



Доктор медичних наук, професор
Марина Кочуєва

Артеріальна гіпертензія з ожирінням:
безліч чинників і складні механізми
ремоделювання серця та судин



Читайте в рубриці **Кардіологія**
на сторінці **23**



Професор
Antoine Eskander

Гостра обструкція
верхніх дихальних шляхів

Читайте на сторінці **33**



Доктор медицинских наук, профессор
Татьяна Звягинцева

Неспецифический язвенный колит
и бронхолегочная патология



Читайте в рубриці **Гастроентерологія**
на сторінці **42**



Інформація для спеціаліста в галузі охорони здоров'я про рецептурний лікарський засіб

Трифас[®] торасемід

Петлевий діуретик тривалої дії^{2,3}

**Нижча смертність при ХСН в порівнянні
з фуросемідом або іншими діуретиками^{1*}**
(не первинна кінцева точка)

- **51,5% достовірне зменшення ризику загальної смертності¹**
- **59,7% достовірне зменшення ризику кардіальної смертності¹**



1. Cosin J, Diez J; TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. Eur J Heart Fail. 2002 Aug;4(4):507-13. (open-label, non-randomized, postmarketing surveillance trial; 778 pts NYHA class II-III, 10 mg of toras. a day during 12 months in addition to other therapy). 2. Bagriy A.E. Diuretics in modern clinical practice, 2012, p. 40. 3. George C. Roushet al. Diuretics: A Review and Update. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2014, Vol 19(1), p: 5-13.
* Відкрите, нерандомізоване, післямаркетингове дослідження, 1377 пацієнтів з ХСН II-III функціональних класів за NYHA, 12 міс. спостереження (торасемід 10 мг/день, фуросемід 40 мг/день та інші діуретики перорально).

ІНСТРУКЦІЯ СКОРОЧЕНА

Склад. Діюча речовина: 1 таблетка Трифас[®] 10 містить торасеміду 10 мг, 1 таблетка, Трифас[®] COR містить торасеміду 5 мг, 1 ампула (4 мл) розчину для ін'єкцій містить торасеміду-натрію 21,262 мг (що еквівалентно 20 мг торасеміду);

Показання. Трифас[®] COR: Есенціальна гіпертензія. Лікування та профілактика набряків, спричинених серцевою недостатністю. Трифас[®] 10: Лікування та профілактика набряків, спричинених серцевою недостатністю. Трифас[®] 20 ампули: Лікування набряків та/або випотів, спричинених серцевою недостатністю, якщо необхідне внутрішньовенне застосування лікарського засобу.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини, інших препаратів сульфонілсечовини та до допоміжних речовин. Ниркова недостатність з анурією. Печінкова кома або прекома. Артеріальна гіпотензія. Гіповолемія. Гіпонатріємія. Гіпокаліємія. Період годування груддю.

Спосіб застосування та дози. Есенціальна гіпертензія. Лікування розпочинається із застосування ½ таблетки препарату Трифас[®] Cor на добу, що еквівалентно 2,5 мг торасеміду. Добова доза може бути підвищена до 1 таблетки препарату Трифас[®] Cor. **Набряки та випоти.** Лікування розпочинається із застосування добової дози 5 мг торасеміду. Звичайно ця доза вважається підтримуючою. Якщо добова доза 5 мг є недостатньою, то застосують добову дозу 10 мг торасеміду, яку призначають щоденно. Добова доза може бути збільшена до 20 мг торасеміду. **Гострий набряк легень.** Лікування треба починати з внутрішньовенного введення разової дози 4 мл препарату Трифас[®] 20 ампули. Цю дозу можна повторити з інтервалом в 30 хв. Не можна перевищувати добову максимальну дозу 20 мл препарату Трифас[®] 20 ампули.

Побічні реакції. Посилення метаболічного алкалозу. Спазми м'язів (особливо на початку лікування). Підвищення концентрації сечової кислоти та глюкози в крові, холестерину та тригліцеридів. Гіпокаліємія при низькокалорійній дієті, блюванні, проносі, та у хворих з хронічною дисфункцією печінки. Можливі порушення водного та електролітного балансу. Розлади травного тракту (особливо на початку лікування). Підвищення концентрації деяких печінкових ферментів (гама-глутаміл-транспептидази) в плазмі. Головний біль, запаморочення, підвищена втомлюваність, загальна слабкість (особливо на початку лікування).

Виробник Трифас[®] 10, Трифас[®] COR – БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

Місцезнаходження. Глінікер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина.

Виробник Трифас[®] 20 ампули – А. Менаріні Мануфактурінг, Логістік енд Сервісес С.р.Л.

Місцезнаходження. Віа Сете Санті 3, 50131 Флоренція, Італія.

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

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

За детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування Трифас[®] 20 ампули від 21.11.2019, Трифас[®] 10 від 28.11.2019, Трифас[®] COR від 06.02.2020, що затверджені відповідними наказами МОЗ України № 2320, № 2352, № 270



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

UA_Tri_02_2020_V1_advert.
Останнє оновлення 02.04.2020.

Lactulose 670 mg/ml Лактуно́рм®

Розв'язує проблеми шлунково-кишкового тракту*



- ✓ Усуває запор, полегшує дефекацію та відновлює фізіологічний ритм травлення¹
- ✓ Як пребіотик, відновлює нормальний баланс мікрофлори кишечника¹
- ✓ Стимулює утилізацію аміаку¹

! Австрійська якість**



* Вираз є рекламним слоганом
** Стосується продукції in bulk

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ: Лактуно́рм® Склад: діюча речовина: lactulose; 1 мл сиропу містить лактулози (у вигляді лактулози рідкої) 670,0 мг. **Лікарська форма.** Сироп. **Фармакотерапевтична група.** Осмотичні проносні засоби. Лактулоза. Код АТХ A06A D11. **Показання.** Запор: регуляція фізіологічного ритму кишечника. Стани, що потребують полегшення дефекації: геморої, після операцій на товстому кишечнику та аноректальній зоні. Печінкова енцефалопатія: лікування і профілактика печінкової коми і прекоми. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або інших компонентів лікарського засобу; гострий біль в абдомінальній ділянці невідомого походження; нудота, блювання; галактоземія; шлунково-кишкова непрохідність та/або стеноз кишечника; перфорація травного тракту або ризик перфорації травного тракту; гострі запальні захворювання кишечника (виразковий коліт, хвороба Крона); ректальні кровотечі; тяжке зневоднення. **Спосіб застосування та дози.** Дорослі та діти віком від 14 років: початкова доза 15–45 мл на добу; підтримувальна доза 15–30 мл на добу. **Діти.** Проносні засоби дітям слід застосовувати лише у виняткових випадках і під контролем лікаря. **Побічні реакції.** Протягом перших днів лікування може виникнути метеоризм, який зазвичай минає через кілька днів. При застосуванні лікарського засобу у дозах, що перевищують рекомендовані, може виникнути біль у животі та діарея. У такому разі дозу треба зменшити. Під час застосування високих терапевтичних доз протягом тривалого часу (зазвичай тільки у хворих з портосистемною енцефалопатією) може спостерігатися електролітний дисбаланс внаслідок діареї. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Лактуно́рм.** РП UA/17762/01/01 Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Виробництво з продукції in bulk виробника Фрезеніус Кабі Австрія ГмбХ.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Лактуно́рм®.

2. М. Б. Щербініна, Т. М. Шевченко, М. В. Патратій, Н. П. Дементій// «Терапія билиарного сладжа: підвищення клінічної ефективності урсодезоксихолевої кислоти при совместном применении с лактулозой»// СУЧАСНА ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ № 3 (95) 2017.

НАВЕДЕНА ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ В СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАВАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ І ЛІКАРІВ, А ТАКОЖ ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ ВИКЛЮЧНО НА КОНФЕРЕНЦІЯХ, СІМПОЗІУМАХ, СЕМІНАРАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ.

ДАРНИЦЯ

Алкогольна хвороба печінки: міжнародні рекомендації та реальні можливості лікаря-практика

Зі зрозумілих причин XXII Національну школу гастроентерологів, гепатологів України «Профілактична гастроентерологія і дієтологія з позицій доказової медицини» було організовано в онлайн-форматі. Упродовж тижня на заході було представлено низку тематичних доповідей, цікавих й актуальних для лікарів-клініцистів цього профілю.



О.Ю. Губська

Завідувачка кафедри терапії, інфекційних хвороб і дерматовенерології післядипломної освіти Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Олена Юрївна Губська докладно охарактеризувала міжнародні рекомендації щодо терапії алкогольної хвороби печінки (АХП) та реальні можливості практичного лікаря у веденні таких пацієнтів. Пропонуємо ключові положення доповіді професора О.Ю. Губської у форматі «запитання – відповідь».

Наскільки поширена АХП?

У світі щорічно мають місце 3,3 млн асоційованих зі вживанням алкоголю смертей, тобто йдеться про близько 6 летальних випадків щодня. АХП щороку стає причиною інвалідизації 22,2 млн осіб, а смертність від цього захворювання лише в США становить 5,5 випадку на 100 тис. населення на рік. Американська статистика свідчить, що в період із 2008 по 2016 рік особливо зросла смертність у віковій групі 25-34 роки.

Чи створено спеціалізовані рекомендації, присвячені терапії АХП?

Так, різноманітні аспекти АХП розглядаються в декількох рекомендаціях, виданих провідними фаховими товариствами світу: Американською асоціацією з вивчення хвороб печінки (2019), Американською колегією гастроентерології (2018), Європейською асоціацією з вивчення печінки (2018) тощо.

Яким є патогенез АХП?

Як зрозуміло з назви хвороби, її пусковою ланкою виступає вживання алкоголю. Одним із найпереконливіших доказів шкідливого впливу алкоголю на стан печінки є різке зменшення в США смертності внаслідок захворювань цього органа в період дії так званого сухого закону. Між кількістю та тривалістю споживання алкоголю й поширеністю/вираженістю АХП існує прямий зв'язок. Основними ланками патогенезу АХП слугують імунологічні дефекти, прозапальні цитокіни, антигенна стимуляція, ендотоксинемія, оксидативний стрес, зміни кишкового мікробіому тощо (Friedman S.L., 2020).

Як розпочинається АХП?

Стартовим етапом АХП виступає алкоголь-асоційований стеатоз. Ще з початку другої половини XX століття відомо, що АХП асоціюється з порушенням метаболізму жовчних кислот і посиленням ліпогенезу. Порушуючи окисно-відновні процеси в печінці, алкоголь погіршує β-окиснення в циклі трикарбонових кислот. Надалі розвивається стеатогепатоз – накопичення жирів у поєднанні із запаленням. Наступним етапом є фіброзування печінки, оскільки хронічне споживання етанолу активує зірчасті гепатоцити.

Чи правда, що печінка має високу здатність до регенерації?

Дійсно, так. Це відображає навіть давньогрецький міф про Прометея, печінку котрого щодня клював орел, а протягом ночі вона відновлювалася. Проте варто зауважити, що на тлі хронічного вживання алкоголю печінка втрачає здатність регенерувати. Це є наслідком глибоких порушень метилювання ДНК і ремоделювання хроматину, котрі перешкоджають нормальної транскрипції та відновленню гепатоцитів.

Кого слід обстежувати з приводу АХП?

Першим етапом виступає рутинний скринінг на вживання алкоголю для всіх пацієнтів, які отримують медичну допомогу в амбулаторіях первинної медичної допомоги, у відділеннях невідкладної допомоги й інших стаціонарних відділеннях. Хворим, які зловживають алкоголем (за шкалою AUDIT), слід надавати відповідну консультацію та скерувати їх на лікування.

Яким є алгоритм діагностики та початкового ведення пацієнтів з АХП?

Розпочинати варто з простих опитувальників на кшталт уже згадуваної шкали AUDIT. Якщо сумарна оцінка за цією шкалою перевищує 8 балів, у пацієнта має місце зловживання алкоголем. Наступний крок – проведення біохімічного аналізу крові з визначенням печінкових проб і скерування пацієнта до нарколога (консультація та, за потреби, медикаментозне лікування) й гастроентеролога/гепатолога. На цьому етапі виконуються неінвазивні інструментальні дослідження (ультразвукове дослідження (УЗД), еластографія). Якщо фіброз відсутній або є слабо вираженим, курацію пацієнта й далі здійснює лікар первинної ланки. Якщо ж фіброз/цироз є вираженим, необхідні ендоскопічне дослідження та скринінг на гепатоцелюлярну карциному.

Чи існують визначені біомаркери зловживання алкоголем?

Існують, але їх визначення на первинній ланці в реаліях вітчизняної практики нині малодоступне. Серед цих біомаркерів, наприклад, глюкуроніл сечі та волосся, етилсульфат сечі, фосфатидилетанол крові. Саме їх рекомендовано використовувати і на етапі АХП, і при цирозі печінки, і після її трансплантації.

Що становлять собою сучасні погляди на інвазивні та неінвазивні методи дослідження при АХП?

Вважається, що функціональні печінкові проби й УЗД потрібно виконувати всім пацієнтам зі зловживанням алкоголем за шкалою AUDIT. Рутинне виконання біопсії печінки не рекомендується.

Якими є діагностичні критерії алкогольного гепатиту (АГ)?

Критеріями ймовірного АГ без потенційних додаткових факторів є раптове виникнення чи погіршення жовтяниці протягом останніх 8 тиж; активне вживання алкоголю (40 г/добу для жінок і 60 г/добу для чоловіків) протягом 4 тиж і менш ніж 60 днів абстиненції до початку жовтяниці; рівень аспаратамінотрансферази >50 МО/л, співвідношення аспаратамінотрансфераза/аланінамінотрансфераза >1,5 та вміст обох амінотрансфераз <400 мл/л; концентрація білірубину >3,0 мг/дл; уживання міцного алкоголю понад 5 років. Окремо існують поняття «можливий АГ», у разі котрого клінічний діагноз не визначений через заплутану етіологію захворювань печінки чи достеменно невідомий анамнез уживання алкоголю, а також «визначений АГ», тобто той, який відповідає вищезазначеним критеріям і підтверджений даними біопсії печінки.

Якими є клінічні симптоми АХП?

На жаль, симптоматика АХП практично завжди є пізньою. Клінічна картина включає запах алкоголю при диханні та низку неспецифічних ознак (утома, біль у животі, сонливість, удень і неспання вночі, периферичні нейропатії, набір ваги через асцит або втрата ваги внаслідок зниження проксимальної м'язової

маси, порушення когнітивних функцій, втрата сексуальної функції, аменорея).

Які ознаки можна виявити під час фізикального обстеження пацієнта з АХП?

Із боку шкіри це павукоподібні невуси, еритема долонь, лейконіхія, екхімози; з боку слизових оболонок – пожовтіння очей; із боку опорно-рухового апарату – втрата проксимальної м'язової маси, тимчасова слабкість, контрактури Дююїтрена; з боку серцево-судинної системи – гіпотензія, тахікардія як ознака синдрому відміни алкоголю. Абдоминальними симптомами є асцит із так званою головою медузи, гепато- та спленомегалія; з боку репродуктивної системи відзначаються гінекомастія, дисгенезія гонад у чоловіків. Неврологічні симптоми включають дрібний тремор, психомоторне збудження, мінущі галюцинації чи ілюзії (ознаки синдрому відміни алкоголю) та зміни свідомості, синдром Верніке-Корсакова (прояви печінкової енцефалопатії).

Як слід лікувати АГ?

Для початку слід забезпечити достатній калораж харчування та корекцію специфічних дефіцитів. Пацієнти з тяжким перебігом АГ потребують призначення кортикостероїдів або навіть трансплантації печінки.

Як визначити тяжкість АХП?

Для цього існують зручні в користуванні онлайн-калькулятори (наприклад, Hepatitis Discriminant Function for Estimating Disease Severity in Adults with Alcoholic Hepatitis), які враховують такі показники, як протромбіновий час і білірубін.

Які метаболіти алкоголю найтоксичніші? Чи можна якось прискорити їх розпад і виведення?

Головним токсичним метаболітом етанолу є ацетальдегід, який утворюється під дією алкогольдегідрогенази. Надалі ацетальдегід під впливом ацетальдегіддегідрогенази перетворюється на оцтову кислоту. У зв'язку з обмеженими можливостями ферментних систем надмірне вживання алкоголю призводить до надмірного накопичення ацетальдегіду, що в 10-30 разів токсичніший за сам етанол. Поряд із безпосередньо токсичним впливом ацетальдегіду посилює перекисне окиснення ліпідів й утворення вільних радикалів, тобто чинить прооксидантну дію. Крім ацетальдегіду, небезпечним метаболітом є аміак, який утворюється в ході катаболізму білків й ушкоджує головний мозок. Рекомендації Італійської асоціації внутрішньої медицини (2018) вказують на необхідність призначення лікарських засобів, які знижують вміст етанолу й ацетальдегіду в крові, для пришвидшення усунення симптомів.

Які фармацевтичні препарати можуть допомогти зменшити вміст цих токсичних метаболітів у крові?

Із цією метою може застосовуватися Аргітек (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»), діючою речовиною якого є аргініну глутамат. Аргітек забезпечує біохімічні процеси нейтралізації та виведення з організму високотоксичного метаболіту обміну азотистих речовин – аміаку. Гіпоаміємічні ефекти препарату реалізуються шляхом зв'язування аміаку в центральній нервовій системі та його екскреції з організму. Аргітеку властиві такі ефекти L-аргініну, як стабілізація клітинних мембран гепатоцитів, інгібування перекисного окиснення ліпідів у клітинах печінки, стимуляція енергозабезпечення та репаративних процесів. Важливо також, що

аргінін покращує мікроциркуляцію та виступає донатором NO, сприяючи розширенню судин. Це прискорює кровообіг у тканинах й органах, покращуючи процес зв'язування аміаку та його доставки до місця утилізації.

Якою має бути тактика ведення пацієнта, в котрого все ж розвинувся алкогольний цироз печінки?

Насамперед важливо оцінити харчовий статус пацієнта, оскільки в таких хворих часто має місце недоїдання чи неправильне харчування. Крім того, хворі з алкогольним цирозом потребують певних додаткових обстежень: ендоскопії верхніх відділів травного тракту з метою виявлення варикозного розширення вен і скринінгу гепатоцелюлярної карциноми (УЗД із тестуванням на α-фетопроїтин або без такого). Хворих на алкогольний цироз печінки необхідно попереджати, що факторами ризику гепатоцелюлярної карциноми є куріння й ожиріння, тому варто відмовитися від шкідливих звичок і нормалізувати масу тіла. Цим пацієнтам також рекомендовано вчасно проводити щеплення проти гепатитів А та В, пневмококової пневмонії та грипу.

Частим ускладненням хвороб печінки є асцит. Яке лікування вважається оптимальним у таких випадках?

Лікування асциту та гепаторенального синдрому здійснюється відповідно до встановлених рекомендацій. Для усунення симптомів напруженого асциту може застосовуватися лапароцентез. Ця діагностично-лікувальна процедура виконується також для виключення спонтанного бактеріального перитоніту.

Якими є базисні підходи до лікування хронічних захворювань печінки?

Одним із таких підходів є застосування гепатотропних препаратів, зокрема урсодіоксихолевої кислоти (наприклад, Урсохол®, ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»). Урсодіоксихолевої кислоти (препарату Урсохол®) властиві всі основні ефекти, необхідні для корекції стану та функцій печінки, а саме імунomodulatory (зменшення експресії антигенів HLA на гепатоцитах і холангіоцитах), проти-запальний (зниження продукції прозапальних цитокінів), антифібротичний (пригнічення проліферативної активності фібробластів), антиапоптозичний (протидія спричиненому токсичними жовчними кислотами апоптозу) й антиоксидантний. Одночасно доцільно призначати препарати лактулози (Лактуном®, ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»), застосування котрої в разі печінкової енцефалопатії має ґрунтовну доказову базу.

Що з медикаментів призначати при печінковій енцефалопатії?

Крім уже згаданої лактулози (Лактуном®), призначаються рифаксимін й амінокислотні суміші (Аргітек), що дає змогу пришвидшити зв'язування та виведення токсичного аміаку та зміцнити мембрани гепатоцитів.

Резюме

Слід усвідомлювати, що АХП є поширеною та складною медико-соціальною проблемою, що потребує уваги наукової та клінічної медичної спільноти й подальших досліджень. Зокрема, необхідно вивчати тактику ведення пацієнтів із тяжким АГ. Поряд із цим існує потреба в нових біомаркерах оцінки перебігу АХП і в ширшому впровадженні наявних біомаркерів у повсякденну клінічну практику.

Підготувала Лариса Стрільчук

НАДІЙНА ТУРБОТА СЬОГОДНІ Й ЗАВТРА

SANOFI

Плавікс®
Клопідогрель

Інформація про препарат ПЛАВІКС® таблетки, вкриті оболонкою.

РП МОЗ України UA/9247/01/01. Наказ МОЗ України №2249 від 30.11.2018

Склад. діюча речовина: клопідогрель; 1 таблетка містить клопідогрелю гідросульфату у вигляді основи 75 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Інгібітори агрегації тромбоцитів, крім гепарину. Код АТХ B01A C04. **Показання.** Вторинна профілактика проявів атеротромбозу у дорослих:

- хворих, які перенесли інфаркт міокарда (початок лікування — через кілька днів, але не пізніше ніж через 35 днів після виникнення), ішемічний інсульт (початок лікування — через 7 днів, але не пізніше ніж через 6 місяців після виникнення) або у яких діагностовано захворювання периферичних артерій (ураження артерій і атеротромбоз судин нижніх кінцівок);
- хворих із гострим коронарним синдромом:

- із гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q), у тому числі у пацієнтів, яким було встановлено стент у ході проведення чресшкірної коронарної ангіопластики, у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою (АСК);
- із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST, у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою.

Профілактика атеротромботичних та тромбоемболічних подій при фібриляції передсердь. Клопідогрель у комбінації з АСК показаний дорослим пацієнтам з фібриляцією передсердь, які мають щонайменше один фактор ризику виникнення судинних подій, у яких існують протипоказання до лікування антагоністами вітаміну К (АВК) і які мають низький ризик виникнення кровотеч, для профілактики атеротромботичних та тромбоемболічних подій, у тому числі інсульту. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента препарату. Тяжка печінкова недостатність. Гостра кровотеча. **Спосіб застосування та дози.** У хворих із гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q на ЕКГ) лікування клопідогрелем розпочинати з одноразової навантажувальної дози 300 мг, а потім продовжувати дозою 75 мг 1 раз на добу (з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) у дозі 75–325 мг на добу). Оскільки застосування більш високих доз АСК підвищує ризик кровотечі, рекомендується не перевищувати дозу ацетилсаліцилової кислоти 100 мг. Оптимальна тривалість лікування формально не встановлена. Результати клінічних досліджень свідчать на користь застосування препарату до 12 місяців, а максимальний ефект спостерігався через 3 місяці лікування. Хворим із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST клопідогрель приймати по 75 мг 1 раз на добу, починаючи з одноразової навантажувальної дози 300 мг у комбінації з АСК, з застосуванням тромболітичних препаратів або без них. Лікування хворих віком від 75 років починати без навантажувальної дози клопідогрелю. Комбіновану терапію слід розпочинати якомога раніше після появи симптомів і продовжувати принаймні 4 тижні. Пацієнтам з фібриляцією передсердь клопідогрель застосовувати в однократній добовій дозі 75 мг. Разом із клопідогрелем слід розпочати та продовжувати застосування АСК (у дозі 75–100 мг на добу). **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Вагітність. Через відсутність клінічних даних про застосування клопідогрелю у період вагітності небажано призначати препарат вагітним жінкам. **Годування груддю.** Невідомо, чи

екскретується клопідогрель у грудне молоко людини. У дослідженнях на тваринах було показано, що він екскретується в грудне молоко, тому під час лікування препаратом Плавікс® годування груддю слід припинити. **Діти.** Клопідогрель не слід застосовувати дітям, оскільки не має даних щодо ефективності препарату для цієї вікової категорії пацієнтів. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник** САНОФІ ВІНТРОП ІНДСТРІА, Франція **Заявник:** ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна.

Інформація про препарат ПЛАВІКС® таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

РП МОЗ України UA/9247/01/02. Наказ МОЗ України №629 від 21.03.2019.

Склад: діюча речовина: клопідогрель; 1 таблетка містить клопідогрелю гідросульфату у вигляді основи 300 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Інгібітори агрегації тромбоцитів, за винятком гепарину. Клопідогрель. Код АТХ B01A C04. **Показання.** Вторинна профілактика проявів атеротромбозу у дорослих пацієнтів:

- які перенесли інфаркт міокарда (початок лікування — через кілька днів, але не пізніше ніж через 35 днів після виникнення), ішемічний інсульт (початок лікування — через 7 днів, але не пізніше ніж через 6 місяців після виникнення) або у яких діагностовано захворювання периферичних артерій (ураження артерій і атеротромбоз судин нижніх кінцівок);
- із гострим коронарним синдромом:

- із гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q), у тому числі у пацієнтів, яким було встановлено стент у ході проведення чресшкірної коронарної ангіопластики, у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою (АСК)
- із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST, у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою.

Профілактика атеротромботичних та тромбоемболічних подій при фібриляції передсердь. Клопідогрель у комбінації з АСК показаний дорослим пацієнтам з фібриляцією передсердь, які мають щонайменше один фактор ризику виникнення судинних подій, у яких існують протипоказання до лікування антагоністами вітаміну К (АВК) і які мають низький ризик виникнення кровотеч, для профілактики атеротромботичних та тромбоемболічних подій, в тому числі інсульту. **Протипоказання.**

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента препарату. Тяжка печінкова недостатність. Гостра кровотеча. **Спосіб застосування та дози.** **Дорослі та хворі літнього віку.** Таблетка 300 мг призначена для застосування як навантажувальна доза пацієнтам з гострим коронарним синдромом. Лікування клопідогрелем хворих із гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q на ЕКГ) починають з одноразової навантажувальної дози 300 мг, а потім продовжують застосовувати Плавікс® в іншому дозуванні 75 мг один раз на добу (ацетилсаліциловою кислотою у дозі 75–325 мг на добу). Оскільки застосування більш високих доз ацетилсаліцилової кислоти підвищує ризик кровотечі, рекомендується не перевищувати дозу ацетилсаліцилової кислоти 100 мг. Оптимальна тривалість лікування формально не встановлена. Результати клінічних досліджень свідчать на користь застосування препарату до 12 місяців, а максимальний ефект спостерігався через 3 місяці лікування. Хворим із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST клопідогрель призначають по 75 мг один раз на

добу, починаючи з одноразової навантажувальної дози 300 мг у комбінації з АСК, із застосуванням тромболітичних препаратів або без них. **Лікування хворих віком понад 75 років починають без навантажувальної дози клопідогрелю.** Комбіновану терапію слід починати якомога раніше після появи симптомів і продовжувати принаймні чотири тижні. **Пацієнтам з фібриляцією передсердь** клопідогрель застосовують у одноразовій добовій дозі 75 мг. Разом із клопідогрелем слід розпочати та продовжувати застосування АСК (у дозі 75–100 мг на добу). **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Через відсутність клінічних даних про застосування клопідогрелю у період вагітності небажано призначати препарат вагітним (застережний захід). Невідомо, чи екскретується клопідогрель у грудне молоко. **Діти.** Клопідогрель не слід застосовувати дітям (віком до 18 років), оскільки дослідження ефективності препарату не проводилися. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник** САНОФІ ВІНТРОП ІНДСТРІА, Франція **Заявник:** ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна.

Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Перед призначенням препарату обов'язково ознайомтеся із повною інструкцією для медичного застосування препарату.

Інформація для розміщення на семінарах, конференціях, у спеціалізованих медичних виданнях, на семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

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



МАТ-UA-2000255 (03.08.2020)

ЗМІСТ



Клінічна школа з питань артеріальної гіпертензії: коморбідність і супутні стани
Ю.В. Давидова.....10

Торасемід у лікуванні артеріальної гіпертензії..... 11

Клопідогрель у 2020 році: переоцінка ролі в клінічній практиці
G. Patti та ін.....12-13

Порівняння аміодарону та пропафенону в періоді гасіння після радіочастотної катетерної абляції в пацієнтів із фібриляцією передсердь: дослідження із застосуванням псевдорандомізації
R.D. Huang, J.J. Lin, K.Z. Gong та ін. 14-15

Нікорандил у лікуванні стабільної стенокардії
Дж.М. Таркін, Х.К. Каскі..... 17

Коморбідний пацієнт з АГ, ІХС і ХОЗЛ: раціональний вибір терапії
Л.М. Яковлева, М.М. Кочуєва.....21

Артеріальна гіпертензія з ожирінням: безліч чинників і складні механізми ремоделювання серця та судин
В.Г. Псарьова, М.М. Кочуєва.....23, 25

FROZEN: клінічне неінтервенційне дослідження з оцінки ефективності та безпеки терапії розувастатином у пацієнтів з гіперліпідемією
Б. Юг, Б. Барбич-Жагар, М. Грошель та ін.....26-27

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

IV Міжнародний конгрес з інфузійної терапії відбудеться 12-13 жовтня в м. Києві в режимі on-line.....5

Новини МОЗ.....9

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Кардіоневрологічний хворий: тактика лікування болю в спині
Н.К. Свиридова..... 8

НЕВРОЛОГІЯ

Тривога та дефіцит магнію: як зберегти емоційне здоров'я й імунітет під час пандемії.....28-29

ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

Оптимізація клінічних результатів при астмі та хронічному обструктивному захворюванні легень в аспекті задоволеності використанням інгалятора та прихильності пацієнта до лікування
Х.Л. Іск'єрдо, Ф. Лаворіні, М.Л. Леві та ін.....31-32
За матеріалами симпозіуму в рамках міжнародного конгресу
Європейського респіраторного товариства

Гостра обструкція верхніх дихальних шляхів
A. Eskander, J. de Almeida, J. Irish33

Парентеральне застосування ацетилцистеїну в комплексній терапії пацієнтів із COVID-19-асоційованою негоспітальною пневмонією: перший клінічний досвід і подальші перспективи
Я.О. Дзюблик, Л.В. Панченко 34-37

ПРЕСРЕЛІЗ

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

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

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

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

Секція хірургів

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

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

У рамках блоку «Герніопластика» будуть презентовані теми:

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

Секція анестезіологів

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

12 жовтня експерти зупиняться на темах:

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

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

Акушерська секція

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

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

Онкологічна секція

Першим серед зарубіжних спікерів виступить голова ESOP, доктор медицини, професор Інституту прикладних наук про охорону здоров'я (м. Гамбург, Німеччина) Клаус Мейер. Він розповість про



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

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

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

Електронна адреса для листування: info@infusiontherapy.org

Контакти

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

Телефон гарячої лінії: 0800-400-405.

Дзвінки зі стаціонарних та мобільних телефонів у межах України безкоштовні.

важливість впровадження стандартів у сучасній онкології й онкофармації.

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

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

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

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

Головні теми:

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

Пульмонологічна секція

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

Головна тема:

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

Також будуть висвітлені такі теми:

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

Секція медсестринства

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

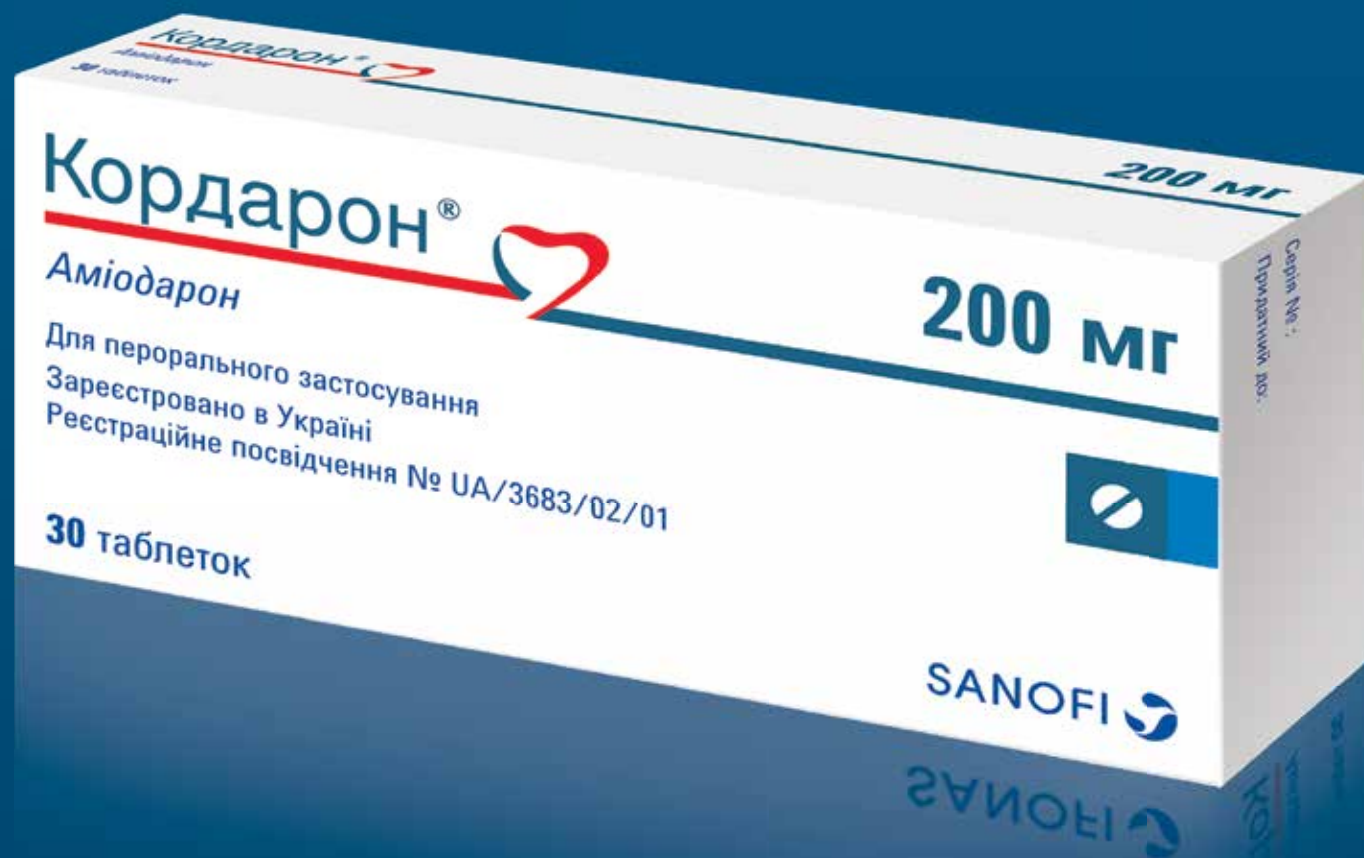
- Інфузійна терапія в практиці медичної сестри: особливості та принципи проведення залежно від складу розчину, осмолярності, рН
- Догляд за пацієнтом в терапії та хірургії. Профілактика та методи подолання ускладнень при проведенні інфузійної терапії
- Практичні аспекти захисту медичної сестри

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

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 пересердь.
- 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.

Підтримуюче лікування. Слід застосовувати мінімально ефективну дозу. Залежно від реакції хворого на застосування препарату підтримуюча доза для дорослих може становити від таблетки на добу (1 таблетка кожні 2 дні) до 2 таблеток на добу.

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

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

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

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

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

Категорія відпуску. За рецептом.

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

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

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

SANOFI

ЗМІСТ



ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Алкогольна хвороба печінки:

міжнародні рекомендації та реальні
можливості лікаря-практика

О.Ю. Губська 3

Роль пробіотиків у лікуванні

шлунково-кишкових захворювань:
клінічні рекомендації Американської
гастроентерологічної асоціації..... 45

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба в дітей:

діагностика та лікування
з позицій доказової медицини

І.П. Горячева.....46

За матеріалами конференції «Онлайн-школа практичної майстерності лікаря (з міжнародною участю)

«Проблемні питання дитячої гастроентерології, нефрології та кардіології»

Клінічні рекомендації Американської колегії

гастроентерології: хронічний панкреатит

T.B. Gardner, D.G. Adler, C.E. Forsmark та ін. 47-49

Хронічні захворювання печінки:

особливості перебігу та сучасні можливості
комплексного лікування

З. Янусі, М. Нуреддін, Ю.М. Степанов51-52

22-й Всесвітній конгрес Європейського

товариства медичної онкології:
огляд представлених досліджень

K. Soufleris, R. Aboelhassan, S. Djellouli та ін.53, 61

Вплив цитопротектора Антраль®

на оксидантно-антиоксидантний гомеостаз
у хворих на хронічний панкреатит

О.С. Хухліна, І.В. Дудка, Т.В. Дудка та ін.....59-60

Пантопразол у клінічній практиці

І.І. Князькова.....62

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

Сучасні концепції ведення дорослих пацієнтів

із гострим риносинуситом

A.M. Aring, M.M. Chan 38-39

КОРОНАВІРУСНА ХВОРОБА

Сольові розчини для промивання носа:

перспективи застосування в умовах пандемії COVID-19..... 41

МОВОЮ ЦИФР І ФАКТІВ

Життя по хвилинах:

що слід знати про ЗЗК?..... 56-57

Всеукраїнська асоціація кардіологів України

XXI Національний
конгрес
кардіологів України

в онлайн-режимі

22-25 вересня

cardiohub.org.ua



У програмі заходу:

- розгляд питань коморбідності з фахівцями суміжних спеціальностей: кардіохірургами, неврологами, психологами, діабетологами, нефрологами
- розбір складних для діагностики та лікування клінічних випадків
- візуалізація в кардіології
- новини з Європейського конгресу кардіологів 2020
- наукові симпозиуми, майстер-класи, круглі столи
- конкурс молодих вчених
- постерна сесія



IV МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС
З ІНФУЗІЙНОЇ ТЕРАПІЇ
12.10.20 - 13.10.20 КИЇВ



IV Міжнародний конгрес з інфузійної терапії

в режимі ONLINE

Реєстрація розпочалась

ОСНОВНІ НАПРЯМИ

- Актуальні питання інфузійної терапії при критичних станах і в терапевтичній практиці
- Сучасні підходи до знеболення
- Рациональна антибактеріальна терапія та антибіотикорезистентність
- Кровозберігаючі технології, актуальні рекомендації ВОЗ
- Проблема періопераційного стресу та шляхи її вирішення
- Інтенсивна терапія гострого інсульту
- Проблеми інфузійної терапії в кардіології та ендокринології
- Актуальні питання респіраторної медицини
- Експериментальна і клінічна трансфузіологія
- Контроверсійні питання інфузійної терапії
- Методи та засоби проведення інфузійної терапії
- Неінтенсивна інфузійна терапія
- Можливості інфузійної терапії на первинній ланці
- Міждисциплінарні питання інфузійної терапії
- Персоніфікована інфузійна терапія

У конгресі братимуть участь експерти галузі з України, Великої Британії, Швейцарії, Данії, Бельгії, Франції, Німеччини, Швеції, Словаччини.

Участь у заході **БЕЗКОШТОВНА**. Зареєструватися можна на офіційному сайті конгресу або просканувавши QR-код вайбер-бота. Рекомендуємо приєднатися до вайбер-бота, який супроводжуватиме вас до самого заходу та надаватиме актуальну й важливу інформацію. Комунікація з вайбер-ботом почнеться зі слова «СТАРТ».

Детальна інформація, програма конгресу та тематичних секцій доступні за посиланням: <https://infusiontherapy.org/>

Телефон гарячої лінії: **0800-400-405**.

Електронна адреса для листування:

info@infusiontherapy.org

Оргкомітет

Кондрацький Богдан Олексійович **+38 (067) 937-42-65**



Кардіоневрологічний хворий: тактика лікування болю в спині

4 червня в онлайн-форматі відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю під назвою «Когнітивні порушення та деменція (III) при цереброваскулярних та нейродегенеративних захворюваннях». У рамках заходу було представлено доповіді щодо діагностики, лікування та профілактики таких розладів.



Н.К. Свиридова

Завідувачка кафедри неврології і рефлексотерапії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор **Наталія Костянтинівна Свиридова** у своєму виступі описала тактику лікування болю в спині у хворих кардіоневрологічного профілю.

Професор Н.К. Свиридова зауважила, що анатомічне розташування плечового нервового сплетення робить його вразливим до травматичних ушкоджень. Своєю чергою, попереково-крижове сплетення надійніше захищене структурами таза, проте захисний каркас ускладнює пальпацію цієї ділянки, а отже, й виявлення патологічних змін, насамперед новоутворень.

Попереково-крижову плексопатію (ПКП) слід запідозрити за наявності рухового та чутливого дефіциту в ділянці, що іннервується відповідними нервами. Під час диференційної діагностики необхідно виключити множинну радикулопатію. При діагностиці ПКП і виявленні уражень окремих нервів важливим є комплексний неврологічний огляд, під час якого (залежно від виявлених рухових і сенсорних розладів) можна досить точно встановити локалізацію ураження.

Однією з провідних причин ПКП є стиснення та запалення нервів. Цей етіологічний чинник є основним при акушерських невропатіях, післяопераційних паралічах (у разі трансплантації нирки, абдомінальної гістеректомії, втручань на кульшовому суглобі, поперекової симпатектомії), ідіопатичних невритів. Головне завдання лікаря за таких станів – усунення хронічного болю; з цією метою може застосовуватися низка препаратів, у т. ч. опіоїдні анальгетики та неопіоїдні засоби (нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), антидепресанти). Проте при застосуванні інтенсивної знеболювальної терапії в пацієнтів часто виникають клас-специфічні побічні реакції, а це зумовлює відмову від лікування. Саме тому слід ретельно підбирати препарат для кожного хворого, враховуючи індивідуальні ризики та коморбідні стани.

Крім запалення й ішемії внаслідок стиснення, важливим механізмом розвитку ПКП є демієлінізація нервів. Засобом патогенетичної дії, що дає змогу відновити мієлінову оболонку нервових волокон, є препарат Нуклео ЦМФ Форте (Ferrer Internacional, Іспанія); він містить цитидину монофосфат (ЦМФ), уридину монофосфат (УМФ), уридину

дифосфат (УДФ) й уридину трифосфат (УТФ). ЦМФ забезпечує регенерацію аксонів унаслідок активації синтезу фосфоліпідів і відновлення мієлінової оболонки шляхом посилення синтезу сфінгомеліну, а також підвищує стійкість нейронів в умовах ішемії. Своєю чергою, УТФ є сигнальною молекулою для регенерації шванівських клітин і посередником гліколізу. Крім того, УТФ усуває енергодефіцит, поліпшує трофіку нервів і м'язів, а також реалізує безпосередній анальгетичний ефект шляхом впливу на P2Y-рецептори.

Доказова база застосування нуклеотидів є дуже широкою. У дослідженні B. Wattig і співавт. (1992) узяли участь 3599 пацієнтів, 3154 з яких отримували піримідинові нуклеотиди. У 86% пролікованих хворих відзначалося покращення стану, що проявлялося зменшенням вираженості симптомів, поліпшенням якості життя, значним зниженням потреби в анальгетиках. Важливо, що нуклеотидам була властива відмінна переносимість – жодних побічних ефектів, пов'язаних із лікуванням, зафіксовано не було. В іншому дослідженні, проведеному Н. Horterer (2001), було з'ясовано, що лише 14 днів терапії нуклеотидами спричинили дострокове припинення застосування НПЗП або зменшення їх дози. Останнє було пов'язано зі швидким зниженням вираженості симптоматики та більш ранньою мобілізацією пацієнтів. Оцінка за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) виявила зменшення болю в спокої та при навантаженні, м'язового напруження й болю при натисканні на остисті відростки хребців. За даними Liebau та співавт., УМФ достовірно зменшував біль у нижній частині спини, на 25% перевищуючи ефект плацебо. Схожі результати зафіксовані також для пацієнтів із люмбагією після хірургічної корекції кили міжхребцевого диска в поперековому відділі. На тлі застосування нуклеотидів загальна клінічна оцінка стану покращувалася у 89% пацієнтів; натомість для групи плацебо цей показник становив лише 40% (Larm G. et al.). Додавання ЦМФ та УТФ до терапії гідроксикобаламіном у пацієнтів вертебро-неврологічного профілю супроводжувалося достовірно меншим больовим синдромом за ВАШ і кращим функціональним станом порівняно з монотерапією вітаміном B₁₂ (Goldberg H. et al., 2017).

Окрім болю в спині, нуклеотиди ефективні при діабетичній нейропатії. У цього контингенту хворих застосування ЦМФ та УТФ упродовж 3 міс зумовлювало достовірне збільшення швидкості сенсорного проведення сідничним нервом (із 37,39 до 40,10 м/с), регрес вегетативних розладів із боку серцево-судинної та травної систем, значне зменшення інтенсивності болю за ВАШ. Жодних побічних явищ або змін у результатах лабораторних аналізів під час лікування чи після нього виявлено не було.

Курс лікування Нуклео ЦМФ Форте доцільно розпочинати з ін'єкційного введення (2 мл внутрішньом'язово 1 р/добу впродовж 10 днів), згодом необхідно перейти на прийом пероральної форми (1 капсула 2 р/добу протягом 14 днів). Може застосовуватися інтенсивніший і триваліший курс, коли після 10-денної ін'єкційної терапії препарат призначається перорально дозою 2 капсули

2 р/добу тривалістю до 20 днів. Для оцінки стану пацієнтів на тлі лікування доцільно застосовувати оцінку вібраційної, тактильної та температурної чутливості. Важливо, що Нуклео ЦМФ Форте не впливає на рівень глікемії та вміст глікованого гемоглобіну, що дає змогу успішно застосовувати його в пацієнтів із цукровим діабетом.

Нуклеотиди також здатні зменшувати нейропатичний біль при алкогольній нейропатії та компресійних невралгіях. Загалом показаннями до застосування Нуклео ЦМФ Форте є лікування невропатій кістково-суглобового (ішіас, радикуліт), метаболічного (алкогольна та діабетична полінейропатія) й інфекційного (оперізувальний лишай) походження, паралічу Белла, невралгій лицьового та трійчастого нервів, міжреберних невралгій, люмбаго. Нуклео ЦМФ Форте не впливає на здатність керувати транспортними засобами чи працювати зі складними механізмами.

Повертаючись до етіологічних чинників ПКП, варто сказати, що ще одним етіопатогенетичним механізмом розвитку схожих патологічних станів є судинні порушення. До таких порушень належать різноманітні крововиливи (в т. ч. на тлі коагулопатій або прийому антикоагулянтів), аневризми клубової чи підчеревної артерії, ішемічні явища. Однією з причин останніх може бути ненавмисне введення вазотоксичних речовин у нижню сідничну артерію при неправильному виконанні ін'єкцій у сідничний м'яз. Васкуліти також здатні спричиняти ПКП, однак частіше зумовлюють множинні мононейропатії. Крім того, можлива маніфестація васкуліту у вигляді ізольованого ураження попереково-крижового сплетення.

Ще однією великою групою ПКП є плексопатії метаболічного генезу. Насамперед до цієї групи належать розлади, спричинені цукровим діабетом (діабетична аміотрофія, підгостра діабетична проксимальна невропатія, діабетична радикулоплексоплексоневропатія). Для діабетичних уражень характерний рапто-вий розвиток асиметричного болю пекучого характеру в ділянках кульшового суглоба, сідниці чи стегна. При зменшенні болю залишається слабкість у проксимальних відділах нижньої кінцівки. Неврологічний огляд зазвичай дає змогу виявити слабкість й атрофію проксимальних м'язів нижніх кінцівок, тоді як сенсорний дефіцит є мінімальним.

Отже, лікування болю в спині у хворих кардіоневрологічного профілю передусім потребує визначення етіопатогенетичних чинників (стиснення/ішемія, запалення, демієлінізація, судинні розлади тощо) та врахування коморбідних станів. Під час лікування основними завданнями лікаря є усунення хронічного болю та профілактика подальшого погіршення стану пацієнта. Препарат патогенетичної дії Нуклео ЦМФ Форте (Ferrer Internacional, Іспанія) містить нуклеотиди, необхідні для ремієлінізації та регенерації нервів, що обґрунтовує доцільність його призначення при нейропатіях різного генезу.

Підготувала **Лариса Стрільчук**



Нуклео ЦМФ Форте

ВІДНОВЛЮЄ ЗВ'ЯЗКИ

Сприяє регенерації нервового волокна

- Відновлює передачу нервового імпульсу
- Зменшує потребу в анальгетиках при захворюваннях хребта і периферичних нервів

Показання. Лікування невропатій кістково-суглобового (ішіас, радикуліт), метаболічного (алкогольна, діабетична полінейропатія), інфекційного походження (оперізувальний лишай) та паралічу Белла. Невралгії лицьового, трійчастого нервів, міжреберних невралгій, люмбаго. Побічні реакції. Не були описані. У осіб з підвищеною чутливістю можливі алергічні реакції, включаючи висипи, свербіж шкіри, гіперемію шкіри. У разі виникнення побічної реакції, зумовленої застосуванням препарату, проконсультуйтеся з лікарем. Протипоказання. Відомі алергічні реакції на окремі компоненти препарату.

* Rankin VJ. Clinical experience of Nucleo CMF Forte use in diabetic polyneuropathy [Article in Ukrainian] Int J Journal Endocrinol. 2008;6(18):23-25

ferrer

Інформація для фахівців у сфері охорони здоров'я, для поширення на спеціалізованих семінарах, конференціях і 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	Адреса для листів
Редакція +380 (44) 521-86-86	03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2.
Відділ маркетингу +380 (44) 521-86-93	E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
Відділ передплати..... +380 (44) 364-40-28	Газету віддруковано в ТОВ «Глянец», м. Київ, вул. Олександра Довженка, 3.
	Підписано до друку 11.09.2020.
	Замовлення № 661418. 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).

НОВИНИ МОЗ



МОЗ подало пропозиції Міністерству фінансів України істотно збільшити витрати на програму медичних гарантій

У пропозиціях Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України щодо Державного бюджету – 2021 зазначено, що для комплексної реалізації медичної реформи програма медичних гарантій має бути профінансована в розмірі не менш ніж 5% ВВП країни. Рівень оплати праці у сфері охорони здоров'я в Україні нині майже на 30% нижчий від середньої заробітної плати в Україні. Оскільки підвищити його одночасно неможливо, МОЗ ініціювало поетапний перегляд зарплат медпрацівників.

«В Україні лікар після інтернатури має отримувати заробітну плату від 20-25 тис. грн. І ми зробили до цього перший крок. На встановлення доплат із вересня 2020 року передбачено 5,9 млрд грн», – повідомив міністр охорони здоров'я Максим Степанов.

На наступний рік пріоритетом МОЗ є встановлення справедливої заробітної плати для медичних працівників і підвищення престижності професії. Серед подальших змін – подання пропозиції до Міністерства фінансів України щодо встановлення доплат водіям машин швидкої допомоги. Тільки коли лікар отримуватиме конкурентну зарплату, можна мати якісну медицину, вважають у МОЗ.

Кошти Світового банку будуть спрямовані на боротьбу з COVID-19

МОЗ працює над реалізацією угоди зі Світовим банком, який виділив 135 млн доларів США в рамках проєкту з покращення системи охорони здоров'я в Україні та для запобігання поширенню COVID-19.

«Ми використовуємо всі ресурси для зміцнення нашої медичної системи. У травні цього року була підписана угода зі Світовим банком про позику на 135 млн доларів. Ці кошти будуть використані на переобладнання та навчання персоналу відділень екстреної медичної допомоги опорних лікарень і придбання медичного обладнання, витратних матеріалів для запобігання поширенню COVID-19», – зазначив М. Степанов.

Зокрема, планується використати 30,3 млн доларів США на реалізацію заходів із протидії пандемії COVID-19. Наразі МОЗ активно співпрацює з агентствами ООН у питаннях закупівлі медичного обладнання, матеріалів і технічної допомоги для лікарень і лабораторних центрів. Уже затверджено специфікації на обладнання та матеріали. Закуповуватимуться та поставлятимуться в лабораторні центри ПЛР-тести з розрахунку на 1,2 млн досліджень, прилади для ПЛР-діагностики й інше лабораторне обладнання на загальну суму 23 млн доларів США.

Концепція розвитку електронної охорони здоров'я буде готова цієї осені

Відбулося перше засідання щодо затвердження концепції та визначення єдиного вектора руху розвитку електронної охорони здоров'я в Україні. «Крок за кроком спільно ми перетворюємо гасла на реальність – зробити таку систему охорони здоров'я, якою міг би пишатися кожен громадянин України. Одним із надважливих напрямів для реалізації цієї мети є ефективний розвиток електронної охорони здоров'я», – вважає заступник міністра охорони здоров'я України з питань цифрового розвитку, цифрових трансформацій і цифровізації Ярослав Кучер. Він підкреслив, що робоча група діятиме в стислі терміни, оскільки вже 5 жовтня має подати в МОЗ проєкт концепції.

Найближчим часом буде опрацьовано проблемні питання та напрями, якими необхідно доповнити концепцію. Після схвалення Кабінетом Міністрів України розпочнеться робота над плануванням заходів для реалізації концепції, тобто здійснюватимуться конкретні кроки поетапного втілення її в життя.

МОЗ та USAID в Україні визначили пріоритети співпраці у сфері реформування системи охорони здоров'я

Міністр охорони здоров'я Максим Степанов провів онлайн-зустріч із представниками місії USAID в Україні. Сторони визначили пріоритетні напрями співпраці в стримуванні поширення та в реагуванні на спалахи COVID-19 в Україні.

«МОЗ зацікавлене в співпраці, щоб підвищити якість і доступність медичних послуг для всіх українців під час впровадження другої хвилі реформи. Хоча відзначити важливість підтримки з боку USAID, адже лише спільними зусиллями ми можемо протистояти хворобі», – наголосив М. Степанов під час зустрічі.

Серед пріоритетів подальшої співпраці МОЗ та USAID – фінансування системи охорони здоров'я, розроблення нового законодавства у сфері обігу лікарських засобів для впорядкування та прозорості фармацевтичного ринку, розвиток eHealth, продовження співпраці в напрямі громадського здоров'я (реагування на спалахи інфекційних хвороб і ширше охоплення українців заходами з імунізації), розроблення стратегічного плану розвитку лікарняної мережі госпітальних округів.

Також на зустрічі було представлено нового директора місії USAID в Україні Джеймса Хоупа та директора Управління охорони здоров'я місії USAID в Україні Бена Зіннера.

МОЗ спростить процедури закупівель систем киснепостачання та вакцин від грипу

Кабінет Міністрів України підтримав ініціативу МОЗ і розширив перелік товарів, робіт і послуг для протидії COVID-19, щодо яких діє спрощена процедура закупівлі та які звільняються від оподаткування податком на додану вартість. Відповідна постанова ухвалена 9 вересня на засіданні уряду. Передбачається внесення змін до постанов уряду № 224 та № 225 щодо спрощеної процедури закупівлі та звільнення від оподаткування податком на додану вартість товарів, робіт і послуг, які використовуються в боротьбі з коронавірусною хворобою. Це питання стосується систем киснепостачання, забезпечення вакцинами проти грипу та проведення вакцинації осіб, які належать до групи ризику захворювання на COVID-19.

За матеріалами пресслужби МОЗ України.

<https://moz.gov.ua>

Клінічна школа з питань артеріальної гіпертензії: коморбідність і супутні стани

8-9 липня в Києві в режимі онлайн відбулася конференція за сприяння Всеукраїнської асоціації кардіологів України, ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України», Громадської організації «Всеукраїнська асоціація дослідників України». У рамках заходу кардіологи, ендокринологи та лікарі суміжних спеціальностей мали можливість ознайомитися з практичними аспектами діагностики й лікування артеріальної гіпертензії (АГ) та коморбідних станів, базуючись на найновітніших рекомендаціях міжнародних спільнот і результатах контрольованих клінічних досліджень. Протягом двох днів спеціалісти обговорювали проблемні питання лікування пацієнтів з АГ і найпоширенішими супутніми патологіями (ішемічна хвороба серця (ІХС), цереброваскулярні захворювання, цукровий діабет, хронічна хвороба нирок тощо), провели цікаві майстер-класи, розглянули безліч практичних клінічних випадків. Темою однієї з доповідей, яку було представлено акушером-гінекологом, доктором медичних наук, професором Юлією Володимирівною Давидовою, стала профілактика гіпертензивних розладів у жінок в активному фертильному віці як запорука успіху у віддаленому періоді життя.

АГ визнано фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) у всьому світі. У молодшому віці підвищений рівень артеріального тиску (АТ) частіше спостерігається в чоловіків, аніж у жінок, але ця тенденція поступово змінюється після 50-річного віку. Підвищена активність симпатичної нервової системи в жінок похилого віку є важливим фактором посилення поширеності гіпертензії після менопаузи. У жінок із гіпертонічною хворобою (ГХ) частіше розвиваються жорсткість артерій, серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду (НФрЕФ), фібриляція передсердь і деменція в старшому віці (порівняно з чоловіками з ГХ). Також у жінок менший діаметр артеріальної системи, тому аневіризми аорти мають тенденцію до розриву при менших розмірах.

АГ упродовж життя жінки може спостерігатися під час вагітності, менопаузи, в дитинстві, підлітковому та старшому віці. У підлітків, батьки яких страждають на АГ, утричі більший ризик виникнення гіпертензії. Серед жінок мігрень спостерігається в 3-4 рази частіше, ніж у чоловіків: у 15% випадків це трапляється в період менструації. Наявність мігрені пов'язана з вищим сімейним ризиком ССЗ, більшою сприйнятливостю до запалення та розвитком передчасної гіпертензії. У сучасній дитячій гінекології діагноз АГ і супутньої мігрені з аурую є прямим протипоказанням до призначення оральних контрацептивів. Основні причини АГ у дітей і підлітків відомі у 85% випадків: фібрійозова дисплазія, коарктація аорти, первинний гіперальдостеронізм, синдром Тернера.

АГ може виникати й у жінок репродуктивного віку. На сьогодні немає доказів того, що жінки, котрі лікують безпліддя, мають вищий ризик розвитку гіпертензії, хоча стимуляція яєчників у безплідних жінок активізує

ренін-ангіотензин-альдостеронову систему. У рамках ініціативи жіночого здоров'я (WHI) встановлено, що звичне невиношування пов'язане з вищим ризиком гіпертензії. Гіпертензивні розлади вагітності, зокрема прееклампсія, визнані важливими факторами ризику в жінок, які зумовлюють подвоєне збільшення ризику виникнення ІХС і вчетверо підвищений ризик виникнення гіпертензії. 40% жінок, які перенесли тяжку прееклампсію, мають установленний діагноз АГ у віці до 40 років. Натомість до 10% жінок мали гіпертензивні розлади відразу після розродження.

У 2018 р. було опубліковано нові рекомендації Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства гіпертензії (ESC/ESH) із діагностики гестаційних гіпертензивних ускладнень, у яких зазначено, що на етапі діагностичного пошуку важливо проводити спостереження деяких клінічних параметрів: співвідношення альбуміну до креатиніну, що становить <30 мг/ммоль, стаціонарний моніторинг стану при концентрації білка в сечі >2 г/л, обов'язкове виконання ультразвукового дослідження наднирників, визначення рівня метанефрину у плазмі крові та сечі, доплерографія маткових артерій після 20-го тижня вагітності, відношення розчинної fms-подібної тирозинкінази-1 до плацентарного фактора росту (sFlt-1/PlGF) <38.

Високий ризик прееклампсії виникає, якщо АГ спостерігалася під час попередньої вагітності чи якщо пацієнтка страждає на хронічну хворобу нирок, автоімунні захворювання, діабет 1 чи 2 типу, ГХ; таким жінкам доцільно призначати ацетилсаліцилову кислоту дозою 100-150 мг із 12-го по 36-й тиждень вагітності.

У 2020 р. у Британському медичному журналі була оприлюднена публікація, котра стосується кардіоваскулярних ризиків у жінок як предикторів передчасних пологів. Так,

гіпертензія та діабет, а також загальний рівень холестерину й ліпопротеїнів низької щільності асоціюються з підвищеним ризиком передчасних пологів, зокрема ранніх. Помірний ризик виникає під час першої вагітності, якщо вік жінки становить понад 40 років, інтервал вагітності >10 років, індекс маси тіла >35 кг/м² під час першого відвідування, є сімейний анамнез прееклампсії, багатоплідна вагітність. Ці факти свідчать про потенційний проатерогенний профіль, який розпочинається до й під час вагітності та продовжується після пологів у жінки, котра належить до групи ризику подальшого прогресування ССЗ. Зважаючи на фактори ризику ССЗ, а також асоціації, виявлені між гіпертензією та діабетом, для загрози передчасних пологів, планується створення шкали ризику передчасних пологів. Окрім того, отримані дані підкріплюють постійну клінічну потребу в інтеграції оцінки акушерських і серцево-судинних ризиків у континуумі охорони здоров'я в жінок (Rohlfing A.B. et al., 2020). Перипартальний період є ідеальним віком можливостей для виявлення гіпертензивних ускладнень чи відповідних втручань у жінок, які належать до групи ризику. Виявлення та профілактика хронічних захворювань під час вагітності та після пологів вважаються дуже впливовими, а раннє розпізнавання факторів ризику ССЗ у жінок може допомогти виявити групу ризику передчасних пологів. Доведено, що лише агресивна модифікація факторів ризику, своєчасні протидії та діагностика є обґрунтованими й можуть запобігти передчасним пологам як у цій, так і в наступних вагітностях.

Скринінг I триместру має базуватися на якісній оцінці факторів ризику, вимірюванні середнього АТ, визначенні плацентарного індексу маткової артерії, PlGF і проведенні профілактики за допомогою ацетилсаліцилової



Ю.В. Давидова

кислоти упродовж 11-14+6 днів до 36-го тижня вагітності. Якщо жінка отримує мало кальцію з їжею (<800 мг/добу), необхідно замінювати його препаратами кальцію (1,5-2 г/добу в перерахунку на елементарний кальцій). Коли виявлені зміни в матковій артерії, рівні PlGF і всі передумови для ускладнень уже сформовані, допомогти можна лише шляхом виявлення ранніх ознак критичного ураження органів-мішеней (гломерулярного апарату – протеїнурія, судин – підвищення АТ, аспаргатамінотрансферази, аланінамінотрансферази, лужної фосфатази, тромбоцитопенія, гемоліз – ураження печінки) (International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2019). Найкращі передумови запобігання розвитку тяжкої прееклампсії створюються ще на прекоцепційному рівні формування плодового яйця. Покращити прогноз розвитку АГ у майбутньому на цьому етапі можливо за допомогою призначення полівітамінів, мікроелементів, зокрема вітаміну D і кальцію. У китайських дослідженнях було показано, що частота прееклампсії при своєчасному проведенні вітамінопрофілактики знижується вдвічі. За відсутності прийому аргініну, фолієвої кислоти для зниження рівня гомоцистеїну створюються всі умови для розвитку прееклампсії; процес є незворотним (рис.).

На етапі менопаузи високий ризик гіпертензії та збільшення АТ спостерігається в пацієнток, які мають у анамнезі вищі концентрації в сироватці ендogenous Е2 (естрадіолу), загального та біодоступного Т (тестостерону), ДГЕА (дегідроепіандростерону) й нижча концентрація С3Г (секс-зв'язувального глобуліну). Асоціація гіпертензії з Е2, Т і ДГЕА переважно пояснювалася ожирінням. Натомість асоціація АГ із С3Г не залежала від ожиріння, резистентності до інсуліну та системного запалення.

Профілактика гіпертензії полягає в зменшенні маси тіла, веденні активного способу життя, модифікації харчування, що в 50% випадків дає змогу знизити серцево-судинні ризики. Прекоцепційна профілактика – створення умов для здорового старту життя майбутньої мами. Для цього лікарям необхідно виділити основні групи ризику розвитку прееклампсії, групу жінок зі звичним невиношуванням вагітності, зі вродженими чи набутими тромбофіліями, з тяжкою соматичною патологією (ССЗ, системний червоний вовчак, феохромоцитома) та контролювати активність конкретної патології. Активна профілактика АГ допоможе ефективно здійснити прегравідарну підготовку та створити умови для соматичного благополуччя матері й дитини.

Стратегія лікування симптоматичної АГ підбирається для кожної жінки індивідуально. Комбінація двох-трьох ліків у помірній дозі часто є ефективнішою з меншою кількістю побічних ефектів, аніж монотерапія високими дозами. У жінок із перименопаузою та ГХ і швидким підвищенням частоти серцевих скорочень під час фізичних навантажень комбінація інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту чи блокатора рецепторів ангіотензину із селективним β-блокатором може бути доречною.

Отже, профілактика АГ у фертильному віці відіграє ключову роль у запобіганні розвитку захворювань, ускладнень або супутніх станів надалі, на прегравідарному етапі життя. Правильна концепція зниження АТ – запорука успішної вагітності та нормальних пологів.

Підготувала Христина Восьняло

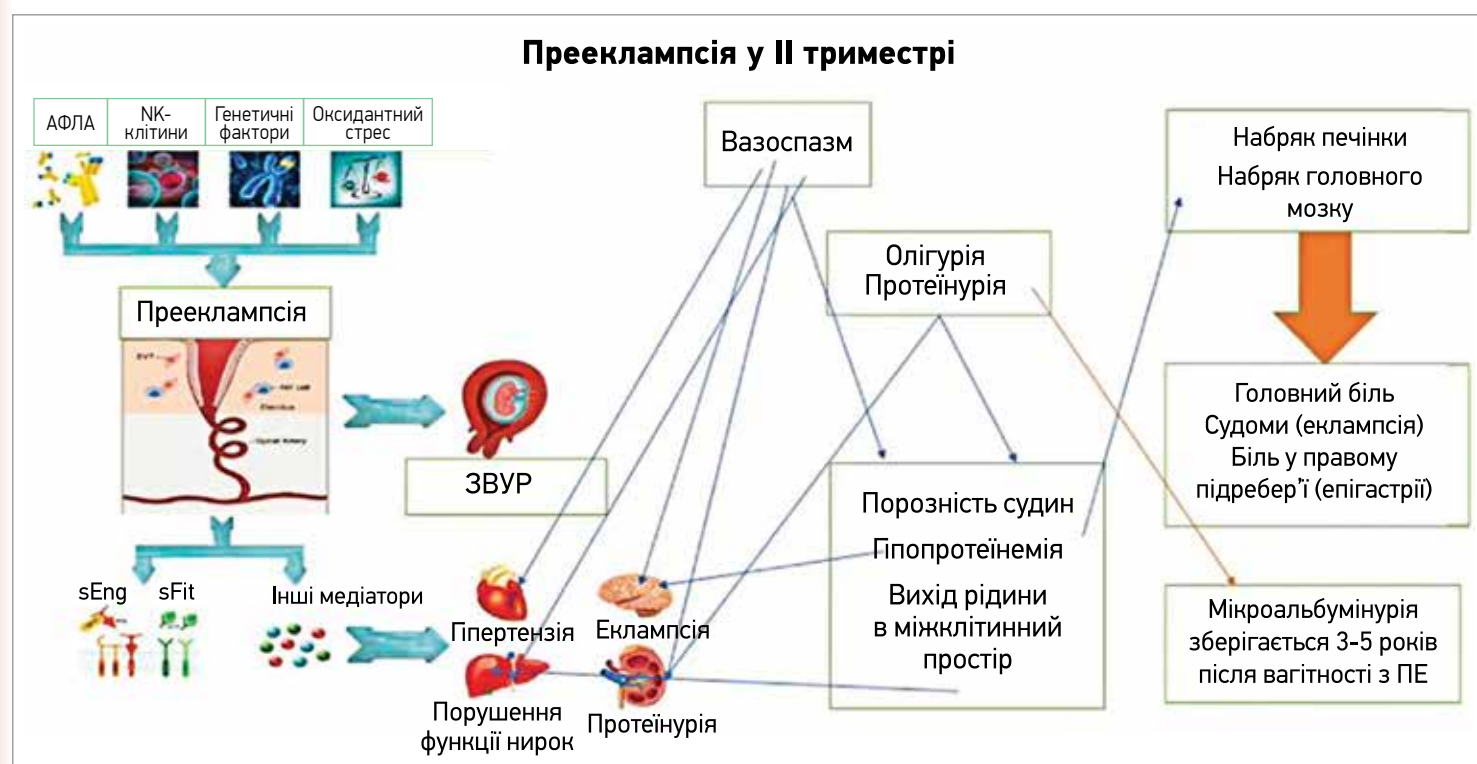


Рис. Патогенез розвитку АГ при прееклампсії II триместру за умови дефіцитних станів у вагітних

Примітка: ЗВУР – затримка внутрішньоутробного розвитку.

