо HLAB27. Позасуглобові прояви мали місце в 31,2; 35,9 та 43% пацієнтів відповідно.

Пацієнти третьої групи (з принаймні двома біологічними ХМАРП в анамнезі лікування) мали дещо вищий початковий рівень BASDAI, ніж учасники першої та другої групи (5,7 vs 5,0 та 4,9 бала). Через 24 міс лікування середні показники BASDAI значно знизилися – до 2,1; 2,9 та 2,9 бала в пацієнтів з АС, які застосовували голімумаб як 1-шу, 2-гу та 3-тю лінію терапії відповідно (p<0,001).

Обговорення

У цьому неінтервенційному дослідженні було показано ефективність голімумабу при РА, ПсА й АС як біологічної терапії не тільки 1-ї, а й 2-ї та 3-ї лінії, коли інші біологічні препарати виявилися недостатньо ефективними. Отримані результати узгоджуються з кількома ретроспективними та спостережними дослідженнями, в яких вивчали ефективність голімумабу як терапії 2-ї лінії.

Зокрема, в ретроспективному дослідженні K. Thomas і співавт. (2018) були проаналізовані дані 4 академічних центрів Греції щодо лікування 328 пацієнтів із запальними артритом різної етіології (РА, ПсА й АС) за допомогою голімумабу. Було показано високу частоту утримання на терапії цим препаратом (68% через 2 роки та 62% через 3 роки) з низькою частотою припинення лікування через небажані явища. Дослідники не виявили різниці в частоті продовження лікування в підгрупах пацієнтів, які раніше отримували іншу біологічну терапію чи не отримували її.

Аналіз даних італійського багатоцентрового реєстру LORHEN також свідчить про те, що голімумаб є ефективним як біологічна терапія 2-ї лінії з перевагою над адалімумабом й етанерцептом (Favalli E. et al., 2018). У 195 пацієнтів із РА, котрі не отримували попереднього лікування TNFi, 2-річне утримання на лікуванні було достовірно нижчим для адалімумабу (31,2%; p=0,018) і чисельно нижчим для етанерцепту (39,8%) порівняно з голімумабом (53,4%). Це було пов'язано з вищою частотою припинення терапії двома першими препаратами через небажані явища. На думку авторів, перехід на інший TNFi (особливо в комбінації із синтетичним ХМАРП) є хорошим варіантом для пацієнтів із РА, в яких лікування першим TNFi виявилось неефективним.

У шведському ретроспективному дослідженні зі включенням 845 пацієнтів з імуноопосередкованими ревматичними захворюваннями також було показано високу 3-річну частоту утримання на терапії голімумабом як біологічним лікуванням 2-ї лінії (Dalen J. et al., 2017). За цим показником голімумаб був достовірно кращим за адалімумаб і чисельно кращим за етанерцепт і цертолізумаб пегол.

Нещодавно опублікований систематичний огляд літератури, виконаний K. Luttropp і співавт. (2019), включив 12 спостережних досліджень, які порівнювали різні TNFi при імуноопосередкованих ревматичних захворюваннях. Було з'ясовано, що за показником утримання на терапії голімумаб є достовірно кращим або принаймні зіставним з іншими препаратами цієї групи. Через 24 міс частота утримання на терапії голімумабом (незалежно від лінії лікування) становила приблизно 50%.

Обговорюючи результати дослідження GO-NICE, важливо відзначити деякі його обмеження. Перш за все воно мало спостережний дизайн. Його перевагами перед рандомізованим контрольованим дослідженням є включення більш типових пацієнтів та їх лікування в реальніших умовах. Тому спостережні дослідження мають вищу зовнішню валідність, а їхні результати краще екстраполюються на реальну клінічну практику. Однак одним з основних обмежень таких досліджень є відносно висока частота втрати контакту з пацієнтами та, відповідно, відсутність інформації про результати їх лікування. Через відсутність контрольної групи регресію до середнього варто враховувати як одну з можливих причин поліпшення, оскільки пацієнти зазвичай ініціюють біологічну терапію під час загострення захворювання. Крім того, не можна виключити можливість того, що результати не відрізняються від результатів інтенсивнішого лікування ХМАРП. Слід зазначити, що в GO-NICE не використовувалася шкала ASDAS для оцінки активності АС, оскільки дослідження було ініційоване 2010 року ще до валідації цієї шкали в Німеччині. І нарешті, через відмінність систем охорони здоров'я, законодавства, моделей лікування та соціальних умов у різних країнах слід виявляти обережність при екстраполяції отриманих результатів за межами Німеччини.

Висновки

Цей аналіз підтверджує, що в разі неефективності TNFi доцільним є перехід на інший препарат цієї групи, незважаючи на те, що альтернативний TNFi націлений на ті самі молекулярні мішені та запальні шляхи. Хоча цей аналіз не дає змоги порівнювати різні TNFi, він надає докази ефективності використання голімумабу як біологічної терапії будь-якої лінії при трьох запальних ревматичних захворюваннях – РА, ПсА й АС.

Стаття друкується в скороченні.

Список літератури знаходиться в редакції.

Kruger K., Burmester G., Wassenberg S., Thomas M.
Golimumab as the first-, second-, or at least third-line biologic agent in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, or ankylosing spondylitis: post hoc analysis of a noninterventional study in Germany. Rheumatol. Ther. 2020 Jun; 7 (2): 371-382.

Переклав з англ. В'ячеслав Килимчук

CP-158319

Запалення як причина кашлю та розвитку ускладнень: можливості інноваційних муколітиків

Вислів «*Amor et tussis non celatur*» (лат. «Кохання та кашель не приховаєш») є актуальним не лише для закоханої людини, а й для лікаря, котрий розуміє, що кашель приховувати не лише важко, це вкрай небезпечно і для пацієнта, і для суспільства. Кашель є однією з найчастіших причин звернення до сімейного лікаря та пульмонолога. В умовах пандемії туберкульозу та коронавірусної хвороби (COVID-19) пацієнт із кашлем миттєво стає не тільки об'єктом пильної уваги з боку оточення, але й реальною загрозою поширення інфекції.

Однією з головних причин кашлю є запальний процес у своєму гострому чи хронічному прояві. Розвиток кашлю або як ознаки маніфестації запальної реакції, або як захисного евакуаційного фактора чітко зумовлений еволюцією фаз запалення [1-4]. Запалення завжди починається з пошкодження тканини, комплексу обмінних, фізико-хімічних і структурно-функціональних змін, тобто з альтерації тканини, що відіграє роль пускового чинника запального процесу й поділяється на дві стадії: первинну та вторинну [3].

Первинна альтерація – це сукупність змін обміну речовин, фізико-хімічних властивостей, структури та функції клітин і тканин, які виникають унаслідок прямого впливу етіологічного фактора запалення. Первинна альтерація як результат взаємодії етіологічного чинника з організмом зберігається та служить причиною запалення й після припинення цієї взаємодії [1, 3]. Реакція вторинної альтерації свого роду пролонгує дію причини запалення [3]. Якщо первинна альтерація є результатом безпосередньої дії пошкоджувального агента, то вторинна не залежить від нього та може тривати й тоді, коли цей агент уже не чинить впливу.

Суть першої фази запалення полягає в тому, що бактерії чи віруси, шкідливі фактори довкілля чи виробничого процесу призводять до місцевих змін у вигляді альтерації тканин і складових їхніх клітин, вивільнення біологічно активних речовин, серед яких ключовими компонентами балансу прогресування запалення та, відповідно, патології є інтерлейкін (ІЛ) -6 і -8 [1-4]. Ці біологічно активні сполуки здатні активувати ендотелій, нарощувати подальшу експресію адгезивних молекул, що супроводжується черговим виділенням низькомолекулярних медіаторів запалення – гістаміну, простагландинів, які генералізують розвиток запальної реакції (рис. 1) [4].

Наступна фаза – ексудація – вихід рідкої частини крові, електролітів, білків і клітин через судинну стінку в запальну тканину. Основний механізм ексудації – підвищення проникності судинної стінки – зумовлений дією низки патогенетичних факторів. До них належать: руйнування судинної стінки при альтерації; округлення ендотеліальних клітин й утворення складчастості плазматичної

мембрани ендотеліоцитів при скороченні цитоскелета. Судинні реакції у вогнищі запалення, що супроводжуються зміною проникності судин стінки, призводять також до міграції лейкоцитів й інших формених елементів крові за межі мікросудин [1, 3, 4]. Виникає набряк слизової, збільшується в'язкість мокротиння (рис. 1, 2). Ескалатор мукоциліарного кліренсу зупиняється (*functio laesa*). Виникає захисний рефлекс – кашель.

Найбільш ефективним і безпечним для оточуючих способом очищення дихальних шляхів є шлях, запропонований природою, – нормальна робота війок миготливого епітелію. Оportet quod natura facied et fiat («Роби згідно з велінням природи») – так казав Гіппократ, і тому в даній фазі при запальних захворюваннях нижніх дихальних шляхів домінують роль відіграватимуть препарати, здатні регулювати фізико-хімічні властивості

мокротиння й евакуаційні системи на рівні війчастого епітелію [2, 4].

Підсумком запального процесу та його завершенням є проліферація, котра включає в себе три стадії [3]: власне проліферацію, тобто розмноження клітин; синтез позаклітинних компонентів сполучної тканини – колагену, еластину, протеогліканів, глікопротеїну-1; інгібування ферментів α_2 -макроглобуліном, припинення руйнівних явищ, генерації вільних радикалів, пригнічення активності клітин запалення та лімфоцитів. Умови для її розвитку закладено вже в самому початку запального процесу, коли біологічно активні речовини, що виникають в осередку запалення, стимулюють розмноження місцевих клітинних елементів, насамперед фіброцитів, гістіоцитів, клітин адвентиції, ендотелію тощо. Причому активність цих саногенетичних механізмів корелює з об'ємом первинної альтерації та первинної активації прозапальних цитокінів [1-3].

Важливо зазначити, що запалення – це не лише кашель, а й розвиток серйозних ускладнень: на тлі набряку слизової оболонки бронхів, надмірної кількості харкотиння та неможливості його евакуувати спостерігаються [7] бронхоспазм і колонізація дихальних шляхів патогенною флорою, наслідком чого є розвиток тяжкого бронхіту, пневмонії, загострення хронічного бронхіту та хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ).

Власне, тому при подоланні кашлю особливої уваги набуває не тільки муколітична, але й протизапальна терапія. Останнім часом спостерігається справжня «гонитва» за молекулами, що завдяки плейотропності своїх ефектів мають кілька точок прикладання до патологічного процесу.

На думку світової медичної спільноти, гордістю серед таких сполук є молекула ердостеїну, що належить до фармакотерапевтичної групи муколітиків (код АТХ R05CB15), але має дві точки прикладання – кашель і запалення [8, 9]. Оригінальний ердостеїн, відомий під брендовою назвою Ермуцин (реєстраційне посвідчення: UA/14088/01/01), виробляється італійською компанією Edmond Pharma, котра входить до складу Recipharm Group (Швеція), та представлений у більш ніж 40 країнах [10].

Показаннями до використання Ермуцину є стани, що потребують зменшення в'язкості та полегшення

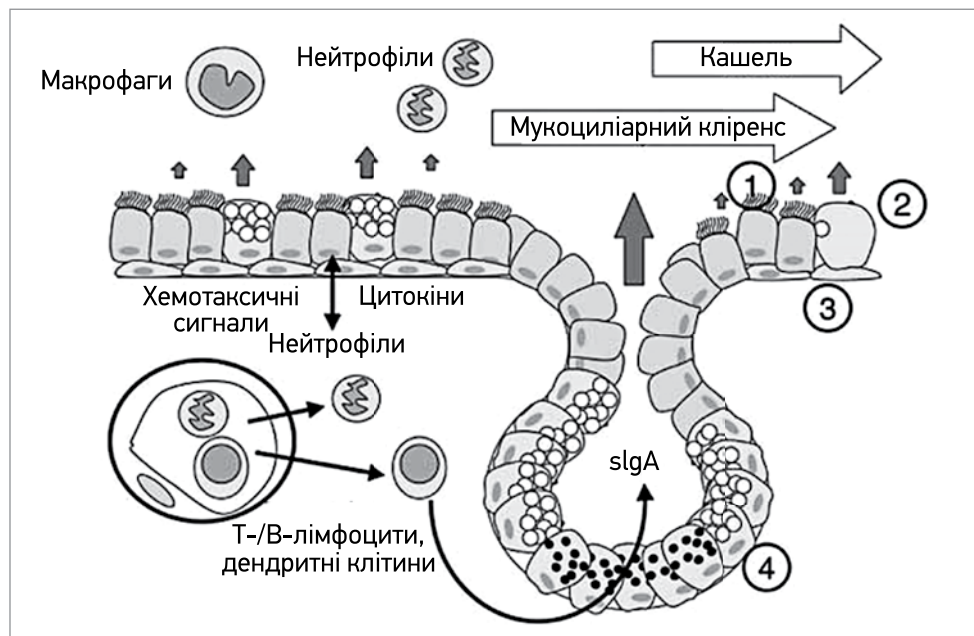


Рис. 1. Патогенез запального процесу [5]

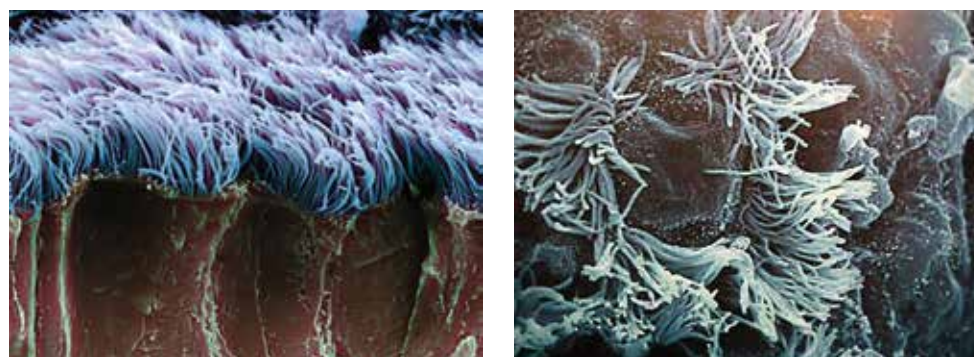


Рис. 2. Миготливий епітелій у нормі та при запаленні (растрова електронна мікроскопія) [6]

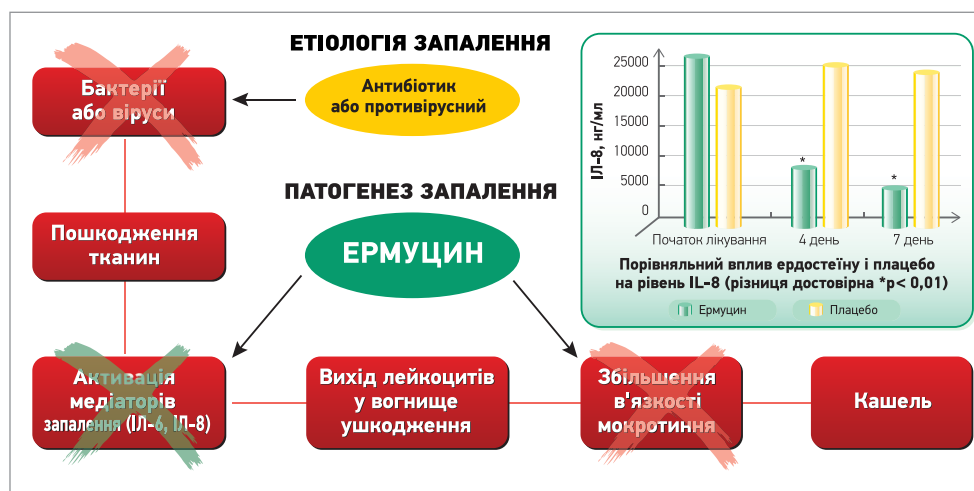


Рис. 3. Механізм дії ердостеїну [8, 9, 14, 17]



М.М. Островський

відхаркування бронхіального секрету при лікуванні гострих і хронічних захворювань верхніх і нижніх дихальних шляхів: бронхіт, риніт, синусит, ларингофарингіт, загострення хронічного бронхіту, ХОЗЛ, гіперсекреторна («волога») бронхіальна астма, бронхоектатична хвороба [8]. Препарат показаний як супутня терапія з антибіотиками при бактеріальних інфекціях дихальних шляхів і для профілактики рецидивних епізодів інфекцій та ускладнень після хірургічних втручань, таких як пневмонія чи ателектаз легень [8].

Муколітичний ефект реалізується завдяки руйнуванню дисульфідних містків, які зв'язують волокна глікопротеїнів, унаслідок чого зменшуються еластичність і в'язкість слизу. Метаболіти ердостеїну сприяють очищенню дихальних шляхів від секрету та підвищують ефективність мукоциліарного механізму евакуації слизових і слизово-гнійних виділень із верхніх і нижніх дихальних шляхів. Проте цей інноваційний муколітик на особливу увагу заслуговує, власне, через яскраво виражений додатковий плюс – вплив на каскад запального процесу (рис. 3).

Із метою впливу на запалення при патології органів дихання застосовуються такі лікарські засоби, як інгалаційні кортикостероїди (ІКС) [11, 12], зокрема як базова терапія в пацієнтів із бронхіальною астмою та ХОЗЛ. Під впливом ІКС зменшується вміст прозапальних клітин у тканинах легень, а також рівень основних медіаторів запалення та прозапальних цитокінів. Окрім того, ці препарати демонструють антиоксидантну дію. Зважаючи на зниження сприйняття ІКС під впливом оксидативного стресу, характерного для ХОЗЛ, ці засоби призначають у високих добових дозах.

Одним із механізмів протизапальної дії кортикостероїдів є здатність стимулювати синтез білка, котрий блокує активність фосфоліпази А2, що сприяє зменшенню утворення простагландинів, тромбоксану та лейкотрієнів. Інгібувальну дію на активність фосфоліпази А2, але відмінним від стероїдів шляхом – блокуючи транспорт іонів Ca^{2+} , що необхідні для активації фосфоліпази, чинить фенспірид – протизапальний засіб нестероїдної природи. Препарат має виражену протизапальну дію за рахунок зниження вмісту прозапальних клітин і цитокінів. Фенспірид має здатність нормалізувати бронхіальну секрецію та мукоциліарний кліренс, зменшувати набряк слизової оболонки при запаленні, довів свою клінічну ефективність при лікуванні гострого бронхіту та як базисна терапія ХОЗЛ [11, 12]. Але 2019 р. фенспірид був заборонений через вплив на подовження інтервалу QT [13].

Ермуцин має доведену протизапальну дію та демонструє відмінний профіль безпеки: навіть у разі тривалого прийому протягом 12 міс частка пацієнтів, які мали побічні ефекти, не відрізнялася від такої в групі плацебо [14]. Протизапальна дія препарату *in vitro* та *in vivo* ґрунтується на пригніченні синтезу ІЛ-6 та ІЛ-8 [8, 9, 15], які є ключовими цитокінами, що беруть безпосередню участь у формуванні нейтрофільного запального процесу в бронхіальному дереві та легеневій

паренхімі [3, 4, 16]. Вони синтезуються різними імункомпетентними клітинами у відповідь на вторгнення в організм патогенів, таких як віруси, бактерії, токсини, котрі є потенційними агентами, що спричиняють гострі запальні захворювання чи загострення хронічних запальних захворювань дихальних шляхів. ІЛ-6 синтезується Т- і В-лімфоцитами, макрофагами й іншими клітинами та є не тільки маркером запалення дихальних шляхів, а й предиктором потенційного ушкодження альвеолярного епітелію, що призводить до ремоделювання бронхіального дерева та втрати еластичності легеневої тканини [1-4].

Продуктами ІЛ-8 є лімфоцити, нейтрофілі гранулоцити, різні епітеліальні

клітини, фібробласти, гепатоцити, проте найперше – моноцити/макрофаги й ендотеліоцити [1, 3, 4]. Основна роль ІЛ-8 полягає в хемотаксичному й активувальному впливі на нейтрофіли [18], у посиленні міграції фагоцитів у вогнище пошкодження (легеневу паренхіму, слизову оболонку бронхів) та активації ними синтезу молекул адгезії. Цей факт є дуже важливим, оскільки при бронхіті, в тому числі хронічному, пневмонії, ХОЗЛ саме нейтрофіли відіграють ключову роль у виникненні запального процесу в *locus morbi*, на відміну від еозинофільного запального процесу, що домінує при бронхіальній астмі [3, 4]. Із підвищенням продукції ІЛ-6 та ІЛ-8 пов'язують процеси ремоделювання

бронхів і розвиток незворотної бронхообструкції, що є фундаментом для прогресування ХОЗЛ [3, 16].

Вплив Ермуцину на інгібування синтезу ІЛ-6 та ІЛ-8 є особливо важливим у разі ХОЗЛ, оскільки для цієї патології характерне постійне підвищення продукції зазначених прозапальних трансмітерів, навіть у період ремісії захворювання [3], а їх блокування, безумовно, зменшує інтенсивність запального процесу та пов'язаних із ним ускладнень [8, 9].

Окрім того, ердостеїн перешкоджає інгібуванню тютюновим димом α_1 -антитрипсину та гранулоцитів, запобігаючи ураженням, які спричиняє смог

Продовження на стор. 26.

ЕРМУЦИН®

ердостеїн

СИЛЬНИЙ І ШВИДКИЙ МУКОЛІТИЧНИЙ ЕФЕКТ^{1,2}



ВИРАЖЕНА ПРОТИЗАПАЛЬНА ДІЯ^{1,2,3}



ДОСТОВІРНО ЗНИЖУЄ РИЗИК ГОСПІТАЛІЗАЦІЇ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЗАГОСТРЕННЯМ ХОЗЛ ТА ХБ⁴



Травень 2020

Dileo
FARMA

04119, м. Київ, вул. Юрія Іллєнка, 83-Д, оф. 404
тел.: (044) 538-01-26, факс: (044) 538-01-27

dileo-farma.com.ua

Коротка характеристика лікарського засобу Ермуцин.
Р/с № UA/14088/01/01. Наказ МОЗ № 2319, від 21.11.2019.

Склад: діюча речовина: erdosteine. 1 капсула містить ердостеїну 300 мг. **Показання:** Для зменшення в'язкості та полегшення відхаркування бронхіального секрету при лікуванні гострих і хронічних захворювань верхніх та нижніх дихальних шляхів, таких як бронхіт, риніт, синусит, ларингофарингіт, загострення хронічного бронхіту, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), гіперсекреторна бронхіальна астма, бронхоектатична хвороба. **Протипоказання:** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, перелічених або до речовин, що містять вільні SH-групи. Слід припинити застосування цього препарату в таких випадках: при розладах з боку печінки (наприклад при збільшенні рівнів лужної фосфатази або трансаміназ у сироватці крові тощо); при нирковій недостатності (кліренс креатиніну < 25 мл/хв); при гомоцистурії; при виразковій хворобі в активній фазі. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Не спостерігалося жодних небажаних взаємодій з іншими лікарськими засобами, які часто застосовуються при інфекціях дихальних шляхів та ХОЗЛ, такими як теофілін, бронхолітичні сполуки, еритроміцин, амоксицилін або сульфаметоприм. Ердостеїн потенційно діє деяких антибіотиків (наприклад амоксициліну, кларитроміцину), які можуть застосовуватися з терапевтичною метою, а також може застосовуватися разом із бронходилататорами (теофіліном або бета-2-адреноміметиками, лікарськими засобами від кашлю та ін.). Було доведено синергійний ефект ердостеїну при одночасному застосуванні з будесонідом та салбутамолом. **Спосіб застосування і дози:** Препарат Ермуцин призначений для застосування дорослим по 1 капсулі (300 мг) 2 рази на день. Лікування може тривати до 10 днів. **Побічні реакції:** З боку нервової системи: дуже рідко – головний біль. З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: дуже рідко – задишка. З боку шлунково-кишкового тракту: дуже рідко – смакові розлади (агевсія або дисгевсія), нудота, блювання, діарея, відчуття печіння та болі в шлунку. З боку шкіри та підшкірної клітковини: дуже рідко – кропив'янка, почервоніння, екзема. З боку імунної системи: рідко – набряк Квінке. **Загальні розлади:** рідко – неочікувана гіперперексія. **Для отримання детальної інформації ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Інформація для фахівців охорони здоров'я для використання в професійній діяльності.**

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Ермуцин. Затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України № 2319, від 21.11.2019. р/с № UA/14088/01/01.

2. Cogo R. Erdosteine: a new therapeutic weapon beyond the PEACE. Trends Med 2012; 12(3):133-142.

3. Dal Negro R. et al. Erdosteine: Drug exhibiting polypharmacy for the treatment of respiratory diseases. Pulm Pharmacol Ther. 2018.

4. Rogliani et al. Efficacy and safety profile of mucolytic/antioxidant agents in chronic obstructive pulmonary disease: a comparative analysis across erdosteine, carbocysteine, and N-acetylcysteine. Respir Res. 2019 May 27;20(1):104.

Є ПЛЮС!

Запалення як причина кашлю та розвитку ускладнень: можливості інноваційних муколітиків

Продовження. Початок на стор. 24.

або куріння; збільшує рівень IgA в дихальних шляхах у пацієнтів із ХОЗЛ [8, 15]. Відомо, що молекула ердостейну діє також як акцептор вільних радикалів кисню, запобігаючи їх локальному утворенню, та значно зменшує рівень 8-ізопростану як маркера перекисного окислення ліпідів [8, 15].

Поєднання муколітичної та проти-запальної дії реалізується в низці особливо цінних для практичних лікарів ефектів. Завдяки тому, що препарат впливає не тільки на кашель, але й на його причину – запалення, робота мукоциліарного епітелію відновлюється вже на 3-й день лікування, а кашель стає нечастим, м'яким, минає швидше (рис. 4).

Як переконливо доводить мета-аналіз за участю 1748 пацієнтів (рис. 5), ердостейн достовірно (на відміну від ацетилцистеїну) зменшує ризик ускладнень і госпіталізації при загостреннях ХОЗЛ, що є виявом поєднання муколітичного та проти-запального ефектів [8, 9, 17]. На цьому варто наголосити, оскільки госпіталізація завжди зумовлює збільшення не тільки фінансового навантаження, а й ризику летальності [8, 19].

У дослідженні RESTORE доведено вплив ердостейну на частоту та тривалість загострень ХОЗЛ. Отримані результати дали змогу включити ердостейн у міжнародні (GOLD, 2019) та національні (адаптована клінічна настанова, заснована на доказах) протоколи лікування ХОЗЛ [19, 20]. RESTORE [14] є проспективним рандомізованим подвійним сліпим плацебо-контрольованим дослідженням, до якого залучили 467 пацієнтів із ХОЗЛ віком 40-80 років. Ступінь тяжкості захворювання визначено приблизно порівно як GOLD II (помірний) і GOLD III (тяжкий). Базова терапія була такою: 60% пацієнтів приймали інгаляційний М-холінолітик пролонгованої дії, тоді як 40% використовували комбіноване лікування пролонгованим β_2 -адреноміметиком з ІКС. Учасники отримували додатково до базової терапії 300 мг ердостейну 2 рази на день або плацебо впродовж 12 міс. Капсули ердостейну та плацебо було виготовлено компанією Edmond Pharma (Італія). Основною кінцевою точкою дослідження була кількість загострень.

При лікуванні ердостейном спостерігалось (табл.) зниження частоти всіх загострень на 19,4% (0,91 проти 1,13 загострень на пацієнта⁻¹·рік⁻¹ для ердостейну та плацебо відповідно; $p=0,01$), а помірних загострень – на 57,1% (0,23 проти 0,54 загострень на пацієнта⁻¹·рік⁻¹ для ердостейну та плацебо відповідно; співвідношення ризиків 0,429; $p=0,002$) [14]. Важливо, що зменшення частоти загострень не залежало від того, чи використовували пацієнти ІКС. Найімовірніше, це можна пояснити плейотропними ефектами ердостейну, а саме протизапальною дією.

