



#ПідтримуюЛікарів

Здоров'я нації — добробут держави

ISSN 2412-4451

Здоров'я України[®]

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

№ 19 (488) жовтень 2020 р.
Передплатний індекс 35272

Health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



Доктор медичних наук, професор
Ірина Князькова

**Виразкова хвороба шлунка
та дванадцятипалої кишки:
аспекти діагностики**



Читайте в рубриці **Гастроентерологія**
на сторінці **62**



Доктор медичних наук, професор
Леонід Воронков

**Пілотне дослідження
анксіолітичного препарату
в пацієнтів
із гостро декомпенсованою
серцевою недостатністю**

Читайте на сторінці **12**



Доктор медичних наук, професор
Володимир Паньків

**Аутоімунний тиреоїдит
у практиці
сімейного лікаря**



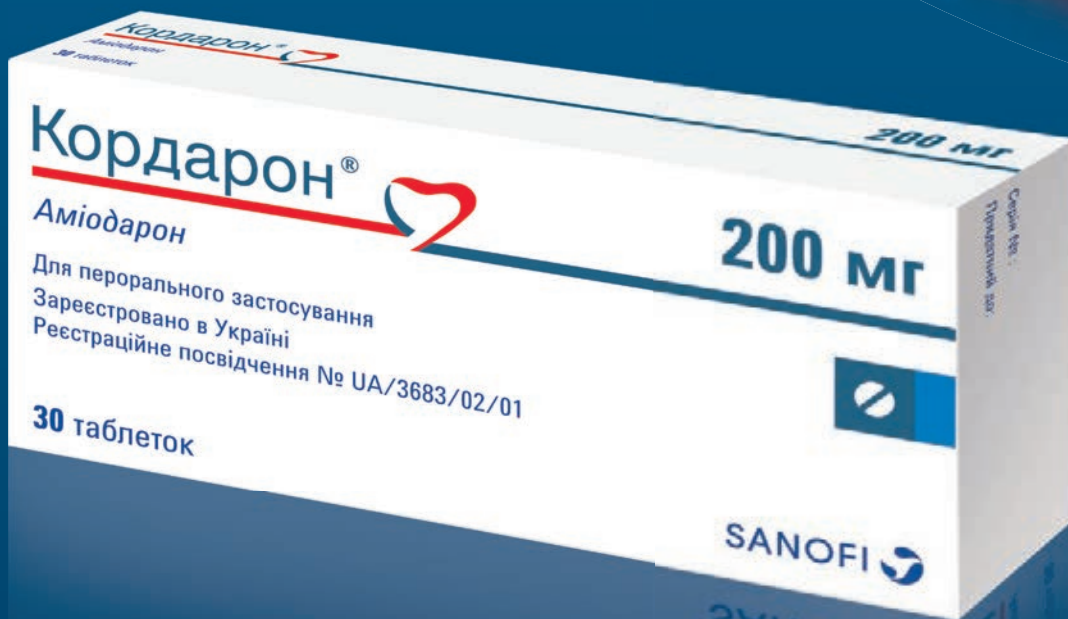
Читайте в рубриці **Ендокринологія**
на сторінці **53**



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 шлункової тахікардії (документально підтвердженої), яка призводить до непрацездатності;
 - суправентрикулярної тахікардії (документально підтвердженої), що потребує лікування, та у тих випадках, коли інші препарати не мають терапевтичного ефекту або протипоказані;
 - фібриляції шлуночків.
- Лікування суправентрикулярної тахікардії: уповільнення або зменшення фібриляції або тріпотіння пересердя.
- Ішемічна хвороба серця та/або порушення функції лівого шлуночка.

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

Склад. Діюча речовина: аміодарон; 1 таблетка містить аміодарону гідрохлориду 200 мг. Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Антиаритмічні препарати III класу. Код АТХ C01B D01.

Спосіб застосування та дози.

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

Підтримуюче лікування. Слід застосовувати мінімально ефективну дозу. Залежно від реакції хворого на застосування препарату підтримуюча доза для дорослих може становити від таблеток 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, синоатриальна блокада серця при відсутності кардіостимулятора; синдром слабкості синусового вузла при відсутності кардіостимулятора (ризик зупинки синусового вузла); порушення атріовентрикулярної провідності високого ступеня при відсутності 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 м'яш'яку, бепридил, цизаприд, циталопрам, есциталопрам, дифеманіл, доласетрон в/в, домперидон, дронедазон, еритромицин в/в, левофлоксацин, мекітазин, мізоластин, моксифлоксацин, пруклоприд, спіраміцин в/в, тореміфен, вінкамін в/в, телпревир, 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 помірно 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, диспепсія), 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.