Торасемід у лікуванні артеріальної гіпертензії

Торасемід є першим представником нового покоління петльових діуретиків із класу сульфанілпіридинів, який за спектром фармакологічних ефектів принципово відрізняється від петльових діуретиків першого покоління. Оскільки в офіційній інструкції одним із показань до застосування торасеміду в дозі 5 мг є есенціальна гіпертензія, метою публікації стало вивчення питання ефективності та безпеки застосування цього петльового діуретика в лікуванні пацієнтів саме з артеріальною гіпертензією (АГ).

Фармакокінетично-фармакодинамічні переваги

Торасемід добре всмоктується при пероральному прийомі, максимальна концентрація в плазмі досягається протягом 1-2 год. Біодоступність препарату становить 80-90%, що істотно вище, ніж у фуросеміду. Вона не змінюється залежно від стану пацієнта, тоді як у фуросеміду спостерігається дуже велика її варіабельність. Варто зазначити, що біодоступність торасеміду не залежить від прийому їжі, а також у торасеміду триваліший період напіввиведення (3-4 год) порівняно з фуросемідом (1 год). Тривалість антигіпертензивної дії торасеміду становить 24 год, якщо препарат призначається не зранку, а звечора.

На відміну від усіх інших петльових діуретиків торасемід певною мірою діє як блокатор рецепторів ангіотензину II та завдяки цьому знижує активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) [11], що проявляється:

- усуненням спазму периферичних судин;
- зменшенням умісту іонів Ca^{2+} в міоцитах судинної стінки та зниженням чутливості до катехоламінів, що, відповідно, не спричиняє підвищення активності симпатoadреналової системи [12];
- уповільненням фібротичних процесів у міокарді, судинній стінці та нирках [13, 14].

Ця особливість торасеміду пом'якшує низку небажаних ефектів активації РААС, які відіграють ключову роль у прогресуванні АГ.

NB! Антиальдостероновий ефект торасеміду забезпечує досягнення суворішого контролю АТ й уповільнює прогресування уражень органів-мішеней (останні значною мірою опосередковані надлишком альдостерону, що спостерігається в пацієнтів з АГ). Саме на цій властивості препарату ґрунтуються рекомендації Європейського товариства кардіологів (ESC, 2018) використовувати торасемід у комплексній терапії резистентної АГ [16].

Особливості антигіпертензивного ефекту

Раніше недіуретичні дози торасеміду (2,5-5 мг/добу) використовували для лікування АГ як у вигляді монотерапії, так і в поєднанні з іншими антигіпертензивними засобами. Сьогодні, з огляду на останні європейські рекомендації з лікування АГ, монотерапія для більшості пацієнтів втрачає клінічне значення, тому будь-які діуретики здебільшого використовуються в рамках комбінованої терапії.

При застосуванні в дозах 2,5-5 мг/добу торасемід знижує діастолічний артеріальний тиск (АТ) <90 мм рт. ст. у 70-80% пацієнтів. Антигіпертензивна ефективність торасеміду схожа на таку тіазидів і споріднених сполук. Отже, низька доза торасеміду є альтернативою тіазидам і тіазидоподібним діуретикам як антигіпертензивна терапія. У разі призначення торасеміду в дозі 2,5-10,0 мг/добу об'єм виділеної рідини, а також екскреція натрію та хлоридів зростають лінійно, залежно від дози. Однак унікальність дії торасеміду полягає в тому, що при збільшенні його дози екскреція калію практично не змінюється [1]. У дозі 10 мг/добу торасемід зумовлює таку саму екскрецію натрію, як фуросемід у дозі 40 мг/добу, при цьому значно меншою мірою впливаючи на втрату калію [2]. Проте для зниження АТ доза 10 мг/добу не використовується, оскільки вона не дає приросту зниження АТ порівняно з дозою 5 мг/добу, але при цьому має місце чітке збільшення діурезу. Важливо зазначити, що торасемід у субдіуретичних дозах не має пікового діуретичного ефекту, тому для нього не є характерним розвиток так званого синдрому рикшету (постдіуретична компенсаторна затримка натрію після посиленого виведення діуретика), котра є типовою при використанні фуросеміду.

У разі прийому 2,5-5 мг торасеміду АТ знижується поступово, без клінічно значущого збільшення діурезу. Це досягається за рахунок трьох основних антигіпертензивних механізмів: вазодилатації, зокрема внаслідок блокади кальцієвих каналів, зниження об'єму циркулюючої крові та збільшення екскреції натрію. Максимальний антигіпертензивний ефект досягається через 12 тиж прийому препарату та зберігається тривалий час; кількість пацієнтів, які відповіли на терапію, серед осіб з АГ 1-2 ступеня становить 60-90% [3].

Клінічні дослідження

Антигіпертензивний ефект торасеміду був підтверджений у декількох плацебо-контрольованих дослідженнях і дослідженнях з активним контролем.

Згідно з даними 12-тижневого подвійного сліпого дослідження, в 147 хворих на АГ за антигіпертензивною дією торасеміду у дозі 2,5-5 мг/добу достовірно перевершував плацебо [3]. Діастолічний АТ нормалізувався в 46-50% хворих, які отримували торасемід, й у 28% учасників групи плацебо.

У багатоцентровому відкритому дослідженні за участю 5102 пацієнтів з АГ порівнювали вплив торасеміду у вигляді монотерапії та в комбінаціях з іншими антигіпертензивними препаратами на пульсовий АТ – незалежний фактор ризику смерті при серцево-судинних захворюваннях [9]. Після 6 міс на тлі прийому торасеміду в обох групах (як у разі монотерапії, так і при використанні комбінації) пульсовий АТ достовірно знижувався [10].

Важливим із клінічного погляду є рандомізоване подвійне сліпе багатоцентрове дослідження [6], в якому порівнювали антигіпертензивну ефективність торасеміду (2,5 мг/добу) й індапаміду (2,5 мг/добу) у хворих на АГ із діастолічним АТ 100-110 мм рт. ст. За недостатнього зниження АТ через 4 тиж допускалося подвоєння дози порівнюваних препаратів. До кінця дослідження в більшості пацієнтів в обох групах відзначено нормалізацію АТ. Серйозних побічних ефектів ані у хворих, які отримували торасемід, ані в пацієнтів, які застосовували індапамід, не відзначено, але в групі індапаміду рівень калію в крові виявився на 0,4 ммоль/л нижчим порівняно з групою торасеміду. Слід зауважити, що при збільшенні дози індапаміду до 5 мг/добу реєструвалося статистично достовірне підвищення в крові рівнів сечової кислоти та глюкози, тобто на відміну від торасеміду індапамід при збільшенні дози втрачає свою метаболічну нейтральність.

В інших дослідженнях торасемід у дозі 2,5-5 мг/добу порівнювали з гідрохлортіазидом і хлорталідоном у дозі 25 мг/добу. Дослідники виявили однакову антигіпертензивну активність вищезазначених препаратів [7].

Застосування торасеміду дає змогу знизити частоту таких ускладнень довготривалого прийому діуретиків, як гіпокаліємія та метаболічні порушення. Так, вплив торасеміду на рівень електролітів порівнювався з комбінацією гідрохлортіазиду з калійзберігальним діуретиком тріамтереном [8]. Протягом 48 тиж терапії торасемідом у дозі 2,5 мг/добу не спостерігалось змін середніх показників рівня калію в плазмі. У цьому самому дослідженні було вивчено вплив різних доз торасеміду на вуглеводний і ліпідний обмін у разі тривалого застосування; достовірних змін рівня глюкози, холестерину ліпопротеїнів низької та високої щільності при використанні ані 5 мг, ані 10 мг торасеміду не виявлено. Протягом 48 тиж лікування торасемідом у дозі 2,5 мг/добу не спостерігалось змін середніх показників рівня калію в плазмі.

Як призначати торасемід при АГ?

Терапію слід розпочати з призначення 2,5 мг торасеміду (½ таблетки препарату Трифас Cor) на добу. Якщо через 12 тиж нормалізація АТ при щоденному застосуванні ½ таблетки препарату не відбувається, то добова доза може бути підвищена до 5 мг (1 таблетка препарату Трифас Cor). За початкових високих показників АТ, а також у разі обмеженої функції нирок можна розраховувати на додаткове зниження АТ шляхом підвищення дози [15].

Варто звернути увагу, що ефективність торасеміду значно вища за умови призначення препарату перед сном (зниження на 11,2 та 8,0 мм рт. ст. середньодобового систолічного та діастолічного АТ відповідно) порівняно з прийомом препарату зранку (зниження на 6,2 та 3,7 мм рт. ст. систолічного та діастолічного АТ відповідно) [4]. Крім того, при вечірньому призначенні препарату контроль рівня АТ досягається в 64% пацієнтів проти 24% у разі ранкового прийому ($p < 0,001$) [4]. Тому сьогодні вважається, що торасемід у терапії АГ краще призначати ввечері, оскільки вечірній прийом препарату дає змогу краще контролювати рівень АТ, ніж ранковий, який більшою мірою регулює виведення натрію [5].

NB! З огляду на те що для лікування резистентної АГ потрібне одночасне призначення декількох антигіпертензивних препаратів, торасемід можна успішно комбінувати з інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту, блокаторами рецепторів ангіотензину, антагоністами кальцію, β -блокаторами й навіть із тіазидними діуретиками.

Висновки

- Торасемід (Трифас) у дозах 2,5-5 мг 1 раз на добу є ефективним засобом для щоденного лікування АГ; для зниження АТ препарат краще призначати ввечері.
- Механізм гіпотензивної дії торасеміду відрізняється від такого інших петльових діуретиків і більшості тіазидних і тіазидоподібних сечогінних засобів.
- Однією з важливих переваг торасеміду в терапії АГ є відсутність негативного впливу на рівень сечової кислоти.
- Торасемід у дозі 2,5 мг не має негативного впливу на показники ліпідного та вуглеводного обміну.
- Торасемід може широко використовуватися в комбінованій терапії АГ.

Література

1. Barr W.H. et al. Torasemide dose-proportionality of pharmacokinetics and pharmacodynamics // Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology. New York: Gustav-Fischer-Verlag Stuttgart, 1990. Vol. 8. № 1. P. 29-37.
2. Bolke T., Achhammer I. Torasemide: review of its pharmacology and therapeutic use // Drugs of Today. 1994. Vol. 30. Issue 8. P. 1-28.
3. Achhammer I., Metz P. Low dose loop diuretics in essential hypertension. Experience with torasemide // Drugs. 1991. Vol. 41. Suppl. 3. P. 80-91.
4. Hermida R.C. et al. Comparison of the effects on ambulatory blood pressure of awakening versus bedtime administration of torasemide in essential hypertension. Chronobiol. Int. 2008; 25 (6): 950-70.
5. Calvo C. et al. Cronoterapia con torasemida en pacientes hipertensos: aumento de la duración y la eficacia terapéuticas con su administración a la hora de acostarse. Med. Clin. (Barc). 2006; 127 (19): 721-729.
6. Spannbrucker N. et al. Comparative study on the hypertensive efficacy of torasemide and indapamide in patients with essential hypertension // Arzneimittelforschung. 1988. Vol. 38. № 1A. P. 190-193.
7. Baumgart P. Torasemide in comparison with thiazides in the treatment of hypertension // Cardiovasc. Drugs Ther. 1993. Vol. 7. Suppl. 1. P. 63-68.
8. Achhammer I., Eberhard R (1990) Comparison of serum potassium levels during long-term treatment of hypertensive patients with 2.5 mg torasemide/day or 50 mg triamterene/25 mg hydrochlorothiazide/day. In: Krück F, Mutschler E, Knauf H (eds) Torasemide: Clinical pharmacology and therapeutic applications. Fischer, Stuttgart New York (Progress in pharmacology and clinical pharmacology, vol 8/11, pp 211-220).
9. Temelkova-Kurktschiev T.S. et al. Pulse pressure is a strong predictor of cardio-vascular risk: data of the risk factors in impaired glucose tolerance for atherosclerosis and diabetes and the Sofia Metabolic Syndrome studies // Folia Med. (Plovdiv). 2009. V. 51. No 1. P. 34-41.
10. Coca A.; the PULPRES. Effect of torasemide in monotherapy or associated to other antihypertensive drugs on pulse pressure in essential hypertension // Am. J. Hypertens. 2002. V. 15. No 53. P. 113A-114A.
11. Fortuno A.S. et al. Torasemide inhibits angiotensin II-induced vasoconstriction and intracellular calcium increase in the aorta of spontaneously hypertensive rats. Hypertension. 1999; 34 (1): 138.
12. Spieker C. et al. Assessment of intracellular sodium and calcium in essential hypertension during diuretic treatment. Arzneimittelforschung. 1988; 38 (1A): 188-90.
13. López B. et al. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turn over in chronic heart failure. J. Am. Coll. Cardiol. 2004; 43 (11): 2028-35.
14. López B. et al. Identification of a potential cardiac antifibrotic mechanism of torasemide in patients with chronic heart failure. J. Am. Coll. Cardiol. 2007; 50 (9): 859-67.
15. Трифас® Cor. Інструкція до застосування лікарського засобу. Рп. № UA/2540/01/02 від 06.02.2020.
16. Williams B. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur. Heart J. 2018 Sep 1; 39 (33): 3021-3104.

Підготував Павло Антоненко

Клопідогрель у 2020 році: переоцінка ролі в клінічній практиці

Антитромбоцитарна (антиагрегантна) терапія стала невід'ємним компонентом лікування та вторинної профілактики багатьох серцево-судинних захворювань (ССЗ), включаючи гострий коронарний синдром (ГКС), ішемічний інсульт, транзиторну ішемічну атаку (ТІА) та захворювання периферичних артерій (ЗПА) [1-7]. У пацієнтів із ССЗ активація тромбоцитів спричиняється ушкодженням або дисфункцією судинного ендотелію. Патологічна агрегація кров'яних пластинок, своєю чергою, дає початок формуванню тромбів, що становлять небезпеку як джерело ішемічних подій [8].

Першим препаратом, який став використовуватись як антитромбоцитарний засіб, є ацетилсаліцилова кислота (АСК); механізм її дії – конкурентне інгібування циклооксигенази, внаслідок чого зменшується синтез тромбоксану А₂ та пригнічується агрегація тромбоцитів. Додавання до АСК інгібітора P2Y₁₂ забезпечує ще більше пригнічення тромбоутворення через незалежний механізм. Двокомпонентна антитромбоцитарна терапія (ДАТТ) на довгі роки стала основою первинної та вторинної профілактики ішемічних ускладнень у пацієнтів із ССЗ, зокрема при ГКС й ішемічних інсультах [5, 9, 10]. Інгібітор P2Y₁₂ клопідогрель у комбінації з АСК на сьогодні є найвивченішою ДАТТ, що увійшла в клінічні стандарти та протоколи.

Клопідогрель – тієнопіридиновий інгібітор P2Y₁₂ II покоління, вперше виведений на ринок США в 1998 році. За фармакокінетичним профілем це неактивні проліки; після всмоктування в шлунково-кишковому тракті молекула потребує метаболізації в печінці за участю ферментів цитохрому P450 (переважно 2C19) для перетворення на активний метаболіт. Саме тому ефект клопідогрелю може зменшуватися при супутньому прийомі ліків, які пригнічують печінкові ферменти [11, 12]. Варіативність відповіді на клопідогрель спостерігалася у зв'язку з численними факторами, як-от вік, взаємодія з іншими ліками, супутні стани (наприклад, цукровий діабет або ниркова недостатність), а також генетичний поліморфізм [13].

Прасугрель і тикагрелор – інгібітори P2Y₁₂ III покоління, котрі розроблялися, щоби компенсувати затримку початку дії та варіативність антиагрегантного ефекту клопідогрелю. Як показали рандомізовані контрольовані дослідження (РКД), у пацієнтів із ГКС ці нові препарати мали певну перевагу в профілактиці повторних ішемічних подій порівняно з клопідогрелем, але ціною було збільшення частоти нефатальних кровотеч [14-17].

Останніми роками з'явилися нові цікаві факти щодо застосування інгібіторів P2Y₁₂. По-перше, клопідогрель слугував препаратом порівняння в РКД тикагрелору та прасугрелю [14-17]; і хоча більшість пацієнтів із ГКС отримували тикагрелор або прасугрель, клопідогрель залишається в широкому вжитку [18]. По-друге, нове покоління інгібіторів P2Y₁₂ асоціюється з підвищеними затратами на лікування й ризиком кровотеч [16, 17, 19-21], а також інших побічних ефектів (зокрема, диспное в тикагрелору) [22]. Унаслідок цього набула поширення адаптивна тактика деескалації антиагрегантної терапії, тобто переключення з потужніших інгібіторів P2Y₁₂ на безпечніший клопідогрель [23]. І нарешті, дослідження, що були проведені в умовах реальної практики, не підтвердили переваг нових інгібіторів P2Y₁₂ над клопідогрелем із позицій ефективності та безпеки. У цьому огляді пропонуємо докладно ознайомитися з доказовою базою антиагрегантної терапії в пацієнтів із ССЗ і переосмислити роль клопідогрелю у вторинній профілактиці ГКС, інсультів, у лікуванні пацієнтів із ЗПА.

Клопідогрель при ГКС: коли потрібна деескалація терапії?

Чинні американські та європейські настанови регламентують застосування ДАТТ у лікуванні пацієнтів із ГКС [5, 25]; зокрема, в європейських рекомендаціях 2018 року з ревазуляризації міокарда рекомендується застосовувати прасугрель і тикагрелор замість клопідогрелю [23]. Прасугрель

і тикагрелор ефективні при проведенні інтервенційних процедур у разі гострої фази інфаркту міокарда (ІМ) через здатність створювати високі концентрації в крові [23]. Останніми роками завдяки впровадженню новітніх стентів із лікарським покриттям і потужніших інгібіторів P2Y₁₂ вдалося знизити частоту тромботичних ускладнень, але зросла загроза кровотеч щодо геморагічних ускладнень, які погіршують статистичку лікування, в т. ч. за рахунок збільшення смертності [26]. Як наслідок, зниження ризику кровотеч стало чи не найголовнішим завданням за умови призначення ДАТТ; у всіх настановах рекомендовано зважувати переваги та ризики препаратів, щоби знайти баланс між ішемічними й геморагічними ризиками [23]. Для цього була запропонована деескалація ДАТТ – адаптивна стратегія, що полягає в переключенні з потужних інгібіторів P2Y₁₂ на клопідогрель у пацієнтів після черезшкірних коронарних втручань (ЧКВ), коли ризик тромбозу зменшується, а ризик кровотеч залишається, а також у тих пацієнтів, яким не підходить довготривала терапія потужними та дорожчими інгібіторами P2Y₁₂ (наприклад, коли присутній вихідний високий ризик кровотечі чи препарат не є доступним за ціною). Отже, крім зниження ризику кровотеч, деескалація дає змогу економити кошти та запобігати іншим побічним ефектам потужних P2Y₁₂. Звісно, деескалація ДАТТ одразу стала предметом клінічних досліджень [27, 28].

У дослідженні TOPIC за участю 646 пацієнтів із ГКС порівнювали дві стратегії: переключення на клопідогрель через 1 міс після ГКС і продовження терапії прасугрелем або тикагрелором [27]. За результатами року спостереження комбінована кінцева точка (серцево-судинна смерть, інсульт, позапланова госпіталізація для проведення ревазуляризації, кровотеча категорії ≥ 2 за критеріями академічного консорціуму дослідження кровотеч – Bleeding Academic Research Consortium, BARC) виникала частіше в пацієнтів, які продовжували прийом прасугрелю чи тикагрелору, ніж у тих, хто перейшов на клопідогрель (зі статистично значущою різницею) [27]. При цьому за частотою настання ішемічних подій протягом року спостереження групи не відрізнялися. У сукупності результати TOPIC означають перевагу стратегії переключення на ДАТТ із клопідогрелем.

У дослідженні TROPICAL-ACS стратегія деескалації ДАТТ з урахуванням тесту на функцію тромбоцитів (раннє переключення з прасугрелю на клопідогрель) не поступалася стратегії продовження прийому прасугрелю протягом року за ефективністю профілактики серцево-судинної смерті, ІМ або інсультів після проведення ЧКВ пацієнтам із ГКС [28].

З огляду на докази, отримані в цих дослідженнях, європейські експерти включили стратегію деескалації ДАТТ до настанови 2018 року з ревазуляризації міокарда. Деескалація ДАТТ з урахуванням тесту на функцію тромбоцитів рекомендується як альтернатива для пацієнтів із ГКС, яким не підходить потужніша антиагрегантна терапія протягом 12 міс [23].

Деескалація ДАТТ може бути особливо обґрунтованою для пацієнтів високого ризику. В італійському дослідженні за участю 559 пацієнтів із ГКС на тлі цукрового діабету ДАТТ призначили перед випискою 88% осіб, із них 39% отримували клопідогрель, 38% – тикагрелор і 23% – прасугрель [46]. Автори відзначили парадокс – менш ефективний

препарат застосовувався частіше для лікування тяжких пацієнтів у цій популяції високого ризику. Пояснення може бути простим: ознаки високого ішемічного ризику водночас можуть бути ознаками ризику кровотечі, що спонукає лікарів обережніше ставитися до вибору антиагрегантної терапії та переходити до стратегії ранньої деескалації, призначаючи клопідогрель перед випискою як варіант збалансованого контролю ризиків тромбозів і кровотеч.

Особливе занепокоєння щодо кровотеч викликають пацієнти похилого віку, котрих багато серед хворих на ГКС. Але в дослідженнях нових інгібіторів P2Y₁₂ (PLATO та TRITON) таких пацієнтів було мало [16, 17]. У нещодавно опублікованому дослідженні POPular AGE у пацієнтів ≥ 70 років із ГКС без підйому сегмента ST через 12 міс після події прихильність до лікування клопідогрелем становила 76 проти 51% у разі прийому тикагрелору [47]. Серед найчастіших причин відмови від тикагрелору були кровотечі, початок пероральної антикоагулянтної терапії та задишка. Відносний ризик (ВР) великих і малих кровотеч був значущо меншим на 26% у групі клопідогрелю.

Ще одне дослідження – Elderly ACS2, в якому пацієнтам віком >74 роки виконували ЧКВ при ГКС, було передчасно завершено після того, як проміжний аналіз не виявив значущої різниці між прасугрелем у зниженій дозі та клопідогрелем у стандартній дозі щодо частоти первинної кінцевої точки (смерть, ІМ, інсульт, повторна госпіталізація через серцево-судинні причини чи кровотечу) [48]. Частота кровотеч категорії >2 за критеріями BARC також була зіставною між групами прасугрелю та клопідогрелю: 4,1 проти 2,7% (ВР 1,52; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,85-3,16; $p=0,18$). Хоча дані Elderly ACS2 є неповними через дострокове припинення дослідження, вони демонструють відсутність різниці в ефективності та безпеці між прасугрелем і клопідогрелем у літніх пацієнтів після ГКС.

Клопідогрель при ГКС: дослідження в реальній практиці

Хоча РКД вважаються золотим стандартом клінічних досліджень, склад учасників часто відрізняється від того потоку пацієнтів, з яким доводиться мати справу лікарям у реальній практиці, тому результати РКД не завжди можна поширювати на всю популяцію. Щоби заповнити цей пробіл, проводяться постреєстраційні (фаза IV) дослідження в умовах реальної практики.

Дослідницька група PIRAEUS узагальнила дані з 10 європейських реєстрів ГКС, щоби зробити всеосяжний підсумок ефективності та безпеки інгібіторів P2Y₁₂ у пацієнтів із ST і не ST ГКС [49-51]. За характеристиками пацієнтів і основними наслідками ДАТТ результати не відрізнялися від тих, які були раніше отримані в РКД. Проте були знайдені важливі відмінності в частоті використання та виборі між клопідогрелем, прасугрелем і тикагрелором. За всіма реєстрами значна частина хворих отримувала клопідогрель, тоді як прасугрель і тикагрелор застосовувалися значно рідше. Крім того, лікарі схилилися до вибору клопідогрелю в пацієнтів старшого віку та в тяжчому стані [51].

До реєстру PROMETHEUS включали дані пацієнтів із ГКС, яким виконували ЧКВ на базі 8 клінік у США, для вивчення частоти та наслідків призначень прасугрелю [52]. Застосування прасугрелю асоціювалося зі значущим зниженням частоти великих серцево-судинних подій (ВР 0,58; 95% ДІ 0,50-0,67; $p<0,001$) і кровотеч (ВР 0,65; 95% ДІ 0,51-0,83; $p<0,001$) на 90-й день лікування (порівняно з клопідогрелем). Проте зазначені відмінності втратили статистичну значущість після введення поправок на характеристики пацієнтів. Лікарі обирали прасугрель для хворих, молодших за віком і менш обтяжених супутніми захворюваннями [52].

За даними реєстру GRAPE вивчали довгострокову ефективність і безпеку клопідогрелю, прасугрелю та тикагрелору в реальній популяції пацієнтів

із ГКС, яким виконували ЧКВ [53]. Через рік спостереження частота великих серцево-судинних подій була нижчою в групі прасугрелю порівняно з клопідогрелем (4,4 проти 10,1%; ВР 0,53; 95% ДІ 0,30-0,91), але була зіставною між групами тикагрелору та клопідогрелю (6,8 проти 10,1%; ВР 0,78; 95% ДІ 0,54-1,12). Порівняно з клопідогрелем ризик будь-якого типу кровотеч за класифікацією BARC був вищим на терапії прасугрелем (ВР 1,61; 95% ДІ 1,33-1,95) і тикагрелором (ВР 1,81; 95% ДІ 1,55-2,10). Порівняння з поправками не виявило будь-яких відмінностей у клінічних наслідках між прасугрелем і тикагрелором. У висновках зазначено, що прасугрель мав виразніші антиішемічні переваги порівняно з клопідогрелем, хоча прасугрель і тикагрелор асоціювалися з підвищеним ризиком геморагічних ускладнень [53]. При інтерпретації результатів цього дослідження слід урахувати відмінності в характеристиках пацієнтів. Фактори ризику ішемічних подій і кровотеч були поширеніші серед пацієнтів групи клопідогрелю порівняно з групами прасугрелю та тикагрелору (пацієнти були старшими, серед них налічувалося більше жінок, частіше спостерігалися гіпертензія в анамнезі, перенесені інсульти, ниркова дисфункція) [53].

У чинних настановах рекомендовано тикагрелор замість клопідогрелю пацієнтам із ГКС з огляду на результати дослідження PLATO [17], де тикагрелор зумовлював значуще зменшення ризику великих серцево-судинних подій на 16% за 12 міс порівняно з клопідогрелем (ВР 0,84; 95% ДІ 0,77-0,92; $p < 0,001$), але ціною збільшеної частоти великих кровотеч, не пов'язаних із шунтуванням коронарних артерій (4,5 проти 3,8%; $p = 0,03$) [17]. Слід зазначити, що в дослідженні PLATO під час ЧКВ установлювали переважно прості металеві стенти, рідше – стенти з лікарським покриттям I покоління [17]. Після широкого впровадження новітніх полімерних стентів із лікарським покриттям, які рідше спричиняють ретромбоз, клінічні результати суттєво покращилися [59-61]. Наразі в клінічній практиці при ГКС використовуються переважно стенти нових генерацій із лікарським покриттям, які в РКД продемонстрували хороші результати в поєднанні з ДАТТ на основі клопідогрелю [62, 63].

У дослідженні CHANGE DAPT в умовах реальної практики порівнювали ефективність і безпеку ДАТТ із тикагрелором або клопідогрелем після ЧКВ із використанням нового покоління стентів [24]. За результатами мультиваріантного аналізу, що враховував усі передумови вибору препаратів, тикагрелор (порівняно з клопідогрелем) асоціювався з підвищеним ризиком настання комбінованої кінцевої точки (смерть від будь-яких причин, будь-який ІМ, інсульт або велика кровотеча; ВР 1,75; 95% ДІ 1,20-2,55; $p = 0,003$), а також великих кровотеч як окремої кінцевої точки (ВР 2,75; 95% ДІ 1,34-5,61; $p = 0,01$) [24]. Ці результати узгоджуються з даними дослідження TOPIC, в якому переключення з прасугрелю на клопідогрель через 1 міс після ЧКВ не спричиняло зростання ризику ішемічних подій, але зумовлювало зменшення кількості кровотеч [27]. Отже, дослідження, що проводилися в умовах реальної практики, не підтвердили переваг нових інгібіторів P2Y₁₂ над клопідогрелем у пацієнтів після ЧКВ.

Клопідогрель після ТІА чи гострого інсульту

Після малих інсультів і ТІА зазвичай настає швидке та повне відновлення неврологічних функцій [67, 68]. Проте зникнення симптомів ішемії мозку не дає приводу радити, а свідчить про нестабільність стану пацієнта. Хоча мікроінсульт або ТІА не залишили стійкого неврологічного дефіциту, вони можуть бути передвісниками мозкової катастрофи чи інших судинних подій із тяжкими наслідками [70, 71]. Саме тому ранній початок антиагрегантної терапії рекомендований пацієнтам, які перенесли некардіоемболічний інсульт або ТІА, для профілактики повторних цереброваскулярних подій. Із цією метою найчастіше використовується АСК, оскільки вона має докази зниження частоти інсультів. РКД продемонстрували, що ДАТТ також може бути ефективною в цій категорії пацієнтів [76-79].

У дослідженні CHANCE за участю 5170 китайських пацієнтів, які перенесли ішемічний інсульт або ТІА, клопідогрель у поєднанні з АСК упродовж 21 дня з переходом на монотерапію клопідогрелем у наступні

69 днів знижував ризик повторних ішемічних і геморагічних інсультів на 32% порівняно із застосуванням лише АСК (8,2 проти 11,7%; ВР 0,68; 95% ДІ 0,57-0,81; $p < 0,001$) [81]. Під час ДАТТ і монотерапії АСК не відрізнялися частота кровотеч (по 0,3% у кожній групі; $p = 0,73$) та геморагічних інсультів (по 0,3% у кожній групі; $p = 0,98$) [81]. Цікаво, що в групі ДАТТ ризик інсульту залишався суттєво нижчим після року спостереження (ВР 0,78; 95% ДІ 0,65-0,93; $p = 0,006$). Ці результати вказують на перевагу ДАТТ із клопідогрелем порівняно з АСК за початку терапії в перші 24 год після інсульту чи ТІА з метою профілактики наступних цереброваскулярних подій.

Узагальнювати результати дослідження CHANCE складно через те, що воно проводилося лише в Китаї, в популяції з вищою частотою атеросклерозу великих внутрішньочерепних артерій, аніж в інших країнах. Окрім того, до участі не залучали пацієнтів із великовогнищевими ішемічними інсультами через підвищений ризик геморагічної трансформації.

Таких обмежень не мало дослідження POINT, у якому порівнювали ефективність і безпеку ДАТТ із клопідогрелем і монотерапії АСК у 4881 пацієнта з некитайської популяції [84]. Через 12 год після появи симптомів інсульту чи ТІА хворих рандомізували для прийому клопідогрелю (навантажувальна доза 600 мг, потім по 75 мг/добу) з АСК (50-325 мг/добу) чи лише АСК упродовж 90 днів. ДАТТ із клопідогрелем асоціювалася з істотно нижчим ризиком великих ішемічних подій (ішемічного інсульту, ІМ або ішемічної судинної смерті) порівняно з монотерапією АСК (5,0 проти 6,5%; ВР 0,75; 95% ДІ 0,59-0,95; $p = 0,02$), але з більшим ризиком великих кровотеч упродовж 90 днів (0,9 проти 0,4%; ВР 2,32; 95% ДІ 1,10-4,87; $p = 0,02$) [84]. Підвищений ризик кровотеч, імовірно, зумовлений довшою тривалістю двокомпонентної терапії та високою початковою дозою клопідогрелю (600 мг).

Ці результати в сукупності з результатами дослідження CHANCE вказують на те, що оптимальна тривалість ДАТТ (клопідогрель + АСК) після інсульту становить 21-28 днів. Окрім того, як показало дослідження CHANCE, при продовженні терапії після I фази ДАТТ (22-90 днів) монотерапія клопідогрелем має вищу ефективність, аніж монотерапія АСК, порівняно з результатами, що були отримані впродовж I фази, й без підвищення ризику кровотеч [81].

Стосовно ролі нових інгібіторів P2Y₁₂ у профілактиці цереброваскулярних подій дослідження SOCRATES не виявило переваг тикагрелору над АСК у зниженні ризику повторного інсульту, ІМ або смерті в перші 90 днів після перенесеного гострого ішемічного інсульту чи ТІА [87].

У настанові Американської асоціації серця (АНА) й Американської асоціації інсульту (ASA) 2018 року рекомендовано призначати ДАТТ (АСК + клопідогрель) на 21-й день пацієнтам, які перенесли малий інсульт [10]. Канадська настанова з профілактики інсультів 2018 року рекомендує ДАТТ терміном 21-30 днів із наступним переходом на монотерапію АСК або клопідогрелем у лікуванні пацієнтів із дуже високим ризиком після перенесеної ТІА чи малого інсульту некардіоемболічної етіології [90]. Того самого року Італійська інсультна організація (ISO) спільно з Робочою групою з профілактики інсультів і поширення знань про інсульт (SPREAD) рекомендувала ДАТТ з АСК і клопідогрелем терміном на 30 днів після перенесеного малого інсульту чи ТІА [91].

Клопідогрель при ЗПА

Під терміном ЗПА об'єднані всі атеросклеротичні ураження в артеріях, окрім коронарних й аорти [92]. На додачу до симптомів, які відповідають ураженому судинному басейну (наприклад, переміжна кульгавість при атеросклерозі артерій нижніх кінцівок), пацієнти із ЗПА зазвичай мають багато-судинні ураження, включаючи ішемічну хворобу серця та патологію мозкових артерій, які ускладнюють прогноз і погіршують якість життя [97]. Пацієнти із симптомним або асимптомним ЗПА мають підвищений ризик інсульту, ІМ, серцево-судинної смерті та смерті від будь-яких причин (навіть після порівняння за іншими факторами ризику) [92, 95]. Оскільки серцево-судинні фактори ризику асоціюються з розвитком атеросклерозу й атеротромбозу внаслідок активації тромбоцитів [98, 99], антиагрегантна терапія на додачу до модифікації способу життя стала невід'ємним компонентом лікування,

спрямованого на профілактику загрозливих для життя ускладнень у пацієнтів із ЗПА [92].

У настанові Європейського товариства кардіологів (ESC) і Європейського товариства судинних хірургів (ESVS) тривала антиагрегантна терапія рекомендована пацієнтам із симптомним ЗПА та всім хворим, які перенесли реваскуляризацію [92]. В обох випадках клопідогрель має перевагу над АСК [92]. Натомість антиагрегантна терапія не рекомендована для рутинного призначення пацієнтам з ізолюваним асимптомним ЗПА через відсутність доказів ефективності.

Ці рекомендації базуються (принаймні частково) на результатах дослідження CAPRIE [100]. У популяції 19 185 пацієнтів з анамнезом ІМ, ішемічного інсульту чи симптомного ЗПА ВР первинної кінцевої точки (великі серцево-судинні події) значущо зменшувався внаслідок терапії клопідогрелем порівняно з АСК (5,3 проти 5,8%; відносне зниження ризику на 8,7%; 95% ДІ 0,30-16,5; $p = 0,043$) [100]. У підгрупі хворих із симптомним ЗПА ($n = 6452$) клопідогрель знижував ризик великих серцево-судинних подій на 22% порівняно з АСК (ВР 0,78; 95% ДІ 0,65-0,93), що супроводжувалося значущим зниженням серцево-судинної смертності (ВР 0,76; 95% ДІ 0,64-0,91), при цьому за частотою великих кровотеч групи не відрізнялися [100].

Для порівняння тикагрелору з клопідогрелем у лікуванні симптомного ЗПА було проведено дослідження EUCLID за участю 13 885 пацієнтів [104]. За частотою настання великих серцево-судинних подій не було значущих відмінностей між групами тикагрелору та клопідогрелю (10,8 проти 10,6%; ВР 1,02; 95% ДІ 0,92-1,13; $p = 0,65$). Первинна кінцева точка безпеки (великі кровотечі) реєструвалася з однаковою частотою – 1,6% в обох групах. Частота гострої ішемії кінцівок і реваскуляризацій була зіставною між групами, тоді як ВР ішемічного інсульту був значущо меншим у групі тикагрелору (1,9 проти 2,4%; ВР 0,78; 95% ДІ 0,62-0,98; $p = 0,03$). При лікуванні тикагрелором також відзначено менше фатальних кровотеч, але тикагрелор частіше відміняли, ніж клопідогрель, зокрема через виникнення кровотеч [104]. У підсумку, незважаючи на деякі переваги в пацієнтів із ЗПА, показані в ранніх дослідженнях, монотерапія тикагрелором не виявила переваг над клопідогрелем щодо зниження ризику великих серцево-судинних подій у дослідженні EUCLID при зіставній частоті великих кровотеч.

Висновки

1. Деескалація ДАТТ із тикагрелору на клопідогрель рекомендована пацієнтам із ГКС для підтримання оптимального балансу між ризиками ішемічних подій і кровотеч, а також для зменшення ризику побічних ефектів (наприклад, диспное) й економії коштів на тривалі антиагрегантну терапію. Крім того, клопідогрель може розглядатись як оптимальний вибір терапії для пацієнтів похилого віку з ГКС.

2. Результати досліджень, які проводилися в умовах реальної практики, поставили під питання перевагу нових інгібіторів P2Y₁₂ над клопідогрелем у лікуванні пацієнтів після ЧКВ.

3. У хворих, які перенесли інсульт або ТІА високого ризику, з метою профілактики повторного інсульту рекомендована інтенсивна ДАТТ з АСК і клопідогрелем на 21-28 днів після події, після чого слід продовжувати монотерапію до 90 днів із метою зменшення ризику кровотеч. Клопідогрель потенційно є ефективнішим антиагрегантним засобом, аніж АСК.

4. У пацієнтів із симптомним ЗПА чи тих, які перенесли реваскуляризацію периферичних артерій, клопідогрелю слід віддавати перевагу як засобу профілактики серцево-судинних подій з огляду на результати досліджень CAPRIE та EUCLID.

Отже, вагомі докази ефективності та безпеки в різних клінічних сценаріях, а також економічна доступність і тривалий досвід використання зумовлюють важливу роль клопідогрелю в сучасній клінічній практиці, незважаючи на появу нових інгібіторів P2Y₁₂.

Список літератури знаходиться в редакції.

Patti G. et al. The role of clopidogrel in 2020: a reappraisal. *Cardiovascular Therapeutics*. Vol. 2020. Article ID8703627. <https://doi.org/10.1155/2020/8703627>.

Переклав з англ. Андрій Петренко

Порівняння аміодарону та пропafenону в періоді гасіння після радіочастотної катетерної абляції в пацієнтів із фібриляцією передсердь: дослідження із застосуванням псевдорандомізації

Радіочастотна катетерна абляція (РЧКА) із застосуванням техніки ізоляції легеневих вен (ІЛВ) є стратегією першої лінії в лікуванні симптоматичної та рефрактерної до фармакопрепаратів фібриляції передсердь (ФП) [1, 2]. Однак навіть після успішної абляції нерідкими є рецидиви ФП, тріпотіння передсердь (ТП) і передсердної тахікардії (ПТ).

Раннім рецидивом (РР) вважається будь-яка передсердна тахіаритмія (ФП, ТП або ПТ), що триває щонайменше 30 с і виникає впродовж перших 3 міс після абляції [3]. РР упродовж перших 3 міс після ІЛВ спостерігаються в близько 50% пацієнтів [4]. Наразі вважається, що РР, на відміну від пізніх рецидивів (ПР), які відбуваються через 3-12 міс після РЧКА, є минулим феноменом, пов'язаним із постабляційними запальними реакціями й автономною дисфункцією серця [5, 6]. Оскільки більшість РР закінчуються відновленням синусового ритму без жодних медичних втручань, 3 міс після РЧКА називають «періодом гасіння». Хоча РР не завжди супроводжується ПР протягом тривалого періоду спостереження, багато досліджень підтвердили, що РР є незалежним фактором ризику ПР [7]. Короткотривале застосування антиаритмічних препаратів (ААП) у періоді гасіння здатне ефективно зменшувати ризик РР [7, 8]. Однак невідомо, який ААП є ефективнішим у зменшенні ризику РР.

У рекомендаціях із підтримання синусового ритму в пацієнтів із ФП фігурують аміодарон і пропafenон [7, 9, 10]. Вважалося, що перевагу слід віддавати пропafenону у зв'язку з його встановленим лікувальним ефектом і меншою кількістю побічних дій. Своєю чергою, аміодарон посів наступну позицію у зв'язку з позасерцевими побічними ефектами (особливо за умови довготривалого лікування) [7, 9, 11]. Nick і співавт. виявили, що аміодарон є найефективнішим лікарським засобом для підтримання синусового ритму, однак (оскільки при довготривалому застосуванні спостерігалися часті позасерцеві побічні реакції) в клінічних умовах цей препарат застосовувався як засіб другої лінії [12]. Проте було повідомлено, що аміодарону властиві певні протизапальні та неконкурентні антисимпатичні ефекти [13], здатні допомогти зменшити частоту РР у періоді гасіння. Крім того, короткотривале застосування аміодарону може бути безпечнішим, аніж довготривале. Автори цього огляду застосували псевдорандомізаційний аналіз із метою порівняння ефективності та безпеки аміодарону

та пропafenону при зменшенні частоти РР у періоді гасіння після РЧКА.

Матеріали та методи

До цього ретроспективного обсерваційного дослідження було залучено 694 пацієнти з діагнозом ФП, які підлягали першій РЧКА в госпіталі медичного коледжу провінції Фуцзянь у період із травня 2014 р. до травня 2018 р. Надалі з дослідження було виключено 202 хворих, які відповідали критеріям виключення (вік <18 або >80 років, клапанна ФП, гострий інфаркт міокарда чи нестабільна стенокардія, гіпер- або гіпотиреоз, тяжкі інфекції, печінкова чи ниркова недостатність тощо).

Показання до РЧКА відповідали рекомендаціям Американської асоціації серця / Американської колегії кардіологів / Товариства серцевого ритму (2014) щодо лікування пацієнтів із ФП [14]. Із 492 учасників 46 до абляції приймали β-блокатори (метопролол або бісопролол), 8 – аміодарон, 13 – пропafenон. Найдовший період уживання аміодарону становив 3 тиж, найкоротший – 2 дні; медіана становила 6 днів. Перед проведенням РЧКА всі ААП було відмінено на час, який відповідав щонайменше 5 періодам напіврозпаду відповідного препарату. За 3 тиж до абляції пацієнти розпочинали приймати низькомолекулярні гепарини чи варфарин (до дня проведення процедури).

Тривимірну конфігурацію лівого передсердя реконструювали за допомогою системи CARTO3, відзначаючи розташування присінків легеневих вен. Для ІЛВ проводилася двобічна вестибулярна лінійна абляція. Кінцевою точкою РЧКА було роз'єднання легеневих вен і передсердя, а також неможливість стимуляції передсердь, яка здатна спричинити <30 с передсердної тахіаритмії.

У разі відсутності протипоказань або непереносимості відразу після процедури абляції призначався аміодарон або пропafenон. Дозування ААП відповідало наявним рекомендаціям [7, 14]. Так, доза аміодарону становила 600 мг/добу протягом першого тижня після абляції, 400 мг/добу – протягом другого тижня

та 200 мг/добу – з третього тижня й до 3 міс. Доза пропafenону становила 450 мг/добу. Антиаритмічна терапія тривала впродовж усього періоду спостереження чи до розвитку РР. Пероральна антикоагулянтна терапія зазвичай тривала щонайменше 3 міс. Подальше її призначення залежало від ризику інсульту за шкалою CHA₂DS₂-VASc. Інші препарати (β-блокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), діуретики та статини) призначалися залежно від клінічного стану пацієнтів.

Усі хворі підлягали амбулаторному обстеженню 1 р/тиж упродовж 3 міс після РЧКА. Прицільну увагу звертали на такі клінічні симптоми, як серцебиття, відчуття стискання в грудях, задишка, втомлюваність. Під час кожного візиту та за появи будь-якого дискомфорту записувалися електрокардіограми (ЕКГ); після РЧКА та 1 р/міс протягом періоду спостереження проводилося холтеровське моніторування. Лабораторні показники (функція печінки, нирок, щитоподібної залози) оцінювалися 1 р/міс. Наприкінці періоду спостереження проводилася комп'ютерна томографія легень.

Первинними кінцевими точками дослідження були асоційовані з РР і прийомом ААП несприятливі події впродовж періоду гасіння після РЧКА. Критерій РР – поява будь-якої передсердної аритмії на ЕКГ за наявності клінічних симптомів або без них, критерій побічної дії ААП – зміна лабораторних параметрів або специфічні клінічні симптоми, спричинені аміодароном або пропafenоном. Основні побічні ефекти аміодарону: з боку серцево-судинної системи – синусова брадикардія, зупинка роботи синусового вузла, синоатріальна блокада, атріовентрикулярна блокада, подовження інтервалу QT, шлуночкова тахікардія типу «пірует» (torsade de pointes); із боку щитоподібної залози – гіпертиреоз або гіпотиреоз; із боку травної системи – закрепи, нудота, блювання тощо; з боку дихальної системи – інтерстиціальний фіброз легень (у разі тривалого застосування у великих дозах) [11]. Основні побічні ефекти пропafenону: з боку серцево-судинної системи – синусова брадикардія, атріовентрикулярна блокада; з боку травної системи – як і в аміодарону [15].

Статистичний аналіз проведено за допомогою пакета програм SPSS 20.0. Загалом 492 учасників дослідження було розподілено до групи оригінального аміодарону (n=187) чи оригінального пропafenону (n=305). Безперервні змінні наведено як середнє значення ± стандартне

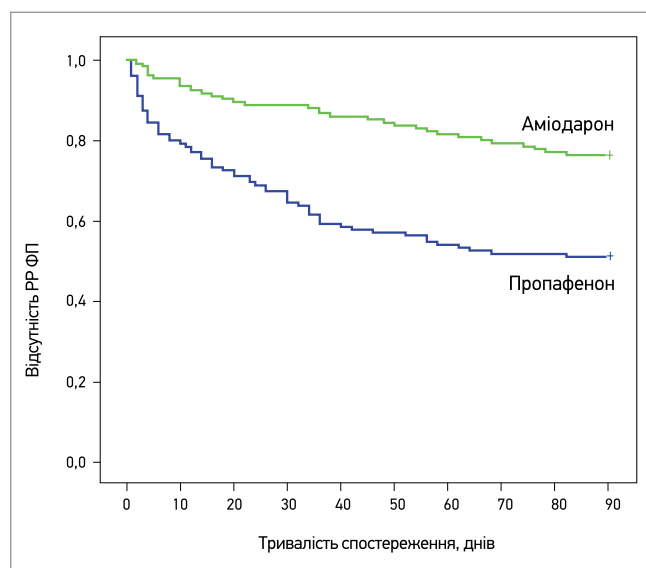


Рис. Аналіз імовірності РР ФП за методом кривих Каплана-Мейєра

відхилення чи медіана (міжквартильний розмах); порівняння проводилося за допомогою тесту Стюдента чи Манна-Уїтні. Категорійні змінні наведено як відсоткові частки; порівняння проводилося за методом χ^2 .

Групи аміодарону та пропафенону порівнювалися із застосуванням методу псевдорандомізації, що передбачає формування бази даних, у якій імовірність отримання аміодарону чи пропафенону є однаковою (як в істинному рандомізованому дослідженні). Це робиться з метою збалансування груп за вихідними характеристиками пацієнтів [16]. Псевдорандомізацію було виконано за допомогою методу логістичної регресії. До остаточної бази даних було включено по 135 учасників кожної групи; достовірних відмінностей за базовими характеристиками не виявлялося. Для розрахунку ймовірності відсутності РР застосовувався метод Каплана-Мейєра. Також було проведено аналіз зв'язків численних клінічних показників з імовірністю розвитку РР методом універсального аналізу; при виявленні достовірного зв'язку проводився аналіз за регресійною моделлю пропорційних ризиків Кокса.

Результати

Вихідні характеристики груп достовірно відрізнялися за 12 показниками, проте після псевдорандомізації зазначені відмінності нівелювалися. Далі йдеться про стандартизовану за всіма вихідними показниками популяцію дослідження.

Передсердна тахіаритмія в періоді гасіння після РЧКА спостерігалася у 23,7% пацієнтів групи аміодарону та в 48,9% хворих групи пропафенону, тобто на тлі вживання пропафенону РР відбувалися достовірно частіше ($p < 0,001$). Аналіз за методом Каплана-Мейєра підтвердив, що пацієнти групи аміодарону мали більшу ймовірність уникнути РР, ніж хворі групи пропафенону ($p < 0,010$) (рис.).

Згодом пацієнтів було розподілено на дві групи залежно від виникнення РР. Аналіз за регресійною моделлю пропорційних ризиків Кокса після стандартизації за наявністю ураження клапанів серця, діаметром лівого передсердя, фракцією викиду лівого шлуночка та використанням ІАПФ/БРА виявив, що застосування аміодарону в періоді гасіння достовірно асоціювалося з меншою частотою РР, ніж уживання пропафенону (відношення ризиків 0,416; 95% довірчий інтервал 0,272-0,637; $p < 0,001$).

Протягом 3 міс періоду спостереження побічні ефекти аміодарону чи пропафенону спостерігалися в 5 пацієнтів; достовірної різниці між групами за частотою розвитку побічних явищ виявлено не було ($p = 0,652$).

Обговорення

Новим відкриттям цього дослідження є те, що в пацієнтів із ФП після абляції, котрі приймали аміодарон, спостерігався нижчий ризик РР у періоді гасіння, ніж в осіб, які застосовували пропафенон. Перевагою цього дослідження є ретельний аналіз клінічних даних учасників і проведення псевдорандомізації з метою уникнення впливу міжгрупових відмінностей на результат.

Як повідомлялося раніше, РР є частим явищем, але вони не свідчать про неуспішність РЧКА [7, 17]. На сьогодні вважається, що механізми РР, ПР і відтермінованих рецидивів після РЧКА є різними. Головним механізмом РР є пов'язане з абляцією запалення, що в сукупності з набряком тканин міокарда внаслідок РЧКА може стати тригером передсердної тахіаритмії [18]. Badger і співавт. виявили, що стабільний постабляційний рубець формується в межах 3 міс після РЧКА. Це свідчить про те, що пацієнти після РЧКА є більш схильними до розвитку передсердних тахіаритмій якраз у періоді гасіння [19]. Результати дослідження Lim і співавт. продемонстрували, що підвищення запальних маркерів (високочутливого С-реактивного білка та тропоніну Т) може стати предиктором РР у перші 3 дні після РЧКА [20]. Крім того, катетерна абляція зумовлює автономну дисрегуляцію, а саме зростання симпатикотонії та зменшення парасимпатикотонічних впливів, що також може спричинити тахіаритмію [5, 21]. РР після РЧКА в наш час визнається незалежним предиктором ПР. Mignai та співавт. виявили, що РР незалежно асоціюється із ПР і супроводжується збільшенням імовірності останнього в 6,79 раза (за відношенням ризиків) [22]. Pieragnoli та співавт. продемонстрували, що 82,3% хворих із РР після РЧКА перенесли ПР, тоді як для пацієнтів без РР цей показник дорівнював лише 30,2% [23]. Yalin і співавт. установили, що рецидив аритмії в періоді гасіння є незалежним предиктором рецидивування ФП у довгостроковій перспективі, хоча в цьому дослідженні вивчалася не РЧКА, а застосування кріобалону [24]. Отже, запобігання РР здатне зменшити кількість ПР.

Сьогодні вважається, що короткотривале призначення ААП у періоді гасіння здатне ефективно знижувати ризик РР. Метааналіз Xu та співавт. показав, що постпроцедурне тимчасове призначення ААП після РЧКА дало змогу знизити ймовірність РР ФП (відношення шансів 0,47) [8]. Дослідження EAST AF установило, що в групі пацієнтів, які приймали ААП, спостерігалася значно менша частота рецидивів передсердних тахіаритмій у періоді гасіння [25]. Застосування ААП після абляції допомагає в підтриманні синусового ритму та стимулює сприятливу електричну реконструкцію передсердя. Саме тому в рекомендаціях Європейського товариства кардіологів із лікування ФП (2016), виданих у співавторстві з Європейською асоціацією кардіоторакальної хірургії, наведено поради щодо призначення ААП у періоді

гасіння після абляції з приводу ФП [7]. Однак остаточна узгодженість щодо препарату вибору відсутня. Часто призначуваними й ефективними для підтримання синусового ритму ААП є пропафенон та аміодарон [7, 10].

У дослідженні виявлено, що частота РР у групі аміодарону є нижчою, ніж у групі пропафенону (23,7 проти 48,9%). І універсальний аналіз, і регресійна модель пропорційних ризиків Кокса підтвердили, що застосування аміодарону супроводжується нижчим ризиком рецидиву передсердної аритмії, ніж уживання пропафенону. На основі фармакологічних ефектів аміодарону можна припустити, що його здатність зменшувати ймовірність РР забезпечується такими властивостями: інгібуванням блоаторів кальцієвих каналів із реалізацією протизапального ефекту [13]; гальмуванням дії фосфоліпаз А1, А2 та С, що беруть участь у першому етапі вироблення прозапальних медіаторів з арахідонової кислоти [26]; реалізацією неконкурентних антисимпатичних ефектів, які зменшують автономну дисфункцію серця, спричинену абляцією [27]. Крім того, попередні дослідження показали, що аміодарон є блоатором мультиіонних каналів, здатним збільшувати тривалість потенціалу дії й ефективного рефрактерного періоду вираженіше, ніж пропафенон [12, 28]. Загалом аміодарон відіграє унікальну роль у зниженні частоти РР під час періоду гасіння після РЧКА.

Традиційно вважається, що застосування аміодарону може спричинити позасерцеві побічні ефекти (особливо за умови довготривалої терапії, що переводить його до категорії препаратів другої лінії після пропафенону) [7]. У цьому дослідженні частота побічних явищ у групах аміодарону та пропафенону не відрізнялася ($p = 0,652$). Тяжких побічних ефектів на кшталт зловиясної аритмії чи легеневого фіброзу в будь-якій із груп виявлено не було. Ці результати можуть свідчити, що короткотривале застосування аміодарону є таким самим безпечним, як і вживання пропафенону. Слід зауважити, що контроль побічних явищ потребує більших груп дослідження та тривалішого періоду спостереження, оскільки такі побічні явища, як розлади функції щитоподібної залози та легеневий фіброз, є часозалежними [11].

Обмеження цього дослідження полягають в особливостях його дизайну (нерандомізоване одноцентрове ретроспективне дослідження); наявності асимптомних передсердних аритмій у деяких учасників; виключенні значної частки хворих з остаточної бази даних.

Висновки

Застосування аміодарону в періоді гасіння ефективніше зменшує частоту РР, ніж уживання пропафенону. У цьому дослідженні не було виявлено достовірних відмінностей в безпеці аміодарону та пропафенону при короткотривалому застосуванні.

Список літератури знаходиться в редакції.

Rong Da Huang, Jing Jing Lin, Ke Zeng Gong et al.
Comparison of amiodarone and propafenone in blanking period after radiofrequency catheter ablation in patients with atrial fibrillation: a propensity score-matched study. Hindawi Bio Med Research International Volume 2020. Article ID1835181. 8 pages. <https://doi.org/10.1155/2020/1835181>.

Переклала з англ. Лариса Стрільчук

Нікорель

Нікорандил 10 мг №60, 20 мг №60

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



Реєстраційне посвідчення № UA/17691/01/01

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

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

1. Згідно з даними PharmExplorer на 03.09.2020

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

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

Нікорандил у лікуванні стабільної стенокардії

Ішемічна хвороба серця (ІХС) є одним із найпоширеніших кардіоваскулярних захворювань. Останнім часом досягнуто суттєвого прогресу в лікуванні ІХС завдяки появі нових препаратів і дедалі частішому застосуванню інвазивних процедур коронарної реваскуляризації. Проте залишається актуальним проведення адекватної медикаментозної терапії стабільної ІХС, спрямованої на купірування та профілактику симптомів, підвищення переносимості фізичних навантажень і покращення якості життя пацієнтів. Нікорандил (Нікорель®, Асіно, Швейцарія), що поєднує властивості антиангінального препарату й кардіопротекторні ефекти, широко застосовується в лікуванні стабільної стенокардії. У запобіганні нападам стенокардії він так само ефективний, як нітрати тривалої дії та традиційні антиангінальні засоби. На відміну від нітратів нікорандил забезпечує збалансовану артеріальну й венозну дилатацію, опосередковану двома окремими антиангінальними механізмами. Крім того, нікорандил не асоціюється з толерантністю й ефектом рикошету, а також може покращувати прогноз пацієнтів.

Механізм дії

Нікорандил має два антиангінальні механізми: він діє як донатор оксиду азоту (NO; так само, як нітрати) й активатор АТФ-залежних калієвих каналів (K^+_{ATP} -каналів). NO включається в сигнальний шлях циклічного гуанозинмонофосфату в непосмугованих м'язових клітинах судин, спричиняючи периферичну й коронарну вазодилатацію. Вплив нікорандилу на K^+_{ATP} -канали зумовлює гіперполяризацію та закриття вольтаж-залежних кальцієвих каналів L-типу в непосмугованих м'язових клітинах судин із подальшою дилатацією коронарних і периферичних мікросудин.

Гемодинамічні ефекти

Гемодинамічні ефекти нікорандилу пояснюються збалансованим розвантаженням шлуночків шляхом зменшення перед- і післянавантаження та покращенням коронарного кровотоку завдяки зниженню резистентності коронарних артерій. У пацієнтів із коронарним атеросклерозом нікорандил розширює коронарні артерії на 10-20%, переважно завдяки нітратоподібній дії. Коронарна дилатація, зумовлена нікорандилом, виникає як у нормальних, так і в уражених судинних сегментах із потенційно більшим порівняно з нітратами ефектом на стенозовані ділянки. В одному з досліджень нікорандил у дозі 40 мг, призначений перорально чи сублінгвально, значно знижував кінцево-діастолічний тиск у лівому шлуночку через 15 хв після прийому, при цьому загальна периферична резистентність зменшилася на 19%. Слід зазначити, що нікорандил безпосередньо не впливає на серцеву провідність і скоротливість.

Негемодинамічні ефекти та зниження кардіоваскулярного ризику

Вважають, що кардіопротекторні ефекти нікорандилу забезпечуються дією на K^+_{ATP} -канали за допомогою активації шляхів, задіяних в ішемічному прекодиціюванні. Відкриття K^+_{ATP} -каналів під впливом нікорандилу імітує ефекти вивільнення ендogenous аденозину, тим самим скорочуючи потенціал дії кардіоміоцитів, зменшуючи перевантаження Ca^{2+} та енергетичні потреби клітин. Окрім ішемічного прекодиціювання, нікорандил запобігає ушкодженню внаслідок ішемії-реперфузії, зменшуючи активацію мітохондріальних пор mPTP і захищаючи міокардіоцити від апоптозу за сигнальним шляхом PI3K/Akt. Нікорандил також чинить захисний ефект стосовно ендотеліальної функції та сприяє стабілізації атеросклеротичних бляшок у коронарних артеріях.

Дані численних рандомізованих контрольованих досліджень свідчать, що лікування нікорандилом може покращувати довготривалий прогноз пацієнтів. Уперше цю перевагу препарату було продемонстровано в дослідженні IONA, в якому 5126 пацієнтів зі стабільною стенокардією рандомізували для прийому нікорандилу 20 мг або плацебо із середнім періодом спостереження $1,6 \pm 0,5$ року. Результати показали значне зниження комбінованої кінцевої точки (смерть від ІХС, нефатальний інфаркт міокарда (ІМ) та незапланована госпіталізація через стенокардію) в групі нікорандилу порівняно з контролем (13,1 vs 15,5% відповідно; відносний ризик (BP) 0,83; $p=0,014$), і цей ефект спостерігався незалежно від вихідних характеристик пацієнтів.

Переконливі докази щодо прогноз-модифікувальних ефектів нікорандилу були отримані в JCAD – багатоцентровому проспективному дослідженні, де порівнювали клінічні результати 2558 пацієнтів із $\geq 75\%$ стенозом епікардіальної

артерії, котрі лікувалися чи не лікувалися нікорандилом. У підсумку було продемонстровано зниження загальної смертності на 35% (BP 0,65; $p=0,0008$) і ризику кардіальної смерті на 56% (BP 0,44; $p<0,0001$) у групі нікорандилу (рис. 1). Також є свідчення, що нікорандил може знижувати ризик шлуночкових і надшлуночкових аритмій у пацієнтів із нестабільною стенокардією.

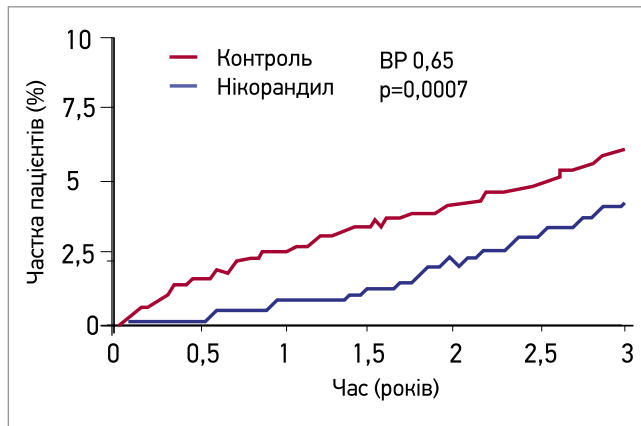


Рис. 1. Кумулятивна частота первинної кінцевої точки (смерті від будь-яких причин) у пацієнтів з ІХС при лікуванні нікорандилом проти контролю

Клінічна ефективність

Ефективність нікорандилу в лікуванні стенокардії напруження вивчалася в низці клінічних досліджень. У відкритих, плацебо-контрольованих і порівняльних дослідженнях було продемонстровано зниження частоти епізодів стенокардії та покращення переносимості фізичних навантажень після лікування нікорандилом. У плацебо-контрольованому дослідженні час до виникнення стенокардії при виконанні проби з фізичним навантаженням збільшився на 38% через 2 год і на 23% через 12 год після 2 тиж терапії нікорандилом. Метааналіз 20 проспективних контрольованих досліджень показав, що нікорандил загалом є так само ефективним, як і стандартні антиангінальні препарати.

Отримано позитивні дані щодо ефективності нікорандилу порівняно з нітратами тривалої дії, блокаторами кальцієвих каналів і β -блокаторами. У дослідженні SNAPE спостерігали зіставне покращення часу до виникнення стенокардії та часу до депресії сегмента ST у ході симптом-лімітувальної проби на велотренажері після 4 тиж лікування нікорандилом або ізосорбиду монокінатом. Подвійне сліпе рандомізоване дослідження SWAN, яке проводилося у 25 клінічних центрах Австрії та Швейцарії, показало однакові ефективність і переносимість нікорандилу й амлодипіну в пацієнтів із симптомною стабільною стенокардією.

При стенокардії, зумовленій спазмом коронарних артерій, препаратами вибору вважаються блокатори кальцієвих каналів, але така стенокардія також може успішно лікуватися нітратами чи нікорандилом. Нещодавні дані з реєстру Японської асоціації коронарного спазму свідчать, що найнижча частота великих серцевих подій у пацієнтів із хронічною вазоспастичною стенокардією спостерігається при застосуванні нікорандилу порівняно з відсутністю лікування, прийомом нітратів або комбінованою терапією (рис. 2). Загалом у пацієнтів із мікросудинною стенокардією нітрати мають обмежену ефективність через відносно слабкий судинорозширювальний ефект на малі резистивні судини. Нікорандил чинить вираженішу дію

на коронарну мікроциркуляцію, а отже, може мати переваги в пацієнтів із мікросудинною стенокардією, включно з хворими з мікросудинним спазмом.