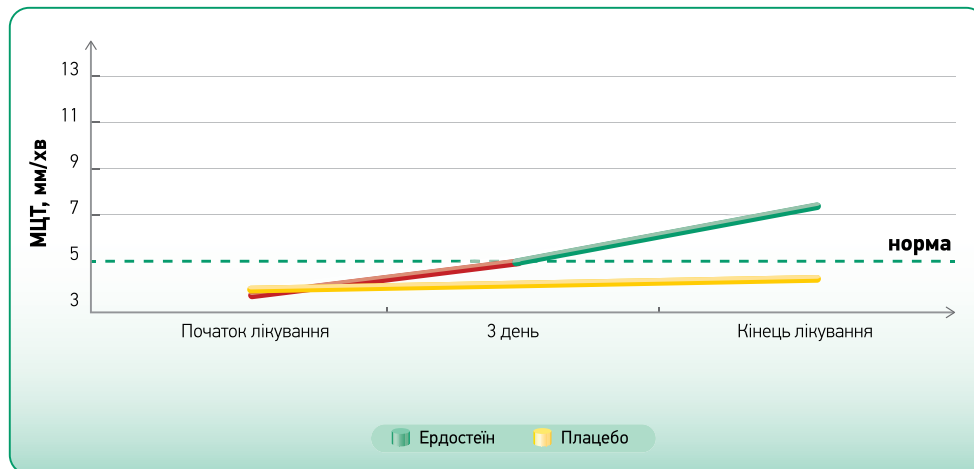
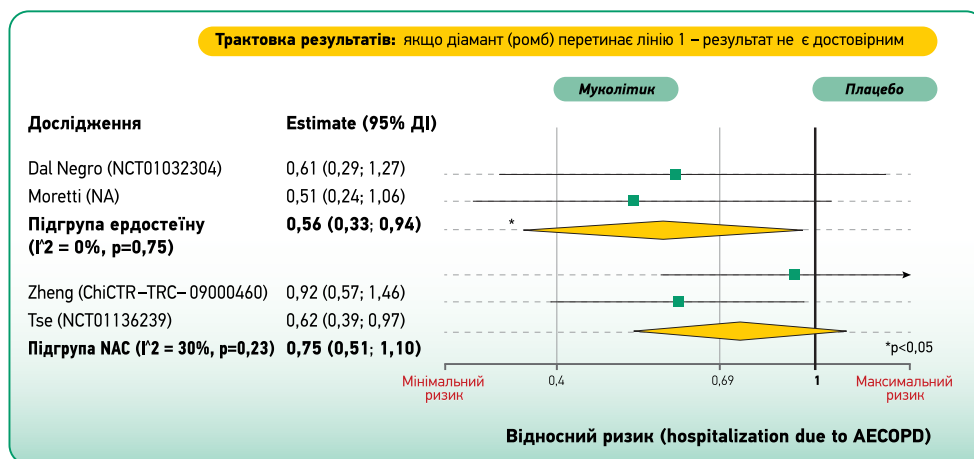


Рис. 4. Вплив ердостейну на швидкість мукоциліарного транспорту [9, 21]



Порівняльний ризик впливу ердостейну (Ермуцину) й ацетилцистеїну (NAC) на ризик госпіталізації пацієнтів із загостренням ХОЗЛ. Метааналіз 4 рандомізованих клінічних досліджень, 1748 пацієнтів.

Рис. 5. Порівняльна характеристика впливу ердостейну й ацетилцистеїну на ризик госпіталізації пацієнтів із загостренням ХОЗЛ [17]

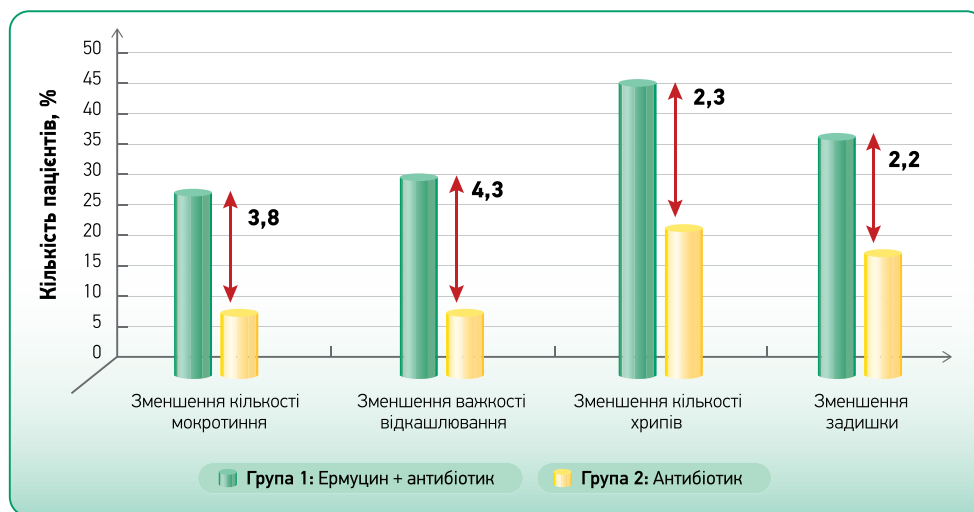


Рис. 6. Вплив комбінованої терапії Ермуцин + антибіотик і монотерапії антибіотиком на динаміку клінічних симптомів у разі загострення ХОЗЛ [9]

Ермуцин добре комбінується з антибіотиками. Ця молекула здатна знижувати адгезивну здатність грампозитивних і грамнегативних бактерій до епітелію дихальних шляхів, що зменшує їх бактеріальну колонізацію та ризик бактеріальної суперінфекції [8]. Антибіотик впливає на етіологію запалення, знищуючи бактерії, а ердостейн – на його патогенез за рахунок блокади

медіаторів запалення та модифікації евакуації слизу з дихальних шляхів. До того ж ердостейн підвищує концентрацію амоксициліну в бронхіальному секреті [8]. Отже, клінічний ефект комбінації антибіотика й Ермуцину буде вищим, аніж у разі монотерапії антибіотиком (рис. 6) [9].

В умовах пандемії коронавірусу окремо потрібно зауважити, що ефекти

регуляції цитокінового каскаду завдяки інгібуванню синтезу ІЛ-6 та ІЛ-8 і перекисного окислення ліпідів, потенціювання антибіотикотерапії [8] надають можливості використання муколітика ердостейну при COVID-19 і вторинних бактеріальних ускладненнях із боку органів дихання.

З огляду на вищезазначені факти можна констатувати, що Ермуцин має низку цінних для лікарів переваг перед іншими муколітиками. На відміну від ацетилцистеїну, його можна приймати разом з антибіотиками. Приймаючи ацетилцистеїн, згідно з інструкцією, необхідно дотримуватися 2-годинного інтервалу. Якщо це правило порушується, то мають місце відразу дві невдачі: не спрацює муколітик та інактивується антибіотик. Зважаючи на низький рівень дисципліни хворих, такий розвиток подій є цілком імовірним. Окрім того, ердостейн порівняно з ацетилцистеїном достовірно зменшує ризик госпіталізації пацієнтів із тяжким бронхітом.

На відміну від амброксолу, Ермуцин включений у протоколи GOLD (2019) і національні адаптовані клінічні настанови з лікування ХОЗЛ. Той факт, що Ермуцин рекомендовано для лікування такого важкого захворювання, як ХОЗЛ, у ролі базової терапії поряд із бронхолітиками й ІКС, безперечно, свідчить про його високу клінічну ефективність.

Порівнюючи Ермуцин із генеричними засобами, слід зазначити, що генерик і оригінальний препарат явно відрізняються один від одного й однакова назва субстанції ще не гарантує однаковий клінічний ефект. Відмінності між генериком і оригінальним препаратом спостерігаються ще на етапі створення. Процес створення оригінального засобу тривалий і дорогий – від синтезу молекули до кількох етапів доклінічних і клінічних досліджень, після котрих препарат проходить реєстрацію. Дослідження оригінального лікарського засобу з дотриманням правил GCP тривають і після реєстрації.

У процесі створення генериків відсутні три етапи клінічних досліджень, перед реєстрацією проводиться тільки дослідження біоеквівалентності. До того ж допускається різниця у 20% щодо швидкості та ступеня всмоктування між оригінальним препаратом і генериком при проведенні аналізу біоеквівалентності. Отже, наявність останньої – лише припущення, що генерик виявиться таким самим, як і оригінальний засіб, а це не гарантує терапевтичної еквівалентності та безпеки препарату [12]. Призначаючи Ермуцин, лікар може бути впевнений у тому, що заявлений ефект буде досягнутий, тому що рекомендує оригінальний препарат, саме той, з яким проводилися клінічні дослідження [10].

Для лікування кашлю при гострих інфекціях нижніх дихальних шляхів, загостреннях ХОЗЛ і хронічному бронхіті Ермуцин призначається по 1 капсулі (300 мг) 2 рази на день до 10 днів [8], а для запобігання загостренням у пацієнтів із ХОЗЛ – по 1 капсулі (300 мг) 2 рази на день протягом 12 міс [14].

Список літератури знаходиться в редакції.

Таблиця. Порівняльна частота загострень ХОЗЛ у разі використання ердостейну порівняно з плацебо					
	Частота загострень, пацієнта ⁻¹ ·рік ⁻¹		Відношення ризиків (95% довірчий інтервал)	Величина ефекту	
	Ердостейн	Плацебо		Різниця відносно плацебо, %	Значення p
Загалом	0,91	1,13	0,81 (0,68-0,92)	-19,4	0,01
Із використанням ІКС	0,93	1,16	0,80 (0,67-0,94)	-19,5	0,02
Без використання ІКС	0,89	1,10	0,81 (0,65-0,93)	-19,3	0,01

Yu Chen, Qianyun Liu, State Key Laboratory of Virology, Modern Virology Research Center, College of Life Sciences, Wuhan University, Wuhan; Deyin Guo, Center for Infection and Immunity Study, School of Medicine, Sun Yatsen University, Guangzhou, China

Новий коронавірус: структура геному, реплікація та патогенез*

Коронавіруси (CoV) відіграють значущу роль як збудники хвороб людини та хребетних тварин. Вони можуть уражати дихальний і травний тракт, печінку та центральну нервову систему людини, худоби, птахів, кажанів, мишей та інших диких тварин. Спалахи тяжкого гострого респіраторного синдрому (severe acute respiratory syndrome, SARS) у 2002-2003 рр. і близькосхідного респіраторного синдрому (Middle East respiratory syndrome, MERS) у 2012 р. продемонстрували можливість передачі нових CoV від тварини до людини та від людини до людини.

Спалах незвичної пневмонії в Ухані, що почався в грудні 2019 р., привернув величезну увагу всього світу. Китайський уряд і дослідники вживають швидких заходів для контролю спалаху та проведення етіологічних досліджень. Збудник загадкової пневмонії був визначений як новий коронавірус (nCoV) за допомогою глибокого секвенування й етіологічних досліджень принаймні 5 незалежними лабораторіями Китаю (www.virological.org і www.gisaid.org). 12 січня 2020 р. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) тимчасово назвала його новим коронавірусом – 2019 (2019-nCoV) (11 лютого 2020 р. ВООЗ визначилася з офіційною назвою – COVID-19, що є скороченням від coronavirus disease. – Прим. ред.).

Спорадичне виникнення нових типів CoV і зумовлених ними спалахів нагадують, що CoV становить серйозну глобальну загрозу для здоров'я. Дуже ймовірно, що у зв'язку зі змінами клімату, екології, а також збільшенням взаємодії людини з тваринами нові спалахи цієї інфекції неминучі. Отже, виникає нагальна потреба в розробленні ефективних методів терапії та профілактики CoV-інфекції.

Структура вірусного геному та реплікація

CoV належить до підродини *Coronavirinae* родини *Coronaviridae* порядку *Nidovirales*. До цієї підродини належать 4 роди: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* і *Deltacoronavirus*. Геном CoV являє собою одноланцюгову позитивну РНК (+ssRNA) (~30 тис. пар нуклеотидів; т. п. н.) із 5'-метильованим кепом і 3'-полі-А-хвостом. Геномна РНК виступає матрицею для прямої трансляції поліпротеїну 1a/1ab (pp1a/pp1ab), який кодує неструктурні білки (nsP), що утворюють реплікаційно-транскрипційний комплекс (RTC) у везикулах, утворених двошаровою мембраною. Далі за допомогою RTC шляхом переривчастої транскрипції синтезується вкладений набір субгеномних РНК (сРНК). Ці субгеномні месенджерні РНК (мРНК) мають спільні 5'-лідерні та 3'-термінальні послідовності. Припинення транскрипції та формування лідерної РНК відбувається на регуляторних послідовностях транскрипції, розташованих між відкритими рамками зчитування (open reading frames, ORF). Ці мінус-ланцюги РНК служать шаблонами для утворення субгеномних мРНК.

Геном і субгеноми типового CoV містять щонайменше 6 ORF. Перші ORF (ORF1a/b) становлять приблизно дві третини довжини геному, кодують 16 неструктурних білків (nsP1-16), за винятком гаммакоронавірусу, в якого nsP1 відсутній. Між ORF1a і ORF1b є -1 зсув рамки зчитування, що забезпечує утворення двох поліпептидів: pp1a та pp1ab. Із цих поліпептидів під впливом вірусної хімотрипсинапоподібної протеази (3CLpro) або основної протеази (Mpro) й однієї чи двох папаїноподібних протеаз утворюються 16 неструктурних білків. Інші ORF, які займають третину геному біля 3'-кінця, кодують щонайменше 4 основні структурні білки: шип (S),

мембрану (M), оболонку (E) та нуклеокапсидні білки (N). Крім цих 4 основних структурних білків різні CoV кодують спеціальні структурні та допоміжні білки, такі як HE, 3a/b, 4a/b. Усі структурні та допоміжні білки утворюються за допомогою трансляції з сРНК.

Вирівнювання геномної послідовності різних CoV демонструє 58% ідентичність на ділянці, що кодує nsP, 43% ідентичність на ділянці кодування структурних білків і 54% – на рівні всього геному, що свідчить: nsP є консервативнішими, а структурні білки – різноманітнішими, бо мають адаптуватися до нових хазяїв. Оскільки частота мутацій під час реплікації РНК-умісних вірусів значно вища, ніж ДНК-умісних, довжина геному РНК-умісних вірусів зазвичай становить ≤10 т. п. н. Однак довжина геному CoV набагато більша, приблизно 30 т. п. н., порівняно з найвідомішими РНК-умісними вірусами. Підтримання такої довжини геному CoV може здійснюватися завдяки особливим властивостям RTC, який містить ферменти, що забезпечують процесинг РНК, зокрема 3'-5'-екзорибонуклеазу nsP14.

Екзорибонуклеаза 3'-5' є унікальною для CoV і не виявляється в інших РНК-умісних вірусів. Вона, ймовірно, забезпечує корекційну функцію RTC. Аналіз послідовності показує, що 2019-nCoV має типову структуру геному й належить до кластеру бетакоронавірусів, до якого належать CoV кажанів – Bat-SARS-like (SL) ZC45, Bat-SL ZXC21, – а також SARS-CoV і MERS-CoV. З огляду на філогенетичне дерево CoV, 2019-nCoV тісніше пов'язаний із Bat-SL-CoV ZC45 і Bat-SL-CoV ZXC21 і більш віддалено – із SARS-CoV.

Роль неструктурних і структурних білків у реплікації CoV

Більшість nsP1-16 беруть участь у реплікації CoV. Однак функції деяких nsP невідомі чи вивчені недостатньо.

Основними для збирання віріонів та інфікування є 4 структурні білки. Гомотримери білків S утворюють на поверхні вірусу шипи та відповідають за приєднання до рецепторів хазяїна. М-білок має 3 трансмембранні домени, відповідає за форму віріону, сприяє формуванню вигинів мембрани й утворює зв'язки з нуклеокапсидом. Білок E бере участь у збиранні та виході вірусу, а також у патогенезі вірусної інфекції. Білок N має 2 домени, обидва з яких за допомогою різних механізмів можуть зв'язувати геном вірусної РНК. Повідомляють, що N-білок може зв'язуватися з nsP3, сприяючи приєднанню геному до RTC і у пакуванню інкапсидованого геному у віріони. Білок N також є антагоністом інтерферону (INF) і репресором інтерференції РНК, що, очевидно, є сприятливим для реплікації вірусу.

Різнорманітність патогенезу CoV-інфекції

CoV мають різнорманітний спектр хазяїв і тропні до різних тканин. Зазвичай альфакоронавіруси та бетакоронавіруси вражають ссавців. Гаммакоронавіруси

Таблиця. Основні патогенні CoV			
Вірус	Рід	Хазяїн	Симптоми
CoV-229E людини	Альфакоронавіруси	Людина	Нетяжке ГРЗ
CoV-NL63 людини	Альфакоронавіруси	Людина	Нетяжке ГРЗ
PRCV/ISU-1	Альфакоронавіруси	Свиня	Нетяжке ГРЗ
TGEV/PUR46-MAD	Альфакоронавіруси	Свиня	Діарея зі 100% летальністю в поросят віком до 2 тиж
PEDV/ZJU-G1-2013	Альфакоронавіруси	Свиня	Тяжка водяниста діарея
SeACoV-CH/GD-01	Альфакоронавіруси	Свиня	Тяжка гостра діарея та гостре блювання
CoV/TU336/F/2008 собак	Альфакоронавіруси	Собака	Помірні; діарея
Ізолят коронавірусу верблюдів / Riyadh	Альфакоронавіруси	Верблюд	Відсутні
Вірус інфекційного перитоніту котів	Альфакоронавіруси	Кіт	Лихоманка, васкуліти, серозити з випотом або без
CoV-HKU1 людини	Бетакоронавіруси	Людина	Пневмонія
CoV-OC43 людини	Бетакоронавіруси	Людина	Нетяжке ГРЗ
SARS-CoV	Бетакоронавіруси	Людина	Гострий тяжкий респіраторний синдром, летальність – 10%
MERS-CoV	Бетакоронавіруси	Людина	Гострий тяжкий респіраторний синдром, летальність – 37%
CoV/ENT великої рогатої худоби	Бетакоронавіруси	Корова	Діарея
CoV/Obihiro12-1 коней	Бетакоронавіруси	Кінь	Лихоманка, анорексія, лейкопенія
MHV-A59	Бетакоронавіруси	Миша	Гостра пневмонія, тяжке ураження легень
CoV/SW1 білуги	Гаммакоронавіруси	Кит	Захворювання легень, термінальна гостра печінкова недостатність
IBV	Гаммакоронавіруси	Курка	Тяжке ГРЗ
HKU11 соловейка	Дельтакоронавіруси	Соловейко	ГРЗ (виявляли під час дослідження померлих диких птахів)
HKU17 горобця	Дельтакоронавіруси	Горобець	ГРЗ (виявляли під час дослідження померлих диких птахів)

та дельтакоронавіруси – птахів і риб, але деякі з них можуть вражати ссавців. До 2019 р. було відомо лише 6 CoV, здатних інфікувати людину та спричинити респіраторні захворювання.

НСoV-229E, НCoV-OC43, НCoV-NL63 та HKU1 спричиняють легкі захворювання верхніх дихальних шляхів, у рідкісних випадках деякі з них можуть зумовлювати тяжку інфекцію в немовлят, дітей молодшого й осіб похилого віку. SARS-CoV і MERS-CoV здатні вражати нижні дихальні шляхи та спричинити тяжкий респіраторний синдром людини. Деякі CoV здатні вражати худобу, птахів, кажанів, мишей, китів і багатьох інших диких тварин, що може призводити до значних економічних втрат. Наприклад, у 2016 р. CoV кажанів HKU2, пов'язаний із синдромом гострої діареї свиней, спричинив масштабний спалах смертельного захворювання в Південному Китаї. Загинуло понад 24 тис. поросят. Це перший документально підтверджений випадок поширення CoV кажанів, який зумовив тяжкі захворювання в худобі.

Новий CoV, 2019-nCoV, який на основі аналізу послідовності відносять до бетакоронавірусів, також може вражати нижні дихальні шляхи та спричинити пневмонію в людини, проте, очевидно, з легшим перебігом, аніж у разі SARS і MERS.

Спочатку багато хворих мали прямий чи опосередкований зв'язок з оптовим ринком морепродуктів Huanan у м. Ухань, який, як вважають, є початковим місцем спалаху 2019 р. Однак передача 2019-nCoV від риб до людини малоімовірна. 2019-nCoV і CoV білуги – Beluga Whale CoV/SW1 – належать до різних родів і, очевидно, мають різний спектр хазяїв. Оскільки ринок морепродуктів в Ухані продає й інших тварин, природного хазяїна 2019-nCoV іще належить ідентифікувати.

У зв'язку з можливістю передачі вірусу від тварини до людини слід постійно контролювати CoV-інфекцію серед свійської худоби й інших тварин, у тому числі кажанів і диких тварин, які продаються на ринку. Крім того, з'являється дедалі більше свідчень, що 2019-nCoV передається від

людини до людини, оскільки інфекція розвивається в людей, які не відвідували Ухань, але мали тісний контакт із членами сім'ї, котрі відвідали й були інфіковані (www.cctv.com).

Основні патогенні CoV наведено в таблиці.

Лікування та профілактика

На сьогодні немає специфічної противірусної терапії CoV-інфекції, основні методи лікування – підтримувальні. Рекомбінантний інтерферон із рибавірином виявляє обмежений ефект проти CoV. Після епідемії SARS і MERS були спрямовані великі зусилля на розроблення нових противірусних препаратів, які діяли би на протеази, полімерази, метилтрансферази та білки злиття CoV, проте жоден із них не продемонстрував ефективність у клінічних випробуваннях. Запропоновані для застосування плазма й антитіла отримані від реконвалесцентів.

Окрім того, розроблено вакцини з використанням інактивованих вірусів, живих атенуованих вірусів, вакцини на основі вірусних векторів, субдиничні вакцини, з використанням рекомбінантних білків і ДНК, але дотепер їх досліджували лише на тваринах.

У зв'язку з відсутністю ефективної терапії та вакцини нині найкращими заходами є контроль джерел інфекції, рання діагностика, звітність, ізоляція, підтримувальне лікування та своєчасне інформування про епідемію задля уникнення зайвої паніки. Засоби особистої профілактики – належна гігієна, правильно підібрана маска, вентиляція й уникнення місць скупчення людей – допоможуть запобігти зараженню CoV.

Chen Y. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. J. Med. Virol. 2020; 92: 418-423.

Реферативний огляд підготувала
Євгенія Канівець

Повна версія статті на сайті:
www.onlinelibrary.wiley.com/journal/10969071.

*Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія, № 1 (122), 2020 р.

Атипові пневмонії: виклик сучасності

Пневмонія й у XXI столітті залишається важливою медико-соціальною проблемою, що спричинено її значною поширеністю, досить великими показниками випадків смерті, істотними економічними витратами й особливою актуальністю у зв'язку з появою нових модифікованих нетипових збудників із блискавичним розвитком смертельних ускладнень [1, 2]. У сучасних умовах медицина приймає новий виклик – пандемію вірусної інфекції COVID-19 (коронавірусна хвороба), котра швидко зумовлює розвиток атипових пневмоній із летальним наслідком.

Багаторічна власна клінічна практика показала, що негоспітальним пневмоніям (НП), які ми спостерігали та лікували раніше, не був притаманний такий агресивний блискавичний перебіг. Саме тому метою нашої роботи став перегляд сучасних поглядів на атипові пневмонії з акцентом на їх вірусну етіологію (COVID-19). В Україні протоколи діагностики та лікування НП затверджені наказами Міністерства охорони здоров'я № 433 від 03.07.2006, № 128 від 19.03.2007 та наведені в клінічній настанові «Негоспітальна пневмонія в дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антимікробна терапія та профілактика», заснованій на доказах (НАМН України, 2019) й адаптованій до рекомендацій Американського товариства інфекційних хвороб й Американського торакального товариства (IDSA/ATS, 2007), Британського торакального товариства (BTS, 2009), Європейського респіраторного товариства (ERS, 2011), Національного інституту здоров'я та клінічного вдосконалення Великої Британії (NICE, 2014) [3].

Пневмонія (за Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду: J18 – пневмонія без уточнення збудника, J12 – вірусна, J13 – зумовлена *Streptococcus pneumoniae*, J14 – спричинена *Haemophilus influenzae*, J15 – іншими бактеріями, J16 – пневмоцистами та хламідіями, J17 – мікотична й паразитарна) – це гостра інфекційна хвороба переважно бактеріальної етіології, що характеризується вогнищевим ураженням респіраторних відділів легень і внутрішньоплевральною ексудацією. Історія вивчення пневмонії налічує не одне тисячоліття: античні лікарі відзначали, що пневмонія – це комплексне та багатостадійне захворювання, котре потребує особливої уваги лікарів, а Гіппократ описав основні її симптоми та лікування, проте й дотепер низка питань залишаються дискусійними.

Поширеність цієї хвороби значно відрізняється в різних країнах, а статистика не зовсім відповідає реаліям, адже частина пневмоній легкого перебігу маскується під гострі респіраторні інфекції. В Україні, за даними офіційної статистики, захворюваність на пневмонію 2017 р. становила 384 випадки на 100 тис. дорослого населення, що на 19% перевищувало показник 2016 р. [3]. Серед терапевтичних пацієнтів показник хворих на цю недугу становить 2%, але в холодні сезони та під час епідемій вірусних інфекцій поширеність значно зростає.

Виокремлюють такі види пневмоній:

- 1) негоспітальна (позалікарняна, амбулаторна, community-acquired);
- 2) нозокоміальна (госпітальна, що виникла через 48 год або пізніше після будь-якої госпіталізації за відсутності інфекції в інкубаційному періоді);
- 3) аспіраційна;
- 4) пневмонія в осіб із тяжкими порушеннями імунітету (природжений імунodefіцит, ВІЛ-інфекція, ятрогенна імуносупресія).

Перебіг пневмонії може бути типовим й атиповим, а також відрізнятися за тяжкістю (легкий, середньотяжкий і тяжкий або вкрай тяжкий). Для стратифікації ризику пацієнтів розподіляються за віком, супутніми хворобами, тяжкістю пневмонії й обсягом лікування на чотири клінічні групи (табл. 1).

Негоспітальна пневмонія – гостра хвороба, що виникла в позалікарняних умовах і проявляється симптомами інфекції нижніх дихальних шляхів і рентгенологічними ознаками вогнищево-інфільтративних змін у легенях за відсутності іншого діагнозу. Госпітальна (нозокоміальна) пневмонія характеризується появою на рентгенограмі нових вогнищево-інфільтративних змін легень через ≥48 год після госпіталізації в комплексі з підтвердженням інфекційного генезу за умови виключення

інкубаційного періоду інших інфекцій на момент надходження пацієнта до стаціонару.

Залишається досить багато невизначених моментів щодо атипових пневмоній, до яких можна віднести всі госпітальні, аспіраційні та пневмонії за умови тяжких порушень імунітету, а також НП, зумовлені незвичайним збудником, НП із нетиповою клінічною презентацією, НП із нетиповими результатами лабораторно-інструментального обстеження та НП у край тяжкого перебігу з критичними ускладненнями. Ми зупинимося лише на атипових формах НП, адже інші її типи можна виявити на підставі анамнезу досить швидко.

Атиповий збудник пневмонії

Хоча теоретично НП може бути спричинена будь-яким мікроорганізмом – бактерією, рикетсією, вірусом, хламідією, грибом, дріжджами тощо, типовими її збудниками є *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, які зумовлюють понад 75% усіх НП і супроводжуються класичною клінікою. Про нетиповий збудник можна думати за наявності інформації щодо конкретної епідеміологічної ситуації, якщо пацієнт мав тривалий контакт із тваринами чи птахами, повернувся із закордонної поїздки, попередньо проживав у великому готелі тощо. Визначення збудника атипової пневмонії доступне лише спеціалізованим лабораторіям, а на ранніх стадіях за відсутності типового епідеміологічного анамнезу серотипування не є інформативним. Першим широко відомим атиповим бактерійним збудником стала легіонела, що зумовила НП із високою летальністю в колишніх вояк іноземного легіону після їх зустрічі в одному готелі та була нечутливою до стандартних антибіотиків.

Таблиця 1. Групи пацієнтів із НП для стратифікації ризику

I група Пацієнти з НП нетяжкого перебігу, котрі не потребують госпіталізації, без супутньої патології й інших модифікованих факторів
Найчастішими збудниками НП є <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> (в курців) і респіраторні віруси. У 30–50% випадків збудника не визначають узагалі, тому здійснювати рутинну мікробіологічну діагностику недоцільно. Мають цінність епідеміологічні дані (наприклад, групова захворюваність осіб молодого віку в організованих колективах – <i>Streptococcus pneumoniae</i> чи <i>Mycoplasma pneumoniae</i>)
II група Пацієнти з НП нетяжкого перебігу, котрі не потребують госпіталізації, але мають супутню патологію та/або інші модифіковані фактори
Супутня патологія: хронічне обструктивне захворювання легень, ниркова та серцева недостатність, цереброваскулярна хвороба, пухлини, цукровий діабет, хронічні хвороби печінки, психічні розлади, алкоголізм. У 20% пацієнтів цієї групи може виникнути потреба в госпіталізації через неефективність амбулаторного лікування чи загострення/декомпенсацію супутніх хвороб. Збудники НП: <i>Streptococcus pneumoniae</i> (в т. ч. антибіотикорезистентні штамми), <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> . Слід урахувувати й можливість грамнегативної інфекції: родини <i>Enterobacteriaceae</i> (<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i>), особливо в осіб літнього віку; ймовірність анаеробної інфекції в осіб із несаною порожниною рота, чи неврологічними ураженнями, чи порушенням ковтання. Рутинна мікробіологічна діагностика також малоінформативна та практично не впливає на вибір антибіотиків
III група Пацієнти з НП із нетяжким перебігом, які потребують госпіталізації до терапевтичного відділення за медичними показаннями (наявність несприятливих прогностичних факторів)
НП може бути зумовлена <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , атиповими збудниками, грамнегативними ентеробактеріями. У 10–40% хворих виявляють поєднання типових й атипових збудників. Різниця в частоті виявлення збудників спричинена особливостями мікробіологічних методів діагностики, котрі використовують різні дослідники
IV група Пацієнти з НП із тяжким перебігом, які потребують госпіталізації до відділення реанімації й інтенсивної терапії
Спектр мікробної флори: <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Legionella spp.</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , грамнегативні ентеробактерії, <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (рідко); за наявності модифікованих факторів – <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , інші асоціації бактерій, вірусно-бактеріальні асоціації



О.М. Радченко

Серед нетипових збудників значне місце посідають віруси, кожен з яких має ще по кілька штамів, що ускладнює діагностику (особливо на ранніх етапах). Наприклад, тільки в епідемічному сезоні грипу 2006–2007 рр. було виокремлено 96 штамів вірусів грипу (A(H3N2), A(H1N1), B), що становило найбільшу для України кількість визначених під час епідемії вірусів за останні 15 років [4].