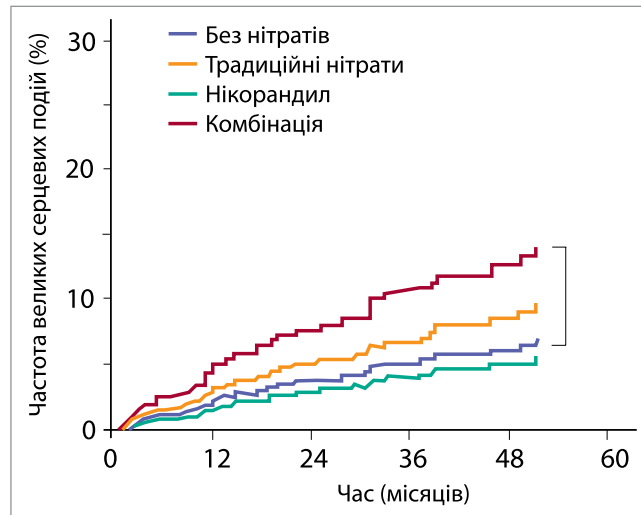


Рис. 2. Кумулятивна частота великих серцевих подій (серцева смерть, нефатальний ІМ, госпіталізація через нестабільну стенокардію, СН, неналежне спрацювання ІКД) у пацієнтів із вазоспастичною стенокардією, котрі отримували нітрати та/або нікорандил

Фармакокінетика та дозування

Нікорандил швидко та практично повністю всмоктується в шлунково-кишковому тракті, досягаючи максимальної плазмової концентрації за 30-60 хв і рівноважного стану після 4-5 днів терапії. Їжа дещо затримує абсорбцію, проте не зменшує її. Нікорандил не підлягає ефекту первинного проходження через печінку та в дозах 5-40 мг демонструє лінійну фармакокінетику. Антиангінальний ефект препарату зберігається приблизно 12 год, отож нікорандил приймають двічі на добу. Важливо, що фармакокінетика нікорандилу суттєво не залежить від віку, наявності хронічних захворювань печінки чи нирок.

Лікування нікорандилом зазвичай розпочинають із дози 10 мг (або 5 мг у пацієнтів, схильних до головного болю) двічі на день. Щоб уникнути побічних ефектів, особливо у хворих похилого віку, препарат слід застосовувати в найнижчій ефективній дозі. У більшості пацієнтів терапевтична доза дорівнює 10-20 мг двічі на день, максимальна доза становить 30 мг двічі на день. На відміну від нітратів толерантність до нікорандилу не розвивається, ймовірно, завдяки подвійному механізму дії. Також нікорандил не спричиняє рикошетної стенокардії.

Висновки

Нікорандил – ефективний препарат для лікування стабільної стенокардії, рекомендований європейськими настановами як засіб другої лінії. Застосування нікорандилу є особливо доцільним у пацієнтів, які добре переносять сублінгвальні нітрати короткої дії. Якщо порівняти з іншими антиангінальними препаратами другої лінії, як-от ранолозин чи івабрадин, нікорандил має подібну ефективність, отож обирати з-поміж цих засобів слід з урахуванням супутніх захворювань, протипоказань та особистих потреб пацієнта. Суттєвим обмеженням нітратів є розвиток толерантності. Останню можна частково долати за допомогою певних схем терапії, що передбачають безнітратні інтервали, але ризик нічної та рикошетної стенокардії залишається. У цьому сенсі важливою перевагою нікорандилу над нітратами тривалої дії є відсутність толерантності. Крім того, докази, отримані у великих проспективних дослідженнях, свідчать про здатність нікорандилу покращувати віддалений прогноз пацієнтів. Отже, нікорандил сьогодні відіграє велику роль у лікуванні стабільної стенокардії, спричиненої обструктивною хворобою коронарних судин, а також мікросудинної стенокардії та спазму епікардіальних коронарних артерій.

Стаття друкується в скороченні.

Список літератури див. в онлайн-версії статті на health-ua.com.
Tarkin M.J., Kaski J.C. Cardiovasc. Drug Ther. 2016; 30 (4): 367-378.

Переклад з англ. Олексій Терещенко

UA-NICO-PUB-092020-002

Конкор® Конкор® Кор

Бісопрололу фумарат



Працює на результат

- Надійний контроль АТ¹
- Зменшення нападів ішемії та ризику коронарних подій у пацієнтів з ІХС^{1,3}
- Конкор Кор для індивідуального підбору дози у пацієнтів з ХСН²
- Покращує прогноз у пацієнтів із ХСН^{1,2,4}



Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Конкор, Конкор Кор

Склад: 1 таблетка містить 2,5 (Конкор Кор), 5 або 10 (Конкор) мг бісопрололу фумарату. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармако-терапевтична група:** селективні блокатори бета-адренорецепторів. **Показання.** Конкор Кор і Конкор: ХСН із систолічною дисфункцією лівого шлуночка в комбінації з інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту, діуретиками, при необхідності — серцевими глікозидами. Конкор: АГ, ІХС (стенокардія). **Фармакологічні властивості.** Селективний β_1 -адреноблокатор. Чинить антиангінальну та гіпотензивну дію. Зменшує потребу міокарда в кисні завдяки зменшенню ЧСС і зменшенню серцевого викиду та зниженню артеріального

тиску, збільшує постачання міокарда киснем за рахунок зменшення кінцево-діастолічного тиску і подовження діастолі. **Побічні реакції:** брадикардія, погіршення серцевої недостатності, відчуття холоду або оніміння кінцівок, артеріальна гіпотензія, запаморочення, головний біль, нудота, блювання, діарея, запор, астения, втомлюваність. Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. п. МОЗ України:** №UA/3322/01/01, №UA/3322/01/02, №UA/3322/01/03. **Виробник:** Мерк КГаА, Німеччина/Merck KGaA, Germany. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інфор-

мація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

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

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

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

MERCK

 **acino**

Швейцарські стандарти якості



Коморбідний пацієнт з АГ, ІХС і ХОЗЛ: раціональний вибір терапії

8-9 липня у форматі онлайн відбулася клінічна школа «Артеріальна гіпертензія – коморбідність та супутні стани», що привернула увагу багатьох вітчизняних фахівців. Сьогодні внаслідок збільшення частки осіб похилого віку в демографічній структурі населення проблема коморбідності набуває особливо важливого значення. Наприклад, ішемічна хвороба серця (ІХС) досить часто трапляється в пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), артеріальною гіпертензією (АГ) тощо. Звичайно, лікування таких хворих має свої особливості, про які й розповіли професор кафедри кардіології та функціональної діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти (ХМАПО), доктор медичних наук Лариса Миколаївна Яковлева та професор кафедри фтизіатрії, пульмонології та сімейної медицини ХМАПО, доктор медичних наук Марина Миколаївна Кочуєва.



Л.М. Яковлева



М.М. Кочуєва

На початку своєї доповіді професор Л.М. Яковлева зазначила, що метою лікування хворих на АГ та ІХС є не просто зниження артеріального тиску (АТ), а досягнення його чітко визначеного цільового діапазону. Так, цільовий рівень систолічного АТ у пацієнтів з ІХС віком до 65 років має перебувати в межах від 120 до 130 мм рт. ст., понад 65 років – від 130 до 140 мм рт. ст.; цільовий рівень діастолічного АТ – від 70 до 80 мм рт. ст. незалежно від віку. Чому так? Виявляється, що вищі показники систолічного АТ спричиняють зростання навантаження на серцевий м'яз і збільшення потреби міокарда в кисні. Зменшення систолічного АТ до показників нижче 120 мм рт. ст. супроводжуватиметься зниженням перфузії міокарда та падінням надходження кисню.

У лікуванні пацієнтів з АГ та ІХС рекомендують використовувати антигіпертензивні препарати, що мають здатність покращувати симптоми стенокардії. Існує декілька варіантів стартового лікування таких хворих, які схвалені Європейським товариством кардіологів і Європейським товариством із вивчення артеріальної гіпертензії (ESC/ESH):

- інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) / блокатор ренін-ангіотензин-альдостеронової системи + β-адреноблокатор / антагоніст кальцію (АК);
- АК + діуретик/β-адреноблокатор;
- β-адреноблокатор + діуретик.

Обираючи тактику лікування хворого на ІХС, насамперед доцільно оцінити ризик серцево-судинних (СС) катастроф. Згідно з останніми рекомендаціями ESC із діагностики та ведення пацієнтів із хронічними коронарними синдромами, для цього слід виконати тест із дозованим фізичним навантаженням і виконати розрахунок тредміл-індексу. Якщо цей індекс становить понад 3 бали, ризик СС-смерті вважається високим (перевищує 3% протягом року). У такому випадку слід розглянути можливість проведення реваскуляризації.

Крім того, показаннями до реваскуляризації є стеноз коронарних артерій таких локалізацій: трисудинне ураження з проксимальними стенозами; стеноз стовбура коронарної артерії; проксимальний стеноз передньої нижньої коронарної артерії.

За відсутності показань до реваскуляризації пацієнту необхідно призначити належну антиангінальну терапію за такою схемою:

- як першу лінію терапії для контролю серцевого ритму та симптомів використовують β-адреноблокатор та/або АК;
- якщо симптоми стенокардії не контролюються β-адреноблокатором або АК, необхідно призначити комбінацію β-адреноблокатора з дигідропіридиновим АК;
- комбінація β-адреноблокатора з дигідропіридиновим АК може бути розглянута як стартова терапія першої лінії;
- пролонговані нітрати можуть бути розглянуті як друга лінія терапії, якщо стартова терапія комбінацією β-адреноблокатор + дигідропіридиновий АК не дає змоги контролювати симптоми;
- у разі призначення пролонгованих нітратів із метою запобігання розвитку толерантності необхідно дотримуватися перерв у їх прийомі;

➤ як друга лінія терапії можуть бути розглянуті нікорандил, івабрадин, триметазидин, якщо симптоми стенокардії не контролюються β-адреноблокаторами, АК і нітратами.

β-адреноблокатори не лише дають змогу контролювати симптоми стенокардії, а й покращують прогноз виживання. Так, багаторічне дослідження CORONOR продемонструвало, що застосування β-адреноблокаторів у пацієнтів зі стабільною ІХС зумовлює зниження відносного ризику СС-смерті на 57% порівняно з тими, хто не приймав препаратів цієї групи.

У дослідженні TIBBS вивчали антиангінальну ефективність біспрололу (оригінальний препарат Конкор®) і ніфедипіну. Через 4 тиж від початку лікування в пацієнтів, які приймали біспролол дозою 10 мг/добу, кількість нападів стенокардії та транзиторних ішемічних епізодів за даними дводобового моніторингу ЕКГ зменшилася більш ніж удвічі (з 8,1±0,6 до 3,2±0,4 випадку). На тлі терапії цим препаратом у 52,5% хворих епізоди ішемії були усунуті повністю; і, що найважливіше, на 68% знизилася кількість ранкових піків епізодів ішемії в період із 08:00 до 08:59. Біспролол порівняно з ніфедипіном забезпечував покращення виживаності надалі та чинив сприятливіший вплив на перебіг ІХС (зниження частоти інфаркту міокарда, госпіталізацій у зв'язку з нестабільною стенокардією).

Призначаючи β-адреноблокатор пацієнту із супутнім бронхообструктивним захворюванням, необхідно враховувати його селективність. Препарат має блокувати саме β₁-адренорецептори, котрі локалізуються переважно в міокарді та провідній системі серця, та не впливати на β₂-рецептори, розташовані здебільшого в бронхах. Цим вимогам цілком відповідає Конкор® – препарат із найвищою селективністю й афінністю до β₁-адренорецепторів серед відомих β-адреноблокаторів.

Хворим, які перенесли інфаркт міокарда, необхідно призначити ацетилсаліцилову кислоту; вона знижує не тільки ризик СС-подій, а й загальну смертність у цієї категорії пацієнтів. Обструктивні захворювання легень (за винятком аспірин-асоційованої бронхіальної астми – БА) не є протипоказанням до призначення ацетилсаліцилової кислоти.

Важливою умовою успішного лікування ІХС є досягнення цільового показника холестерину ліпопротеїнів низької щільності 1,4 ммоль/л або на 50% від його вихідного рівня за допомогою статинів.

Професор М.М. Кочуєва розповіла про особливості лікування ХОЗЛ у хворих із кардіальною патологією.

Поширеність ХОЗЛ

Доповідач звернула увагу, що кардіологи часто не підозрюють про можливість існування ХОЗЛ у своїх пацієнтів, оскільки вважають цю патологію досить рідкісною. Проте, згідно з даними статистики, розповсюдженість ХОЗЛ серед пацієнтів віком понад 60 років варіює в різних країнах від 7,8 до 19,7%. ХОЗЛ не тільки обтяжує перебіг кардіальної патології, а й потребує внесення певних корективів у лікувальний процес. Саме тому кардіологу потрібно обов'язково уточнювати наявність

факторів ризику ХОЗЛ (стаж куріння, виробничі забруднення) та його проявів (задишка, кашель із мокротинням, періодичне посилення респіраторних симптомів). Для уточнення діагнозу слід виконати спірометрію.

Лікування пацієнтів із ХОЗЛ і кардіальною патологією

Досить важливими умовами успішного лікування ХОЗЛ є відмова від куріння, збільшення фізичної активності, навчання методам самоконтролю. Для подальшого вибору терапевтичної тактики необхідно визначити, до якої групи належить пацієнт за класифікацією GOLD (А, В, С або D). Препаратами вибору є β₂-агоністи короткої дії, β₂-агоністи тривалої дії, М-холінолітики короткої чи тривалої дії, інгаляційні кортикостероїди. У разі збереження симптомів та/або загострень лікування потрібно переглянути.

Варто зважати, що при супутній кардіальній патології безпечними вважаються лише β₂-агоністи тривалої дії та М-холінолітики тривалої дії; β₂-агоніст короткої дії салбутамол можна використовувати лише на початку терапії коротким курсом за наявності вираженої задишки. Передозування салбутамолом спричиняє зростання ризику кардіальних ускладнень. Загалом саме загострення СС-патології є основною причиною госпіталізацій пацієнтів із ХОЗЛ (у 42% випадків), тоді як респіраторні ускладнення – причина лише 14% госпіталізацій.

У хворих на ХОЗЛ значно вища поширеність СС-і цереброваскулярних захворювань:

- хронічної серцевої недостатності – в 4 рази;
- ІХС – у 2 рази, стенокардії й інфаркту міокарда – у 2,5 рази;
- периферичних захворювань артерій і порушень ритму серця – у 2,4 рази;
- мозкового інсульту – в 1,5 рази.

Тісний зв'язок ХОЗЛ і СС-захворювань зумовлений такими спільними патогенетичними факторами, як тканинна гіпоксія, оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція, активація нейрогуморальних систем, хронічне системне запалення. Найчастішою супутньою патологією в пацієнтів із ХОЗЛ є АГ.

ХОЗЛ та ІХС

Доведено наявність зв'язку між зниженням обсягу форсованого видиху за 1-шу секунду (ОФВ₁) і підвищенням ризиком розвитку ІХС. Поширеність ІХС серед пацієнтів із ХОЗЛ становить 16-53%. ХОЗЛ та ІХС мають загальні маркери СС-ризик: потовщення комплексу інтима-медіа, збільшення швидкості пульсової хвилі, підвищення рівнів фібриногену та С-реактивного протеїну й інших маркерів системного запалення. Лікування ІХС при ХОЗЛ здійснюють відповідно до рекомендацій незалежно від наявності ХОЗЛ.

ХОЗЛ і АГ

Згідно з рекомендаціями GOLD (2020), лікування АГ при ХОЗЛ проводять відповідно до звичних рекомендацій. Немає даних, що селективні β-адреноблокатори підвищують ризик ускладнень при ХОЗЛ; водночас відсутні дані стосовно того, що ХОЗЛ при АГ має лікуватися інакше, ніж без АГ.

ХОЗЛ і порушення серцевого ритму

Аритмії часто трапляються в пацієнтів із ХОЗЛ і навпаки. Так, ризик розвитку фібриляції передсердь (ФП) безпосередньо залежить від величини зниження ОФВ₁. Сьогодні ми маємо докази щодо безпеки β₂-агоністів тривалої дії, М-холінолітиків тривалої дії й інгаляційних кортикостероїдів у разі супутньої ФП. Необхідна особлива увага при застосуванні β₂-агоністів тривалої дії та теофілінів, оскільки ці препарати здатні спричинити ФП і шлуночкові порушення ритму.

Лікування пацієнтів із ХОЗЛ і СС-захворюваннями

Терапія ХОЗЛ має бути ефективною та безпечною. Використання β-адреноблокаторів у цих хворих необхідно обмежувати кардіо-селективними засобами. Проте ці препарати лікарі недостатньо використовують у хворих на ХОЗЛ за наявності переконливих показань (серцева недостатність або гострий інфаркт міокарда), а дарма. Наприклад, доведено, що біспролол зменшує ризик загострень ХОЗЛ, а також кількість випадків смерті таких пацієнтів. Звичайно, перевагу слід віддавати перевіреному оригінальному препарату Конкор®, який, на відміну від генериків, не впливає на функцію зовнішнього дихання.

ІАПФ можуть спричинити сухий кашель і загострення БА. Саме тому небажано приймати цей клас препаратів за умови поєднання СС-захворювань із ХОЗЛ або БА. Перевагу краще віддавати блокаторам рецепторів ангіотензину II.

Блокатори кальцієвих каналів зумовлюють релаксацію лейоміоцитів бронхів, уповільнюють зниження ОФВ₁, потенціюють бронхолітичний ефект інгаляційних β₂-агоністів і знижують неспецифічну реактивність бронхів. Однак варто враховувати, що ніфедипін може погіршувати нормальне співвідношення перфузії/вентиляції та посилювати гіпоксію. У зв'язку з цим на тлі його постійного прийому рекомендується постійне моніторування сатурації гемоглобіну киснем.

Статини не впливають на стан бронхів і можуть бути корисними при ХОЗЛ, коли призначаються за іншими показаннями.

Діуретики небажано використовувати як терапію першої лінії АГ у пацієнтів із ХОЗЛ, але це не стосується хворих із серцевою недостатністю.

Отже, лікування пацієнтів із коморбідністю є непростим завданням і має враховувати вплив тих чи інших лікарських засобів на супутню патологію. Так, використання β-адреноблокаторів у схемах терапії СС-захворювань у пацієнтів із ХОЗЛ має обмежуватися селективними блокаторами β₁-адренорецепторів. У лікуванні ХОЗЛ у разі супутньої кардіальної патології безпечним є призначення β₂-агоністів і М-холінолітиків тривалої дії.

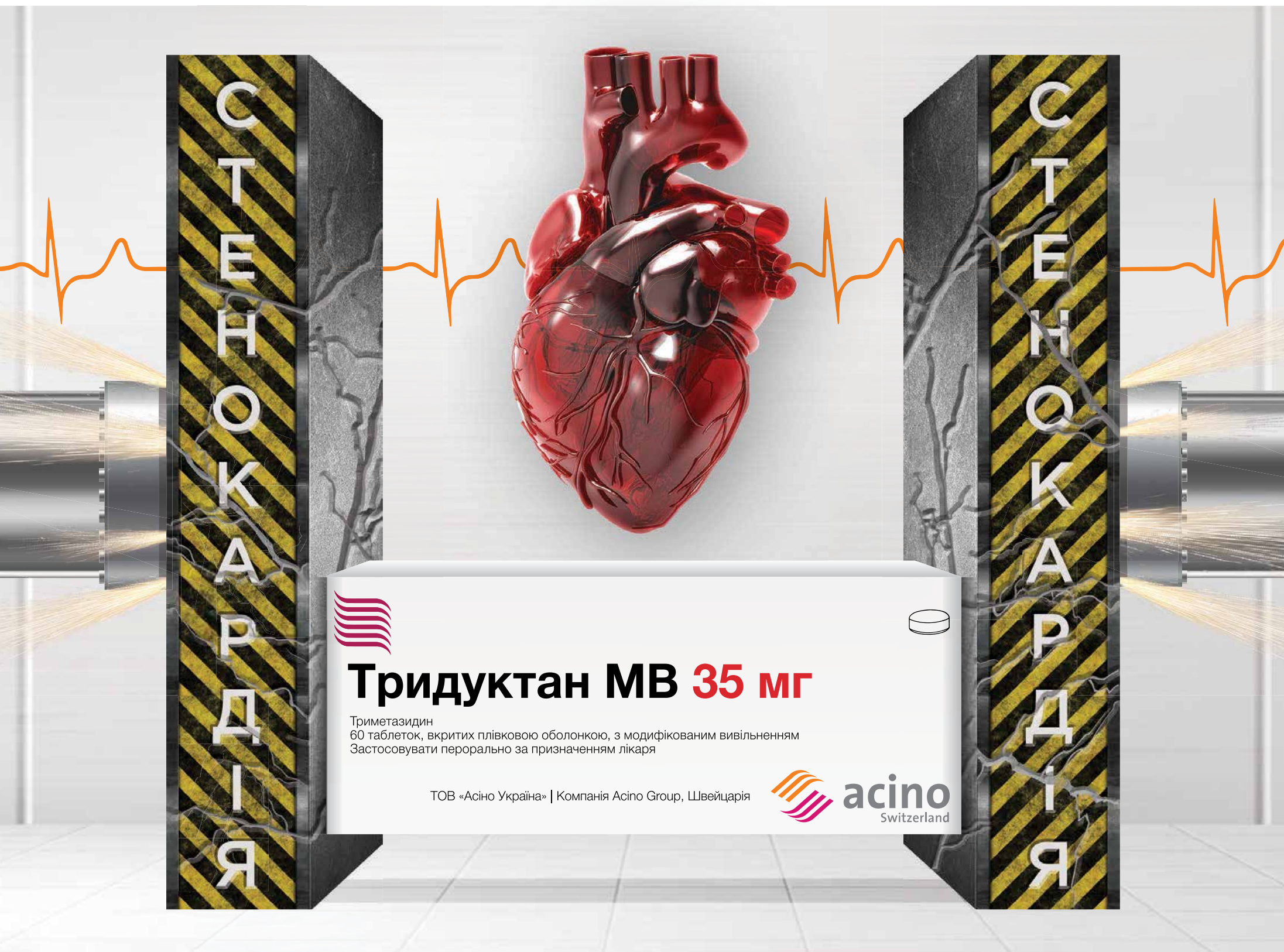
Підготував **В'ячеслав Килимчук**

UA-CONC-PUB-092020-029

Триметазидин Модифікованого Вивільнення • 35 мг

Тридуктан МВ

ДОВЕДЕНА ЕФЕКТИВНІСТЬ У ПАЦІЄНТІВ З ІХС



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

Сидорова Н.Н. Результати багатоцентрового наблюдательного неінтервенційного дослідження приверженності ліченню пролонгованими формами триметазидина пацієнтів со стабільной стенокардией напряжения II-III функціонального класу. УМЧ 4 (132), Т. 1 – VI/VII 2019.

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

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





В.Г. Псарьова, к.м.н., доцент кафедри внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Сумського державного університету;
М.М. Кочуєва, д.м.н., професор, завідувачка кафедри фізіотрії, пульмонології та сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти

Артеріальна гіпертензія з ожирінням: безліч чинників і складні механізми ремоделювання серця та судин



В.Г. Псарьова

М.М. Кочуєва



Артеріальна гіпертензія (АГ) протягом тривалого періоду залишається найпоширенішим неінфекційним захворюванням, а також одним із найвпливовіших факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ); хвороба посідає позиції лідера за показником поширеності в усьому світі [1, 2]. За офіційними даними, у 2010 р. 1,39 млрд людей страждали на гіпертензію, а кількість смертей від підвищеного артеріального тиску (АТ) становила 10,4 млн на рік [3].

Відомо, що АГ досить часто асоціюється з іншими факторами ризику серцево-судинних ускладнень, як-от ожиріння (ОЖ), надмірна маса тіла, цукровий діабет (ЦД), синдром обструктивного апное сну, хронічна хвороба нирок. За останніми офіційними даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, нині понад 1,9 млрд осіб віком >18 років мають надмірну масу тіла та понад 650 млн із них – ОЖ. Значне поширення поєднання АГ з ОЖ перебуває в центрі уваги сучасної медицини, оскільки спричиняє швидше просування пацієнта етапами серцево-судинного континууму до фатального результату [4, 5]. Зв'язок ОЖ із ССЗ зумовлений тим, що жирова тканина робить істотний внесок у порушення функцій міокарда та морфологічних властивостей судин, адже є джерелом тригліцеридів, жирних кислот й атерогенних фракцій холестерину; в ній активно синтезуються всі компоненти ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС): ренін, ангіотензин ІІ, ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ), альдостерон. РААС залучена не тільки задля підтримки гемодинаміки, а й також відіграє ключову роль у регуляції метаболічних процесів організму. Отже, накопичення жирової маси є багатофакторним процесом, у якому сама жирова тканина перебуває в ролі ендокринного й імунного органа [5, 6].

Для коморбідності АГ та ОЖ притаманне серцево-судинне ремоделювання, асоційоване з особливостями молекулярно-генетичного стану, розладами ліпідного та вуглеводного обміну, дисбалансом у системі оксидативного стресу – антиоксидантного захисту, активацією системної запальної відповіді та РААС, а також зі зростанням активності симпатичної нервової системи (СНС) [6-11]. Водночас ремоделювання серця проявляється порушеннями його нормальної геометрії, сповільненням розслаблення й підвищенням жорсткості міокарда, зниженням скоротливої здатності серцевого м'яза, що зрештою зумовлює розвиток серцевої недостатності (СН), тоді як судинне ремоделювання асоційоване з потовщенням судинної інтими та медії, зі змінами позаклітинного колагену й еластину, а також із прогресуванням фіброзу в судинній стінці [12, 13].

Навіть незначне підвищення АТ у хворих на ОЖ нерідко спричиняє виражене наростання маси лівого шлуночка (ЛШ) серця. Із гемодинамічних позицій усе ж недостатньо зрозуміло, чому потовщення міокардіальних стінок ЛШ розвивається при ОЖ швидше та вираженіше, ніж при ізольованій АГ, та чому при такому поєднанні частіше формується концентричний тип ремоделювання ЛШ зі збільшенням переважно товщини міжшлуночкової перетинки та задньої стінки ЛШ. Одне з пояснень може бути пов'язане з тим, що товщина стінок ЛШ при ОЖ зростає не тільки як відповідь на підвищення АТ, а й як побічна тканинна реакція міокарда на гормонально-метаболічні зрушення, властиві ОЖ [14].

У хворих на ОЖ (навіть за відсутності в них часто супутніх ЦД, АГ і будь-яких інших захворювань серця) розвиваються гемодинамічні зрушення, що спричиняють морфологічні та функціональні зміни ЛШ. Із вагою хворих значно збільшені та прямо корелюють серцевий викид (СВ) й ударний об'єм (УО) [15]. Вважається, що наростання СВ при ОЖ фізіологічно пов'язане із задоволенням метаболічних потреб тканинної маси тіла, що зростає. При збереженні колишньої частоти серцевих скорочень (ЧСС) підвищення СВ відбувається за рахунок збільшення

УО серця. У міру накопичення жирової тканини ЧСС у спокої зростає, що пов'язують із супутнім збільшенням активності СНС і зниженням активності парасимпатичної нервової системи. Активність СНС у пацієнтів із метаболічним синдромом посилюється за рахунок активації ділянок мозку, що контролюють вегетативну функцію, завдяки дієті з високим умістом жиру, солі, через гіперінсулінемію, гіперлептинемію, активацію РААС, дисфункцію барорефлексу й обструктивне апное уві сні [11, 16-21]. Збільшення ЧСС спричиняє подальше наростання СВ. Підвищення УО та СВ відбувається в результаті поступового збільшення об'єму циркулюючої крові (ОЦК). Вважається, що збільшення ОЦК при ОЖ має адаптивний характер і виникає у відповідь на розширення об'єму судинного русла при збільшенні маси тіла. У відповідь на зростання ОЦК і СВ периферичний опір знижується [22]. Саме тому один із механізмів, який зумовлює розвиток хронічної СН при ОЖ, пов'язаний із виснаженням компенсаторних механізмів міокарда, зумовленим збільшенням ОЦК. Надлишок жирової тканини з її додатковою судинною мережею посилює гемодинамічне навантаження на ЛШ.

Окрім цього, внаслідок особливостей іннервації, кровопостачання й активності рецепторного апарату висцеральної жирової тканини (ВЖТ) забезпечує максимальне надходження специфічних нейрогормонів до кровотоку. У результаті метаболічного зсуву може розвиватися ліпотоксичне ураження міокарда, при якому відбуваються значне споживання, окиснення вільних жирних кислот і зниження окиснення глюкози з надлишковим накопиченням токсичних ліпідів, які зумовлюють запуск процесів апоптозу [23]. Останніми роками проведено низку досліджень, які доводять механізми ліпотоксичного ураження міокарда при ОЖ, за якого змінюється як структура міокарда, так і його функціональний стан [12, 24]. Показано взаємозв'язок ОЖ зі структурними та функціональними змінами серця, включаючи гіпертрофію ЛШ, скоротливу дисфункцію, апоптоз, фіброз кардіоцитів (КМЦ).

Жирова тканина продукує прозапальні цитокіни, що призводять до формування як місцевого, так і системного прозапального статусу. Гіперактивність цих нейрогормональних факторів бере участь у формуванні фіброзу та несприятливих варіантів ремоделювання серця [25]. Стійке запалення спричиняє розвиток інсулінорезистентності (ІР) [26], яка асоціюється з розвитком СН незалежно від інших факторів ризику [27]. Гіперінсулінемія в умовах ІР також збільшує утворення печінкою ангіотензиногена (АТГ), попередника ангіотензину ІІ. Ангіотензин ІІ є фактором росту КМЦ і спричиняє клітинну проліферацію, гіпертрофію, апоптоз, фіброз і дисфункцію міокарда. РААС активується на ранніх стадіях СН, зумовлюючи перевантаження об'ємом і призводячи до подальшого ушкодження міокарда. ІР і стимуляція РААС активують СНС. Це зумовлює прогресивну втрату КМЦ серця та подальшу дисфункцію міокарда. Опубліковані останнім часом результати клінічних та експериментальних досліджень свідчать про те, що ІР спричиняє порушення фізіологічних механізмів вазодилатації. Дія інсуліну на ендотелій опосередковується його власними рецепторами та реалізується через багатоступеневу систему проведення сигналу, пов'язану з підвищенням синтезу оксиду азоту (NO). У пацієнтів з АГ в умовах ІР значно знижується індукована NO-ендотеліальна вазодилатація (ЕЗВД) [28, 29].

Адиопокіни ВЖТ відіграють регуляторну роль у функції міокарда за рахунок їх залучення в метаболізм міокарда, процеси гіпертрофії КМЦ, загибель клітин, зміну структури та складу екстрацелюлярного матриксу. Дедалі більше експериментальних і клінічних досліджень вказують на можливу участь у ремоделюванні міокарда лептину [30]. Лептин стимулює серцеву гіпертрофію безпосередньо через складні механізми сигналізування клітин і побічно – через свій вплив на АТ і СНС [31]. Ефекти лептину опосередковуються зв'язуванням лептину з його рецепторами та наступною активацією різних кіназ у КМЦ [32].

В умовах поєднання АГ з ОЖ і ЦД розвивається інтерстиціальний і периваскулярний фіброз. Фіброз міокарда спричиняє порушення діастолічної та систолічної функцій, тому пов'язаний із розвитком несприятливих серцево-судинних подій [33]. Ранні стадії дисфункції міокарда тісно пов'язані з формуванням діастолічних порушень унаслідок підвищення жорсткості міокарда.

При гіпертонічній хворобі й ОЖ патофізіологічні механізми, що зумовлюють формування фіброзу, мають прогресивний перебіг і є потенційно зворотними.

Нещодавно було висунуто гіпотезу, що в патогенезі АГ ключовим «гравцем» є окиснювальний стрес. Доведено, що пацієнти з АГ мають вищу продукцію гідроперексидів ліпідів. Окрім того, існує кореляція між активацією реніну та підвищеним окиснювальним стресом, а це може свідчити про те, що ангіотензин ІІ є стимулятором оксидантного стресу при АГ. У разі ОЖ і діабету, котрі зазвичай асоціюються з АГ, спостерігається хронічний окиснювальний стрес [34]. Незважаючи на доведену роль у патогенезі АГ активації перекисного окиснення ліпідів, аналіз літературних даних засвідчив, що проблема дослідження активності оксидативного стресу при коморбідності найпоширеніших неінфекційних захворювань потребує уточнення та проведення подальших досліджень.

РААС відіграє провідну роль у формуванні та прогресуванні АГ, що значною мірою впливає на об'ємний, натрієвий і калієвий гомеостаз. Її надмірна активність відповідає за широкий спектр побічних ефектів у серцево-судинній системі, котрі внаслідок підвищеної концентрації ангіотензину ІІ й альдостерону зумовлюють підвищення АТ, збільшення об'єму позаклітинної рідини, гіперкоагуляцію, активацію запального каскаду та прискорення процесів фіброзу в серці та судинах [35, 36].

Фізіологічна активація РААС характеризується ренін-залежним альдостеронізмом, який розвинувся для підтримання АТ у наземних ссавців в умовах дефіциту дієтичного споживання натрію. Незважаючи на цю високо-розвинену фізіологію, поширеним біохімічним фенотипом, описаним у 30% осіб з АГ, нині є її низькореніновий варіант (НРАГ) [37], який характеризується фізіологічним пригніченням реніну (часто в контексті збільшення внутрішньосудинного об'єму). НРАГ описана та досліджена впродовж майже 50 років [38]. Незабаром після того, як Джером Конн уперше описав первинний гіперальдостеронізм як умову надлишку альдостерону, незалежного від реніну, був досліджений фенотип АГ із низькою активністю реніну без явного гіперальдостеронізму [38]. У наступні десятиліття існувало припущення, що НРАГ може являти собою гетерогенну суміш етіологій і включати стани надмірної активації мінералокортикоїдних рецепторів (МКР) [39]. Відомо, що фенотип НРАГ відображає сімейну агрегацію, де описано кілька поліморфізмів і нових генів [38, 39]. Водночас екологічні та харчові фактори, як-от ОЖ, діабет і високий рівень споживання натрію, також відіграють важливу роль у розвитку фенотипу НРАГ [40, 41].

Наразі дослідження активності таких компонентів РААС, як ренін і альдостерон, а також їх оцінювання в гіпертензивних пацієнтів залежно від наявності та відсутності ОЖ є актуальними проблемами.

Продовження на стор. 25.

АРТЕРІАЛЬНИЙ ТИСК ПІД КОНТРОЛЕМ!

1 крок

Телпрес/Телпрес Плюс

телмісартан 40 мг, 80 мг

- Надійний контроль АТ протягом доби¹
- Сприятливий вплив на вуглеводний та ліпідний обмін²
- Ефективна нефропротекція³

2 крок

Моксонідин Ксантис

моксонідин 0,4мг, 0,2 мг

- Додаткове зниження АТ при недостатньому контролі⁵
- Нормалізація порушень симпатичної нервової системи⁴
- Органопротективна дія⁶



1. За даними A. M. Sharma et al. (SMOOTH, 2007). 2. Targeting effective blood pressure control with angiotensin receptor blockers.// Int J Clin Pract 2006; 60,3:315-320. 3. J. Mann et al. Effect of Telmisartan on Renal Outcomes.//Ann Intern Med. 2009; 151:1-10. 4. Abellan J. et al. Kidney International, 2005; 67 (Suppl. 93): S20-S24. 5. Адаптовано з Chugh A.R. ChronoPhysiology and Therapy 2011:1 17-31,2009; 53(3): 466-472. 6. Krespi P.G., Makris T.K., Hatzizacharias A.N. et al. Moxonidine effect on microalbuminuria, thrombomodulin, and plasminogen activator inhibitor-1 levels in patients with essential hypertension // Cardiovasc. Drugs Ther.– 1998. – Vol. 12 (5). – P. 463-467. *Targeting effective blood pressure control with angiotensin receptor blockers.// Int J Clin Pract 2006;60,3:315-320.

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу ТЕЛПРЕС/ТЕЛПРЕС ПЛЮС

Склад: діюча речовина: telmisartan; 1 таблетка містить телмісартану 40 мг, або 80 мг. Чи з ГХТ 12,5 або 25 мг. **Показання.** Гіпертензія. Лікування есенціальної гіпертензії у дорослих. Профілактика серцево-судинних захворювань у пацієнтів з вираженими проявами атеротромботичного серцево-судинного захворювання (ішемічна хвороба серця, інсульт або ураження периферичних артерій в анамнезі); цукровим діабетом II типу із діагностованим ураженням органів-мішеней. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючих речовин або будь-якої допоміжної речовини препарату; обструктивні захворювання жовчних протоків; тяжкі порушення функцій печінки. **Спосіб застосування та дози.** Лікування есенціальної гіпертензії. Звичайна ефективна доза стано-

вить 40 мг на добу. У разі якщо бажаний артеріальний тиск не досягається, дозу телмісартану можна підвищити до 80 мг 1 раз на добу. **Побічні реакції.** Загальна частота проявів побічних реакцій у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в ході досліджень при прийомі телмісартану зазвичай була порівняна з такою при прийомі плацебо (41,4 % порівняно з 43,9 %). Пацієнти літнього віку. Немає потреби в корекції дози для пацієнтів літнього віку. **Спосіб застосування.** Телпрес приймають 1 раз на добу, за рецептом. **Виробник.** ЛАБОРАТОРІОС ЛІКОНСА, С.А. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Авда. Міралкамно, 7, Пол. Інд. Міралкампо, Азукека де Енарес, Гвадалахара, 19200, Іспанія. Телпрес Р.П. № UA/16893/01/02; № UA/15893/01/03/ Наказ МОЗ України №373 від 06.04.2017. Телпрес Плюс. Р.П. № UA15949/01/01,03. Наказ МОЗ України № 478 від 28.04.017.

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу МОКСОНІДИН

Склад: діюча речовина: моксонідин; 1 таблетка містить моксонідину 0,2 мг або 0,3 мг, або 0,4 мг. **Показання.** Артеріальна гіпертензія. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента препарату. Синдром слабкості синусового вузла. Брадикардія (у спокої — нижче 50 уд./хв). АВ-блокада II та III ступеня. **Спосіб застосування та дози.** Стандартна початкова доза моксонідину становить 0,2 мг на добу. Максимальні дози: разова — 0,4 мг; добова — 0,6 мг (застосовується за 2 прийоми). **Виробник.** Санека Фармасьютікалз АТ. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Нітрянська 100, 920 27 Глоговець, Словацька Республіка. Р.П. № UA17580/01/01, 03. Наказ МОЗ України від 16.08.19.

ТОВ «КСАНТІС ФАРМА»

01054, м. Київ, вул. Дмитрівська, буд. 18/24.

Тел.: +38 (044) 277-62-07

 **xantis**
pharma

В.Г. Псарьова, к.м.н., доцент кафедри внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Сумського державного університету;
М.М. Кочусва, д.м.н., професор, завідувачка кафедри фтизіатрії, пульмонології та сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти

Артеріальна гіпертензія з ожирінням: безліч чинників і складні механізми ремоделювання серця та судин

Продовження. Початок на стор. 23.

Встановлено, що більшість осіб з ОЖ мають підвищений рівень альдостерону крові, причому в міру прогресування ОЖ концентрація цього гормону зростає. Була виявлена чітка кореляція між рівнем альдостерону й індексом маси тіла (ІМТ) [42]. Водночас альдостерон був вищим у групі пацієнтів із тяжким ОЖ порівняно з групами з меншим ІМТ, а також прямо пропорційно залежав від кількості вісцерального жиру [43].

Аналізуючи дані досліджень, можна розглядати два основні механізми розвитку гіперальдостеронемії у хворих із надлишковою масою тіла: прямий та опосередкований. Перший реалізується за рахунок самостійної продукції альдостерону адипоцитами за допомогою функціонально активної альдостерон-синтази, а другий зумовлений стимуляцією секреції альдостерону адипокінами, мінералокортикоїдними рилізінг-факторами чи окисненими вільними жирними кислотами, що в надлишку вивільняються з депо вісцерального жиру [44]. Яскравим представником мінералокортикоїдних рилізінг-факторів є CTRP1 (complement-C1 tumor necrosis factor-related protein 1), який стимулює синтез альдостерону в культивованих клітинах кори надниркових залоз людини [45]. До надмірної стимуляції кори надниркових залоз в осіб з ОЖ може призводити й підвищений рівень циркулюючого ангіотензину II, що виділяється жировою тканиною [44].

Експериментальні та клінічні дослідження виявили, що адипоцити рясніють великою кількістю МКР, активація котрих у фізіологічних умовах стимулює адипогенез і диференціювання клітин жирової тканини. Надмірна активація цих рецепторів, спричинена надлишком альдостерону, зумовлює прискорення дозрівання адипоцитів і збільшення кількості жирової тканини, а також розвиток ІР, атеросклерозу, прогресування системних запальних реакцій [44, 45]. На сьогодні є переконливі відомості, що активація МКР за надмірної маси тіла може відбуватися й за рахунок глюкокортикоїдів (ГК) – кортизолу та кортикостерону. Їх концентрація в крові людини з надмірною масою тіла в тисячу разів перевищує концентрацію мінералокортикоїдів. У нормі внутрішньоклітинний фермент 11 β -гидроксистероїддегідрогеназа-2 експресується у великій кількості в печінці, передміхуровій залозі, яєчках, жировій тканині, каталізує перетворення активних кортизолу, кортикостерону на їх неактивні метаболіти – кортизон і 11-дегідрокортикостерон, які мають меншу афінність до МКР. В адипоцитах активність цього ферменту істотно зменшується, що дає активним формам ГК переважати над альдостероном у боротьбі за зв'язування з МКР. Окрім того, збільшується активність 11 β -гидроксистероїддегідрогенази-1, яка, навпаки, стимулює перетворення неактивного кортизону на активний кортизол. Отже, надлишок жирової тканини супроводжується гіперпродукцією альдостерону та підвищенням експресії МКР, а надмірна активація останніх також зумовлює прискорення диференціювання адипоцитів і збільшення кількості жирової тканини, замикаючи тим самим хибне коло [38, 45].

Альдостерон чинить негативний вплив на обмін вуглеводів. Визначено три основні механізми його негативного впливу: ІР, зниження вироблення інсуліну й активація глюконеогенезу. Вважають, що у формуванні ІР в осіб із надлишковою масою тіла та гіперальдостеронемією відіграють роль два ключові чинники: перший – активація МКР жирової тканини (спричиняє виникнення таких змін, як пригнічення транскрипції гена-рецептора інсуліну, посилення деградації білків-субстратів інсулінового рецептора, порушення в аденілатциклазному механізмі дії інсуліну, пригнічення інсулінозалежного транспорту глюкози в клітини, виникнення оксидативного стресу); другий – порушення синтезу адипокінів (підвищення лептину, зниження адипонектину тощо) [45, 46].

Механізми альдостерон-опосередкованого підвищення АТ у пацієнтів з ОЖ досить різноманітні; вони включають судинозвужувальний ефект альдостерону, індуковану ним затримку натрію та води, ушкодження клітин ендотелію та міоцитів, гіпертрофію останніх, периваскулярне запалення, надмірний синтез колагену, що зумовлює збільшення жорсткості судин та їх ремоделювання. Зрештою це призводить до зростання загального периферичного опору судин і виникнення АГ. Підвищена експресія МКР

на поверхні клітин судин в осіб із надлишковою масою тіла спричиняє прискорення та ще більшу вираженість вищезазначених ефектів [43, 47].

Концепції розвитку ССЗ та ОЖ під впливом загальноприйнятих факторів ризику не дають повного уявлення про спадкові тригерні механізми виникнення патології. Результати досліджень, проведених у різних країнах і популяціях, доводять істотний внесок спадковості в патогенез АГ. Виявлено, що типи ремоделювання міокарда залежать від генетичних поліморфізмів. Згідно із сучасними даними важливу роль у розвитку захворювань можуть відігравати мутації, одонуклеотидні заміни чи поліморфізм у ДНК, що впливають на регуляцію експресії відповідних генів і структуру синтезованих білкових продуктів. Виявлення ранніх та інформативних молекулярних предикторів – поліморфізму маркерних генів, асоційованих як із ризиком розвитку ССЗ, так і з надмірною масою тіла, підвищує ефективність донозологічної діагностики патологічних станів, особливо серед молодих осіб [48].

У розвитку ІР, яка є однією з провідних патогенетичних ланок ОЖ та одним із механізмів розвитку та прогресування АГ, також чітко простежується наявність двох її компонентів: генетичного (спадкового) та набутого [49]. Відомо приблизно 15 генів-кандидатів для ІР, включаючи гени, що беруть участь у регуляції глюколіпідного обміну (мутації в субстраті рецептора інсуліну (IRS), глікоген-синтази, гормоночутливої ліпази, β_3 -адренорецепторів, ліпопротеїнової ліпази, фактора некрозу пухлини, дискримінаційного білка). Дані проведених досліджень свідчать про те, що генетичний поліморфізм низькі кандидатних генів впливає на розвиток, перебіг та ускладнення багатьох захворювань [50]. Оцінка причин виникнення та прогресування ІР потребує подальшого вивчення. Існують пререцепторний, рецепторний і пострецепторний рівні формування ІР. Пререцепторний рівень пов'язаний з аномальними молекулами інсуліну; рецепторний – зі зменшеною кількістю рецепторів інсуліну, аномальними формами рецепторів до інсуліну й IRS, порушенням афінності інсулінових рецепторів; пострецепторний – із порушеною трансдукцією інсулінового сигналу [51]. Інсуліновий рецептор являє собою тетрамер, який складається з двох позаклітинних α -субодиниць і двох трансмембранних β -субодиниць; α -субодиниці проявляють спорідненість до інсуліну, а β -субодиницям властива тирозинкіназна активність. Інсулін зв'язується з α -субодиницею, що зумовлює конформаційні зміни й активацію β -субодиниць з подальшим фосфорилуванням рецептора інсуліну по залишкам тирозину. Після активації інсулінового рецептора відбувається його зв'язування з внутрішньоклітинними білками, зокрема з IRS-1 та IRS-2. Активацію IRS-1 пов'язують із гомеостазом глюкози, IRS-2 – з регуляцією метаболізму ліпідів, проте механізм такої специфічності незрозумілий. Фосфорилування IRS також здійснюється по залишкам тирозину, що спричиняє формування певних сайтів для зв'язування з білками, в т. ч. з фосфатидилінозитол-3-кіназою, котра є важливою сигнальною молекулою та слугує сполучною ланкою в метаболічних ефектах інсуліну, стимулюючи транслокацію глюкозного транспортера-4 [52].

Результати численних досліджень поліморфізму IRS-1 довели його асоціації з розвитком ЦД 2 типу в різних популяціях, але недостатньо даних щодо впливу зазначеного поліморфізму на формування коморбідності АГ та ОЖ, зокрема на етапі, коли ІР ще відсутня. Одним із найвизначніших поліморфізмів гена IRS-1, з яким пов'язують розвиток ІР у багатьох популяціях, є Gly972Arg-поліморфізм [52]. Роль фосфорилування й автофосфорилу-

вання рецептора інсуліну в розвитку ІР наразі ще вивчається. На сучасному етапі доведено, що поліморфізм IRS-1, IRS-2 та інших генів, відповідальних за синтез білкових молекул, які беруть участь у трансдукції біологічного сигналу інсуліну, супроводжується різним ступенем ІР. У деяких дослідженнях було встановлено, що заміна гліцину аргініном у положенні 972 IRS-1 зумовлює порушення інсулінової сигналізації та зниження швидкості секреції інсуліну [52]. Було визначено, що окремі нуклеотидні поліморфізми гена IRS-1 (Gly972Arg, Pro170Arg і Met209Thr) у деяких популяціях асоціюються зі зниженням активності фосфатидилінозитол-3-кінази, що спричиняє ІР різного ступеня вираженості. Крім того, поліморфізми Gly972Arg й Ala513Pro також впливають на гіперінсулінемію та склад жирних кислот [52]. Щодо іншого типу IRS (IRS-2), незважаючи на високу частоту поліморфізму Gly1057Asp серед населення Європи (30-35% населення), дані про асоціацію поліморфізму IRS-2 з розвитком ІР є досить непереконливими.

У розвитку коморбідності АГ та ОЖ важлива роль належить й активності адипокінів – пептидних гормонів, які синтезуються жировою тканиною та регулюють енергетичний обмін [53]. Адипонектин є адипокіном, що відіграє важливу метаболічну роль, оскільки він пов'язаний із контролем чутливості до інсуліну та метаболізму ліпідів. ADIPOQ розміщений на хромосомі 3q27 і має два досліджені поліморфізми, що впливають на рівень й активність адипонектину (G276T й I164T). Перший пов'язаний із розвитком ІР, ОЖ та ЦД 2 типу, тоді як другий – із метаболічним синдромом й ішемією периферичних артерій. Однак механізм зазначених асоціацій є досі незрозумілим. На сьогодні деякі положення, що стосуються експресії та поліморфізму різних генів адипонектину та їх асоціації з рівнем АТ, ступенем ураження головних органів-мішеней (серця, нирок, судин головного мозку), залишаються дискусійними й активно вивчаються.

Серед генетичних факторів РААС найбільш вивченими є гени АПФ, АТГ, рецепторів ангіотензину II, альдостерону й альдостерон-синтази [54].

Доведено, що одним із генетичних маркерів, які спричиняють розвиток АГ, є поліморфізм гена АПФ у 16-му інтроні хромосоми 17q23, що асоціюється з підвищенням рівня й активності АПФ, ангіотензину II, зі зниженням брадикініну та чутливості до натрію, а також з ІР. До фенотипових проявів цього генотипу належать АГ, гіпертрофія ЛШ, частіший розвиток та ускладнений перебіг ураження нирок, високий ризик раптової смерті [55].

Ще одним кандидатом геному, пов'язаним із розвитком АГ, є ген, який кодує АТГ. Зокрема, встановлено взаємозв'язок між поліморфізмом M235T зазначеного гена та рівнями АТГ, ангіотензину II та ризиком виникнення АГ [56]. Масштабне дослідження в Німеччині показало асоціацію поліморфізму гена M235T із рівнем АТГ, концентраціями прореніну та реніну. Крім того, було встановлено, що в пацієнтів з АГ, які раніше не отримували антигіпертензивної терапії, наявність поліморфізму T235 гена AGT була незалежним фактором кращої реакції на монотерапію інгібіторами АПФ [56].

Причиною схильності до АГ можуть бути мутаційні алелі гена рецептора ангіотензину II – одного з найпотужніших вазоконстрикторів, що визначає його роль у патогенезі АГ. Останні дослідження засвідчили, що ангіотензин II сприяє індукції ендотеліну-1 та інсуліноподібних факторів росту, тому зміни в експресії чи структурі рецепторів ангіотензину II типу 1 через поліморфізм його гена (AGTR1) можуть зумовити зміни в регуляції судинного тонуусу чи проліферації судинних стінок. Було також встановлено, що збільшення експресії гена AGTR1 спостерігалось при гіперінсулінемії та надмірному навантаженні сіллю [57]. Визначено, що в українській популяції пацієнтів з АГ і супутнім ЦД 2 типу генотипи А/С та С/С гена AGTR1 (порівняно з генотипом А/А) асоціюються з підвищенням АТ, вираженішими порушеннями обміну речовин і більшим ступенем ремоделювання серця та судин – більшими розмірами ЛШ, більшою масою міокарда ЛШ і товщиною комплексу інтима-медіа, а також меншою ЕЗВД [57].

Отже, взаємодія безлічі чинників зумовлює істотне та стійке підвищення АТ, тому подальше уточнення взаємозв'язків таких патогенетичних факторів, як гіперінсулінемія, дисліпідемія, прозапальних факторів, компонентів РААС і показників інтенсивності перекисного окиснення ліпідів й антиоксидантної здатності з клінічними проявами та показниками структурно-функціонального стану серця та судин у хворих на АГ із супутнім ОЖ, динамікою клініко-лабораторних параметрів під впливом комплексної патогенетичної терапії сприятиме поглибленню знань про механізми розвитку органних ушкоджень у цієї групи пацієнтів. Водночас вивчення особливостей реалізації генетичної інформації надасть можливість поліпшення ранньої діагностики й оптимізації патогенетично обґрунтованої терапії.

Список літератури знаходиться в редакції.

Б. Юг, Б. Барбич-Жагар, М. Грошель і співавт.

FROZEN: клінічне неінтервенційне дослідження з оцінки ефективності та безпеки терапії розувастатином у пацієнтів з гіперліпідемією



Серцево-судинні захворювання (ССЗ) залишаються головною причиною захворюваності та смертності у всьому світі [1]. Найпоширенішою їх причиною є атеросклероз, який прискорюється кількома факторами (насамперед гіперліпідемією, яка вважається найважливішою) [2].

Згідно з Європейськими настановами щодо профілактики ССЗ, у клінічній практиці рекомендується знижувати рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) із застосуванням статинів для зменшення серцево-судинних ускладнень. Що значніше зниження рівня ХС ЛПНЩ, тим більше знижується ризик серйозних серцево-судинних ускладнень [3, 5].

Ефективність терапії статинами очевидна. Цей підхід застосовується в клінічній практиці роками, але частота серцево-судинних ускладнень все ще залишається високою [6, 8]. Прихильність пацієнтів до лікування не є оптимальною; 80% хворих з високим ризиком не досягають цільового рівня ХС ЛПНЩ [2]. За деякими даними, 77% пацієнтів, котрі приймали статини, припиняли лікування протягом 2 років [4].

За даними клінічних досліджень, лікарі зазвичай призначають статини в низьких дозах і вкрай рідко підвищують їх. Це є причиною того, що, навіть отримуючи лікування, пацієнти залишаються в зоні підвищеного ризику розвитку та загострення ССЗ [4, 9]. У цій публікації ми надаємо результати неінтервенційного дослідження FROZEN, у якому оцінювали ефективність та безпеку застосування розувастатину виробництва компанії KRKA (Роксера®) в пацієнтів з гіперліпідемією [10].

Матеріали та методи

Дослідження проводилося в Словенії у багатопрофільних лікарнях. Загалом було відібрано 1627 пацієнтів з гіперліпідемією з помірним, високим або дуже високим серцево-судинним ризиком (ССР). Період спостереження становив 3 місяці з 2 запланованими контрольними візитами. Початкову дозу розувастатину визначали з огляду на вихідні рівні ліпідів і ССР. Під час другого візиту проводили моніторинг рівня ліпідів у крові, частоти побічних реакцій (ПР) і досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ згідно з настановами ESC/EAS 2011:

- 2,99 ммоль/л у пацієнтів з помірним ССР;
- 2,49 ммоль/л у пацієнтів з високим ССР;
- 1,79 ммоль/л та/або зниження на $\geq 50\%$ у пацієнтів з дуже високим ССР.

Успіх терапії розувастатином вимірювався часткою пацієнтів, які досягли цільового рівня ХС ЛПНЩ.

Результати

Середній вік пацієнтів становив $62,7 \pm 10,2$ року, частка чоловіків і жінок дорівнювала 50/50 (%). У дослідженні взяли участь 407 (25%) пацієнтів з дуже високим ССР, 780 (48%) хворих з високим ризиком і 420 (26%) пацієнтів з помірним ризиком. Не було даних про класифікацію ризику для 20 (1%) хворих. Препарат Роксера® застосовували в 6 різних дозах: 5, 10, 15, 20, 30 та 40 мг. На початку терапії середня доза розувастатину становила $17,8 \pm 9,1$ мг. Через 3 місяці 1543 пацієнти (94,8%) продовжили терапію, припинив – 41 (2,5%) учасник; про 43 хворих (2,6%) даних не було. Під час підтримувальної терапії середня доза склала $19,0 \pm 9,3$ мг. У ході дослідження рівні загального холестерину (ЗХС), ХС ЛПНЩ і тригліцеридів (ТГ) достовірно значно знизилися ($p < 0,0001$). Після 3 місяців середнє абсолютне зниження ЗХС становило $2,1 \pm 1,2$ ммоль/л, відносне зниження – $29,3 \pm 14,7\%$. Середнє абсолютне зниження ХС ЛПНЩ склало $1,8 \pm 1,1$ ммоль/л, відносне зниження – $37,2 \pm 22,7\%$;

зниження рівня ТГ – $0,6 \pm 1,4$ ммоль/л і $18,7 \pm 34,7\%$ відповідно. Зміни рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) були недостовірними (рис.).

Під час дослідження рівень ХС ЛПНЩ достовірно знизився ($p < 0,0001$) незалежно від категорії ССР. У пацієнтів помірного ризику зниження становило $1,7 \pm 1,1$ ммоль/л ($35,1 \pm 22,7\%$), високого ризику – $1,9 \pm 1,1$ ммоль/л ($37,8 \pm 22,5\%$), дуже високого ризику – $1,7 \pm 1,1$ ммоль/л ($38,1 \pm 2,34\%$) відповідно (табл. 1).

Лікування препаратом Роксера® було визнано успішним у 685 пацієнтів (42,1%) (табл. 2). Хворі добре переносили терапію; в 1481 пацієнта (91,0%) не було зареєстровано жодних ПР. Щодо 52 хворих (3,2%) даних не отримано. ПР, що могли бути причинно пов'язані з лікуванням, спостерігалися у 86 пацієнтів (5,3%), у решти 8 хворих (0,5%) зв'язку встановлено не було. Найпоширенішою ПР була міалгія, про яку повідомили 24 пацієнти (1,5%). Інші ПР трапляються рідше за 1%. Ці результати підтверджують високу безпеку лікування препаратом Роксера®.

Обговорення

Гіперліпідемія – це порушення ліпідного обміну, що має хронічний перебіг і потребує ретельного моніторингу та лікування. Під час терапії у довгостроковій перспективі важливо досягти та підтримувати цільовий рівень ХС ЛПНЩ. Це єдиний спосіб забезпечити оптимальний захист. У нашому неінтервенційному дослідженні 76% пацієнтів з діагнозом гіперліпідемії, перебуваючи на амбулаторному лікуванні, раніше вже отримували гіполіпідемічну терапію; лише 24% отримували статини вперше. Протягом 3-місячної терапії рівні ЗХС, ХС ЛПНЩ і ТГ значно знизилися ($p < 0,0001$), що підтверджує ефективність лікування розувастатином.

Застосування розувастатину було досить ефективним для всіх груп пацієнтів, оскільки лікування більшості хворих було оцінено як успішне. Однак, якщо аналізувати результати за категоріями ризику, можна констатувати, що успішне лікування спостерігалось частіше в пацієнтів групи помірного ризику (56,7%), ніж у хворих з високим і дуже високим ризиком (37,8 і 37,4% відповідно) (табл. 3). Це означає, що в пацієнтів з помірним ССР легше досягти цільових рівнів ХС ЛПНЩ, ніж у хворих з високим або дуже високим ризиком. Окрім того, низка інших досліджень показала, що в реальній клінічній практиці існують значні труднощі в досягненні цільових рівнів. У деяких випробуваннях цільові рівні не були досягнуті у 80% пацієнтів з високим ССР. Це вказує на те, що, незважаючи на лікування, все ще залишається ризик розвитку та загострення ССЗ [8, 9]. За даними деяких досліджень, лікарі зазвичай призначають занадто низьку дозу статину та рідко титрують її до рекомендованої дози; це було підтверджено і в нашому дослідженні [9]. Однак результати також свідчать і про те, що лікування розувастатином є безпечним і добре переноситься пацієнтами. Протягом 3 місяців випробування 91% хворих не повідомили про будь-які ПР від прийому препарату. Профіль безпеки розувастатину був схожий на той, який спостерігався в низці великих клінічних досліджень [9].

Висновки

Основною довгостроковою метою лікування гіперліпідемії є запобігання серцево-судинним ускладненням,

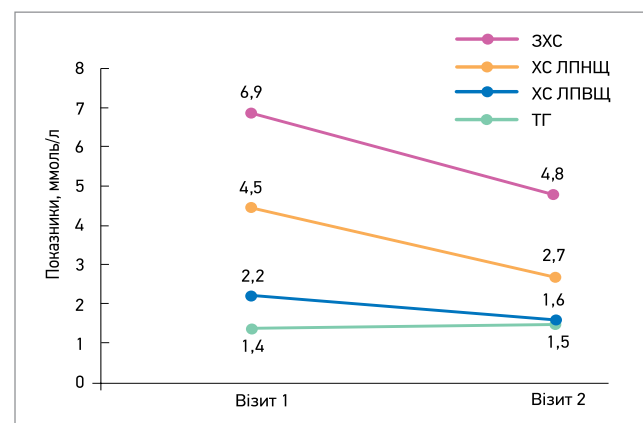


Рис. Середні значення рівня ліпідів у крові на час 1-го та 2-го візитів

Таблиця 1. Зниження рівня ХС ЛПНЩ залежно від рівня ССР

	Візит 1	Візит 2	Абсолютна різниця	Відносна різниця	Значення р
	ммоль/л	ммоль/л	ммоль/л	%	
ХС ЛПНЩ					
Помірний ССР	4,6±0,1	2,9±0,8	-1,7±1,1	-35,1±22,7	p<0,0001
Високий ССР	4,6±1,1	2,8±0,9	-1,9±1,1	-37,8±22,5	p<0,0001
Дуже високий ССР	4,1±1,2	2,4±0,8	-1,7±1,1	-38,1±23,4	p<0,0001

Таблиця 2. Успіх лікування залежно від рівня ССР

	Помірний	Високий	Дуже високий
Дуже успішне	238 (56,7%)	295 (37,8)	152 (37,4%)
Успішне	130 (30,9%)	371 (47,5%)	206 (50,6%)
Неуспішне	29 (6,9%)	54 (6,9%)	27 (6,6%)
Немає даних	23 (5,5%)	61 (7,8%)	22 (5,4%)

Таблиця 3. Дані щодо використання дозувань розувастатину в різних групах ССР

Рівень ССР	Помірний	Високий	Дуже високий
Пацієнти з початковою дозою ≤ 10 мг	46%	36%	27%
Середня початкова доза	15,7 мг	17,4 мг	20,5 мг
Середня підтримувальна доза	16,8 мг	18,4 мг	22,2 мг
Пацієнти, які досягли цільового рівня ХС ЛПНЩ	56,7%	37,8%	37,4%

тому важливо, щоб підвищений рівень ХС ЛПНЩ був знижений до рекомендованого цільового рівня згідно з категорією ССР, а також, щоб цей рівень підтримувався в довгостроковій перспективі. Незважаючи на надзвичайно чіткі вказівки щодо лікування гіперліпідемії, пацієнти в реальній клінічній практиці часто залишаються або без лікування, або отримують невідповідне лікування. Крім того, наше дослідження показало, що лікування хворих з високим і дуже високим ССР у багатьох випадках було недостатньо ефективним, оскільки частка цих пацієнтів, які досягли цільового рівня ХС ЛПНЩ, була меншою порівняно з групою помірного ризику. На основі результатів дослідження можна стверджувати, що Роксера® є безпечним та ефективним препаратом для лікування гіперліпідемії в пацієнтів з помірним, високим і навіть дуже високим ССР.

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття скорочена та адаптована після першої публікації. Вперше опубліковано в Med Razgl. 2019; 58 (4): 523-32.

КОМЕНТАР ЕКСПЕРТІВ



Караді Іштван,
кафедра внутрішньої медицини та гематології
Університету Земмельвейса (м. Будапешт, Угорщина)

Атеросклеротичні ССЗ посідають провідне місце в структурі серцево-судинної захворюваності та смертності в цивілізованому світі. Клінічні дослідження показали важливу роль ХС ЛПНЩ в атерогенезі. Зниження рівня ХС ЛПНЩ значно і суттєво зменшує ризик смерті від тяжких судинних катастроф, насамперед від гострого коронарного синдрому. Відкриття інгібіторів ГМК-КоА-редуктази, відомих як статини (Endo, 1976), стало знаковою віхою в боротьбі з атеросклерозом. Антиатеросклеротичні ефекти статинів зумовлені як значним зниженням рівня ХС ЛПНЩ і зменшенням ліпідного ядра, так і безпосередньою дією на атеросклеротичні бляшки – так званими плейотропними ефектами. Плейотропні ефекти статинів сприяють стабілізації нестабільних бляшок, відповідальних за 80% гострих коронарних синдромів. Тому статини є найважливішою групою препаратів для ефективного лікування. Однак найпоширенішим фактором, що впливає на ССР, є неадекватна терапія статинами.

З одного боку, це означає, що при застосованих дозах значна частина пацієнтів не досягає цільових рівнів ХС ЛПНЩ, що відповідно впливає на ССР пацієнта. А з іншого боку, частина пацієнтів припиняє лікування і, на жаль, часто назавжди. Відміна статину має серйозні наслідки в довгостроковій перспективі, і дослідження однозначно демонструють значне збільшення серцево-судинної захворюваності та смертності внаслідок відміни.

Луг та його співавтори в дослідженні FROZEN оцінювали ефективність лікування розувастатином щодо досягнення цільового ХС ЛПНЩ у 1627 пацієнтів. Лікування розувастатином було безпеч-

ним та ефективним у всіх групах ризику зі значним зниженням рівнів ХС ЛПНЩ. На жаль, показники досягнення цілей були менш обнадійливими в пацієнтів із дуже високим ССР, серед яких лише 37,4% досягли цільового рівня ХС ЛПНЩ. Висновки дослідження зрозумілі. У повсякденній медичній практиці статини застосовуються в недостатньо ефективних дозах, а лікарі загальної практики (і навіть деякі спеціалісти) не прагнуть титрувати дозу статину до ефективної для більш значного зниження ССР.

Найважливішим аспектом сучасної гіполіпідемічної терапії є довгострокове забезпечення цільового рівня ХС ЛПНЩ.

Лікар повинен прагнути підібрати ефективну дозу статину для тривалого застосування та, за необхідності, коригувати її. Пацієнти мають бути обізнані про важливість досягнення цільових рівнів холестерину, знати числові значення цих рівнів, оскільки ці дані також є орієнтиром для пацієнта під час лікування.

Одним із дуже важливих результатів дослідження Frozen є те, що крім ефективності в ньому була справді хорошою безпека лікування Роксеро. Зважаючи на певний страх пацієнтів перед можливими ПР, роль лікаря загальної практики полягає не лише в навчанні пацієнта для розуміння важливості лікування, а й у спростуванні страху перед ПР. У випадку розвитку ПР необхідно не лише негайно знизити дозу чи відмінити статин, а слід ретельно проаналізувати можливі інші причини цієї ПР, щоб визначити справжню проблему і, якщо можливо, повторно призначити статин у допустимій дозі для подальшого зниження ССР.



Олег Йосипович Жарінов,
завідувач кафедри функціональної діагностики Національної
медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ),
доктор медичних наук, професор

За даними Європейського оглядового дослідження EUROASPIRE V, у випадку застосування гіполіпідемічних засобів цільові рівні ліпідів досягаються в Україні лише в 17% пацієнтів. Отже, приблизно в 5 із 6 пацієнтів гіполіпідемічна терапія не досягає основної мети, відтак, залишковий ССР залишається високим. Зазначена проблема постає ще гостріше з огляду на зниження цільових рівнів ХС ЛПНЩ у рекомендаціях із лікування дисліпідемій 2019 року. Перший крок на шляху до покращення ведення пацієнтів із дисліпідеміями полягає у використанні адекватних доз препаратів групи статинів. У випадках, коли ССР оцінюється як дуже високий, цільовий рівень ХС ЛПНЩ становить <1,4 ммоль/л. Альтернативним завданням терапії є зниження ХС ЛПНЩ на ≥50%. Оптимальним інструментом досягнення цих завдань є високоінтенсивна терапія статинами, яка зазвичай включає розувастатин – найпотужніший препарат із групи статинів. Обов'язковою умовою отримання адекватного ефекту є використання відповідних доз статинів.

Неінтервенційне дослідження FROZEN оцінювало ефективність і безпеку застосування розувастатину виробництва KRKA (препарат Роксера®) в пацієнтів із різними рівнями ССР у клінічній практиці. Результати дослідження насамперед свідчать про відчутний гіполіпідемічний ефект розувастатину: середнє абсолютне зниження ХС ЛПНЩ становило 1,8 ммоль/л, відносно – 37,2%. Цей результат можна трактувати як безперечний успіх, принаймні для пацієнтів із помірним рівнем ССР. Утім, навіть за такого потужного

гіполіпідемічного ефекту в учасників із високим і дуже високим рівнями ризику не вдалося досягнути цільового ХС ЛПНЩ з позиції чинних настанов.

Зазначимо, що більш ніж у третини пацієнтів групи високого ризику і у 27% пацієнтів групи дуже високого ризику лікарі спочатку обирали розувастатин у добовій дозі 10 мг або навіть менше, що цілком узгоджується з традиціями вітчизняної клінічної практики; причому відмінності середньої початкової дози розувастатину в групах помірного і дуже високого ризику були <5 мг. Крім того, середнє збільшення дози Роксери протягом 3-місячного терміну спостереження становило всього 1 мг у пацієнтів із групи високого і 1,7 мг – дуже високого ССР. Цілком очевидно, що такий підхід не дозволяв сподіватися на досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ у більшості пацієнтів із вищими рівнями ризику, в яких зазвичай від самого початку терапія розувастатином має бути більш агресивною (від 15–20 чи навіть 30 мг/добу), а рекомендовані інкременти дози під час титрування становлять не менше 5–10 мг.

Таким чином, призначення статинів у недостатніх дозах без їх належного титрування є основною причиною недосягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ у більшості пацієнтів високого і дуже високого ССР. Ще однією проблемою клінічної практики є недостатня прихильність до терапії статинами. З огляду на це перспективним вбачається впровадження фіксованих комбінацій антигіпертензивних засобів і статинів, таких як Валарокс (комбінація розувастатину з валсартаном).

Роксера®

розувастатин
таблетки по 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг та 40 мг

**Доведена ефективність,
унікальні дози,
доступна ціна^{1,2}**

10

РОКІВ
КЛІНІЧНОГО
ДОСВІДУ³

Роксера®. Склад. 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг або 40 мг розувастатину. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемні засоби. Інгібітори ГМК-КоА-редуктази. Код АТХ C10A A07. **Показання.** Лікування гіперхолестеринемії: первинна гіперхолестеринемія або змішана дисліпідемія, гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія. Профілактика серцево-судинних порушень. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до розувастатину чи будь-якого неактивного інгредієнта; захворювання печінки в активній фазі, у тому числі невідомої етіології; стійке підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові та підвищення рівня будь-якої трансамінази більше ніж у 3 рази понад верхню межу норми; гострі порушення функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв); міопатія, при вже існуючих факторах для міотоксичних ускладнень; супутній прийом циклоспору; вагітність, годування груддю та жінкам репродуктивного віку, які не використовують засоби контрацепції; дітям віком до 10 років. **Спосіб застосування та дози.** Дозу слід підбирати індивідуально, залежно від мети терапії та ефективності лікування, застосовуючи діючі рекомендації. Підбираючи початкову дозу, слід враховувати індивідуальний рівень холестерину в пацієнта та серцево-судинний ризик, а також потенційний ризик розвитку побічних реакцій. Роксеру можна приймати в будь-який час дня, незалежно від прийому їжі. Таблетку не слід розжовувати або дробити. **Побічні реакції.** Побічні реакції, що спостерігаються при застосуванні Роксери, зазвичай, слабкі та транзиторні. Загальний стан. Астенія. З боку імунної системи. Реакції гіперчутливості, у тому числі ангіоневротичний набряк. З боку ендокринної системи. Цукровий діабет (залежить від наявності факторів ризику). З боку нервової системи. Головний біль, запаморочення. З боку травної системи. Запор, нудота, біль у животі, панкреатит. З боку шкіри та підшкірної клітковини. Свербіж, висип та кропив'янка. З боку скелетно-м'язової системи. Міалгія, міопатія та рабдоміоліз. З боку нирок. Протеїнурія. З боку печінки. Збільшення рівня трансаміназ. Лабораторні показники. Як і з іншими інгібіторами ГМК-КоА-редуктази, можливе дозопропорційне зростання рівня печінкових трансаміназ та креатиніна. Також можливе підвищення рівня HbA1c. Фармакологічні властивості. Розувастатин знижує підвищені концентрації ХС ЛПНЩ, ЗХС та тригліцеридів і збільшує концентрації ХС ЛПВЩ. Терапевтичний ефект досягається протягом 1 тижня після початку лікування, а 90% максимального ефекту досягається через 2 тижні. Максимальний ефект, як правило, досягається через 4 тижні та підтримується протягом лікування. Розувастатин проводить обмежений метаболізм (приблизно 10%). Він піддається тільки мінімальному метаболізму на основі P450, цей метаболізм не є клінічно важливим. Уваження. По 10 таблеток у блистері, по 30 або 90 таблеток у упаковці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Виробник: KRKA, д.д., Ново место, Шмарьска cesta, 6, 8501 Ново место, Словенія.

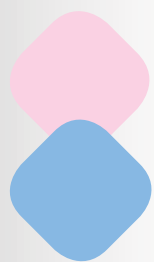
Посилання: 1. Brus S. Clinical evidence of the efficacy of Krka's rosuvastatin in the treatment of hyperlipidemia with focus on additional doses. Krka Med Farm 2014; 26 (38): 62-71. 2. Інформаційно-аналітична база Системи дослідження фармацевтичного ринку «Фармаксplorер» ТОВ «Проксіма Рісерч», 2019. 3. Sorvasta (rosuvastatin, 5 mg) Marketing Authorisation No: 5363-I-1466/10, Sorvasta (rosuvastatin, 10 mg) Marketing Authorisation No: 5363-I-1468/10, Sorvasta (rosuvastatin, 20 mg) Marketing Authorisation No: 5363-I-1470/10, Slovenia.

ТОВ «КРКА УКРАЇНА», 01015, Україна, м. Київ, вул. Староковдичська, 13, офіс 127, п/с 42
Тел.: +380 44 354-26-68, факс: +380 44 354-26-67; e-mail: info.ua@krka.biz, www.krka.ua



*Наші інновації та досвід –
запорука ефективних
та безпечних препаратів
найвищої якості.*

Тривога та дефіцит магнію: як зберегти емоційне здоров'я й імунітет під час пандемії



Тривожні розлади сьогодні є найпоширенішим нейропсихічним порушенням у країнах західного світу [1]. Із появою нової коронавірусної хвороби проблема тривожних розладів іще більше загострилася: пандемія COVID-19 швидко та глибоко змінила кожен аспект повсякденного життя – від того, як люди працюють, відпочивають, спілкуються та здійснюють покупки в магазинах, до планів на майбутнє [2, 3]. Одним із внутрішніх факторів, які спричиняють розвиток тривожних розладів, є дефіцит магнію [4-6]. Важливо, що і тривога, і недостатні рівні магнію порушують здатність організму боротися з вірусною інфекцією.

Дефіцит магнію

Для розвитку тривожного розладу необхідний збіг певних внутрішніх і зовнішніх факторів, одним з яких, попри очевидну проблему переїдання в сучасному індустріалізованому та глобалізованому світі, є погане харчування [7]. Існують докази зв'язку між зміною рівнів мікронутрієнтів, включно з електролітами, та симптомами різноманітних психіатричних захворювань [8-10].

Магній (Mg) – це нутрієнт, життєво необхідний для здоров'я всього організму людини. З огляду на його участь у понад 300 біохімічних реакцій цілком можливо, що магній залучений у більшу кількість метаболічних процесів, аніж будь-який інший мінерал [11]. Дієта сучасної людини відійшла від зелених листових овочів до більш оброблених, бідних на мікронутрієнти продуктів, через що дефіцит магнію є поширеним явищем у багатьох регіонах світу. Приміром, нещодавнє дослідження в США показало, що недостатні рівні Mg спостерігаються в 68% американців [12].

Дефіцит Mg є потужним стресором, який підвищує чутливість організму до психологічного стресу та тривоги з подальшою активацією гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі та симпатичної нервової системи [13]. Рівні магнію в центральній нервовій системі (ЦНС) є стабільнішими та знижуються повільніше, ніж в інших тканинах, але навіть невелике зниження Mg призводить до порушення нормального функціонування нейронів [14]. Недостатність магнію може проявлятися такими симптомами, як тривога, депресія, ажитація (рухове й емоційне збудження, що супроводжується відчуттям тривоги та страху), запаморочення, зниження уваги та безсоння [15-18].

З іншого боку, магній відіграє важливу роль у роботі імунної системи [19-22]. В експериментальних дослідженнях було встановлено, що дефіцит Mg супроводжується підвищенням рівнів субстанції P та запальних цитокінів, передусім IL-6 і TNF, зниженням активності поліморфноядерних клітин та апоптозом В-лімфоцитів [23-26].

Мутація гена магнієвого транспортера-1 (MAGT1) призводить до первинного імунodefіциту, відомого як XMEN-синдром (зчеплений з Х-хромосомою імунodefіцит із дефектом Mg²⁺, інфекцією вірусу Епштейна-Барр і неоплазіями) [27]. MAGT1 селективно транспортує іони Mg²⁺ всередину клітин, отож мутації MAGT1 супроводжуються зниженням внутрішньоклітинних рівнів магнію. У нещодавньому дослідженні за участю пацієнтів із XMEN-синдромом було встановлено, що внутрішньоклітинний вільний Mg²⁺ контролює експресію активувального рецептора NKG2D і тому є необхідним для реалізації цитотоксичної активності Т-лімфоцитів і натуральних кілерів. Призначення препаратів магнію пацієнтам із XMEN-синдромом супроводжувалося підвищенням внутрішньоклітинних рівнів вільного Mg²⁺, підвищенням експресії NKG2D і зниженням частки уражених вірусом клітин [28]. Отже, це дослідження показало, що адекватні рівні магнію необхідні для реалізації противірусного імунітету.

Тривога й імунітет

Виникнення тривоги – це універсальна психічна реакція людини на загрозу комфорту, благополуччю, здоров'ю та ін. Із цього погляду тривога може бути корисною – вона здатна мобілізувати людину на подолання дискомфорту, запобігання самій можливості будь-якої загрози, тобто виконує адаптаційну функцію. Надмірна за силою та/або тривалістю тривога набуває самостійного клінічного значення у вигляді різних порушень здоров'я [29]. У контексті пандемії нової коронавірусної хвороби суттєво зростає негативний вплив хронічної тривоги на стан імунітету.

Ще на початку нашої ери, приблизно у 200 році, Клавдій Гален спостерігав, що меланхолічні жінки (котрі мають підвищений рівень тривоги та стресу та, як наслідок, порушену імунну функцію) частіше хворіють на рак, аніж жінки з позитивнішим настроєм і меншим рівнем стресу [30]. У 1920-х роках було встановлено, що тривалий стрес і тривога підвищують ризик туберкульозу внаслідок пригнічення імунної системи, а в тих, хто вже захворів на туберкульоз, знижують активність фагоцитів [31]. У 1960-1980-х роках інші дослідники продемонстрували, що надмірна тривога підвищує ймовірність багатьох інфекційних і неінфекційних захворювань [32-34]. Дослідження останніх десятиліть підтвердили, що медіатори тривоги та стресу можуть проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр і проявляти свої ефекти на імунну функцію [35-38].

На сьогодні двобічний зв'язок між ЦНС й імунною системою є добре відомим, існує навіть галузь медицини – психонейроімуннологія, котра вивчає процеси функціональної взаємодії нервової системи організму людини та її психіки з різними відділами імунної системи [39]. Ці складні взаємодії опосередковуються ендокринною системою та включають продукцію гормонів стресу гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковою та симпатно-адреналомедулярною системами [40, 41].

В експериментальних і клінічних дослідженнях було продемонстровано, що тривалий стрес і тривога порушують здатність імунної системи реагувати на різні інфекційні агенти, наслідком чого може бути тяжча хвороба чи вищий ризик смерті від інфекції [41-45].

Цікаві результати надав нещодавній метааналіз понад 300 досліджень, у яких вивчався взаємозв'язок між психологічним стресом та імунною системою людини [46]. Було встановлено, що гострі стресори (тривалістю декілька хвилин) супроводжуються адаптивною активацією деяких параметрів вродженого імунітету та послабленням певних функцій специфічного імунітету. Короткі природні стресори (приміром, екзамени) пригнічують клітинний імунітет за збереження гуморального імунітету. І зрештою, хронічні стресори призводять до супресії обох ланок імунітету, при цьому що довшими є стрес і тривога, то більше компонентів імунної системи порушуються.

Дослідження, проведені після початку пандемії нової коронавірусної інфекції, підтверджують негативний вплив тривоги на імунну систему [47]. Встановлено, що хронічне надмірне занепокоєння через COVID-19 діє як тригер так званої стерильної імунної відповіді, котра підвищує системне запалення

до шкідливого рівня. У результаті пошкоджуються клітини власного організму з утворенням молекулярних патернів DAMP (damage associated molecular pattern). Інші молекулярні патерни, PAMP (pathogen associated molecular pattern), є характерними для патогенних мікроорганізмів. PAMP і DAMP часто розпізнаються одними й тими самими патерн-розпізнавальними рецепторами (наприклад, TLR-4), що призводить до подібних молекулярних і функціональних наслідків. Отже, при інфікуванні SARS-CoV-2 людини, котра перебуває під впливом хронічного стресу, імунна система вже реагує на DAMP, що, з одного боку, послаблює специфічну імунну відповідь на коронавірусні PAMP, а з іншого – спричиняє надмірну системну запальну реакцію, так званий цитокіновий шторм. Останній вважається провідною причиною тяжкого перебігу COVID-19 та асоційованої летальності [48].

Лікування тривожних розладів

Для лікування тривожних розладів часто використовують анксиолітики (так звані малі транквілізатори; зазвичай бензодіазепіни) й антидепресанти (селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну – СИЗС, трициклічні, мультимодальні антидепресанти тощо) [49]. Ці препарати мають широкий спектр побічних ефектів; багато з них можуть зумовити залежність і повернення симптомів у разі відміни [50, 51]. До того ж занепокоєння викликають результати останніх досліджень, які свідчать про підвищений ризик тяжких ускладнень і навіть смерті при застосуванні зазначених засобів.

Систематичний огляд і метааналіз 25 досліджень (понад 2 млн пацієнтів) показав, що застосування анксиолітиків асоціюється з підвищенням ризику смерті від будь-яких причин на 43-60% [50]. В іншому метааналізі, що охопив 16 досліджень і 375 тис. пацієнтів, було встановлено, що антидепресанти підвищують ризик передчасної смерті на 33% та на 14% збільшують ризик інсульту чи інфаркту міокарда [51]. При цьому не було різниці між трициклічними антидепресантами та сучаснішими СИЗС. На думку дослідників, це може пояснюватися впливом згаданих препаратів на нейротрансмітери поза ЦНС. Наприклад, серотонін бере

участь у таких критично важливих процесах, як ріст, травлення й імунна відповідь, тому порушення рівнів серотоніну може мати широкі негативні ефекти на здоров'я [52].

Безпечною альтернативою традиційним анксиолітикам та антидепресантам є пероральні препарати магнію. У неврології та психіатрії магній використовують для корекції метаболічних порушень і як заспокійливий засіб, зокрема для лікування тривоги [53-57].

Механізми, за допомогою яких магній полегшує тривожні розлади й запобігає панічним атакам, включають зниження активності з'єднаних із рецепторами NMDA (N-метил-D-аспартату) кальцієвих каналів, зменшення пресинаптичного вивільнення адреналіну й норадреналіну в ЦНС, підвищення концентрації гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) у певних ділянках головного мозку, модуляцію вивільнення глутамату на пресинаптичному рівні [58-60].

Клінічний досвід застосування перорального магнію (в монотерапії чи в комбінації з іншими компонентами) в лікуванні тривожних розладів узагальнений у систематичному огляді, що включив 18 досліджень [61]. У пацієнтів із легкою чи помірною тривогою препарати магнію, призначені на період від 4 до 12 тиж, значно зменшували параметри тривоги порівняно з плацебо й забезпечували таку саму ефективність, як і «тяжкі» лікарські засоби з доведеною анксиолітичною дією – лоразепам і бупіпрон. Препарати магнію також були

Таблиця. Препарати магнію, використані для тестування розчинності та біодоступності в дослідженні L. Blancquaert і співавт.

Код	Уміст Mg (мг)	Сіль Mg	Фармацевтична форма
A	196	Mg оксид + Mg гліцерофосфат	Таблетки
B	100	Mg цитрат	Таблетки
C	450	Mg оксид	Капсули
D	100	Mg карбонат	Таблетки
E	40	Mg цитрат + Mg біс (водень-L-глутамат)	Таблетки
F	32,8	Mg оротат дигідрат	Таблетки
G	300	Mg оксид	Капсули
H	19	Mg цитрат	Таблетки
I	400	Mg оксид	Капсули
J	100	Mg гліцинат лізинат хелат	Таблетки
K	241,3	Mg оксид	Таблетки
L	500	Mg оксид	Таблетки
M	200	Mg цитрат	Таблетки
N	71,5	Mg хлорид	Таблетки
O	450	Mg оксид	Таблетки

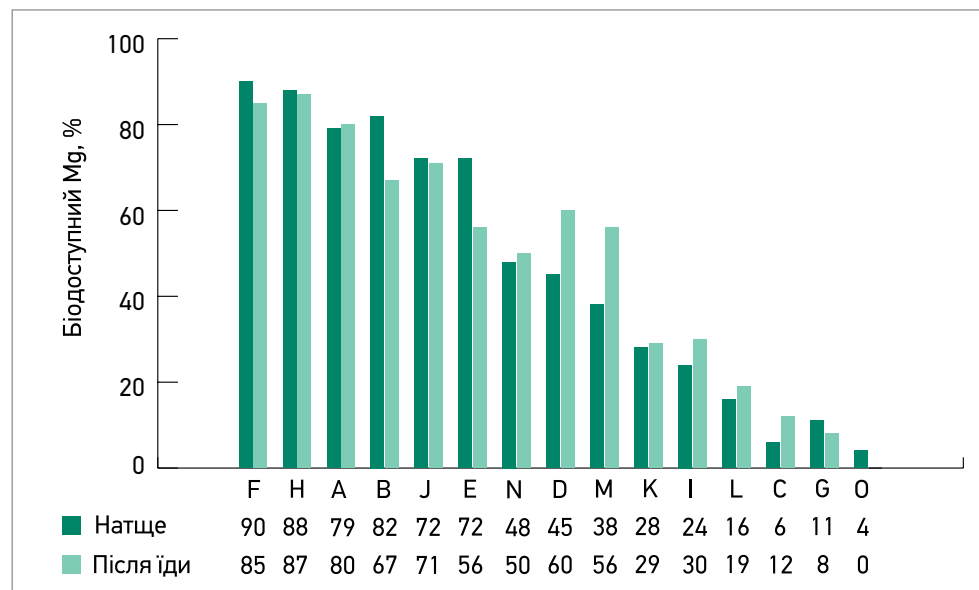


Рис. Відносна (%) абсорбція з тонкої кишки 15 препаратів магнію натще та після їди

ефективними в пацієнтів із тривогою різного ступеня, асоційованою з передменструальним синдромом й артеріальною гіпертензією. Автори зазначають, що в дослідженнях препаратів магнію з додатковими компонентами (наприклад, вітаміном В₆, екстрактами глоду чи каліфорнійського маку) не вивчалися ефекти окремих компонентів, тому неможливо розрізнити відносний вклад кожного компонента або підтвердити, чи є позитивні ефекти адитивними або синергічними [61].

Відмінності препаратів магнію

Через визнання важливої ролі магнію в підтриманні доброго загального стану здоров'я, профілактиці й лікуванні цілої низки захворювань препарати та дієтичні добавки з магнієм сьогодні дуже популярні. Приміром, опитування в Нідерландах показало, що такі засоби застосовують 7% населення країни й до 25% осіб, які займаються спортом [62].

Препарати магнію, присутні на сучасному фармринку, містять одне з двох джерел елементарного Mg: неорганічні або органічні солі магнію. Неорганічні солі (наприклад, магнію оксид) містять велику кількість елементарного Mg, але мають дуже обмежену біодоступність. У разі застосування таких препаратів у кров всмоктується незначна частина Mg, при цьому надлишок магнію, що залишається в кишечнику, може порушувати абсорбцію інших нутрієнтів, зокрема кальцію, та спричиняти диспепсію. З іншого боку, органічні солі магнію (приміром, магнію оротат) містять відносно меншу кількість елементарного Mg, але мають вищу розчинність, кращу біодоступність і забезпечують вищі сироваткові рівні магнію порівняно з неорганічними солями.

Погана розчинність і біодоступність можуть призводити до субоптимальної ефективності та/або підвищення частоти небажаних явищ. З огляду на це цікавими є результати нещодавнього дослідження, проведеного вченими з Гентського університету (Бельгія) [63]. Дослідники протестували 15 комерційно доступних препаратів магнію (табл.). Спочатку вони використали модель, яка симулює різні умови шлунково-кишкового тракту, щоб порівняти розчинність та абсорбцію. Результати показали значні відмінності між препаратами магнію. Найвищий ступінь абсорбції продемонстрував препарат F (Магнерот® виробництва Woerwag Pharma, Німеччина), що містить органічний оротат магнію, – його біодоступність досягала 85-90% (рис.). Щодо препаратів неорганічного магнію, їхня біодоступність не перевищувала 30%, а в найгіршому випадку становила лише 4%. Отже, сіль магнію відіграє велику роль у тому, наскільки добре цей мінерал всмоктується з кишечника в кровоток.

Потім дослідники протестували два препарати магнію в здорових добровольців – чоловіків і жінок, щоб перевірити, чи є результати, отримані за допомогою симуляційної моделі, дійсними для організму людини. Виявилося, що препарат неорганічної солі, котрий показав погану біодоступність на моделі, так само значно менше підвищував сироваткову концентрацію Mg, ніж препарат із високою біодоступністю. При цьому навіть дуже висока концентрація магнію в першому випадку не змогла компенсувати наслідки низької біодоступності неорганічної солі Mg. Отже, не можна говорити про класовий ефект магнійумісних препаратів, оскільки лише сполуки з високою біодоступністю дають змогу ефективно компенсувати дефіцит Mg при застосуванні нижчих доз. Нижча доза магнію означає кращу переносимість, оскільки надлишок Mg у кишечнику може призводити до побічних ефектів. За рекомендаціями німецького Федерального інституту оцінки ризиків (BfR), максимальна добова кількість магнію становить 250 мг, розділені на два прийоми. Відповідну дозу, котра добре переноситься, містить Магнерот® [64]. У цьому лікарському засобі, що відпускається без рецепта, Mg поєднаний з органічною речовиною – оротовою кислотою, котра, як і магній, відіграє важливу роль в енергетичному обміні.

Список літератури див. на сайті health-ua.com.

Підготував **Олексій Терещенко**



Ключові висновки

- Тривога – дуже поширене нейропсихічне порушення; додатковим фактором збільшення випадків тривожних розладів стала пандемія нової коронавірусної хвороби.
- Хронічна тривога, зокрема пов'язана з надмірним занепокоєнням через COVID-19, порушує нормальну роботу імунної системи, що може призводити до підвищення ризику інфікування та тяжчого перебігу інфекційних захворювань.
- Одним із факторів, який зменшує стійкість організму до стресу, спричиняє розвиток і хронізацію тривоги, є дефіцит магнію, присутній у кожного другого дорослого.
- Магній також відіграє важливу роль у роботі імунної системи; адекватні внутрішньоклітинні рівні Mg²⁺ необхідні для реалізації противірусної імунної відповіді.
- Традиційні лікарські засоби для лікування тривоги, як-от анксіолітики й антидепресанти, мають широкий спектр побічних ефектів, можуть підвищувати ризик судинних подій і смерті, порушувати імунну відповідь.
- Пероральна терапія препаратами магнію є безпечною, ефективно зменшує симптоми тривоги та пов'язаних порушень, підтримує нормальне функціонування імунної системи.
- Обираючи препарат магнію для лікування тривожних розладів, перевагу слід віддавати органічним солям з огляду на їхню високу біодоступність, яка дає змогу досягти адекватних сироваткових рівнів Mg без надлишкових концентрацій Mg у кишечнику.
- Для лікування тривоги пероральні препарати магнію рекомендовано призначати тривалістю не менш як 4 тиж у добовій дозі до 250 мг елементарного Mg (наприклад, магнію оротат – по 2 таблетки 500 мг 3 рази на добу, що відповідає 196,8 мг елементарного Mg).

МАГНЕРОТ®

Магнію оротат

БУТИ ЗАВЖДИ У ВІДМІННІЙ ФОРМІ

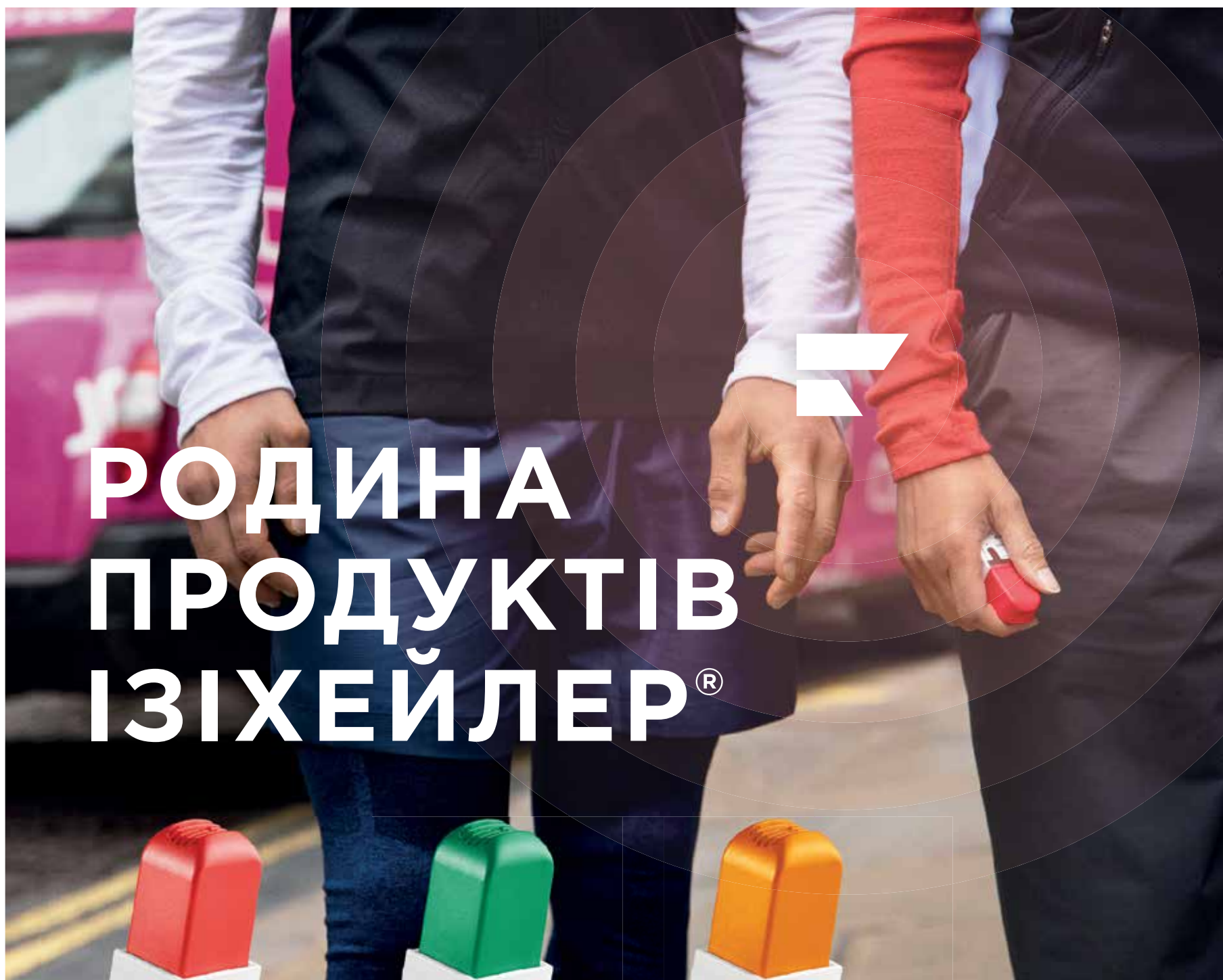
СИНЕРГІЗМ МАГНІЮ ТА ОРОВОЇ КИСЛОТИ¹⁻³

Магнерот®. Фармакотерапевтична група. Мінеральні домішки. **Склад:** діюча речовина: magnesium orotate; 1 таблетка містить магнію оротату дигідрату 500 мг (що відповідає 2,7 мвал, 1,35 ммоль або 32,8 мг магнію). **Лікарська форма.** Таблетки. **Показання.** Стани, які супроводжуються дефіцитом магнію, а також у комплексному лікуванні та профілактиці: ішемічної хвороби серця (стенокардії, інфаркту міокарда), ангіоспазму; порушення ліпідного обміну, атеросклерозу, артеріту. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату. Гіпермагніємія, гіпокальціємія, сечокам'яна хвороба (фосфатні та кальцієво-магнієві конкременти), порушення функції нирок, виражена брадикардія та атріовентрикулярна блокада (I–II ступеня), дитячий вік. **Побічні реакції.** З боку травного тракту: шлунково-кишкові розлади (діарея або малоформовані випорожнення, які коригуються дозою). **Інші:** можливі алергічні реакції, шкірні висипання. **Спосіб застосування та дози.** Призначають по 2 таблетки 3 рази на добу протягом 7 днів, потім — по 1 таблетці 2–3 рази на добу. Тривалість курсу лікування не менше 6 тижнів. Максимальна добова доза препарату Магнерот® – 6 таблеток на добу (3000 мг магнію оротату дигідрату). Магнерот® приймають за 1 годину до прийому їжі. Таблетки варто заливати невеликою кількістю рідини (1 склянка води). **Діти.** Ефективність і безпека застосування препарату дітям не встановлені, тому його не слід призначати цій віковій категорії. Р.п. МОЗ України № UA/4062/01/01 від 24.06.2016 р. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Повна інформація** міститься в інструкції для медичного застосування препарату. **Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.**

1. Корпачев В.В., Гурина Н.М. Метаболические эффекты и клиническое применение магния оротата. МЭЖ. №26-2007. 2. Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г. Метаболомный компендиум по магния оротату. Эффективная фармакотерапия. – 2015. 3. Ярош А.К. Магний и оротовая кислота - два из наиболее важных компонентов для регуляции функции нервной и мышечной систем организма. МЭЖ. – 2010.

Представительство компанії «Вьорваг Фарма ГмбХ і Ко.КГ», Німеччина: 04112, Київ, вул. Дегтярівська, 62.
E-mail: info@woerwagpharma.kiev.ua, www.woerwagpharma.kiev.ua
Більш повна інформація на сайті: www.magnerot.com.ua

WOERWAG PHARMA



РОДИНА ПРОДУКТІВ ІЗІХЕЙЛЕР®



БУДЕСОНІД/
ФОРМОТЕРОЛ¹



ФОРМОТЕРОЛ²



БУДЕСОНІД³

БРОНХІАЛЬНА АСТМА

ХОЗЛ

ОДИН ПРИСТРІЙ — БАГАТО КРОКІВ ТЕРАПІЇ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ ТА ХОЗЛ

Лінійка продуктів Ізіхейлер® представляє широкий асортимент методів лікування для пацієнтів із бронхіальною астмою та хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ). Препарат базисної терапії (ІКС), препарат для лікування бронхіальної астми і ХОЗЛ

(LABA) та комбінований препарат (ІКС + LABA) пропонуються у формі порошкового інгалятора. Препарат і дозування можна легко підібрати, навіть якщо потреби пацієнта змінюються, при цьому немає необхідності навчатися використовувати інший інгалятор.

ЛІТЕРАТУРА

1. Інструкція для медичного застосування Буфомікс Ізіхейлер®
2. Інструкція для медичного застосування Формотерол Ізіхейлер®
3. Інструкція для медичного застосування Будесонід Ізіхейлер®

Р. П. МОЗ України № UA/14855/01/01,
№ UA/14856/01/01, № UA/14857/01/01.

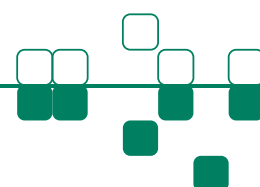
INHALE. EXHALE. EASYHALE.

Інформаційний матеріал для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Не є рекламою.

«Оріон Корпорейшн»:
Оріонітіе 1
02200, Еспоо, Фінляндія
Тел.: +358 10 426 1
Факс: +358 10 426 38 15
www.orionpharma.com

Представництво в Києві:
04116, м. Київ, вул. Шолуденка, 3
Бізнес-центр, офіс 309
Тел.: +38 044 230 47 21
Факс: +38 044 230 47 22
E-mail: office@orionpharma.com.ua
www.orionpharma.com.ua

ТОВ «Оріон Фарма Юкрейн»
04116, м. Київ, вул. Шолуденка, 3
Бізнес-центр, офіс 343
Тел.: +38 044 230 48 44



Оптимізація клінічних результатів при астмі та хронічному обструктивному захворюванні легень в аспекті задоволеності використанням інгалятора та прихильності пацієнта до лікування

За матеріалами симпозиуму в рамках міжнародного конгресу Європейського респіраторного товариства



Що насправді має значення для пацієнтів з астмою та хронічним обструктивним захворюванням легень



Професор Хосе Луїс Іск'ердо, відділення пневмології Університетської клініки Гвадалахари, Університет Алькала (м. Мадрид, Іспанія)

Під час вибору стратегії лікування пацієнтів з астмою та хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) медичні фахівці (МФ) звертають основну увагу на ефективність і безпеку методів. Однак існують інші фактори, котрі слід урахувати для забезпечення максимальної прихильності пацієнта до лікування, як-от технічні характеристики інгаляційної терапії [1].

Доволі дивно, але два систематичні огляди використання інгаляційних пристроїв показали, що значна частина МФ неправильно використовує інгаляційні пристрої, а пацієнти застосовують неправильну техніку проведення інгаляції; за останні 40 років (1975-2014) ця ситуація не змінилася на краще [2, 3]. Неправильна техніка проведення інгаляції може значно зменшити кількість препарату, що осідає в легенях, а отже, знизити ефективність лікування. Саме тому правильна техніка проведення інгаляції так само важлива, як й ефективність і безпека фармакологічного засобу.

Значимість стосунків між пацієнтом і МФ

Для належного проведення лікування, що відповідає потребам пацієнта, МФ необхідно отримати від хворого достовірну інформацію [4]. У дослідженні COPD MIRROR більшість пацієнтів заявили, що вони були не зовсім чесними з МФ, який проводив лікування, а значна частина пульмонологів і лікарів загальної практики не помітили недостатньої чесності хворих під час роботи з ними [5]. Поліпшення стосунків між пацієнтами та МФ є важливим для забезпечення відкритого та чесного обговорення, що дасть змогу приймати оптимальні рішення стосовно вибору відповідних варіантів лікування.

Основною метою лікування ХОЗЛ, із погляду хворого, є мінімізація симптомів, підтримання щоденної активності й уникнення загострень [6, 7]. Однак МФ і пацієнти не завжди мають однакову думку щодо впливу хвороби на повсякденне життя чи задоволеність лікуванням. Було виявлено, що розбіжність у поглядах між хворим і МФ траплялася частіше серед пацієнтів із поганим контролем астми порівняно з хворими з контрольованою астмою [8].

Фактори поведінки пацієнта, що впливають на прихильність до інгаляційної терапії

Погана прихильність до інгаляційної терапії та неправильна техніка проведення інгаляції негативно впливають на результати лікування астми та ХОЗЛ навіть за умови вибору ефективного методу лікування. Наприклад, неправильне використання дозуючого аерозольного інгалятора (ДАІ) асоційоване зі зниженням стабільності астми, а погана прихильність до інгаляційної терапії – зі збільшенням смертності від ХОЗЛ [9, 10]. Зважаючи на це, важливо покращити задоволеність пацієнта лікуванням, оскільки хворі з високим рівнем загальної задоволеності використанням інгалятора частіше виявляють прихильність до терапії [11].

Уподобання пацієнтів у використанні інгаляторів були оцінені в кількох дослідженнях. Наприклад, випробування в умовах реальної клінічної практики ASCONA за участю 778 хворих із середньою та тяжкою формами астми в 59 лікарнях Іспанії виявило, що більша частка пацієнтів повідомила про задоволеність використанням інгалятора сухопорошковими інгаляторами (СПІ) порівняно з ДАІ (52% проти 28%; $p < 0,001$) [12]. Зрештою, розуміння вподобань хворих у використанні інгаляторів зумовлює більшу прихильність до лікування та кращий контроль астми [14]. Крім цього, в субаналізі 328 пацієнтів із цього самого дослідження більша частка пацієнтів були задоволені використанням Easyhaler® (Orion Corporation, Orion Pharma [Fin], Espoo, Фінляндія) порівняно з Turbuhaler® (AstraZeneca UK Limited, Кембридж, Велика Британія) чи Diskus® (GlaxoSmithKline, Брентфорд, Велика Британія) (62% проти 43%; $p = 0,01$) [13]. Зрештою, розуміння вподобань пацієнтів у використанні інгаляторів сприяє більшій прихильності до лікування та кращому контролю астми [14].

Хоча МФ зазвичай зосереджують свою увагу на ефективності та безпеці методів лікування астми та ХОЗЛ, уподобання пацієнтів щодо інгаляційних пристроїв також мають велике значення, оскільки вони впливають на прихильність до лікування та його результати.

Опанування техніки проведення інгаляцій



Професор Федеріко Лаворіні, Флорентійський університет (Італія)

Еволюція інгаляційної терапії респіраторних захворювань налічує тисячі років. Важливими віхами розвитку сучасних інгаляційних приладів для респіраторної медицини є впровадження у XX столітті ДАІ та СПІ [15].

Технічні характеристики інгаляційних пристроїв

У ДАІ після активації приладу суміш, до складу котрої входить лікарський засіб і пропелент, виштовхується з дозуючої камери. Сучасні ДАІ суттєво не відрізняються від оригінального пристрою, впровадженого в 1956 році, проте технічні характеристики пристрою з того часу значно покращилися, що зумовило підвищення його ефективності [16]. Наприклад, у результаті вдосконалення складу аерозольних препаратів було зменшено розмір частинок, що дало змогу підвищити легеневу депозицію та зменшити осадження препарату в гортані [17].

СПІ, на відміну від ДАІ, активується зусиллям вдиху пацієнта, що спричиняє падіння тиску та створює повітряний потік через інгалятор. Енергія, пов'язана з потоком повітря, використовується для деагломерування дрібних частинок лікарського засобу від більших частинок носія. Оскільки вивільнення порошку відбувається в результаті вдиху хворого, потреба в координації ручного управління й управління диханням відсутня. Турбулентний повітряний потік створюється завдяки зусиллям вдиху пацієнта й опору інгалятора [18]. Опір потоку повітря, котрий проходить через СПІ, – це стала характеристика, що є унікальною для кожного інгалятора, а сила вдиху – це характеристика пацієнта. Разом ці дві характеристики визначають швидкість потоку повітря, котрий проходить через інгалятор [19].

Оптимальна доставка лікарського засобу за допомогою інгаляційних пристроїв

Досить поширеною є хибна думка, що хворі на астму чи ХОЗЛ можуть мати труднощі зі створенням потоку достатньої швидкості, який проходить через СПІ з високим внутрішнім опором. Піковий потік вдиху завжди був ключовим фактором використання СПІ.

Сила вдиху пацієнта визначає кількість енергії, доступної для деагломерації порошку. Однаковий вихід енергії може бути досягнутий або зі слабким потоком вдиху через інгалятор із високим внутрішнім опором, або із сильним потоком вдиху через інгалятор із низьким внутрішнім опором. Встановлено, що потік вдиху хворого, який становить 30 л/хв, є достатнім для деагломерації порошку й однорідності дози, котра доставляється. Було показано, що майже всі пацієнти з астмою та ХОЗЛ досягають цієї швидкості потоку [21-23, 26].

Доставка дози, консистенція дози та надійність для щоденного використання – важливі характеристики інгаляційних пристроїв. У дослідженні *in vitro*, в якому порівнювали доставку дози будесоніду та формотеролу за допомогою пристроїв Easyhaler® і Turbuhaler® при різних швидкостях повітряного потоку, було показано, що Easyhaler® забезпечує кращу доставку дози та її однорідність при всіх швидкостях потоку (рис. 1). Зміни вологості повітря, падіння пристрою, вплив вібрацій і заморожування-відтавання також не впливають на однорідність дози в разі використання Easyhaler®.

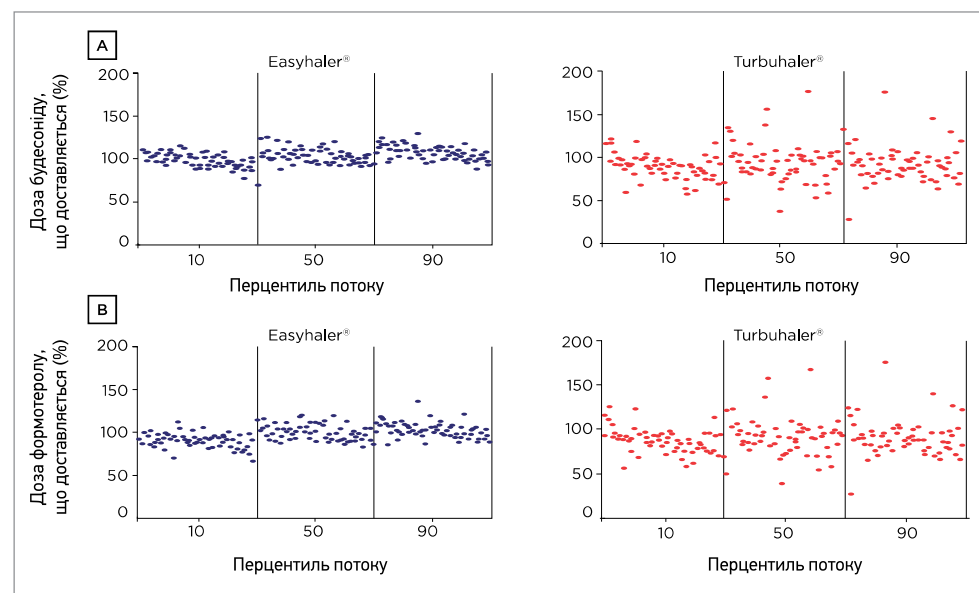


Рис. 1. Доставка дози (а) будесоніду та (б) формотеролу за допомогою Easyhaler® і Turbuhaler® у різних перцентильях потоку (Haikarainen J. et al., 2017)

Примітки: Easyhaler® (Orion Corporation, Orion Pharma [Fin] Espoo, Фінляндія); Turbuhaler® (AstraZeneca UK Limited, Кембридж, Велика Британія).

Сучасні інгаляційні пристрої – результат багаторічних досліджень й інноваційних технологій. Зусилля вдиху пацієнта й отримана енергія, пов'язана з потоком повітря, є ключовими факторами деагломерації та доставки лікарського засобу (незалежно від опору пристрою).

Продовження на стор. 32.

Оптимізація клінічних результатів при астмі та хронічному обструктивному захворюванні легень в аспекті задоволеності використанням інгалятора та прихильності пацієнта до лікування

За матеріалами симпозиуму в рамках міжнародного конгресу Європейського респіраторного товариства

Продовження. Початок на стор. 31.

Фактори поведінки пацієнта, що впливають на успішність лікування астми та ХОЗЛ



Марк Л. Леві, лікар загальної практики
(м. Лондон, Велика Британія)

Задоволеність хворих і правильне використання інгаляційних пристроїв є невід'ємними факторами ведення пацієнтів з астмою та ХОЗЛ. Водночас випадки неправильної техніки проведення інгаляції є досить поширеними й зазвичай їх кількість зростає з віком хворого й у зв'язку зі складністю конструкції пристрою [27-29].

Існує багато опублікованих даних, які свідчать про взаємозв'язок між неправильною технікою проведення інгаляції та поганими результатами лікування астми й ХОЗЛ [30-33].

Обнадійливим є той факт, що в дослідженні за участю понад 1600 пацієнтів з астмою чи ХОЗЛ було виявлено: в тих хворих, у яких було перевірено правильність техніки проведення інгаляції, ризик припущення критичних помилок був нижчим; це вказує на позитивний вплив регулярної перевірки правильності техніки проведення інгаляції [33]. Перехід на використання інгаляторних пристроїв МФ в одному дослідженні показав, що велика частка молодих лікарів не може правильно продемонструвати використання інгаляційних пристроїв [34]. В іншому дослідженні також було показано, що лише 5% лікарів-інтернів застосовували ДАІ абсолютно правильно. Після проведення індивідуальних тренінгів ця цифра зросла до 73% [35].

Вибір відповідного інгалятора

Щоб допомогти лікарю здійснити правильний вибір інгалятора, було сформульовано 6 загальних вимог пацієнта до ідеального інгалятора: ефективний, продуктивний, має привабливий дизайн, стійкий до помилок, легкий в опануванні й такий, на використання котрого можна легко перейти після іншого пристрою [22]. Хоча було показано, що задоволеність використанням інгалятора підвищує прихильність до лікування та контроль астми [12], хворі не завжди обирають інгалятор, який вони вміють правильно використовувати.

Дослідження в умовах реальної клінічної практики ASCONA підтвердило, що висока задоволеність пацієнтів інгалятором корелювала з більшою прихильністю до лікування та кращим контролем астми (рис. 2) [12]. Зміна інгаляційного пристрою – ще одна стратегія, котра може покращити результати лікування.

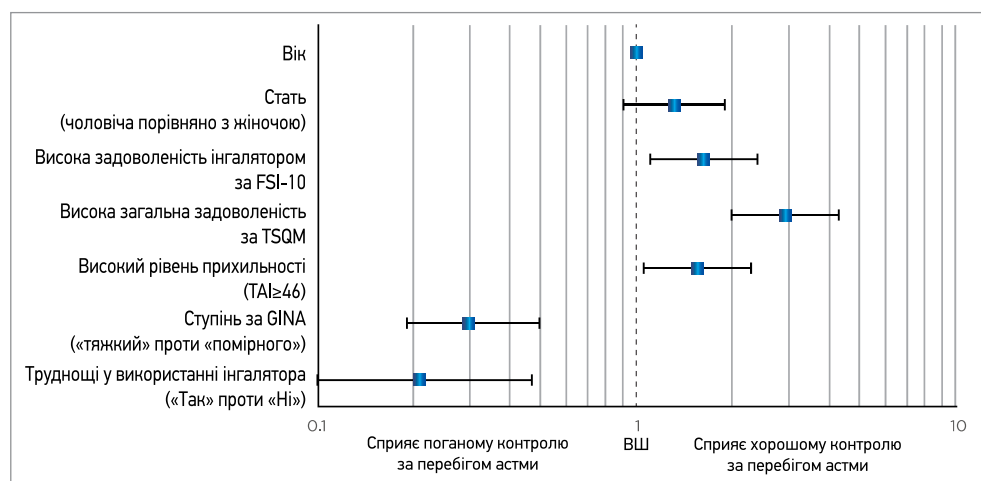


Рис. 2. Контроль астми згідно з результатами тесту контролю над астмою як залежна змінна
(Plaza V. et al., 2018) [12]

Примітки: FSI-10 – анкета для оцінки відчуття задоволеності інгалятором; GINA – Глобальна ініціатива з астми; ВШ – відношення шансів; TAI – тест на прихильність до лікування за допомогою інгаляторів; TSQM – анкета для оцінки задоволеності лікуванням.

Навчання техніки проведення інгаляції

Існують різні методи вдосконалення техніки проведення інгаляції пацієнтами, включаючи навчальні пристрої, відеозаписи, що демонструють техніку проведення інгаляції, вебсайти, індивідуальні заняття та заняття в малих групах, а також спеціалізовані клініки, де навчають проведенню техніки в дітей [38, 41]. Повторне оцінювання та корекція техніки проведення інгаляції є життєво важливими кроками для забезпечення оптимальної доставки ліків до легень та покращення результатів лікування. Наприклад, у рандомізованому контрольованому дослідженні було показано, що повторне навчання кваліфікованими фармацевтами на 0-му, 1-3-му та 6-му місяці значно покращило техніку проведення інгаляції та функцію легень. Показник правильності техніки проведення інгаляції помітно знизився через 3 міс, що вказує на необхідність регулярної перевірки правильності виконання техніки [42].

Належне опанування техніки використання інгаляційного пристрою важливе не лише для пацієнтів, а й для лікарів, які прописують ліки, та фармацевтів. Важливо, щоб пацієнти були задоволені використанням інгалятора, а для забезпечення кращої прихильності до лікування та кращих його результатів необхідний багаторазовий тренінг щодо опанування техніки проведення інгаляції.

Надання пацієнтам можливості самостійно проводити підтримувальну та полегшувальну терапію



Професор Ерік Бейтман,
Кейптаунський університет (Південно-Африканська Республіка)

Існують кілька науково обґрунтованих методів, які можуть покращити прихильність до лікування у хворих на астму. Це, наприклад, такі клінічні підходи, як відвідування вдома підготовленими викладачами з контролю за перебігом астми та засоби електронної охорони здоров'я, як-от нагадування про правильне використання інгаляторів, які надсилаються на мобільні телефони [43, 44]. Проте складність цих стратегій полягає в необхідності підтримувати бажання пацієнтів досягти довготривалої прихильності та клінічної вигоди.

Надання хворим можливості самостійно керувати перебігом своєї хвороби за допомогою терапевтичного підходу, котрий узгоджується з повсякденним життям пацієнта, здатне підвищити прихильність і покращити результати лікування.

Було показано, що дві терапевтичні стратегії здатні поліпшити прихильність до лікування: проведення процедури 1 р/день, а не 2 р/день, а також проведення підтримувальної та полегшувальної терапії самим пацієнтом [45-48]. У разі підтримувальної та полегшувальної терапії комбінований інгаляційний пристрій, який містить препарат для полегшення дихання (наприклад, формотерол, β_2 -агоніст тривалої дії зі швидким початком бронхолітичної дії) та низьку дозу інгаляційного кортикостероїда (ІКС), застосовують як підтримувальну терапію, так і для полегшення симптомів. ПЗТ має високу ефективність у зменшенні випадків погіршення стану та тяжких загострень астми. Це пояснюється тим, що лікування призначається на початку загострення астми й ефективно титрується відповідно до симптомів, що зумовлює підвищення дози компонента ІКС, коли виникає загроза загострення. Пацієнтам на підтримувальній і полегшувальній терапії не потрібен β_2 -агоніст короткої дії (БАКД).

У кількох дослідженнях було підтверджено, що підтримувальна та полегшувальна терапія із застосуванням будесоніду + формотеролу зменшує тяжкі загострення на 30-70% порівняно з високою дозою ІКС + БАКД за потреби та β_2 -агоністом тривалої дії / комбінацією ІКС + БАКД (за потреби) (як у разі доз, які дорівнюють дозам будесонід + формотерол, так і за умови вищих доз) [49-54]. Ретроспективний аналіз даних дослідження ANHEAD продемонстрував, що чим більша потреба у використанні препаратів для полегшення дихання (>6 або >8 інгаляцій/добу проти >2 або >4 інгаляцій/добу), тим більша користь ПЗТ із застосуванням будесоніду + формотеролу з огляду на ризик загострення після першого дня застосування високої дози препарату для полегшення дихання.

У дослідженні, що оцінює ефективність і безпеку підтримувального лікування та ПЗТ із застосуванням комбінованого інгалятора, котрий містить будесонід + формотерол, у пацієнтів з астмою з ризиком серйозних загострень підтримувальна та полегшувальна терапія не лише зменшила загострення порівняно зі стандартним режимом уведення будесоніду + формотеролу та салбутамолу (за потреби), а й зменшила кількість випадків неприхильності до терапії [55].

Надмірна залежність від підтримувальної та полегшувальної терапії

За допомогою електронного моніторингу використання інгаляторів у пошуковому ретроспективному аналізі було проведено оцінку використання інгаляційного β_2 -агоніста за 14 днів до того, як пацієнти потрапили до лікарні з тяжкою формою астми. Значна частка хворих протягом тривалого періоду приймала дуже високі дози інгаляційних β_2 -агоністів, які перевищували поріг, установлений для огляду даних [56]. Саме тому для пацієнтів важливо не зловживати БАКД, а звернутися по медичну допомогу, щоб запобігти виникненню подій, які є потенційно небезпечними для життя. Як «страхувальну сітку для хворих на астму» можна застосовувати письмовий план дій для хворих із самопомогі при загостреннях хвороби [57]. Три науково обґрунтовані стратегії медикаментозного лікування включають збільшення підтримувальної дози ІКС у 4 рази, самостійне введення високодозового перорального кортикостероїда та ПЗТ або застосування протизапального препарату для полегшення дихання.

Проведення підтримувальної та полегшувальної терапії в разі легкої форми астми

Проведення підтримувальної та полегшувальної терапії при легкій формі астми також було досліджено [58-60]. У рандомізованому подвійному сліпому випробуванні SYGMA-1 частота тяжких і середніх загострень зменшилася на 60%, а частота тяжких загострень – на 64% за умови використання будесоніду + формотеролу за потреби порівняно з тербуталіном за потреби в пацієнтів із легкою формою астми.

У дослідженні в умовах реальної клінічної практики NOVEL START, у якому вивчали застосування протизапального полегшувального засобу при легкій формі астми, було показано, що ризик загострення астми при використанні будесоніду + формотеролу за потреби був нижчим, аніж у разі застосування альбутеролу за потреби. Це випробування також визначило загострення хвороби при використанні високих доз препаратів, яке потребувало термінової медичної консультації чи введення системних кортикостероїдів. Кількість випадків, коли виконувалися критерії для невідкладної медичної допомоги, становила 36 у групі альбутеролу, 24 – у групі регулярного введення будесоніду + БАКД, 13 – у групі будесоніду + формотеролу за потреби; тенденція для курсу системних кортикостероїдів була схожою. Отже, будесонід + формотерол (за потреби) перевершував чинний стандарт допомоги Глобальної ініціативи з астми (GINA) на етапі 2 [61].

Враховуючи ці дані, Глобальна стратегія лікування та профілактики астми GINA 2019 року більше не підтримує лікування із застосуванням лише БАКД на етапі 1 і для полегшення симптомів рекомендує завжди використовувати бронходилататор із низькою дозою ІКС (бажано в одному інгаляторі). Формотерол (за потреби) в поєднанні з ІКС представлений як бажаний знеболювальний засіб на всіх етапах лікування астми. Ця терапевтична стратегія дає змогу пацієнтам самостійно керувати перебігом астми за допомогою одного інгалятора та пропонує безперервність лікування на всіх етапах.

Резюме



Пйотр Куна, професор кафедри терапії
Медичного університету м. Лодзь (Польща)

Задоволеність пацієнта використанням інгалятора, вподобання хворого та правильна техніка проведення інгаляції є ключовими факторами встановлення кращого контролю над перебігом астми та поліпшення результатів лікування ХОЗЛ. У пристроях із високим внутрішнім опором швидкість потоку, необхідна для досягнення виходу енергії, що забезпечить деагломерацію порошку, нижча, ніж у пристроях із низьким внутрішнім опором. Отже, зусилля вдиху лише в поодиноких випадках є обмежувальним фактором при виборі інгалятора. Простий підхід, який передбачає ПЗТ із використанням одного інгалятора, не суперечить щоденному режиму життя людини та надає пацієнтам можливість самостійно контролювати перебіг хвороби.

Стаття друкується в скороченні.

Список літератури знаходиться в редакції.

Optimising clinical outcomes in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: focus on inhaler satisfaction and patient adherence. *EMJ Respir.* 2019; 7 (1): 42-50.

A. Eskander, J. de Almeida, J. Irish, м. Торонто, Канада

Гостра обструкція верхніх дихальних шляхів

Гостра обструкція верхніх дихальних шляхів (ГОВДШ) – загрозовий для життя стан, який потребує негайної оцінки та проведення специфічного втручання з невеликою ймовірністю припуститися помилки, що робить ГОВДШ постійним викликом для клініцистів. Нині досягнуто значного прогресу в профілактичній медицині, розумінні патофізіології ГОВДШ, розвитку хірургічних й анестезіологічних технологій, але лікування обструкції дихальних шляхів залишається однією з найскладніших невідкладних ситуацій у клінічній медицині.

Очевидно, на сучасному етапі превентивна медицина найбільше вплинула на ГОВДШ завдяки широкому впровадженню вакцинації проти *Haemophilus influenzae* типу В, що забезпечило помітне зниження захворюваності та смертності, асоційованих з епіглотитом і пневмонією. Епіглотит, колись дуже частий, нині є надзвичайно рідкісною хворобою. Подібна спеціальна кампанія, впроваджена закладами охорони здоров'я, сприяла значному поширенню та використанню шприц-тубиків епінефрину в осіб з анафілаксією, що допомогло істотно знизити потребу в оперативному втручанні на дихальних шляхах.

Лікування ГОВДШ у клінічних умовах завжди є складним завданням, адже інколи доводиться надавати допомогу в хаотичному оточенні, тоді як для адекватної терапії необхідні чітке розуміння потенційних різноманітних причин захворювання (інфекційних, запальних, травматичних, механічних, ятрогенних) і наявність технічної здатності швидко забезпечити прохідність дихальних шляхів. Кожен пацієнт із ГОВДШ є особливим. Лікар, який надає допомогу, має враховувати велику кількість факторів, як-от вік хворого, коморбідна патологія, можливість перебувати в положенні лежачи, рівень і тяжкість обструкції, стабільність шийного відділу хребта, можливість самостійного вентильовання та рівень тривожності.

Традиційний алгоритм надання допомоги при ГОВДШ являв собою ступінчасту послідовність дій, яка починалася з оксигенотерапії високого потоку та використання консервативних заходів із подальшою вентильацією дихальним мішком / маскою, інтубацією, хірургічним відновленням прохідності дихальних шляхів. Цей алгоритм був модифікований завдяки зміні нашого розуміння патофізіологічних основ найпоширеніших причин ГОВДШ, прогресивному розвитку анестезіологічних і хірургічних технологій. У цьому огляді наведені останні досягнення, котрі вплинули на підходи до лікування ГОВДШ.

Анатомія

Короткий огляд анатомії верхніх дихальних шляхів необхідний для кращого розуміння покрокового зростання обсягу невідкладної медичної допомоги в разі обструкції (рис.). ГОВДШ може виникнути на будь-якому анатомічному рівні. У немовлят, яких традиційно вважають здатними дихати тільки через ніс, назальні/назофарингеальні маси або обструкція можуть призвести до порушення дихання, хоча зазначена патологія в більшості випадків не провокує обструкції дихальних шляхів, оскільки

дихання з відкритим ротом може компенсувати цей рівень обструкції.

Обструкція на рівні ротоглотки (м'яке піднебіння, піднебінні мигдалики, задня стінка глотки, основа язика, гортань, включно з надглотковим, глотковим і підглотковим простором) і гіпофаринкс (гортаноглотка) можуть призвести до ГОВДШ. Обструкція дихальних шляхів здебільшого виникає в надзв'язковому відділі гортані, що включає надгортанник, черпалонадгортанні складки, черпакуватий хрящ, шлуночкові складки. Обструкція може виникати на рівні голосової щілини або істинних голосових зв'язок.

При напруженні голосові зв'язки забезпечують фонацію й, що важливіше, за достатньої сили сприяють ефективному кашлю як способу захисту дихальних шляхів. Задня частина голосової щілини має найбільшу площу в поперечному розрізі (рис.) і забезпечує ток великої кількості повітря, що пояснює, чому ураження переднього відділу глотки чинить менший вплив на ток повітря та більший вплив на голос, із протилежними ефектами, котрі розвиваються при ураженні заднього відділу глотки. Дистальніше

голосової щілини розташована підголосова порожнина гортані, що є найвузючою частиною дихальних шляхів у новонароджених, далі розташований шийний відділ трахеї.

Об'єктивний огляд

Одне з найважливіших досягнень у лікуванні порушень із боку дихальних шляхів засноване на появі спеціальних шкал об'єктивної оцінки стану пацієнта, завдяки яким можливо прогнозувати тяжкість порушення. Деякі шкали передбачають лише визначення ступеня видимості голосових зв'язок під час ларингоскопії (наприклад, шкала Cormack-Lehane з оцінкою від 1 до 4 балів; найвищий бал вказує на погану візуалізацію), натомість інші засновані на використанні преларингоскопічних даних (шкала Wilson із градацією від 0 до 10 балів для оцінки ймовірності виникнення труднощів під час інтубації; найвищий бал свідчить про велику складність). До параметрів, використовуваних під час оцінки, належать надлишкова маса тіла, зниження рухливості шийного відділу хребта та нижньої щелепи, ретрогнатія та виступальні різці (всі зазначені фактори асоційовані з ускладненою інтубацією).



A. Eskander

Успіхи в лікуванні залежно від причини

Анатомічний підхід до класифікації причин ГОВДШ має велику клінічну значущість (табл.). Уроджені причини характерніші для дітей, неопластичні ураження частіше трапляються в дорослих, особливо в осіб, які зловживають алкогольними напоями чи тютюновими виробами. Хоча хронічні причини непрохідності дихальних шляхів не розглядаються в цій статті, всі вони можуть досягти точки, в якій проблема стане декомпенсованою, й тоді хронічна проблема трансформується в гостру. Отже, важливо проводити ретельний аналіз анамнезу навіть у пацієнтів із ГОВДШ

Таблиця. Причини ГОВДШ
Надзв'язковий відділ • Епіглотит, супраглотит, абсцес шиї • Ангіна Людвіга • Ангioneвротичний набряк • Пухлина • Стороннє тіло
Рівень голосової щілини • Ятрогенні (білатеральний параліч голосових зв'язок) • Пухлина • Стороннє тіло
Підзв'язковий відділ • Стороннє тіло • Підзв'язковий стеноз • Пухлина (зовнішня чи внутрішня)

зادля визначення причини обструкції. Інфекція та запалення є найпоширенішими причинами ГОВДШ.

Круп

Ураження присінка порожнини гортані при парогрипі, відоме як круп, трапляється в 3% дітей віком від 6 міс до 3 років. Діти з крупом страждають на «гавкальний» кашель, інспіраторний стридор, охриплість голосу та респіраторний дистрес; симптоми зазвичай розвиваються раптово вночі. Основою лікування є пероральні або інгаляційні глюкокортикоїди. Пероральний дексаметазон слід призначати одноразово в дозі 0,6 мг/кг. Дексаметазон у небулах рекомендують уводити у дозі 160 мкг, загальний об'єм рідини має становити 3 мл, швидкість подачі кисню – 5-6 л/хв. Кокранівський огляд результатів 43 рандомізованих клінічних досліджень (n=4565), проведених у педіатричній популяції, повідомив, що глюкокортикоїди нівелюють симптоми крупу протягом 2 год, а їх призначення асоційоване зі скороченням терміну перебування в лікарні, зниженням ймовірності повторної госпіталізації порівняно з плацебо й іншими фармакологічними методами лікування. Рацемічний епінефрин і зволене холодне повітря також можуть бути корисними додатковими засобами лікування.

Далі буде.

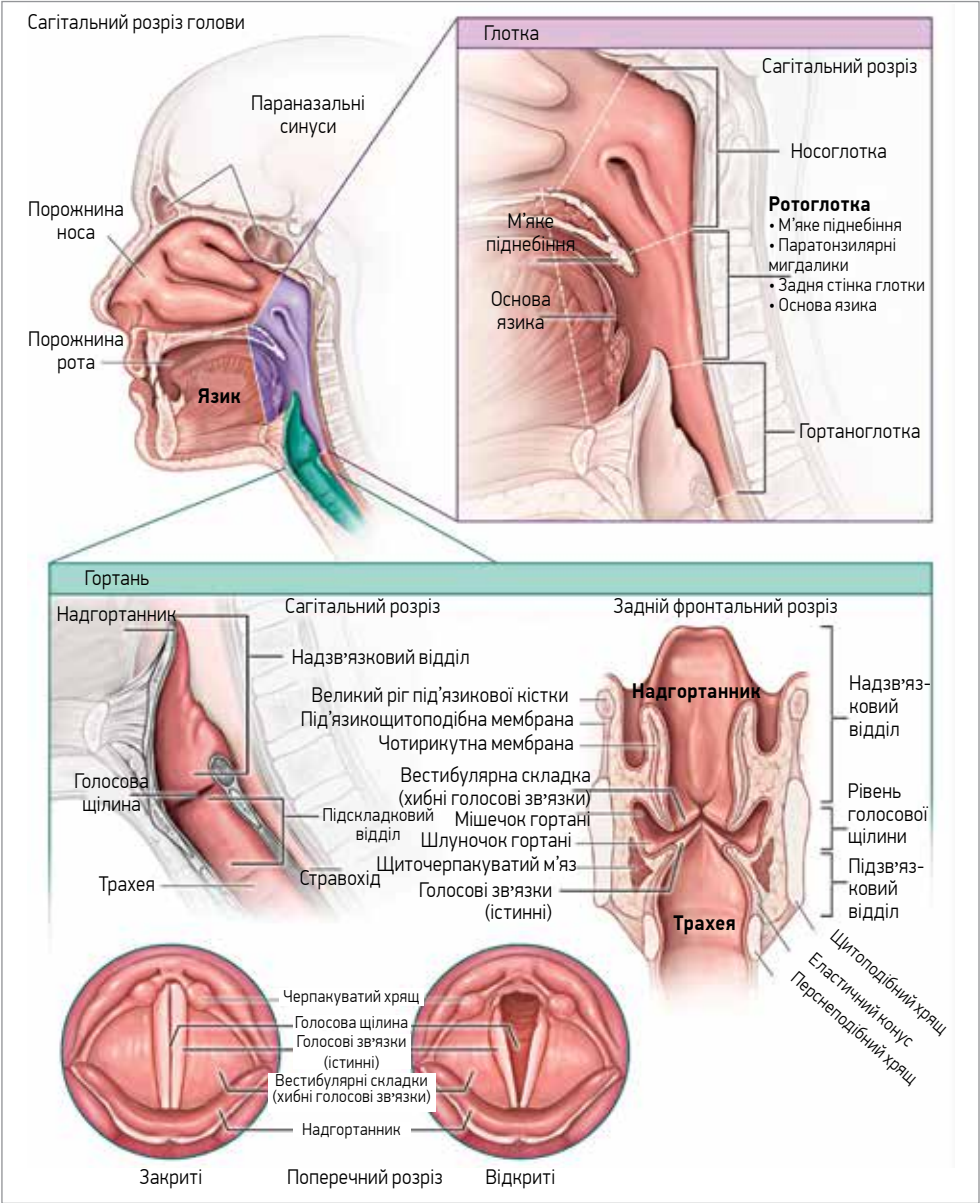


Рис. Сагітальний, фронтальний і поперечний розрізи верхніх дихальних шляхів

Я.О. Дзюблик, д.м.н., ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ;
Л.В. Панченко, КНП «Центральна районна лікарня Києво-Святошинської районної ради»

Парентеральне застосування ацетилцистеїну в комплексній терапії пацієнтів із COVID-19-асоційованою негоспітальною пневмонією: перший клінічний досвід і подальші перспективи



Я.О. Дзюблик

Л.В. Панченко



Коронавірусна хвороба (COVID-19) вважається однією з найбільших біологічних загроз людству в сучасній історії. Тяжкі клінічні форми цієї інфекції характеризуються виникненням пневмонії з полісегментарним ураженням легень і дихальною недостатністю, а також розвитком гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС). Епідеміологічна ситуація ускладнюється відсутністю дієвих етіотропних протівірусних засобів та ефективних вакцин. Незважаючи на наявність міжнародних і національних протоколів лікування, серед клініцистів є досить глибокі розбіжності щодо вибору тих чи інших препаратів і способів їх застосування. З огляду на це в більшості клінічних ситуацій на перший план виходить патогенетична та симптоматична терапія COVID-19. Наведений клінічний випадок якнайкраще, на нашу думку, ілюструє можливості патогенетичної терапії в сьогоденних реаліях державної медичної служби України.