Останнє десятиліття та насамперед сьогодення ситуація постала перед нами з іншими викликами – вірусні інфекції, спричинені мутованими вірусами тварин і птахів, – коронавіруси-збудники SARS і MERS, віруси курячого та свинячого грипу, COVID-19.

Зокрема, 2002 р. у Китаї була описана клініка вкрай тяжкого перебігу НП із гострою дихальною недостатністю, що дістала назву «тяжкий гострий респіраторний синдром» (severe acute respiratory syndrome – SARS), зумовленої коронавірусом Урбані. У 2009–2010 рр. світом поширилася епідемія свинячого грипу A(N1H1), яка в західних областях України за клінічними проявами була дуже схожою на SARS [1, 2]. У 2012–2015 рр. був описаний близькосхідний респіраторний синдром (Middle East respiratory syndrome, MERS), спричинений іншим коронавірусом (також із високою летальністю). Поточна пандемія зумовлена новим коронавірусом (SARS-CoV-2), який має три штами. Кожен ген SARS-CoV-2 на 70% ідентичний відповідному гену відомих коронавірусів, джерелом поширення інфекції є людина з повітряно-крапельним або фекально-оральним (рідко) шляхом інфікування, інкубаційний період – до 14 діб. За останніми даними, вірус SARS-CoV-2 потрапляє до клітини через білок ACE-2 (АПФ-2), зв'язується з 1-бета ланцюгом гемоглобіну, порушуючи процеси тканинного дихання [6].

Атипова клінічна картина пневмонії

Діагностика типових НП зазвичай не завдає труднощів, діагноз є визначеним за наявності у хворого не менш як двох клінічних ознак:

- 1) гострий початок хвороби з температурою тіла >38 °C;
- 2) вологий кашель;
- 3) фізикальні ознаки: притуплений або тупий перкуторний звук, ослаблене та/або жорстке бронхіальне дихання, локальні дзвінки дрібнопухирцеві хрипи чи крепітація.

Атипова НП має нехарактерні клінічні прояви на кожній стадії виникнення пневмонії.

Клініка НП починається за декілька днів до основних проявів з ознак респіраторної інфекції тривалістю 1–2 дні: підвищення температури, слабкість, нежить, сухий кашель, але загальний стан пацієнта незначно порушений, скринінговий загальний аналіз крові нормальний або несуттєво змінений. Однак уже на етапі перших респіраторних проявів (продромальний період НП) виникає можливість виокремити симптоми атипового перебігу, до яких можна віднести ознаки респіраторної інфекції з дуже низькою/високою температурою тіла, котра досить стійка до звичайних антипіретиків; значне порушення загального стану пацієнта, виражені прояви інтоксикації, сильний головний біль, міалгію, біль у животі, нудоту, блювання, діарею та висипи на шкірі, втрату нюху та смаку (COVID-19), значні зміни загального аналізу крові.

Перебіг II стадії тривалістю 3–4 дні залежить від імунної системи – через пригнічення імунної відповіді погіршується стан пацієнта, нарастають явища інтоксикації, посилюється кашель і зазвичай починається виділення мокротиння (може бути зі вкрапленнями крові), в показниках периферичної крові немає позитивної динаміки. На цьому етапі визначити атиповість перебігу НП можна через скорочення цієї стадії взагалі (до доби), за наявності проявів дуже швидкого погіршення стану пацієнта, тахіпное та тахікардії, сухого виснажливого характеру

кашлю, в разі зменшення кількості лейкоцитів і лімфоцитів (COVID-19) периферичної крові.

Наступна стадія – поява НП із типовими фізикальними ознаками (притуплений або тупий перкуторний звук, ослаблене та/або жорстке бронхіальне дихання, локальні дзвінки дрібнопухирцеві хрипи чи крепітація). Атиповий перебіг НП характеризується переважно двобічним ураженням, тяжким станом пацієнта й ознаками гострої дихальної недостатності (респіраторний дистрес-синдром): задишка суб'єктивна (утруднення дихання) й об'єктивна (тахіпноє >24/хв), неефективність самостійного дихання (COVID-19), тахікардія, акроціаноз, знижується оксигенація крові (COVID-19), загострюються чи декомпенсують супутні хвороби пацієнта, зокрема артеріальна гіпертензія, серцева недостатність, цукровий діабет (COVID-19).

Остання термінальна стадія може бути стабільною чи прогресивною з розвитком легеневих (дихальна недостатність, плеврит, абсцес) і позалегеневих (міокардит, менінгіт, енцефаліт, інфекційний ендокардит) ускладнень, які можуть набувати системного характеру (сепсис, інфекційно-токсичний шок). Ознаками атипової НП на цьому етапі є швидкий розвиток термінальної стадії взагалі (від початку захворювання до летального наслідку до 7 днів) (COVID-19); швидкий розвиток гострої дихальної недостатності (респіраторний дистрес-синдром) із потребою штучної вентиляції легень (ШВЛ) (COVID-19) і гемодинамічні розлади, як-от інфекційно-токсичний шок, причому температурна реакція на цій стадії переважно відсутня через блокування активності нейтрофілів (основного джерела пірогенів) унаслідок їх використання й інтоксикаційного пригнічення кістково-мозкового кровотворення.

Отже, атипова НП проявляється на етапі перших респіраторних симптомів дуже низькою/високою температурою тіла, вираженими ознаками інтоксикації, сильним головним болем, міалгією, болями в животі, нудотою/блюванням/діареєю, втратою нюху та смаку; на етапі імунodefіциту – скороченням перших двох стадій у часі, швидким погіршенням стану, тахіпноє й тахікардією, лейко- та лімфопенією; на етапі розпаду НП – переважно двобічним ураженням легень, тяжким станом з ознаками гострої дихальної недостатності (респіраторний дистрес-синдром): задишка, неефективність самостійного дихання, тахікардія, акроціаноз, зниження оксигенації крові; загостренням або декомпенсацією супутніх хвороб, блискавичним розвитком термінального етапу з поліорганною недостатністю.

Атипові НП часто проявляються вкрай тяжким перебігом із критичними ускладненнями. Загалом НП можуть мати легкий (ризик смерті <3%), середньотяжкий (ризик смерті – 9%) або тяжкий перебіг (ризик смерті – 15-40%), пацієнти розподіляються на чотири групи для визначення стратегії лікування залежно від найімовірніших збудників. Атиповим НП часто притаманний тяжкий перебіг (III-IV групи пацієнтів), однак слід пам'ятати, що легкий перебіг атипових НП (I група) переважно залишається нерозпізнаним узагалі, а хвороба маскується під респіраторну інфекцію чи гострий бронхіт. Тяжкий перебіг атипових НП проявляється чітко окресленим інтоксикаційним синдромом, гемодинамічними змінами, вираженою дихальною недостатністю та/або ознаками тяжкого сепсису чи септичного шоку, характеризується несприятливим прогнозом і потребує проведення інтенсивної терапії.

Діагностика тяжкості пневмонії є ключовою в стратегії лікування, тому для цього запропоновано багато стандартизованих підходів (шкала PORT, індекс PSI – pneumonia severity index, шкали CRB-65 і CURB-65, SMRT-CO), хоча деякі науковці вважають їх недостатньо ефективними [7]. Найпростішим є використання малих і великих критеріїв тяжкості, котрі є досить простими, але інформативними (табл. 2), запропонованих IDSA/ATS (2007), коли наявність двох малих або одного великого критерію свідчить про тяжкий перебіг НП і потребу лікування такого пацієнта у відділенні інтенсивної терапії.

Критерії високого ризику летального наслідку або ускладненого перебігу також наведені в шкалі PORT, розробленій за результатами дослідження PORT (The Pneumonia Patient Outcomes Research Team, 1997), що базується на визначенні 20 параметрів і враховує вік хворого, ступінь активності запального процесу, ознаки інтоксикації, супутню патологію (табл. 3). Цікаво, що за цією шкалою перебування пацієнта в приватному медичному закладі оцінюється в додаткові 10 балів (і це в країні з якісною медичною допомогою).

Сума балів усіх показників за шкалою PORT дає змогу встановити сумарний індекс тяжкості пневмонії PSI, клас ризику, спрогнозувати ризик летального наслідку та визначити місце лікування пацієнта (табл. 4) [3].

Таблиця 2. Критерії тяжкого перебігу пневмонії за рекомендаціями IDSA/ATS (2007)	
Малі критерії тяжкого перебігу пневмонії	
• частота дихання ≥30 за 1 хв; • порушення свідомості; • SaO ₂ <90% (за даними пульсоксиметрії), парціальний тиск кисню в артеріальній крові (PaO ₂) <60 мм рт. ст.; • систолічний артеріальний тиск <90 мм рт. ст.; • двобічне чи багаточасткове ураження легень, порожнини розпаду, плевральний випіт	
Великі критерії тяжкого перебігу пневмонії	
• потреба в проведенні ШВЛ; • швидке прогресування вогнищево-інфільтративних змін у легенях – збільшення розмірів інфільтрації більш ніж на 50% упродовж найближчих 2 діб; • септичний шок або необхідність уведення вазопресорних препаратів протягом ≥4 год; • гостра ниркова недостатність (кількість сечі <80 мл за 4 год або рівень креатиніну в сироватці крові >0,18 ммоль/л, або концентрація азоту сечовини >7 ммоль/л (азот сечовини = сечовина (ммоль/л)/2,14) за відсутності хронічної ниркової недостатності)	

Таблиця 3. Оцінка тяжкості пневмонії за шкалою PORT	
Стан пацієнта	Бали
Вік	–
Чоловіча стать	Вік (років)
Жіноча стать	Вік (років) –10
Перебування в приватному медичному закладі	10
Супутні хвороби	10
Новоутворення в анамнезі	30
Хвороби печінки	20
Серцева недостатність	10
Цереброваскулярні хвороби	10
Хвороби нирок	10
Результати фізикального огляду	–
Зміни психічного стану	20
Частота дихання ≥30/хв	20
Систолічний тиск крові ≤90 мм рт. ст.	20
Температура ≤35 °С або ≥40 °С	15
Пульс ≥125 уд./хв	10
Результати лабораторних і рентгенологічних досліджень	–
Рівень рН артеріальної крові ≤7,35	30
Азот сечовини крові ≥11 ммоль/л	20
Натрій ≤130 ммоль/л	20
Глюкоза ≥14 ммоль/л	10
Гематокрит ≤30%	10
PaO ₂ ≤60 мм рт. ст. або рівень насичення киснем ≤90% (пульсова оксиметрія)	10
Плевральний випіт за результатами рентгенографії	10

Таблиця 4. Класи ризику летального наслідку у хворих на НП за шкалою PSI			
Клас ризику	Сума балів PORT	Летальність, %	Лікування
I	0	0,1	Амбулаторне
II	≤70	0,6	Амбулаторне
III	71-90	2,8	Амбулаторне чи стаціонарне
IV	91-130	8,2	Стаціонарне
V	>130	29,2	Стаціонарне

Шкала CRB-65 та її варіант для стаціонарного етапу CURB-65 (2003) ґрунтуються на 4 ознаках: порушення притомності (Confusion); частота дихання ≥30/хв (Respiratory rate); артеріальний тиск <90/60 мм рт. ст. (Blood pressure); вік ≥65 років. За можливості сечовина крові ≥7 ммоль/л (Urea). За відсутності цих ознак тяжкості НП лікування проводиться амбулаторно, при 1-2 ознаках – у стаціонарі, 3-4 ознаках – у відділенні інтенсивної терапії. Порушення притомності (Confusion) визначається за умови ≤8 правильних відповідей на 10 простих запитань: вік; дата народження; поточний час; поточний рік; назва лікарні; власна адреса; початок Другої світової війни; впізнання 2 людей (лікар і медична сестра); ім'я відомої людини (наприклад, президента); порахувати від 20 до 1.

Ще одну бальну шкалу SMART-COP розроблено Австралійською робочою групою (2008) для оцінки тяжкості перебігу НП і виявлення пацієнтів, які потребують інтенсивної терапії, що передбачає оцінку клінічних, лабораторних і рентгенологічних ознак із визначенням імовірності потреби в інтенсивних методах лікування (табл. 5, 6). Модифікований варіант шкали SMRT-CO може застосовуватися

Таблиця 5. Шкала SMART-COP/SMRT-CO для прогнозування респіраторної підтримки та потреби у вазопресорах для пацієнтів із НП [3]	
А. Параметр для оцінки	Бали
S Систолічний АТ <90 мм рт. ст.	2
M Мультилобарні інфільтрати на рентгенограмі органів грудної порожнини	1
A Вміст альбуміну в плазмі крові <3,5 г/дл*	1
R Частота дихання >25/хв у віці <50 років і >30/хв у віці >50 років	1
T Частота серцевих скорочень >125 уд./хв	1
C Порушення свідомості	1
O Оксигенація: PaO ₂ /* <70 мм рт. ст., або SpO ₂ <94%, або PaO ₂ /FiO ₂ <333 у віці <50 років PaO ₂ /* <60 мм рт. ст., або SpO ₂ <90%, або PaO ₂ /FiO ₂ <250 у віці >50 років	2
P pH* артеріальної крові <7,35	2

Примітки: FiO₂ – відношення (фракція) кисню в газі, що вдихається (в десятих частинах); *не оцінюється за шкалою SMRT-CO.

Таблиця 6. Інтерпретація SMART-COP [3]	
Бали	Потреба в респіраторній підтримці та вазопресорах
0-2	Низький ризик
3-4	Середній ризик (респіраторної підтримки та вазопресорів потребує 1 із 8 хворих)
5-6	Високий ризик (1 із 3)
≥7	Дуже високий ризик (2 із 3)

Таблиця 7. Інтерпретація SMRT-CO [3]	
Бали	Потреба в респіраторній підтримці та вазопресорах
0	Дуже низький ризик
1	Низький ризик (1 із 20)
2	Середній ризик (1 із 10)
3	Високий ризик (1 із 6)
≥4	Дуже високий ризик (1 із 3)

Таблиця 8. Берлінські критерії гострого респіраторного дистрес-синдрому [3]	
Критерій	Характеристика
Час	У межах 1 тиж від моменту дії відомого причинного фактора
Рентгенографія органів грудної порожнини	Двобічні легеневі інфільтрати, котрі не можна пояснити випотом, ателектазом, пухлинами
Походження набряку	Дихальну недостатність не можна пояснити серцевою недостатністю чи перенавантаженням рідиною. Потребує додаткових досліджень (наприклад, EchoГ) для виключення гідростатичного набряку, якщо факторів ризику немає
Порушення оксигенації	Помірної тяжкості: 200 мм рт. ст. <PaO ₂ /FiO ₂ ≤300 при ПТКВ+ або СРАР ≥5 см вод. ст.
	Середньої тяжкості: 100 мм рт. ст. <PaO ₂ /FiO ₂ ≤200 при ПТКВ+ ≥5 см вод. ст.
	Тяжкі: PaO ₂ /FiO ₂ ≤100 мм рт. ст. при ПТКВ+ ≥5 см вод. ст.

Примітки: ПТКВ+ – позитивний тиск наприкінці видиху; СРАР – Continuous Positive Airway Pressure (безперервний позитивний тиск у дихальних шляхах).

в амбулаторній практиці та приймальних відділеннях, оскільки не потребує визначення рівня альбуміну, PaO₂ та рН артеріальної крові (табл. 7).

Запропоновані також шкала сепсисозалежної оцінки органної недостатності SOFA (Sequential (sepsis related) Organ Failure Assessment) та її модифікований скорочений варіант – quick SOFA. За чотирибальною системою шкала SOFA оцінює дихальну систему (індекс PaO₂/FiO₂); систему згортання крові (тромбоцити); функцію печінки (білірубін); серцево-судинну систему (середній артеріальний тиск або дози симпатоміметиків); функцію центральної нервової системи (шкала коми Глазго); сечовидільну систему (креатинін або діурез). Шкала quick SOFA спрощена та враховує лише частоту дихання >22/хв, порушення свідомості, систолічну гіпотензію <100 мм рт. ст.

Для пацієнтів украй тяжкого стану з гострою дихальною недостатністю (гострим респіраторним дистрес-синдромом) запропоновано берлінські клініко-лабораторні критерії гострого респіраторного дистрес-синдрому (табл. 8) [3].

На думку експертів національної настанови з НП, оцінка за шкалами в Україні все ще не набула належного поширення, лікарі переважно орієнтуються на клінічний досвід, однак перехід на принципи страхової медицини потребує стандартизованої документації. Хоча шкали й мають недоліки (формалізований підхід, однакова вагомість ознак), їх використання дає змогу документувати тяжкість і стратегію лікування НП (особливо атипового перебігу).

Далі буде.

Гострий середній отит: без зайвих слів



С.М. Пухлік

Лікарі загальної практики часто першими приймають пацієнтів із гострим середнім отитом (ГСО). Чинні настанови й опубліковані дотепер дослідження антибактеріальної терапії сфокусовані на дітях молодшого віку, в яких ГСО є найчастішою бактеріальною інфекцією. Для лікування підлітків і дорослих не розроблено окремих настанов або протоколів, бракує доказів ефективності терапії. У цьому огляді узагальнено сучасну термінологію, критерії діагностики та вибору лікування, що відображають раціональний виважений підхід до ведення дорослих пацієнтів із ГСО на первинній ланці.

Гострий середній отит – це гострий інфекційний процес у середньому вусі, визначальними характеристиками котрого є гнійна рідина в барабанній порожнині та запалення слизової оболонки. Найчастіше пусковим фактором стає гостра інфекція верхніх дихальних шляхів, що супроводжується дисфункцією євстахієвої (слухової) труби. Порушення вентиляції середнього вуха має наслідком затримку й інфікування залишкового секрету. Оскільки в дітей раннього віку слухова труба вузька та легко блокується, вони частіше за дорослих хворіють на ГСО [1, 2].

Основними бактеріальними збудниками ГСО є гемофільна паличка (*Haemophilus influenzae*) та пневмокок (*Streptococcus pneumoniae*) [2-4]. На практиці виділення збудника не має значення для тактики ведення хворих.

Клінічна картина

Симптоми

У дорослих пацієнтів із ГСО зазвичай спостерігається швидкий початок вухного болю. Втім, у молодших дітей, які ще не вміють говорити, про оталгію свідчать смикання/розтирання/тримання вуха, надмірний плач, гарячка, зміни характеру сну чи поведінки дитини згідно з повідомленнями батьків; зазначені ознаки часто є відносно неспецифічними симптомами захворювання.

У типових випадках дорослі пацієнти з ГСО скаржаться на односторонній біль у вусі та зниження слуху. Появі вухних симптомів зазвичай передують гостра респіраторна інфекція чи загострення сезонного алергічного риніту. Виразеність болю може бути різною та не корелює з тяжкістю перебігу ГСО. Оталгія може бути єдиним симптомом ГСО. При розпитуванні хворого можна визначити момент розриву барабанної перетинки (БП), коли відчувається раптове зменшення болю, що може супроводжуватися витіканням гнійної рідини. Підвищення температури тіла більш характерне для дітей, але трапляється й у дорослих, зазвичай до субфебрильних цифр [1, 5].

«Червоні прапорці» при отиті – гарячка $>39^{\circ}\text{C}$, виражений біль, який поширюється за вухо чи має іншу нетипову локалізацію, параліч м'язів обличчя або інші неврологічні симптоми. Пацієнти з такими проявами потребують негайної госпіталізації в спеціалізоване відділення [5].

Отоскопія

Для підтвердження діагнозу не обійтися без отоскопа та навичок роботи з ним. Цей недорогий пристрій має бути в оснащенні амбулаторії первинної ланки.

Нормальна БП при отоскопії напівпрозора, перламутрово-сіра (рис. 1). Зазвичай добре візуалізуються її специфічні розпізнавальні точки: короткий відросток

і рухів'я молоточка, а також ненапрягнута частина перетинки, розміщена вище. При пневматичній отоскопії має виникати рух БП у зовнішньому ході всередину при позитивному тиску та рух назовні при негативному тиску [6].

Отоскопічні критерії діагнозу ГСО [7, 8]:

- випинання БП, втрата її розпізнавальних точок (рис. 2);
- обмежена рухливість БП під тиском повітря (в разі використання пневматичного отоскопа).

Іншими ознаками, що не завжди присутні при ГСО в дорослих, є часткове чи повне помутніння (втрата прозорості) БП; еритема БП; перфорація БП.



Рис. 1. Нормальна барабанна перетинка при отоскопії



Рис. 2. Випинання барабанної перетинки при ГСО

У деяких пацієнтів скупчення вухної сірки може заважати проведенню отоскопії. У такому разі рекомендується спробувати обережно видалити сірку механічним способом під контролем зору. За підозри на ГСО не можна видаляти сірку пробку промиванням через ризик розриву БП. Якщо сірку не вдається видалити механічно чи відсмоктуванням, слід направити такого пацієнта до оториноларинголога.

Диференційний діагноз

Принципово відрізнити ГСО від таких захворювань, як секреторний середній отит

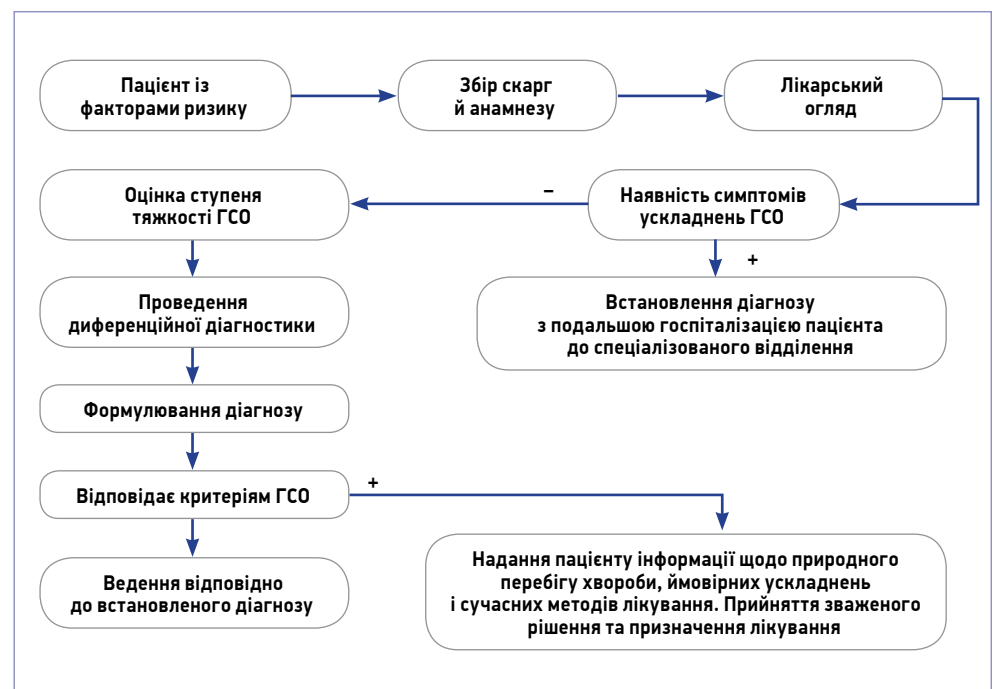


Рис. 3. Алгоритм первинного обстеження пацієнта з підозрою на ГСО [14]

Таблиця 1. Рекомендації з початкового лікування неускладненого ГСО [15]

Вік	Оторея з ГСО	Одно- чи двобічний ГСО з тяжкими симптомами	Двобічний ГСО без отореї	Однобічний ГСО без отореї
Від 6 міс до 2 років	Антибіотикотерапія	Антибіотикотерапія	Антибіотикотерапія	Антибіотикотерапія чи додаткове спостереження
≥ 2 роки	Антибіотикотерапія	Антибіотикотерапія	Антибіотикотерапія чи додаткове спостереження	Антибіотикотерапія чи додаткове спостереження

(ССО) та хронічний середній отит (ХСО), для котрих лікувальна тактика буде геть іншою [1, 5].

ССО найчастіше плутають із ГСО, особливо в дорослих пацієнтів. Труднощі диференціації пов'язані з тим, що ССО ініціюють ті самі тригерні фактори, як-от перенесена вірусна інфекція, баротравма або алергія. ССО може передувати ГСО чи слідувати за епізодом ГСО.

ССО діагностується за наявності в середньому вусі рідини та за відсутності клінічних ознак гострої бактеріальної інфекції чи загального нездужання.

Хворі скаржаться на зниження/втрату слуху, закладеність, відчуття наповнення у вусі. Отоскопічними ознаками ССО є видимий рівень рідини (часто жовтувата, але може бути прозора) за інтактною БП, яка зазвичай не має запальних змін (рис. 3).

У більшості випадків ССО завершується спонтанним розсмоктуванням рідини й одужанням без лікування впродовж 12 тиж. Отож в умовах первинної допомоги при першому в житті епізоді ССО та за відсутності тривожних симптомів виправданою є вичікувальна тактика. Для полегшення симптомів можна запропонувати пацієнту виконувати прості маніпуляції

«самопродування». Наприклад, злегка затиснувши ніс, повільно робити видих носом. При цьому надлишковий тиск у носоглотці сприяє вентиляції євстахієвої труби та середнього вуха. Дорослим пацієнтам, які відзначають зв'язок отиту із сезонним загостренням алергічного риніту, можна призначити короточасну терапію антигістамінними засобами та/або назальним кортикостероїдом.

Пацієнтам з атипичними симптомами, котрі не вписуються в картину ССО чи ГСО, а також у разі рецидивного середнього отиту (≥ 2 епізоди з інтервалом ≤ 6 міс) показана консультація фахівця.

ХСО діагностується в разі тривало наявної перфорації БП на тлі хронічного чи рецидивного інфекційного процесу в середньому вусі.

Зазвичай такі хворі потребують додаткового обстеження та спеціалізованої допомоги.

Антибактеріальна терапія

Етіологія ГСО в дорослих вивчена меншою мірою. Тактика відтермінованої антибіотикотерапії не має доказової бази.

Зважаючи на ризик ускладнень, більшість експертів сходяться на думці, що

Таблиця 2. Лікування оталгії при ГСО [16]	
Метод лікування	Коментарі
Ацетаминофен, ібупрофен, німесулід та інші НПЗП	Ефективна аналгезія легкого та помірного болю. Загальнодоступні. Основа для лікування болю при ГСО
Народні засоби (відсутні контрольовані дослідження, що безпосередньо розглядають ефективність): відволікання; прикладання тепла чи холоду ззовні; олійні краплі в зовнішній слуховий канал	Можуть мати обмежену ефективність
Місцеві засоби	
Бензокаїн, прокаїн, лідокаїн	Додаткова, але короточасна користь порівняно з НПЗП у пацієнтів віком понад 5 років
Натуропатичні засоби	Можна порівняти з краплями аметокаїну/феназону в пацієнтів віком понад 6 років
Гомеопатичні засоби	Відсутні контрольовані дослідження, що безпосередньо розглядають біль
Наркотичні аналгетики з кодеїном або аналогами	Ефективні при помірному та сильному болю. Необхідний рецепт; ризик пригнічення дихання, порушення психічного стану, розлад із боку шлунково-кишкового тракту, запор
Тимпаностомія/міринготомія	Потребує навичок, має місце потенційний ризик

дорослим із ГСО слід призначати антибіотик одразу після встановлення діагнозу (табл. 1) [1, 5].

Препарат першої лінії – амоксицилін (875 мг), захищений клавулановою кислотою (125 мг), перорально двічі на день. Доцільність призначення захищеного амінопеніциліну (рівень доказів 2С) базується на даних про зростання чисельності штамів, які виробляють β-лактамази та набувають часткової чи повної пеніцилінорезистентності. Якщо пацієнт має в анамнезі алергію на амоксицилін/клавуланат, препаратами вибору є пероральні цефалоспорины [1].