Хворий К. 46 років госпіталізований 19.06.2020 до перепрофільованого в інфекційне відділення терапії центральної районної лікарні з підозрою на пневмонію, асоційовану з COVID-19. Раніше на диспансерному обліку не перебував, супутньої патології та шкідливих звичок не має. На час госпіталізації скаржився на загальну слабкість, ломоту в тілі, підвищення температури тіла до 37,5 °С, помірну задишку під час фізичного навантаження та сухий кашель.

Захворів 16.06.2020, коли з'явилися загальна слабкість, підвищення температури тіла до 37,4 °С. Контакт з інфекційними хворими заперечує. 17.06.2020 загальний стан погіршився: наростала слабкість, температура тіла підвищилася до 38-39 °С. Прийом жарознижувальних засобів давав короточасний ефект. 18.06.2020 хворий звернувся до сімейного лікаря; було взято мазок із зів та носа для ПЛР-дослідження на SARS-CoV-2. Призначено азитроміцин 500 мг 1 р/добу. 19.06.2020 з'явилася задишка, на тлі прийому парацетамолу в дозі 500 мг температура тіла не знижувалася. Пацієнт викликав швидку допомогу та був доставлений до лікарні.

Об'єктивно: стан середнього ступеня тяжкості. Свідомість збережена, орієнтований у часі та просторі. Індекс маси тіла – 26,6 кг/м². Шкіряні покриви без змін, слизові оболонки блідо-рожевого кольору, вологі. Периферичні лімфовузли не збільшені. Периферичні набряки відсутні. Зів помірно гіперемований. Язик вологий, біля кореня – білий наліт.

Грудна клітка: візуально додаткова мускулатура в акті дихання участі не бере, частота дихання – 20/хв. SpO₂ у спокої – 94%. Перкуторно – притуплення легеневого тону в зоні проекції середньої та нижньої часток правої та нижньої частки лівої легені. Аускультативно реєструвалися послаблення везикулярного дихання та вологі дрібнопухирчасті хрипи в нижніх відділах обох легень і середній частці правої.

Серце: гемодинаміка стабільна.

Дані лабораторних та інструментальних методів обстеження: ПЛР-тест на SARS-CoV-2 – позитивний. Рентгенографія органів грудної клітки (ОГК) – виявляються малоінтенсивні

негомогенні затемнення в середніх-нижніх відділах обох легень (рис. 1). Виконати комп'ютерну томографію (КТ) ОГК, зважаючи на стан хворого, було неможливо. Під час електрокардіографії зареєстровано синусову тахікардію.

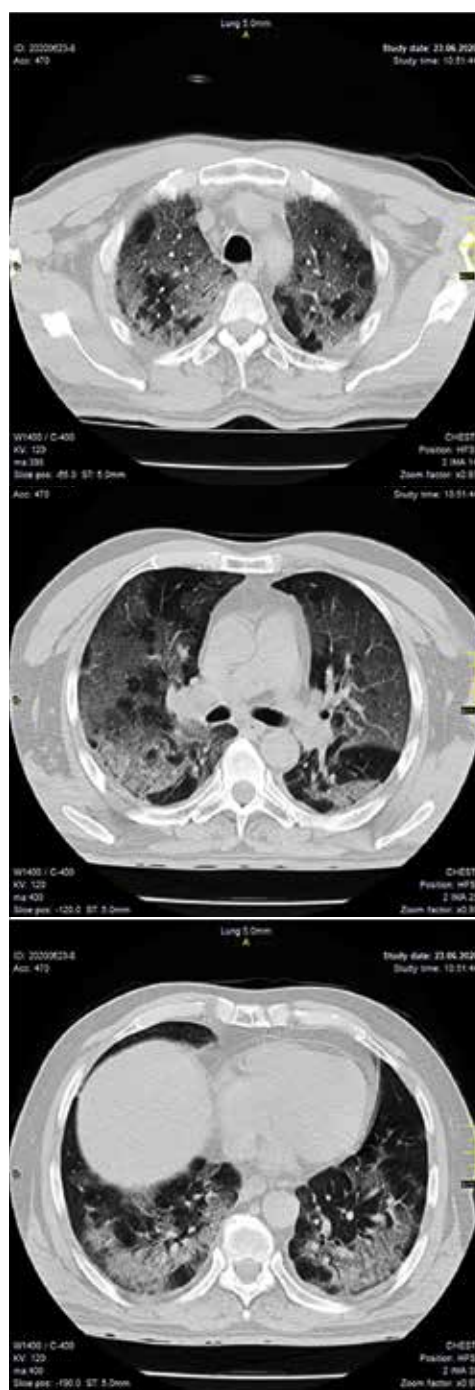


Рис. 1. КТ-зріз хворого К. від 23.06.2020



Рис. 2. КТ-зріз хворого К. від 8.07.2020

Загальний аналіз крові: лейкоцити – 12,0×10⁹/л, еритроцити – 3,86×10¹²/л, гемоглобін – 123 г/л, ШОЕ – 62 мм/год, лейкоцитарна формула без змін. У загальному аналізі сечі виявлено дріжджові гриби (++).

Біохімічний аналіз крові: С-реактивний білок (++++), D-димер – 12 тис. од.

Діагноз: COVID-19, тяжкий перебіг. Негоспітальна пневмонія, 3-тя клінічна група, двобічне полісегментарне ураження легень, легенева недостатність 2 ступеня.

Стартова терапія включала призначення осельтамівіру 75 мг 2 р/добу впродовж 10 днів, азитроміцину 500 мг 1 р/добу впродовж 6 днів, амоксициліну/клавуланату 1,2 г на 200 мл фізіологічного розчину 2 р/добу внутрішньовенно (в/в) краплинно впродовж 7 днів. Додатково вводили Інгаміст® 3 мл 2 р/добу в/в протягом 10 днів, Інфулган 100 мл 2-3 р/добу в/в за температури тіла понад 38 °С, Реосорбілакт® 400 мл/добу в/в краплинно впродовж 5 днів, еноксапарин 0,4 мл/добу підшкірно впродовж 7 днів. Окрім того, застосовували омепразол 40 мг в/в протягом 7 днів, дротаверин 2 мл внутрішньом'язово протягом 3 днів, пробіотик усередину 3 р/добу.

На тлі лікування стан хворого погіршувався, наростала задишка (в спокої та під час мінімального фізичного навантаження), збільшувалася інтенсивність кашлю, SpO₂ – 90%. Розпочато оксигенотерапію.

Станом на 23.06.2020 АТ – 90-80/50 мм рт. ст., ЧСС – 100-120 уд./хв, SpO₂ – 86-88% на тлі інсуфляції O₂, температура тіла – 37,5-38 °С. Аускультативно в легенях дихання дифузно послаблене, над усією поверхнею – вологі дрібнопухирчасті хрипи.

З огляду на негативну клінічну динаміку пацієнта переведено до реанімаційного відділення, де він перебував до 26.06.2020. Стан оцінювався як стабільно тяжкий; було вирішено не проводити штучну вентиляцію легень (ШВЛ), натомість застосовувалася високопоточна оксигенотерапія з використанням full face маски. Здійснено корекцію фармакотерапії, а саме: замість амоксициліну/клавуланату призначено меропенем 1000 мг/добу в/в, дексаметазон 8 мг/добу в/в. Також призначено L-орнітин-L-аспарат 10 мг на 200 мл фізіологічного розчину в/в краплинно протягом 5-10 днів, триметилгідразиній 10 мл в/в протягом 5-10 днів. Терапію Інгамістом

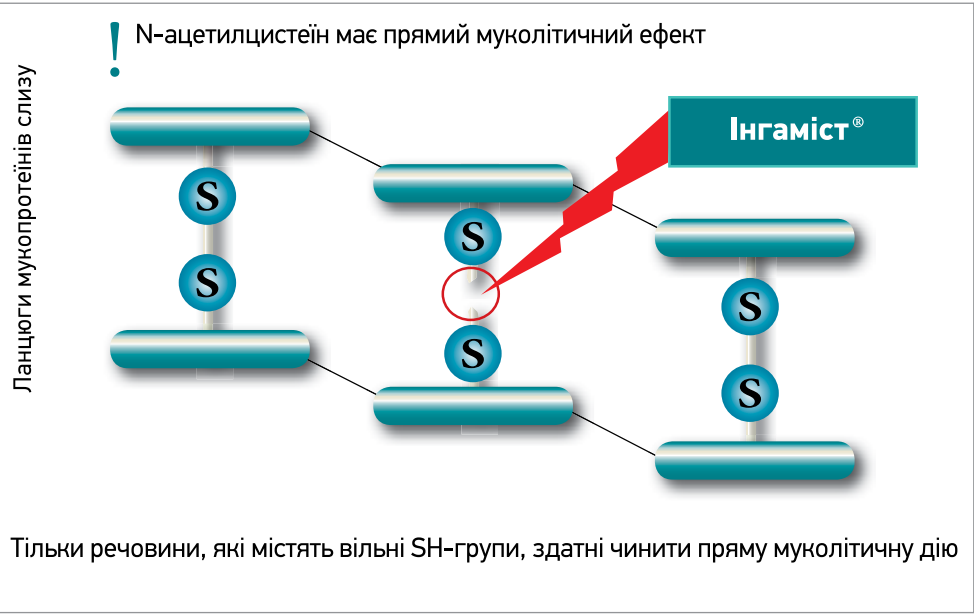


Рис. 3. Механізм дії ацетилцистеїну

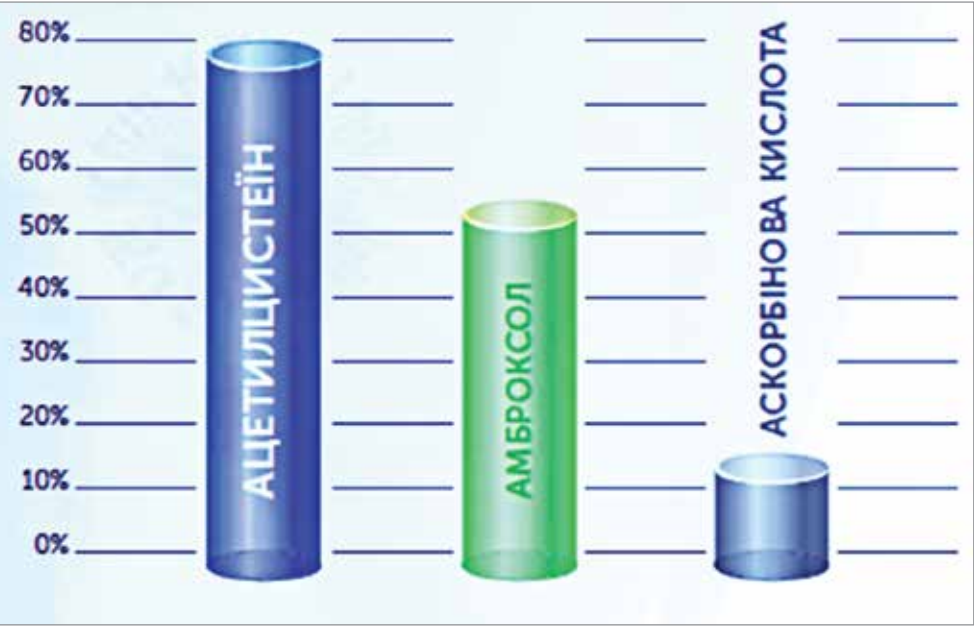


Рис. 4. Оцінка можливої синергії з антибіотиками для ацетилцистеїну, амброксолу й аскорбінової кислоти стосовно *Pseudomonas aeruginosa* [32]

3 мл в/в продовжено до 15 днів. Із 26.06.2020 додано сульфоксамфору кислоту 2 мг 3 р/добу впродовж 5 днів. Виконати КТ ОГК не вдалося, АТ перебував на рівні 90-80/50 мм рт. ст. При спробах припинення оксигенотерапії стрімко наростала задишка та знижувався показник сатурації. Із 01.07.2020 додано Інгаміст 3,0 інгаляційно на фізіологічному розчині через небулайзер, Лефлоцин 750 мг 1 р/добу в/в 10 днів.

Здійснювали моніторинг лабораторних показників: тривалий час зберігалися лейкоцитоз, збільшення ШОЕ до 50-65 мм/год, підвищувалися рівні АЛТ, АСТ до 218 од/л і D-димеру до 8-10 тис. од. Повторний ПЛР-тест на SARS-CoV-2 був позитивний.

Покращення стану пацієнта зареєстровано з 05.07.2020, що проявлялося зменшенням задишки та кашлю, стабілізацією гемодинаміки, нормалізацією температури тіла, збільшенням періодів часу без кисневої підтримки. Лише 08.07.2020 стало можливим проведення КТ ОГК. За висновком рентгенолога пневматизація обох легень субтотально знижена за рахунок ділянок ущільнення паренхіми за типом «матового скла» зливного характеру, потовщення міжчасточкових перегородок і ділянок консолідації переважно в задньо-нижніх відділах легень. Вільної рідини в плевральних порожнинах немає. Структури межистиння не змінені (рис. 2).

У контрольних лабораторних дослідженнях поступово реєстрували нормалізацію показників. ПЛР-тест на вірус SARS-CoV-2 від 23.07.2020 –

негативний. 28.07.2020 виконано контрольну КТ ОГК. У порівнянні з КТ ОГК від 8.07.2020 динаміка позитивна у вигляді зменшення об'єму й інтенсивності ділянок «матового скла» та консолідації.

28.07.2020, тобто через 40 днів після госпіталізації, пацієнта виписано зі стаціонару під нагляд сімейного лікаря.

Обговорення

Своєрідним трендом фармакотерапії коронавірусної інфекції є використання добре вивчених препаратів з опосередкованою противірусною активністю й імуномодулювальною дією, потенційно ефективних у разі COVID-19-асоційованої пневмонії. Серед таких лікарських засобів, призначення котрих є обґрунтованим, особливо в пацієнтів із хронічною бронхолегеневою патологією (хронічне обструктивне захворювання легень, бронхіальна астма, бронхоектази, інтерстиціальні хвороби легень), і не потребує отримання письмової згоди за умови призначення, є ацетилцистеїн. Механізм дії ацетилцистеїну, що відомий широкому загалу лікарів як муколітик, полягає

Таблиця 1. Механізми впливу активних речовин на патогенез респіраторних захворювань					
Механізми впливу	Активна речовина	Ацетилцистеїн	Бромгексин	Амброксол	Карбоцистеїн
	Прямий вплив на структуру слизу	Так	Ні	Ні	Ні
	Вплив на продукцію слизу	Так	Так	Так	Так
	Антиадгезивна активність	Так	Ні	Ні	Ні
	Вплив на продукцію сурфактанту	Так	Так	Так	Ні
Механізми впливу	Антиоксидантна активність	Так	Ні	Ні	Ні

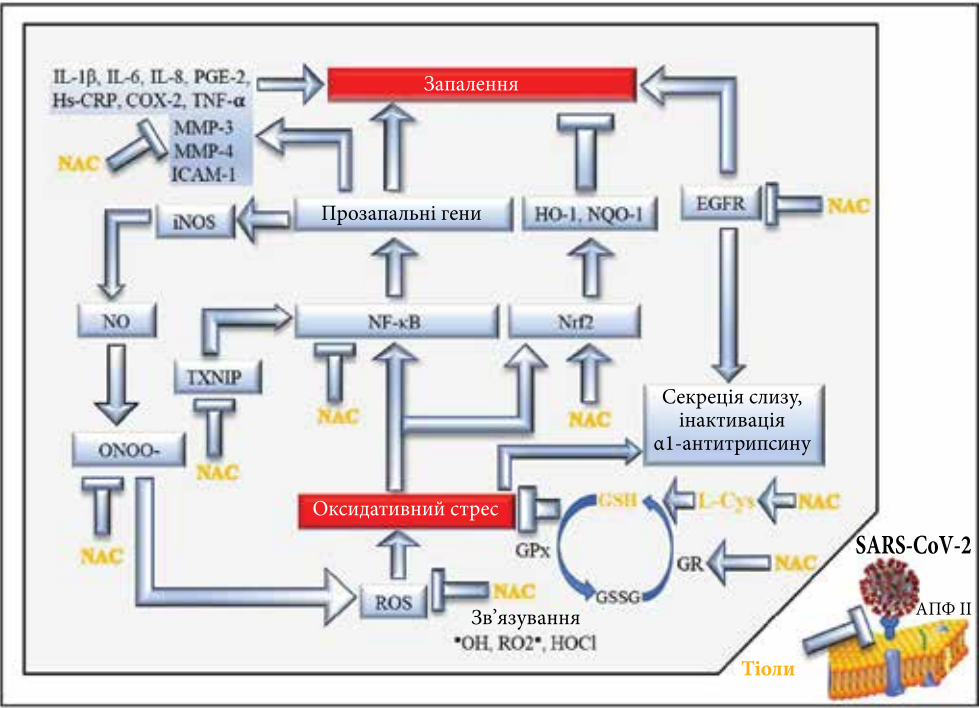


Рис. 5. Основні механізми, що беруть участь в антиоксидантній та протизапальній дії N-ацетил-L-цистеїну через редукований глутатіон. Сині стрілки вказують на стимуляцію, Т-подібні символи – на гальмування метаболічних шляхів (Sadowska, 2012; модифіковано De Flora S. et al., 2020)

Примітки: IL – інтерлейкін; NAC – N-ацетил-L-цистеїн; ROS – реактивні форми кисню; EGFR – рецептор епідермального фактора росту; MMP – матриксні металопротеїнази; Hs-CRP – високочутливий С-реактивний білок; ICAM-1 – внутрішньоклітинна молекула адгезії; iNOS – індукована NO-синтаза; COX-2 – циклооксигеназа-2; GSH – редукований глутатіон; GSSG – окислений глутатіон; GPx – глутатіонпероксидаза; GR – глутатіонредуктаза; TNF-α – фактор некрозу пухлини α; АПЛ II – ангіотензинперетворювальний фермент 2.

в руйнуванні дисульфідних зв'язків між молекулами муцину (рис. 3). За понад п'ять десятиліть досліджень і клінічного використання цей препарат не перестає дивувати багатогранністю дії.

Ефективність ацетилцистеїну як муколітика, застосовуваного в інгаляціях або інстиляціях, вивчалася в низці досліджень. Результати цих досліджень показали, що ацетилцистеїн (один або в асоціації з антибіотиками) розріджує мокротиння, полегшує відкашлювання та сприяє зменшенню кашлю й ліквідації симптомів бронхолегеневого процесу [1]. Препарат ефективний при гнійному та слизовому мокротинні, його дія не змінюється під впливом інгаляції кисню [2].

Наукові роботи демонструють вплив ацетилцистеїну на синтез сурфактанта. У дослідженні G.C. Mereto та співав. [3] було показано, що ацетилцистеїн, уведений внутрішньом'язово в дозі 300 мг двічі на день, посилює секреторну активність пневмоцитів 2 типу, які беруть участь у синтезі сурфактанта.

У дослідженні було оцінено можливу синергію між антибіотиками й кожним із зазначених далі засобів: N-ацетилцистеїн (NAC), амброксол та аскорбінова кислота – проти 5 клінічних ізолятів *Pseudomonas aeruginosa*. Ацетилцистеїн продемонстрував вищий синергізм, аніж амброксол й аскорбінова кислота. Показники синергізму становили 80% для ацетилцистеїну, 55% для амброксолу та 15% для аскорбінової кислоти (рис. 4) [4].

Було показано ефективність ацетилцистеїну при внутрішньом'язовому та внутрішньовенному введенні в дозі 300 мг 2 р/день або 500 мг 1 р/день протягом 6 днів у пацієнтів із гострим і хронічним бронхітом [5, 6].

NAC успішно використовувався в ліквідаторів аварії на Чорнобильській АЕС, сприяючи ефективному видаленню елементів депонованого пилу з бронхолегеневого апарату у віддалені після впливу терміни, а також зниженню інтенсивності оксидантних процесів у фагоцитах бронхоальвеолярного простору [7].

У порівнянні з іншими муколітиками ацетилцистеїн має низку переваг (табл. 1). Серед фундаментальних властивостей клітин людського організму є здатність протистояти впливу вільних радикалів, яка реалізується завдяки глутатіону – речовині, здатній існувати як в окисненій, так й у відновленій формі. Одним із трьох компонентів цієї молекули є амінокислота цистеїн, транспортною формою якої якраз і виступає ацетилцистеїн. Фармакокінетичні дослідження доводять, що введення в організм 1000 мг ацетилцистеїну на добу сприяє значному зростанню вмісту глутатіону [8]. Глутатіон бере участь у передачі внутрішньоклітинних сигналів, контролює активність факторів транскрипції та є «пасткою» для вільних радикалів, які здатні спричиняти цитоліз. Глутатіон також є косубстратом у реакціях детоксикації пероксидів, які каталізуються глутатіонпероксидазою та глутатіонтрансферазою, що запобігає утворенню небезпечних активних форм кисню (пероксид і супероксидні аніони).

Медико-біологічне значення порушень у системі глутатіону є величезним, адже явища оксидантного стресу супроводжують чималу кількість захворювань, таких як хвороба Паркінсона, ВІЛ-інфекція, алкогольна хвороба печінки, муковісцидоз тощо.

Продовження на стор. 36.

Я.О. Дзюблик, д.м.н., ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ;
Л.В. Панченко, КНП «Центральна районна лікарня Києво-Святошинської районної ради»

Парентеральне застосування ацетилцистеїну в комплексній терапії пацієнтів із COVID-19-асоційованою негоспітальною пневмонією: перший клінічний досвід і подальші перспективи

Продовження. Початок на стор. 34.

До того ж дисбаланс у системі глутатіону зумовлює прискорене старіння людини [9]. Саме тому використання ацетилцистеїну як антиоксидантного засобу при хронічних запальних захворюваннях є ефективним інструментом як у клінічних дослідженнях, так і в практичній медицині [10] (рис. 5).

У пацієнтів із тяжким перебігом коронавірусної інфекції реєструється збільшення продукції вільних радикалів на тлі зниження антиоксидантної активності захисних механізмів клітин. Це підтверджується, зокрема, даними обмеженого дослідження в період пандемії в Шанхаї (КНР) за участю 198 хворих на COVID-19. У 40% пацієнтів реєстрували суттєве підвищення активності глутатіонредуктази, що розглядалось як прояв дисбалансу в системі антиоксидантного захисту [11]. У багатьох оглядах наукових досліджень різними авторами висловлюється припущення стосовно потенційної користі призначення ацетилцистеїну хворим на COVID-19. Гіперпродукція цитокінів («цитокіновий шторм»), порушення антиоксидантного захисту, надмірне утворення вільних радикалів, порушення мукоциліарного кліренсу в разі втягнення в патологічний процес нижніх дихальних шляхів, бактеріальна суперінфекція, в тому числі спричинена резистентною флорою, – ось далеко не повний перелік патологічних процесів, які обґрунтовують використання ацетилцистеїну в комплексному лікуванні COVID-19.

Практичний досвід лікування пацієнтів із негоспітальною пневмонією, в тому числі асоційованою з COVID-19, коли практично завжди в тяжких випадках має місце опортуністична бактеріальна інфекція, вказує на необхідність проведення антибактеріальної терапії. У хворих із тяжкою дихальною недостатністю, особливо тих, які перебувають у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії, інфекційний процес у нижніх дихальних шляхах може бути зумовлений антибіотикорезистентними патогенами, стійкість яких визначається, в тому числі, утворенням переохіпків. У цій ситуації неможливо переохіпати здатність ацетилцистеїну руйнувати біоплівки таких збудників, як синьогнійна та кишкова палички, клебсієла, золотистий стафілокок та інші бактерії [12, 13].

Яскравою клінічною ілюстрацією зазначеного ефекту є підвищення ефективності лікування пацієнтів із тяжкою вентилятор-асоційованою госпітальною пневмонією, що було виявлено дослідниками в Ірані. У проспективне рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване

дослідження включили 60 пацієнтів, які перебували на механічній вентиляції легень [14]. У складі комбінованої терапії 30 пацієнтів основної групи отримували ацетилцистеїн у дозі 600 мг 2 р/добу через назогастральний зонд, а 30 хворих контрольної групи – плацебо. У групі пацієнтів, які отримували ацетилцистеїн, частота виникнення вентилятор-асоційованої пневмонії була достовірно нижчою, ніж у групі плацебо (26,6% проти 46,6%; $P=0,032$). Серед пацієнтів основної групи було також встановлено зменшення тривалості перебування у відділенні інтенсивної терапії (14,36±4,69 проти 17,81±6,37 доби; $P=0,028$) та в стаціонарі (19,23±5,54 проти 24,61±6,81 доби; $P=0,03$). Частота повного одужання в основній групі була достовірно вищою, ніж у групі плацебо (56,6% проти 30%; $P=0,006$). При цьому достовірних відмінностей за частотою виникнення небажаних явищ не виявляли.

Значна увага науковців усього світу до ацетилцистеїну в умовах пандемії COVID-19 зумовлена, зокрема, публікаціями, що вказують на здатність цієї молекули до пригнічення реплікації вірусів [15]. Встановлено, що ацетилцистеїн пригнічував індукцію апоптозу й експресію генів, відповідальних за синтез прозапальних цитокінів і хемокінів (насамперед інтерлейкінів (ІЛ) 6, 8 та інтерферон-індукувального білка – ІР-10) вірусом грипу [16, 17]. Супресія реплікації вірусу грипу ацетилцистеїном відбувалася переважно в ранній фазі інфекції. За умови призначення ацетилцистеїну в комбінації з рибавирином або осельтамівіром смертність лабораторних тварин, інфікованих вірусом грипу, була істотно нижчою [18-20].

Крім експериментальних тваринних моделей, певна противірусна активність ацетилцистеїну спостерігалася й у клінічних дослідженнях. De Flora та співавт. (1997) встановили зменшення інтенсивності клінічних проявів грипу при використанні ацетилцистеїну [21]. В іншому рандомізованому багатоцентровому плацебо-контрольованому дослідженні вивчали ефективність довготривалої терапії ацетилцистеїном із метою профілактики грипу й інших гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ). Ацетилцистеїн у дозі 600 мг 2 р/добу впродовж 6 міс призначали 262 пацієнтам, з яких 78% були віком понад 65 років, а 62% мали супутні нереспіраторні хронічні захворювання. Автори засвідчили зменшення частоти, ступеня тяжкості та тривалості епізодів респіраторної вірусної інфекції. Серед пацієнтів, які приймали ацетилцистеїн, симптоми інфекції були суттєво менш вираженими, ніж

у групі плацебо. Дослідники відзначили нормалізацію імунної відповіді в пацієнтів із групи ацетилцистеїну за впливом на клітинну ланку імунітету. Отже, тривалий прийом ацетилцистеїну в зимовий період зменшував тяжкість перебігу грипу/ГРВІ, особливо в пацієнтів із груп ризику, хоча й не запобігав виникненню грипу.

Цікаво, що ацетилцистеїн, як і антибіотики, здатний потенціювати ефект противірусної терапії. Так, у своєму клінічному спостереженні Lai та співавт. повідомили про швидке покращення стану в пацієнта із септичним шоком на тлі грипу А (H1N1), якому призначили комбіновану терапію осельтамівіром з ацетилцистеїном у високій дозі – 100 мг/кг/добу [22].

Найчастіше ацетилцистеїн як у амбулаторній практиці, так і в умовах стаціонару застосовують усередину. Проте лікарю-практику не варто нехтувати лікарськими формами для інгаляційного та парентерального введення. Існують клінічні ситуації, коли пероральне введення лікарського засобу є неможливим. Зокрема, парентеральне введення ацетилцистеїну є пріоритетним у разі перебування пацієнта в комі, при проведенні ШВЛ, необхідності отримати швидкий ефект під час отруєння парацетамолом або тяжкими металами. Наведений клінічний випадок може слугувати прикладом використання такого шляху введення ацетилцистеїну в складі комбінованої фармакотерапії негоспітальної пневмонії тяжкого перебігу. В Україні сьогодні зареєстровано препарат ацетилцистеїну у формі для інгаляційного/парентерального застосування – Інгаміст виробництва вітчизняної фармацевтичної компанії «Юрія-Фарм». Із першого дня госпіталізації хворий К. отримував як муколітичну терапію Інгаміст, який вводився в/в протягом 15 днів. На 12-ту добу стало можливо крім

оксигенотерапії застосовувати небулайзерну терапію цим препаратом, яка тривала 7 днів. Інгаміст зарекомендував себе як ефективний і безпечний засіб із муколітичним ефектом. Його своєчасне призначення дає змогу перевести непродуктивний кашель у продуктивний уже на 2-3-й день. Застосування препарату не супроводжувалося появою небажаних ефектів.

Інгаміст показаний за гострих і хронічних захворювань органів дихання, що супроводжуються підвищеним утворенням мокротиння. У разі в/в застосування засіб вводиться повільно краплинно в 0,9% розчині натрію хлориду чи 5% розчині глюкози. Дорослим пацієнтам застосовують по 1 ампулі 300 мг 1-2 р/добу. Після в/в застосування 600 мг ацетилцистеїну максимальна концентрація в плазмі крові становить 300 ммоль/л, період напіввиведення з плазми крові – 2 год. Загальний кліренс – 0,21 л/год/кг, а об'єм розподілу при плато – 0,34 л/кг. Препарат проникає в міжклітинний простір, переважно розподіляється в печінці, нирках, легень, бронхіальному секреті. Ацетилцистеїн і його метаболіти виводяться в основному нирками*.

Повідомлення про ефективне застосування парентеральної форми ацетилцистеїну надходять із різних країн. У липні 2020 року в журналі «Клінічна імунологія» опубліковано цікавий клінічний випадок зі США в пацієнта з COVID-19, дефіцитом глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази (Г6ФД) і гемолітичною анемією. Перебіг захворювання супроводжувався дихальною недостатністю, що прогресувала й від початку потребувала проведення оксигенотерапії з подальшим переведенням пацієнта на ШВЛ і екстракорпоральну мембранну оксигенацію (ЕКМО) [23]. Стартова терапія включала гідроксихлорохін 400 мг/добу. На 5-й день перебування в стаціонарі стан хворого драматично погіршився: прогресувала гіпоксемія та розвинувся значний гемоліз. Зважаючи на прооксидантні властивості хлорохіну та глибоке порушення в системі глутатіону на тлі дефіциту Г6ФД, що й призвело до виникнення гемолітичних порушень, паралельно з посиленням респіраторної підтримки була розпочата терапія ацетилцистеїном у дозі 600 мг кожні 12 год в/в. Стан пацієнта покращився після 14 діб

Таблиця 2. Дані рандомізованих плацебо-контрольованих сліпих досліджень ефективності внутрішньовенного N-ацетилцистеїну в разі септичного шоку з гострим респіраторним дистрес-синдромом (Cranshaw J., Evans T.W., 2002)

Автор, рік	n	Режим призначення N-ацетилцистеїну	Результати
Ortolani, 2000	30	75 мг/кг/добу упродовж 5 днів	Зниження летальності удвічі через 10 днів від початку лікування
Bernard, 1997	48	70 мг/кг кожні 8 год, усього 30 вливань	Нормалізація сироваткової концентрації глутатіону
Domineghetti, 1997	42	190 мг/кг/добу упродовж 3 днів	Достовірних відмінностей у летальності та оксигенації порівняно з плацебо не виявлено
Suter, 1994	61	40 мг/кг/добу упродовж 3 днів	Покращилася оксигенація, зменшилися тяжкість легень і тривалість механічної вентиляції. Летальність залишилася без змін
Jepsen, 1992	66	150 мг/кг упродовж 30 хв, згодом 20 мг/кг/год упродовж 7 днів	Достовірних відмінностей порівняно з плацебо не виявлено
Bernard, 1991	30	150 мг/кг 30 хв, згодом 24 мг/кг кожні 4 год упродовж 3 днів	Транзиторне покращення легеневої функції, легеневого судинного опору та рентгенологічної картини. Нормалізація сироваткової концентрації глутатіону

* Інструкція до препарату Інгаміст, Державний реєстр лікарських засобів України. <http://www.drz.com.ua/>

перебування на ЕКМО; врешті, він був виписаний для подальшої реабілітації. Успішне застосування ацетилцистеїну спонукало авторів публікації застосувати препарат у комплексному лікуванні ще 9 пацієнтів із COVID-19 уже без дефіциту Г6ФД, які потребували проведення ЕКМО. Така терапія сприяла отриманню позитивного клінічного ефекту, що супроводжувався значним зниженням рівнів маркерів системного запалення (С-реактивного білка та феритину). Попри те що ці клінічні спостереження є досить обмеженими за кількістю, а майже в усіх випадках застосовували системні кортикостероїди, котрі мають потужний протизапальний ефект, автори зробили висновок про доцільність призначення парентерального ацетилцистеїну в лікуванні пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19.

Сьогодні вважається, що в основі патогенезу коронавірусної інфекції лежать імунологічні порушення, котрі проявляються гіперпродукцією цитокінів (фактора некрозу пухлини (ФНП), IL-1 β , -6, -10) унаслідок надмірної антигенної стимуляції імунної системи, а також глибокі зміни в системі антиоксидантного захисту. Численні експериментальні дослідження вказують на здатність ацетилцистеїну ефективно посилювати відновлювальні процеси, поновлюючи резерви глутатіону. Препарат продемонстрував здатність пригнічувати NLRP3-інфламасомний запальний процес *in vitro* та зменшувати концентрацію ФНП *in vivo* [24]. Вчені виявили, що ацетилцистеїн спроможний розривати дисульфідні зв'язки в молекулі ангіотензинперетворювального ферменту 2 типу, котрий виступає в ролі рецептора SARS-CoV-2 на поверхні клітин респіраторного тракту, лімфоцитів, макрофагів, гепатоцитів тощо [25]. Ураховуючи вплив на синтез глутатіону та пригнічення реплікації вірусів, Рое та співавт. вказують на потенційну ефективність ацетилцистеїну в лікуванні COVID-19 [26].

Потенційно фатальним ускладненням COVID-19 є ГРДС: рівень смертності в цьому разі перевищує 40% [27]. ГРДС зумовлений дифузним альвеолярним пошкодженням, у патогенезі котрого велике значення мають утворення активних форм кисню та перекисне окислення ліпідів. Водночас використання ацетилцистеїну є одним із дієвих способів зменшення вільнорадикального пошкодження альвеолоцитів та їхньої базальної мембрани. Огляд 8 рандомізованих контрольованих досліджень з охопленням 289 пацієнтів із ГРДС, проведений китайськими дослідниками, виявив: попри відсутність переваг щодо зменшення летальності, реєструвалося скорочення тривалості перебування пацієнтів, комплексне лікування котрих включало ацетилцистеїн, у відділеннях реанімації [28] (табл. 2).

Цікавим підходом до фармакотерапії коронавірусної інфекції є спільне використання ацетилцистеїну, оксиду азоту, міді й інших речовин у комбінації з противірусними препаратами, такими як ремдесивір [29]. Із метою корекції імунної відповіді деякі автори пропонують поєднувати ацетилцистеїн з аскорбіновою кислотою, цинком і вітаміном D [30].

Отже, результати лабораторних і окремих клінічних спостережень указують на потенційну ефективність ацетилцистеїну в лікуванні пацієнтів із COVID-19. Це зумовлено цілою низкою позитивних фармакодинамічних ефектів зазначеного препарату. Проте дані клінічних досліджень є досить неоднорідними: бракує великих рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних досліджень, результати котрих формують фундамент доказової медицини в наш час [31].

Відаючи належне високій професійній кваліфікації, незаперечному сумлінню та безкомпромісній готовності до самопожертви українських

лікарів, необхідно зауважити, що незадовільні економічні умови, в яких перебувають наші лікувальні заклади, не дають можливості в багатьох випадках тяжкого перебігу пневмонії виконати ранню етіологічну діагностику (бактеріологічні посіви біологічного матеріалу з виділенням культури й дослідженням чутливості до протимікробних хіміопрепаратів), своєчасно застосувати сучасні променеві методи інструментальної діагностики, моніторувати газовий склад крові та динаміку маркерів системної запальної відповіді в процесі лікування, що подекуди може бути причиною терапевтичних невдач. Унікальність

молекули ацетилцистеїну, пов'язана зі швидким муколітичним, потужним антиоксидантним, дезінтоксикаційним ефектами, здатністю підвищувати ефективність протиінфекційних засобів шляхом покращення їх проникності та подолання захисних механізмів патогенної флори, зумовлює необхідність проведення глибших досліджень для чіткого визначення місця препарату в схемах комплексного лікування пацієнтів з інфекціями нижніх дихальних шляхів загалом і COVID-19 зокрема.

Список літератури знаходиться в редакції.

31

МУКОЛІТИК

Інгаміст

ЕТІОТРОПНОЇ ТЕРАПІЇ СИНЕРГІСТ!

Інгаміст®

АЦЕТИЛЦИСТЕЇН ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ТА ІНГАЛЯЦІЙНОГО ВВЕДЕННЯ¹

НОЗОКОМІАЛЬНА ПНЕВМОНІЯ

ГІПОСТАТИЧНА ПНЕВМОНІЯ

ГОСТРІЙ БРОНХІТ

БА** У СТАДІЇ ЗАГОСТРЕННЯ

ХОЗЛ* З ГОСТРОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

Інгаміст

РОЗЩЕПЛЮЄ
БІОПЛІВКИ та
МОКРОТИННЯ,
забезпечуючи
доступ антибіотиків
до бактерій²

НЕГОСПІТАЛЬНА ПНЕВМОНІЯ

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ¹

Шляхи введення	Дорослі	Діти старше 6 років	Частота введення та тривалість курсу
Внутрішньовенний***	По 1 амп. (300 мг)	Не застосовується	1-2 рази на добу 5 - 10 днів
Внутрішньом'язовий	По 1 амп. (300 мг)	До 1 амп. (300 мг)	
Інгаляційний	По 1 амп. (300 мг)		
Ендообронхіальний	До 1 амп. (300 мг)		

*** Внутрішньовенно крапельно, повільно на 0,9% розчині NaCl або 5% розчині глюкози

ІНГАМІСТ® (ацетилцистеїн) - муколітичний препарат¹
Показання: гострі та хронічні захворювання органів дихання, що супроводжуються утворенням мокротиння з підвищеною в'язкістю. **Протипоказання:** підвищення чутливості до ацетилцистеїну або до інших компонентів препарату, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки в стадії загострення, легеневе кровохаркання. **Побічні реакції при місцевому застосуванні:** реакції гіперчутливості, бронхоспазм, ринорея, стоматит, кропив'янка, висип, свербіж. **При парентеральному застосуванні:** анафілактичний шок, анафілактичні реакції, тахікардія, зниження артеріального тиску, бронхоспазм, диспное, нудота, диспсія. **Особливі застереження:** Пацієнтам з бронхіальною астмою в період терапії ІНГАМІСТ® необхідно знаходитися під наглядом лікаря. Розчин ІНГАМІСТ® не повинен контактувати з гумовими та металевими поверхнями.
^{*} хронічне обструктивне захворювання легень ^{**} бронхіальна астма
Даний матеріал призначений лише для медичних спеціалістів та для розповсюдження під час спеціалізованих медичних заходів.
ТОВ «ЮРІЯ-ФАРМ» не рекомендує застосування ІНГАМІСТ® з цілями, які відрізняються від тих, що прописані в інструкції. Перед призначенням ІНГАМІСТ®, будь ласка, ознайомтесь з повним текстом інструкції виробника по застосуванню препарату. Р/с UA/14062/01/01
1. Інструкція по медичному застосуванню до препарату ІНГАМІСТ®. 2. P. Pintucci Biofilms and infections of the upper respiratory tract. European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2010; 14: 683-690

03038, м. Київ, вул. Амосова, 10
тел./факс: (044) 275 - 01-08, 275-92-42
www.uf.ua www.ulaizer.com

Сучасні концепції ведення дорослих пацієнтів із гострим риносинуситом

Гострий риносинусит (ГРС) – одне з найпоширеніших захворювань, з якими стикаються лікарі первинної ланки охорони здоров'я в амбулаторній практиці. Симптоми ГРС маніфестують тоді, коли відбувається запалення слизової оболонки приносних пазух і порожнини носа. Оскільки слизова оболонка носа має безпосередній контакт зі слизовою оболонкою приносних пазух, запалення останніх рідко відбувається без одночасного запалення слизової оболонки носа. Отже, хоча цей процес досі часто називають синуситом, більш коректним є термін «риносинусит». Щороку лише в США риносинусит виникає в кожній 7-й людині, тобто цей діагноз встановлюється більш ніж 30 млн осіб [1]. При цьому лише прямі витрати на лікування гострого та хронічного риносинуситу перевищують 11 млрд доларів США на рік, і це без урахування економічних наслідків тимчасової втрати працездатності через захворювання [1].

Визначення

Американська академія отоларингології та хірургії голови та шиї (AAO-HNS) класифікує риносинусит на підтипи залежно від тривалості симптомів. Термін ГРС застосовується за тривалості симптомів менш ніж 4 тиж, підгострий риносинусит – від 4 до 12 тиж [3], хронічний риносинусит – понад 12 тиж [1, 4]. Надалі ГРС поділяють на бактеріальний або вірусний.

Етіологія

Гострий бактеріальний риносинусит може бути спричинений різноманітними етіологічними факторами [5, 6]. Виокремлюють такі фактори ризику, що збільшують схильність до розвитку гострого бактеріального риносинуситу [5, 6]:

- одонтогенні інфекції та стоматологічні процедури;
- ятрогенні чинники (оперативні втручання на приносних пазухах, встановлення назогастральних зондів, тампонада носа, штучна вентиліація легень);
- імунодефіцитні стани (ВІЛ-інфекція, дефіцит імуноглобулінів);
- порушення мукоциліарного кліренсу (куріння, муковісцидоз, синдром Картагенера, синдром циліарної дискінезії);
- механічна обструкція (викривлення носової перегородки, назальні поліпи, гіпертрофія середніх носових раковин, пухлина, травма, чужорідне тіло, гранулематоз Веєнера);
- набряк слизової оболонки (попередня респіраторна вірусна інфекція верхніх дихальних шляхів, алергічний риніт, вазомоторний риніт).

Утім, ГРС найчастіше має вірусну етіологію, асоційовану з гострою респіраторною інфекцією

верхніх дихальних шляхів [1-4, 7]. Набряк слизової оболонки синусів, обструкція отвору синуса та знижена активність мукоциліарного кліренсу є трьома ключовими факторами, що відіграють провідну роль у патофізіології риносинуситу. Як наслідок, у приносних пазухах застоюється секрет, створюючи сприятливі умови для бактеріального росту [1, 2, 5]. У дорослих пацієнтів із підозрою на гострий гайморит після перенесеної вірусної інфекції верхніх дихальних шляхів приблизно в 50% випадків у взятому із синусів аспіраті було виявлено гній або слиз із гноем, а в третині випадків при культуральному дослідженні відзначався ріст бактеріальних патогенів [8, 9]. Переважно бактеріальними збудниками позалікарняного бактеріального риносинуситу є *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* та *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*. До числа найчастіших вірусних збудників гострого вірусного риносинуситу відносять риновіруси, аденовіруси, віруси грипу та парагрипу [1, 2, 5, 10].

Діагностика

Клінічні ознаки та симптоми

У перші 3-4 дні хвороби гострий вірусний риносинусит неможливо диференціювати від раннього гострого бактеріального риносинуситу [1]. На рисунку показано природний перебіг ознак і симптомів ГРС, асоційованого з риновірусною інфекцією [1].

Погіршення симптомів між 5-м і 10-м днем захворювання після початкового покращення стану пацієнта свідчить на користь імовірного діагнозу гострого бактеріального риносинуситу [1, 3, 11].

Слід зазначити, що лікарі не мають покладатися виключно на колір виділень із носа як на клінічний критерій необхідності призначення антибіотикотерапії, оскільки він не є предиктором імовірності

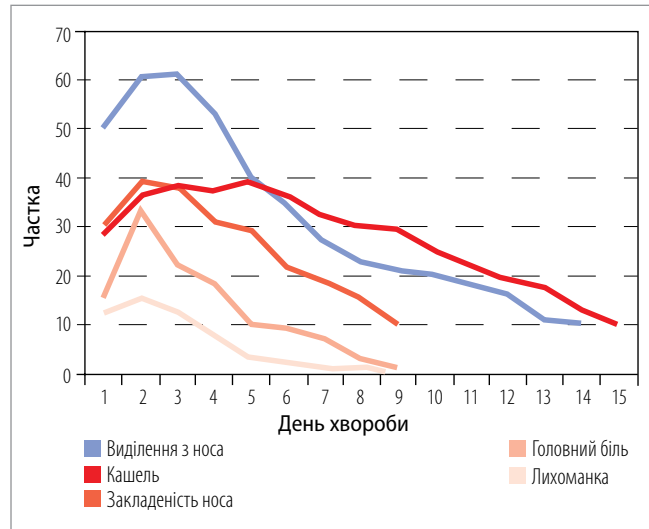


Рис. Природний перебіг симптомів, зумовлених риновірусною інфекцією (за Rosenfeld R.M., Piccirillo J.F., Chandrasekhar S.S. et al., 2015)

інфекційного ураження синусів (відношення правдоподібності позитивного результату 1,5; відношення ймовірності негативного результату 0,5) [12]. Згідно з даними одного дослідження, локальний біль у проекції синуса з однобічним переважанням на додачу до гнійної ринореї характеризується загальним показником надійності 85% для діагностування синуситу [13]. Інше дослідження продемонструвало, що чотирма ознаками та симптомами з високим коефіцієнтом імовірності для гострого бактеріального синуситу є такі: погіршення симптоматики після початкового клінічного покращення, гнійна ринорея, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) >10 мм/год і гнійний секрет у порожнині носа. Поєднання як мінімум трьох із цих чотирьох ознак і симптомів має специфічність 81% і чутливість 66% для встановлення діагнозу гострого бактеріального риносинуситу [14]. Діагноз гострого бактеріального риносинуситу вказується, коли ознаки чи симптоми ГРС персистують без доказів покращення протягом щонайменше 10 діб після появи симптомів інфекції верхніх дихальних шляхів [1]. Після 10 днів збереження симптоматики ураження верхніх дихальних шляхів імовірність наявності у хворого саме бактеріального риносинуситу становить 60% [15]. Протягом останнього десятиріччя експертними групами були створені доказові рекомендації з діагностики (табл. 1) та лікування ГРС у дорослих [1-3, 7, 16, 17].

Лабораторні дослідження

Оцінка ШОЕ та рівня С-реактивного білка (СРБ) певною мірою є корисними тестами для діагностування гострого бактеріального гаймориту. У ході дослідження за участю 173 пацієнтів із використанням антральної пункції як еталону для порівняння в 30 з 38 (79%) осіб із рівнем СРБ >49 мг/л (466,7 нмоль/л) мав місце гострий гайморит порівняно з 37 із 61 (61%) пацієнта з рівнем СРБ від 11 до 49 мг/л (104,8-466,7 нмоль/л) і з лише 25 із 74 (34%) пацієнтів із рівнем СРБ <11 мг/л [8].

Візуалізаційні методи діагностики

Рентгенографію не рекомендується використовувати під час обстеження пацієнтів із клінічним діагнозом неускладненого ГРС [1, 3, 4, 10, 11, 18-20]. Це дослідження певною мірою допомагає виключити наявність у приносних пазухах рідини, коли його результати негативні. При цьому позитивні результати не допомагають диференціювати вірусний і бактеріальний синусити.

У пацієнтів із рецидивним гострим або хронічним риносинуситом візуалізаційним методом вибору є комп'ютерна томографія (КТ) приносних пазух без уведення рентгеноконтрастного

Таблиця 1. Резюме рекомендацій щодо діагностики ГРС у дорослих		
Настанови	Ознаки та симптоми	Діагностичні критерії
Клінічні настанови (оновлені) «Синусит у дорослих» [1]	Гнійні виділення з носа в поєднанні з його закладеністю, біль або відчуття тиску в ділянці обличчя	<i>Імовірний гострий вірусний риносинусит:</i> симптоми тривають <7 днів і не погіршуються. <i>Імовірний гострий бактеріальний риносинусит:</i> тяжкі симптоми в перші 3-4 дні захворювання; симптоми зберігаються протягом ≥7 діб після появи; симптоми погіршуються протягом перших 7 днів після появи
Європейський консенсус із риносинуситу та назальних поліпів (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps, 2012) [2]	Запалення порожнини носа та приносних пазух, яке характеризується закладеністю носа чи назальною обструкцією або наявністю виділень із носа з боєм у ділянці обличчя чи без нього або відчуття тиску в ділянці обличчя з погіршенням нюху чи без нього	<i>Імовірний гострий вірусний риносинусит:</i> симптоми тривають <10 днів і не погіршуються. <i>Імовірний гострий бактеріальний риносинусит:</i> симптоми зберігаються протягом >10 днів після початку гострої інфекції верхніх дихальних шляхів; симптоми погіршуються через 5 днів
Клінічні настанови Американського товариства інфекціоністів (IDSA, 2011) [3]	2 великі симптоми або 1 великий і понад 2 малі симптоми. Великі симптоми: гнійні виділення з носа, закладеність носа чи назальна обструкція, припухлість або набряк обличчя, біль або відчуття тиску в ділянці обличчя, погіршення нюху, лихоманка. Малі симптоми: головний біль; біль у вухах, тиск; припухлість; неприємний запах із рота; зубний біль; кашель; лихоманка; стомлюваність	<i>Імовірний гострий вірусний риносинусит:</i> легкі симптоми, очікувальна тактика протягом перших 3 днів захворювання. <i>Імовірний гострий бактеріальний риносинусит:</i> тяжкі симптоми в перші 3-4 дні захворювання; симптоми зберігаються протягом >10 днів після початку гострої інфекції верхніх дихальних шляхів; симптоми погіршуються через 3-4 дні
Об'єднана робоча група з визначення практичних критеріїв (Joint Task Force on Practice Parameters, 2005) [16]	Закладеність носа, гнійна ринорея, біль у ділянці обличчя та зубів, затікання виділень із носа до носоглотки, головний біль, кашель, чутливість у проекції пазух, темні кола під очима	<i>Імовірний гострий вірусний риносинусит:</i> симптоми тривають <10 днів і не погіршуються. <i>Імовірний гострий бактеріальний риносинусит:</i> симптоми зберігаються протягом >10-14 днів. Тяжкі симптоми: лихоманка з наявністю гнійних виділень із носа, біль або чутливість у ділянці обличчя, періорбітальний набряк
Ініціатива з вивчення риносинуситу (Rhinosinusitis Initiative, 2004) [17]	≥2 великі симптоми або 1 великий та ≥2 малі симптоми (див. вищенаведений перелік симптомів із настанов IDSA)	<i>Імовірний гострий бактеріальний риносинусит:</i> тяжкі симптоми в перші 3-4 дні захворювання; симптоми зберігаються протягом >10 днів після початку інфекції верхніх дихальних шляхів; симптоми погіршуються в строк не пізніше 10 днів після початкового покращення

Таблиця 2. Пероральні антибіотики, що застосовуються для лікування гострого бактеріального риносинуситу		
Антибіотик	Клінічна ефективність	Дозування
Перша лінія лікування для більшості пацієнтів		
Амоксицилін (стандартна доза)	83-88%	500 мг кожні 8 год протягом до 10 діб або 875 мг кожні 12 год протягом 5-10 діб
Перша лінія терапії, що охоплює штами <i>Haemophilus influenzae</i> та <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> , які продукують β-лактамази		
Амоксицилін/клавуланат у стандартній дозі	90-92%	500 мг / 125 мг кожні 8 год протягом 5-10 діб або 875 мг / 125 мг кожні 12 год протягом 5-10 діб
За можливої наявності резистентності <i>Streptococcus pneumoniae</i> (наприклад, за наявності в родині дитини, котра відвідує організований дитячий колектив)		
Амоксицилін (висока доза)	83-88%	1 г кожні 8 год протягом 5-10 діб або 1 г 4 р/день протягом 5-10 діб
При середньотяжкому й тяжкому перебігу хвороби, високому ризику наявності резистентності, нещодавньому застосуванні антибіотиків або неефективності попереднього лікування		
Амоксицилін/клавуланат, лікарська форма з пролонгованим вивільненням	90-92%	2000 мг / 125 мг двічі на день протягом 10 діб
Для пацієнтів з алергією на пеніцилін або як антибіотик другої лінії		
Доксициклін	77-81%	100 мг двічі на день або 200 мг 1 р/день протягом 5-10 діб
Левовфлоксацин	90-92%	500 мг/день протягом 10-14 діб або 750 мг щодня протягом 5 діб
Моксифлоксацин	90-92%	400 мг/день протягом 10 діб
Алергія на пеніцилін (не 1 типу) або як антибіотик другої лінії		
Кліндаміцин і цефіксим або цефподоксим	77-81% 83-88% 83-88%	300 мг 3 р/день протягом 5-10 діб 400 мг/день протягом 10 діб 200 мг 2 р/день протягом 10 діб

препарату [1, 11, 19]. КТ приносових пазух слід виконувати лише після завершення курсу максимальної медикаментозної терапії. КТ переважно використовується для визначення анатомічних особливостей приносових пазух перед оперативним втручанням, а також для оцінки ступеня вираженості, характеру й імовірної механічної причини рецидивного чи хронічного риносинуситу. Потовщення слизової оболонки (≥5 мм), виявлене при КТ, є значущою ознакою інфекційного процесу в синусі [14].

Лікування

Оскільки вірусний риносинусит – це захворювання, що самостійно минає без лікування, ведення пацієнтів переважно спрямоване на полегшення симптомів й уникнення непотрібного призначення антибіотиків [1, 3, 5, 6, 10, 21]. Що стосується гострого бактеріального риносинуситу, то як початкові стратегії його лікування видані ААО-HNS настанови з клінічної практики рекомендують застосовувати очікувальну тактику й антибіотикотерапію [1].

Очікувальна тактика

Очікувальну тактику доцільно застосовувати замість призначення антибіотиків протягом 7-10 днів після появи симптомів інфекції верхніх дихальних шляхів за умови впевненості лікаря в можливості здійснення подальшого спостереження за пацієнтом [1, 22-25].

 **Антибіотикотерапія має бути розглянута в ситуації, якщо стан пацієнта не покращується через 7-10 діб після появи перших симптомів захворювання або якщо симптоми погіршуються в будь-який момент часу [1, 3, 25].**

Симптоматичну терапію варто пропонувати пацієнтам, які перебувають під динамічним лікарським спостереженням. Лікарі можуть також надати цим пацієнтам так званий відтермінований рецепт на антибіотик – з інструкціями щодо того, коли цей бланк слід заповнити [1]. Очікувальна тактика підтримується результатами 4 метааналізів, які були опубліковані вже після видання у 2007 р. практичних клінічних настанов ААО-HNS [22-24, 26].

Антибіотикотерапія

Перелік протимікробних засобів, які рекомендовано застосовувати для лікування гострого бактеріального риносинуситу, наведено в таблиці 2 [1, 27].

Респіраторні фторхінолони не рекомендуються застосовувати як антибіотики першої лінії, оскільки вони не мають переваги над β-лактамами й асоційовані з низкою небажаних ефектів [1, 3, 28]. Згідно з попередженням Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) щодо безпеки фторхінолони мають залишатися препаратами резерву для застосування лише в тих пацієнтів, які не мають інших варіантів лікування [29]. Макроліди (в тому числі азитроміцин), триметоприм/сульфаметоксазол і цефалоспорины II та III поколінь більше не рекомендуються до застосування в початковій терапії гострого бактеріального риносинуситу через високі рівні резистентності до них *S. pneumoniae* та *H. influenzae* [1, 3].

Для більшості дорослих пацієнтів рекомендована тривалість терапії за неускладненого гострого бактеріального риносинуситу становить 5-10 днів [1, 3]. Ця рекомендація базується переважно на результатах метааналізу 12 рандомізованих контрольованих досліджень [30]. Менша тривалість курсу лікування

(медіана – 5 діб) може бути настільки ж ефективною, як і триваліший курс (медіана – 10 діб); окрім того, вона асоційована з меншою кількістю небажаних ефектів [30]. Незалежно від цього лікарям слід оцінювати перебіг захворювання та відповідь із боку симптоматики перед тим, як передчасно припинити антибіотикотерапію, особливо в пацієнтів похилого віку й осіб із фоновими захворюваннями.

Неефективність лікування констатують у тому разі, коли наявні в пацієнта симптоми не послаблюються через 7 днів після встановлення діагнозу чи коли вони погіршуються в будь-який момент часу на тлі антибіотикотерапії чи без неї [1]. Якщо неефективність лікування відзначається після початкової антибіотикотерапії, потрібно призначити антибактеріальний засіб із ширшим спектром дії. Може бути розглянуто призначення амоксициліну/клавуланату у високій дозі, респіраторного фторхінолону чи комбінації кліндаміцину з пероральним цефалоспорином III покоління [1, 3].

Симптоматичне лікування

Сучасні рекомендації розглядають можливість призначення аналгетиків, інтраназальних кортикостероїдів і зрошення слизової оболонки носа розчином натрію хлориду з метою симптоматичного лікування риносинуситу [1, 3]. Застосування зазначених засобів рекомендується протягом перших 10 днів, але його можна продовжити за умови початку антибіотикотерапії. Деконгестанти, антигістамінні препарати та гвайфенезин не показані пацієнтам із гострим бактеріальним риносинуситом через недоведену ефективність, потенційні небажані ефекти та високу вартість [3].

Ускладнення та показання до спеціалізованої допомоги

Якщо симптоми погіршуються чи рецидивують (із наявністю так званого світлого проміжку між епізодами), лікарям слід провести повторну оцінку стану пацієнта з метою підтвердження діагнозу гострого бактеріального риносинуситу, виключення інших причин хвороби та виявлення можливих ускладнень [11]. Імуноскомпрометовані пацієнти, особи із серйозними захворюваннями чи хворі, стан яких погіршується попри подовжений курс антибіотикотерапії, мають бути направлені на консультацію до вузького спеціаліста [3]. Згідно з оцінками, частота виникнення ускладнень гострого бактеріального риносинуситу становить 1:1000 [11]. Слід зазначити, що до переліку захворювань, з якими необхідно проводити диференційну діагностику, доцільно включати й синоназальну злоякісну пухлину, хоча вона й належить до досить рідких патологічних станів [52]. Варто пам'ятати про такі показання до направлення пацієнтів із гострим бактеріальним риносинуситом на консультацію до вузького спеціаліста [2, 3, 6, 11]:

- анатомічні дефекти, що спричиняють обструкцію;
- ускладнення, як-от флегмона орбіти, субперіостальний абсцес, інтраорбітальний абсцес, зміни психічного стану, менінгіт, тромбоз кавернозного синуса, внутрішньочерепний абсцес, пухлина Потта (остеомиєліт лобної кістки);
- оцінка імунотерапії алергічного риніту;
- часті рецидиви риносинуситу (3-4 рази на рік);
- грибоквий синусит, гранулематозна хвороба чи можливе злоякісне новоутворення;
- імунологічні порушення;
- нозокоміальна інфекція;
- тяжка інфекція з персистентною лихоманкою >39 °C;
- неефективність лікування після подовжених курсів антибіотикотерапії;
- виділення незвичайних або резистентних бактерій.

Стаття друкується в скороченні.
Список літератури знаходиться в редакції.

Aring A.M., Chan M.M. Current concepts in adult acute rhinosinusitis. Am. Fam. Physician. 2016; 94 (2): 97-105.

Переклала з англ. **Олена Зотова**

АКВА МАРІС®

Море рішень для носа та горла

ЛІНІЙКА ПРИ ГРВІ ТА ЗАСТУДІ

10 МЛ

30 МЛ

50 МЛ

150 МЛ

СИСТЕМА



ЛІКУВАННЯ
ТА ПРОФІЛАКТИКА



РЕТЕЛЬНЕ
ПРОМИВАННЯ



ЛІНІЙКА З ДОДАТКОВИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

ПІДВИЩЕНИЙ
ВМІСТ МІНЕРАЛІВ

ЕКСТРА
СТРОНГ



ЗАКЛАДЕНІСТЬ + СИЛЬНІ
ВИДІЛЕННЯ З НОСА

ПІДВИЩЕНИЙ
ВМІСТ МІНЕРАЛІВ

СТРОНГ



ЗАКЛАДЕНІСТЬ
НОСА

ДЕКСПАНТЕНОЛ

ПЛЮС



ПОДРАЗНЕННЯ
ТА СУХІСТЬ НОСА

ЕКТОІН

АЛЕРДЖІ



КОНТАКТ
З АЛЕРГЕНАМИ

Інформація виключно для фахівців охорони здоров'я. Реклама виробів медичного призначення для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Не є лікарськими препаратами. Перед застосуванням обов'язково ознайомтесь з інструкціями та проконсультуйтеся з лікарем. АКВА МАРІС®, краплі назальні 10 мл; АКВА МАРІС®, назальний спрей 30 мл, 50 мл, 150 мл; АКВА МАРІС® БІБІ ІНТЕНСИВ назальний спрей 150 мл; АКВА МАРІС® АЛЕРДЖІ, назальний спрей 20 мл; АКВА МАРІС® ЕКСТРА СТРОНГ, назальний спрей 150 мл; АКВА МАРІС® СТРОНГ, назальний спрей 30 мл; АКВА МАРІС® ПЛЮС, назальний спрей 30 мл; АКВА МАРІС®, система для промивання носа; АКВА МАРІС®, збагачена морська сіль, сашети; Сертифікат відповідності № UA.TR.126753 1906102 від 03.06.2019 р. Виробник: «Ядран-Галенський Лабораторій д.д.» Хорватія.

Представництво в Україні: вул. Лаврська, 16, м. Київ, 01015, Україна. Додаткова інформація за тел. +38 (044) 377 54 16

Сольові розчини для промивання носа: перспективи застосування в умовах пандемії COVID-19

Зрошування слизової оболонки носа ізотонічними сольовими розчинами стало вже традиційним методом підтримання назальної гігієни й комплексного лікування запальних захворювань носа та його придаткових пазух, використання котрого наразі обґрунтовано широко рекомендується як лікарями загальної практики, так й оториноларингологами. Як добре відомо, застосування ізотонічних сольових розчинів дає змогу швидко видаляти з поверхні слизової оболонки носа надлишковий патологічний секрет, пил, алергени та різноманітні патогени (в т. ч. віруси), а також ефективно зволожувати її. З огляду на ці безумовно сприятливі ефекти, використання ізотонічних сольових розчинів для забезпечення гігієни носової порожнини видається особливо перспективним в умовах пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19), що охопила світ наприкінці минулого року та, на жаль, продовжує стрімко поширюватися. До уваги читачів пропонуємо огляд останніх публікацій щодо доцільності застосування зазначеного методу в рамках профілактики COVID-19 й у комплексному веденні пацієнтів із цим захворюванням.

Збудником COVID-19 є SARS-CoV-2 – виявлений наприкінці 2019 року новий β -коронавірус, який належить до родини РНК-вмісних коронавірусів (*Coronaviridae*), котрі зазвичай спричиняють гострі респіраторні інфекції (ГРІ). Хоча SARS-CoV-2 має багато спільних рис з іншими представниками своєї родини, його важливою особливістю є вкрай висока швидкість поширення в популяції (Borah H., Goswami A., 2020) й особлива небезпека, зумовлена здатністю спричинити розвиток тяжкого гострого респіраторного синдрому (ТГРС) у частини інфікованих осіб. Коронавірусна інфекція вражає людей будь-якого віку, статі й етнічної приналежності, а її перебіг може варіювати від відсутності жодних симптомів до вкрай тяжких вірусних пневмоній із розвитком ТГРС, які, на жаль, асоціюються з високою летальністю.

Як й інші респіраторні інфекції, коронавірусна інфекція поширюється переважно повітряно-крапельним шляхом: віруси, що виділяє інфікована особа при кашлі та чханні, потрапляють у верхні дихальні шляхи (ВДШ) здорової людини, де розпочинається їх активна реплікація. Отже, «вхідними воротами» для SARS-CoV-2 стають саме порожнина носа та ротоглотка (Rothan H.A., Byrareddy S.N., 2020). Слизова оболонка носа є вкрай вразливою зоною для колонізації коронавірусом, зокрема через те, що в базальному шарі незроговілого плоского епітелію слизової оболонки носа виявляється експресія ангіотензинперетворювального ферменту-2. Це свідчить про те, що коронавірус може активно інфікувати клітини слизової оболонки носа, якщо базальний шар епітелію оголюється через порушення фізіологічного бар'єра слизової оболонки носа (Yan Y. et al., 2020). Крім того, коронавірус спричиняє порушення структурної цілісності миготливого епітелію та циліарну дискінезію, тим самим погіршуючи мукоциліарний кліренс.

Результати останніх досліджень також наголошують на важливому значенні вірусного навантаження SARS-CoV-2 (кількість вірусних часток у певному об'ємі біологічної рідини зараженого організму – копій/мл) на слизових оболонках респіраторного тракту: вважається, що чим воно вище, тим більша ймовірність тяжкого клінічного перебігу та прогресування COVID-19 (Liu Y. et al., 2020; Yu X. et al., 2020). Однак водночас існують дані й про те, що високі титри SARS-CoV-2 виявляють у зразках, узятих із респіраторного тракту як у пацієнтів із наявністю клінічних симптомів COVID-19, так і в інфікованих осіб, які не мають симптомів (Zou L. et al., 2020). Також украй цікавим є той факт, що, за даними деяких досліджень, вірусне навантаження SARS-CoV-2 є значно вищим саме в зразках, узятих із носа, ніж у зразках із глотки (Zou L. et al., 2020). Отже, цілком логічно припустити, що заходи, спрямовані на зниження вірусного навантаження SARS-CoV-2 на слизовій оболонці носа як основний ділянку первинної реплікації вірусу, будуть здатні покращити контроль за виділенням вірусу в навколишнє середовище та допомогти знизити ризик передачі інфекції іншим людям (Borah H., Goswami A., 2020).

Окрім характеристик самого вірусу та вірусного навантаження в інфікованій особі, на ризик передачі SARS-CoV-2 істотно впливають і фактори навколишнього середовища. Так, нещодавно отримано епідеміологічні дані, котрі свідчать про те, що трансмісія SARS-CoV-2 від інфікованої людини до здорової є ефективнішою в умовах холодного та сухого клімату, ніж в умовах теплого та вологого (Wang J. et al., 2020; Araujo M., Naimi B., 2020). На важливе значення умов навколишнього середовища для здійснення вірусної трансмісії вказує й стійкий сезонний характер захворюваності на більшість інших відомих респіраторних інфекцій (Moriyama M. et al., 2020). Традиційно ця сезонність захворюваності на ГРІ

пояснюється переважно такими факторами, як зумовлене несприятливими погодними умовами скупчення людей у закритих приміщеннях і вплив температури та вологості повітря на стабільність вірусних частинок, але наразі також припускають, що цей ефект значною мірою є наслідком інактивації фізіологічного слизового бар'єра респіраторного тракту сухим повітрям у приміщеннях, які опалюються (Lauc G. et al., 2020).

Як відомо, слизова оболонка носа вкрита т. зв. слизовою ковдрою – секретом, який складається з більш щільного (гель) і рідкого (золь) компонентів, навіть незначні зміни у співвідношенні котрих зумовлюють порушення мукоциліарного кліренсу. Важлива роль у протинфекційному захисті слизових оболонок носа належить муцинам – компонентам назального секрету, котрі являють собою високоглікозильовані білки, що секретуються на слизові бар'єри людського організму. Муцини діють як своєрідна «пастка», що вловлює вірусні частинки, котрі потім транспортуються з дихальних шляхів за допомогою мукоциліарного кліренсу (Wheeler K.M. et al., 2019). Однак, для того щоб цей бар'єр залишався функціональним, слизова оболонка носа має бути добре зволоженою, аби забезпечувати постійний приплив муцинів, які «виносять» віруси й інші патогени з дихальних шляхів (Wheeler K.M. et al., 2019). Під впливом сухого повітря слизові бар'єри пересихають, а отже, не можуть ефективно виконувати свої захисні функції (Pflüger R. et al., 2013). Це зумовлює як первинне інфікування, так і подальше поширення вірусів у дихальних шляхах (Kudo E. et al., 2019).

Дегідратація слизових оболонок дихальних шляхів є досить частою проблемою в опалюваних приміщеннях і може стати однією з основних причин достовірного сезонного характеру зростання захворюваності на ГРІ. Декілька досліджень, проведених у США, вказують на те, що відносна вологість як у жилих (Quinn A., Shaman J., 2017), так і в комерційних приміщеннях (Reynolds S. et al., 2001) становить менш як 25%, що є дуже низьким показником і спричиняє дегідратацію слизових оболонок респіраторного тракту осіб, які там перебувають, а отже, призводить до активнішої передачі вірусів від людини до людини. Аналогічна проблема також може виникати й у теплу пору року, коли надмірне охолодження повітря в приміщеннях за допомогою кондиціонерів при обмеженому обміні повітря також може спричинити вкрай низьку його вологість. Існує рекомендація, що відносна вологість повітря в жилих і робочих приміщеннях має становити близько 45% (Moriyama M. et al., 2020; Wolkoff P., 2018). Водночас, оскільки ушкоджені слизові оболонки (наприклад, унаслідок вірусної інфекції) характеризуються порушеною здатністю до вироблення секрету, вологість приміщень, де перебувають пацієнти з респіраторними захворюваннями, має бути навіть вищою. Отже, враховуючи очевидний несприятливий вплив сухого повітря на бар'єрну функцію слизових оболонок респіраторного тракту людини та їхню роль як першої лінії захисту від інфекції, в ситуації пандемії COVID-19, яка швидко прогресує, було би важливо вживати заходи, спрямовані на активне зволоження сухого повітря в громадських і приватних опалюваних приміщеннях.

Як продемонстрували перші уроки, винесені світовою спільнотою від початку пандемії COVID-19, заходи масової профілактики (насамперед гігієна рук, «респіраторний етикет», соціальне дистанціювання, використання масок тощо) мають вирішальне значення в її стримуванні та захисті здорових людей від інфікування. У цьому контексті слушною є думка про те, що до цих заходів варто додати зрошення слизової оболонки носа сольовими розчинами з метою контролю передачі вірусу та зниження ризику інфікування SARS-CoV-2 шляхом

зменшення вірусного навантаження в слизовій оболонці носа (Casale M. et al., 2020). Зрошування слизової оболонки носа ізотонічними сольовими розчинами наразі часто рекомендується як додаткова немедикаментозна профілактична стратегія, що реалізується завдяки очищенню носової порожнини шляхом механічного видалення зі слизової оболонки антигенів, медіаторів запалення та різноманітних мікроорганізмів. Зокрема, іригація слизової оболонки носа сольовими розчинами здатна зменшити вірусне навантаження в носовій порожнині. На сьогодні в науковій літературі вже є дані декількох досліджень з оцінки можливостей використання цього методу як стратегії неспецифічної профілактики ГРІ. Так, I. Slapak і співавт. (2008) продемонстрували, що використання сольового розчину на основі морської води 3 р/день протягом 8 тиж забезпечувало зниження частоти епізодів гострих інфекцій ВДШ порівняно з контрольною групою, в якій ці заходи не застосовувалися. Крім того, було також показано зменшення використання лікарських засобів, зниження частоти ускладнень і зменшення кількості пропущених днів шкільного навчання. L. Tano та K. Tano (2004) на основі власних досліджень висловили припущення, що назальний спрей із сольовим розчином може запобігати назальним симптомам у разі застуди в популяції практично здорових дорослих осіб. Нещодавно S. Ramalingam і співавт. (2018) виконали пілотне рандомізоване контрольоване клінічне дослідження з оцінки ефективності використання гіпертонічного сольового розчину для зрошення носової порожнини та полоскання в дорослих осіб у перші 48 год після початку гострої інфекції ВДШ. На момент завершення дослідження автори показали, що в групі втручання тривалість захворювання скоротилася на 1,9 доби ($p=0,01$), обсяг використання безрецептурних препаратів – на 36% ($p=0,004$), кількість випадків передачі інфекції членам родини – на 35% ($p=0,006$) і виділення вірусу – на $\geq 0,5 \log_{10}$ /добу ($p=0,04$). Крім того, сольові розчини для промивання носа можуть відігравати захисну роль у покращенні вродженого противірусного імунітету клітин слизової оболонки носа. Зокрема, результати дослідження S. Ramalingam і співавт. (2018) засвідчили, що епітеліоцити, фібробласти та гепатоцити мають посилену противірусну активність у присутності підвищених концентрацій натрію хлориду.

Сольові розчини для промивання носа цілком доступні з економічного погляду; їх можна широко застосовувати в амбулаторних умовах, адже використання рідко супроводжується небажаними явищами. Проте відомо, що застосування гіпертонічних розчинів натрію хлориду може спричинити подразнення слизової оболонки носа, відчуття печіння (Casale M. et al., 2018) та гіперпродукцію слизу, тому наразі (з огляду на переносимість) перевага віддається ізотонічним розчинам натрію хлориду (Borah H., Goswami A., 2020).

Сьогодні на фармацевтичному ринку України наявні сольові ізотонічні розчини для промивання носа, готові до негайного застосування. Так, добре відомий українським лікарям і пацієнтам бренд Аква Маріс (Хорватія) пропонує лінійку з 14 продуктів, які містять воду Адріатичного моря, до складу котрої входить не тільки натрію хлорид, а й низка природних мінералів і мікроелементів, зокрема магній, кальцій, селен і йод. Виробник (Jadran – Galenski Laboratorij d.d., Хорватія) повністю зберігає унікальний мінеральний склад морської води, здійснюючи при цьому суворий контроль мікробіологічної безпеки продукту з використанням методу бактеріологічної ультрафільтрації. Засоби Аква Маріс представлені в сучасних зручних формах, розроблених з огляду на потреби різних груп пацієнтів і різноманітні ситуації, за яких показано застосування сольового розчину, – від щоденної гігієни в дітей від народження та дорослих для використання в комплексному лікуванні низки ЛОР-патологій.

Надзвичайно актуальною наразі є лінійка для промивання, до якої входять балони для ретельного промивання носа під помірним тиском і системи для промивання носа без тиску. Завдяки спеціальному «носику» та м'якому розпиленню балон Аква Маріс Бебі Інтенсив дозволений до застосування в дітей віком від 1 міс.

Отже, сьогодні регулярне зрошення слизової оболонки носа ізотонічними сольовими розчинами (зокрема, за допомогою назального спрею Аква Маріс®) може розглядатись як простий, безпечний і водночас економічно доступний захід комплексної індивідуальної неспецифічної профілактики ГРІ, в т. ч. в умовах пандемії COVID-19.

Підготувала Інга Боброва

ЕНТЕРОЛ

Сахароміцети буларді **CNCM I-745**

ПРИ ДІАРЕЇ

ПРИЙМІТЬ ЕНТЕРОЛ!

ПРОФІЛАКТИКА

діареї мандрівника,
ААД та дисбіозу

ЛІКУВАННЯ

діареї

ВІДНОВЛЕННЯ

власної
мікрофлори



Ентерол 250 капсули Р.П. МОЗ України № UA/6295/02/01 від 12.06.2017 № 651. Ентерол 250 порошок для орального застосування Р.П. МОЗ України № UA/6295/01/01 від 12.06.2017 № 651. Діюча речовина: 1 капсула містить сахароміцети буларді CNCM I-745 (ліофілізовані клітини) 250 мг. Лікарська форма. Капсули/порошок для орального застосування. Фармакотерапевтична група. Антидіарейні мікробні препарати. Код АТХ A07F A02. БІОКОДЕКС. Юридична адреса: 7 авеню Галлені, 94250, Жантильї – Франція/7, avenue Gallieni, 94250 Gentilly – France. Адреса виробництва: 1 Авеню Блез Паскаль, 60000 Бове, Франція/1 avenue Blaise Pascal, 60000 Beauvais, France. Показання для застосування: профілактика та лікування колітів і діареї, пов'язаних із прийомом антибіотиків; дисбіоз кишечника; гостра та хронічна бактеріальна діарея; гостра вірусна діарея; синдром подразненого кишечника; діарея мандрівника; псевдомембранозний коліт та захворювання, зумовлені *Clostridium difficile*; діарея, пов'язана з довгостроковим ентеральним харчуванням. Протипоказання: гіперчутливість до будь-якого компонента препарату, пацієнти зі встановленим центральним венозним катетером. Побічні реакції. В осіб з індивідуальною непереносимістю до будь-якого компонента препарату можливі реакції гіперчутливості, включаючи шкірні висипання, свербіж, екзантему, кропив'янку, анафілактичні реакції та ін. Спосіб застосування й дози. Новонародженим: не більше 1 пакетика на добу під наглядом лікаря; дітям віком до 6 років: 1 пакетик 1-2 рази на добу. Дорослим та дітям старше 6 років – по 1-2 капсули/пакетика 1-2 рази на день. Гостра діарея: 3-5 діб. Лікування дисбіозу, хронічного діарейного синдрому, синдрому подразненого кишечника: 10-14 діб. Профілактика та лікування антибіотико-асоційованої діареї і псевдомембранозного коліту: Ентерол 250 приймати в схемах з антибіотиком з першого дня застосування до кінця лікування антибіотиком. Діарея мандрівника: за 5 днів до прибуття по 1 капсулі/пакетику на добу протягом усієї подорожі; закінчення застосування: у день прибуття з країни здійснення подорожі. Препарат слід застосовувати щоранку натщесерце. Максимальний термін застосування – 30 днів. Капсули рекомендується запивати водою. Вміст пакетика змішати з молоком або водою. Категорія відпуску. Без рецепта.

Інформація про лікарський засіб для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

ТОВ «БІОКОДЕКС УКРАЇНА»: Київ, Україна, 04073,
Бізнес центр СП Хол, поверх 8, пр-т С. Бандери, 28-А (літера Г).
Тел./факс: +38 (044) 237 77 84.

BIOCODEX
переконалива та щира турбота про здоров'я



Роль пробіотиків у лікуванні шлунково-кишкових захворювань: клінічні рекомендації Американської гастроентерологічної асоціації



Організм людини споконвіку перебуває в тісному симбіозі з кишковою мікрофлорою. Мікробіом людського кишечника являє собою унікальне поєднання мікроорганізмів, невидима присутність яких опосередковує низку важливих функцій; відхилення в його складі підвищує ризик виникнення різноманітних патологічних станів: алергічних й автоімунних захворювань, цукрового діабету, ожиріння тощо. Проте насамперед порушення мікробіому впливають на стан і здоров'я самого кишечника.

Протягом останніх 20 років інтерес до ролі мікробіому кишечника як важливого фактора у формуванні здоров'я шлунково-кишкового тракту непинно зростає. Впливати на склад мікробіому дають змогу пробіотики – живі мікроорганізми, котрі при введенні в достатній кількості приносять користь для здоров'я господаря. Популяризація пробіотиків зумовила створення багатомільярдної світової індустрії.

Оскільки в США та країнах Європи пробіотики не вважаються лікарськими препаратами, до виробників не ставлять вимог щодо обов'язкового дослідження їх клінічної ефективності. Маркетинг пробіотиків орієнтований переважно безпосередньо на споживача, тому часто не надає інформації про їх доказову базу. Це спричинило широке застосування пробіотиків за відсутності відповідних доказів клінічної ефективності. З огляду на поширення упереджених джерел інформації важливо, щоби клініцисти мали об'єктивні дані щодо ефективності пробіотиків у разі тих чи інших захворювань.

Наразі проведено чимало досліджень із вивчення пробіотиків при різних шлунково-кишкових захворюваннях, але вони значно відрізняються між собою, включаючи відмінності в штаммах пробіотичних мікроорганізмів, дозі та способі введення, дизайні дослідження, кінцевих точках тощо. Саме тому отримані результати мали досить значні розбіжності.

Щоби дати об'єктивну оцінку ефективності такої терапії, фахівці Американської гастроентерологічної асоціації (AGA) ретельно проаналізували дані цих досліджень, представлені в супровідному технічному огляді. Пріоритет віддавали захворюванням, при яких зазвичай розглядається доцільність застосування пробіотиків: *Clostridioides difficile*-асоційовані захворювання, запальні захворювання кишечника, синдром подразненого кишечника, інфекційний гастроентерит, некротичний ентероколіт.

Розгляньмо докладніше, за яких захворювань AGA рекомендує лікування пробіотиками та коли вважає їх призначення необов'язковим.

У хворих на інфекцію *Clostridioides difficile* рекомендується використання пробіотиків лише в контексті клінічного випробування.

AGA не надає рекомендацій щодо використання пробіотиків при лікуванні інфекції *Clostridioides difficile*. Високо-ефективною методикою лікування рецидивів клострідіальної інфекції є трансплантація мікробіоти калу. Дані стосовно ефективності пробіотиків як стартової терапії інфекції *Clostridioides difficile* чи лікування її рецидивів наразі є менш переконливими.

Для визначення ефективності пробіотиків у лікуванні дебюту *Clostridioides difficile* (асоційованої інфекції або її рецидиву) був проведений аналіз 5 рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень (РКД). Оцінювали 4 комбінації пробіотичних мікроорганізмів як додаткове лікування до антибіотиків. Пробіотики в різних дозуваннях або плацебо призначали разом із метронідазолом або ванкомицином. Отримані дані виявилися занадто неоднорідними, щоб їх можна було об'єднати в аналіз і зробити однозначні висновки.

Водночас найбільше дослідження, в якому пацієнти додатково приймали пробіотик *S. boulardii*, загалом продемонструвало сприятливий вплив на припинення діареї (відношення шансів (ВШ) 1,33; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,02-1,74) та її рецидивів (ВШ 0,59; 95% ДІ 0,35-0,98) порівняно з плацебо.

При лікуванні антибіотиками в дорослих і дітей із метою профілактики інфекції *Clostridioides difficile* доцільно використовувати такі пробіотики в моно-чи комбінованій терапії:

- *S. boulardii*;
- двоштамова комбінація *L. acidophilus* CL1285 + *L. casei* LBC80R;
- триштамова комбінація *L. acidophilus* + *L. delbrueckii subsp. bulgaricus* + *B. bifidum*;
- чотириштамова комбінація *L. acidophilus* + *L. delbrueckii subsp. bulgaricus* + *B. bifidum* + *Streptococcus salivarius subsp. thermophilus*.

Дані Кокранівського огляду свідчать, що пробіотики знижують достовірність розвитку інфекції *Clostridioides difficile*. Так, у групі пацієнтів, які отримували *S. boulardii*, ризик розвитку цього захворювання був нижчим порівняно з плацебо (ВР 0,40; 95% ДІ 0,30-0,52). При цьому найвищу ефективність *S. boulardii* демонстрував у осіб із високим вихідним ризиком розвитку інфекції *Clostridioides difficile*.

У дорослих і дітей із хворобою Крона рекомендується використовувати пробіотики лише в контексті клінічного випробування.

Зміни мікробіому кишечника, що спостерігаються в пацієнтів із хворобою Крона, становлять підвищений інтерес щодо можливого лікування цієї патології пробіотиками. Лише одне дослідження з вивчення впливу пробіотика *L. rhamnosus* ATCC53103 на індукцію ремісії як у дорослих, так і в дітей із хворобою Крона було визнано придатним для аналізу, проте воно не виявило достовірної користі стосовно індукції ремісії порівняно з плацебо (ВШ 0,80; 95% ДІ 0,04-17,20). Настільки широкий ДІ не усуває можливості як вигоди, так і шкоди від застосування пробіотика.

У дорослих і дітей із виразковим колітом рекомендується використовувати пробіотики лише в контексті клінічного випробування.

Як і при хворобі Крона, інтерес до методів лікування виразкового коліту за допомогою пробіотиків зростає. Проте результати наявних досліджень наразі не дають чіткої відповіді стосовно їх ефективності при цій патології.

Чотири дослідження, в яких порівнювали 8-штамову пробіотичну комбінацію з месаламіном або бальсалазидом для індукції ремісії виразкового коліту, продемонстрували певний потенціал вигоди, проте достовірність доказів була досить низькою (ВШ 1,72; 95% ДІ 0,78-3,32).

Дослідження з ректальним введенням *L. reuteri* ATCC55730 у дітей продемонструвало вищий рівень клінічної відповіді порівняно з плацебо (ВШ 1,83; 95% ДІ 1,14-2,92).

Наявні докази обмежені невеликими обсягами вибірки, відмінностями в популяціях пацієнтів, розбіжностями в дизайні досліджень і неоднорідністю пробіотичних рецептур.

У дорослих і дітей із резервуарним ілеїтом рекомендується використовувати 8-компонентну комбінацію: *L. paracasei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii subsp. bulgaricus*, *B. longum subsp. longum*, *B. breve*, *B. longum subsp. infantis* і *S. salivarius subsp. thermophilus*.

Резервуарний ілеїт є частим післяопераційним ускладненням після тотальної проктоколектомії й анального анастомозу клубової кишки при виразковому коліті. Припускають, що мікробіота кишечника бере участь у розвитку резервуарного ілеїту, тому в його лікуванні було запропоновано використовувати пробіотики.

До аналізу включили 7 досліджень із використанням пробіотиків для лікування чи профілактики резервуарного ілеїту в дорослих пацієнтів з ілеоанальним анастомозом. У двох дослідженнях за участю 76 пацієнтів, які вивчали 8-штамовий пробіотик, була продемонстрована значно вища достовірність підтримки 12-місячної ремісії порівняно з плацебо (ВШ 20,24;

95% ДІ 4,28-95,81). Інші дослідження показали незначну перевагу тієї самої 8-штамової комбінації для профілактики початкового епізоду гострого резервуарного ілеїту (ВШ відсутності епізоду резервуарного ілеїту 1,29; 95% ДІ 1,03-1,61).

У дітей і дорослих із синдромом подразненого кишечника рекомендується використовувати пробіотики лише в контексті клінічного випробування.

Проведено досить багато досліджень, у яких вивчали використання пробіотиків у пацієнтів із синдромом подразненого кишечника.

До огляду було включено загалом 76 РКД, в яких використовували 44 різні пробіотичні штами чи їх комбінації. Для більшості робіт, які повідомляли про користь застосування тих чи інших пробіотиків, позитивні дані були отримані лише в поодиноких дослідженнях. Тільки 2 рецептури (*S. boulardii* та 8-штамова комбінація) продемонстрували схожі позитивні результати лікування більш ніж у двох РКД, що дало змогу включити їх до комбінованого аналізу.

У дітей із гострим інфекційним гастроентеритом рекомендується утриматися від використання пробіотиків.

З-поміж 89 включених до огляду досліджень у 58 повідомлялося про вплив різних штамів пробіотиків на тривалість діареї. Об'єднаний аналіз цих досліджень показав, що застосування пробіотиків супроводжується зменшенням тривалості діареї на 21,91 год (95% ДІ 16,17-27,64 год). Найчастіше досліджуваним пробіотиком був *S. boulardii*, котрий застосовували у 21 РКД. У 9 дослідженнях повідомляли про зменшення середньої тривалості діареї на 28,9 год (95% ДІ 16,78-41,03 год).

Два великі дослідження за участю 943 і 827 дітей із 10 та 6 відділень невідкладної допомоги були проведені в США та Канаді відповідно. В американському дослідженні використовували *L. rhamnosus* ATCC53103, а в канадському – комбінацію *L. rhamnosus* R0011 і *Lactobacillus helveticus* R0052 протягом 5 днів. Жодне з досліджень не продемонструвало переваг у зменшенні частоти гастроентериту середньої тяжкості між групами плацебо та пробіотиків.

У недоношених дітей (гестаційний вік – <37 тиж), немовлят, народжених із низькою вагою рекомендується використовувати такі комбінації пробіотиків:

- *Lactobacillus spp.* + *Bifidobacterium spp.* (*L. rhamnosus* ATCC53103 і *B. longum subsp. infantis*;
- *L. casei* + *B. breve*;
- *L. rhamnosus* + *L. acidophilus* + *L. casei* + *B. longum subsp. infantis* + *B. bifidum* + *B. longum subsp. longum*;
- *L. acidophilus* + *B. longum subsp. infantis*;
- *L. acidophilus* + *B. bifidum*;
- *L. rhamnosus* ATCC53103 + *B. longum Reuter* ATCC BAA-999;
- *L. acidophilus* + *B. bifidum* + *B. animalis subsp. lactis* + *B. longum subsp. longum*.

Недоношені діти мають підвищений ризик розвитку багатьох захворювань, включаючи некротичний ентероколіт. Це досить тяжкий стан, який характеризується некрозом слизової оболонки кишечника, а також глибших його шарів. Некротичний ентероколіт часто зумовлює такі віддалені наслідки, як синдром короткої кишки та порушення неврологічного розвитку. Мікробіота в немовлят із некротичним ентероколітом відрізняється від мікробіоти здорових немовлят, що відкриває перспективи застосування пробіотиків.

У ході метааналізу 63 досліджень було показано, що застосування пробіотичних штамів та їх комбінацій у недоношених немовлят знижувало смертність від усіх причин порівняно з плацебо, а також ризик виникнення тяжкого некротичного ентероколіту.

Висновки

Інтерес до вивчення та клінічного застосування пробіотиків постійно зростає. Наразі найвивченішим пробіотиком є *S. boulardii*; саме з ним проведено найбільше РКД за участю найбільшої кількості пацієнтів. На сьогодні це єдиний моноштамний пробіотик із доведеною клінічною ефективністю. *S. boulardii* рекомендований дітям і дорослим, які отримують антибіотики; він здатен зменшувати тривалість діареї при гострому гастроентериті в дітей. Призначення *S. boulardii* за клінічними показаннями може суттєво посилити ефективність лікування пацієнтів із захворюваннями кишечника.

Підготував **В'ячеслав Килимчук**



Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба в дітей: діагностика та лікування з позицій доказової медицини

За матеріалами конференції «Онлайн-школа практичної майстерності лікаря (з міжнародною участю) «Проблемні питання дитячої гастроентерології, нефрології та кардіології»

16 червня відбулася конференція «Онлайн-школа практичної майстерності лікаря (з міжнародною участю) «Проблемні питання дитячої гастроентерології, нефрології та кардіології», організована Міністерством охорони здоров'я України, Національною медичною академією післядипломної освіти (НМАПО) ім. П.Л. Шупика (м. Київ), Асоціацією педіатрів м. Києва спільно з Міжнародною асоціацією медицини. У межах заходу лікарі мали змогу ознайомитися із сучасними поглядами на критерії діагностики, лікування багатьох захворювань у галузі гастроентерології, нефрології та кардіології, в т. ч. гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (GERX).



Однією з ключових стала доповідь доцента кафедри дитячих і підліткових захворювань НМАПО ім. П.Л. Шупика, кандидата медичних наук Ірини Павлівни Горячевої під назвою «GERX у дітей: діагностика та лікування з позицій доказової медицини».

– У рекомендаціях Північно-Американського товариства дитячої гастроентерології, гепатології та нутриціології, Європейського товариства дитячої гастроентерології, гепатології та нутриціології (NASPGHAN/ESPGHAN, 2018) лікарям-гастроентерологам і лікарям первинної ланки запропоновано нові принципи запитання та відповіді, що висвітлюють нюанси діагностики, консервативного й оперативного лікування GERX у дітей. Першою групою запитань оновлених рекомендацій є визначення педіатричної GERX і термінології для розуміння й діагностичного пошуку цієї патології. З огляду на варіабельність симптомів визначення педіатричної GERX на сьогодні нечітке й адаптоване для всіх вікових груп, а золотого стандарту діагностики не існує.

Важливо диференціювати гастроезофагеальний рефлюкс (GER) від GERX, оскільки терміни взаємозамінюються як лікарями, так і батьками. GER – це ретроградне просування вмісту шлунка у стравохід із регургітацією (чи без неї) та блювання. Натомість GERX-рефлюкс супроводжується неприємними симптомами та/або ускладненнями. Стійка GERX триває протягом 8 тиж, незважаючи на оптимальне лікування, що засноване на досвіді вузького спеціаліста. GER має багато клінічних проявів залежно від певної вікової категорії. Так, у малюків переважають позастравохідні симптоми, як-от нічний кашель, дисфонія, ларингіт, отит, напади задишки, карієс, тоді як у старших дітей спостерігаються печія, біль за грудиною, в ділянці ший та спини, дисфагія, одиофагія, відрижка, симптом «мокрої подушки».

Виокремлюють такий термін, як «рефлюксна гіперчутливість», – стан пацієнтів із симптомами печії чи болю в грудях, для котрих бракує ендоскопічних доказів наявності рефлюксу чи свідчень щодо аномального кислотного навантаження при моніторингу рефлюксу, але є свідчення на користь того, що рефлюкс зумовлює симптоми. Потрібно чітко диференціювати неерозивну рефлюксну хворобу та функціональну печію. Перша виникає в пацієнтів зі стравохідними симптомами, для котрих бракує ендоскопічних доказів наявності рефлюксу, але є свідчення щодо аномального кислотного навантаження, що може зумовлювати / не зумовлювати симптоми. Функціональна печія спостерігається в пацієнтів зі стравохідними симптомами (печія чи біль у грудях), для котрих бракує ендоскопічних доказів наявності рефлюксу чи свідчень щодо аномального кислотного навантаження при моніторингу рефлюксу та немає свідчень, що симптоми ним зумовлені. Крім цього, клініцистам доводиться доволі часто лікувати дітей із симптомами регургітації (зворотний рух кишкового чи стравохідного вмісту в глотку та ротову порожнину), румінації (пасивна регургітація нещодавно заковтнутої їжі до рота з подальшим жуванням і повторним заковтуванням) і печії (відчуття печіння / болю за грудиною, спричинене закидом вмісту шлунка в стравохід). Ці симптоми є одними з ключових у діагностиці GERX.

Другою групою запитань експерти NASPGHAN/ESPGHAN виокремлюють клінічні прояви та симптоми «червоних прапорців» для виявлення тривожних розладів, які виключають GERX і потребують подальшого вивчення й обговорення: зниження маси тіла дитини, лихоманка, надмірна збудливість, біль, виникнення регургітації/блювання у віці >6 міс або посилення/персистування у віці

>12-18 міс, вибухання тім'ячка, швидке збільшення окружності голови, судоми, макро-/мікроцефалія, персистентне інтенсивне блювання, нічне блювання, гематемезис, хронічна діарея, ректальна кровотеча, блювання жовчу, здуття живота, а також скарги й об'єктивні ознаки, що можуть бути асоційовані з GERX: дискомфорт, збудливість, зниження приросту маси тіла та відставання в рості, відмова від їжі, рекурентна регургітація з блюванням (або без нього) в дітей старшої вікової групи, печія / біль у грудній клітці, епігастральний біль, гематемезис, дисфагія/одиофагія, дистанційні хрипи, стридор, кашель, охриплість (JPGN. Vol. 66. No. 3. March 2018).

У всьому світі для первинної діагностики GERX використовують стандартизовані опитувальники. Одним із них є GerdQ, який містить усього 6 запитань і заповнюється пацієнтами самостійно. В анкеті запропоновано три групи запитань: група А – симптоми, що свідчать на користь GERX (печія та регургітація), група В – симптоми, поява яких часто ставить під сумнів діагноз GERX (нудота й епігастральний біль), і С – запитання щодо впливу захворювання на якість життя, що опосередковано свідчать на користь GERX (порушення сну та прийом додаткових медикаментів). Цей опитувальник має безліч переваг, адже запитання стосуються лише останніх 7 днів до тестування й найбільше запам'ятовується пацієнтом, використовується клінічний критерій – частота симптомів, а не їх тяжкість тощо. Діагноз GERX устанавлюють за загальної суми балів >8. GerdQ-анкетування в динаміці дає змогу оцінити ефективність терапії під час повторних візитів.

Третя група запитань у рекомендаціях NASPGHAN/ESPGHAN стосується діагностичних досліджень, які мають додаткову цінність при уточненні анамнезу й об'єктивному огляді дітей із підозрою на GERX. Рентгенографія з барієм та ультразвукова діагностика на сьогодні не рекомендуються для діагностики GERX; їх слід проводити лише для виключення анатомічних вад розвитку травного шляху. Контраст-тест може використовуватися для оцінки станів, що імітують або спричиняють GERX (кила, звуження, ахалазія, стриктура стравоходу, мальротация, стеноз ворота шлунка). Фіброгастродуоденоскопія (ФГДС) також не рекомендується для діагностики GERX у малюків і дітей; ФГДС із біопсією слід виконувати для оцінки ускладнень GERX, за підозри на первинну патологію слизової оболонки (СО), до початку інтенсивної терапії. GERX може бути наявним навіть за нормальної ендоскопічної картини СО стравоходу, а також за відсутності гістологічних змін, що ускладнює диференційну діагностику. Сцинтиграфія шлунка не використовується для діагностики GERX у малюків і дітей, але може бути показана, якщо симптоми GERX не відповідають на стандартні методи лікування й розглядаються інші діагнози чи тригери (затримка спорожнення шлунка). Ще одним методом є ІПП-тест (емпірична терапія); рутинно для малюків і дітей із позастравохідними проявами GERX він не проводиться. 4-8-тижневий ІПП-тест призначають лише для дітей із типовими симптомами (печія, загридинний біль або біль в епігастральній ділянці). ІПП-тест заснований на такій гіпотезі: якщо симптоми реагують на інгібітори протонної помпи (ІПП), то вони пов'язані з GERX і діагноз підтверджують. За неможливості здійснення постійного імпеданс-рН-моніторингу рекомендоване проведення внутрішньошлункової рН-метрії виключно з метою виявлення кореляції рефрактерних симптомів із розвитком кислого та некислого GER, уточнення ролі кислого рефлюксу в етіології езофагіту й інших ознак і симптомів, які підтверджують GERX, визначення ефективності кислотосупресивної терапії. Складно визначити значення рН-метрії як діагностичного інструменту для GERX і диференціювати її від GER унаслідок відсутності золотого стандарту для

порівняння. У здорових дітей отримати дані неможливо через інвазивний характер втручання, що перешкоджає визначенню істинних нормальних значень. Іншим методом є імпеданс-рН-моніторинг; рекомендується виключно з метою встановлення залежності між появою симптомів і проявами кислого GER, уточнення ролі кислого/некислого рефлюксу в етіології езофагіту й інших ознак або симптомів, які спричиняють GERX, визначення ефективності кислотосупресивної терапії, проведення диференційної діагностики між неерозивною GERX, гіперчутливістю стравоходу та функціональною печією в пацієнтів із нормальними результатами ендоскопії.

Четверта група запитань висвітлює основні принципи немедикаментозної терапії GERX:

- використовувати загущувачі при годуванні для лікування виразної регургітації/блювання в дітей;
- змінити обсяг і частоту годування відповідно до віку та ваги пацієнта для уникнення перегодовування;
- при штучному вигодовуванні та підозрі на GERX провести 2-4-тижневе годування дитини високогідролізованими молочними сумішами (чи на основі амінокислот) за умови неефективності терапії;
- не використовувати позиційну терапію (підйом голови, бокове положення на животі) для лікування симптомів GERX у малюків, які сплять. Незважаючи на переваги позиційної терапії при лікуванні рефлюксу, жодне положення, крім положення лежачи на спині, не рекомендується для малюків через ризик синдрому раптової смерті;
- для полегшення симптомів GERX у дітей можливий підйом головного кінця ліжка чи позиція лежачи на лівому боці;
- не застосовувати масаж у лікуванні GERX у малюків;
- не використовувати додаткову терапію (пробіотики, пробіотики чи рослинні засоби);
- інформувати, що надлишкова вага підвищує ризик розвитку GERX.

Що стосується фармакологічної терапії GERX, то не рекомендується застосовувати антацидні/альгінатні препарати для лікування малюків і дітей, призначати блокатори H₁-рецепторів або ІПП для усунення плачу/дистресу, видимої регургітації в здорових дітей. Натомість ІПП необхідно застосовувати як першу лінію терапії для лікування ерозивного езофагіту, пов'язаного з рефлюксом у малюків і дітей із GERX. Блокатори H₂-рецепторів застосовуються для лікування ерозивного езофагіту, спричиненого рефлюксом, якщо ІПП недоступні чи протипоказані. Для лікування типових симптомів рефлюксу (печія, загридинний/епігастральний біль) у дітей експерти рекомендують провести 4-8-тижневий курс блокаторами H₂-рецепторів і не використовувати ці препарати або ІПП для дітей із позастравохідними симптомами, як-от кашель, задишка, астма (за винятком наявності типових симптомів та/або діагностичних тестів, які припускають GERX). Якщо через 4-8 тиж терапія виявилася неефективною, слід виключити альтернативні причини симптомів. Для малюків і дітей із типовими симптомами GERX варто регулярно оцінювати постійну потребу в тривалій кислотосупресивній терапії, при цьому такий препарат, як домперидон, не слід використовувати для лікування в дітей через можливість подовження інтервалу QT на електрокардіограмі. Не застосовують і метоклопрамід.

Прогностичні фактори для дітей із GERX є сприятливими в разі швидкого й точного встановлення діагнозу. До менш сприятливого результату можуть призвести вік появи симптомів GERX (діти віком <5 років), застосування інгібіції кислотопродукції під час встановлення початкового діагнозу. Немає доказів зв'язку між статтю, етнічною приналежністю та/або сімейною історією GERX, а також кількістю відвідувань сімейного лікаря.

При лікуванні рефрактерної GERX слід оцінити ефективність терапії та виключити альтернативні причини появи симптомів у малюків і дітей, які не відповідають на 4-8-тижневу оптимальну терапію GERX. Якщо в пацієнта спостерігаються симптоми тривоги й ознаки інших захворювань травного тракту, рефрактерність до оптимальної терапії чи неможливо повністю відмінити фармакологічні препарати протягом 6-12 міс, дитину слід скерувати до гастроентеролога.

Підготувала Христина Воськало



T.B. Gardner, D.G. Adler, C.E. Forsmark і співавт.

Клінічні рекомендації Американської колегії гастроентерології: хронічний панкреатит



Історично хронічний панкреатит (ХП) визначали як незворотний запальний стан підшлункової залози (ПЗ), що спричиняє екзо- й ендокринну дисфункцію різного ступеня вираженості. Проте нещодавно парадигма змінилася й акцент у діагностиці змістився на раннє виявлення патологічного процесу, що лежить в основі цього захворювання, а в лікуванні – на зміну природного перебігу хвороби та мінімізацію несприятливих наслідків.

Нині найбільш визнаним є таке визначення: ХП – це патологічний фіброзно-запальний синдром у ПЗ в осіб із різними факторами ризику (генетичними, з боку довкілля тощо), в яких розвивається стійка патологічна відповідь на ураження паренхіми залози чи її перенавантаження. Найпоширенішим симптомом ХП є біль у животі; частота розвитку інших симптомів (екзокринна недостатність, цукровий діабет – ЦД) є дуже варіабельною. ХП зазвичай спричиняють токсичні впливи на кшталт уживання алкоголю чи тютюнопаління, генетичні поліморфізми та рецидивні напади гострого панкреатиту (ГП), хоча в багатьох пацієнтів анамнез останнього відсутній. Діагноз зазвичай встановлюється на основі візуалізаційних досліджень (томографії), а ендоскопічне ультразвукове дослідження (ЕУЗД) та показники функції ПЗ відіграють вторинну роль. Єдиним способом лікування ХП є тотальна панкреатектомія, хоча труднощі у відборі пацієнтів і властиві цьому втручання ускладнення роблять його досить непривабливим варіантом. У цих рекомендаціях представлено практичний підхід до діагностики та лікування ХП.

Нещодавні вдосконалення продовжують змінювати розуміння ХП, зокрема підходи до визначення, діагностики й лікування. До 2016 р. захворювання визначали на основі традиційного клініко-патологічного підходу, прив'язуючи типові ознаки та симптоми до визначеного патологічного стану, тобто хронічного запалення та незворотного фіброзу без інфекції. Головною проблемою в установленні діагнозу було отримання тканини ПЗ для біопсії – золотого стандарту патологічної діагностики, особливо за умови високого співвідношення ризик/користь, пов'язаного з виконанням дослідження. Три консенсусні конференції в м. Марсель (Франція), проведені в 1963-1989 рр., визначали ХП на основі клінічних, функціональних і гістологічних даних [3-5]. У 1984 р. було запропоновано т. зв. кембриджське визначення, що представило оцінку даних ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії як сурогат й альтернативу біопсії [6]. Відповідно до цього визначення, ХП – це тривале запальне захворювання ПЗ, що характеризується незворотними морфологічними змінами й зазвичай спричиняє біль та/або стійку втрату функції. Кембриджське визначення виступало підґрунтям важливості візуалізаційних методів діагностики ХП та більшості консенсусних документів і клінічних рекомендацій протягом подальших трьох декад. Однак традиційне клініко-патологічне визначення та підходи до досліджень, які ґрунтувалися на постулатах Коха, не змогли надати пояснення складних причин хвороби й особливостей лікування окремих пацієнтів, а також дати можливість змінити природний перебіг ХП [7, 8]. Нові технології та наукові відкриття протягом 1984-2019 рр. підтвердили, що сучасні дані не можна інтегрувати в стару клініко-патологічну парадигму, бо ранній ХП – стадію, на якій таргетне лікування є найефективнішим, – не може бути діагностований відповідно до клініко-патологічного визначення, оскільки останнє потребує наявності незворотних морфологічних змін [9].

Традиційна клініко-патологічна система, що визначає синдром ХП як незворотне пошкодження ПЗ, може призвести до років затримки між появою симптомів і встановленням діагнозу й зазвичай неспроможна виявити вихідну етіологію процесу, передбачити перебіг хвороби та виступити підґрунтям для лікувально-профілактичних втручань. Саме тому 2016 р. було створено нове механістичне визначення ХП, згодом схвалене провідними профільними товариствами [15, 16]. Це визначення вказує, що характеристиками термінальних стадій хвороби є атрофія ПЗ, її фіброз, больовий синдром, стриктури та деформації протоків, кальцифікація, екзо- й ендокринна дисфункція залози, проте також визначає механізм розвитку захворювання.

Важливо розрізняти дисфункцію ПЗ, споріднені з панкреатитом захворювання (СПЗ) і хвороби ПЗ. Прикладами дисфункції ПЗ є генетична мутація в локусі гена CFTR, яка спричиняє варіації в експресії чи сплайсингу РНК, або зміни в послідовності амінокислот, які призводять до дефектів у процесингу, транспортуванні РНК і відкриванні іонних каналів. Дисфункція може бути компенсована адаптивними механізмами. Прикладом СПЗ є білкова дисфункція, що запобігає нормальній відповіді клітин панкреатичної протоки за умови сильної стимуляції чи стресу цих клітин. У разі перевищення порогу компенсаторних можливостей продукуються сигнали, здатні спричинити ознаки та симптоми хвороб, зокрема напад ГП [17]. Своєю чергою, хвороби ПЗ – це стани, що

асоціюються з такими патологіями, як ГП, рецидивний ГП (РГП), ХП та різні комплексні синдроми, що вражають ПЗ, наприклад муковісцидоз.

Існує мало досліджень, присвячених ХП, у яких застосовували би нове визначення, тому метою цих рекомендацій є систематичний огляд тематичної літератури та створення чітких керівних вказівок для лікарів.

Діагностика ХП

Рекомендація 1. Як першу лінію діагностики ХП рекомендовано застосовувати комп'ютерну (КТ) або магнітно-резонансну (МРТ) томографію. У зв'язку з інвазивністю та низькою специфічністю ЕУЗД має застосовуватися лише тоді, коли після проведення КТ/МРТ діагноз остаточно не з'ясовано.

Доказова база. Діагноз ХП часто встановлюється на основі низки параметрів, у т. ч. ризику хвороби, впливу провокувальних факторів, результатів візуалізаційних досліджень, визначення функції ПЗ. Імовірно, найціннішими діагностичними тестами при ХП є ретельний збір анамнезу та фізикальне обстеження. Збір анамнезу (оцінка факторів ризику, сімейний анамнез, природа та характер болю, наявність попередніх епізодів ГП, стеатореї та/або симптомів вітамінодефіцитів) є надзвичайно важливим. Однак у пацієнтів із клінічними симптомами запальних розладів із боку ПЗ (епізоди ГП у анамнезі, характерний біль та/або мальдігестія) та/або факторами ризику першим обстеженням для встановлення діагнозу ХП має бути КТ або МРТ. Систематичний огляд і метааналіз 43 досліджень за участю 3460 пацієнтів із підозрою на ХП виявили, що чутливість ЕУЗД, МРТ, КТ становить відповідно 81, 78, 75% і достовірно не відрізняється. Специфічність також виявилася зівстановою [19]. Для встановлення діагнозу ХП запропоновано низку інших візуалізаційних методів, у т. ч. ЕУЗД із контрастом, ендоскопічну ретроградну холецистопанкреатографію (ЕРХПГ), черезшкірне УЗД, еластографію ПЗ [6, 21-24]. Однак необхідні для включення цих методів у першу лінію обстеження рандомізовані контрольовані дослідження (РКД) високої якості наразі відсутні.

Практичний клінічний підхід. Ключовим компонентом визначення ХП є виявлення типових морфологічних змін ПЗ, тому візуалізація виступає сурогатом гістологічного дослідження. За відсутності однозначно узгодженого золотого стандарту діагностики ХП та складності отримання високоякісного й репрезентативного гістологічного зразка, КТ/МРТ є зручними тестами для клініцистів і мають застосовуватися як первинне обстеження для встановлення діагнозу. ЕУЗД має використовуватися, якщо після проведення зрізового візуалізаційного дослідження діагноз залишається сумнівним або якщо існує підозра на захворювання з мінімальними змінами (ХП без доказів фіброзування), що не візуалізується на КТ/МРТ. ХП залишається діагнозом, який інтегрує та збалансовує клінічний сценарій, наявність факторів ризику та виключення інших хвороб у ході диференційної діагностики.

Рекомендація 2. Якщо ХП не підтверджений після КТ/МРТ або ЕУЗД, а клінічна підозра на зазначений діагноз залишається високою, пропонується виконувати магнітно-резонансну холангіопанкреатографію із секретинним підсиленням (МРХПГ-с).

Доказова база. МРХПГ-с забезпечує хорошу візуалізацію головних і бічних проток залози за рахунок стимуляції вивільнення карбонатів із протокових клітин. Цей метод також дає змогу визначити ступінь надходження панкреатичного соку до дванадцятипалої кишки, що може корелювати з тяжкістю ХП та допомогти у визначенні стану екзокринної функції [25-27]. Зважаючи на вартість, МРХПГ-с має застосовуватися лише тоді, коли діагноз не підтверджено за допомогою методів першої лінії.

Практичний клінічний підхід. Якщо КТ/МРТ та ЕУЗД не змогли виявити ознак ХП, із метою виявлення незначних змін проток ПЗ (розширення бічних відгалужень, ектазії) може застосовуватися МРХПГ-с. Візуалізаційні дослідження, що визначають структуру залози, є найчутливішими до змін, спричинених фіброзом (розтягнення проток, кальцифікація). Проте не слід встановлювати діагноз ХП

виключно на основі результатів МРХПГ-с або інших візуалізаційних досліджень.

Ключова концепція 1. Визначення функції ПЗ є важливим методом діагностики екзокринної недостатності ПЗ (ЕНПЗ), однак її роль у встановленні діагнозу ХП є лише допоміжною.

Доказова база. Погляди на застосування визначення функції ПЗ для діагностики ХП є суперечливими. Такі обстеження використовуються для виявлення ЕНПЗ, а оскільки в більшості пацієнтів із ХП клінічно значуща ЕНПЗ відсутня, то чутливість цього методу для встановлення діагнозу ХП є низькою. Це частково зумовлено великими резервними можливостями ПЗ, унаслідок чого лише значна втрата функції (в межах 90%) призводить до появи клінічних симптомів (стеаторея, азоторея, вітамінодефіцити) [31]. РКД, систематичні огляди та метааналізи з цього питання відсутні, тому останнє може виступати лише допоміжним методом обстеження [22, 32-34].

Методи визначення функції ПЗ поділяють на прямі та непрямі. Вибір методу залежить від доступності, досвіду виконання, вартості тощо. Хоча золотим стандартом діагностики повної недостатності ПЗ може вважатися 72-годинне вимірювання жиру в калі, в більшості досліджень використовується виявлення клінічної стеатореї чи зниженого рівня еластази калу. Жоден із цих методів не є високоточним, тому зазначені підходи, ймовірно, недооцінюють поширеність клінічно значущої мальдігестії.

Найчастіше застосовується визначення фекальної еластази. Недоліком методу є те, що його точність для діагностики ЕНПЗ залежить від обраного порогового значення. Своєю чергою, трипсин та/або трипсиноген сироватки вже не використовуються, оскільки повідомлено про їх підвищення при непанкреатичному болю та погану кореляцію з результатами візуалізаційних досліджень.

Практичний клінічний підхід. Наявність ЕНПЗ не є незалежним свідченням ХП, оскільки при низці станів секреція бікарбонатів знижена з народження, проте не призводить до втрати тканини ПЗ та її морфологічних змін. Тому виявлення ЕНПЗ має застосовуватися як додаткове обстеження для пацієнтів, у яких раніше не було діагностовано ХП.

Рекомендація 3. Якщо клінічні та функціональні докази ХП є потужними, але візуалізаційні дослідження не дають можливості зробити остаточний висновок, рекомендовано застосовувати гістологічне дослідження як золотий стандарт діагностики ХП у пацієнтів високого ризику.

Доказова база. Зважаючи на значне поширення тонкогolkової біопсії (ТГБ) під контролем ЕУЗД, можливості отримання тканини ПЗ для гістологічного аналізу стали безпечнішими та простішими з технічної точки зору [36, 37]. Однак обмеженнями гістологічної оцінки є можливе отримання недіагностичного зразка, вогнищева природа запальних змін, суб'єктивна оцінка гістологічної картини. РКД, систематичні огляди чи метааналізи, що розглядають гістологічну оцінку як золотий стандарт діагностики ХП, відсутні. Утім, гістологічне дослідження може виступати золотим стандартом, особливо для виключення ХП. Проведення гістологічної оцінки слід розглядати лише в пацієнтів високого ризику, якщо клінічні, функціональні та візуалізаційні обстеження не дали змогу встановити клініко-патологічний діагноз, а пацієнт дав свідому інформовану згоду.

Практичний клінічний підхід. Хоча гістологічне дослідження часто використовується для виключення ХП, чутливість методу для встановлення діагнозу є низькою.

Етіологія ХП

Ключова концепція 2. У пацієнтів із клінічними ознаками ХП слід ретельно визначати всі фактори ризику. Це надає інформацію щодо механізмів, які лежать в основі хвороби, дає змогу виявити модифіковані фактори ризику, ідентифікувати потенційні мішені для терапевтичного втручання й отримати значущі для прогнозу дані.

Доказова база. РКД, систематичні огляди та метааналізи, що фокусуються на питанні порядку обстеження з метою визначення етіології ХП, відсутні [40]. Для допомоги в категоризації етіології ХП було створено систему TIGAR-O [5, 41]. Цей акронім включає Т (токсично-метаболическі причини), І (ідіопатичні), G (генетичні), А (автоімунні), R (рецидивний гострий або тяжкий панкреатит) та О (обструкція) (табл. 1). Подібною мультифакторною класифікаційною системою є M-ANNHEIM. Ця аббревіатура включає М – множинні фактори ризику, А – вживання алкоголю, NN – уживання нікотину та харчові фактори, Н – спадкові чинники, Е – чинники з боку еферентних проток, І – імунологічні фактори, М – інші, в т. ч. рідкісні метаболическі фактори [22].

Продовження на стор. 48.

T.B. Gardner, D.G. Adler, C.E. Forsmark і співавт.

Клінічні рекомендації Американської колегії гастроентерології: хронічний панкреатит

Продовження. Початок на стор. 47.

Система M-ANNHEIM надає діагностичні критерії щодо етіології, стадії та тяжкості захворювання (табл. 2).

Практичний клінічний підхід. Первинний підхід до оцінки стану пацієнтів із підозрою на хвороби ПЗ та ХП передбачає ретельний збір анамнезу, фізикальне обстеження та виявлення біомаркерів. Анамнез має включати дати та кількість попередніх епізодів ГП, дату початку ЦД (за його наявності), мальдигестію, наявність зниження маси тіла, стан кісткової системи (наявність переломів) і нирок, захворювання органів, асоційовані з муковісцидозом (хвороби легень, синусити, неплідність у чоловіків). Сімейний анамнез має охоплювати родичів щонайменше до 3 ступеня спорідненості та стосуватися таких хвороб, як панкреатит, муковісцидоз, ЦД та рак ПЗ. Представлений у класифікації TIGAR-O список етіологій є керівною вказівкою щодо провідних факторів ризику та біомаркерів ХП. Висновок про стадію захворювання

Таблиця 1. Система TIGAR-O (версія 2.0) для оцінки ризику/етіології панкреатиту (коротка форма) [41]
Токсично-метаболічні чинники
Пов'язані з алкоголем (схильність та/або прогресування хвороби) • 3-4 стандартні алкогольні одиниці на добу • >5 стандартних алкогольних одиниць на добу
Куріння (якщо так, зазначте кількість пачко-років) • некурець (<100 сигарет протягом життя) • курець у минулому • курець станом натеper • інше (неуточнено)
Гіперкальціємія (рівень іонізованого кальцію >12,0 мг/дл, або 3 ммоль/л)
Гіпертригліцеридемія • гіпертригліцеридемічний ризик (натще >300 мг/дл, не натще >500 мг/дл) • гіпертригліцеридемічний ГП натеper або в анамнезі (>500 мг/дл у перші 72 год)
Фармакопрепарати (уточнити назву)
Інші токсичні чинники • термінальні стадії хронічних хвороб нирок • інше (неуточнено)
Інші метаболичні чинники • ЦД (із датою встановлення діагнозу, якщо вона відома) • інше (неуточнено)
Ідіопатичні
Ранній початок (<35 років)
Пізній початок (>35 років)
Генетичні
Підозра на генетичні чинники (відсутні чи обмежені результати генетичного тестування)
Автосомно-домінантні (менделівське успадкування, одногенні синдроми) • мутації PRSS1 (спадковий панкреатит)
Автосомно-рецесивні (менделівське успадкування, одногенні синдроми) • CFTR, 2 тяжкі варіанти трансмутацій (муковісцидоз) • CFTR, <2 тяжкі варіанти трансмутацій (розлад, асоційований із мутацією CFTR) • SPINK1, 2 патогенні трансмутації (SPINK1-асоційований сімейний панкреатит)
Складні генетичні причини (неменделівське успадкування, вплив генотипу ± вплив довкілля)
Модифікувальні гени (перелічити патогенні генетичні варіанти) • локус PRSS1-PRSS1 • локус CLDN2 • інші
Гіпертригліцеридемія (перелічити патогенні генетичні варіанти) • інше (неуточнено)
АІП/панкреатит, який відповідає на лікування стероїдами
АІП 1 типу – захворювання, пов'язане з IgG4
АІП 2 типу
РГП і тяжкий ГП
ГП (один епізод, за можливості представити дату)
ГП позапанкреатичної етіології (в т. ч. зумовлений впливом алкоголю, гіпертригліцеридемією, гіперкальціємією, генетичними причинами) • біліарний панкреатит • панкреатит після ЕРХПГ • посттравматичний панкреатит • невідомої (невизначеної) етіології
РГП (кількість і частота епізодів, за можливості дати)
Обструктивні
Розділена ПЗ (pancreas divisum)
Ампулярний стеноз
Камінці головної протоки ПЗ
Поширені кальцифікати ПЗ
Стриктри головної протоки ПЗ
Локалізоване об'ємне утворення, що спричиняє обструкцію
Примітка: АІП – автоімунний панкреатит.

можна зробити також на основі визначення сироваткового рівня жиророзчинних вітамінів. Візуалізаційні дослідження є доцільними у визначенні обструктивної етіології захворювання (анатомічні мальформації, кальцифікати, пухлини тощо). Якщо етіологія нез'ясована, пацієнт молодше 35 років або має сімейний анамнез хвороб ХП, захворювання зберігається після лікувального втручання, показано генетичне тестування. Необхідно також провести диференційну діагностику з автоімунним запаленням ПЗ, запаленням і фіброзом ostrivcevix клітин унаслідок тривалого ЦД, хворобами нирок зі вторинними змінами ПЗ, впливом імуносупресантів (наприклад, циклоспорину), віковою атрофією чи фіброзом, внутрішньопро-токовими папілярними новоутвореннями, цистаденомою ostrivcevix клітин, десмопластичною відповіддю на новоутворення ПЗ, запальним впливом об'ємного утворення, що перекриває протоки, тощо [9].

Рекомендація 4. Пацієнтам із клінічними доказами СПЗ або ймовірним ХП, у яких етіологія процесу невідома, особливо особам молодого віку, рекомендовано генетичне тестування.

Доказова база. За минулі дві декади виявлено кілька генів, асоційованих із ХП. Первинною метою генетичного тестування є виявлення розладів, які лежать в основі панкреатиту, з метою допомоги в прийнятті медичних рішень і профілактиці розвитку незворотного ХП [2]. Наприклад, у ході генетичного дослідження можна виявити певні варіанти гена CFTR, які супроводжуються розладами роботи ПЗ або муковісцидозом, що може проявлятися як РГП або ХП. Генетичне тестування дає важливу інформацію щодо етіології СПЗ на ранніх стадіях, оскільки здатне виявити дисфункціональні гени, типи клітин і механізми. Ця інформація може стати підґрунтям для підтверджувальних досліджень (наприклад, визначення хлоридів поту) та встановлення високої чи низької ймовірності захворювання [2]. Хоча визначення етіології СПЗ не завжди дає можливість одразу призначати спеціалізоване лікування, воно може припинити виснажливі інвазивні дороговартісні обстеження. Визначення

Таблиця 2. Система M-ANNHEIM для оцінки тяжкості ХП [22]	
Клінічна ознака	Кількість балів
Біль (за словами пацієнта) • біль відсутній без лікування (пацієнт не потребує знеболювальних засобів) • РГП (пацієнт не відчуває болю між нападами ГП) • біль відсутній на тлі лікування (пацієнт не відчуває болю на тлі знеболювальних засобів або ендоскопічного втручання) • інтермітувальний біль (пацієнт відзначає періоди відсутності болю на тлі знеболювальних засобів або без них; імовірно, додаткові напади ГП) • постійний біль (пацієнт повідомляє про відсутність безбольових періодів на тлі знеболювальних засобів або без них; імовірно, додаткові напади ГП)	0
	1
	2
	3
	4
Контроль болю • без ліків • застосування неопіоїдних препаратів або слабких опіоїдів (1-2-й щабель драбини анальгезії за ВООЗ) • застосування потужних опіоїдів (3-й щабель драбини анальгезії за ВООЗ) або ендоскопічного втручання	0
	1
	2
Хірургічне втручання • хірургічне втручання на ПЗ із будь-якої причини	4
ЕНПЗ • відсутня • незначна, помірна чи недоведена ЕНПЗ, що не потребує призначення ферментних препаратів (у т. ч. повідомлення пацієнта про періодичні проноси) • доведена ЕНПЗ (відповідно до визначення екзокринної функції ПЗ) або наявність вираженої екзокринної недостатності, що визначається як стеаторея (>7 г жирів на добу), котра нормалізується чи виражено зменшується на тлі призначення ферментних препаратів	0
	1
	2
Ендокринна недостатність • відсутність ЦД • наявність ЦД	0
	4
Морфологічний статус під час візуалізаційних досліджень (відповідно до Кембриджської класифікації) • нормальний • двозначний • незначні порушення • помірні порушення • виражені порушення	0
	1
	2
	3
	4
Тяжкі ускладнення • відсутні • імовірно зворотні ускладнення • незворотні ускладнення	0
	2
	4
Сумарний індекс тяжкості: M-ANNHEIM A (незначний) – 0-5 балів M-ANNHEIM B (підвищений) – 6-10 балів M-ANNHEIM C (виражено підвищений) – 11-15 балів M-ANNHEIM D (значно підвищений) – 16-20 балів M-ANNHEIM E (загострення) >20 балів	

генетичної етіології також допомагає в прийнятті рішення щодо радикального лікування, наприклад тотальної панкреатектомії з автотрансплантацією ostrivciv ПЗ (ТПАО). Слід зауважити, що генетичне тестування має обмежену цінність для пацієнтів із термінальними стадіями ХП, адже до цього часу запальний процес уже незворотно пошкодив залозу. Винятком є виявлення генів, асоційованих зі спадковими захворюваннями, що допомагає прийняти клінічне рішення стосовно інших членів сім'ї чи дати пацієнту можливість узяти участь у клінічних дослідженнях.

У таблиці 3 представлено діагностичну концепцію в контексті нового механістичного визначення ХП.

Практичний клінічний підхід. Виявлення мутацій зародкової лінії не дає можливості встановити діагноз ХП, але забезпечує виявлення популяції пацієнтів із високою поширеністю СПЗ та ХП, збільшуючи точність менш чутливих або специфічних біомаркерів, а також установити дисфункціональний механізм, який лежить в основі патологічного процесу. Це важливо для пацієнтів будь-якого віку, оскільки таргетна терапія (наприклад, CFTR-модулювальні препарати) може безпосередньо впливати на механізм розвитку хвороби. Щонайменше пацієнтам з ідіопатичним ХП варто здійснити аналіз мутацій генів PRSS1, SPINK1, CFTR і CTRC.

Природний перебіг і клінічні симптоми ХП

Ключова концепція 3. Для прогнозування прогресування ХП необхідно виявити захворювання, що лежать в основі запалення ПЗ.

Доказова база. Головними клінічними проявами ХП є виснажливий біль у животі, дефіцит жиророзчинних вітамінів (і пов'язані з ним стани на кшталт остеопорозу), ризик злоякісних утворень ПЗ та розвиток ендокринної недостатності (ЦД). Дослідження підтверджують, що близько 60% випадків ХП розвиваються з ГП та РГП, і навпаки: близько 10% випадків ГП та 30% випадків РГП прогресують до ХП. Етіологія процесу відіграє важливу роль, оскільки прогресування ГП до ХП у разі алкогольної етіології відбувається вдвічі швидше, ніж за умови генетичних чи ідіопатичних причин і в'ятеро швидше, ніж при біліарному ГП [42].

Дефіцит жиророзчинних вітамінів спостерігається в меншості пацієнтів із ХП. Поширеність ЕНПЗ у великих дослідженнях природного перебігу ХП становить 40-75% [46, 47]. Ризик є найбільшим при алкогольному та фіброзно-кальцифікувальному панкреатиті.

Практичний клінічний підхід. Загалом етіологія ХП не визначає швидкості прогресування, появи ЕНПЗ, хронічного сильного болю чи ризику злоякісних новоутворень. Однак у разі певних видів ХП етіологія визначає прогноз і симптоми.

Ключова концепція 4. Розвиток ЦД при ХП є, найімовірніше, пов'язаним із тривалістю захворювання, хоча інші етіологічні чинники (індекс маси тіла, куріння) також можуть впливати на ризик.

Доказова база. Ризик ендокринної недостатності ПЗ – ЦД типу 3с – не є наслідком певної специфічної етіології процесу [50]. Найвагомішим етіологічним чинником є тривалість хвороби; додаткову роль відіграє куріння [10, 51].

Практичний клінічний підхід. Хоча в пацієнтів з ожирінням імовірність ЦД 2 типу вища, в пацієнтів із вираженим ХП частіше виявляється низький індекс маси тіла та ЦД типу 3с унаслідок втрати ostrivcevix клітин. Поява ЦД разом зі втратою ваги є потенційним показником аденокарциноми проток ПЗ.

Рекомендація 5. Пацієнтам із наявним ХП рекомендовано припинити вживання алкоголю.

Доказова база. РКД, систематичні огляди та метааналізи, присвячені вивченню впливу припинення вживання алкоголю на природний перебіг ХП, відсутні. Утім, наявні окремі повідомлення про те, що припинення вживання алкоголю зменшує вираженість болю при ХП [52, 53].

Практичний клінічний підхід. Хоча доказова база є обмеженою, суворе уникнення алкоголю має бути наріжним каменем будь-якого лікування ХП.

Рекомендація 6. Пацієнтам із ХП рекомендовано припинити куріння.

Доказова база. Тютюнопаління вважають фактором ризику ХП, хоча з цього питання наявні лише одноцентрові дослідження [57-59]. Існують окремі повідомлення про зменшення прогресування кальцифікації ПЗ у разі припинення куріння відразу після встановлення діагнозу ХП [60].

Практичний клінічний підхід. Хоча доказова база є обмеженою, суворе припинення тютюнопаління має бути наріжним каменем лікування ХП.

Ключова концепція 5. Нині немає доказів переваг скринінгових обстежень для виявлення злоякісних новоутворень у пацієнтів із ХП.

Доказова база. Стосовно цього питання надзвичайно мало якісних доказів [48].

Практичний клінічний підхід. Наразі немає визначених переваг скринінгу пацієнтів із ХП з метою виявлення аденокарциноми проток ПЗ. Це пов'язано з інвазивністю та дороговартісністю дослідження, складністю скринінгу у зв'язку зі структурними змінами ПЗ при ХП та неможливістю змінити природний перебіг захворювання навіть за умови виявлення пухлини на ранній стадії.

Таблиця 3. Концептуальний діагностичний підхід, який ґрунтується на новому механістичному визначенні захворювання. За наявності клінічної підозри на ХП для встановлення діагнозу необхідний збіг трьох ознак (клінічних, факторів ризику та біомаркерів). Цей алгоритм розподіляє діагностичні підходи на три рівні (А, В та С)					
Підозра на ХП					
Клінічні ознаки		←плюс→	Ризик (TIGAR-O)	←плюс→	Біомаркери
a	Панкреатитоподібний біль Мальдигестія Схуднення Погіршення толерантності до глюкози Старечий вік	Алкоголь/куріння Гіпертригліцеридемія Інші метаболічні причини/препарати ГП/РГП Обструкція • доброякісні анатомічні зміни • пухлини	Візуалізаційні методи КТ ЕУЗД (± ТГБ)	Сироваткові маркери Високий уміст амілази/ліпази Високі рівні тригліцеридів Високий уміст IgG4 Високий уміст глюкози Низький уміст вітамінів (А, D, К, В ₁₂) Маркери пухлин	
b	Сімейний анамнез Ранній вік початку хвороби Залучення органів, які вражаються при муковісцидозі Синдромні характеристики	Генетичне тестування Консультація генетика (залежно від ризику) Інші токсичні/метаболічні ризики	МРХПГ-с	Хлориди поту Визначення екзокринної функції ПЗ	
c	Запальні захворювання кишечника чи докази хвороб, пов'язаних з IgG4 Клінічна відповідь на лікування • контроль болю за допомогою антиоксидантів • покращення травлення за допомогою ФЗТ • пробне лікування стероїдами при АІП 2 типу	Основні відомі причини виключені/малоймовірні Розширити диференційну діагностику Розпочати лікування, що супроводжується низьким ризиком (модифікація способу життя, антиоксиданти) Розглянути можливість скерування в експертний центр		Гістологічне дослідження	

Лікування болю при ХП

Ключова концепція 6. Слід з обережністю розглядати можливість проведення елективних інтервенційних втручань у пацієнтів, які активно вживають алкоголь. Випадки пацієнтів, які потребують невідкладних процедур із приводу ускладнень ХП, варто розглядати окремо.