Тривалість антибактеріальної терапії ГСО в дорослих не обґрунтована доказами, але більшість джерел указують на достатність курсу 5-7 днів у разі нетяжкого перебігу інфекції. Пацієнти з більш тяжкими симптомами (значне зниження слуху, сильний біль, виражена еритема БП при отоскопії) можуть потребувати 10-денного курсу.

Контроль болю та запалення

Лікування ГСО має включати оцінювання болю. За наявності больових відчуттів лікар має призначити терапію, спрямовану на їх полегшення.

Багато епізодів ГСО асоціюються з болем. Деякі діти з ГСО також страждають від болю у вусі. Хоча біль – це типовий симптом при таких захворюваннях, лікарі-клініцисти часто вбачають в оталгії віддалену проблему, котра не потребує безпосередньої уваги. Біль, асоційований із ГСО, може бути дуже сильним у перші декілька днів захворювання. Лікування ГСО антибіотиками не забезпечує симптоматичного полегшення в перші 24 год. З іншого боку, аналгетики дійсно полегшують біль, пов'язаний із ГСО, протягом 24 год, тому їх необхідно застосовувати незалежно від призначення антибіотикотерапії. Знеболювальні засоби слід продовжувати приймати стільки, скільки це буде необхідно.

Застосовувалися різноманітні методи лікування оталгії, але жоден із них не був достатньо вивчений. Лікар має обрати лікування на основі розгляду питання про користь і шкоду, а також, якщо можливо, поєднати вподобання батьків/опікуна та пацієнта (табл. 2).

В очікуванні ефекту антибіотика, що настає зазвичай на другу-третю добу лікування, важливим завданням є полегшення болю. Біль у дорослих із ГСО може набувати значної вираженості, позбавляти працездатності та сну. Препаратами вибору є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) або парацетамол [1, 5].

Хоча НПЗП розглядаються здебільшого як симптоматичні засоби, багато авторів указують на важливу роль протизапальної терапії в запобіганні прогресуванню захворювання та відновленні нормального функціонування анатомічних структур середнього вуха та глотки. ГСО, як і гострий

тонзиліт, ларингіт і риносинусит, характеризується гострим запаленням, яке швидко поширюється системою сполучених слизових оболонок, порушує дренаж порожнин і становить основну причину можливих ускладнень [9, 10]. Тому швидка допомога у вигляді НПЗП бере під контроль не лише симптоми, а й подальший перебіг захворювання.

Чому саме Німесил®?

Німесулід (Німесил®, компанія «Берлін-Хемі», Німеччина) – НПЗП із широким спектром досліджених механізмів дії на біль і запалення. Такими механізмами є: пригнічення вивільнення та біологічної активності гістаміну, лейкотрієнів В4 та С4, зменшення продукції фактора активації тромбоцитів, інтерлейкіну-6, колагенази й інших металопротеаз, пригнічення адгезії й активності нейтрофілів, фосфорування глюкокортикоїдних рецепторів. Німесил® також демонструє потужні антиоксидантні властивості в межах терапевтичних доз [11].

За ефективністю полегшення болю та контролю запалення Німесил® не поступається іншим НПЗП, а при гострих станах має перевагу у вигляді надзвичайно швидкого початку знеболювального ефекту. Аналгетична дія препарату Німесил® розпочинається вже через 15 хв після перорального прийому в стандартній дозі 100 мг [12].

Застосування лікарського засобу Німесил® при захворюваннях вуха, носа та глотки спирається на доказову базу, отриману в більш ніж 40 клінічних дослідженнях за участі близько 8 тис. пацієнтів на рівні первинної ланки та спеціалізованої допомоги. При ГСО, тонзилітах, фарингітах і ларингітах німесулід істотно зменшує прояви та симптоми гострого запалення, швидко й безпечно полегшує біль, прискорює відновлення функцій. На думку деяких авторів, усунення запального набряку слухових труб і покращення вентиляції середнього вуха зменшують ризик ускладнень [9, 10].

Профіль безпеки препарату Німесил® добре вивчений упродовж десятиліть клінічного застосування. Менша спорідненість до ізоферменту ЦОГ-1, аніж до ЦОГ-2, пояснює низький ризик розвитку ускладнень із боку шлунково-кишкового тракту. Побічні ефекти з боку шкіри, нирок і серцево-судинної системи, а також тяжкі печінкові розлади класифікують як рідкісні чи дуже рідкісні [13].

Перфорація БП при ГСО

Приблизно в 5% випадків типовий перебіг ГСО завершується перфорацією БП. Зазвичай дефект загоюється без необхідності втручання. У результаті розриву відбувається природна евакуація інфікованої рідини, зменшується тиск у середньому

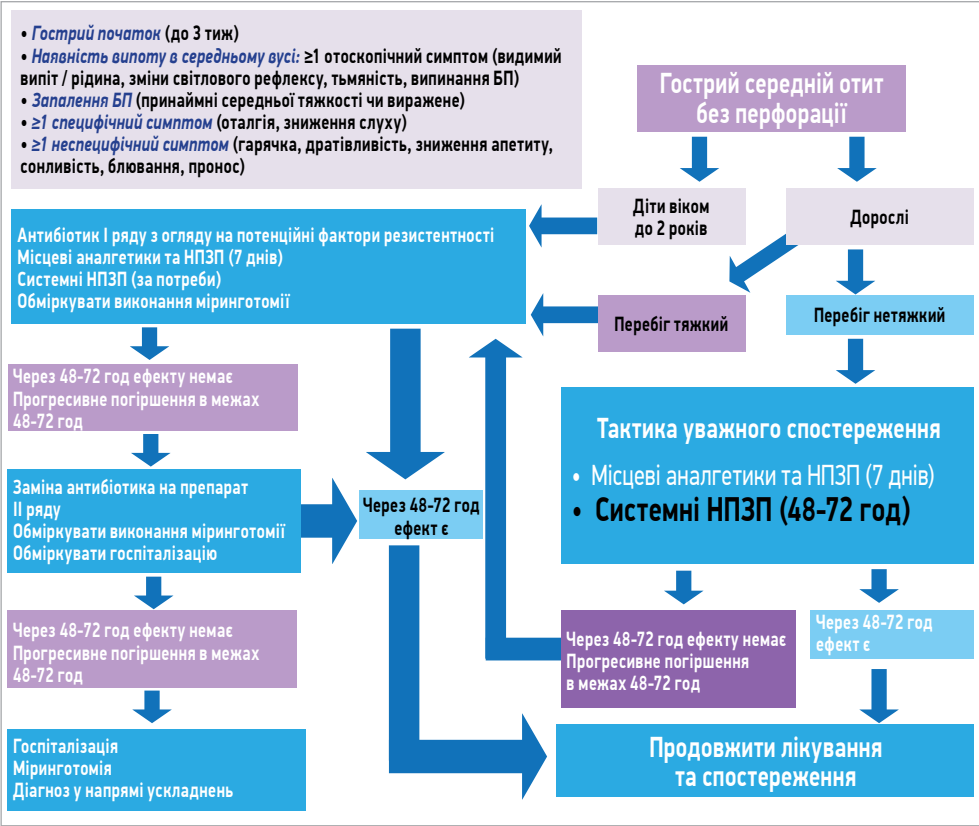


Рис. 4. Алгоритм ведення пацієнтів (дорослих і дітей) із ГСО без перфорації лікарями, котрі надають первинну медичну допомогу [14]

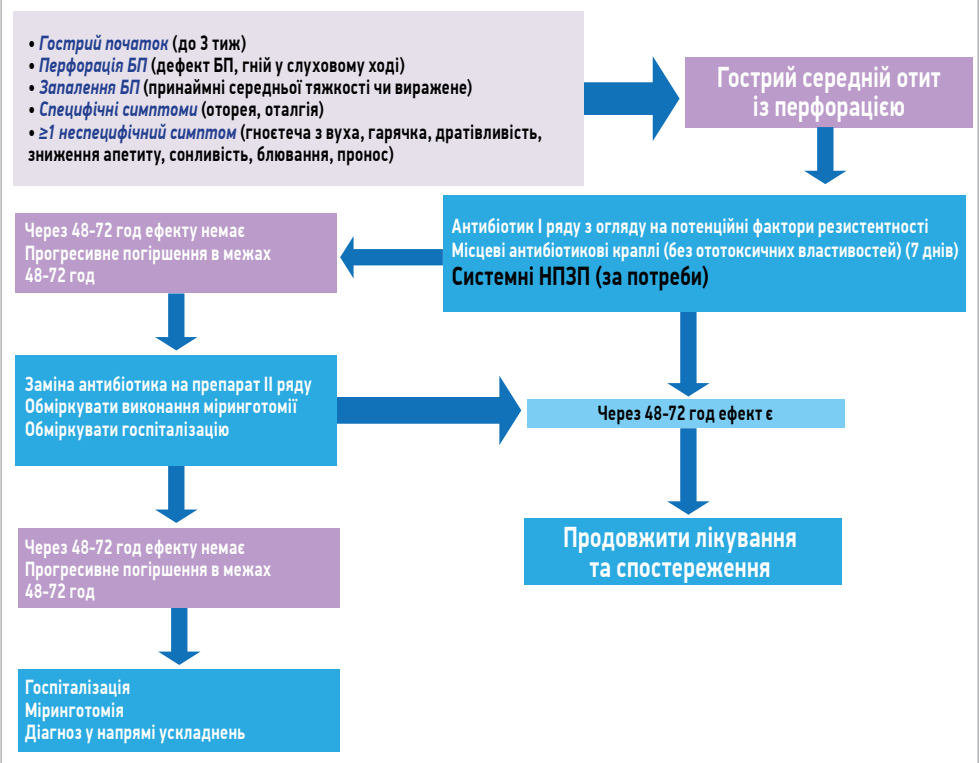


Рис. 5. Алгоритм ведення пацієнтів (дорослих і дітей) із гострим середнім отитом із перфорацією лікарями, котрі надають первинну медичну допомогу [14]

вусі, що дає змогу швидше загоїтися добре васкуляризованій перетинці. Немає даних на користь того, що застосування топічного антибіотика на додачу до перорального покращує загоєння. До того як відбудеться повне загоєння дефекту, пацієнту слід дотримуватися певних обмежень:

- не плавати та не пірнати;
- уникати потрапляння води у вуха під час водних процедур (наприклад, використовувати ватний тампон із вазеліном) [1, 5].

Унаслідок повторних або тяжких епізодів ГСО перфорація БП може стати хронічною та супроводжуватися (але не обов'язково) повторними епізодами гнійної отореї. Якщо перфорація не загоюється протягом 6 тиж, слід направити пацієнта на спеціалізований етап допомоги (рис. 4, 5).

Суб'єктивне зниження слуху в типових випадках може тривати ще 1-2 тиж після резолюції інфекційного процесу й евакуації рідини із середнього вуха.

Висновки

- ГСО є одним із можливих варіантів перебігу середнього отиту, тому важливо проводити диференційну діагностику із ССО та ХСО, котрі потребують інших підходів до лікування.
- У типових випадках для ГСО характерні гострий початок, оталгія, зниження слуху. Біль у дорослих із ГСО може набувати значної вираженості, позбавляти сну та знижувати працездатність.
- При ГСО в дорослих антибактеріальну терапію доцільно починати відразу після встановлення діагнозу, але ефект антибіотика зазвичай настає на другу-третю добу лікування.
- Швидка допомога у вигляді НПЗП бере під контроль не лише симптоми, а й подальший перебіг захворювання.
- Німесил® (німесулід) має перевагу над іншими НПЗП у вигляді надзвичайно швидкого початку знеболювального ефекту.

алергічного риніту: що нового в рекомендаціях ARIA (2020)?

На початку цього року на сторінках спеціалізованого видання The Journal of Allergy and Clinical Immunology з'явилася оновлена версія рекомендацій Робочої групи ARIA (Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma) щодо лікування алергічного риніту (АР), сформульованих із застосуванням системи розробки, оцінки й експертизи ступеня обґрунтованості клінічних рекомендацій (GRADE) і з огляду на сучасну доказову базу, отриману в умовах реальної клінічної практики (Bousquet J. et al., 2020). У документі наголошується, що вибір фармакотерапії для пацієнтів з АР націлений на досягнення контролю захворювання та залежить від багатьох факторів: віку й особистих уподобань пацієнта, клінічної симптоматики та ступеня її вираженості, наявності супутніх захворювань, ефективності й безпеки лікарських засобів, швидкості реалізації їхнього ефекту, впливу на сон і працездатність тощо.

Застосування методологічної системи GRADE дало експертам змогу істотно оптимізувати підходи до лікування АР ще під час попереднього перегляду рекомендацій ARIA у 2016 р. (Brozek J. et al.), а також у ході оновлення американських рекомендацій із лікування сезонного АР (САР) у 2017 р. (Dykewicz M. et al.). Двома основними параметрами, що розглядалися експертами при огляді підходів до лікування середньотяжкого та тяжкого АР, виступали ефективність і швидкість дії лікарських засобів. Загальні рекомендації ARIA (2016), сформульовані з використанням системи GRADE на підставі даних рандомізованих клінічних досліджень, були такими:

- у пацієнтів із САР можуть застосовуватися інтраназальні кортикостероїди (ІНКС) у комбінації з пероральними антигістамінними препаратами (ПАГП) або ІНКС у режими монотерапії;
- у пацієнтів із цілорічним АР (ЦАР) рекомендується віддавати перевагу монотерапії ІНКС порівняно з комбінацією ІНКС і ПАГП;
- у пацієнтів із сезонним АР може застосовуватися комбінація ІНКС з інтраназальними АГП (ІАГП) або монотерапія ІНКС, але вибір лікування залежить від уподобань пацієнта. На початку лікування (перші 2 тиж) комбінація ІНКС + ІАГП може діяти швидше, ніж монотерапія ІНКС, через що деякі пацієнти можуть віддавати перевагу саме цій схемі. Вона може розглядатись як обгрунтований вибір у ситуації, коли додаткова вартість комбінованого лікування не є значною;

• у пацієнтів із ЦАР може призначатися комбінація ІНКС + ІАПГ або монотерапія ІНКС. Своєю чергою, в американських рекомендаціях із лікування САР (2017) наголошується, що при початковому лікуванні назальних симптомів захворювання в пацієнтів віком ≥ 12 років клініцисти мають віддавати першість рутинному призначенню монотерапії ІНКС, аніж комбінації ІНКС із ПАГП, а за наявності середньотяжких або тяжких симптомів лікарі можуть рекомендувати комбінацію ІНКС та ІАПГ.

Вищевикладені рекомендації були уточнені з використанням даних, отриманих у дослідженнях в умовах реальної клінічної практики. Більшість із них було підтверджено: зокрема, було доведено, що ІАПГ менш ефективні, ніж ІНКС, тому саме ІНКС мають і далі призначатись як фармакотерапія першої лінії пацієнтам із середньотяжким і тяжким перебігом АР. Окрім того, в умовах реальної клінічної практики комбінація ІНКС і ПАГП не надає переваг із точки зору ефективності порівняно з монотерапією ІНКС. Що стосується антагоністів лейкотрієнових рецепторів, то вони також прогнозовано виявилися менш потужними, ніж ІНКС. Цікаво, що в рамках програми обсерваційних пілотних досліджень MASK у пацієнтів, які отримували монотерапію ПАГП, було виявлено гірший рівень контролю АР порівняно з пацієнтами, котрі отримували схеми лікування зі включенням ІНКС (Bousquet J. et al., 2018; Bedard A. et al., 2019).

На підставі попередніх рекомендацій і нових даних, отриманих у реальній клінічній практиці вже після їх видання, консенсусна група експертів ARIA (Bousquet J. et al., 2020) запропонував простий алгоритм оцінки контролю АР і його ступінчастої фармакотерапії, що дає можливість інтенсифікувати (step-up) або послаблювати (step-down) лікування залежно від рівня контролю захворювання, котрий оцінюється лікарем за допомогою візуально-аналогової шкали. При розгляді цього алгоритму звертає на себе увагу провідне місце ІНКС, які можуть призначатись як препарати першої лінії пацієнтам із різним рівнем контролю АР – як у режимі монотерапії, так і в комбінації з ІАГП азеластином у формі назального спрею.

Що стосується вибору конкретного ІНКС, то в реальній клінічній практиці дедалі більшу довіру зарубіжних і вітчизняних фахівців здобуває мометазону фураат, оскільки саме цей сучасний ІНКС переконаливо довів свої беззаперечні переваги під час вивчення як фармакологічних, так і клінічних характеристик. Із клінічної точки зору «ідеальний» препарат для місцевого застосування при АР має відповідати низці вимог: оптимальні фармакокінетичні та фармакодинамічні параметри, сприятливі сенсорні характеристики при потраплянні на слизову оболонку носа, зручний дозувальний пристрій, здатність досягати задніх відділів носової порожнини та тривало перебувати на слизовій оболонці (Ciprandi G., Varricchio A., 2018). Мометазону фураат цілком відповідає всім цим вимогам, і топічні препарати з цією діючою речовиною успішно застосовують у світі вже понад 20 років. Наразі в Україні доступний високоякісний генеричний препарат мометазону фураату у формі дозованого назального спрею (50 мкг/доза) Етацид, який показаний для застосування в пацієнтів з АР і гострим риносинуситом (ГРС). Кожний флакон препарату Етацид містить 140 доз мометазону фураату. При застосуванні у формі назального спрею мометазону фураат чинить виражену локальну протизапальну та протиалергічну дію. Систематичний огляд і метааналіз результатів рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих клінічних досліджень підтвердили, що застосування мометазону фураату з метою лікування та/або профілактики назальних симптомів САР і ЦАР є високоефективним, а отже, характеризується рівнем доказовості Іа (Penagos M. et al., 2008; Baldwin C. et al., 2008; Passali D. et al., 2016). Порівняно з іншим відомим ІНКС – беклометазоном дипропіонатом – мометазону фураат характеризується кращою клінічною ефективністю та меншою загальною вартістю лікування (Rodríguez-Martínez C. et al., 2015). Дослідження, проведені з метою оцінки безпеки тривалого застосування мометазону фураату в дітей, засвідчили: порівняно з плацебо цей препарат не чинить негативного впливу на швидкість росту та не призводить до пригнічення функцій наднирників у разі застосування в терапевтичних дозах (Sconer D. et al., 2011; Afrime M. et al., 2000).

Підготувала Інга Боброва

КОМЕНТАР ЕКСПЕРТА



У рамках I Міжнародного конгресу «Від народження до зрілості: міждисциплінарний підхід у збереженні здоров'я людини», що відбувся в режимі онлайн 3-5 квітня, сучасними поглядами на місце ІНКС і переваги застосування мометазону фуорату (Етацид) у комплексному лікуванні АР і ГРС поділився **завідувач кафедри дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор Янович Косаківський:**

– Основним ефектом, на який ми очікуємо, призначаючи ІНКС, беззаперечно, є усунення запалення. Воно досягається завдяки реалізації таких механізмів дії цих препаратів: стабілізації клітинних мембран; зниження проникності капілярів; гальмування виходу протееолітичних ферментів, які ушкоджують клітини, поліпшення мікроциркуляції; зменшення кількості опасистих клітин, базофілів і медіаторів запалення в епітелії порожнини носа; виражене зменшення кількості еозинофілів і їх продуктів в епітелії та власному шарі слизової оболонки; зниження кількості Т-клітин в епітелії й позитивний вплив на їхні функції; зменшення вмісту лейкоцитів у слизовій оболонці.

Важливо призначити препарат, який, по-перше, діятиме швидко, а по-друге – матиме низьку біодоступність при інтраназальному застосуванні, тобто високий профіль безпеки. Саме такими характеристиками вирізняється мометазону фуорат, який нині широко застосовується в розвинених країнах. Нещодавно в Україні компанією World Medicine був представлений високоякісний і доступний генеричний препарат мометазону фуорату у формі дозованого назального спрею під торговою назвою Етаиди. На тлі інтраназального введення мометазону фуорату зменшення симптомів уже через 7-12 год відзначають у 25% пацієнтів, а через 35 год – у 50% (Drannan M. et al., 1996). Слід зазначити, що при застосуванні низки інших ІНКС час, протягом якого починає відзначатися деяке клінічне покращення, є тривалішим. При цьому біодоступність мометазону фуорату при застосуванні у формі назального спрею становить <1%, що є запорукою практичної відсутності системної активності, а отже, високого профілю безпеки. У комплексному лікуванні ГРС у дітей віком понад 12 років і в дорослих Етаид застосовують по 2 впорскування в кожний носовий хід 2 р/добу протягом 14 днів, а при АР – по 2 впорскування 1 р/добу протягом тривалішого часу (до досягнення терапевтичного ефекту з подальшим зменшенням дози). При лікуванні АР Етаид офіційно дозволено призначати дітям віком від 2 років (по 1 впорскування в кожний носовий хід 1 р/добу), а в комплексному лікуванні ГРС – від 12 років. Високий рівень безпеки мометазону фуорату при інтраназальному застосуванні переконливо доведений. Зокрема, продемонстровано, що тривале (протягом 1 року) використання мометазону фуорату не призводить до атрофії слизової оболонки носа в пацієнтів із ЦАР, а кількість еозинофілів у слизовій оболонці носа при цьому зменшується у 2,6 рази (Minshall E. et al., 1998). Також доведено, що препарат не чинить жодного впливу на процес росту дітей віком 3-9 років, у яких він застосовувався щодня протягом 1 року з метою лікування ЦАР (Schenkel E. et al., 2000).

Етацид

Мометазон

від
2
років

Спрей назальний, дозований, суспензія

50 мкг/доза
140 доз

Інтраназальний
глюкокортикостероїд

Висока протизапальна активність.¹
Не спричиняє системних ефектів.¹

Починає діяти протягом **12** годин

При патогенетичному
та симптоматичному лікуванні
гострого риносинуситу² (Протокол МОЗ)

¹https://amt.allergist.ru/mometazon_3.html

²Удифікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги для дітей (ріків 0-14 років) – «Алергологія» Національного медичного університету імені Шевченка (МІС) від 11 лютого 2016 року

[illegible]

Меньшая генетическая предрасположенность к ферментации бутирата кишечным микробиомом у младенцев связана со склонностью к развитию аллергической сенсибилизации

Аллергические заболевания являются наиболее частыми хроническими заболеваниями у детей и связаны с дисбиозом кишечного микробиома в раннем возрасте. Многие данные свидетельствуют о том, что вырабатываемые микробами короткоцепочечные жирные кислоты, в особенности бутират, могут стимулировать иммунную толерантность.

Целью данного исследования было определить, является ли производство микробами бутирата в кишечнике у детей раннего возраста защитным механизмом против развития атопических заболеваний.

Методы. В исследовании использовался метагеномный анализ, чтобы определить, был ли выявлен у детей дисбиоз при ферментации бутирата до развития у них аллергического заболевания.

Результаты. Было обнаружено, что в микробиоме младенцев, у которых в детстве развивалась аллергическая сенсибилизация, отсутствовали гены, кодирующие ключевые ферменты для расщепления углеводов и выработки бутирата.

Выводы. Данные результаты подтверждают важность микробного углеводного обмена в раннем детстве для предотвращения аллергии.

Cait A. et al. Reduced genetic potential for butyrate fermentation in the gut microbiome of infants who develop allergic sensitization. J. Allergy Clin. Immunol. 2019.

Риск развития астмы у взрослых пациентов возрастает с увеличением количества аллергических заболеваний и уменьшается с возрастом

Цель исследования состояла в том, чтобы изучить связь между мультиморбидностью аллергических заболеваний и астмой у взрослых пациентов, учитывая количество аллергических заболеваний и возраст.

Методы. В исследовании использовались популяционные данные национальных реестров, включавшие 1205 взрослых в возрасте старше 30 лет с недавно диагностированной астмой (возрастной диапазон – 30-93 года), сопоставленных по полу, возрасту и региону проживания с одной или двумя контрольными группами (n=2050). Наличие аллергического ринита (АР), аллергического конъюнктивита (АК) и аллергического дерматита (АД) определялось по заполненной анкете. Условная логистическая регрессия с поправкой на потенциальные усугубляющие факторы (курение, рост в сельской местности, детская госпитальная инфекция / пневмония, астма/аллергия у родителей, курение родителей, уровень образования, профессиональная подготовка, количество братьев и сестер, порядок рождения) применялась для оценки риска возникновения астмы с аллергической мультиморбидностью.

Результаты. В исследовании принимали участие 1118 лиц с астмой, контрольную группу составляли 1772 участника (средний возраст min-max – 53 (11, 31-71) года, 37% мужчин). АР, АК или АД были отмечены у 50,2; 39,6 и 33,8% соответственно среди больных астмой и у 26,1; 20,0 и 23,5% среди участников контрольной группы. Частота встречаемости астмы у взрослых возрастала с увеличением числа аллергических заболеваний; скорректированный коэффициент риска (КР) для астмы, связанной с 1, 2 и 3 аллергическими заболеваниями, составил 1,95 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,52-2,49), 2,87 (95% ДИ 2,19-3,77) и 4,26 (95% ДИ 3,07-5,90) соответственно. Связь между астмой у взрослых с аллергической мультиморбидностью ≥ 1 уменьшалась с увеличением возраста у лиц < 50 , 50-62 и > 62 лет: 3,52 (95% ДИ 2,51-4,94), 2,44 (95% ДИ 1,74-3,42) и 1,68 (95% ДИ 1,04-2,71) соответственно (р для возраста ≥ 1 аллергического мультиморбидного взаимодействия – 0,002).

Выводы. Развитие астмы у взрослых пациентов прямо связано с количеством имеющихся аллергических заболеваний, и эта связь уменьшается с возрастом.

Toppiila-Salmi S. et al. Risk of adult-onset asthma increases with the number of allergic multimorbidities and decreases with age. Allergy. 2019.

Взаимосвязь между метаболитами фолата и развитием пищевой аллергии у детей

Более ранние исследования взаимосвязей между действием фолатов / фолиевой кислоты и развитием аллергических заболеваний дали противоречивые результаты, что может быть отчасти связано с отсутствием данных, позволяющих отличить воздействие фолатов от воздействия фолиевой кислоты.

Целью данного исследования было изучить связь между общей концентрацией фолатов, концентрациями 5-метилтетрагидрофолата (5-МТГФ) и неметаболизированной фолиевой кислоты (НМФК) на момент рождения и в раннем детстве и развитием сенсибилизации к пищевым продуктам (ПС) и пищевой аллергии (ПА).

Методы. Внутри одной возрастной когорты было проведено гнездовое исследование типа «случай-контроль». Общая концентрация фолатов, концентрации 5-МТГФ и НМФК измерялись при рождении и у детей раннего возраста. На основании уровней специфических для пищевых продуктов IgE (sIgE), рациона питания и истории заболевания дети были разделены на группы ПС (sIgE $\geq 0,35$ кЕ/л), ПА или без ПС/ПА (контрольная группа). Концентрации фолатов были разделены на квартильные группы, для оценки КР и 95% ДИ использовалась множественная логистическая регрессия.

Результаты. Из 1394 испытуемых было выявлено 507 детей с ПС и 78 детей с ПА. В то время как средние общие концентрации фолатов при рождении были

ниже среди тех, у кого развилась ПА (30,2 против 35,3 нмоль/л; $p=0,02$), средние концентрации синтетического производного фолиевой кислоты, НМФК, были выше (1,7 против 1,3 нмоль/л; $p=0,001$). Более высокие квартили НМФК при рождении были более тесно связаны с ПА (КР 8,50; 95% ДИ 1,7-42,8; проверка на наличие тренда $p=0,001$). У детей в раннем детстве ни концентрации 5-МТГФ, ни концентрации НМФК не были связаны с развитием ПС или ПА.

Выводы. Среди детей выбранной возрастной когорты более высокие концентрации НМФК при рождении были связаны с развитием ПА, что может быть обусловлено повышенным воздействием синтетической фолиевой кислоты в утробе матери либо лежащими в основе генетическими различиями в метаболизме синтетического производного фолиевой кислоты.

McGowan E. et al. Association between folate metabolites and the development of food allergy in children. J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2019.

Раннее начало применения антибиотиков и развитие астмы/АР в детском возрасте

За последние несколько десятилетий распространенность аллергических заболеваний среди детей существенно возросла. Актуальные исследования направлены на установление связи между увеличением частоты аллергических заболеваний и ранними нарушениями в микробиоме кишечника. Микробиом кишечника представляет собой набор кишечных микроорганизмов, который начинает формироваться во время родов и очень подвержен нарушениям в течение первого года жизни. Раннее воздействие антибиотиков может отрицательно влиять на микробиоту кишечника, изменяя бактериальный состав и вызывая дисбиоз, увеличивая тем самым риск развития аллергических заболеваний у детей.

Методы. Был проведен ретроспективный обзор данных в системе медицинского центра – базы исследования в период с 2007 по 2016 год. Применение антибиотиков по назначениям отслеживалось как в амбулаторных, так и в стационарных условиях. Диагноз астмы или АР был установлен с использованием кодов Международной классификации болезней 9-го и 10-го пересмотров. С использованием Stata была выполнена двухсторонняя логистическая регрессия для определения связи применения антибиотиков между 0-м и 12-м месяцами жизни с развитием заболевания. Этот анализ был повторен при применении антибиотиков в течение жизни. Статистически значимый показатель был определен как $p < 0,05$.