Доказова база. РКД, систематичні огляди та метааналізи з цього питання відсутні. З медичної точки зору є суперечливим питання, чи доцільно проводити агресивні ендоскопічні або хірургічні втручання пацієнтам, які активно шкодять собі шляхом подальшого вживання алкоголю. Із соціальної точки зору такі хворі також потребують допомоги й мають бути заохочені до припинення зловживання. Ургентні втручання мають проводитися й у пацієнтів, які продовжують активно вживати алкоголь.

Практичний клінічний підхід. Загалом елективні інтервенційні втручання в пацієнтів, які активно вживають алкоголь, мають проводитися з обережністю. Ургентні втручання необхідно виконувати за необхідності. У пацієнтів, які намагаються зменшити чи припинити вживання алкоголю, проте епізодично все одно вживають, слід розглядати кожен випадок окремо.

Рекомендація 7. У пацієнтів з обструктивним ХП для довготривалого усунення болю рекомендовано віддавати перевагу хірургічному втручанню над ендоскопічним, якщо ендоскопічні підходи до дренування ПЗ першої лінії виявилися невдалими.

Доказова база. У пацієнтів із ХП часто має місце больовий синдром унаслідок обструкції протоки ПЗ. Ендоскопічні декомпресійні процедури включають ЕРХПГ зі сфінктеротомією, видалення каменів, дилатацію стриктури та стентування протоки ПЗ. Деякі декомпресійні операції також передбачають часткову панкреатектомію. Якісна доказова база обмежена. У дослідженні Саһен і співавт. [61] було виявлено, що хірургічне дренування протоки ПЗ супроводжувалося меншим больовим синдромом і кращими показниками загального здоров'я, ніж ендоскопічне. Через 24 міс спостереження повного чи часткового усунення болю було досягнуто в 32% пацієнтів групи ендоскопії та 75% осіб групи хірургічного втручання.

Практичний клінічний підхід. Хоча показано, що хірургічна декомпресія протоки ПЗ забезпечує краще усунення болю в довготривалій перспективі, ніж ендоскопічна, вона рідко виступає лікуванням першої лінії та зазвичай застосовується за невдачі ендоскопічного підходу. У пацієнтів із симптоматичною обструкцією протоки ПЗ доцільно спочатку проводити ендоскопічне дренування за допомогою ЕРХПГ та/або ЕУЗД, залишаючи хірургічні втручання на випадок невдач ендоскопії чи для пацієнтів, які не бажають проходити множинні ендоскопічні втручання.

Рекомендація 8. При ХП із больовим синдромом рекомендовано розглянути застосування антиоксидантної терапії, хоча її переваги в знеболенні досить обмежені.

Доказова база. Точний механізм зменшення болю при застосуванні антиоксидантів невідомий; більшість теорій схилиються до того, що ці засоби чинять протизапальну дію, зменшуючи окисний стрес. Рандомізоване дослідження (n=2009), в якому порівнювали ефект суміші п'яти антиоксидантних засобів (селен, аскорбінова кислота, β-каротин, α-токоферол, метіонін) і плацебо, виявило: через 6 міс пацієнти групи антиоксидантів мали достовірно меншу кількість днів із больовим синдромом на місяць і меншу потребу в анальгетиках [67]. Інше подвійне сліпе рандомізоване дослідження антиоксидантної терапії (дріжджі з селеном, α-токоферол, аскорбінова кислота, метіонін) у пацієнтів з алкогольним ХП не виявило переваг лікування над плацебо [68]. У двох метааналізах було

показано, що антиоксиданти знижували вираженість болю, проте ефект був незначним [70, 71].

Практичний клінічний підхід. Хоча дані щодо антиоксидантної терапії при ХП обмежені, а їх наукова правдоподібність під питанням, ці препарати є безпечними та здатні зменшувати біль, тому можна розглянути їх застосування, особливо на ранніх етапах захворювання. У клінічних дослідженнях переважно застосовувалися такі антиоксиданти, як селен, аскорбінова кислота, β-каротин і метіонін. Визначити оптимальні засіб і дозу наразі неможливо.

Ключова концепція 7. Опіати можуть бути розглянуті для лікування больового синдрому при ХП лише в тих пацієнтів, у яких усі інші доцільні терапевтичні можливості зазнали невдачі.

Доказова база. Аргументами на користь лікування опіоїдами є їхня ефективність і невисока вартість, аргументами проти – ризик звикання та зловживання, розвиток толерантності, побічні ефекти (наприклад, закрепи). РКД, систематичні огляди та метааналізи з цього питання відсутні.

Практичний клінічний підхід. З огляду на ризик звикання, зловживання та формування толерантності, слід уникати опіатів у лікуванні болю при ХП. Призначення опіатів виправдане лише за рефрактерного болю.

Рекомендація 9. Застосування ферментів ПЗ із метою зменшення болю при ХП не рекомендовано.

Доказова база. Пацієнти з ХП часто отримують ферменти ПЗ із метою усунення симптоматичної ЕНПЗ. Хоча сприятливі ефекти цього лікування не викликають сумнівів, роль ферментів в усуненні болю не така зрозуміла. Кокранівський огляд 10 рандомізованих досліджень (2009) не виявив однозначного результату щодо ефективності ферментів у разі больового синдрому внаслідок ХП [74].

Практичний клінічний підхід. Загалом ферментна терапія не має застосовуватись як форма контролю болю при ХП. Однак пацієнти з ЕНПЗ зазвичай відзначають зменшення спазмів у животі внаслідок ферментозамісної терапії (ФЗТ). Якщо хворі відзначають зменшення болю на тлі ФЗТ, доцільно її продовжувати, особливо зважаючи на низький ризик застосування ферментних засобів і відсутність альтернативних анальгетиків.

Рекомендація 10. Для лікування ХП рекомендовано розглянути можливість застосування блокади сонячного сплетіння.

Доказова база. Блокада сонячного сплетіння передбачає ін'єкційне введення відповідних ліків у ділянку гангліїв сонячного сплетіння та навколо них. Найчастіше застосовується комбінація місцевого анестетика та стероїда, наприклад бупівакаїн + тріамцінолон [77]. Перевагою методу є те, що одна процедура здатна зменшити біль на 3-6 міс, знизивши або усунувши потребу в пероральних анальгетиках, а також те, що втручання проводиться швидко й за потреби може бути повторене. Недоліками є ризики самої процедури (кровотеча, алергічна реакція тощо) та ризики необхідної при ній сечації.

Практичний клінічний підхід. Блокада сонячного сплетіння є методом низького ризику, що дає змогу зменшити рефрактерний біль у деяких пацієнтів із ХП без застосування опіоїдів. Блокаду можна повторювати за потреби, зазвичай із частотою 1 раз на 3 міс.

Ключова концепція 8. ТПАО слід залишити для вибраних пацієнтів із рефрактерним хронічним болем, у яких інші методи контролю симптомів зазнали невдачі.

Доказова база. Існує потреба в проведенні подальших досліджень із цього питання. Пацієнти, для котрих розглядається можливість проведення ТПАО, мають пройти мультидисциплінарне обстеження у вузькоспеціалізованому експертному центрі зі з'ясуванням ризику ЦД типу 3с та потенційних дисмоторних розладів роботи кишечнику.

Практичний клінічний підхід. Застосування ТПАО слід розглядати лише в тих пацієнтів, у яких інші методи лікування зазнали невдачі.

Ключова концепція 9. Експериментальні методи терапії мають застосовуватися лише в клінічних дослідженнях.

Доказова база. З метою лікування рефрактерного болю при ХП було випробувано низку різних експериментальних методів (стимуляція нервів спинного мозку, трансмагнітна стимуляція мозку, безпосередня променева терапія ложа ПЗ). Дані щодо ефективності цих методів обмежені окремими серіями випадків і ретроспективними когортними дослідженнями, тому рекомендовано обмежити їх застосування межами клінічних досліджень.

Практичний клінічний підхід. Усіх пацієнтів, у яких терапевтичні та хірургічні підходи зазнали невдачі, варто скерувувати до експертного центру з можливістю проведення експериментальної терапії.

Лікування ЕНПЗ при ХП

Рекомендація 11. Пацієнтам із ХП та ЕНПЗ рекомендована ФЗТ із метою зменшення ускладнень мальнутриції.

Доказова база. Переваги ФЗТ включають зменшення вираженості симптомів, набір ваги, покращення всмоктування жирів, жиророзчинних вітамінів і слідових елементів, зменшення наслідків мальдигестії (наприклад, ризику переломів при остеопорозі), покращення якості життя, зменшення смертності. У більшості рандомізованих досліджень ФЗТ показником ефективності виступав коефіцієнт абсорбції жирів (КАЖ), виміряний протягом 72 год. Нормальний КАЖ становить >93%, тобто з калом має втрачатися лише близько 7% харчових жирів.

Застосуванню ФЗТ у разі ХП присвячено 17 РКД [82-98]. Щоденне дозування варіювало від <50 тис. до >700 тис. од. ліпази. Деякі дослідження порівнювали різні препарати чи різні дозування, інші – ФЗТ із плацебо. Час призначення ФЗТ відрізнявся (до та під час прийому їжі). У деяких дослідженнях на додачу до ФЗТ призначався Н₂-інгібітор або інгібітор протонної помпи. Проведений у 2009 р. Кокранівський огляд оцінював ефективність ФЗТ у зниженні болю, зменшенні стеатореї та покращенні якості життя [74]. Аналіз 10 РКД (n=361) не виявив достовірного зменшення болю та зниження використання анальгетиків. Ферменти достовірно зменшували вміст жиру в калі та продемонстрували статистично незначущу тенденцію до збільшення маси тіла й покращення якості життя. У недавньому метааналізі було проаналізовано 17 досліджень [99]. ФЗТ достовірно покращувала КАЖ порівняно з вихідним значенням (83,7±6,0 на тлі ФЗТ; 63,1±15,0 – вихідний рівень; p<0,00001). Екскреція азоту з калом і вага калових мас також зменшилися (p<0,001). У деяких дослідженнях ФЗТ зменшувала флатуленцію та покращувала консистенцію калових мас. У семи дослідженнях, які порівнювали ФЗТ із плацебо, ФЗТ підвищувала КАЖ до 83,26±5,5 порівняно з 67,46±7,0 для плацебо (p<0,0001). Порівняння високо- та низькодозової ФЗТ виявило дещо більший КАЖ на тлі дозування >60 тис. од. ліпази на добу, але різниця виявилася недостовірною. Отже, ФЗТ покращує всмоктування жирів і білків порівняно з вихідним рівнем або плацебо. Дослідження з тривалим періодом спостереження встановили достовірне покращення в параметрах нутритивного статусу, вази, симптоматиці та якості життя [100-102].

Практичний клінічний підхід. ЕНПЗ слід запідозрити в осіб із тривалим ХП або в пацієнтів із ХП та схудненням, мальнутрицією, проносами, стеатореєю, остеопорозом чи остеопенією. Для встановлення цього діагнозу часто достатньо клінічної картини без формального визначення вмісту жирів у калі. Найдоступнішим діагностичним тестом є визначення еластази калу. Лікування має включати ФЗТ в адекватному дозуванні (щонайменше 40-50 тис. од. ліпази на кожен прийом їжі) під час їди. Доцільно визначити рівень жиророзчинних вітамінів і щільність кісткової тканини на початку лікування та надалі з періодичними інтервалами.

Ключова концепція 10. Стан пацієнтів із ХП слід періодично оцінювати на предмет мальнутриції, в т. ч. виявляти остеопороз і дефіцит жиророзчинних вітамінів.

Доказова база. Одноцентрові дослідження виявили в пацієнтів із ХП підвищений ризик розвитку остеопорозу та, відповідно, переломів [104-106]. Хворі на ХП належать до групи ризику дефіциту жиророзчинних вітамінів, а також цинку та магнію незалежно від доведеної наявності ЕНПЗ [108, 109]. Ступінь дефіциту зазвичай залежить від ступеня ЕНПЗ.

Практичний клінічний підхід. Хоча з цього питання існує мало якісних доказів, у пацієнтів із ХП слід періодично оцінювати вміст жиророзчинних вітамінів і цинку. І, хоча тематична доказова база також відсутня, хворим на ХП рекомендується часте дробне харчування без обмеження жирів.

Список літератури знаходиться в редакції.

Gardner T.B., Adler D.G., Forsmark C.E. et al. ACG clinical guideline: chronic pancreatitis. Am. J. Gastroenterol. 2020; 115: 322-339.

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.





Хронічні захворювання печінки: особливості перебігу та сучасні можливості комплексного лікування

Попри складну ситуацію з поширенням у світі коронавірусної хвороби (COVID-19), клініцисти продовжують своє безперервне професійне навчання – наразі воно відбувається за допомогою сучасних онлайн-технологій. У червні за підтримки відомої міжнародної фармацевтичної компанії Abbott лікарі з України та ще 10 інших країн близького й далекого зарубіжжя отримали змогу поглибити свої знання щодо сучасного ведення пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки (ХЗП), взявши участь у роботі відразу двох міжнародних вебінарів із цієї тематики.



14 липня відбувся вебінар «Якість життя в пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки», в рамках якого з програмною доповіддю, присвяченою проблемі патологічної втоми в пацієнтів із ХЗП та її впливу на пов'язану зі здоров'ям якість життя, виступив **член Американської асоціації гастроентерологів і терапевтів,**

голова медичного департаменту клініки Inova Fairfax, доктор медицини, професор Зобаір Януссі (США).

– Втома – це неспецифічна симптоматика, що суб'єктивно сприймається як нестача сил і пов'язана зі зниженням продуктивності (як фізичної, так і психологічної). Серед пацієнтів із ХЗП поширеність цього симптому набагато перевищує таку в загальній популяції: згідно з оцінками, його відзначають 50-85% пацієнтів.

За тривалістю втому класифікують на короткотривалу (<1 міс), тривалу (від 1 до 6 міс) і хронічну (>6 міс), а залежно від генезу – на втому центрального та периферичного походження.

Для об'єктивної оцінки вираженості втоми розроблені спеціальні суб'єктивні опитувальники та шкали (шкала оцінки втоми, шкала функціональної оцінки лікування хронічних захворювань і втоми, розділ про втому в опитувальнику для пацієнтів із ХЗП тощо), а також об'єктивні інструментальні кількісні вимірювання (індуковані виконанням фізичних вправ або незалежні від них). Золотим стандартом виявлення втоми є тест на витривалість, під час якого оцінюється максимальне споживання кисню (VO_2 max). Також використовується тест із 6-хвилинною ходьбою, котрий дає змогу оцінити фізичну продуктивність на підставі оцінки показників функціонування серцево-судинної системи (частота серцевих скорочень, артеріальний тиск, сатурація кисню) у вихідному стані та після навантаження.

Наразі проведено низку клінічних досліджень, у яких було оцінено поширеність втоми в пацієнтів із ХЗП різної етіології та підтверджено її істотний негативний вплив на якість життя. Так, у 2019 р. нами (Younossi Z.M. et al.) були представлені результати масштабного дослідження за участю 9292 пацієнтів із хронічним вірусним гепатитом С, яке засвідчило вкрай високу поширеність втоми в цих хворих (при цьому у 12,3% із них вона була визначена як тяжка та клінічно значуща), а також істотно нижчі показники оцінки якості життя порівняно з хворими без цього симптому. Вплив втоми на повсякденну активність (включаючи фізичні, когнітивні та психосоціальні функції) та продуктивність праці також нещодавно вивчався французькими вченими під час перехресного неінтервенційного багатоцентрового дослідження за участю 1269 пацієнтів із вірусним гепатитом С (de Ledinghen V. et al., 2019), під час якого як інструмент оцінки застосовували шкалу впливу втоми. Було встановлено, що вплив втоми був вираженішим у жінок, пацієнтів старшого віку, пацієнтів із пізніми стадіями захворювання печінки, як-от прогресуючий фіброз / цироз печінки (ЦП).

Про те, що втома є важливим фактором, який спричиняє порушення робочого процесу та впливає на статус зайнятості, раніше засвідчили й надруковані нами у 2015 р. (Younossi Z.M. et al.) результати дослідження за участю 4121 пацієнта з гепатитом С. Лише 60,2% учасників випробування мали роботу, при цьому у 23,7% працівників відзначалися тяжкі порушення продуктивності праці. При проведенні мультиваріантного аналізу було підтверджено, що втома є незалежним прогностичним фактором втрати зайнятості: чим вираженіша втома, тим менша ймовірність збереження робочого місця та продовження пацієнтом трудової діяльності. При цьому виловування від гепатиту С (досягнення стійкої вірусологічної відповіді) забезпечує істотне зменшення втоми, покращення якості життя та зростання продуктивності праці (Younossi Z.M. et al., 2015, 2016, 2019).

За даними клінічної практики, втома також часто (приблизно 30% випадків) трапляється в пацієнтів із вірусним гепатитом В (Younossi Z.M. et al., 2019). Низький рівень віремії, що досягається на тлі медикаментозної супресії вірусу гепатиту В, також сприяє достовірному покращенню стану хворих і поліпшенню показників оцінки за опитувальниками якості життя, зокрема зменшенню частоти та вираженості втоми (Younossi Z.M. et al., 2018, 2019).

Високою є частота виявлення втоми й у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) і неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ); за останніми даними, такий симптом спостерігається приблизно в 35-71% осіб із цією патологією (Younossi Z.M. et al., 2019; Cook N. et al., 2019). Отже, наразі втома може розглядатись як один із частих клінічних симптомів НАЖХП. У пацієнтів із гістологічно підтвердженим НАСГ і вираженим фіброзом печінки втома, низький рівень вітальності за шкалою SF-36 і зниження якості життя були достовірно вираженішими, ніж у популяції (Younossi Z.M. et al., 2019).

Що стосується можливостей медикаментозної корекції втоми в пацієнтів із ХЗП, то хоча на сьогодні її конкретні схеми ще не схвалені, є певні наукові дані про потенційний позитивний вплив таких препаратів, як пентоксифілін та адеметіонін. Пентоксифілін інгібує продукцію фактора некрозу пухлини (ФНП) і може покращувати перебіг НАЖХП (Satapathy S.K. et al., 2004; Zein C.O. et al., 2011), але доказова база щодо його впливу на втому при ХЗП поки що є досить обмеженою. Адеметіонін являє собою есенціальну метаболічну плейотропну молекулу, що має два основні фокуси впливу: на печінку та центральну нервову систему (Hao X. et al., 2016; Anstee Q.M. et al., 2012; Mato J.M. et al., 2007). Як відомо, адеметіонін характеризується широким спектром біологічної дії, що потенційно корисна при втомі: покращує синтез дофаміну, серотоніну, норадреналіну в головному мозку (Miller A.L., 2008), а також чинить протизапальний ефект, знижуючи експресію ФНП і підвищуючи експресію протизапального цитокіну ІІ-10 (Veal N. et al., 2004; Pflzer A.C. et al., 2014).

Механізм впливу адеметіоніну на низку клітинних функцій пов'язаний із його участю в 3 типах реакцій:

- трансметилування – адеметіонін є основним донатором метильної групи в організмі людини, необхідний

для метилування нуклеїнових кислот, гістонів, біогенних амінів і білків (Anstee Q.M. et al., 2012; Mato J.M. et al., 2007);

- транссульфування – адеметіонін є попередником для синтезу глутатіону, що є найпотужнішим антиоксидантом в організмі людини та необхідний для процесу детоксикації в печінці (Hao X. et al., 2016; Anstee Q.M. et al., 2012);
- амінопропілірування – адеметіонін використовується в синтезі сперміну чи спермідину, що вкрай важливі для клітинного росту, диференціювання, стабільності РНК і ДНК, а також синтезу 5-метилтіоаденозину, котрий є знеболювальним і протизапальним агентом (Hao X. et al., 2016).

Наразі в літературі наявні дані про щонайменше 14 клінічних досліджень, під час яких вивчався вплив адеметіоніну на втому в пацієнтів із ХЗП. Зокрема, вплив перорального прийому адеметіоніну (1600 мг/добу протягом 2 тиж) при холестатичних захворюваннях печінки оцінювався в рамках проспективного багатоцентрового подвійного сліпого плацебо-контрольованого рандомізованого клінічного дослідження (РКД) у паралельних групах за участю загалом 220 пацієнтів (26% – хронічний активний гепатит, 68% – ЦП, 6% – первинний біліарний цироз) (Frezza M. et al., 1990). Результати цього випробування продемонстрували покращення за такими клінічними критеріями, як зменшення вираженості втоми, а також шкірного свербіння та відчуття нездужання. Було зроблено висновок про те, що навіть короточасне застосування адеметіоніну значно покращило клінічні та лабораторні показники внутрішньопечінкового холестази (ВІПХ) і суб'єктивні симптоми, як-от утоми, шкірне свербіння та загальне нездужання. Отже, адеметіонін варто застосовувати в комплексному лікуванні пацієнтів із ХЗП.



Другий вебінар – «НАЖХП у фокусі світових експертів» – відбувся 21 липня. Відкрив міжнародний телеміст модератор – **директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (м. Дніпро), голова Асоціації з вивчення та лікування хвороб органів травлення в Україні, заслужений лікар України, доктор медичних наук, професор**

Юрій Миронович Степанов. Оновлені дані щодо ведення пацієнтів із цією патологією представив **академічний дослідник, директор Fatty Liver Program із вивчення НАЖХП/НАСГ Cedars Sinai Medical Center (США), доктор медицини Мазен Нуреддін.**

– Згідно з даними нещодавнього метааналізу, виконаного Z.M. Younossi та співавт., поширеність НАЖХП у загальній світовій популяції сягає близько 25%, а поширеність НАСГ оцінюється в діапазоні від 1,5 до 6,45%. Нещодавно в США НАСГ посів перше місце серед причин трансплантації печінки в жінок і друге – в чоловіків, поступаючись лише алкогольній хворобі печінки (АХП) (Nouredin-Vipani M. et al., 2018). За прогнозами вчених, протягом наступного десятиріччя спостерігатиметься подальше істотне збільшення захворюваності на НАЖХП і НАСГ, а також смертності від них.

Відомо, що приблизно у 20% пацієнтів із НАЖХП згодом розвивається НАСГ, за наявності якого можуть спостерігатися прогресуючий фіброз печінки, ЦП і відповідна декомпенсація печінкової функції. Так, приблизно

Продовження на стор. 52.

Хронічні захворювання печінки: особливості перебігу та сучасні можливості комплексного лікування

Продовження. Початок на стор. 51.

у 20% пацієнтів із мостоподібним фіброзом печінки вже через 2 роки формується ЦП, тобто це захворювання характеризується швидким прогресуванням. Окрім того, при НАСГ істотно збільшується ризик розвитку гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК). Також, як засвідчили дослідження останніх років, наявність НАСГ (незалежно від наявності чи відсутності ожиріння) збільшує ймовірність розвитку колоректального раку, раку грудної залози, раку матки, раку шлунка та раку підшлункової залози (Kim et al., 2017; Allen et al., 2019).

Найважливішим прогностичним фактором, який погіршує перебіг НАСГ і збільшує рівень смертності, є фіброз печінки, починаючи зі стадії F2 (Hagstrom H. et al., 2017). Саме тому неінвазивна діагностика фіброзу печінки за допомогою різних серологічних маркерів (калькулятор розрахунку стадії фіброзу FIB-4, шкала NFS, Fibrospect, ELF, Pro-C3) та інструментальних методів (еластографія) є вкрай важливою.

В основі немедикаментозного лікування НАЖХП і НАСГ лежить зниження маси тіла (чим воно більше, тим вираженішим стає покращення). Продemonстровано, що зменшення маси тіла на $\geq 10\%$ здатне навіть забезпечити регрес фіброзу печінки в істотної кількості пацієнтів (Vilar-Gomez et al., 2015).

У процесі розроблення нових підходів до фармако-терапії НАСГ урахується патогенез цього захворювання; потенційні інноваційні препарати мають чинити вплив на інсулінорезистентність (ІР) і метаболізм ліпідів, ліпотоксичність та окисний стрес, запалення й імунну активацію, клітинну смерть (апоптоз і некроз), а також на фіброгенез та оновлення колагену. Сьогодні в клінічних дослідженнях III фази інтенсивно вивчаються ефективність і безпека таких інноваційних препаратів, як обети-холева кислота (антагоніст фарнезоїдного X-рецептора в печінці), ценікривірок (антагоніст CCR2/CCR5), елафіб-ранор (PPAR α / γ), селонсертиніб (ASK-1).

Водночас наразі на фармацевтичному ринку доступний добре відомий гепатопротектор адеметіонін (S-аденозил-L-метіонін (SAM), Гептрал®), який становить науковий інтерес для гепатологів, оскільки чинить низку позитивних ефектів при захворюваннях печінки. Встановлено, що при НАЖХП, ЦП й інших патологіях цього органа відзначається дефіцит SAM, зумовлений зниженням активності ферментів MAT I і MAT II, які відповідають за його синтез із метіоніну. При цьому виявлено, що в міру прогресування НАСГ відбувається неухильне зниження кількості й активності MAT I (Murphy S.K. et al., 2013). Отже, екзогенне надходження SAM до організму розглядається фактично як замісна терапія. Додатково в дослідженні J. Mato та співавт. (1999) було встановлено, що тривалий прийом SAM дозою 1200 мг/добу достовірно знижує загальну смертність і частоту трансплантації печінки в пацієнтів із ЦП класу A/B за класифікацією Чайльда-П'ю. Позитивний вплив SAM на гістологічну картину НАЖХП і НАСГ (регрес стеатозу та запалення) також підтверджений у дослідженнях на тваринах (Alfonso et al., 2017).

Ефективність SAM (Гептрал®) дозою 800 або 1200 мг/добу протягом 4 міс у пацієнтів із НАСГ була підтверджена під час проспективного РКД (Baranovsky A.Y. et al., 2010): було відзначено зменшення вираженості стеатозу печінки за даними УЗД у динаміці та зниження рівнів печінкових ферментів у крові. При цьому обидва ці ефекти були вираженішими при застосуванні препарату Гептрал® дозою 1200 мг/добу, тобто вони є дозозалежними. Також цікаво, що лікування лікарським засобом Гептрал® зменшувало патологічну втому в пацієнтів із НАСГ; цей ефект зберігався й після завершення лікування. Аналогічні біохімічні позитивні ефекти SAM (зниження рівнів ліпідів і печінкових ферментів) були згодом відзначені під час обсерваційного дослідження L. Boming і співавт. (2011).

У 2020 р. нами (Noureddin M. et al.) на сторінках World Journal of Hepatology були надані результати систематичного огляду 9 клінічних досліджень за участю загалом 1791 пацієнта, в яких вивчалася ефективність раннього лікування SAM у пацієнтів із ВПХ різної етіології (НАЖХП, АХП, гострі та хронічні гепатити різної етіології, медикаментозне ураження печінки). Було зроблено висновок про те, що лікування SAM зумовлювало статистично значуще покращення біохімічних показників функціонального стану печінки (АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТ) і зменшення симптомів холестазу протягом 2 тиж, при цьому подальше покращення спостерігалось й після 4 і 8 тиж лікування. Отже, SAM (Гептрал®) вважається перспективним препаратом для комплексної терапії НАЖХП.



Про механізми формування НАЖХП та оптимізацію її лікування в сучасних умовах докладно розповів **професор Юрій Миронович Степанов**.

– НАЖХП характеризується надмірним накопиченням жиру в печінці, асоціюється з ІР і визначається за наявності стеатозу в $>5\%$ гепатоцитів за результатами гістологічного дослідження чи при протонній щільності жирової фракції $>5,6\%$ за даними протонної магнітно-резонансної спектроскопії чи кількісної оцінки співвідношення жиру та води при магнітно-резонансній томографії. Основними факторами прогресування НАЖХП є вік ≥ 50 років, ожиріння, ІР, цукровий діабет (ЦД) 2 типу та підвищення рівня феритину.

На сьогодні переконаливо доведено, що НАЖХП є фактором ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) і смерті від усіх причин. Наявність метаболічного синдрому (МС), сателітним симптомом якого є НАЖХП, підвищує частоту розвитку ССЗ утричі (Isomaa B. et al., 2001). При МС частота НАЖХП становить 43-64% (McCullough A.J. et al., 2006). Також НАЖХП дуже часто поєднується із жовчокам'яною хворобою (ЖКХ): 55% пацієнтів із ЖКХ мають морфологічні ознаки НАЖХП, а 10% – виражені фібротичні зміни печінки (de la Medina A.R. et al., 2008). Це зумовлено наявністю таких спільних факторів ризику, як ожиріння, гіпертригліцеридемія, ІР, ЦД 2 типу, МС.

У пацієнтів із НАЖХП важливо активно виявляти всі потенційні причини захворювань печінки (скринінг). Труднощі виникають через те, що пацієнти часто не звертають уваги на астеноневротичні прояви, патологічну втому, відчуття тяжкості та дискомфорту в правому підребер'ї та звертаються до лікарів надто пізно. При НАЖХП часто діагностується супутня патологія: хронічні вірусні інфекції HBV і HCV, зловживання алкоголем на тлі ожиріння, ЦД 2 типу, дисліпідемії. Захворювання потенціюють одне одного та прискорюють розвиток фіброзу печінки. Вкрай важливо виявити хворих, у яких можливий перехід фіброзу у ЦП протягом найближчих років, і сповільнити його розвиток.

Підвищення рівнів печінкових ферментів – вагома причина обстежити пацієнта на НАЖХП (при виключенні вірусної етіології). Проте дослідження показали, що приблизно в 30% пацієнтів, які вже мають фіброз і ЦП, рівні АЛТ можуть бути нормальними (Amarapurkar D.N., Patel N.D., 2004). Саме тому навіть за нормального рівня АЛТ пацієнти з факторами ризику потребують подальшого обстеження (УЗД, транз'єнтна еластографія, біопсія тощо). Пацієнтів із ЦД 2 типу необхідно обстежувати на наявність НАЖХП незалежно від рівнів печінкових ферментів, оскільки вони мають високий ризик прогресування захворювання.

Згідно з рекомендаціями EASL (2016), усіх пацієнтів зі стеатозом печінки необхідно обстежувати на наявність проявів МС незалежно від рівнів печінкових ферментів

у сироватці крові. Хворим із постійним підвищенням рівнем ферментів слід проводити скринінг із метою виявлення НАЖХП. До стандартного плану обстеження пацієнтів з ожирінням або МС варто включати аналіз печінкових ферментів та/або УЗД для виявлення НАЖХП. У пацієнтів високого ризику (вік >50 років, ЦД 2 типу, МС) доцільним є активне виявлення тяжкої форми захворювання – НАСГ, ускладненого фіброзом.

Що стосується підходів до терапії НАЖХП, то недостатньо вивчений механізм ушкодження гепатоцитів при НАЖХП є основною причиною відсутності специфічної терапії цього захворювання. Проте добре відомо, що як основна мета лікування НАЖХП розглядаються зниження ІР, зменшення ураження гепатоцитів, пригнічення запалення в печінці та досягнення антифібротичного ефекту. З огляду на це провідними напрямками лікування закономірно є зниження маси тіла, застосування препаратів, здатних підвищувати чутливість до інсуліну, гепатопротекторна й антиоксидантна терапія. Наразі в реальній клінічній практиці в лікуванні НАЖХП застосовують метформін, піоглітазон, вітамін Е й урсодезоксихолеву кислоту, проте їх вплив на фіброз печінки не доведено.

Значний інтерес викликають можливості застосування в комплексній терапії НАЖХП адеметіоніну, адже попередні клінічні дослідження встановили, що його застосування сприяє достовірному зниженню рівнів загального та кон'югованого білірубину, лужної фосфатази, ГГТ, АЛТ і АСТ, а також покращення клінічної картини ВПХ у дорослих. Застосування препарату Гептрал® зменшує ознаки стеатозу печінки в пацієнтів із НАЖХП за даними УЗД, при цьому ефект терапії зберігався протягом 2 міс після її завершення (Барановський А.Ю. і соавт., 2010).

SAM є попередником у синтезі цистеїну, глутатіону, таурину, сульфатів, коензиму А; з огляду на це відіграє важливу роль у процесах антиоксидантного захисту та детоксикації, збільшенні розчинності жовчних кислот, синтезі стероїдів, мукополісахаридів, ацетилхоліну та жовчних кислот. SAM збільшує концентрацію глутатіону в печінці, що знижується при її хронічних захворюваннях, у т. ч. при НАЖХП. В експериментальних дослідженнях було встановлено, що дефіцит SAM спричиняє прогресування НАЖХП: у мишей із «вимкненим» геном MAT 1A зниження активності процесів трансметилування та транссульфування зумовлює стеатогепатит і розвиток ГЦК (Lu S.C. et al., 2001; Martinez-Chantar M.L. et al., 2002). При цьому на тлі застосування SAM ученим вдалося зупинити прогресування НАСГ, досягти покращення гістологічної картини (зменшення стеатозу, запалення, некротичних і фібротичних змін), а також нормалізації рівня АЛТ, поліпшення β -окислення жирних кислот і відновлення метаболізму жовчних кислот (Mato J. et al., 2015).

В Україні оригінальний адеметіонін (Гептрал®) доступний як в ін'єкційній, так і в таблетованій лікарській формі. Вкрай важливо, що таблетки Гептрал® (500 мг) вкриті спеціальною гастрорезистентною оболонкою, котра захищає діючу речовину від агресивного середовища шлунка та забезпечує її вивільнення саме у дванадцятипалій кишці. Після перорального прийому та всмоктування адеметіонін надходить до печінки через систему ворітної вени, метаболізується та починає реалізовувати свою дію вже при першому надходженні до печінки, що забезпечує високий рівень терапевтичної активності препарату. У разі призначення препарату Гептрал® може успішно застосовуватися схема ступінчастої терапії: в перші 14 діб лікування лікарський засіб вводиться внутрішньовенно чи внутрішньом'язово, а потім відбувається перехід на пероральний прийом (2-3 таблетки на добу) протягом 8 тиж. При цьому в умовах амбулаторного лікування цілком можливо відразу розпочинати лікування із застосування таблетованої форми препарату Гептрал®.

Підготувала **Інга Боброва**



GOOD SCIENCE
BETTER MEDICINE
BEST PRACTICE



WORLD CONGRESS ON
**Gastrointestinal
Cancer**

**2020
VIRTUAL**

22-й Всесвітній конгрес Європейського товариства медичної онкології: огляд представлених досліджень

22-й Всесвітній конгрес Європейського товариства медичної онкології відбувся 1-4 липня у вигляді віртуального досвіду, на якому були висвітлені проблеми профілактики та скринінгу, актуальних досліджень, імунних механізмів розвитку й імунотерапії раку шлунково-кишкового тракту тощо.

Профілактика та скринінг пухлин шлунково-кишкового тракту

Відповідно до чинних міжнародних рекомендацій щодо скринінгу на колоректальний рак (КРР) його слід розпочинати у віці 50 років у дорослих із середнім ризиком. Останні епідеміологічні дані свідчать про зростання захворюваності на КРР серед пацієнтів молодшого віку, внаслідок чого Американське онкологічне товариство рекомендує розпочинати регулярний скринінг із 45 років. **К. Soufleris і співавт. (Греція)** поставили за мету дослідити оптимальний вік для початку скринінгу на КРР у дорослих із середнім ризиком: 50 або 45 років? До дослідження не залучали хворих високого ризику (спадковий поліпоз кишечника, позитивний спадковий анамнез КРР, запальні захворювання кишечника), а також пацієнтів із симптомами (за винятком симптомів синдрому подразненого кишечника) та хворих із неадекватною підготовкою кишечника. Було враховано дані щодо статі, віку, а також ендоскопічні дані (рак, прогресивна аденома, будь-яка аденома, зубчастий поліп, локалізація) та щодо підготовки кишечника (Бостонська шкала). Усього обстежено 411 пацієнтів (із них 282 – жінки). Порівнювали результати скринінгової колоноскопії в трьох різних вікових групах (40-44, 45-49, 50-54 роки). Підготовка кишечника була охарактеризована як відмінна в 63,3% пацієнтів, середня – в 5,1% і хороша – в решті. Загальна частка виявлення аденоми становила 18,6% для чоловіків і 6,5% для жінок. Про ракові захворювання не повідомлялося. Частка висновків для кожної вікової групи становила: для прогресивної аденоми – 0, 6,5 та 1,9%, для будь-якої аденоми – 2,5; 13 та 10,4%, для зубчастих поліпів – 0, 1,9 та 2,7%, а для ізольованих аденом правої товстої кишки – 0, 23,1 та 33,3% відповідно. Не виявлено достовірної різниці при порівнянні вікових груп. Методом логістичної регресії показано, що аденоми трапляються в 3,3 рази частіше в пацієнтів чоловічої статі, тому питання початку регулярної скринінгової колоноскопії у віці 45 років залишається предметом обговорення.

R. Aboelhassan і співавт. (Єгипет) проаналізували поточні й очікувані майбутні зміни профілю пацієнтів із раком шлунка (РШ) і раком підшлункової залози (РПЗ) під час первинного огляду. Зібрано дані історій хвороб 919 хворих. У більшості з них спостерігали РШ (n=522; 56,8%), а не РПЗ; із перевагою чоловіків (n=295; 56,5%) над жінками віком >40 років, але <60 років (n=193; 37%). Аденокарцинома становила більшість випадків РШ: 403 (77,2%) порівняно з менш частою гастроінтестинальною стромальною пухлиною 53 (10,2%), неходжкінською лімфомою 53 (10,2%), нейроендокринною 6 (1,1%) і рідкісною патологією 7 (1,3%). РШ виявився локалізованим, ніж метастатична хвороба (n=339; 64,9%), що достовірно вище, ніж при РПЗ (відношення шансів (ВШ) 2,60; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,95-3,45), тоді як 137 (26,2%) випадків були метастатичними, 46 (8,8%) – не постановчими в діагностиці. РПЗ спостерігався в 397 (43,2%) випадків, був достовірно поширеним серед чоловіків (n=255; 64,2%) порівняно з групою пацієнтів із РШ (ВШ 1,38; 95% ДІ 1,05-1,80; p=0,021) і достовірно менше спостерігався в пацієнтів віком ≥60 років (n=152; 38,3%) (p<0,001). У групі РПЗ спостерігали більше хворих (n=230; 57,2%) віком від 40 до 59 років і менше пацієнтів із РШ (n=187; 47,1%). Із 2010 по 2018 рік щороку спостерігалася збільшення частоти локалізованого та метастатичного РШ на 2,83 та 2,52 одиниці відповідно; метастатичного РПЗ – на 0,064 та 3,70 одиниці відповідно. Із 2018 по 2030 рік очікується збільшення локалізованих випадків РШ на 12,2%, а метастатичних випадків РПЗ – у 7 разів. Водночас наразі не очікується значних змін протягом років у інших епідеміологічних показниках, як-от вік, стать, місце проживання чи патологія.

Ризик виникнення раку

S. Djellouli та співавт. (Алжир) ставили за мету оцінити зв'язок між РПЗ і цукровим діабетом (ЦД). Проведено ретроспективне обсерваційне дослідження пацієнтів із РПЗ, які отримували лікування в період із 2010 по 2019 рік. Усього було залучено 115 хворих із РПЗ зі співвідношенням чоловіків і жінок 1,5:1. ЦД визначався в 42% випадків, з яких у 10% пацієнтів був діагностований за 2 роки до діагнозу раку; з них у 30 хворих спостерігали ЦД 2 типу, у 18 – ЦД 1 типу. IV стадію захворювання з метастазами (переважно в печінці) спостерігали у 82% пацієнтів із ЦД. Середній вік становив 61 рік (діапазон: 52-85 років) із переважанням чоловіків. У всіх хворих спостерігали аденокарциному підшлункової залози. У 55% випадків пухлина визначалася в голівці підшлункової залози, в 32% – у тілі та в 19% – у хвості. Отже, дослідження показало, що пацієнти із ЦД (особливо 2 типу) мають високий ризик розвитку РПЗ.

T. Mirzaev і M. Salokhiddinov (Узбекистан) порушили діагностичну проблему хронічного панкреатиту (ХП) і РПЗ. До дослідження було залучено 32 пацієнти віком від 34 до 76 років; із них 12 мали псевдопухлинний панкреатит (ПП), 11 – хронічний калькулезний панкреатит (ХКП) і 9 – РПЗ. Маркер пухлини СА 19-9 визначали радіоімунологічним методом. Ультразвукове дослідження (УЗД) та ендоскопічна ультрасонографія підшлункової залози, комп'ютерна томографія черевної порожнини проводилися всім пацієнтам, 5 хворим було виконано тонкоігольову пункцію підшлункової залози з цитологічним дослідженням. Дослідження показало, що в пацієнтів із ПП, ХКП і РПЗ активність ліпази була достовірно підвищеною порівняно з контролем (21,3±2,31; 29,9±6,4; 39,7±9,5 та 15,2±1,9 ммоль/хв відповідно; p<0,05). Також рівень СА 19-9 у хворих із ХП був підвищений порівняно з контролем, а в пацієнтів із РПЗ – підвищений більшою мірою (31,2±3,5; 41,3±5,8; 225,5±54,1; 10,2±1,3 нг/мл відповідно; p<0,05). За даними УЗД для ПП характерним було збільшення голівки підшлункової залози до 3,2 см і більше. За наявності РПЗ у збільшеній голівці визначалася гіпоехогенна зона, а при ХП спостерігалася дифузно неоднорідне збільшення ехогенності тканини. В обох випадках протока Вірсунга була розширена, при цьому протока підшлункової залози в разі ХП була звита (з нерівними та потовщеними стінками), а при раку – з рівними та тонкими стінками. При ХКП було виявлено кілька кальцифікатів. Цитологічні ознаки аденокарциноми виявлені в 3 пацієнтів; вони були підтверджені гістологічним дослідженням хірургічного матеріалу. У 2 хворих була підозра на аденокарциному, але діагноз не підтвердився. У 2 пацієнтів цитологічні дані відповідали ПП, але аденокарцинома була виявлена при гістодослідженні хірургічного матеріалу. Отже, хворим за наявності обтяженого спадкового анамнезу, ЦД, обструктивної жовтяниці, стійкого підвищення активності ліпази крові та рівня СА 19-9 слід проводити диференційну діагностику між ХП та РПЗ.

Несприятливі прогностичні фактори

L. Akhmaltdinova та співавт. (Казахстан) досліджували прогностичні біомаркери при колоректальній аденокарциномі. Визначали сироваткові біомаркери, PD-L1, онкомаркери. Використовували критерій Краскала-Уолліса та Манна-Уїтні. Було обстежено 215 пацієнтів з уперше діагностованим КРР. Середній вік становив 66,6 року; 45% – чоловіки та 55% – жінки. Контрольна група включала 53 здорових учасників із середнім віком 47 (43-57) років. До групи порівняння увійшли 55 хворих віком 59,5 (53,3-65) років із запальними захворюваннями кишечника. Пацієнтів із КРР було розподілено на підгрупи: з наявністю інвазивного росту (n=69) пухлини та без (n=153). У результаті дослідження не виявлено

суттєвих відмінностей за рівнем біомаркерів між групою здорових осіб і хворими з нераковими захворюваннями кишечника. Натомість СА 19-9, CYFRA 21-1, OPN, PD-L1 достовірно зросли в обох підгрупах КРР порівняно з контрольною групою й пацієнтами з нераковими захворюваннями кишечника. Атипичним виявився рівень біомаркера VEGF у сироватці, що достовірно був вищим у підгрупі хворих із неінвазивним ростом пухлини порівняно з підгрупою з інвазивним. Рівень sFasL у сироватці крові (але не sFas) був схожим, досягаючи максимуму в групі з неінвазивним ростом пухлини (p=0,0001). Отже, існує взаємозв'язок між наявністю інвазії та рівнями біомаркерів (sFasL) у цій популяції пацієнтів Казахстану.

A. Jayarangaiah і співавт. (США) представили дані аналізу клінічних характеристик і виживаності хворих із функціональними ендокринними пухлинами (ФЕП) шлунково-кишкового походження на основі бази даних SEER. Проаналізовано 529 пацієнтів із ФЕП; середній вік становив 56 років. Гендерних відмінностей не виявлено. Більшість ФЕП локалізувалися в підшлунковій залозі (67,1%) та в тонкій кишці (13,8%). Найпоширенішими ФЕП були гастринома (56,3%) й інсулінома (23,8%), далі спостерігалися глюкагонома (11,2%), ВІПома (5,3%) та соматостатиннома (3,4%). Хірургічне втручання було проведено в 55,8% випадків. Медіана загальної виживаності (OS) за методом Каплана-Мейера для всіх пацієнтів становила 9,8 міс (95% ДІ 7,9-11,8) при 5-, 10- та 20-річній OS (63,7; 49,3 та 26% відповідно). Медіана онкоспецифічної виживаності (CSS) становила 8,5 року (95% ДІ 12,8-24,2) при 5-, 10- та 20-річній CSS (74,1; 65,6 та 47,2% відповідно). За гістологічним типом найнижча OS спостерігалася в разі глюкагономи, потім – ВІПоми, далі – гастриноми й інсуліноми. При багатфакторному аналізі вік >50 років, відсутність хірургічної резекції, метастазування та низька диференціація виявилися несприятливими прогностичними факторами. Отже, незалежно від гістологічного типу та місця виникнення, пацієнти з ФЕП мають сприятливий прогноз (особливо при лікуванні з успішною хірургічною резекцією).

H. Wang і співавт. (США) надали дані з глобальної смертності від раку жовчних проток (РЖП) або холангіокарциноми (ХК) за інформацією бази Всесвітньої організації охорони здоров'я. Обчислювали стандартизований за віком показник смертності (ASR) (на 100 тис. пацієнто-років) і середньоквадратичну похибку. Проаналізовано дані 39 країн Азійсько-Тихоокеанського регіону та Європи; з них найвищий рівень смертності від ХК спостерігався в пацієнтів у Республіці Корея, як віком <75, так і ≥75 років (ASR 12,99 та 130,00 відповідно). Найнижчий рівень смертності був у Грузії та Киргизстані для хворих віком <75 років (ASR 2,07) і в Республіці Молдова для пацієнтів віком >75 років (ASR 9,27). Оцінка регіональних відмінностей у Великій Британії показала, що хворі в Північній Ірландії та Шотландії мали вищі показники смертності, ніж пацієнти в Англії та Вельсі. Як це характерно для більшості видів раку, у хворих похилого віку рівень смертності вищий, аніж у пацієнтів молодшого віку: найвищий показник відносної смертності (RMR; вік <75 років) між двома віковими групами був у Японії (20,43), а найнижчий – у Киргизстані (6,61). Показано, що рівень смертності збільшився понаднормово у 25 із 39 країн. Найвищий приріст смертності спостерігався в Литві (середньорічна зміна у відсотках, ААРС 4,65%). Стосовно підтипів ХК, то виявилося, що найвища смертність у разі внутрішньопечінкової ХК спостерігалася у 26 країнах, у разі РЖП – у 12 країнах, а за позапечінкової ХК – в Японії. Рівень смертності (залежно від підтипів) був рівномірно розподілений між чоловіками та жінками, але рівень смертності від РЖП був вищим серед жінок для більшості країн. Отже, ХК – рідкісний діагноз порівняно з іншими злоякісними пухлинами в багатьох країнах, але рівень смертності від ХК залишається високим і в геометричній прогресії є вищим у пацієнтів похилого віку. За останнє десятиліття вищі показники смертності від ХК зберігаються в певних географічних районах (особливо в Японії).

Продовження на стор. 61.

ПІЛОБАКТ НЕО



- **Повна відповідність терапії I лінії МААСТРИХТ V¹**
- **Пацієнт не може помилитися з дозуванням²**
- **Схему лікування не замінять в аптеці і пацієнт отримає всю необхідну терапію²**
- **Простота виписування й економія часу лікаря на прийомі²**

Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу ПІЛОБАКТ НЕО (PYLOBACT NEO).

Склад: діючі речовини: таблетки амоксициліну – 1 таблетка, вкрита оболонкою, містить амоксициліну тригідрат еквівалентно амоксициліну 1000 мг; таблетки кларитроміцину – 1 таблетка, вкрита оболонкою, містить кларитроміцину 500 мг; капсули омепразолу – 1 капсула містить омепразолу 20 мг; **Фармакотерапевтична група.** Комбінації для ерадикації *Helicobacter pylori*. Код АТХ А02В D05. **Фармакологічні властивості.** Пілобакт Нео є комбінованим набором, який містить омепразол, кларитроміцин і амоксицилін. Пілобакт Нео – потрійна схема першої лінії ерадикаційної терапії *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), розрахована на 7 днів лікування. **Клінічні характеристики. Показання.** Ерадикація *Helicobacter pylori* у пацієнтів з виразкою шлунка та дванадцятипалої кишки. **Спосіб застосування та дози.** Пілобакт Нео є комбінованим набором, який містить омепразол, кларитроміцин і амоксицилін. Пілобакт Нео – потрійна схема першої лінії ерадикаційної терапії *H. pylori*, розрахована на 7 днів лікування. **Побічні реакції.** Препарати, які входять до складу комбінованого набору, добре переносяться, а небажані реакції зазвичай легкого перебігу й оборотні. **Упаковка.** 1 стрип містить: 2 таблетки амоксициліну, 2 таблетки кларитроміцину і 2 капсули омепразолу; 7 стрипів у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Сан Фармасьютікал Індастріз Лімітед/ Sun Pharmaceutical Industries Limited. **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Індастріал Ареа 3, Девас – 455001, Індія/ Industrial Area 3, Dewas, 455001, India.

Не є рекламою. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників, а також для поширення на семінарах, конференціях і симпозиумах на медичну тематику.

Наказ МОЗ України від 28.07.2016 № 787. Р.П. № УА/0130/01/01.

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

¹ Malfertheiner P. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut 2016;0:1–25.

² Степанов Ю.М. Эффективная эрадикация *Helicobacter pylori*: от теории к практике// Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя», 2017, №17 (414), с. 45.



ТОВ «Ранбаксі Фармасьютікалс Україна» (група компаній САН ФАРМА).
м. Київ, 02121, Харківське шосе, 175, оф. 14. Тел: +38 044 371 77 21



BRITISH SOCIETY FOR
ANTIMICROBIAL
CHEMOTHERAPY



Royal College of
General Practitioners



Royal College of Nursing



Protecting and improving the nation's health

Діагностика та лікування *Нр*-інфекції (*strepamezia* test & treat) у пацієнтів із диспепсією

Короткий довідник для лікарів первинної ланки¹

NB!

- Пацієнтів віком понад 55 років із диспепсією, що почалася нещодавно, є непояснюваною та триває понад 4-6 тиж, слід в ургентному порядку направити на ендоскопію для виключення раку

ЯКІ ПАЦІЄНТИ ПОТРЕБУЮТЬ ТЕСТУВАННЯ НА *HELICOBACTER PYLORI*?

- Пацієнти з неускладненою диспепсією, котра не відповідає на зміни способу життя й антациди, після 1-місячного курсу лікування інгібітором протонної помпи (ІПП), за відсутності тривожних ознак.
Примітка. Варто обговорити з пацієнтом варіанти подальших дій. Перед тестуванням зазвичай призначають пробне лікування ІПП, окрім випадків, коли ймовірність *Нр*-інфекції перевищує 20% (пацієнти похилого віку; хворі, котрі мешкають у регіонах із високою поширеністю *Нр*), – у цьому разі тестування на *Нр* проводять до лікування чи паралельно з курсом ерадикаційної терапії.
- Пацієнти з виразкою/кровотечею шлунка чи дванадцятипалої кишки (ДПК), які раніше не тестувалися.
- Пацієнти перед лікуванням нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП), якщо вони мають виразку/кровотечу шлунка чи ДПК в анамнезі.
Примітка. *Нр*-інфекція та НПЗП є незалежними факторами ризику пептичних виразок, тому ерадикація *Нр* не виключає всі ризики.
- Пацієнти з непояснюваною залізодефіцитною анемією після негативного ендоскопічного дослідження, що виключило злоякісні новоутворення шлунка та кишечника, а також після виключення інших причин, зокрема раку, ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури й дефіциту вітаміну В₁₂.

КОЛИ НЕ СЛІД ПРОВОДИТИ ТЕСТУВАННЯ НА *HELICOBACTER PYLORI*?

- Пацієнти з верифікованим езофагітом або чіткими симптомами рефлюксу, що свідчать про гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ).
- Діти з функціональною диспепсією.

ЯКІ НЕІНВАЗИВНІ ТЕСИ СЛІД ВИКОРИСТОВУВАТИ ПРИ НЕУСКЛАДНЕНІЙ ДИСПЕПСІЇ?

- Перевагу слід віддавати дихальним тестам із сечовиною (ДТС) і фекальним антигенним тестам (ФАТ).

Дихальний тест із сечовиною: є найточнішим

- потребує спеціальної підготовки пацієнта та витрат часу медперсоналу

Фекальний антигенний тест: доступний не в усіх лабораторіях

- шматочок випорожнень розміром із горошину надсилають у локальну лабораторію

Серологія: цільна кров у пробірці; низька вартість, низька точність

- не рекомендована для більшості пацієнтів; позитивний результат потребує підтвердження іншим тестом, як-от ДТС, ФАТ або біопсія
- має дуже високу негативну предиктивну цінність (НПЦ)
- є найкориснішим у пацієнтів із гострою шлунково-кишковою кровотечею для підтвердження негативних результатів ДТС або ФАТ за наявності інтерферентних факторів (приміром, лікування ІПП)
- виявляє антитіла IgG, не дає змоги відрізнити активну хворобу від минулої інфекції

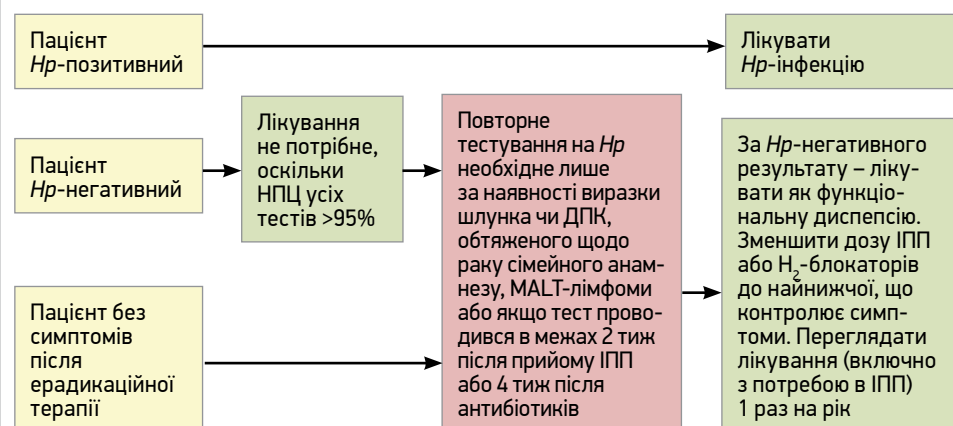
НЕ проводити ДТС або ФАТ протягом 2 тиж після лікування ІПП або 4 тиж після антибіотикотерапії, оскільки ці препарати пригнічують бактерії та можуть призводити до хибно-негативних результатів

НЕ використовувати серологічні експрес-тести, оскільки вони є неточними

НЕ використовувати серологічні тести після ерадикаційної терапії

НЕ використовувати серологічні тести в дітей і пацієнтів похилого віку

КОЛИ ПОТРІБНО ЛІКУВАТИ ІНФЕКЦІЮ *HELICOBACTER PYLORI*?



СХЕМИ ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЇ *HELICOBACTER PYLORI*

- Перевірити попереднє застосування антибіотиків, оскільки кожний додатковий курс кларитроміцину, метронідазолу чи фторхінолону підвищує ризик резистентності. Комплаєнс пацієнта є дуже важливим.

НЕМАЄ АЛЕРГІЇ НА ПЕНІЦИЛІНИ

ПЕРША ЛІНІЯ, 7 ДНІВ: ІПП + амоксицилін 1 г + кларитроміцин 500 мг (комбінований набір **Пілобакт Нео**²), всі препарати 2 р/день АБО
амоксицилін 1 г + кларитроміцин 500 мг + метронідазол 400 мг, усі препарати 2 р/день

Симптоми зберігаються після першої лінії

ДРУГА ЛІНІЯ, 7 днів: ІПП (**Пемозар**) 2 р/день + амоксицилін 1 г 2 р/день + другий антибіотик, який не призначався в першій лінії: кларитроміцин (**Клабакс ОД**) 500 мг 2 р/день або метронідазол 400 мг 2 р/день

Симптоми зберігаються після першої лінії та попереднього лікування метронідазолом або кларитроміцином

ДРУГА ЛІНІЯ, 7 днів: ІПП (**Пемозар**) 2 р/день + амоксицилін 1 г 2 р/день + другий антибіотик: левофлоксацин (**Локсоф**) 250 мг 2 р/день або тетрацикліну гідрохлорид 500 мг 4 р/день

Є АЛЕРГІЯ НА ПЕНІЦИЛІНИ

ПЕРША ЛІНІЯ, 7 ДНІВ: ІПП + кларитроміцин (**Клабакс ОД**) 500 мг + метронідазол 400 мг, усі препарати 2 р/день

Раніше призначена перша лінія з кларитроміцином або друга лінія з левофлоксацином

7 днів: ІПП (**Пемозар**) 2 р/день + вісмуту субсаліцилат 525 мг 4 р/день або трикалію дицитратовісмутат 240 мг 4 р/день + тетрацикліну гідрохлорид 500 мг 4 р/день + метронідазол 400 мг 2 р/день

Симптоми зберігаються після першої лінії та відсутність попереднього лікування левофлоксацином

ДРУГА ЛІНІЯ, 7 днів: ІПП (**Пемозар**) 2 р/день + метронідазол 400 мг 2 р/день + левофлоксацин (**Локсоф**) 250 мг 2 р/день

- Для підтримання рівноваги імунної системи та балансу кишкової мікрофлори в період прийому антибіотиків рекомендовано приймати пробіотик (**Дарівіт Сан Форте**).
- ІПП: пантопразол 40 мг 2 р/день, лансопразол 30 мг 2 р/день, омепразол 20-40 мг 2 р/день, езомепразол (**Пемозар**) 20 мг 2 р/день, рабепразол 20 мг 2 р/день.
- Після шлунково-кишкової кровотечі лікування *Нр*-інфекції можна починати тільки тоді, коли пацієнт зможе приймати пероральні препарати.
- При розвитку діареї слід оцінити ймовірність інфекції *Clostridium difficile* та потребу у відповідному лікуванні.
- Лікування більшої тривалості чи третю лінію терапії рекомендовано призначати після консультування з гастроентерологом. Третя лінія: 10 днів ІПП 2 р/добу + вісмуту субсаліцилат 525 мг 4 р/добу + два антибіотики, як зазначено вище (котрі раніше не призначалися), чи рифабутин 150 мг 2 р/добу, чи фуразолідон 200 мг 2 р/добу.

КОЛИ ПОТРІБНЕ ПОВТОРНЕ ТЕСТУВАННЯ НА *HELICOBACTER PYLORI*?

- 64% пацієнтів із функціональною диспепсією мають стійкі рецидивні симптоми, тому повторне тестування після ерадикації не слід застосовувати рутинно.

- Низький комплаєнс, висока локальна резистентність *Нр*
- Симптоми зберігаються й тест на *Нр* проведений у межах 2 тиж після ІПП або 4 тиж після антибіотиків
- Пацієнти з асоційованою пептичною виразкою або MALT-лімфомою, або після резекції раку шлунка ранньої стадії
- Пацієнти, котрі потребують лікування аспірином, за відсутності супутнього призначення ІПП
- Пацієнти з тяжкими персистентними чи рецидивними симптомами, особливо якщо такі симптоми не є типовими для ГЕРХ

НЕ використовувати серологію для повторного тестування

- ДТС є найточнішим
- ФАТ є альтернативою

Зачекати принаймні 4 тиж (в ідеалі 8 тиж) після лікування. За потреби в кислотознижувальній терапії призначати Н₂-блокатори

Якщо ДТС або ФАТ залишаються позитивними, призначити другу лінію ерадикаційної терапії

ЩО РОБИТИ В РАЗІ НЕВДАЧІ ЕРАДИКАЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ?

- Повторно оцінити потребу в ерадикаційній терапії. У пацієнтів із ГЕРХ або невиразковою диспепсією, з необтяженим за злоякісними пухлинами та пептичною виразковою хворобою сімейним анамнезом може бути достатньо підтримувальної терапії ІПП (**Пемозар**).

ЯКИХ ПАЦІЄНТІВ СЛІД НАПРАВИТИ НА ЕНДОСКОПІЮ, КУЛЬТУРАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ЧУТЛИВОСТІ ДО АНТИБІОТИКІВ?

- Пацієнтів, у яких вибір антибіотиків обмежений через гіперчутливість, відому високу локальну резистентність *Нр* або попереднє застосування кларитроміцину, метронідазолу чи фторхінолону.
- Пацієнтів, які отримали два курси антибіотикотерапії та залишаються *Нр*-позитивними.
- У сумнівних випадках рекомендовано проконсультуватися з мікробіологом лікувального закладу чи з референсною лабораторією.

¹ Адаптовано зі спільних настанов Британського товариства гастроентерологів, Британського товариства протимікробної хіміотерапії, Британської асоціації інфекціоністів, Королівської колегії лікарів загальної практики та Королівської колегії медсестринства, жовтень 2019 р. http://allcatsrgrey.org.uk/wp/wpfb-file/hp_quick_reference_guide_update_2019-pdf.

² Тут і далі: в дужках наведено приклади торгових найменувань відповідних активних речовин.

Життя по хвилинах: що слід знати про ЗЗК?

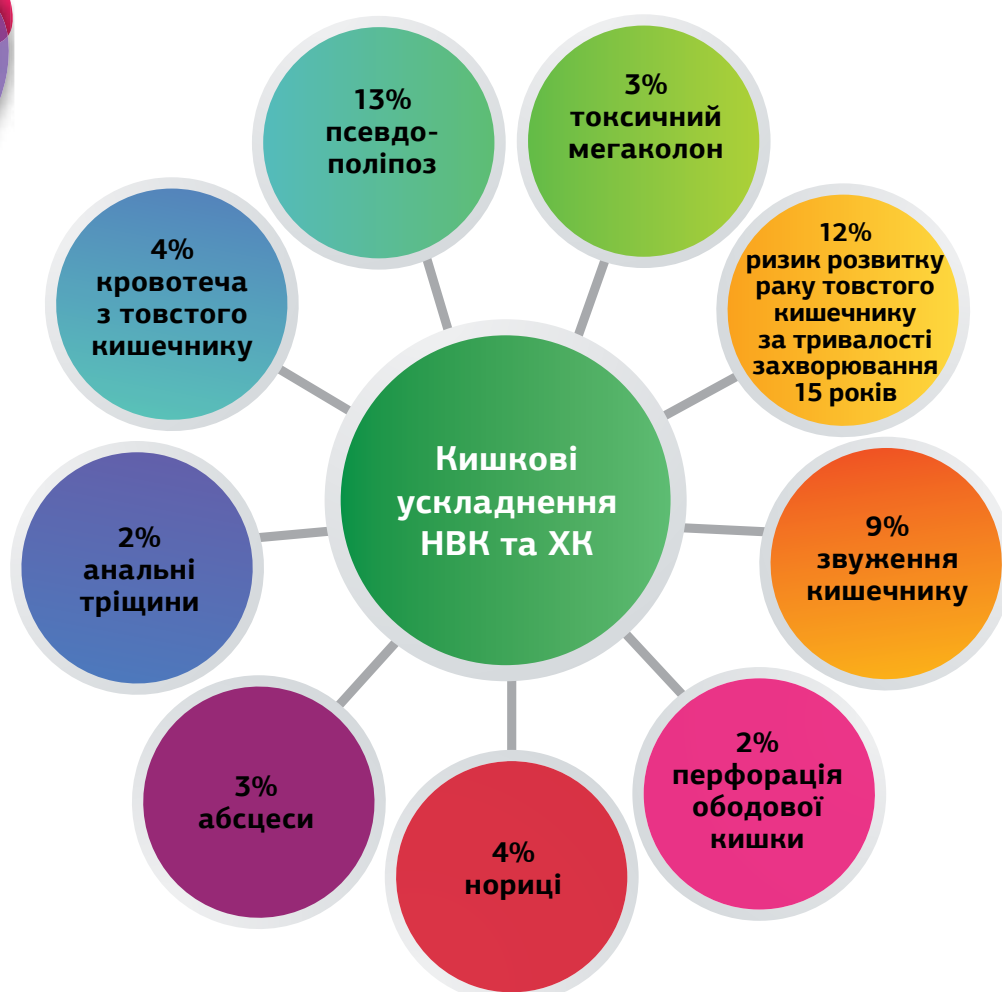
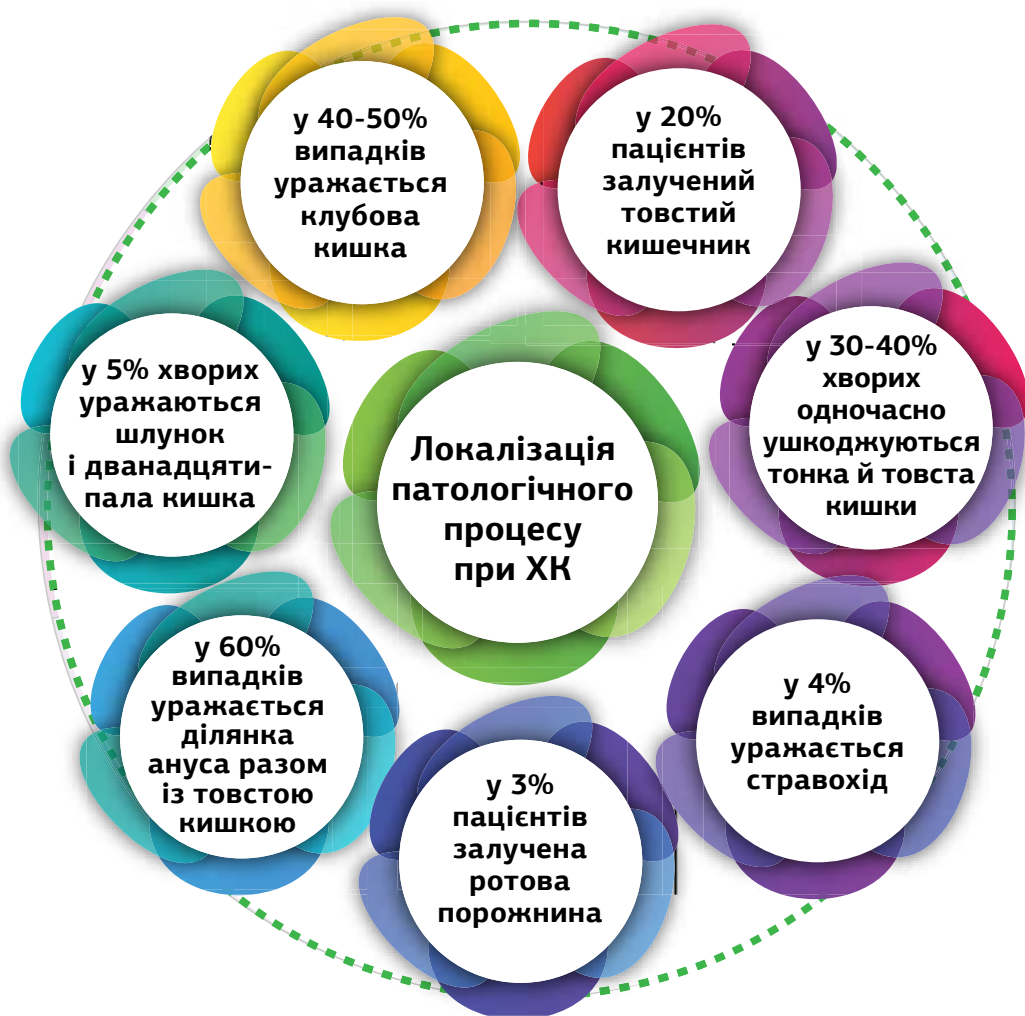
Типові симптоми запальних захворювань кишечника (ЗЗК) – біль у животі, рідкі випорожнення з домішками крові, частота котрих може сягати десятків разів на добу. Пацієнтів також можуть непокоїти значне підвищення температури тіла, схуднення, анемія. Прояви ЗЗК обмежують хворих у виборі роботи, можуть негативно впливати на особисте життя й повсякденну активність, як-от пересування громадським транспортом, подорожі тощо.