Результаты. Применение антибиотиков в течение первых 12 мес жизни было в значительной степени связано с возникновением астмы в дальнейшем (КР 2,66; ДИ 1,11-6,40), но не АР. Была выявлена значительная связь между применением антибиотиков в течение жизни и астмой (КР 3,54; ДИ 1,99-6,30), а также АР (КР 2,43; ДИ 1,43-4,11).

Выводы. Применение антибиотиков в первый год жизни и в течение всей жизни в значительной степени связано с развитием астмы и АР. Эти результаты подтверждают необходимость консервативного подхода к применению антибиотиков в раннем возрасте.

Ni J. et al. Early antibiotic exposure and development of asthma and allergic rhinitis in childhood. BMC Pediatr. 2019.

Диета матери до и во время беременности и риск развития аллергических заболеваний у детей

Было показано, что потребление определенных пищевых продуктов во время беременности оказывает влияние на развитие астмы и других аллергических заболеваний. Тем не менее большинство исследований дают противоречивые результаты, и связь между материнской диетой до и во время беременности и риском развития астмы и аллергических заболеваний у детей ранее не изучалась.

Цель этого исследования состояла в том, чтобы оценить диету матери в течение года до и последних 3 мес беременности и выяснить ее связь с риском развития астмы, одышки, АР и АД у детей раннего возраста.

Методы. Исследуемая выборка состояла из 1140 пар мать-дитя. Матери заполняли опросники по частоте приема пищи, используемые для оценки диеты до и во время беременности. Наблюдение за состоянием детей также велось с помощью опросников. Наблюдаемыми показателями здоровья были: наличие астмы, одышки, АР и АД в возрасте до 3 лет.

Результаты. При использовании моделей логистической регрессии с поправкой на множество переменных наблюдалась выраженная обратная связь между потреблением вареных зеленых овощей до беременности и развитием астмы у детей. Также обратная связь наблюдалась между потреблением яиц и сырых овощей до и во время беременности, потреблением зерна до беременности и потреблением вареных зеленых овощей во время беременности и развитием АР. Впервые была обнаружена значительная прямая связь между потреблением мяса до беременности и риском появления одышки, АР и АД у детей.

Выводы. Потребление матерями определенных групп пищевых продуктов до и во время беременности может послужить методом профилактики астмы, одышки и АР, в то время как более высокое потребление мяса матерью до беременности может увеличить риск появления одышки, АР и АД у детей раннего возраста.

Baiz N. et al. Maternal diet before and during pregnancy and risk of asthma and allergic rhinitis in children. Allergy Asthma Clin. Immunol. 2019.

Подготовила **Дарья Мазенина**

Короткий огляд проявів COVID-19 із боку шлунково-кишкового тракту та печінки, метааналіз міжнародних даних і рекомендації для консультативного ведення пацієнтів із COVID-19



Американська гастроентерологічна асоціація

Вступ

Родина коронавірусів включає 4 відомі коронавіруси людини (229E, NL63, OC43, HKU1), асоційовані з гострими респіраторними вірусними інфекціями, та 3 штами, асоційовані з пневмонією, дихальною недостатністю та смертю: SARS-CoV (коронавірус тяжкого гострого респіраторного синдрому), MERS-CoV (коронавірус ближкосхідного респіраторного синдрому) та SARS-CoV-2 (коронавірус тяжкого гострого респіраторного синдрому 2 типу) [1].

Новий коронавірус SARS-CoV-2 був уперше описаний у грудні 2019 р. у пацієнтів із м. Ухань (Китай), у яких розвинулася тяжка пневмонія, що дістала назву «коронавірусна хвороба – 2019» (COVID-19) [2]. Станом на 25.04.2020 COVID-19 була діагностована у 2 896 633 осіб у 185 країнах і спричинила 202 832 смерті [3].

Негастроінтестинальні симптоми COVID-19 – це гарячка, кашель, задишка, озноби та тремтіння, м'язові болі, головний біль, біль у горлі, втрата відчуття нюху та смаку. Своєю чергою, шлунково-кишкові (ШК) симптоми COVID-19 включають анорексію, нудоту, блювання, біль у животі та/або діарею. Спостерігаються також зміни рівнів ферментів печінки [9]. Слід зауважити, що в симптомах із боку травної системи загалом і печінки зокрема спостерігається значна гетерогенність [10]. Найчастішим ШК-симптомом COVID-19 є пронос, який спостерігається в 1-36% пацієнтів [10].

Автори цих рекомендацій провели систематичний літературний пошук із виявленням усіх опублікованих і неопублікованих тематичних досліджень без обмеження за мовою. Основні рекомендації щодо найкращої клінічної практики узагальнено в таблиці 1.

Результати

Для аналізу було відібрано 57 досліджень [20-76], які включали дані близько 11 тис. пацієнтів із COVID-19. 70% проаналізованих досліджень були проведені в Китаї. Більшість публікацій стосувалися дорослих; у 2 ішлося про амбулаторних хворих, у 55 – про госпіталізованих або госпіталізованих й амбулаторних пацієнтів.

ШК-прояви COVID-19

Діарея

В аналіз поширеності діареї було включено 43 дослідження за участю 10 676 пацієнтів із COVID-19, підтвердженою за допомогою полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі (ПЛР-РЧ) [20-35, 37, 38, 41, 42, 45, 47, 49-55, 58, 59, 62-71, 73, 76]. Узагальнена поширеність діареї в цих дослідженнях становила 7,7% (95% довірчий інтервал (ДІ) 7,2-8,2). Аналіз за країнами виявив, що узагальнена частота діареї в дослідженнях, проведених поза межами Китаю, була достовірно вищою, ніж у китайських: 18,3% (95% ДІ 16,6-20,1) проти 5,8% (95% ДІ 5,3-6,4).

У госпіталізованих пацієнтів (39 досліджень; n=8521) узагальнена частота була дещо вищою, ніж у амбулаторних хворих (3 дослідження; n=1701): 10,4% (95% ДІ 9,4-10,7) проти 4,0% (95% ДІ 3,1-5,1) [20-23, 25-28, 30, 33-35, 38, 41, 42, 44-46, 49-55, 60, 62-68, 70-74, 76].

Автори 28 досліджень (n=8070) повідомили про діарею як про один із перших симптомів COVID-19 у госпіталізованих пацієнтів [20-23, 26-28, 33-35, 38, 41, 42, 44, 45, 48, 50-55, 60, 63-66, 68, 70-73, 76]. У цих дослідженнях узагальнена частота діареї становила 9,3% (95% ДІ 8,6-9,9).

Деталі щодо типу та тяжкості діареї було представлено лише в кількох дослідженнях [55, 60, 74]. Так, у дослідженні Lin і співавт. 23/95 (24%) пацієнтів повідомили про наявність діареї, визначеної як розм'якшені чи водянисті калові маси з частотою випорожнень у межах 2-10 р/добу, проте при зверненні до лікаря діарея мала місце лише в 5,2% хворих [55]. У більшості пацієнтів діарея розвинулася вже під час стаціонарного лікування, тож може бути його наслідком. У дослідженні Jin і співавт. (n=651) 8,6% госпіталізованих пацієнтів мали діарею при надходженні (до початку будь-якого лікування). Діареєю вважалися понад 3 випорожнення з розм'якшеними каловими масами на добу. Медіана тривалості симптомів становила 4 дні (діапазон – 1-9 днів); у більшості хворих діарея минула без жодних втручань [60]. У дослідженні за участю 175 госпіталізованих пацієнтів діарею було виявлено в 19,4% учасників (у середньому 6 дефекацій на добу; тривалість симптомів – 1-4 дні) [74].

У 2 із 43 досліджень, які включали дані стосовно діареї, було повідомлено про наявність діареї за відсутності симптомів із боку верхніх дихальних шляхів. У дослідженні Luo та співавт. (n=1141) у 183 (16%) хворих спостерігалися ШК-симптоми за відсутності будь-яких респіраторних скарг.

Найчастіше спостерігалися втрата апетиту (15,8%) і нудота чи блювання (11,7%). Діарея мала місце в 6,0%, а біль у животі – в 3,9% учасників. Слід зауважити, що в цьому дослідженні в більшості пацієнтів (96%) при проведенні комп'ютерної томографії органів грудної клітки виявлялися інфільтрати в легенях [50]. У дослідженні Jin і співавт. лише ШК-симптоми (нудота, блювання та/або діарея) визначалися у 21/651 (3,2%) пацієнтів [60]. У американському дослідженні Cholanteril і співавт. (n=116) ШК-симптоми при надходженні мали місце в 31,9% хворих, зокрема діарея – в 10,3%, нудота та/або блювання – в 10,3%, біль у животі – у 8,8%. Автори наголосили, що в жодного з учасників ШК-симптоми не були єдиним проявом COVID-19 [70].

Лише одне зі включених в аналіз досліджень представило дані стосовно часового співвідношення діареї й інших пов'язаних із COVID-19 симптомів. У дослідженні Ai та співавт. за участю 102 госпіталізованих пацієнтів діарея при зверненні до лікаря мала місце в 15 осіб і виступала першим симптомом у 2 із них [76]. У дослідженні Wang і співавт. у 14 зі 138 госпіталізованих хворих діарея та нудота спостерігалися за 1-2 дні до появи гарячки та задишки [77].

Нудота/блювання

До загального аналізу частоти нудоти та/або блювання було включено 26 досліджень (n=5955) [20, 22, 23, 25, 27, 29, 34, 37, 41, 45-47, 50, 51, 54, 55, 59, 63, 65, 67, 68, 70-73, 76]. Узагальнена поширеність нудоти/блювання становила 7,8% (95% ДІ 7,1-8,5). В аналізі підгрупи з 1901 пацієнта з 7 досліджень із Німеччини, Сінгапуру, США, Австралії, Нідерландів цей показник був вищим – 14,9% (95% ДІ 13,3-16,6) [37, 46, 47, 59, 63, 68, 70]. На противагу цьому в китайських дослідженнях узагальнена поширеність нудоти/блювання становила 5,2% (95% ДІ 4,4-5,9).

Біль у животі

До аналізу було включено 15 досліджень (n=4031), які подавали дані стосовно абдомінального болю [21, 23, 27, 37, 50, 54, 55, 59, 63, 69-73, 76]. Узагальнена частота симптому становила 3,6% (95% ДІ 3,0-4,3). У китайських дослідженнях поширеність болю в животі була меншою за показник досліджень пацієнтів зі США, Австралії, Південної Кореї та Нідерландів: 2,7% (95% ДІ 2,0-3,4) проти 5,3% (95% ДІ 4,2-6,6).

Зміни випорожнень

Систематичний огляд Cheung і співавт. виявив РНК нового коронавірусу в 48,1% (95% ДІ 38,3-59,7) зразків калу, взятих у 12 дослідженнях [10]. У дослідженні Dreher і співавт. позитивний аналіз калу на коронавірус за допомогою ПЛР-РЧ було виявлено в 15/50 пацієнтів [68], у дослідженні Kujański та співавт. – у 7/10 [57]. Wang і співавт. проаналізували 1070 зразків калу 205 госпіталізованих пацієнтів із COVID-19: 44/153 (29%) із них містили вірусну РНК. Вивчивши культури зразків за допомогою електронної мікроскопії, автори зробили висновок про потенційну можливість фекально-оральної передачі вірусу [78].

Таблиця 1. Підсумок рекомендацій для найкращої клінічної практики: консультативне ведення пацієнтів із COVID-19

1	В амбулаторних пацієнтів із появою діареї слід (1) з'ясувати інформацію стосовно контактів високого ризику; (2) зібрати докладний анамнез симптомів, асоційованих із COVID-19 (гарячка, кашель, задишка, озноб, біль у м'язах, головний біль, біль у горлі, втрата відчуття нюху та смаку); (3) ретельно зібрати анамнез стосовно інших ШК-симптомів (нудота, блювання, біль у животі)
2	В амбулаторних пацієнтів із появою ШК-симптомів (нудота, блювання, біль у животі, пронос) слід моніторувати скарги, асоційовані з COVID-19, оскільки ці симптоми можуть передувати симптомам хвороби, випереджаючи їх на кілька днів. В умовах високої поширеності COVID-19 слід розглянути можливість проведення аналізу на її наявність
3	У госпіталізованих хворих із підозрою чи підтвердженою COVID-19 слід зібрати докладний анамнез ШК-симптомів (нудота, блювання, біль у животі, пронос), у тому числі з'ясувати час їх появи, характеристики, тривалість і тяжкість
4	Наразі недостатньо доказових даних на підтримку аналізу калу для діагностики чи моніторингу перебігу COVID-19 як частини рутинної клінічної практики
5	У пацієнтів (амбулаторних або стаціонарних) із підвищеними печінковими пробами в контексті підозри чи підтвердженої COVID-19 слід провести обстеження з метою виявлення альтернативних причин цього підвищення
6	У госпіталізованих пацієнтів із підозрою чи підтвердженою COVID-19 слід визначити печінкові проби при надходженні та розглянути можливість їх моніторингу під час госпіталізації, зокрема в контексті контролю побічних ефектів медикаментозного лікування COVID-19
7	У госпіталізованих пацієнтів, які підлягають медикаментозному лікуванню COVID-19, слід виявляти пов'язані з лікуванням шлунково-кишкові та печінкові побічні ефекти

Печінкові прояви COVID-19

Про зміни з боку печінки повідомлялося в 32 із 57 включених до аналізу досліджень [20-22, 25, 27, 28, 30, 34, 36, 38, 41-43, 45, 48-53, 55, 57, 60, 61, 63, 65-67, 70-72, 75, 76]. Надмірний рівень аспартат-амінотрансферази (АСТ) (більше верхньої межі допустимої норми) відзначався в 15,0% (95% ДІ 13,6-16,5) пацієнтів із 16 досліджень. Уміст аланін-амінотрансферази (АЛТ) перевищував норму також у 15,0% (95% ДІ 13,6-16,4) випадків. Показники білірубину були вищими за верхню межу норми в 16,7% (95% ДІ 15,0-18,5) пацієнтів із 10 досліджень. У всіх включених до аналізу хворих COVID-19 було підтверджено за допомогою ПЛР-РЧ.

Cholankeril і співавт. повідомили, що у 26/65 (40%) пацієнтів виявлялося підвищення печінкових ферментів, хоча у 22 із них вихідний рівень цих показників був у нормі [70]. У жодній іншій публікації не було представлено даних стосовно рівня печінкових проб до інфекції. Також у жодному дослідженні не було повідомлено про пошук можливих альтернативних причин підвищення печінкових ферментів, особливо внаслідок дії медикаментів. Автори 13 досліджень вказали на асоціацію між наявністю ушкодження печінки при зверненні до лікаря й тяжкістю перебігу чи наслідків хвороби [20, 22, 27, 38, 45, 48, 51, 53, 55, 63, 67, 71, 72].

Мультиваріантний аналіз, який був проведений Najifathalian і співавт., продемонстрував, що ушкодження печінки при зверненні до лікаря асоціювалося з більшою ймовірністю госпіталізації, вищим ризиком госпіталізації до відділення інтенсивної терапії та/або смерті [63].

Отже, підвищені печінкові проби мали місце приблизно в 15% учасників включених до аналізу досліджень, хоча отримані результати (середні значення, медіани) характеризувалися значною варіабельністю. Багато досліджень не повідомляли про фонові захворювання печінки в учасників і ризик підвищення в них печінкових ферментів у разі COVID-19. Окрім того, рутинне визначення показників функції печінки при госпіталізації не проводилося. Деякі дослідження свідчать, що підвищення печінкових проб імовірніше є наслідком вторинного ураження печінки (в результаті синдрому системної запальної відповіді, цитокінового шторму, ішемічного гепатиту/шоку, сепсису, гепатотоксичності ліків), аніж первинного опосередкованого вірусом гепатоцелюлярного ушкодження [7, 9, 80]. Проте гістопатологічний аналіз тканин печінки виявив у пацієнтів із COVID-19 незначне часточкове та портальне запалення, а також мікроезикалярний стеатоз, які можуть виступати свідченням ушкодження печінки, опосередкованого вірусом або медикаментами [81]. У деяких дослідженнях було встановлено, що підвищення печінкових проб при госпіталізації асоціювалося з вищим ризиком тяжкого перебігу COVID-19 (відношення шансів 2,73; 95% ДІ 1,19-6,3) [9]. Тож автори рекомендацій радять визначати вихідні показники печінкових проб у всіх пацієнтів при надходженні та моніторувати їх під час стаціонарного лікування, особливо в осіб, які лікуються потенційно гепатотоксичними препаратами. Також рекомендовано провести додаткові діагностичні обстеження з метою виявлення відмінних від COVID-19 причин ураження печінки в пацієнтів із підвищеними печінковими пробами.

Узагальнені дані стосовно поширеності різних ШК-проявів COVID-19 представлено в таблиці 2.

Таблиця 2. Підсумок узагальненої поширеності проявів COVID-19 із боку травної системи та печінки			
Симптоми з боку травної системи та печінки	Усі дослідження, % (95% ДІ)	Китайські дослідження, % (95% ДІ)	Дослідження з інших країн, % (95% ДІ)
Діарея	7,7 (7,2-8,2)	5,8 (5,3-6,4)	18,3 (16,6-20,1)
Нудота/блювання	7,8 (7,1-8,5)	5,2 (4,4-5,9)	14,9 (13,3-16,6)
Біль у животі	3,6 (3,0-4,3)	2,7 (2,0-3,4)	5,3 (4,2-6,6)
Підвищення АСТ	15,0 (13,6-16,5)	14,9 (13,5-16,4)	20,0 (12,8-28,1)
Підвищення АЛТ	15,0 (13,6-16,4)	14,9 (13,5-16,3)	19,0 (12,0-27,1)
Підвищення загального білірубину	16,7 (15,0-18,5)	16,7 (15,0-18,5)	–
Примітка: дані проаналізовано незалежно від типу лікування (стаціонарне, амбулаторне) та часу появи симптомів.			

Типові побічні ефекти препаратів для лікування COVID-19 із боку травної системи та печінки

Наразі схвалені Управлінням із контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) медикаменти для рутинного лікування COVID-19 відсутні. FDA видало документ стосовно дозволу використання таких засобів, як хлорохін або гідроксихлорохін, ремдесивір і плазма конвалесцентів [82].

Протималярійні препарати

Хлорохін і гідроксихлорохін. Обидва ці препарати характеризуються нечастими побічними ШК-ефектами (нудота, блювання, біль у животі, діарея) [84, 85]. База даних Національного інституту здоров'я США відносить обидва ці препарати до групи D – потенційно рідкісні причини клінічно значущого ураження печінки [86]. Хлорохін рідко асоціюється з підвищенням амінотрансфераз або клінічно значущим ураженням печінки. У пацієнтів із гострою інтермітувальною порфірією чи пізньою шкірною порфірією цей препарат може провокувати напади гіперчутливості з гарячкою та підвищенням сироваткового вмісту печінкових ферментів, іноді – із жовтяницею. Подібні явища рідше спостерігаються за умови призначення гідроксихлорохіну. Ці реакції вважаються реакціями гіперчутливості. Для гідроксихлорохіну та хлорохіну не зафіксовано перехресної реактивності стосовно ушкодження печінки. Відомо, що гідроксихлорохін накопичується в печінці, тому пацієнтам із гепатитами або іншими хворобами печінки чи хворим, які приймають інші гепатотоксичні медикаменти, цей препарат слід призначати з обережністю. Ще одним важливим побічним ефектом цих препаратів є розлади серцевої провідності, що можуть спричинити клінічно значущі аритмії.

Противірусні препарати

Ремдесивір. Оскільки дослідження цього препарату III фази ще тривають, дані стосовно його побічних ШК-ефектів обмежені. У дослідженнях ремдесивіру при хворобі Ебола було повідомлено про підвищення трансаміназ, хоча тяжкість і поширеність цього явища точно не вказувалися [87]. В опублікованому дослідженні 53 клінічних випадків застосування ремдесивіру при COVID-19 [88] указано, що найчастішими побічними ефектами виступали гепатотоксичність і ШК-явища. Так, у 5 (9%) пацієнтів мала місце діарея, а у 12 (23%) хворих – підвищення печінкових ферментів, асоційоване з прийомом ремдесивіру. Половина з 4 (8%) пацієнтів, які передчасно припинили лікування, зробили це у зв'язку з підвищенням амінотрансфераз.

Лопінавір/ритонавір. Ця комбінація препаратів схвалена FDA для лікування ВІЛ-інфекції. Нещодавно вона застосовувалася для лікування тяжкого гострого респіраторного синдрому та близькосхідного гострого респіраторного синдрому. У дослідженні Сао та співавт. 199 госпіталізованих пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 було рандомізовано в групи лопінавіру/ритонавіру (n=99) або плацебо (n=100) на 14 днів [89]. ШК-явища були найчастішими побічними ефектами в групі лікування та виступали найпоширенішою причиною припинення терапії. У групі лопінавіру/ритонавіру нудота відзначалася в 9,5% (9/99) хворих, блювання – в 6,3% (6/99), діарея, дискомфорт і біль у животі – по 4,2% (12/99). Також було зафіксовано 2 тяжкі випадки гострого гастриту, що призвели до припинення лікування. За умови застосування лопінавіру/ритонавіру

в пацієнтів із ВІЛ найчастішим побічним ШК-ефектом є діарея (10-30% випадків); більша поширеність цього ефекту супроводжує вищі дози [90].

Рандомізоване контрольоване дослідження Сао та співавт. не виявило достовірного підвищення частоти гепатотоксичних явищ у групі лікування порівняно з групою контролю [89]. Однак у пацієнтів із ВІЛ-інфекцією добре задокументовано ризик гепатотоксичності за умови прийому лопінавіру/ритонавіру, причому тяжкість ураження печінки варіює від незначного підвищення печінкових ферментів до гострої печінкової недостатності [91]. Помірне та значне підвищення сироваткових амінотрансфераз, визначене як перевищення верхньої межі норми в більш ніж 5 разів, має місце в 3-10% пацієнтів [91]. Частота цього побічного ефекту може бути вищою в пацієнтів із коморбідними ВІЛ-інфекцією та вірусним гепатитом С. У деяких випадках незначні асимптомні підвищення печінкових проб є самообмежувальними та зникають у разі припинення лікування, але повторний його початок може знову призводити до рецидиву побічного явища. Гостра печінкова недостатність трапляється рідко. Ритонавір потужно впливає на цитохром P450 і, відповідно, на концентрацію низки медикаментів, які часто призначаються в гастроентерологічній практиці.

Фавіпіравір. Наразі наявно 2 дослідження фавіпіравіру при COVID-19. Одним із них є неопубліковане відкрите рандомізоване контрольоване дослідження, що порівнювало фавіпіравір з уміфеновіром. Це дослідження виявило такі побічні ШК-явища, як нудоту, зниження кислотності чи флатуленцію, в 13,79% (16/116) пацієнтів групи фавіпіравіру. Гепатотоксичність, визначена як будь-яке підвищення АСТ або АЛТ, мала місце в 7,76% (9/116) хворих. У другому дослідженні, що зіставляло фавіпіравір і лопінавір/ритонавір (обидва в комбінації з інтерфероном-α), діарея була виявлена в 5,7% (2/35), а ушкодження печінки – у 2,9% (1/35) учасників [92].

Автори зазначили, що ці рекомендації можуть найближчим часом утратити валідність у зв'язку з появою нових даних, і наголосили, що проводитимуть періодичні огляди доказової бази з метою визначення потреби в модифікації рекомендацій.

Висновки

Глобальна пандемія COVID-19, спричинена вірусом SARS-CoV-2, асоціюється зі значною захворюваністю та смертністю від тяжкої пневмонії, тяжкого респіраторного дистрес-синдрому й поліорганної недостатності. Хоча гарячка, кашель і задишка залишаються найчастішими скаргами пацієнтів із COVID-19 при зверненні до лікаря, нові дані свідчать, що можуть спостерігатися й позалегеневі симптоми, зокрема ураження ШК-тракту та печінки. Систематичний огляд і метааналіз 47 досліджень (n=10890) виявив, що ШК-симптоми (нудота, блювання, біль у животі, діарея) спостерігаються в менш як 10% пацієнтів із COVID-19, а підвищення печінкових проб (АСТ, АЛТ, білірубін) – у 15-20%.

Ці дані підкреслюють потребу в ретельній оцінці стану пацієнтів із появою ШК-скарг із метою виявлення класичних й атипових симптомів COVID-19. У всіх госпіталізованих хворих із COVID-19 може бути доцільним моніторинг печінкових ферментів, зокрема в контексті лікування медикаментами з відомим гепатотоксичним потенціалом. Для з'ясування можливостей визначення вірусу SARS-CoV-2 у випорожненнях і його потенційного впливу на передачу захворювання та ведення пацієнтів необхідні подальші дослідження.

Список літератури знаходиться в редакції.

Sultan S., Lim J., Altayar O., Davitkov P., Feuerstein J., Siddique S., FalckYtter Y., El-Serag H., on behalf of the AGA, AGA Institute. Rapid recommendations for gastrointestinal procedures during the COVID-19 pandemic. Gastroenterology. 2020. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.072>.

Переклала з англ. Лариса Стрільчук



Гептрал®

500 мг Адеметионин/Адеметионін

Швидкий результат при
лікуванні захворювань печінки^{2,3}

Швидкість у дії – відчуття бадьорості

Гептрал® швидко нормалізує рівень
печінкових ферментів,
знижує симптоми втоми,
уповільнює прогресування
хронічного гепатиту^{*,1-4}

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРЕПАРАТ ГЕПТРАЛ®

Ресстраційні посвідчення МОЗ України. Гептрал 500 мг таблетки: № UA/6993/01/02 дійсне до 18.05.2021; Гептрал 500 мг ін'єкції: UA/6993/02/02 дійсне до 21.06.2021. **Склад.** 1 таблетка або 1 флакон з ліофілізованим порошком містить 949 мг адеметионіну 1,4-бутандисульфату, що відповідає 500 мг катіону адеметионіну. **Лікарська форма.** Таблетки кишковорозчинні. Порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій. **Показання.** Внутрішньопечінковий холестаз у дорослих, у тому числі у хворих на хронічний гепатит різної етіології та цироз печінки; внутрішньопечінковий холестаз у вагітних. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату. Генетичні дефекти, що впливають на метіоніновий цикл та/або спричиняють гомоцистинурію та/або гіпергомоцистеїнемію (наприклад недостатність цистатіонін-бета-синтази, дефект метаболізму вітаміну B12). **Особливості застосування.** Слід контролювати рівні аміаку у пацієнтів з прециротичною або циротичною стадією гіперамоніємії, які застосовують таблетки адеметионіну. Оскільки недостатність вітаміну B12 та фолієвої кислоти (фолатів) може спричинити зменшення концентрації адеметионіну, пацієнтам з групи ризику (анемія, захворювання печінки, вагітність або можливість розвитку вітамінної недостатності через інші хвороби або спосіб харчування, такий як вегетаріанство) необхідно регулярно проводити аналіз крові для перевірки плазмових рівнів цих речовин. Якщо виявлено недостатність, рекомендується лікування вітаміном B12 та/або фолієвою кислотою (фолатами) до або під час застосування адеметионіну. Адеметионін не рекомендується для застосування пацієнтам із біполярними психозами. Повідомлялося про пацієнтів, у яких відбувся перехід від депресії до гіпоманії або манії при лікуванні адеметионіном. Пацієнти з депресією зазвичай перебувають у групі підвищеного ризику щодо скоєння суїциду або інших серйозних вчинків, тому потребують ретельного нагляду та постійної психіатричної допомоги під час лікування адеметионіном з метою контролю ефективності лікування симптомів депресії. Вплив на імунологічний аналіз гомоцистеїну. Адеметионін впливає на імунологічний аналіз гомоцистеїну, результати якого можуть помилково вказувати на підвищений рівень гомоцистеїну у плазмі крові у пацієнтів, які приймають адеметионін. У зв'язку з цим таким пацієнтам рекомендується застосовувати неімунологічні методи визначення рівня гомоцистеїну у плазмі крові. **Спосіб застосування та дози.** Лікування може розпочинатися з парентерального введення препарату з подальшим застосуванням препарату у формі таблеток, або одразу з застосування таблеток. Добову дозу таблеток можна розподілити на 2-3 прийоми. **Початкова терапія.**

Перорально (внутрішньо): рекомендована доза становить 10-25 мг/кг маси тіла на добу. Звичайна початкова доза становить 800 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1600 мг. **Внутрішньовенно або внутрішньом'язово:** рекомендована доза становить 5-12 мг/кг маси тіла на добу впродовж двох тижнів. Звичайна початкова доза становить 500 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1000 мг (для парентерального введення застосовувати препарат Гептрал® у формі порошку ліофілізованого для розчину для ін'єкцій у комплекті з розчинником). **Підтримуюча терапія.** Застосовувати внутрішньо 800-1600 мг/добу. Тривалість терапії залежить від тяжкості та перебігу захворювання та визначається лікарем індивідуально. Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи. Для кращого всмоктування активної речовини та для повного терапевтичного ефекту таблетки слід застосовувати між прийомами їжі. Таблетку препарату Гептрал® слід виймати з блистера безпосередньо перед прийомом. Якщо таблетки мають інший колір, крім від білого до жовтуватого (через порушення цілісності алюмінієвої обгортки), рекомендовано утриматися від їх застосування. Для внутрішньом'язового або внутрішньовенного застосування ліофілізований порошок розчинити у спеціальному розчиннику, що додається, безпосередньо перед застосуванням. Для внутрішньовенного введення необхідну дозу адеметионіну потрібно далі розвести у 250 мл фізіологічного розчину або 5 % розчину декстрози (глюкози) та проводити інфузію повільно впродовж 1-2 годин. Невикористану частину розчину потрібно викинути. Адеметионін не слід змішувати з лужними розчинами або розчинами, що містять іони кальцію. Якщо ліофілізований порошок має інший колір, крім від білого до жовтуватого (через наявність тріщин у флаконі або через вплив підвищеної температури), необхідно утриматися від його застосування. Пацієнти літнього віку. Лікування таких пацієнтів рекомендується розпочинати з найменшої рекомендованої дози. Побічні реакції. Найчастіше під час лікування адеметионіном повідомлялося про біль у животі, діарею та нудоту, астеною, головний біль, тривожність, безсоння та свербіж шкіри. Інші побічні реакції див. у повній інструкції для медичного застосування лікарського засобу Гептрал®. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** В ході клінічних досліджень у жінок, яких лікували адеметионіном у III триместрі вагітності, не спостерігалось будь-яких побічних реакцій. Адеметионін слід застосовувати лише у разі нагальної потреби у перших двох триместрах вагітності. У період годування груддю адеметионін застосовують тільки тоді, коли потенційна користь від його застосування переважає потенційний ризик для немовляти. **Діти.** Безпека та ефективність

застосування адеметионіну дітям не встановлені. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Повна інформація представлена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій по 500 мг від 06.02.2020 та в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, таблетки кишковорозчинні по 500 мг від 17.02.2020.