Факторами ризику ЗЗК є генетична схильність, прийом медикаментів певних класів (антибіотики, НПЗП), інфекції (вірусні, бактеріальні), епідемічний паротит у віці до 2 років у анамнезі, дієта з низьким вмістом харчових волокон. Найчастіше ЗЗК розвиваються в молодих пацієнтів (віком від 15 до 30 років).

Хронічні ЗЗК

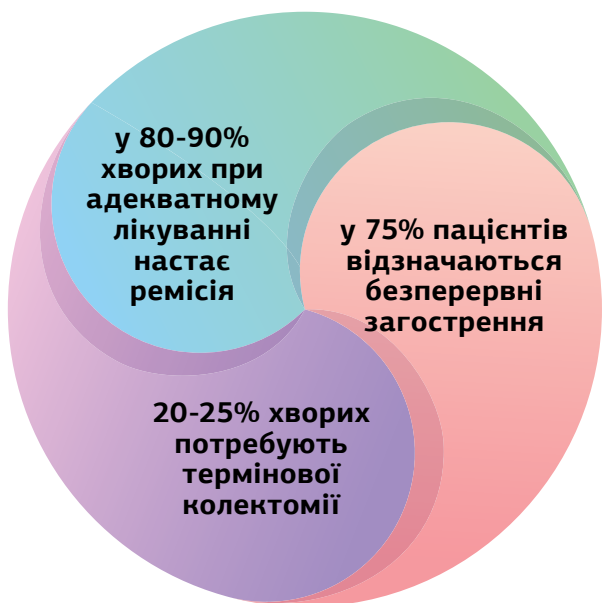
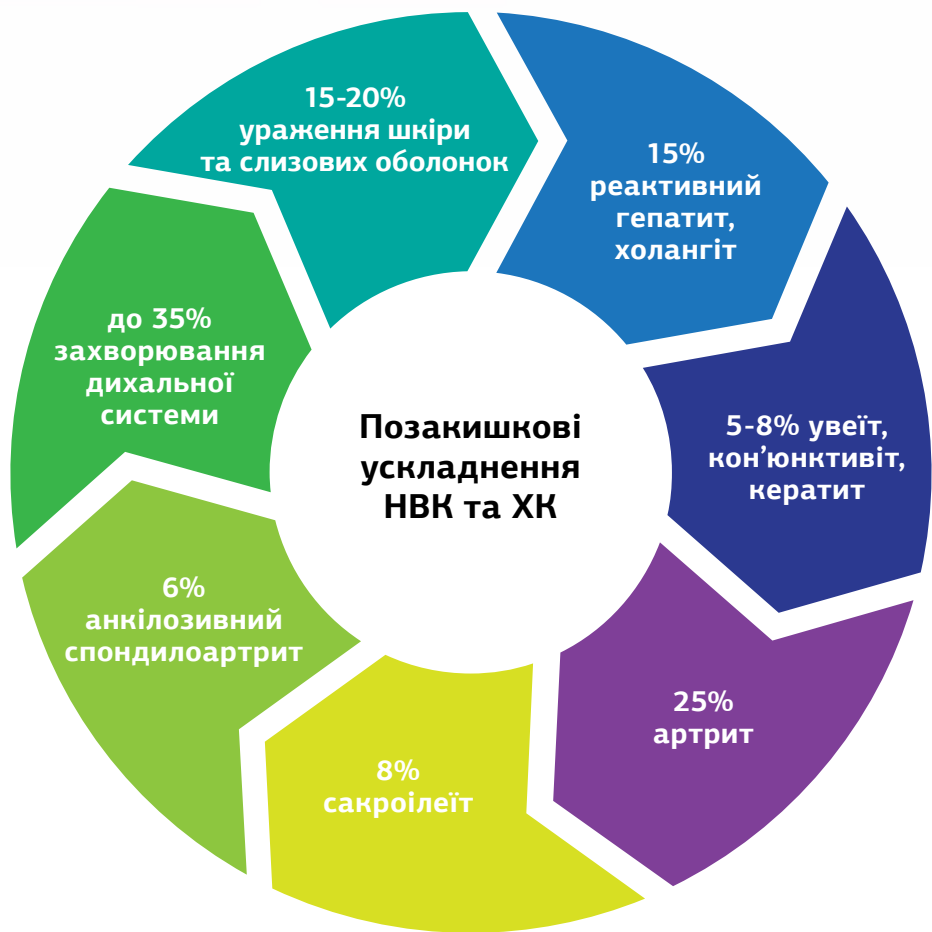
Хвороба Крона (ХК) є трансмуральним, переважно гранулематозним запаленням, яке може вражати будь-який відрізок шлунково-кишкового тракту (ШКТ) – від ротової порожнини до ануса включно. Типовими для ХК є сегментарні запальні зміни, розділені ділянками здорової тканини. Етіологія невідома. Запальний процес розпочинається в слизовій оболонці, поступово вражає всі шари стінки ШКТ, призводить до її руйнування, фіброзу й утворення нориць і стенозів.

Основні симптоми: діарея; біль у животі та спазми; наявність крові у випорожненнях. Симптоми варіюють залежно від тяжкості процесу та ділянки ураження. У разі залучення в процес ротової порожнини характерні біль у ній, афти, виразки на слизовій; у разі залучення стравоходу – дисфагія. При ураженні шлунка та дванадцятипалої кишки відзначаються біль у животі, блювання; при ушкодженні ділянки ануса – тріщини, виразки, періанальні бахромки, абсцеси й параректальні нориці.



Неспецифічний виразковий коліт (НБК) являє собою хронічне захворювання товстої кишки запального характеру невідомої етіології з характерними змінами в слизовій оболонці й утворенням виразок, геморагій і гною. Симптоми НБК залежать від протяжності й тяжкості ураження, зазвичай це діарея з домішками крові в калі (до 20 випорожнень на добу). У хворих із патологічними змінами виключно в прямій кишці ритм випорожнень може не змінюватися й навіть може спостерігатися запор; у такому разі єдиним проявом захворювання є кровотеча. Часто відзначаються відчуття слабкості та втрата маси тіла. За найтяжчих рецидивів спостерігаються симптоми зневоднення, тахікардія, набряки, дифузна чи місцева пальпаторна чутливість живота, лихоманка.

! У разі тривалості НБК упродовж 15 років ризик розвитку раку становить 12%, протягом 20 років – 23%, понад 24 роки – 42% (Свінціцький А.С. і співавт., 2018).



Лікування 33К

- Загальні рекомендації**
- У хворих, які курять, відмова від цієї шкідливої звички має велике значення для профілактики рецидивів.
 - Слід уникати інших чинників, які зумовлюють загострення, – інфекцій, прийому НПЗП, стресу.
 - Корекція дефіцитів – лікування зневоднення, усунення електролітних порушень, гіпоальбумінемії й анемії; при формі з ураженням клубової кишки чи після її резекції – дефіциту вітаміну B₁₂.
- Дієтотерапія**
- Збільшення в щоденному раціоні частки цільних злаків, овочів і фруктів.
 - Обмеження споживання цукру (до 25 г/добу) та солі (до 5 г/добу), жиру й жирних страв.
 - Щоденне вживання нежирних молочних продуктів, регулярне вживання помірної кількості м'яса, риби, яєць – 2-3 рази на тиждень.
 - Використання щадних способів кулінарної обробки.

Чи можна вилікувати 33К?

33К – хронічна патологія, котру неможливо вилікувати остаточно. Терапія допомагає лише полегшити перебіг хвороби. Перебіг 33К є хвилеподібним: періоди поліпшення стану змінюються загостреннями.

При цьому багато хворих можуть жити повноцінним життям. У найсприятливіших випадках людина може не відчувати симптоми захворювання протягом десятиліть.

Чи може вагітність вплинути на перебіг ХК?

За статистикою, загострення захворювання у вагітних виникають не частіше, ніж у невагітних. Якщо на момент настання вагітності ХК перебувала в стадії ремісії, то у 2/3 випадків вона продовжує залишатися неактивною. Аналогічним чином, якщо на момент настання вагітності захворювання було активним, активність збережеться чи посилиться приблизно у 2/3 жінок.

Найчастіше загострення ХК у цього контингенту пацієнток трапляються після пологів, абортів або якщо з настанням вагітності жінка самостійно припинила лікування.

Які лабораторні показники використовують для моніторингу перебігу ХК?

Фекальний кальпротектин і С-реактивний білок є маркерами активності хвороби. Зміни цих показників на тлі лікування дають змогу оцінити його ефективність.

Як зменшити частоту рецидивів 33К?

Після встановлення діагнозу 33К призначається комплексне лікування, що не обмежується прийомом медикаментів і включає суворі дієтичні обмеження; модифікацію способу життя, а саме відмову від куріння та вживання алкоголю, дотримання режиму праці та відпочинку, виключення стресових ситуацій. Також ведення 33К передбачає тривалу підтримувальну терапію й, за потреби, оперативне втручання (якщо воно потенційно може уповільнити прогресування захворювання).

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала **Надія Тарас**



АНТРАЛЬ

ПОЗИТИВНО ВПЛИВАЄ
НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ
СТАН ПЕЧІНКИ ТА
ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ *

- ◆ Забезпечує виражений протизапальний ефект ¹
- ◆ Має знеболювальну дію ¹
- ◆ Проявляє антиоксидантні властивості ¹
- ◆ Призводить до регресу стеатозу на клітинному рівні ²
- ◆ Короткий курс лікування - 3-4 тижні ¹



АНТРАЛЬ

довіра та впевненість
перевірена роками та
досвідом ^{3, 4}

* - Анохіна Г. А., Романенко М. С. (2016), «Патогенетичне обґрунтування застосування Антраля в лікуванні хворих хронічними захворюваннями підшлункової залози», ЗУ, тематичний номер «Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія», № 3, 2016



1 - Інструкція до медичного застосування препарату Антраль

2 - Звягінцева Т. Д., Чернобай А. І., «Сучасні підходи до лікування НАЖХБ», Сучасна гастроентерологія, 3 (47): 35-42

3. «Досвід і перспективи застосування нового препарату "Антраль" у клінічній практиці» Фролов В.М., Григор'єва Г.С., Лоскутова І.В. //Український медичний часопис, №2(34), 2003, с.65-68

4. «Опыт применения препарата Антраль в составе комплексной терапии неалкогольной жировой болезни печени», О.Я. Бабак, Г.Д. Фадеенко, Е.В. Колесникова, //Здоровье Украины, Гастроентерология, февраль 2010.

Реклама лікарського засобу. РП МОЗ України № UA/6893/01/02 від 14.07.2017. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для лікарів та медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. УКР/ПРОМО/04/2017/МУЛЬТ/ПБ/002

Назва і місцезнаходження виробника. ПАТ «Фармак». Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 63. Додаткова інформація за тел. у Києві: +38 (044) 496-87-87, e-mail: info@farmak.ua





О.С. Хухліна, д.м.н., професор, І.В. Дудка, к.м.н., Т.В. Дудка, к.м.н., В.С. Смандич, к.м.н., кафедра внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет»; В.О. Павлюк, департамент охорони здоров'я Чернівецької ОДА

Вплив цитопротектора Антраль® на оксидантно-антиоксидантний гомеостаз у хворих на хронічний панкреатит



О.С. Хухліна

Проблема лікування та реабілітації хворих на хронічний панкреатит (ХП) є надзвичайно актуальною в сучасній гастроентерології, оскільки кількість хворих на ХП продовжує зростати [1-4]. Вплив кількох етіологічних чинників (зловживання алкоголем, хронічна запальна патологія гепатобіліарної системи, постхолецистектомічний синдром, автоімунні, хронічні вірусні гепатити В, С, токсичні, медикаментозні впливи, гіперліпідемія, ішемія підшлункової залози (ПЗ) тощо) в комбінації з несприятливими ефектами факторів ризику ХП (зловживання екстрактивними, жирними, смаженими стравами, солодкими газованими напоями, продуктами з умістом шкідливих консервантів; нераціональне харчування з виключенням білків тваринного походження, молока; куріння тютюну тощо) спричиняє часті загострення ХП, його прогресивний перебіг із формуванням зовнішньосекреторної недостатності (ЗСН) ПЗ, мальдигестії, мальабсорбції, порушення всіх видів обміну, зниження нутритивного забезпечення організму та трофологічної недостатності [1-7].

Аналіз результатів досліджень різних ланок патогенезу ХП, проведених вітчизняними та закордонними вченими, вказує на істотну роль порушення оксидантно-антиоксидантного гомеостазу (ОАГ) з активацією оксидативного (ОС) і нітрозитивного стресу (НС) на тлі дефіциту природних антиоксидантів й агентів детоксикації [1, 2, 5-9], які є універсальним механізмом ушкодження клітинних мембран, прискорення апоптозу панкреатоцитів, їх цитолізу, гальмування процесів репарації й активації фіброзування ПЗ [1-4]. Саме тому логічним для корекції ОАГ, на нашу думку, було би внесення до протоколу лікування хворих на ХП препаратів антиоксидантної дії. Одним із препаратів вітчизняного виробництва, що чинить потужний антиоксидантний ефект, є Антраль® – універсальний цитопротектор із мембраностабілізуючою, антиоксидантною, проти-запальною й імуномодулювальною дією, котрий широко апробований у клініці гастроентерології та гепатології [1, 10-12]. Антраль® є комплексною сполукою алюмінію з мефенаміновою кислотою (похідна антранілової кислоти), що забезпечує вищезазначені властивості препарату [1]. Водночас Антраль® не має жовчогінної дії, що дає змогу призначати його пацієнтам із загостренням ХП. Робочою гіпотезою нашого дослідження є досягнення балансу чинників природної системи антиоксидантного захисту (АОЗ) під впливом препарату Антраль® і зниження інтенсивності ОС і НС, що, ймовірно, зумовить швидше настання клінічної ремісії ХП.

Мета цього дослідження – встановити ефективність впливу препарату Антраль® у лікуванні ХП у фазі загострення на підставі комплексної оцінки клінічного перебігу ХП та ОАГ.

Матеріал і методи

Обстежено 52 пацієнти з ХП змішаної етіології у фазі загострення середньої тяжкості. Для визначення ефективності лікування за випадковою ознакою сформовано 2 репрезентативні групи учасників. Середній вік хворих дорівнював 41,3±4,5 року. Групу порівняння

становили 30 практично здорових осіб відповідного віку та статі. Перша група (група 1 – контрольна, 24 особи) отримувала адаптовану дієту № 5П, розчин для інфузій, який впливає на електролітний баланс, 400 мл внутрішньовенно № 5, рабепразол (20 мг 2 р/добу), платифіліну гідротартрат 0,2% 1 мл підшкірно № 10, поліферментний (20 тис. ОД 2 р/добу) препарат упродовж 10 днів у стаціонарі. На амбулаторному етапі пацієнти отримували антисекреторний засіб (рабепразол), спазмолітичний (мебеверину гідрохлорид) і поліферментний препарати впродовж 20 днів. Основна група (група 2, n=28), окрім вищезазначеної терапії, отримувала Антраль® (ПАТ «Фармак», м. Київ) по 1 таблетці (200 мг) 3 р/добу впродовж 30 днів.

Діагноз ХП встановлювали на підставі скарг, анамнестичних даних, результатів клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень згідно з наказом МОЗ України № 271 від 13.06.2005, який був оновлений наказом МОЗ України № 638 від 10.09.2014. Для класифікації та рубрикації випадків ХП використовувалася Міжнародна статистична класифікація хвороб і причин смерті 10-го перегляду (К 86.1. Хронічний панкреатит). Дизайн дослідження передбачав клінічні, лабораторні,

біохімічні дослідження крові (активність α-амілази в крові), імуноферментні методи (ІФА) (аналіз калу на вміст еластази-1), біохімічний аналіз дуоденального вмісту (активність ферментів ПЗ), копрограму, ультрасонографію (УСГ) ПЗ. Аналіз клінічних та УСГ-проявів ХП, біохімічних (α-амілаза крові), лабораторних показників функціонального стану ПЗ проводили за загальноприйнятими методиками, що досліджували в динаміці через 30 днів лікування. Комплексне УСГ-дослідження здійснювали на ультразвуковому сканері AU-4 Idea (Biomedica, Італія) конвексним датчиком із частотою 3,5 МГц, уміст С-реактивного протеїну (СРП) у сироватці крові – латексним методом за допомогою набору «НВЛ Гранум» (Україна). У хворих вивчали показники фекальної панкреатичної еластази-1 методом ІФА на імуноферментному аналізаторі Labsystems Multiskan MS (Нідерланди).

Концентрацію в крові молекулярних продуктів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) ізольованих подвійних зв'язків (ІПЗ) у сполуках, дію нових кон'югатів вивчали за І.А. Волчегорським і співавт., малонового альдегіду у плазмі крові й еритроцитах (МА ер) – за Ю.А. Владимировим, А.І. Арчаковим.

Таблиця 1. Ефективність корекції клінічних симптомів хронічного панкреатиту (в балах) через 30 днів лікування (M±m)						
Клінічний симптом	Групи обстежених хворих				ВШ	
	група 1, n=24		група 2, n=28		значення	ДІ
	n	%	n	%		
Загальна кваліфікація (відсутня)	7	29,2	26	92,9	3,18	1,18-8,63*
Працездатність (відновилася)	9	37,5	28	100,0	2,67	1,05-6,75*
Сухість у роті (не турбує)	7	29,2	15	53,6	1,84	0,62-5,25
Нудота (не турбує)	14	58,3	28	100,0	1,71	0,74-3,98
Здуття живота (не турбує)	7	29,2	25	89,3	3,06	1,13-8,32*
Біль у лівій підреберній ділянці (відсутній)	9	37,5	28	100,0	2,67	1,05-6,75*
Біль у правій підреберній ділянці (відсутній)	16	66,7	28	100,0	1,50	0,66-3,41
Відчуття тяжкості, біль в епігастральній ділянці оперізувального характеру (відсутні)	14	58,3	28	100,0	1,71	0,74-3,98
Поліфекалія, стеаторея (відсутні)	14	58,3	27	96,4	1,65	0,71-3,85
Набряк голівки ПЗ (відсутній)	16	66,7	28	100,0	1,50	0,66-3,41
Набряк тіла та хвоста ПЗ (відсутній)	9	37,5	28	100,0	2,67	1,05-6,75*
Синдром гіперферментемії (нормалізація α-амілази в крові)	14	58,3	28	100,0	1,71	0,74-3,98
Запалення (нормалізація СРП)	7	29,2	27	96,4	3,22	1,22-8,94*
ЗСН ПЗ (нормалізація еластази-1 калу)	5	20,8	22	78,6	3,77	1,24-11,49*
Примітки: ВШ між показником частоти синдрому після лікування в 1-й і 2-й групах; *різниця статистично достовірна порівняно з показником частоти синдрому після лікування в 1-й групі (p<0,05).						

Інтенсивність окиснювальної модифікації білків (ОМБ) визначали за вмістом у сироватці крові альдегід- і кетондинітрофенілгідразонів основного (АКДНФГ ОХ) і нейтрального характеру за методом О.Є. Дубініної, І.Ф. Мешишина (1998). Уміст у крові метаболітів NO (нітритів/нітратів) вивчали за методикою L.C. Green і співавт. Уміст у крові глутатіону відновленого (ГВ) визначали титраційним методом за О.В. Травіною в модифікації І.Ф. Мешишина, І.В. Петрової. Активність ферменту системи АОЗ каталази вивчали за методом М.А. Королюк і співавт.

Перед перевіркою статистичних гіпотез проведено аналіз нормальності розподілу величин у рандомізованих вибірках через визначення коефіцієнтів асиметрії та ексцесу за допомогою критерію Хана-Шапиро-Уїлкі. Вірогідність змін варіацій у динаміці лікування в разі нормального розподілу у вибірках визначали за парним критерієм Стьюдента, в інших випадках – за непараметричним парним Т-критерієм Вілкоксона. Для виявлення ефективності застосування Антраля використовували методику розрахунку показника відношення шансів (ВШ) і визначення його 95% довірчого інтервалу (ДІ). Математичну обробку отриманих даних проводили на комп'ютері на базі процесора AMD Athlon 64 за допомогою програми Primer of Biostatistics. Version 4.03.

Результати й обговорення

Аналіз впливу терапії, запропонованої хворим на ХП (група 2), на перебіг захворювання порівняно з 1-ю групою показує (табл. 1), що через місяць від початку терапії прояви астеновегетативного синдрому (загальна кваліфікація, нездужання, зниження фізичної працездатності) були усунуті в більшості хворих – 26 осіб (92,9%) 2-ї групи, тоді як у 1-й групі ці симптоми зберігалися в 17 хворих (70,8%) (ВШ 3,18; 95% ДІ 1,18-8,63). У всіх пацієнтів 2-ї групи (100,0%) після лікування зникли біль і відчуття тяжкості в епігастральній ділянці (проти 14 (58,3%) у 1-й групі) (ВШ 1,71; 95% ДІ 0,74-3,98), біль у лівій підреберній ділянці (100,0% проти 37,5%) (ВШ 2,67; 95% ДІ 1,05-6,75), біль у правій підреберній ділянці (100,0% проти 66,7%) (ВШ 1,50; 95% ДІ 0,66-3,41), а також практично не турбувала нудота (у 28 хворих (100,0%) проти 14 (58,3%) відповідно в 1-й групі) (ВШ 1,71; 95% ДІ 0,74-3,98).

Продовження на стор. 60.

О.С. Хухліна, д.м.н., професор, І.В. Дудка, к.м.н., Т.В. Дудка, к.м.н., В.С. Смандич, к.м.н., кафедра внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет»; В.О. Павлюк, департамент охорони здоров'я Чернівецької ОДА

Вплив цитопротектора Антраль® на оксидантно-антиоксидантний гомеостаз у хворих на хронічний панкреатит

Продовження. Початок на стор. 59.

Прояви диспепсичного синдрому (сухість у роті, здуття живота) суб'єктивно зменшилися в більшості хворих 2-ї групи, що відрізнялося від показника в 1-й групі в 1,8 раза (ВШ 1,84; 95% ДІ 0,62-5,25) і 3,1 раза (ВШ 3,06; 95% ДІ 1,13-8,32) відповідно ($p<0,05$). Позитивним проявом ефективності лікування було відновлення фізичної працездатності в 100,0% пацієнтів 2-ї групи проти 37,5% хворих 1-ї групи (ВШ 2,67; 95% ДІ 1,05-6,75), що можна пояснити проти-запальними та дезінтоксикаційними ефектами Антралю.

УСГ-показники розмірів ПЗ також змінилися нерівнозначно: у хворих 2-ї групи в 100,0% пацієнтів усунуто набряк ПЗ у ділянці як голівки, так і тіла та хвоста ПЗ, тоді як у хворих 1-ї групи зберігалися набряк і збільшення голівки ПЗ у 8 осіб (33,3%) (ВШ 1,50; 95% ДІ 0,66-3,41), а в 15 осіб (62,5%) залишався набряк тіла та хвоста ПЗ (ВШ 2,67; 95% ДІ 1,05-6,75; $p<0,05$). За інтенсивністю зменшення запального набряку хвоста ПЗ у групах порівняння результат лікування в пацієнтів 2-ї групи перевищував показник в осіб 1-ї групи у 2,7 раза ($p<0,05$). Отже, Антраль® має потужні протизапальні, протинабрякові, модифікувальні властивості щодо структури ПЗ відносно зменшення її запальної інфільтрації, що потенціює вплив традиційної терапії ХП.

Активність α -амілази в крові на тлі встановленої до лікування гіперферментемії у фазі загострення ХП після 30 днів лікування істотно знизилася в обох групах спостереження, однак у 2-й групі синдром відхилення ферментів у кров був усунутий у 100,0% осіб, тоді як у 1-й групі – лише в 58,3% (ВШ 1,71; 95% ДІ 0,74-3,98). Показник активності запального синдрому у хворих на ХП (уміст у крові СРП) вказує на його усунення після лікування в 96,4% пацієнтів 2-ї групи проти 29,2% хворих 1-ї групи (ВШ 3,22; 95% ДІ 1,22-8,94; $p<0,05$). Цей факт свідчить про достовірний проти-запальний ефект терапії, підсиленої додаванням Антралю впродовж місяця.

Аналіз умісту фекальної еластази-1 у хворих на ХП на 30-й день лікування вказує на достовірне зростання показника лише в 2-й групі з відновленням секреторної здатності ПЗ у 78,6% проти 20,8% хворих 1-ї групи (ВШ 3,77; 95% ДІ 1,24-11,49), що можна пояснити потужними протизапальними та регенераторними властивостями Антралю [1, 4, 5, 7].

До лікування у хворих із загостренням ХП встановлено істотне зростання інтенсивності ОС за зростанням умісту в крові проміжних і кінцевих продуктів ПОЛ: МА ер – у 1,6 раза, ІПЗ – у 1,7 раза порівняно з показником у ПЗО ($p<0,05$). Зважаючи на той факт, що до терапії хворих 1-ї групи не були включені препарати антиоксидантної дії, динамічні показники інтенсивності ПОЛ та ОМБ достовірно відрізнялися від вихідних переважно

Таблиця 2. Показники інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів, окиснювальної модифікації білків, нітрозитивного стресу та чинників антиоксидантного захисту у хворих на хронічний панкреатит у динаміці лікування (М±m)				
	Показники	Групи хворих на ХП		
		група 1, n=24	група 2, n=28	ВШ, 95% ДІ
ПЗО	МА ер, мкмоль/л	8,08±0,11		
	ІПЗ, Е220/мл	2,93±0,13		
	АКДНФГ ОХ, о. од. г/л білка	1,35±0,02		
	Нітрити/нітрати, ммоль/л	15,52±1,45		
	ГВ, ммоль/л	0,92±0,02		
	Каталаза, ммоль ГВ/хв×гНв	15,07±0,13		
Долікування	МА ер, мкмоль/л	13,21±0,29*	13,19±0,28*	–
	ІПЗ, Е220/мл	5,12±0,15*	5,11±0,16*	–
	АКДНФГ ОХ, о. од. г/л білка	3,10±0,09*	3,09±0,08*	–
	Нітрити/нітрати, ммоль/л	23,89±1,35*	23,91±1,34*	–
	ГВ, ммоль/л	0,72±0,02*	0,71±0,02*	–
	Каталаза, ммоль ГВ/хв×гНв	22,71±0,36*	22,70±0,38*	–
Через 30 днів	МА ер, мкмоль/л	11,75±0,24*/**	9,54±0,21*/**/#	2,74 ДІ 0,87-8,59
	ІПЗ, Е220/мл	4,79±0,16*	3,50±0,15**/#	3,43 ДІ 1,20-9,78*
	АКДНФГ ОХ, о. од. г/л білка	2,94±0,08*	1,75±0,07*/**/#	4,29 ДІ 1,42-12,93*
	Нітрити/нітрати, ммоль/л	21,16±1,15*	16,37±1,02**/#	3,28 ДІ 1,15-9,39*
	ГВ, ммоль/л	0,78±0,02*	0,90±0,01**/#	4,11 ДІ 1,36-12,45*
	Каталаза, ммоль ГВ/хв×гНв	20,01±0,27*/**	15,12±0,14**/#	2,79 ДІ 1,07-7,29*
Примітки: група 1 (контрольна) – хворі на ХП, які отримували традиційну терапію ХП; група 2 (основна) – хворі на ХП, які додатково отримували Антраль®; * різниця достовірна порівняно з показником у практично здорових осіб ($p<0,05$); ** різниця достовірна порівняно з показником до лікування ($p<0,05$); # різниця достовірна порівняно з показником після лікування у хворих групи 1 ($p<0,05$).				

в 2-й групі спостереження (табл. 2). Так, уміст МА ер після лікування в 1-й групі знизився на 10,9% ($p<0,05$), у 2-й групі – на 27,7% ($p<0,05$) із наявністю достовірної різниці з 1-ю групою ($p<0,05$), проте нормативних показників не досяг. Обчислення за теорією ВШ імовірності досягнення нормативних показників хворими 2-ї групи внаслідок лікування Антралем вказує на вищу ймовірність (ВШ 2,74; 95% ДІ 0,87-8,59). Для підвищення шансу нормалізації вмісту МА ер у хворих на ХП за допомогою Антралю потрібно продовжити курс лікування.

Концентрація ІПЗ після лікування в 1-й групі мала лише тенденцію до зниження ($p>0,05$), а в 2-й групі знизилася в 1,5 раза ($p<0,05$) з наявністю достовірної різниці з 1-ю групою ($p<0,05$) та з досягненням нормативних показників. Шанс досягнення нормативних показників умісту ІПЗ хворими 2-ї групи впродовж місяця лікування Антралем істотно перевищує такий у пацієнтів 1-ї групи (ВШ 3,43; 95% ДІ 1,20-9,78; $p<0,05$).

До лікування у хворих на ХП у фазі загострення встановлено достовірне підвищення інтенсивності ОМБ за зростанням показника вмісту в крові АКДНФГ ОХ у 2,3 раза ($p<0,05$). Водночас найвища ефективність впливу терапії, що містить Антраль®, встановлена щодо корекції процесів ОМБ у хворих на ХП, де зниження вмісту в крові АКДНФГ ОХ після лікування становило 1,8 раза ($p<0,05$) порівняно з показником до лікування з нормалізацією показників ($p>0,05$). У 1-й групі зниження вмісту в крові карбонільних похідних у динаміці лікування було недостовірним і нормативних значень

не досягало. Шанс досягнення нормативних показників вмісту АКДНФГ ОХ хворими 2-ї групи впродовж місяця істотно перевищував такий у хворих 1-ї групи (ВШ 4,29; 95% ДІ 1,42-12,93; $p<0,05$), що вказує на доцільність призначення Антралю в терапії загострення ХП.

Уміст у крові токсичних метаболітів NO (нітритів/нітратів), надлишок яких був встановлений до лікування у хворих на ХП, після лікування в 1-й групі мав лише тенденцію до зниження ($p>0,05$), а в 2-й групі знизився в 1,5 раза ($p<0,05$) з наявністю достовірної різниці з 1-ю групою ($p<0,05$) та з досягненням нормативних показників у 2-й групі. Шанс досягнення нормативних показників умісту нітритів/нітратів хворими 2-ї групи впродовж місяця лікування Антралем, а отже, й подолання ушкоджувального впливу НС істотно перевищує такий у хворих 1-ї групи (ВШ 3,28; 95% ДІ 1,15-9,39; $p<0,05$).

Аналіз показників АОЗ до лікування у хворих на ХП вказує на істотний дефіцит умісту в крові ГВ – важливого чинника АОЗ і природної системи детоксикації. Антиоксидантні властивості Антралю зумовили його здатність заміщувати дефіцит і підсилювати ефекти ГВ цих осіб. Дійсно, динамічні показники вмісту ГВ змінювалися достовірно у хворих 2-ї групи – на момент завершення лікування вміст ГВ зріс достовірно в 1,3 раза ($p<0,05$) та було досягнуто фактичної нормалізації показника. У хворих 1-ї групи вміст ГВ у крові змінювався недостовірно ($p>0,05$). Шанс досягнення нормативних показників умісту ГВ хворими 2-ї групи впродовж місяця лікування Антралем, а отже, й подолання ушкоджувального

впливу ОС і НС істотно перевищує такий у хворих 1-ї групи (ВШ 4,11; 95% ДІ 1,36-12,45; $p<0,05$).

Водночас активність каталази, котра до лікування у хворих на ХП була компенсаторно підвищеною в 1,5 раза ($p<0,05$), після лікування в обох групах порівняння достовірно знизилася: в 1-й групі – на 11,5%, а в 2-й групі – на 29,0% із нормалізацією показника в 2-й групі порівняння ($p>0,05$). Обчислення шансу досягнення нормативних показників активності каталази хворими 2-ї групи впродовж місяця лікування Антралем істотно перевищує відповідний показник у хворих 1-ї групи (ВШ 2,79; 95% ДІ 1,07-7,29; $p<0,05$).

Отже, запропонована комплексна терапія з додаванням Антралю виявила вищий ступінь ефективності в досягненні антиоксидантного ефекту, що дало змогу знизити інтенсивність процесів ПОЛ та ОМБ, НС, які є ключовою ланкою патогенезу загострення ХП.

Висновки

- У хворих на ХП до лікування встановлено значну інтенсивність ОС зі зростанням умісту в крові проміжних і кінцевих продуктів ПОЛ (у 1,6-1,7 раза; $p<0,05$), ОМБ (у 2,3 раза; $p<0,05$), індукції НС (у 1,5 раза; $p<0,05$), які виникли на тлі істотного дефіциту в крові ГВ (зменшення в 1,3 раза; $p<0,05$) і супроводжувалися компенсаторним напруженням активності каталази (зростання в 1,5 раза; $p<0,05$).
- Призначення Антралю на тлі комплексної терапії загострення ХП упродовж 30 днів зумовило істотну корекцію ОАГ у хворих на ХП із достовірним зниженням умісту в крові МА (в 1,3 раза; $p<0,05$), ІПЗ (у 1,5 раза; $p<0,05$), АКДНФГ ОХ (в 1,8 раза; $p<0,05$), нітритів/нітратів (у 1,5 раза; $p<0,05$) завдяки достовірному зростанню й нормалізації вмісту в еритроцитах ГВ (у 1,3 раза; $p<0,05$), нормалізації активності каталази, що супроводжувалося достовірним усуненням клінічних проявів загострення ХП: астеновегетативного синдрому (ВШ 3,18; 95% ДІ 1,18-8,63), болю в лівій підреберній ділянці (ВШ 2,67; 95% ДІ 1,05-6,75), здуття живота (ВШ 3,06; 95% ДІ 1,13-8,32; $p<0,05$), запального набряку ПЗ (ВШ 2,67; 95% ДІ 1,05-6,75), синдрому гіперферментемії, запального синдрому (ВШ 3,22; 95% ДІ 1,22-8,94) та підвищенням екзокринної функції ПЗ (ВШ 3,77; 95% ДІ 1,24-11,49; $p<0,05$).

Перспективою подальших досліджень у цьому напрямі є дослідження впливу препарату Антраль® на стан чинників протеїназо-інгібіторної системи, інтенсивність колагенолізу й ендогенної інтоксикації в динаміці лікування хворих на ХП у фазі загострення.

Список літератури знаходиться в редакції.





22-й Всесвітній конгрес Європейського товариства медичної онкології: огляд представлених досліджень

Продовження. Початок на стор. 53.

Якість життя

I. Turgeman та I. Ben-Aharon (Ізраїль) представили профілі користувачів програми Stop-Cancer, призначеної для пацієнтів віком 18-44 роки. В анкеті, розповсюдженій у межах інтернет-платформи, пропонувався оцінити користь мережі щодо отримання медичної та правової інформації, полегшення почуття самотності чи страху та загального задоволення. Повідомлені результати аналізувалися за допомогою точного критерію Фішера ($p=0,05$). Анкетування пройшли 523 учасники. KPP був третім за поширеністю злоякісним захворюванням після раку молочної залози та гемобластозів. У більшості хворих (73%) метастатична хвороба була відсутня, 25% пацієнтів зазнали досвіду рецидиву захворювання, а в 79% не спостерігалось ознак захворювання на момент завершення обстеження. Учасники зверталися до мережі з метою подолання стресу на основі контролю емоцій (77%), медичної та правової інформації (47 і 48% відповідно) та сімейних питань. 40% опитуваних повідомили про полегшення почуття самотності значною мірою. Натомість в 11% пацієнтів онлайн-опитування посилювали страхи та тривогу. Не виявлено суттєвих відмінностей між тими, хто вилікувався, й тими, хто страждає на активний рак, а також між пацієнтами з метастатичним і локалізованим захворюванням; але хворі, котрі одужали, пов'язують анкетування на платформі з більшим полегшенням відчуття самотності. Та половина учасників, яка була одруженою, а також ті (62%), хто відвідував університет або групу, котра знаходила інформацію про охорону здоров'я та соціальні права, повідомляли про вищий рівень задоволеності. Натомість 12% учасників, які вважали себе релігійними особами, виявляли нижчий рівень задоволення від подолання ситуації, ніж нерелігійні. Більшість учасників (75%) наполегливо рекомендували платформу; 36% зберігали повну зайнятість працею. Відносно однорідний характер профілів користувачів свідчить про необхідність докладати більше зусиль, спрямованих на пацієнтів із метастазами, релігійних або менш освічених хворих, які демонструють вищий рівень тривожності й нижчий рівень задоволеності.

Сучасні стратегії лікування раку шлунково-кишкового тракту

A. Oliveira та співавт. (Португалія) провели комплексну оцінку лікування раку товстої кишки в літніх людей. До дослідження було залучено 281 пацієнта; середній вік – 77 років (65-96), переважно чоловіки (60,1%). Хірургічне втручання проведено у 84,7% (238) випадків, 7 хворим проводилася метастазектомія. 18 пацієнтів із метастазами печінки не відповідали критеріям для хірургічного лікування, а у 23 хворих були відсутні умови доступу до резекції. Системне лікування отримали 134 пацієнти, при цьому 115 хворих (86%) показали хорошу толерантність до лікування. Як першу лінію ад'ювантної терапії більшість отримували капецитабін – 46 (47%), FOLFOX – 23, CAPOX – 18 і 10 – інше. Також 57 пацієнтів проліковано щодо метастатичної хвороби, котрі отримали як першу лінію таке лікування: 13 хворих – FOLFIRI/бевацизумаб, 11 – капецитабін, 7 – FOLFIRI, FOLFOX/бевацизумаб або FOLFIRI/цетуксимаб, решта мали інші схеми лікування. 23 пацієнти змогли розпочати терапію другого ряду при метастатичних захворюваннях; 9 хворих були готові розпочати третю лінію лікування. Медіана виживаності становила 13 міс. На момент дослідження 104 пацієнти померли (37%); із них 61 помер від захворювання та 43 – з різних причин або через супутні захворювання. Підсумовуючи дані цього дослідження, можна зробити висновок про доцільність геріатричної оцінки загального стану здоров'я пацієнта на кожному прийомі хворого з метою визначення найкращого терапевтичного підходу з огляду на хірургічне втручання та системне лікування. У цьому дослідженні в більшості пацієнтів літнього віку спостерігалася хороша толерантність до лікування, а смертність визначалася різними причинами, крім самого захворювання.

J. Uhlig і співавт. (США) оцінили використання сучасних стратегій лікування прогресивної гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) та її наслідків. Пацієнтів із місцевим лікуванням, включаючи резекцію, не залучили до дослідження. Усього обстежено 1167 хворих, серед яких більшість – чоловіки ($n=930$) із середнім віком 66 років кавказької національності ($n=651$). Більшість пацієнтів отримували інгібітори тирозинкінази ($n=1,073$; 91,9%) або імуномодулювальну терапію PD-1 (PD-1 IMT; включаючи ніволумаб і пембролізумаб) ($n=227$; 19,5%), потім – хіміотерапію ($n=63$; 5,4%) й інгібітори фактора росту судинного ендотелію ($n=11$; 0,9%). Не виявлено суттєвих відмінностей, включаючи демографічні показники (вік, стать, раса, діабет, ожиріння), етіологію, ступінь захворювання печінки (гепатит, зловживання алкоголем, асцит, енцефалопатія) та рік діагностики. При середньому періоді спостереження 27,3 міс загалом померли 873 пацієнти (74,8%). Загальна виживаність корелювала з лікуванням у тих пацієнтів, які отримували PD-1 IMT і демонстрували тривалішу виживаність, порівняно з тими, хто не отримував PD-1 IMT (ВШ 0,53; 95% ДІ 0,43-0,63; $p<0,001$). Загальний показник виживаності за 1, 2, 3, 5 років становив 54,0; 36,1; 19,5; 12,4% для пацієнтів із застосуванням PD-1 IMT і 30,0; 15,0; 7,4; 1,7% без PD-1 IMT відповідно. Отже, для системного лікування прогресивної ГЦК у США найчастіше застосовують ІТК, після чого проводиться таргетна імунотерапія PD-1. Наразі PD-1 IMT переважно застосовують як варіант лікування другої лінії. Пацієнти, котрі отримували PD-1 IMT, продемонстрували тривалішу загальну виживаність порівняно з тими, хто не отримував PD-1 IMT, відзначивши в такий спосіб клінічне значення імунної терапії в лікуванні ГЦК.

Біосумісні C_{60} фулерени – потужні антиоксиданти, що здатні накопичуватися в печінці та є нетоксичними. **H. Kuznietsova та співавт. (Україна)** у співпраці з **Технічним університетом Ільменау (Німеччина)** вивчали їхній вплив на клітини HepG2 та стан печінки на моделях щурів із ГЦК. Клітини HepG2 були інкубовані з колоїдним розчином C_{60} фулеренів (C60 FAS); проводилися оцінка IC50, редокс-статус клітин, рівня пан-цитокератину, виментину й експресії p53. C60 FAS вводили щодня (0,25 мг/кг) після підтвердженого цирозу печінки протягом 7 тиж. Ушкодження печінки оцінювали шляхом використання шкали фіброзних змін Ishak, дослідження сироватки крові та рівнів окислювально-відновних маркерів. Здійснювалася оцінка медіани виживаності (на 53-му тижні) та метастазів підшлункової залози. Дослідження HepG2, яким вводився C60 FAS, продемонстрували IC50 редокс-статус клітини = 108,2 ммоль і пригнічення глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази (Г6ФД) дозозалежним чином (аж до повного блокування) з одночасним підвищенням активності лактатдегідрогенази (ЛДГ) (до 63%). Змінювався окислювально-відновний стан клітин HepG2: збільшення супероксиддисмутази (СОД) (до 93%) і зменшення карбонілових білків (до 95%) показали відновлення окислювально-відновного стану, але зниження рівня каталази, глутатіонтрансферази, глутатіонпероксидази та глутатіону (на 22-46%) і підвищення малонового діальдегіду (МДА) до 6,5 раза вказувало на окислювальний стрес. Стосовно ГЦК-щурів C60 FAS покращили виживання щурів, схоже на 5-фторурацил (5FU) (31 (35; 30) і 30 (32; 7) тиж відповідно порівняно із 17 (23; 3) тиж у нелікованих тварин). У підшлунковій залозі протягом 22-го та 53-го тижнів у групі C60 FAS не спостерігалось атипових клітин, але в групі 5FU відзначалися добре розвинені метастази на 53-му тижні, тоді як у нелікованих тварин продемонстровано агрегати новоутворених клітин і добре розвинені пухлини на 22-му тижні та масивне метастазування на 53-му тижні. Печінка ГЦК-щурів продемонструвала добре розвинені пухлини (10 (10; 11) балів) зі встановленим цирозом (5 (5; 5) балів). Білірубін, аланін-амінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, γ -глутаміл-транспептидаза та всі окислювально-відновні маркери печінки були підвищені в 1,7-7,7 раза. При використанні C60 FAS спостерігалися зменшення ураження печінки (до 7 (5; 10), відсутність пухлин) і фіброзу (знизився до 3,3 – 2,3; 3,9), зниження рівня ферментів печінки (на 12-15% до рівня контролю) та нормалізація рівня

білірубіну й окислювально-відновних маркерів. 5FU був менш ефективним: показник ураження печінки відповідав 10 (5; 12) (невеликі поодинокі пухлини); фіброзний бал становив до 3 (2,25; 3,38), ферменти печінки залишалися підвищеними, білірубін знижувався на 40%, але залишався вищим, аніж у групі контролю, спостерігалось вирівнювання окислювально-відновних маркерів. Отже, показано, що C60 FAS пригнічує ріст клітин HepG2 та розвиток ГЦК і метастазування, а також покращує виживання тварин. Цитостатична дія C_{60} фулеренів може бути реалізована шляхом посилення p53 та блокування Г6ФД. Окрім того, що C_{60} фулерени покращують окислювально-відновний стан HepG2, вони можуть позитивно впливати на процеси малігізації печінки in vivo, а також нормалізувати печінкові маркери сироватки крові. Отже, C60 FAS можна розглядати як потенційний лікарський засіб у боротьбі з ГЦК.

Група вчених на чолі з **D. McHale (США)** запропонувала новий метод імунотерапії раку, що полягає в пероральному введенні самостійного неколонізувального прозапального штаму *Bifidobacterium animalis ssp. lactis*, позначеного як EDP1503. Клінічну ефективність EDP1503 досліджували на підшкірно імплантованих моделях пухлинних ізотрансплантатів і на моделі метастазів у легенях. Механізм дії був розкритий шляхом аналізу ex vivo мікросередовища пухлини та черевних дренажних лімфатичних вузлів кишечника й був додатково досліджений за допомогою функціональних досліджень in vitro з клітинами мишей і людини. Доклінічно EDP1503 послаблює ріст пухлини (що схоже на шлях інгібування PD-1) із посиленою активцією як природних клітин-кілерів, так і CD8⁺ Т-клітин усередині пухлини. EDP1503 сприяє імунотерапевтичній ремоделяції мікросередовища пухлини, зменшуючи активацію імуносупресивних клітин, як-от мієлоїдні супресорні клітини й регуляторні Т-клітини, та збільшуючи кількість активованих імуностимулювальних дендритних клітин, інтерферон-гамма продукувальних пухлинно-інфільтрувальних лімфоцитів і CD8⁺ цитотоксичних Т-клітин. У клінічному дослідженні фази 1b, в якому взяли участь 32 пацієнти з метастатичним КРР, комбінована терапія EDP1503/пембролізумабом виявилася безпечною й добре переносилася з відсутністю серйозних побічних ефектів, пов'язаних із лікуванням. Тривають подальші клінічні дослідження когорти пацієнтів у додаткових типах пухлин.

Хірургічне втручання може забезпечити 5-річне виживання близько 40% пацієнтів із КРР; натомість тільки 25% із метастатичним ураженням печінки (мКРР) є резектабельними. Передопераційне лікування проводиться з метою зменшення розмірів макроскопичних нерезектабельних метастазів до «потенційно резектабельних». **E. Saad і A. Rayan (Єгипет)** провели літературний пошук у базах даних Scopus та Ovid для виявлення досліджень періопераційного системного лікування печінково-резектабельних і нерезектабельних мКРР. Аналіз був стратифікований відповідно до дизайну дослідження. Проводився розрахунок загального відсотка пацієнтів з об'єктивною відповіддю на лікування (RR), рівня резекції (R0) та кореляції між RR і R0. Здійснено два окремі аналізи 8 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) і 20 когортних досліджень. У РКД не виявлено впливу різних протоколів лікування на R0 ($p=0,734$), без додаткової переваги таргетної терапії на R0 ($p=0,634$). Кореляція між RR і R0 виявилася недостовірною, досягнення високого показника ефективності лікування не стало предиктором для резекції R0 ($p=0,305$). Щодо 20 інших когортних досліджень, то в 9 випробуваннях застосовували лише хіміотерапію, тоді як в 11 дослідженнях хіміотерапію застосовували в комбінації або з бевацизумабом, або з цетуксимабом у хворих із геном K-RAS «дикого» типу. Спостерігався достовірно вищий середній коефіцієнт відповіді на цетуксимаб у поєднанні з хіміотерапією (68,8%), ніж хіміотерапія бевацизумабом або лише хіміотерапія ($p=0,048$). Пряма кореляція між показниками RR і R0 ($R=0,496$) виявилася несуттєвою ($p=0,06$). FOLFOX4 також використовувався в 3 когортних дослідженнях і досяг вищих показників RR і R0 порівняно з іншими схемами лікування. В одному з РКД та одному когортному дослідженні моноклональні антитіла анти-EGFR у поєднанні з хіміотерапією спричинили шкідливі наслідки при передопераційному застосуванні в резектабельних формах мКРР. Для нерезектабельних мКРР у 6 дослідженнях застосовували лише хіміотерапію; режим на основі іринотекану досягав найвищого показника R0 (33%). Бевацизумаб застосовували у 2 випробуваннях із частотою збільшення обсягу операцій на 42% у поєднанні з CAPOX. Цетуксимаб застосовували в 7 дослідженнях із показниками RR (79,7%) і R0 (80%) в одному з досліджень. Отже, чітких переваг застосування передопераційної хіміотерапії при резектабельному мКРР не виявлено. При нерезектабельному мКРР використання таргетної терапії дає змогу досягти вищої ефективності лікування та корелює з вищим рівнем резекції пухлини. Необхідні подальші РКД для оцінки впливу комбінованого підходу на частоту збільшення обсягу операцій і виживаності пацієнтів.

Підготувала **Марія Ільницька**

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

Пантопразол у клінічній практиці



І.І. Князькова

Застосування інгібіторів протонної помпи (ІПП) – найефективніший спосіб зменшити секрецію соляної кислоти в шлунку. Ці препарати високоефективні, добре переносяться, а також економічно доступні. Короткочасне та тривале лікування ІПП є одним із найчастіше застосовуваних клінічних підходів, загалом ці препарати приймають 10-20% населення. Пантопразол, представник ІПП другого покоління, є одним із найбільш використовуваних препаратів цієї групи з 1997 року.

Механізм антисекреторного ефекту

Протонна помпа (H^+/K^+ -АТФаза) є невід'ємною частиною мембрани парієтальних клітин шлунка. Протонна помпа складається з двох субодиниць, α та β (гетеродимер), і її функція полягає в обміні протона на катіон калію, при цьому протони надходять у просвіт, а калій – у клітину. Водночас секреція соляної кислоти залежить від хлоридно-калієвого обмінника – насоса, що транспортує катіони калію разом з аніонами хлориду в просвіт шлунка. Хлоридні аніони взаємодіють із катіонами водню (протонами), утворюючи соляну кислоту. Катіони калію транспортуються знову до парієтальної клітини за допомогою H^+/K^+ -АТФази (рис.).

Пантопразол, як й інші ІПП, є проліками. У цьому неактивному й електрично нейтральному стані він легко проникає крізь біологічні мембрани. Ця вихідна сполука має характер слабкої основи з константою дисоціації (рК) близько 3,8. У результаті пантопразол накопичується в дуже кислому середовищі секреторних каналців парієтальної клітини.

За фізіологічних умов, коли рН у секреторному каналці становить близько 1,0, локальна концентрація пантопразолу в місці дії є приблизно в 1000 разів вищою, ніж у плазмі. Кисле середовище має важливе значення не тільки для досягнення високої концентрації, а й для активації молекули лікарського засобу, зокрема утворення сульфенаміду з активною сульфгідрильною групою, що ковалентно зв'язується з білком екстрацітоплазматичної частини α -субодиниці протонної помпи. ІПП здатні пригнічувати базальну та стимульовану секрецію соляної кислоти.

Фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості

Оскільки інгібітори H^+/K^+ -АТФази активуються в кислому середовищі, їх треба приймати за 30 хв до їди, щоби до часу максимальної активації всіх pomp у парієтальних клітинах (після їди) лікарський засіб уже був присутнім у крові. Популярність субстанції пантопразолу пояснюється наявністю в нього високої та постійної біодоступності незалежно від їди – 77%.

Серед найчастіше застосовуваних ІПП пантопразол найменшою мірою пригнічує печінковий фермент CYP2C19. Останній бере участь у метаболізмі значної кількості лікарських препаратів, тому велике практичне значення надають впливу ІПП саме на цю субодиницю P450. Також пантопразол має найнижчу афінність до системи цитохрому P450 загалом, оскільки відразу після I фази детоксикації за участю CYP2C19 і CYP3A4 він вступає в II фазу – утворення сульфату, що відбувається в цитоплазмі й різко знижує реактогенність [1]. Цю реакцію кон'югації, котра є відносно ненасичуваним шляхом метаболізму лікарських засобів, часто розцінюють як причину низької здатності пантопразолу вступати в лікарські взаємодії порівняно з іншими ІПП. Це дає змогу призначати пантопразол пацієнтам із коморбідними станами, такими як ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, хворим, яким показаний прийом антикоагулянтів. Пантопразол комбінується з нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП), карбамазепіном,

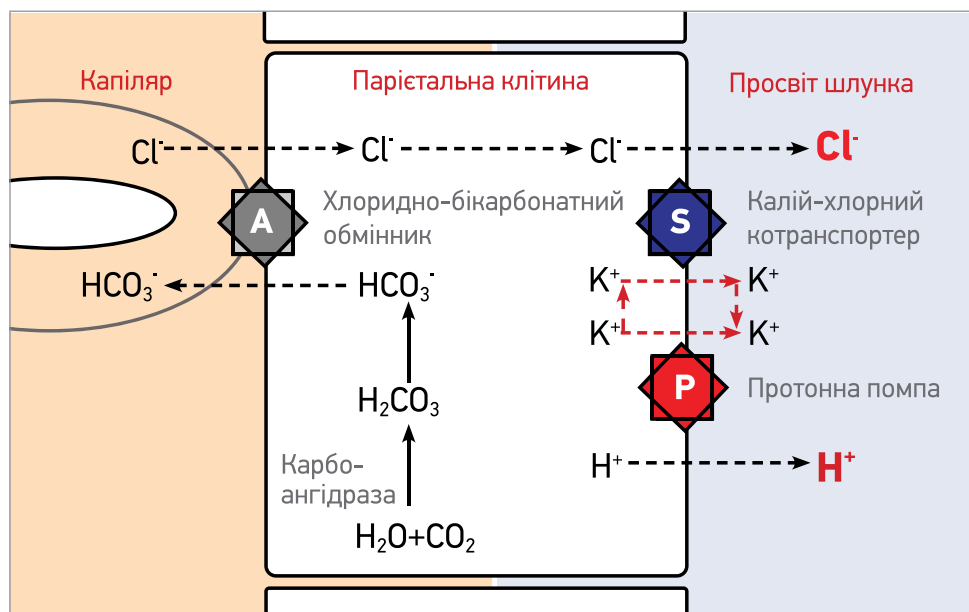


Рис. Механізм секреції хлористоводневої кислоти парієтальними клітинами слизової оболонки шлунка

кларитроміцином, не впливає на ефективність гормональних контрацептивів; тобто перевагою пантопразолу є низький рівень лікарської взаємодії.

Діапазон рН, за якого відбувається активація ІПП, зумовлений особливостями їхньої молекули. Швидкість активації пантопразолу при підвищенні рН до 3 падає вдвічі та практично припиняється при рівні рН 4,0, тоді як активація інших ІПП триває за вищого рН. Ця особливість дає змогу розглядати пантопразол як препарат, селективний для парієтальних клітин шлунка, в яких рН досягає найнижчих значень. Фармакодинаміка пантопразолу не передбачає блокади H^+/K^+ - та H^+/Na^+ -АТФаз клітин інших типів – білірного епітелію, гематоенцефалічного бар'єра, кишкового епітелію, ниркових каналців, епітелію рогівки, м'язів, імунокомпетентних клітин, остеокластів тощо. Вибірковість дії означає меншу ймовірність розвитку небажаних явищ, особливо за тривалого застосування. Отже, важливою характеристикою пантопразолу є висока селективність до парієтальних клітин шлунка.

Істотною відмінністю пантопразолу від інших ІПП є триваліше зв'язування з протонною помпою за рахунок утворення міцного ковалентного зв'язку з додатковим залишком цистеїну в положенні 822, який локалізований значно глибше в клітинній мембрані порівняно з таким у положенні 813, з яким з'єднуються інші ІПП. Завдяки такій дії реалізується тривалий кислотознижувальний ефект: пантопразол блокує шлункову секрецію впродовж 46 год [2, 3].

Клінічне застосування пантопразолу

Оригінальний пантопразол (Контролок) був упроваджений у клінічну практику понад 20 років тому. У деяких країнах нещодавно завершилися контрольовані клінічні випробування IV фази, орієнтовані на оцінку ефективності та безпеки короткочасного прийому пантопразолу в пацієнтів із гастроєзофагеальною рефлексною хворобою (ГЕРХ). Обидва варіанти рефлексної хвороби стравоходу, тобто ендоскопічно негативна (неерозивна) ГЕРХ та ерозивний езофагіт, є провідними показаннями для тривалої терапії ІПП. Моніторинг пацієнтів, які отримували пантопразол

із приводу ГЕРХ, чітко підтвердив, що продовження терапії з 4 до 8 тиж є корисним, оскільки значно збільшується частка хворих із відповіддю на лікування за одночасного суттєвого покращення якості життя [4, 5].

Дані багатоцентрових клінічних досліджень щодо застосування ІПП у лікуванні симптоматичних, у тому числі спричинених прийомом ульцерогенних препаратів, виразок слизової оболонки шлунка дали змогу встановити більшу ефективність ІПП порівняно з H_2 -блокаторами та синтетичними простагландінами (мізопрофол). Прийом ІПП у звичайних дозах упродовж 8 тиж дає можливість досягати загоєння ерозивно-виразкового ураження шлунка у 83-97% хворих, які приймали ІПП, а ерозивно-виразкового ураження дванадцятипалої кишки – у 93% пацієнтів [6]. Профілактично ІПП призначають на тлі терапії основного захворювання пацієнтам, які мають підвищений ризик розвитку ерозивно-виразкового ураження шлунково-кишкового тракту (літні пацієнти, хворі з виразковою хворобою в анамнезі, при зловживанні алкоголем та ін.).

Особливо слід підкреслити таку важливу властивість пантопразолу, як відсутність необхідності корекції дози в пацієнтів літнього віку, а також у разі ниркової та печінкової недостатності. Саме ця обставина дає змогу вважати пантопразол препаратом вибору при стресових виразках [7].

Безпека та переносимість

Побічні ефекти пантопразолу є рідкісними, препарат добре переноситься. На відміну від омепразолу, пантопразол не впливає на активність ферменту CYP2C19 і не має теоретичного потенціалу впливати на ефективність інших одночасно введених препаратів (зокрема, клопидогрелю). Проте слід пам'ятати, що підвищення рН у проксимальній частині тонкої кишки може вплинути на біодоступність окремих препаратів, полегшуючи або обмежуючи їх усмоктування. При застосуванні будь-яких ІПП повідомлялося про зниження абсорбції, приміром, кетоконазолу, леводопи, L-тироксину та збільшення абсорбції дигоксину чи ніфедипіну. Інші несприятливі ефекти за тривалого введення однакові для всієї групи ІПП і включають ризик розвитку структурних змін слизової оболонки

шлунка, атрофічного пангастриту, синдрому надмірного бактеріального росту. Такі обговорювані побічні ефекти ІПП, як остеопороз, гіпомagneмія, гіповітаміноз B₁₂, міопатія, демєнція тощо, не мають значної підтримки науковими доказами [5, 8].

Дозування

Звичайна терапевтична доза становить 40 мг 1 р/добу переважно вранці за 20-30 хв до їди при виразці шлунка чи дванадцятипалої кишки, синдромі Золлінгера-Еллісона й інших гіперсекреторних патологічних станах. У схемах ерадикації *Helicobacter pylori* рекомендується доза 40 мг 2 р/добу. Доведено, що зниження кислотопродукції шлунка (підйом внутрішньошлункового рівня рН) підвищує ефективність ерадикаційної терапії, особливо при використанні амоксициліну та кларитроміцину [9].

Для підтримувального лікування ГЕРХ рекомендована доза становить 20 мг 1 р/день.

Пантопразол, як й інші ІПП, не можна жувати чи розкусувати; його слід ковтати цілим і запивати достатньою кількістю рідини.

У разі неможливості перорального застосування пантопразол (порошок для розчину для ін'єкцій 40 мг у флаконі) можна вводити внутрішньовенно.

При рефлюкс-езофагіті для довготривалого лікування підтримувальна доза пантопразолу становить 20 мг/добу, при загостренні захворювання можливе збільшення дози до 40 мг/добу.

Із метою профілактики виразок шлунка та дванадцятипалої кишки, спричинених тривалим прийомом неселективних ІПП, у пацієнтів групи ризику рекомендована доза пантопразолу становить 20 мг/добу.

Література

1. Lukáš M., Bultas J. Léčiva určená k léčbě chorob trávicího ústrojí. In: Bultas J., Švihovec J. (eds). Farmakologie. [In press]. Praha: Grada Publishing. 2018: 523-557.
2. Sachs G., Marcus E., Wen Y., Munson K. Editorial: control of acid secretion. Aliment. Pharmacol. Ther. 2018.
3. Shin J., Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors. Current Gastroenterology Reports 10.6 (2008): 528-534.
4. Korthouwer R., Lebar N., Barbič-Žagar B. Clinical studies with Krka's proton pump inhibitors in the treatment of gastroesophageal reflux disease reviewed. Krka Med. Farm. 2014; 26 (38): 92-102.
5. Dabrowski A., Štabuc B., Lazebnik L. Meta-analysis of the efficacy and safety of pantoprazole in the treatment and symptom relief of patients with gastroesophageal reflux disease – PAN-STAR. Gastroenterology Rev. 2018; 13 (1): 6-15.
6. Scally B., Emberson J., Spata E. et al. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2018 Apr; 3 (4): 231-241.
7. Bliesath H., Huber R., Hartmann M. et al. Dose linearity of the pharmacokinetics of the new H^+/K^+ -ATPase inhibitor pantoprazole after single intravenous administration. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 1994 Jan; 32 (1): 44-50.
8. Malfertheiner P., Kandulski A., Venerito M. Proton-pump inhibitors: understanding the complications and risks. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2017; 14 (12): 697-710. doi: 10.1038/nrgastro.2017.117.
9. Malfertheiner P., Mégraud F., O'Morain C. et al. European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut. 2017; 66 (1): 6-30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288.

КОНТРОЛОК®



antoprazole

Надійний контроль кислотності*

Торгова назва: Контролок®. **Діюча речовина:** pantoprazole. **Лікарська форма.** Таблетки гастрорезистентні, що містять 22,57 або 45,1 мг пантопразолу сесквігідрату натрію (що еквівалентно 20,0 або 40,0 мг пантопразолу); порошок для розчину для ін'єкцій, 1 флакон містить 42,3 мг пантопразолу натрію (що еквівалентно 40,0 мг пантопразолу). **Фармакотерапевтична група.** Засоби для лікування кислотозалежних захворювань. Інгібітори протонної помпи. Пантопразол. Код АТХ A02B C02. **Показання.** Таблетки 40 мг: Дорослі та діти віком від 12 років: рефлюкс-езофагіт. Дорослі: ерадикація *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) у пацієнтів з *H. pylori*-асоційованими виразками шлунка і дванадцятипалої кишки в комбінації з відповідними антибіотиками, виразка дванадцятипалої кишки, виразка шлунка; синдром Золлінгера-Еллісона та інші гіперсекреторні патологічні стани. Таблетки 20 мг: Дорослі та діти віком від 12 років: симптоматичне лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, тривале лікування і профілактика рецидивів рефлюкс-езофагіту. Дорослі: профілактика утворення виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, спричиненої прийомом неселективних нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) у пацієнтів групи ризику, які повинні застосовувати НПЗЗ протягом тривалого часу. Порошок для розчину для ін'єкцій: Дорослі: Рефлюкс-езофагіт, виразка дванадцятипалої кишки, виразка шлунка; синдром Золлінгера-Еллісона та інші гіперсекреторні патологічні стани. Діти: порошок для розчину для ін'єкцій не рекомендується застосовувати дітям (віком до 18 років), оскільки дані щодо безпеки і ефективності препарату для цієї вікової категорії обмежені. Таблетки 40 та 20 мг: не рекомендується застосовувати у дітей віком до 12 років, оскільки дані щодо безпеки і ефективності препарату для цієї вікової категорії обмежені. Контролок® 40 мг показаний дітям віком від 12 років для лікування рефлюкс-езофагіту. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини, похідних бензimidазолу або будь-якого компонента препарату. **Фармакологічні властивості.** Пантопразол інгібує секрецію соляної кислоти у шлунку шляхом специфічної блокади протонних pomp парієтальних клітин. **Побічні реакції:** Найбільш часті – діарея, головний біль (виникали приблизно у 1% пацієнтів), поліпи з фундальних залоз (доброякісні), тромбобліт у місці введення (порошок для розчину для ін'єкцій). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник:** Таблетки – Такеда ГмбХ, місце виробництва Оранієнбург, Німеччина/Takeda GmbH Betriebsstätte Oranienburg, Germany. Порошок для розчину для ін'єкцій – Такеда ГмбХ, Німеччина/Takeda GmbH, Germany. **Р. п. МОЗ України:** №UA/9054/01/01, №UA/0106/01/02, №UA/0106/02/01.

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників для публікації в спеціалізованих виданнях, що призначені для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище, або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел. (044) 390-09-09.

* Кислотність шлункового соку.



ТОВ «Такеда Україна»:
03110, м. Київ, вул. Солом'янська, будинок 11,
тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua

СКОРО
В АПТЕЦІ

ІННОВАЦІЙНА ТЕХНОЛОГІЯ¹

Антиангінальна ефективність 24 години²

ОДИН РАЗ НА ДЕНЬ³



ПРЕДУКТАЛ® ОД 80 МГ

Триметазидину дигідрохлорид

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ПРЕДУКТАЛ® ОД 40 МГ (PREDUCTAL® OD 40 mg), ПРЕДУКТАЛ® ОД 80 МГ (PREDUCTAL® OD 80 mg)

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

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



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

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

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