Для публікації в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних і фармацевтичних працівників, медичних установ.

* у пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки з ВПХ;
† ВПХ – внутрішньопечінковий холестаз.

Література: 1. Інструкція із застосування лікарського засобу Гептрал®. 2. Fiorelli et al. S-adenosylmethionine in the treatment of Intrahepatic Cholestasis of Chronic Liver Disease: A Field Trial. Curr. Therap. Res. 1999; 60(6): 335-348. 3. Frezza M et al. Oral S-adenosyl-methionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. J. Gastroenterol. 1990; 99: 211-215. 4. Kharchenko NV. Ademetionine in the treatment of intrahepatic cholestasis in routine clinical practice in Ukraine: a prospective, post-marketing observational study (PMOS). Contemporary Gastroenterology. 2013; 73: 60-68.





Медикаментозні ураження печінки: аспекти доказовості та реалії медичної практики

3-4 квітня відбувся І міжнародний конгрес «Від народження до зрілості: міждисциплінарний підхід у збереженні здоров'я людини». У зв'язку з протиепідемічними заходами Всеукраїнська асоціація безперервної медичної освіти лікарів та фармацевтів прийняла рішення провести захід у режимі онлайн-трансляції.



I.M. Скрипника у форматі «запитання – відповідь».

Заслужений діяч науки і техніки України, проректор із науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти ВДНЗ «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава), доктор медичних наук, професор Ігор Миколайович Скрипник представив доповідь щодо проблеми медикаментозно-індукованих уражень печінки (МІУП) у клінічній практиці. Пропонуємо читачам огляд виступу професора

Наскільки поширені МІУП?

Печінка та гепатобіліарна система загалом є основною мішенню органотоксичності медикаментів. Хоча це питання надзвичайно актуальне, поширеність МІУП значно недооцінюється. Відповідно до даних популяційних досліджень, у Франції МІУП було зафіксовано в 0,139% учасників, в Італії – в 0,041%, в Іспанії – в 0,03%, у Швеції – в 0,023%, у США – в 0,1-1,5%.

Які види МІУП розрізняють?

МІУП традиційно поділяють на гепатоцелюлярні (супроводжуються переважно підйомом рівня аланінамінотрансферази – АЛТ, АЛТ/ЛФ >5), холестатичні (характеризуються зростанням умісту лужної фосфатази (ЛФ), АЛТ/ЛФ <2 і підвищенням загального білірубіну) та змішані (з підвищенням концентрацій АЛТ і ЛФ, АЛТ/ЛФ 2-5). Етіологічними факторами гепатоцелюлярних МІУП можуть бути нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), омепразол, пароксетин, флуоксетин, парацетамол, аміодарон, баклофен, ізоніазид, кетоконазол, лізиноприл, лозартан, тетрациклін, статини тощо. Холестатичний тип ураження властивий амоксициліну/клавуланату, анаболічним стероїдам, хлорпромазину, клопідогрелю, пероральним контрацептивам, еритроміцину, ірбесартану, трициклічним антидепресантам. Своєю чергою, МІУП змішаного типу можуть бути зумовлені такими лікарськими засобами, як амітриптилін, азатіоприн, каптоприл, карбамазепін, еналаприл, нітрофурантоїн, фенобарбітал, верапаміл, триметоприм/сульфаметоксазол.

Які препарати найчастіше призводять до розвитку МІУП?

За даними J. Drenth (2018), 35,5% усіх МІУП спричиняють НПЗП, 23,4% – антибіотики, 10,9% – імуносупресанти, по 7,6% – антитромбоцитарні препарати та медикаменти, що застосовуються в психіатрії. Біологічна терапія рідко зумовлює МІУП. J.M. Nunes і співавт. (2009) подають схожу статистику, вказуючи, крім того, що МІУП можуть провокувати навіть засоби рослинного походження (в 5,8% випадках). У дослідженні цих авторів (n=86) основними клінічними симптомами МІУП виступали жовтяниця (60,5%) і нудота (26,1%).

Чи можуть бути небезпечними засоби, зареєстровані як харчові добавки?

Безумовно. При цьому 29-50% дієтичних добавок застосовуються без узгодження з лікарями, тобто без урахування клінічного стану пацієнта та його фонових хвороб. У межах 63-68% МІУП на тлі використання дієтичних добавок і засобів рослинного походження зумовлені мультиінгредієнтністю цих продуктів. Дослідження DILIN показало, що у 2004-2014 роках спостерігалось суттєве зростання кількості випадків печінкової недостатності внаслідок прийому анаболічних стероїдів і різного роду харчових добавок, хоча подібні засоби вживають переважно здорові люди.

Чим пояснюється виникнення МІУП у певної частки людей?

Встановлено, що медикаментозна гепатотоксичність має генетичну основу. Так, С. Stephens і співавт. (2010) вивчали МІУП, спричинені амоксициліном/клавуланатом у популяції іспанців. Було виявлено, що певні алелі пов'язані з гепатоцелюлярним типом МІУП, натомість інші – з холестатичним і змішаним типами.

Як пов'язані МІУП і вірусний гепатит С?

Ця інфекція індукує цитоліз і збільшує чутливість печінки до певних препаратів. Окрім того, ядерний протеїн вірусу гепатиту С знижує внутрішньоклітинний запас глутатіону – однієї з головних антиоксидантних і детоксикаційних сполук організму.

Якою має бути лікарська тактика за підозри на МІУП?

Передусім слід з'ясувати анамнез прийому медикаментів за останні 180 днів, оцінити тип МІУП і виключити інші причини ураження печінки (автоімунний гепатит, вірусні гепатити, цитомегаловірусна інфекція та хвороби, спричинені вірусом Епштейна-Барр). Необхідно також визначити тяжкість ушкодження за рівнем лейкоцитів, тромбоцитів, білірубіну, АЛТ, аспартатамінотрансферази (АСТ), ЛФ, γ-глутамілтранспептидази (ГГТ), показників коагулограми. За шкалою DILIN тяжкість МІУП класифікують як легку, помірну, помірно-тяжку, тяжку та фатальну. Ураження легкої тяжкості характеризуються підвищенням рівнів АЛТ, АСТ або ЛФ, умістом загального білірубіну <3 мг/дл і значенням міжнародного нормалізованого відношення (МНО) <1,5; потреба в госпіталізації відсутня. При помірних ураженнях загальний білірубін перевищує 3 мг/дл, а МНО становить >1,5. Помірно-тяжкому МІУП властиві дворазове перевищення нормальних значень білірубіну та потреба в госпіталізації. За умови тяжкого МІУП печінкові ферменти щонайменше в'ятеро перевищують норму, загальний білірубін – більш ніж удвічі; спостерігаються такі симптоми, як асцит, кровотеча з варикозно розширених вен, недостатність інших органів і систем. До фатальних ушкоджень належать МІУП, які завершуються смертю від печінкової недостатності чи трансплантацією печінки.

Які обстеження включає базовий діагностичний алгоритм у таких випадках?

Потрібно провести загальноклінічний і біохімічний аналізи крові, коагулографію, серологічні тести, визначення вірусних маркерів, ультразвукове дослідження печінки. Для ідентифікації потенційних причин гепатотоксичності можна скористатися збіркою матеріалів LiverTox на сайті PubMed. Інтернет-сторінка LiverTox – відкритий ресурс, який містить сучасну об'єктивну комплексну інформацію про МІУП, зумовлені лікарськими препаратами, рослинними та дієтичними добавками.

Чи розроблено рекомендації з питань ведення МІУП?

Відповідні рекомендації Європейської асоціації з вивчення печінки оприлюднено 2019 року. У цьому документі, серед іншого, зазначається, що жіноча стать є фактором ризику ураження печінки, пов'язаного з певними препаратами, та печінкової недостатності. Хронічні гепатити В та С також можуть виступати чинниками ризику виникнення МІУП. Окрім того, рекомендації підтверджують, що трав'яні та дієтичні біологічно активні добавки здатні бути причинними факторами ушкодження печінки. Щодо імунотерапії раку, то імунні інгібітори контрольної точки можуть індукувати пов'язану з імунітетом гепатотоксичність у значної частки пацієнтів, причому інгібітори CTLA-4 (іпілімумаб) більш гепатотоксичні, ніж агенти PD-L1 (ніволумаб).

Чи дають наявні рекомендації та консенсуси поради стосовно лікування МІУП?

Згідно з клінічними рекомендаціями Китайського гепатологічного товариства (2017), при холестатичному типі МІУП існують докази ефективності S-аденозилметіоніну й урсодезоксихолевої кислоти. У пацієнтів із гострою печінковою недостатністю, енцефалопатією, тяжкими порушеннями коагуляції та декомпенсованим цирозом може розглядатися трансплантація печінки.

У чому полягає механізм дії S-аденозилметіоніну?

У ході розвитку МІУП реактивні метаболіти та вільні радикали спричиняють перекисне окиснення ліпідів, яке, своєю чергою, призводить до загибелі гепатоцитів і зростання рівнів АЛТ й АСТ. Адеметіонін виступає ендегенним донором метильної групи в реакціях трансметилування, опосередковано сприяючи синтезу фосфоліпідів клітинної мембрани. Крім того, адеметіонін є джерелом цистеїну, необхідного для синтезу глутатіону.

Якою є доказова база S-аденозилметіоніну при медикаментозній гепатотоксичності?

Аденозилметіонін є відмінно вивченим медикаментом. У дослідженні S. Nei та співавт. (2002) узяли участь 72 пацієнти з псоріазом. Половині учасників призначався циклоспорин, іншій половині – циклоспорин у сполученні з адеметіоніном (400 мг/добу); тривалість курсу лікування становила 3 міс. У групі з додаванням адеметіоніну показники АЛТ й АСТ утримувалися в нормі, натомість у 41,7% учасників групи циклоспорину без профілактичної гепатопротекції було зафіксовано підвищення рівня печінкових ферментів.

Ще одне переконливе дослідження було проведено D. Santini та співавт. (2003), у ньому взяли участь 50 онкохворих осіб з уперше виявленою гепатотоксичністю поліхіміотерапії. Критеріями включення в дослідження служили підвищення концентрацій АЛТ, АСТ і лактатдегідрогенази у 2,5-4 рази. Пацієнтам було призначено адеметіонін (400 мг 2 р/добу), і вже через 2 тиж лікування було зафіксовано зниження рівня печінкових ферментів. Частота відповіді на аденозилметіонін становила 70-75% і не залежала від наявності метастазів у печінці.

B. Vincenzi та співавт. (2011) довели гепатопротекторну ефективність аденозилметіоніну в пацієнтів із колоректальним раком, які підлягали хіміотерапії (схема FOLFOX). Так, включення засобу до схеми комплексного лікування зменшувало потребу у відтермінуванні наступного курсу хіміотерапії (до 4% проти 11%; p<0,0001) та в зменшенні дози хіміотерапевтичних препаратів (у 3% проти 18%; p=0,031). Це надзвичайно важливо, оскільки зменшення дози знижує ймовірність досягнення ремісії. Додавання аденозилметіоніну до лікування забезпечило проходження всіх необхідних курсів FOLFOX у 100% пацієнтів, які отримували цей препарат.

Можете навести приклад застосування препарату Гептрал® із власної практики?

Наш авторський колектив досліджував роль препарату Гептрал® у профілактиці МІУП у пацієнтів із гострою лейкемією в динаміці поліхіміотерапії. Встановлено, що захисний ефект лікарського засобу Гептрал® ґрунтується на поліпшенні пластичності мембран гепатоцитів й активації антиоксидантних систем. Із метою гепатопротекції при хіміотерапії (внутрішньопечінковий холестаз (ВПХ) у дорослих) Гептрал® може бути рекомендований за наявності показань у режимі степ-терапії: 500-1000 мг/добу внутрішньовенно краплинно чи внутрішньом'язово до 14 днів, далі – 1000-1500 мг/добу ≥2 міс. Це дослідження було представлено на конгресі Європейської асоціації з вивчення печінки у 2017 році.

Ще одне авторське дослідження показало, що Гептрал® ефективно запобігає розвитку ураження печінки в пацієнтів із гострою лейкемією та надлишковою вагою. Відомо, що ожиріння та наявність неалкогольного стеатогепатиту з ВПХ значно підвищують частоту й вираженість гепатотоксичних реакцій при хіміотерапії. Призначення препарату Гептрал® покращувало показники функціонального стану печінки та запобігало розвитку МІУП в учасників дослідження. Варто зауважити, що, за даними проспективного дослідження (n=293), зниження маси тіла сприяє регресу неалкогольного стеатогепатиту та фіброзу печінки.

Які ефекти чинить Гептрал® при ВПХ, опосередкованому МІУП?

Як уже було сказано, Гептрал® підвищує рівень глутатіону та знижує рівень дезоксихолевої кислоти в плазмі крові, а також сприяє покращенню функціонального стану мембран гепатоцитів за рахунок покращення синтезу фосфоліпідів, регулює їх ріст і виживаність. Нещодавно було проведено велике проспективне обсерваційне дослідження (n=525), присвячене застосуванню S-аденозилметіоніну при ВПХ унаслідок неалкогольних захворювань печінки. Автори встановили, що вже через 6 тиж терапії препаратом Гептрал® відзначається зменшення вираженості клінічних і лабораторних ознак ВПХ.

На які клінічні ознаки патології печінки передусім впливає Гептрал®?

При дифузних ураженнях печінки має місце дефіцит адеметіоніну, котрий супроводжується зменшенням активності трансметилування. Останнє, своєю чергою, внаслідок нестачі нейромедіаторів призводить до розвитку когнітивних розладів і втоми. Включаючись у реакції трансметилування як донор метильної групи, Гептрал® протидіє виникненню характерного для уражень печінки відчуття патологічної втоми.

Яким є прогноз при гепатоцелюлярному типі МІУП?

Прогноз варіює залежно від лікарського препарату та виду ураження. При безжовтяничному МІУП прогноз сприятливий за умови відміни причинного препарату, при жовтяничному – перебіг тяжчий, смертність у цьому разі оцінюється в межах 10%.

Які методи запобігання МІУП наразі відомі?

Існує низка системних заходів, здатних запобігати виникненню МІУП. Серед них – ідентифікація гепатотоксичності в передреєстраційних дослідженнях нових лікарських речовин і клінічній практиці; контроль небажаних реакцій із боку печінки в конкретних хворих (визначення АЛТ, АСТ, ЛФ і ГГТ 1 р/міс упродовж перших 6 міс лікування; своєчасна відміна препарату при порушенні печінкових проб); одночасне призначення гепатопротекторів у разі прийому ізоніазиду, антиретровірусних і протипухлинних засобів. Найефективнішим способом контролю застосування гепатотоксичних лікарських препаратів є запобігання їх схваленню для виходу на фармацевтичний ринок.

Підготувала Лариса Стрільчук

I Міжнародний конгрес «Від народження до зрілості»

3-5 квітня в онлайн-режимі відбувся I Міжнародний конгрес «Від народження до зрілості: міждисциплінарний підхід у збереженні здоров'я людини», організований Асоціацією безперервної професійної освіти лікарів та фармацевтів спільно з Національною медичною академією післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. Протягом трьох днів у межах заходу було розглянуто безліч актуальних питань педіатричної, гастроентерологічної, кардіологічної, отоларингологічної, ендокринологічної, пульмонологічної практики лікарів першого контакту, педіатрів, терапевтів тощо.



Питанню сучасної моделі профілактики раку шлунка (РШ) у практиці сімейного лікаря присвятив свій виступ член Міжнародної комісії з нагороди вчених Європи за кращі наукові роботи Bares Award, віцепрезидент Української гастроентерологічної асоціації, директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (м. Дніпро), доктор медичних наук, професор

Юрій Миронович Степанов. РШ є однією з найглобальніших проблем у світі. Високий відсоток захворюваності та низький рівень виживаності (<5%) зумовлені відсутністю специфічних ранніх симптомів, застарілими методами діагностики, низькою ефективністю лікування, пізнім зверненням пацієнтів до лікаря. За даними статистики, в Європі щороку на РШ хворіє 83 тис. населення (10,7 на 100 тис.) (Ferley J. et al., 2010).

У розвитку РШ вагому роль відіграють персистенція інфекції *Helicobacter pylori* (НР) і наявність *SagA*-позитивних штамів. Ризик захворювання збільшується в 6 і 28 разів відповідно. Інфекція НР є канцерогеном 1-ї групи для організму людини. Доведено, що від 60 до 80% некардіального РШ виникає на тлі хронічного гелікобактерного гастриту. Патогенез цього процесу полягає в послідовній трансформації клітин слизової оболонки шлунка внаслідок її атрофії, тонкокишкової метаплазії, згодом – товстокишкової метаплазії, що зумовлює дисплазію епітеліоцитів шлунка 1-3 ступенів.

Результати нідерландських досліджень довели закономірність підвищення ризику розвитку РШ протягом 10 років залежно від стадії прогресування метапластичних процесів. Так, при атрофічному гастриті ризик становить 0,8%, інтестинальній метаплазії – 1,8%, помірній метаплазії – 3,9%, тяжкій метаплазії – 32,7%.

Авторами Київського глобального консенсусу з гелікобактерного гастриту (2015) зазначено, що діагностувати атрофію й метаплазію шлункових епітеліоцитів можна за допомогою ендоскопії зі збільшенням, що дає змогу відмовитися від біопсії як значно травматичнішого методу. Проте для стратифікації ризику та гістологічної класифікації за OLGA й OLGIM корисною є лише біопсія з антрума та тіла шлунка. Серологічні тести (пепсиноген I або II, антитіла до НР) необхідні для ідентифікації пацієнтів із підвищеним ризиком РШ.

Відповідно до положень Київського консенсусу щодо ведення пацієнтів із НР усім хворим з ідентифікованою НР необхідно призначати ерадикаційну терапію незалежно від інших обставин. Максимальний ефект від ерадикації настає при лікуванні НР без атрофії слизової шлунка. Схеми ерадикації мають базуватися на найефективніших для певного регіону, що засновані на тестуванні чутливості до антибіотиків, клінічних дослідженнях ефективності та собівартості.

У 2019 р. відбулося масштабне дослідження MAPS II, під час якого було виявлено, що хворі з хронічним атрофічним гастритом (ХАГ) або кишковою метаплазією мають ризик захворіти на аденокарциному шлунка. Таких пацієнтів потрібно активно обстежувати на ранніх стадіях. Гістологічна діагностика щодо кишкової метаплазії є найнадійнішим маркером атрофії слизової шлунка в таких випадках. Метою лікування хворих із ХАГ є запобігання розвитку дисплазії високого ступеня й інвазивної карциноми. Під час діагностики пацієнтів з ендоскопічно виявленою дисплазією низького/високого ступеня чи карциномою MAPS II рекомендує виділити стадію та проводити відповідне лікування. Ендоскопія високої якості з хромоендоскопією є кращим варіантом для діагностики передракових станів шлунка та ранніх неопластичних уражень, аніж ендоскопія високої якості білого кольору. Віртуальну хромоендоскопію зі збільшенням або без нього необхідно використовувати для діагностики передракових захворювань шлунка з проведенням прицільної біопсії, що важливо для точнішого визначення стадії атрофічного процесу та метапластичних

змін. Перша діагностична ендоскопія обов'язково має включати взяття біопсії шлунка зі скомпрометованих ділянок. Щодо пацієнтів із кишковою метаплазією однієї локалізації, але із сімейним анамнезом РШ, або неповної метаплазії, або персистентного НР-гастриту необхідно розглянути можливість ендоскопічного спостереження з хромоендоскопією та взяттям біопсії через 3 роки. Натомість хворим із вираженими стадіями атрофічного гастриту проводиться високоякісна ендоскопія кожні 3 роки. Якщо до цього додається обтяжений сімейний анамнез, доцільним є інтенсивніше спостереження (кожні 1-2 роки після встановлення діагнозу). Пацієнти з аутоімунним гастритом проходять ендоскопічний нагляд кожні 3-5 років. У консенсусі також розглядаються важливі питання щодо лікування інфекції НР. Ерадикація НР лікує неатрофічний хронічний гастрит, може спричинити регресію атрофічного гастриту, знижує ризик розвитку РШ у хворих із неатрофічним і атрофічним гастритами на 35% (Fuccio L. et al., 2009). Виявлено, що ерадикація НР у пацієнтів із кишковою метаплазією не значно знижує ризик розвитку РШ хоча би на короткий термін, але зменшує запалення й атрофію. Ерадикація НР рекомендується хворим із неоплазією шлунка після ендоскопічної терапії. Доповідач додав, що згідно з власними спостереженнями ерадикацію НР бажано проводити на будь-якому етапі розвитку НР-асоційованого гастриту, оскільки вона сприяє регресії атрофії та кишкової метаплазії слизової оболонки шлунка.

Відповідно до консенсусу MAPS II інгібітори циклооксигенази 1 чи 2 типу не рекомендується застосовувати для уповільнення процесу прогресування передракових захворювань шлунка. Із цієї метою необхідно розглянути прийом низьких доз ацетилсаліцилової кислоти щодня, а також дотримуватися правил первинного (дієта без канцерогенів, контроль екології, відмова від шкідливих звичок), вторинного (формування груп ризику, диспансерний нагляд пацієнтів із передраковими станами, фіброгастродуоденоскопія (ФГДС) у віці >50 років), третинного (призначення антипромоторів або антиоксидантів) методів профілактики. Для групи низького онкологічного ризику ФГДС і гастральну біопсію слід проводити 1 раз на 5 років, середнього ризику – 1 раз на 2-3 роки, високого ризику – 1 раз через 1, 3, 6 міс або виконати ендоскопічну мікозектомію (часткову аргонплазмову дисекцію слизової оболонки шлунка з ділянками дисплазії).

Президент Європейської асоціації гастроентерології, професор Хуан Мендив (м. Барселона, Іспанія) розповів про функціональні розлади шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і Римські критерії з огляду на первинну медико-санітарну допомогу. Ця проблема є досить розповсюдженою серед населення всього світу. На її діагностику в західних країнах припадає близько 10% обсягу всіх консультацій лікарів загальної практики. Поширеним діагнозом, який базується на критеріях Римського консенсусу останньої (IV) версії 2016 р. і не підлягає особливій діагностиці, є синдром подразненого кишечника (СПК). Окрім цього, до критеріїв також належать функціональна диспепсія, діарея та закреп (Lacy B. et al., 2016).

Відповідно до нових Римських критеріїв IV перегляду, СПК – це функціональний розлад, який проявляється рецидивними болями в животі, котрі виникають щонайменше 1 р/тиж; ці болі характеризуються такими ознаками (двома чи більше): пов'язані з дефекацією, зміною її частоти чи форми (зовнішнього вигляду) випорожнень. Такі ознаки мають проявлятися в пацієнта протягом останніх 3 міс при загальній симптоматиці не менш як 6 міс. Етіологія цього синдрому поліфакторна: гострі чи хронічні стреси, прийом ліків, порушення мікробіому кишечника, дієта, запальні процеси, порушення центральної регуляції імунного статусу кишечника тощо.

Професор зазначив, що для точнішої оцінки симптомів із боку ШКТ хворим необхідно надавати Бристольську шкалу форми випорожнень (БШФВ), за допомогою якої вони відмічають тип випорожнень, чим полегшують

діагностичний пошук проблеми. Виокремлюють чотири типи СПК (С, М, U, D), які відповідають одному чи двом типам БШФВ із семи можливих. Якщо СПК проявляється діарейним синдромом, то >25% усіх дефекацій відповідає 6 та 7 типам БШФВ, а <25% – від 1 до 4. Існують так звані червоні прапорці, на які слід звертати особливу увагу, оскільки вони можуть бути небезпечними щодо прогнозу: кров у калі, анемія, небажана втрата маси тіла, сімейний анамнез колоректального раку чи СПК, неочікуваний розвиток симптомів у людей віком >50 років.

Діагностичним критерієм функціональної діареї відповідають рихлі чи рідкі випорожнення без абдомінального болю чи здуття при >¼ усіх дефекацій. Такі симптоми мають проявлятися щонайменше 3 міс (із початком симптомів як мінімум за 6 міс до встановлення діагнозу). Хворим, симптоми котрих збігаються з критеріями щодо СПК і домінувальної діареї, необхідно спростовувати діагноз функціональної діареї.

Диференційна діагностика функціональних розладів ШКТ базується на визначенні домінуючого симптому: закреп або діарея, здуття чи подразнення кишечника, а також больовий синдром. Завдяки комбінуванню цих симптомів можна визначити, який саме розлад має пацієнт. Лікування зазвичай симптоматичне (агоністи опіоїдів, дієта, секвестранти жовчних кислот, пробіотики, антидепресанти тощо) (Lacy B. et al., 2016).

Національний інститут здоров'я та клінічного вдосконалення Великої Британії (NICE) рекомендує певні принципи дієти при СПК. Основні з них: регулярно харчуватися, уникати пропусків прийому їжі, пити щонайменше 8 кружок води на день, обмежити споживання кави/чаю до 3 чашок на день, зменшити вживання алкоголю й газованих напоїв, а також продуктів із високим умістом клітковини.

Отже, вчасна діагностика лікарями первинної ланки різних типів функціональних розладів ШКТ дає можливість точно визначити лікувальну тактику та значно покращити якість життя пацієнта.



Заслужений діяч науки і техніки України, проректор із науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти Української медичної стоматологічної академії (м. Полтава), доктор медичних наук, професор Ігор Миколайович Скрипник озвучив нові досягнення гепатології згідно з останніми позиціями засідання Європейської асоціації з вивчення хвороб печінки

(EASL), Всесвітнього конгресу гастроентерологів, щорічної паризької конференції з вивчення неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ).

НАСГ є неінфекційною пандемією XXI ст. й однією з основних причин серйозних захворювань печінки та смерті. За статистикою, 20-30% загальної популяції страждають на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП); близько 20% хворих на цю недугу мають НАСГ (Younossi et al., 2016, 2017, 2019). У світі на НАЖХП хворіють 1 млрд людей (європейці – 72 млн, американці – 100 млн).

Існує безліч наукових програм із вивчення НАЖХП/НАСГ. Однією з них є технологічна платформа Litmus, започаткована 2017 р.; її створено на основі європейського реєстру НАЖХП, який був складений на Міжнародному конгресі EASL у квітні 2019 р. для систематичного вивчення та перевірки широкого спектра неінвазивних біомаркерів, візуалізації НАЖХП із посиленням на дані біопсії печінки.

Чому це питання так сильно хвилює широке коло науковців? Згідно з доповідями L. Castera, кількість випадків НАСГ прогнозовано збільшиться на 43% до 2030 р. у різних країнах. На момент первинної діагностики близько 41% хворих мають виражений фіброз печінки, що пов'язаний із підвищеним ризиком випадків смерті, гепатоцелюлярної карциноми, варикозного розширення вен стравоходу, трансплантації печінки. Доведено, що артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, метаболічний синдром (МС), цукровий діабет (ЦД) 2 типу, ожиріння є супутніми станами, асоційованими з НАСГ.

В австрійському дослідженні за участю 342 пацієнтів було відзначено цікаву закономірність: загальна смертність і захворюваність серед худих пацієнтів із НАЖХП були такими ж високими, як і серед хворих з ожирінням, тоді як у пацієнтів із надлишковою вагою ці показники були істотно нижчими. Печінкові проблеми – основна причина

смерті худих пацієнтів із НАЖХП, серцево-судинні ускладнення – причина смерті хворих із НАЖХП, які мали ожиріння (Feldman et al., 2017, 2019). Інше дослідження доводить, що НАЖХП підвищує ризик розвитку ЦД у пацієнтів без надлишкової ваги. Десятирічний кардіоваскулярний ризик у худих хворих за шкалою Framingham (FRS) >10% у 5,3 раза вищий при НАСГ. Поширеність ЦД, гіпертензії, МС більша в 15 разів порівняно з контролем (незалежно від віку, індексу маси тіла та фізичних навантажень) (Sung K. et al., 2019). Збільшення маси тіла на >2,3 кг підвищує ризик розвитку жирової інфільтрації печінки (Chang Y. et al., 2019). Лише збільшення маси тіла та стартовий індекс НОМА є незалежними предикторами НАЖХП (Zelber-Sagi S. et al., 2019).

Діагностичний пошук базується на визначенні стадії фіброзу печінки для оцінки ризику смерті, а не на даних біопсії. Спеціалізація з гастроентерології не передбачає проведення біопсії печінки, оскільки процедура інвазивна, дороговартісна, обмежена у виконанні для багатьох гепатологів і спричиняє безліч ускладнень (Castera L., 2019). Окрім функціонального стану печінки, клініцисти повинні оцінювати імунний стан мікробіому кишечника. У багатьох сучасних дослідженнях доведено: мікроорганізми, зокрема *Klebsiella pneumoniae*, що продукує алкоголь, можуть зумовити розвиток жирової хвороби печінки (Yuan et al., 2019).

У плацебо-контрольованому дослідженні II фази LUBIPRONE було показано нові підходи до терапії НАЖХП. Виявлено значно нижчу кишкову проникність любіпростону порівняно з плацебо. У клінічному дослідженні III фази REGENERATE (2019) щодо впливу обетихолевої кислоти (ОХК) на гістологію печінки при НАСГ було доведено, що ОХК у дозі 25 мг досягла первинної кінцевої точки – регрес фіброзу печінки без погіршення НАСГ. Однак свербіж (як побічна дія в групі ОХК) спостерігався аж у 51% учасників (проти 19% у групі плацебо). Це перший успішний дебют дослідження III фази щодо терапії НАСГ.

У липні 2019 р. був представлений Кокранівський огляд лікування алкогольної хвороби печінки (АХП). У 19 клінічних дослідженнях узяли участь 2545 пацієнтів. Показано, що лікарськими засобами для терапії цього захворювання є стероїди, пентоксифілін, анти-TNF-препарати та G-CSF (хоча результати останнього засідання американського гастротижня 2019 р. доводять неефективність пентоксифіліну у веденні пацієнтів з АХП). Окрім цього, вживання алкоголю зумовлює розвиток кишкового дисбіозу, також виникає надлишковий бактеріальний ріст, порушуються щільні зв'язки кишкової стінки, підвищується її проникність. Це створює дисбаланс кишкової мікробіоти та підвищує кількість патоген-асоційованих молекулярних структур мікроорганізмів (PAMPs). Кишковий дисбіоз спричиняє прогресування АХП завдяки зміні жовчних кислот, переміщенню життєздатних бактерій і PAMPs, зміні мікробних метаболітів і запаленню кишкового тракту. Саме тому новою метою лікування АХП є модифікація кишкової мікрофлори, котра складається з нецільових підходів: дієта, про-, пре- та симбіотики, антибіотики, а також трансплантація кишкової мікрофлори; цільові підходи: відновлення мікробних метаболітів, біоінженірингові бактерії та модуляція мікробних регуляторних шляхів (Milosevic et al., 2019; Sarin et al., 2019; Alvares-da-Silva M., 2019).



Член Американської гастроентерологічної асоціації, голова Асоціації дієтологів України, член президії Української гастроентерологічної асоціації, кандидат медичних наук Олег Віталійович Швець представив доповідь, яка стосується харчування в попередженні та лікуванні коронавірусної хвороби (COVID-19). Нагадаємо, що SARS-CoV-2 – новий коронавірус, який спричиняє розвиток респіраторних захворювань, зокрема гострої респіраторної хвороби COVID-19, і може передаватися від людини до людини; вперше був ідентифікований під час спалаху в м. Ухань (Китай) у грудні 2019 р. Триває еволюція наукових знань про особливості нового патогену, а також здійснюється пошук ефективних способів запобігання хворобі та лікування пацієнтів.

Існує чимало світових і місцевих протоколів терапії цього захворювання, але й дотепер відсутні достовірні терапевтичні стратегії з підтвердженою безпечністю й ефективністю. Зокрема, на сьогодні дієтичні інтервенції за наявності COVID-19 розглядаються як підтримувальні. За відсутності великих і тривалих досліджень впливу моделей харчування й окремих нутрієнтів на ризик і перебіг

хвороби спеціалісти в галузі харчування пропонують використовувати наявну інформацію щодо ролі дієти в оптимізації імунної відповіді стосовно вірусних інфекцій. Вплив більшості нутрієнтів на коронавірус, який зумовлює COVID-19, іще не був вивчений або відповідні дослідження нещодавно розпочалися.

Потенційні інтервенції в лікуванні чи профілактиці інфекції COVID-19 можна розподілити на дві групи:

- спрямовані на вплив на імунну систему або імунні клітини;
- безпосередньо впливають на коронавірус.

У цьому контексті саме харчування перебуває в тісній взаємодії з імунною системою організму людини. Ключову роль у контролі реплікації коронавірусу має імунна система. Вірус потрапляє до клітин організму завдяки зв'язку з рецепторами ангіотензинперетворювального ферменту-2, розташованими на клітинній поверхні багатьох тканин (включно зі слизовими оболонками верхньої частини респіраторного тракту), в легенях, травному каналі, печінці, головному мозку тощо. Саме тому як терапевтична мета розглядаються переважно інтервенції, спрямовані на блокування здатності вірусу зв'язуватися з рецепторами та пригнічення його реплікації. Зовнішні та внутрішні джерела надходження нутрієнтів забезпечують достатнє депонування цих речовин у клітинах та органах, а отже, й оптимальну імунну функцію як мікробіому кишечника, так і організму загалом.

У нещодавніх дослідженнях було з'ясовано, що прозапальні цитокіни є ще однією мішенню терапевтичних і дієтичних інтервенцій і відіграють значну роль у прогресуванні всіх вірусних інфекцій. COVID-19 асоційована зі збільшенням кількості прозапальних інтерлейкінів (ІЛ-2, ІЛ-7), гранулоцитарного колонієстимулювального фактора, інтерферон-γ-індуцибельного білка-10 (ІР-10), фактора хемотаксису моноцитів-1, макрофагального запального протеїну-1а та фактора некрозу пухлини (TNF); вони вважаються терапевтичними мішенями при COVID-19. Пригнічення продукції зазначених цитокінів дасть можливість контролю надмірного запалення (Mehta P. et al., 2020). Для цього в дієтичному харчуванні наведено ефективні природні інгібітори цитокінів. Наприклад, куркумін продемонстрував здатність зменшувати вивільнення цитокінів при цитокіновому штормі під час спалаху Еболи (Helson L. et al., 2014); бергамот стимулює продукцію протизапального цитокіну ІЛ-8 і пригнічення запалення в легенях (Diederich M. et al., 2011); флаваноїди (ресвератрол, лютеолін) можуть загалом пригнічувати експресію відповідних генів і секрецію цитокінів (Leyva-Lopez N. et al., 2016).

Іншою терапевтичною мішенню є речовини, що пригнічують вірусні протеази. До них належать 3-хімотрипсिन-подібна протеаза (3CLpro), папаїноподібна протеаза (PLpro), РНК-залежна РНК-полімераза (RdRp) і протеїн шипів (Spro), які відіграють важливу роль в інвазії, реплікації, транскрипції вірусу на рецепторних клітинах (Sanrond Wu et al., 2020). Потенційні можливості впливу флаваноїдів на коронавіруси через пригнічення ключової протеази 3CLpro було досліджено in silico (за допомогою комп'ютерного моделювання). Деякі флаваноїди рослинного походження потенційно здатні інгібувати 3CLpro: кемпферол, кверцетин, лютеолін-7-глікозид, диметоксикуркумін, гесперидин, нарингенін, апігенін-7-глікозид, олеуропейн, куркумін, катехін, епігалокатехін (Khaerunnisa S. et al., 2020). Вони наявні в багатьох продуктах рослинного походження (табл. 1).

Таблиця 1. Харчові джерела флаваноїдів із потенційним антикоронавірусним ефектом	
Флаваноїди	Харчові джерела
Кемпферол	Шпинат, капуста, кріп
Кверцетин	Кріп, цибуля, перець чилі, душиця (орегано)
Лютеолін/апігенін	Оливки, селера, чебрець
Куркумін/диметоксикуркумін	Куркума
Гесперидин/нарингенін	Цитрусові фрукти
Олеуропейн	Оливки
Катехін/епігалокатехін	Зелений чай

Гесперидин може блокувати білок шипів коронавірусу Spro та запобігати клітинній інвазії. Апельсини, грейпфрути, лимони та мандарини містять цей флаваноїд у значній кількості. Він також доступний у вигляді дієтичних добавок.

Імуномодуляторні нутрієнти та біологічно активні речовини також демонструють позитивний вплив у підвищенні опору організму проти вірусної інфекції. Проте дотепер іще не встановлено специфічної ефективності щодо COVID-19, декілька досліджень із цієї метою проводяться. Відомо, що деякі речовини мають беззаперечний позитивний ефект для здоров'я людини. Однією з них є олія душиці (орегано), що містить природний карвакрол. Це основна

біологічно активна речовина, котра демонструє ефективність щодо респіраторної групи вірусів (грипу тощо) (Han F. et al., 2017). Олія орегано доступна у вигляді дієтичних добавок (капсули та розчин).

Лабораторні дослідження та випробування на тваринах демонструють значний противірусний потенціал кверцетину, включаючи дію проти SARS-CoV-2. У лабораторних гризунів, заражених грипом, кверцетин відновлював у легенях концентрацію багатьох антиоксидантів, включаючи каталазу, глутатіон і супероксиддисмутазу. Отже, кверцетин сприяє захисту легеневої тканини (Kumar P. et al., 2004). Харчові джерела: зелені листові овочі, броколі, цибуля, перець, яблука, виноград, чорний і зелений чай, червоне вино. Дієтичні добавки: кверцетин доступний у вигляді монопрепарату та в комбінації з бромелайном і вітаміном С, що покращує його абсорбцію.

Багато вітамінів мають імуностимулювальну дію, зменшують ризик і полегшують перебіг вірусних інфекцій, у т. ч. COVID-19 (табл. 2).

Таблиця 2. Використання вітамінів у продуктах харчування при вірусних інфекціях, у т. ч. COVID-19		
Вітамін А	Підтримує цілісність слизових оболонок, бар'єрну функцію та має імуномодулювальний вплив через мікробіоту. Теоретично протидіє впливу COVID-19 на слизові оболонки	Харчові джерела: яловича печінка, печінка тріски, морква, бобові, шпинат, броколі. Саплементация: доцільніше використовувати дієтичні добавки з каротиноїдом лютеїном, що пригнічує вірусні протеази
Вітамін С	Важливий нутрієнт для імунної функції, зокрема для лейкоцитів. Покращує абсорбцію заліза, нормальне забезпечення котрим асоціюється з вищим опором інфекціям	Харчові джерела: цитрусові, полуниця, перець, ананас, ківі, броколі, шпинат. Саплементация: мегадозы вітаміну С не мають підтвердженої противірусної дії
Вітамін D	Систематичний огляд (n=11 000) демонструє, що оптимізація кількості вітаміну D в організмі зменшує ризик респіраторних вірусних інфекцій завдяки дієтичній саплементации	Харчові джерела: жирна морська риба, печінка тріски. Саплементация: доцільний прийом 1000 МО з жовтня по квітень
Вітамін Е	Не маючи прямої противірусної дії, вітамін Е є одним із найпотужніших антиоксидантів, захищає легеневу тканину. Його дефіцит пов'язаний із погіршенням імунної функції	Харчові джерела: насіння соняшнику, горіхи, авокадо, шпинат, гарбуз, оливкова олія, форель, креветки. Саплементация: токоферолі + токотрієнолі

Уживання мінералів у харчових продуктах також зменшує вірусне навантаження, покращує перебіг вірусних інфекцій (табл. 3).

Таблиця 3. Використання мінералів у продуктах харчування при вірусних інфекціях, у т. ч. COVID-19		
Селен	Селен є потужним антиоксидантом і кофактором для глутатіонпероксидази. Його дефіцит асоційований із порушенням імунної функції та тяжчим перебігом вірусних інфекцій	Харчові джерела: горіхи, морська риба, насіння соняшнику, курячі яйця, гриби шіітаке. Саплементация: доступний у вигляді мономінералів і в складі комплексів
Калій	Використовується зазвичай для лікування тяжких форм. За результатами останніх досліджень, додатковий калій навряд потрібен для запобігання COVID-19. Здорове харчування має включати джерела калію	Харчові джерела: шпинат, броколі, картопля, гриби, огірки, цукіні, баклажани, банани, абрикоси, цитрусові. Саплементация: профілактична доза недоцільна
Цинк	Додаткове споживання цинку дає змогу зменшити ризик респіраторних інфекцій у людей похилого віку й осіб із дефіцитом цинку	Харчові джерела: яловичина, морепродукти, м'ясо птиці, сир, бобові, горіхи. Саплементация: доступний у вигляді мономінералів і в складі комплексів

Результати деяких досліджень довели, що мелатонін має імуномодулювальні й антиоксидантні властивості (Silvestri M. et al., 2013); він потенційно здатний полегшувати перебіг вірусних інфекцій. Речовина представлена в капсульних і розчинних формах у різних дозуваннях. На жаль, досліджень стосовно коронавірусної інфекції наразі не проведено.

Кокосова олія – це ще одна речовина, що має противірусну дію. Плануються дослідження для визначення дії монолаурину (є похідним лауринової кислоти, котра присутня в кокосовій олії), що запобігає адгезії SARS-CoV-2. Саме нерафінована кокосова олія містить найбільше лауринової кислоти. Монолаурин також доступний у складі дієтичних добавок.

Отже, правильне та збалансоване харчування, дотримання рекомендацій медичних організацій, достатня фізична активність, оптимальний режим сну й відпочинку здатні значно скоротити ризик зараження вірусними інфекціями, а також покращити стан імунної системи організму, що надзвичайно важливо в умовах COVID-19.

Підготувала **Христина Воськало**



Ефективне та безпечне застосування інгібіторів протонної помпи в пацієнтів із коморбідністю: практичні рекомендації

Інгібітори протонної помпи (ІПП) є найефективнішими препаратами для лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (Katz P. et al., 2013), а також інших кислотозалежних захворювань, зокрема диспепсії (Moayyedi P. et al., 2017) і гелікобактерної інфекції (Fallone C. et al., 2018). Ще одним фактором застосування ІПП є запобігання розвитку пептичних виразок у пацієнтів високого ризику, котрі приймають аспірин та/або нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП).

Враховуючи те, як часто практикується кислотознижувальна терапія, слід з'ясувати безпеку препаратів цього класу, особливо за умови тривалого застосування. Обсерваційні дослідження вказують на зв'язок терапії ІПП із пневмоніями (Laheij R. et al., 2004), переломами (Yang Y. et al., 2006), кишковими інфекціями (Leonard J. et al., 2007), клострідіальною діареєю (Dial S. et al., 2005), цереброваскулярними подіями (Charlot M. et al., 2011), хронічною нирковою недостатністю (Lazarus B. et al., 2016), деменцією (Gomm W. et al., 2016) і смертю від усіх причин (Xie Y. et al., 2017). Результати цих досліджень часто публікують у засобах масової інформації із сенсаційними заголовками, що може провокувати пацієнтів самовільно припинити терапію ІПП. Натомість збалансовані наукові статті, в яких ретельно

обговорюються ризики та переваги ІПП (Vaezi M. et al., 2017), отримують набагато менше медійної уваги (Moayyedi P. et al., 2019).

Дослідження COMPASS (The Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies) – багатоцентрове подвійне сліпе рандомізоване випробування за участю пацієнтів зі стабільними формами серцево-судинних захворювань атеросклеротичного генезу (n=17598), які приймали ривароксабан 2,5 мг 2 р/добу та/або аспірин 100 мг 1 р/добу. Однією з цілей дослідження було з'ясувати, чи є пантопразол ефективнішим за плацебо в запобіганні ураженню верхніх відділів шлунково-кишкового тракту в таких хворих, а також оцінити безпеку цього ІПП. Із цієї метою учасники були рандомізовані в групи пантопразолу 40 мг (8791) або плацебо (8807) (Moayyedi P. et al., 2019).

Таблиця. Порівняння безпеки пантопразолу (40 мг/добу) та плацебо

Захворювання	Події, n (%)		Пантопразол проти плацебо	
	Пантопразол	Плацебо	ВШ (95% ДІ)	p
Атрофія шлунка	19 (0,2)	26 (0,3)	0,73 (0,40-1,32)	0,30
Клострідіальна діарея	9 (0,1)	4 (<0,1)	2,26 (0,70-7,34)	0,18
Інші кишкові інфекції	119 (1,4)	90 (1,0)	1,33 (1,01-1,75)	0,04
Хронічна хвороба нирок	184 (2,1)	158 (1,8)	1,17 (0,94-1,45)	0,15
Деменція	55 (0,6)	46 (0,5)	1,20 (0,81-1,78)	0,36
Пневмонія	318 (3,6)	313 (3,6)	1,02 (0,87-1,19)	0,82
Переломи	203 (2,3)	211 (2,4)	0,96 (0,79-1,17)	0,71
Хронічне обструктивне захворювання легень	146 (1,7)	124 (1,4)	1,18 (0,93-1,51)	0,17
Цукровий діабет	513 (5,8)	532 (6,0)	0,96 (0,85-1,09)	0,56

Пантопразол 40 мг 14 та 28 таблеток
Пульцет®

Має інтелект

Симетикон в складі таблеток Пульцет сприяє всмоктуванню пантопразолу в 2 рази швидше, ніж при прийомі іншого пантопразолу



Зовнішня оболонка (кислотно-резистентна оболонка)

Кишково-розчинна оболонка (емульсія симетикону)

Діюча речовина (пантопразол), допоміжні речовини

Коротка інструкція ПУЛЬЦЕТ® Склад: 1 таблетка містить пантопразолу натрію сесквігідрату в перерахуванні на пантопразол 40 мг. Допоміжні речовини: емульсія симетикону та ін. Фармакотерапевтична група: Засоби для лікування пептичної виразки та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Показання: рефлюкс-езофагіт середнього та тяжкого ступеня, ерадикація Helicobacter pylori, виразка дванадцятипалої кишки, виразка шлунка, при синдромі Золлінгера-Елісона та інших патологічних гіперсекреторних станах. Побічні реакції: біль та дискомфорт у животі, діарея, запор, нудота, сухість у роті та ін. Рішення: UA/4997/01/01 Термін дії: р.п. необхідний з 28.07.2016. Література: 1. Матейся на увазі висока рідкість колекційності. Пантопразол, досліджений середі сильнейших. Шульженко І.О. Болельни. органное пищеварения. №28 – 2011. С.1752-1786. 2. Рациональное ведение пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и перспективы излечения. Черныш В.В. – Сучасна гастроентерологія. – 2014. №5. – С.101-106. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Дані матеріали призначені для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. За додатковою інформацією звертайтеся в представництво компанії Нобель в Україні: 04074, Київ, просп. Героїв Сталінграду, 53 Б, тел.: (044) 5862064, www.nobel.com.ua



КОМЕНТАР ЕКСПЕРТА



John R. Saltzman, гастроентеролог, член Американської колегії гастроентерологів:

– Наразі це найбільше дослідження ІПП і перше проспективне рандомізоване випробування з оцінкою довготермінової безпеки цих препаратів. Його результати обґрунтовують відмінний профіль безпеки ІПП, окрім деякого збільшення частоти кишкових інфекцій, і ставлять під сумнів високу поширеність побічних ефектів, виявлену в нещодавніх обсерваційних дослідженнях. Хоча лікарі повинні завжди ретельно зважувати ризики та переваги всіх призначуваних медикаментів і застосовувати лише рекомендовані дози та тривалість лікування, дані цього дослідження мають запевнити як лікарів, так і пацієнтів у довготривалій безпеці ІПП.

КОМЕНТАР ЕКСПЕРТА



Allan S. Brett, терапевт (Університет штату Південна Кароліна, США), головний редактор The New England Journal of Medicine:

– У моїй практиці пацієнти часто непокояться через побічні наслідки лікування ІПП, зокрема у зв'язку з тим, що в засобах масової інформації з'являлися повідомлення про здатність ІПП спричинити деменцію та хвороби нирок. На жаль, у цих повідомленнях пацієнтам не було пояснено, що такі висновки походять із ретроспективних досліджень, які не підтверджують причинно-наслідкового зв'язку. Пацієнтів, які переймаються питанням безпеки ІПП, можна ознайомити з результатами цього рандомізованого дослідження. Проте слід пам'ятати про необхідність відміни ІПП у пацієнтів, які приймають ці ліки без потреби.

Середній вік учасників становив 67,6 року; 78% із них – чоловіки, 23% – курці на момент участі в дослідженні, 5% приймали НПЗП, 2,6% мали пептичну виразку в анамнезі. Медіана часу спостереження становила 3,01 року (міжквартильний діапазон: 2,49-3,59 року). Отже, дані дослідження включали 53 152 пацієнто-роки спостереження. При цьому 21% учасників групи пантопразолу та 22% учасників групи плацебо передчасно припинили лікування.

За досягненням комплексної кінцевої точки (інфаркт міокарда, інсульт, кардіоваскулярна смерть) достовірної різниці між пантопразолом і плацебо виявлено не було. При окремому аналізі частота випадків інфаркту міокарда, інсульту, гострої ішемії кінцівок, а також частота госпіталізації та показники смерті від усіх причин у цих групах теж не відрізнялися.

Пантопразол не збільшував частоту таких захворювань, як пневмонія, переломи, вперше виявлений цукровий діабет, хронічна хвороба нирок, деменція, хронічне обструктивне захворювання легень, атрофія шлунка (табл.).

Ця робота є першим проспективним рандомізованим дослідженням, метою якого було встановлення довготермінової безпеки терапії ІПП, і найбільшим випробуванням ІПП. Відсутність свідчень зростання ризику проаналізованих подій є надзвичайно обнадїливою. Висновки цього випробування контрастують із результатами систематичних оглядів обсерваційних досліджень, які повідомляють про зв'язок терапії ІПП зі зростанням частоти пневмоній (Zedtwitz-Liebenstein K. et al., 2002), переломів (Nassar Y., Richter S., 2018) і цереброваскулярних подій (Batchelor R. et al., 2018). Однак слід наголосити, що такі зв'язки не обов'язково є причинно-наслідковими (Altman N., Krzywinski M., 2015); більшість виявлених асоціацій можуть бути наслідком впливу супутніх факторів або упередженості, що властиві обсерваційним дослідженням (Johansen M. et al., 2018). Показано, що за наявності клінічної потреби в терапії ІПП переваги такого лікування превалюють над супутніми ризиками (Miner P. et al., 2007; Moayyedi P. et al., 2017; Fallone C. et al., 2016; Jankowski J. et al., 2018).

Автори виявили статистично достовірне збільшення ризику кишкових інфекцій в осіб групи ІПП, хоча ризик усе одно був меншим за показники обсерваційних досліджень (Leonard J. et al., 2007). Причиною цього може бути те, що високий рівень секреції шлункової кислоти протидіє подібним захворюванням. Аналіз даних зазначеного випробування дав змогу з'ясувати, що для розвитку одного випадку

кишкової інфекції необхідно пролікувати ІПП >300 пацієнтів упродовж 3 років, тобто переваги терапії є більшими, ніж потенційний ризик цього побічного ефекту.

Атрофія шлунка є фактором ризику дефіциту вітаміну В₁₂ та раку шлунка. Цей побічний ефект часто асоціюють із терапією ІПП (Cheung K. et al., 2018), однак дані дослідження не підтверджують такого зв'язку. У зазначеному випробуванні було виявлено певне збільшення частоти клострідіальної діареї, проте, враховуючи низьку сумарну поширеність цього побічного ефекту, ймовірність клінічної важливості цієї відмінності є низькою.

Деякі автори стверджують, що побічні ефекти, асоційовані з терапією ІПП, не проявляються раніше 5 років лікування (Targownik L. et al., 2008). У цьому дослідженні середній термін спостереження становив 3 роки, а максимальний, досягнутий лише невеликою часткою хворих, – 5 років. Однак для всіх побічних ефектів ІПП існують випробування, що повідомляють про їх виявлення через 1 рік терапії (Gomm W. et al., 2018; Xie Y. et al., 2017; Herzig S. et al., 2009; Nassar Y., Richter S., 2018; Batchelor R. et al., 2018; Zie Y. et al., 2016), а майже всі пацієнти дослідження COMPASS підлягали лікуванню довше за цей проміжок часу.

Отже, результати зазначеного дослідження свідчать, що терапія ІПП протягом 3 років (медіана) є безпечною. ІПП (як і будь-які препарати) слід призначати лише в тих випадках, коли очікувані переваги превалюють над потенційними ризиками, а також відповідно до рекомендованого дозування та тривалості лікування (Moayyedi P. et al., 2013). Обмежувати призначення ІПП у зв'язку із сумнівами стосовно безпеки довготривалого застосування недоцільно.

Довідка «ЗУ»

Дослідження COMPASS однозначно доводить безпеку тривалого застосування пантопразолу. Натомість для інших ІПП схожі масштабні довготривалі випробування відсутні. На фармацевтичному ринку України пантопразол представлено препаратом Пульцет® (представництво «Нобель Ілч», Туреччина). Особливістю препарату Пульцет® є вдвічі швидше всмоктування порівняно з аналогами, що пов'язано з наявністю симетикону в його складі. Пульцет® може успішно застосовуватись як для лікування кислотозалежних захворювань, так і для профілактики уражень шлунково-кишкового тракту на тлі застосування аспірину чи НПЗП.

Підготувала **Лариса Стрільчук**



Профілактика розвитку діареї, зумовленої *Clostridium difficile*: найефективніший пробіотик

Діарея, спричинена *Clostridium difficile* (*Clostridium difficile* associated diarrhea – CDAD), становить приблизно 25% усіх випадків антибіотикоасоційованої діареї (antibiotic-associated diarrhea – AAD).

Метою цього дослідження було за допомогою мережевого метааналізу визначити, який пробіотик є найефективнішим для запобігання розвитку CDAD.

Методи. Пошук досліджень здійснювали в базах даних PubMed, EMBASE, Cochrane Library та Web of Science. До аналізу увійшли рандомізовані контрольовані дослідження (РКД), які вивчали ефективність застосування пробіотиків у лікуванні та профілактиці CDAD. Первинними результатами цих випробувань були показники захворюваності на AAD і CDAD, вторинними – часовий проміжок після початку терапії певними пробіотиками до появи діареї та тривалість діареї на тлі призначеного лікування.

Результати. Проаналізовано дані 10 РКД (n=4692). Виявлено, що порівняно з плацебо застосування пробіотиків знижувало частоту розвитку CDAD (відношення шансів (ВШ) 0,33; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,17-0,61) й AAD (ВШ 0,39; 95% ДІ 0,23-0,66). Зіставні результати були отримані щодо тривалості діареї та часового проміжку до появи діареї після початку терапії пробіотиками. За допомогою метарегресійного аналізу було виявлено, що частота CDAD й AAD може залежати від типу використовуваного пробіотичного штаму. Так, застосування пробіотиків на основі *Lactobacillus casei* продемонструвало найкращі результати щодо зменшення частоти захворюваності на CDAD (ВШ 0,19; 95% ДІ 0,06-0,63) й AAD (ВШ 0,32; 95% ДІ 0,14-0,74).

Висновки. Пробиотики на основі *Lactobacillus casei* продемонстрували найвищу ефективність щодо профілактики розвитку AAD і CDAD.

Yan M. et al. Which probiotic has the best effect on preventing *Clostridium difficile* associated diarrhea? A systematic review and network meta-analysis. Dig Dis. 2020 Dec 25.

Гастроентерологічні симптоми в пацієнтів, інфікованих COVID-19

Спалах COVID-19 розпочався в грудні 2019 року в м. Ухань (Китайська Народна Республіка). Серед пацієнтів, інфікованих COVID-19, часто відзначалися різноманітні гастроентерологічні симптоми.

Метою цього дослідження було вивчити поширеність гастроентерологічної симптоматики серед хворих на COVID-19 і прогноз таких пацієнтів.

Методи. До зазначеного описового перехресного багатоцентрового дослідження було включено пацієнтів із лабораторно підтвердженою коронавірусною інфекцією COVID-19, яких госпіталізували до трьох лікарень Уханя в період із 18 січня по 28 лютого 2020 року.

Результати. Усього проаналізовано 294 випадки захворювання на COVID-19, включаючи дані лабораторних, візуалізаційних і гістологічних досліджень. Середній вік пацієнтів становив 52,9±6 року (107 чоловіків і 97 жінок). У більшості хворих найчастіше відзначалися респіраторні симптоми та лихоманка. Гастроентерологічна симптоматика спостерігалася в 103 випадках (50,5%) захворювання та включала відсутність апетиту (81 випадок – 78,6%), діарею (35 випадків – 34%), блювання (4 випадки – 3,9%) й абдомінальний біль (2 випадки – 1,9%). Відсутність апетиту було виключено з аналізу внаслідок низької специфічності цього симптому щодо порушень із боку шлунково-кишкового тракту. Отже, всього в 38 пацієнтів (18,6%), інфікованих COVID-19, було помічено гастроентерологічну симптоматику (діарея, блювання чи біль у животі). Варто також підкреслити, що в таких хворих період між появою симптомів хвороби та госпіталізацією був довшим, аніж у пацієнтів, які відзначали наявність лише респіраторної симптоматики (9 днів порівняно із 7,3 дня). Крім того, в 6 випадках пацієнти мали лише гастроентерологічні симптоми за відсутності респіраторних проявів захворювання. Цікавим було й те, що з посиленням тяжкості перебігу захворювання вираженість гастроентерологічних симптомів дедалі збільшувалася. Аналізуючи дані лабораторних досліджень інфікованих COVID-19, дослідники з'ясували, що хворі з гастроентерологічними симптомами мали вищий середній рівень ферментів печінки, нижчий рівень моноцитів і подовження протромбінового часу. Також їм призначали більшу кількість протимікробних препаратів.

Висновки. Виявлено високу розповсюдженість гастроентерологічної симптоматики серед пацієнтів із COVID-19. У таких хворих відзначалися тривалий період від початку появи симптомів до госпіталізації, а також, згідно з результатами лабораторних досліджень, подовження часу згортання крові та підвищення рівнів печінкових ферментів. Отже, наявність діареї є однією з основних клінічних особливостей інфекції COVID-19. Цей факт слід обов'язково враховувати медичним працівникам під час огляду пацієнтів із гастроентерологічними симптомами та позитивним епідеміологічним анамнезом щодо COVID-19. Необхідним є проведення подальших клінічних досліджень задля підтвердження отриманих результатів.

Pan L. et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. The Am. J. of Gastr. 2020.

Профілактика тяжкого гострого панкреатиту за допомогою застосування інгібіторів циклооксигенази-2

Менеджмент тяжкого гострого панкреатиту (ТГП) наразі залишається великим викликом для гастроентерологів і лікарів інших спеціальностей. Накопичені дані підтверджують важливу роль надмірної експресії циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) в розвитку гострого панкреатиту. Крім того, в експериментальних роботах продемонстровано можливість запобігання розвитку гострого панкреатиту шляхом застосування інгібіторів ЦОГ-2.

Метою цього дослідження було оцінити ефективність застосування селективних інгібіторів ЦОГ-2 для профілактики виникнення ТГП.

Методи. 190 пацієнтів із прогнозованим розвитком ТГП було розподілено на дві групи: першій проводили стандартну терапію, другій – стандартне лікування з додатковим застосуванням інгібіторів ЦОГ-2 (парекоксиб у дозі 40 мг/добу внутрішньовенно протягом 3 днів і целекоксиб у дозі 200 мг перорально 2 р/добу протягом 7 днів). Первинні результати були представлені у вигляді частоти розвитку ТГП на тлі призначеної терапії. Також у всіх пацієнтів вимірювалися сироваткові рівні інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) і фактора некрозу пухлини (ФНП).

Результати. Під час дослідження було виявлено, що застосування парекоксибу та целекоксибу разом зі стандартною терапією знижувало частоту розвитку ТГП на 47,08%. Так, у групі учасників, які додатково застосовували інгібітори ЦОГ-2, частота розвитку ТГП становила 21,05% (20/95) порівняно з 39,78% (37/93) у групі пацієнтів, які отримували лише стандартне лікування (p=0,005). Крім того, пацієнти першої групи мали нижчу частоту виникнення пізніх локальних ускладнень унаслідок ТГП порівняно з другою групою хворих (18,95% (18/93) проти 34,41% (32/95); p=0,016), а також однозначно нижчі показники сироваткових рівнів ІЛ-6 і ФНП (p<0,05). Варто зауважити, що парекоксиб забезпечував швидший знеболювальний ефект, а також зменшував потребу в опіоїдних агоністах.

Висновки. Застосування стандартної терапії разом із додатковим призначенням інгібіторів ЦОГ-2 забезпечує зниження частоти розвитку ТГП майже вдвічі.

Huang Z. et al. Prevention of severe acute pancreatitis with cyclooxygenase-2 inhibitors. The Am. J. of Gastr. 2020 Mar.

Зв'язок між застосуванням ацетилсаліцилової кислоти та розвитком гепатоцелюлярної карциноми й показниками смертності внаслідок захворювань печінки

Наразі залишається недостатньо вивченим питання ефективності застосування ацетилсаліцилової кислоти (АСК) у низьких дозах (≤160 мг) із метою профілактики розвитку гепатоцелюлярної карциноми та зменшення показників смертності внаслідок захворювань печінки та шлунково-кишкових кровотеч у людей, які страждають на хронічний вірусний гепатит В (ВГВ) і С (ВГС).

Методи. У дослідження було залучено 50 275 пацієнтів із хронічним ВГВ і ВГС, які раніше не отримували терапію АСК. Учасників було розподілено на дві групи: в одній пацієнти отримували АСК у низьких дозах (n=14 205), натомість в іншій АСК не застосовували. З метою оцінки ризику гепатоцелюлярної карциноми та показників смертності внаслідок захворювань печінки застосовували модель пропорційних ризиків Кокса з додатковим урахуванням розвитку конкуруючих несприятливих подій.

Результати. На момент медіани спостереження 7,9 року кумулятивна захворюваність на гепатоцелюлярну карциному становила 4,0% серед пацієнтів, які приймали АСК, і 8,3% – серед хворих, які не отримували АСК (різниця дорівнювала 4,3 відсоткового пункту; 95% ДІ від -5,0 до -3,6; скорегований відносний ризик (сВР) 0,69; 95% ДІ 0,62-0,76). До того ж виявлений зворотний зв'язок залежав від тривалості застосування АСК. Так, за терапії АСК протягом від 1 до <3 років сВР становив 0,90 (95% ДІ 0,76-1,06), від 3 до <5 років використання – 0,66 (95% ДІ 0,56-0,78) і 0,57 (95% ДІ 0,42-0,70) протягом ≥5 років терапії АСК. Рівень показників смертності від захворювань печінки, що охоплюють період у 10 років, дорівнював 11,0% серед хворих, які приймали терапію АСК, і 17,9% – серед тих, хто не використовував АСК (різниця в 6,9 відсоткового пункту (95% ДІ від -8,1 до -5,7; сВР 0,73; 95% ДІ 0,67-0,81). Натомість істотної різниці між 10-річним ризиком розвитку шлунково-кишкової кровотечі між групами пацієнтів виявлено не було (7,8 та 6,9% відповідно; різниця в 0,9 відсоткового пункту; 95% ДІ від -0,6 до 2,4).

Висновки. Терапія АСК була пов'язана з істотним зниженням ризику розвитку гепатоцелюлярної карциноми та рівня смертності внаслідок захворювань печінки.

Simon T. et al. Association of aspirin with hepatocellular carcinoma and liver-related mortality. N. Engl. J. Med. 2020 Mar 12.

Ефективність застосування устекінумабу у хворих на хворобу Крона

Метою цього дослідження було вивчити ефективність устекінумабу в комплексному лікуванні пацієнтів із хворобою Крона (ХК).

Методи. У ретроспективному когортному дослідженні брали участь дорослі пацієнти зі встановленим діагнозом ХК (n=84), які, крім стандартної терапії, приймали устекінумаб. Ефективність досліджуваного препарату оцінювали за поліпшенням перебігу захворювання, стійкістю лікарського засобу та нормалізацією рівнів запальних біомаркерів у сироватці крові (С-реактивного білка, альбуміну та кальпротектину).

Результати. На тлі постіндукційної терапії клінічна відповідь спостерігалася в 53% пацієнтів, клінічна ремісія – у 8%. При застосуванні устекінумабу протягом 1 року клінічна відповідь мала місце в 71% хворих, ремісія – в 14%. Частота небажаних побічних реакцій на тлі призначеної терапії була такою: інфекційні ускладнення (n=4), поява висипу (n=1), потреба в оперативному втручанні внаслідок розвитку ускладнень ХК (n=5) і загострення ХК (n=2).

Висновки. Частота розвитку небажаного побічного впливу на тлі застосування устекінумабу була низькою. Крім того, така терапія характеризувалася хорошою переносимістю та супроводжувалася нормалізацією рівнів запальних біомаркерів. Необхідно зазначити, що завдяки устекінумабу деякі пацієнти досягли клінічної ремісії захворювання.

Harris R. et al. Early real-world effectiveness of ustekinumab for Crohn's disease. BMJ. 2020 Feb 10.

Підготувала Лілія Нестеровська

Частка осіб похилого віку (≥65 років) у світі щороку зростає на 5% (Jong N., 2000; Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation, 2002). Одним із наслідків старіння є поступова втрата м'язової маси, котра в молодому віці становить близько третини загальної маси тіла, та м'язової сили (на 5% щодаки після 40 років) (WHO, 2005; van Abellan Kan G., 2009; Fleg J., Lakatta E., 1988; Lindle R. et al., 1997). Стареча астения (СА) є найчастішим проявом погіршення стану пацієнтів літнього та старечого віку. СА зумовлює значне погіршення якості життя та різноманітні неспецифічні клінічні прояви, що можуть маскувати ознаки інших хвороб. Зважаючи на збільшення очікуваної тривалості життя у світі, вчасне виявлення й усунення СА набуває дедалі більшого значення. Утім, оскільки на діагностику СА та ведення пацієнтів із цим станом впливають індивідуальні фактори, клінічні обставини й умови надання медичної допомоги, універсальний підхід наразі відсутній (Travers J. et al., 2019; Apóstolo J. et al., 2017).

Питання СА та застосування біодобавок аргініну й бетаїну в таких пацієнтів, а також у разі інших порушень ми обговорили з провідними вітчизняними експертами – завідувачкою кафедри внутрішньої медицини № 2 Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктором медичних наук, професором Оленою Мирославівною Радченко та завідувачкою кафедри клінічної фармакології Харківського національного медичного університету, доктором медичних наук, професором Іриною Іванівною Князьковою.



О.М. Радченко

Чи існують точні визначення та критерії СА?

Досконале визначення СА на сьогодні відсутнє. Англомовний термін frailty, котрому приблизно відповідають поняття «ослабленість», «астения», може позначати фізіологічний стан уразливості внаслідок дисрегуляції численних фізіологічних систем, за якого функціональні можливості та стійкість до зовнішніх стресорів знижені, що супроводжується вищими показниками захворюваності, інвалідності та смертності (Clegg A. et al., 2013; Junius-Walker U. et al., 2018; Fried L. et al., 2001). Подібна ослабленість може супроводжувати низку захворювань, а також процес фізіологічного старіння (Macdonald S. et al., 2020). Визначення ослабленості (астенії), запропоновані різними авторами, значно різняться. Так, L. Fried і співавт. (2001) вважають критеріями цього синдрому виснаження, неспроможності втратити масу тіла, зменшення сили рукоутискання та швидкості ходьби, зниження фізичної активності. Отже, фізична ослабленість споріднена з поняттям саркопенії, що характеризує зменшення маси скелетних м'язів та/або погіршення їхньої функції (Cruz-Jentoft A. et al., 2019).

У чому полягає клінічна важливість саркопенії?

Термін «саркопенія» вперше було запропоновано в 1989 р. Ірвіном Розенбергом, який зауважив, що втрата знежиленої маси тіла є найдраматичнішим і найбільш функціонально значущим компонентом старіння (Rosenberg I., 1997). Структурні та функціональні зміни в м'язах за умови саркопенії ведуть до обмежень рухової функції, падіння, зростання захворюваності, зменшення адаптації до стресів і хвороб (Marcell T., 2003; Boirie Y., 2009). Також у міру зниження знежиленої маси тіла зростає інсулінорезистентність, зумовлюючи розвиток цукрового діабету (ЦД) 2 типу (DeFronzo R., Devjit T., 2009). Тому сприяння збільшенню м'язової маси є критично важливим не лише з огляду на функцію м'язів, а й для запобігання та/або лікування ЦД 2 типу (Maykish A., Sikalidis A., 2020).

Чи існують немедикаментозні методи лікування СА?

S. Macdonald і співавт. (2020) проаналізували 31 дослідження (n=4794), присвячене питанню СА, та дійшли висновку про доцільність фізичних навантажень, відповідного навчання та комплексної гериатричної оцінки стану пацієнтів. Певну ефективність також мали модифікація харчування (збільшення вмісту білка) та гормонотерапія, насамперед у сполученні з підвищенням фізичної активності.

Якими є цілі ведення пацієнтів із СА та, зокрема, із саркопенією?

Основними цілями ведення таких хворих є відтермінування/попередження подальшої втрати м'язової маси, покращення стану опорно-рухової системи, підтримання імунітету, сприяння загоєнню ран. Деякі дослідження продемонстрували, що на кількісні та якісні показники м'язової системи позитивно впливає

застосування певних амінокислот (АК) (Hickson M., 2015). Однією з АК, здатних сповільнювати втрату м'язової тканини, є аргінін (Ogawa M. et al., 2019). L-форма цієї АК входить до числа 20 АК, які кодуються генетично та є основою синтезу білків і оксиду азоту (NO). Препарати аргініну також впливають на енергозабезпечення клітин печінки, мають виражений гіпоамонієвий ефект, стимулюють утилізацію алкоголю, чинять ендотеліопротекторну, судинорозширювальну й антигіпоксичну дію. Аргініновмісні біодобавки сприяють підвищенню знежиленої маси тіла, зростанню м'язової сили кінцівок і швидкості ходьби (Borsheim E. et al., 2008), саме тому вони доцільні для застосування, зокрема, при СА.

При яких нозологічних станах, окрім СА, може застосовуватися L-аргінін?

Серед показань до клінічного застосування аргініну – біль у грудній клітці, застійна серцева недостатність, еректильна дисфункція, погіршення пам'яті, артеріальна гіпертензія, ЦД, мігрень, еклампсія, гірська хвороба, безпліддя, рак грудної залози, анальні тріщини тощо (Rosenthal M. et al., 2016; Medline Plus, 2015).

У яких дослідженнях вивчалася роль L-аргініну при серцево-судинних захворюваннях?

P. Fontanive та співавт. (2009) показали, що застосування L-аргініну в пацієнтів із серцевою недостатністю зі знежиною фракцією викиду через 12 тиж дає змогу зменшити клас серцевої недостатності за NYHA з III до I-II у 77% пацієнтів групи лікування та лише у 20% учасників групи плацебо (p=0,03). Метааналіз 11 досліджень (n=387) виявив, що застосування аргініну (медіана дози – 9 г/добу, діапазон – 4–24 г/добу; медіана тривалості вживання – 4 тиж, діапазон – 2–24 тиж) зменшувало систолічний артеріальний тиск на 5,39 мм рт. ст., діастолічний – на 2,66 мм рт. ст. порівняно з плацебо (Dong J. et al., 2011).

Чим може пояснюватися позитивний вплив аргініну при підвищеному артеріальному тиску?

L-аргінін є ключовим субстратом для продукції судинного NO, зниження котрої може відігравати значну роль у розвитку артеріальної гіпертензії (АГ) й інших кардіоваскулярних захворювань. При таких коморбідних станах, як хронічна хвороба нирок, ожиріння, ЦД, спостерігається зниження біодоступності NO та підвищення ризику розвитку АГ (Rajapakse N. et al., 2019). У багатьох дослідженнях було показано позитивний вплив L-аргініну на продукцію ендотеліального NO й ендотеліальну функцію (Gokse N., 2004).

Чи доцільне призначення аргініну онкологічним хворим?

У пацієнтів із солідними пухлинами, котрі підлягають хімотерапії та променевому лікуванню, включення аргініновмісної біодобавки до раціону покращувало стан імунної системи, зменшувало кількість ускладнень у післяопераційному періоді (в разі виконання хірургічних втручань) і загальну гематологічну токсичність лікування (Chitapanarug I., 2016). Підґрунтям зазначених ефектів може бути властивість аргініну стимулювати вивільнення анаболічних гормонів, посилювати цитотоксичність природних кілерів і підвищувати проліферацію Т-клітин (Reynolds J. et al., 1988).

Якими є подальші перспективи вивчення та застосування аргініну?

Ця речовина має дуже широкий спектр властивостей, тому перспективи її застосування справді багатонадійні. Наприклад, у моделі атеросклерозу на щурах було продемонстровано, що L-аргінін сприяє зменшенню гіперплазії інтими, сповільнює дозрівання атеросклеротичних бляшок, запобігає апоптозу ендотеліальних клітин. Автори порівнюють дію L-аргініну з ефектами симвастатину, проте зауважують, що першою властивістю менша кількість побічних явищ, оскільки L-аргінін є природним учасником обміну речовин (Zhang H. et al., 2020).

Експериментальне дослідження D. Dong і співавт. (2020) продемонструвало, що L-аргінін чинить антидепресивну дію в моделі стрес-індукованої депресії на щурах. Підтвердженням цього ефекту служили зменшення рівня сироваткового кортизолу та зростання локомоторної активності, вмісту моноамінів у сироватці крові й експресії мозкового нейротрофічного фактора в тканинах мозку.

Який вплив на СА може чинити бетаїн?

Ще в 1952 р. було показано, що бетаїн сприяє збільшенню м'язової сили в пацієнтів із поліомієлітом (Borsook M. et al.). У сучасних клінічних дослідженнях бетаїн також підвищував силові показники (Lee E. et al., 2010; Pryor J. et al., 2012) і сприяв зменшенню вмісту жирової тканини (Cholewa J. et al., 2013). Однак позитивний вплив бетаїну не обмежується масою тіла та станом м'язів: експериментальне дослідження на мишах показало, що нестача бетаїну призводила до молекулярних змін у мозку, водночас застосування добавок бетаїну забезпечувало покращення когнітивних властивостей і нормалізацію роботи антиоксидантних систем організму (Ohnishi T. et al., 2019).

Додавання бетаїну (20 г/добу впродовж 1 року) забезпечувало достовірне біохімічне та гістологічне покращення в пацієнтів із неалкогольним стеатогепатитом (Abdelmalek M. et al., 2001). Це свідчить про гепатопротекторну роль згаданого сполуки, що особливо важливо для пацієнтів похилого віку, печінка котрих часто перевантажена внаслідок прийому значної кількості препаратів.

Яка роль бетаїну при гіпергомоцистемії?

Гіпергомоцистемія в наш час вважається додатковим незалежним чинником кардіо- та цереброваскулярного ризику (Malinowska A., Chmurzynska A., 2009; Skovierova H. et al., 2016). Однією з можливостей її усунення є застосування добавок бетаїну, передусім у пацієнтів із генетичними дефектами метаболізму гомоцистеїну, котрі не відповідають на лікування вітамінами групи В (Olthof M. et al., 2005). Метааналіз M. McRae (2013) показав, що добавка бетаїну (4–6 г/добу) достовірно зменшувала плазмову концентрацію гомоцистеїну в здорових дорослих (на 11,8% від вихідного рівня).

Чи можна призначати пацієнтам із СА комплексні біодобавки аргініну та бетаїну?

Так, за наявності СА призначення цих засобів є доцільним, оскільки аргініну та бетаїну властива низка ефектів, як-от анаболічний, гепато-, кардіо- та нейтропротекторний, імуномодуляторний, протиастенічний.



І.І. Князькова

Якими є хімічна природа аргініну й основні джерела надходження?

Аргінін – напівзамінна АК, основними харчовими джерелами котрої є м'ясо та горіхи (McRae M., 2016). Переважно аргінін надходить до організму з продуктами харчування; на частку ендогенного синтезу de novo з проліну, глутамату та глутаміну припадає лише 5–15% плазматичного вмісту аргініну (Synober L., 2002).

Охарактеризуйте, будь ласка, фармакокінетику аргініну.

На жаль, дані з цього питання досить обмежені, але дослідження за участю здорових добровольців показало, що біодоступність зазначеної сполуки при пероральному прийомі досить варіабельна та становить 5–50% (Tangphao O. et al., 1999). В іншому дослідженні цей показник дорівнював 68% (Bode-Boger S. et al., 1998). Близько 40% ужитого перорально L-аргініну метаболізується аргіназою при першому проходженні через печінку, а ще 15% цієї речовини, що надійшла в системний кровообіг, метаболізується печінкою (O'Sullivan D. et al., 1998).

Як саме реалізується сприятливий вплив аргініну на серцево-судинну систему?

L-аргінін є попередником NO й учасником низки сигнальних шляхів (Schwedhelm E. et al., 2008). NO є надзвичайно важливою сигнальною молекулою, котра бере участь у регуляції скоротливості міокарда та дилатації кровоносних судин (Van Faassen E. et al., 2009; Ignarro L. et al., 1987; Palmer R. et al., 1988). NO синтезується ендогенно з аргініну за допомогою 3 ізотипів NO-синтази: ендотеліальної, нейрональної й індукційної. Косубстратами реакції виступають кисень і нікотинамід-аденін-динуклеотидфосфат (НАДФ). Логічно, що збільшення концентрації аргініну фармакологічним шляхом здатне покращити ендотеліальну релаксацію судин унаслідок збільшення доступності субстрату утворення NO. У дослідженнях продемонстровано, що добавки аргініну поліпшують ендотеліальну функцію (El-Kirsh A. et al., 2011; Morita M. et al., 2014). Крім того, метааналіз A. Hadi та співавт. (2019) показав, що застосування L-аргініну забезпечує зниження рівня тригліцеридів у середньому на 7,04 мг/дл.

Чи має аргінін інші сприятливі ефекти?

Безумовно. Показано, що аргінін здатен стимулювати вивільнення соматотропіну (Kanaley J., 2008; Forbes S., 2014), який сприяє росту та гіпертрофії м'язів (Campbell B. et al., 2006; Borsheim E. et al., 2008; Tang J. et al., 2011).

Розкажіть про хімічну природу й основні функції бетаїну.

Бетаїн (триметилглутамін) – це четвертинна четвертинна амонієва сполука. Бетаїн є продуктом катаболізму холіну, він виступає внутрішньоклітинним органічним осмолітом і донором метильних груп для реметилування гомоцистеїну до метіоніну. Застосування добавок бетаїну сприяє зменшенню вмісту гомоцистеїну, що стало підґрунтям для їх застосування в лікуванні генетичних дефектів фолатозалежного реметилування впродовж понад 40 років (Schwahn B. et al., 2003; Wendel U., Bremer H., 1984). Цікаво, що речовини, котрі виступають донорами метильних груп, у т. ч. бетаїн, мають потенціал стимулювати синтез сірководню в мозку, запобігаючи розвитку хвороби Альцгеймера (McCarty M. et al., 2019).

З яких джерел людина отримує бетаїн?

Основними харчовими джерелами бетаїну є пшеничні висівки (1330 мг / 100 г), шпинат (600 мг / 100 г), буряк (250 мг / 100 г), морепродукти (218 мг / 100 г), пшеничний хліб (200 мг / 100 г) (Zeisel S. et al., 2003). Середній рівень вживання бетаїну з їжею у дорослих становить 100–400 мг (Meyer K., Shea J., 2017). Бетаїн також утворюється шляхом окиснення холіну в печінці та нирках (Wiedeman A. et al., 2018). Сироватковий рівень бетаїну в здорових осіб варіює від 20 до 70 ммоль/л (Lever M., Slow S., 2010).

Чим особлива фармакокінетика бетаїну?

Усмоктування бетаїну є надзвичайно швидким: половина прийнятої перорально дози всмоктується вже через 17 хв після вживання. Рівень цієї сполуки в плазмі крові досягає максимуму через 40–60 хв (Schwahn B. et al., 2003). При пероральному прийомі бетаїн вільно фільтрується в нирках, реабсорбується та накопичується в тканинах як органічний осмоліт або катаболічне джерело метильних груп (Zhao G. et al., 2018).

Які ефекти реалізує бетаїн?

Серед сприятливих ефектів бетаїну – запобігання виникненню злоякісних пухлин (Sun S. et al., 2016; Youn J. et al., 2019), покращення функції печінки (Day C., Kempson S., 2016), зменшення сироваткового рівня гомоцистеїну (McRae M., 2013), протидія хронічному запаленню (Zhao G. et al., 2018), зниження вмісту жирової тканини (Cholewa J. et al., 2018).

Механізмами дії бетаїну є покращення ліполізу та зменшення ліпогенезу, підвищення мітохондріальної активності гепатоцитів й адипоцитів, зменшення рівня гомоцистеїну, сприяння синтезу білка, стимуляція вивільнення соматотропіну й інсуліноподібного фактора росту (Gao X. et al., 2019). Повідомлялося також, що добавки бетаїну здатні підвищувати вміст NO майже втричі (Iqbal O. et al., 2006).

ДОВІДКА «ЗУ»

На фармацевтичному ринку України аргінін і бетаїн представлені в складі біологічно активної добавки Гепаргін (ПАТ «Фармак», Україна). Один флакон Гепаргіну містить 1000 мг аргініну цитрату, 500 мг бетаїну гідрохлориду та 500 мг бетаїну. Гепаргін може бути рекомендований як кардіопротекторний засіб у комплексній терапії ішемічної хвороби серця та гіпертонічної хвороби; як нейтропротекторний засіб у комплексній терапії порушень мозкового кровообігу з ознаками гіпоксії (запаморочення, головний біль, шум у вухах); як засіб для підвищення апетиту в дітей і дорослих; як імуностимуляторний засіб; як гепатопротекторний засіб при вірусних гепатитах, гепатозах, стеатозах, неалкогольному стеатогепатиті, цирозах, печінковій енцефалопатії; як протиастенічний і детоксикаційний засіб.

Підготувала Лариса Стрільчук

Гепаргін

джерело амінокислот

АРГІНІНУ ТА БЕТАЇНУ ДЛЯ ПОКРАЩЕННЯ ФУНКЦІЙ ПЕЧІНКИ*



- ✓ **Позитивно впливає на печінкову гемодинаміку ¹**
- ✓ **Має ліпотропні властивості ¹**
- ✓ **Збільшує детоксикаційні можливості печінки ^{1*}**
- ✓ **Покращує енергозабезпечення гепатоцитів ¹**



*-Листок-вкладення до дієтичної добавки Гепаргін.

¹- Н.В. Харченко, д-р мед, наук, Г.А. Анохіна, «Корекція метаболічних та гемодинамічних порушень у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки», Терапія, 2017р.

Не є лікарським засобом. Реклама дієтичної добавки.

УКР/ПРОМО/02/2018/ГЕП/ПБ/002.

Виробник: ПАТ "Фармак", вул. Фрунзе, 63, Київ, 04080, Україна.

Додаткова інформація за тел. +38 (044) 496-87-87, e-mail: infoldfarmak.ua



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: нестероїдні протизапальні засоби. Код АТХ М01А Х17. **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. Для того щоб мінімізувати можливі небажані побічні ефекти, потрібно застосовувати мінімально ефективну дозу протягом найкоротшого часу. Рекомендується застосовувати після прийому їжі.

Протипоказання. Відома підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату, тяжке порушення функції нирок або печінки та ін. **Побічні дії.** Запаморочення, лабільність артеріального тиску, диспепсія, гіпотермія та ін. Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Німесил® від 17.07.2019 р. №1625. **Виробник.** Лабораторіос Менаріні С.А./Laboratories Menarini S.A. **Місцезнаходження.** Альфонс XII, 587, Бадапона, Барселона, 08918 Іспанія.

Перед застосуванням уважно ознайомитись з повною інструкцією для застосування лікарського засобу Німесил®.

1. За результатами роздрібного продажу лікарських засобів у грошовому вираженні в АТС-групі М01А Х17 «Німесулід» за 2018–2019 рр., 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-04-2020-V1-press. Дату затвердження 01.06.2020.

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, факс: (044) 494-33-89.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**