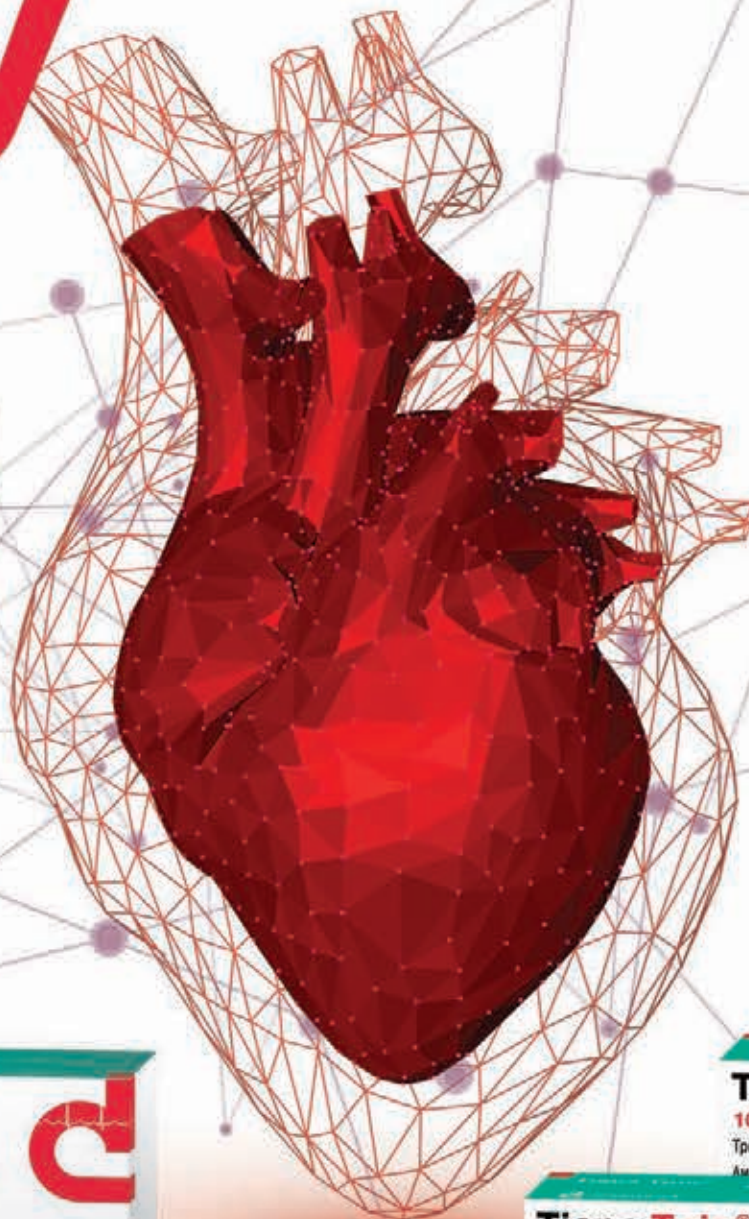
Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я. Перед використанням препарату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

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

SANOFI

ОБЕРІТЬ ТІАРУ

ДАРНИЦЯ



Тіара Дуо

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

Тіара Дуо у дозуванні⁵:

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



Тіара Тріо®

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

Тіара Тріо® у дозуванні⁵:

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

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

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

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

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

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

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

* АГ – артеріальна гіпертензія

Модифікація кардіоваскулярних факторів ризику у світлі новітніх тенденцій

За матеріалами XXI Національного конгресу кардіологів України, 22-25 вересня

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) залишаються значним тягарем охорони здоров'я як у світі, так і в Україні. Модифікація кардіоваскулярних факторів ризику (ФР) є оптимальним шляхом запобігання розвитку серцево-судинної патології та смертності. Найпоширенішими кардіоваскулярними ускладненнями є артеріальна гіпертензія (АГ) та дисліпідемії. Незважаючи на досягнення сучасної фармакології, проблеми щодо зменшення ФР ССЗ залишаються, особливо в групах пацієнтів із тяжкою супутньою патологією, резистентною АГ (РАГ) тощо. Водночас після оприлюднення нових європейських рекомендацій із менеджменту хворих на дисліпідемії досягнення цільових рівнів холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЦ) стало неабияким викликом для лікарів-практиків.



Завідувачка кафедри пропедевтики внутрішньої медицини ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», доктор медичних наук, професор Тетяна Володимирівна Колесник присвятила доповідь тактиці ведення АГ

у жінок із раком молочної залози (РМЗ).

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (2018), найпоширенішою онкологічною патологією у світі є РМЗ. Україна, на жаль, не є винятком: якщо за частотою захворюваності на 100 тис. населення вітчизняна статистика є дещо нижчою за світову, то за рівнем смертності ми несемо пальму першості. Відзначається невтішна тенденція: за останні 50 років рівень захворюваності на цю недугу в нашій країні зріс у 4 рази. Звісно, РМЗ насамперед уражає жінок, і серед цієї популяції онкологічних хворих його частка у структурі захворюваності на рак становить 29,7%. Для порівняння: частка раку шийки матки – 2,3%. Відповідно до статистичних даних Національного канцер-реєстру Національного інституту раку щороку реєструється 14,5 тис. нових випадків РМЗ, серед яких 40% діагностується в жінок працездатного віку. Більш як 5 тис. пацієнток щорічно помирають від РМЗ.

АГ є найпоширенішим коморбідним станом у онкохворих (38%) і напряму впливає на прогноз (Jain M., Townsend R., 2007).

Одним із напрямів для визначення прогнозу виживаності онкохворих в аспекті серцево-судинної патології вважається оцінка 10-річного ризику летальних кардіоваскулярних подій за шкалою SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation). Закономірно: що менше ФР, то кращий прогноз у хворого (Cago Codon J. et al., 2020) (рис. 1). Задача лікаря вже на першому етапі діагностики – визначити та врахувати всі ФР, оскільки це напряму корелює з обсягом терапевтичного втручання.

Основними кардіоваскулярними ФР, які впливають на прогноз онкологічних пацієнтів з АГ, є: неконтрольоване підвищення артеріального тиску (АТ); гіпертрофія лівого шлуночка (ЛШ); наявність ССЗ; хронічна хвороба нирок (ХХН) $\geq$ III стадії; цукровий діабет; встановлення $\geq$ 3 серцево-судинних ФР; обструктивне апное сну; ожиріння; вік $\geq$ 60-65 років; недостатньо контрольована ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, аритмія; подовження інтервалу QT; деякі види протипухлинної терапії (ППТ), зокрема інгібітори фактора росту ендотелію судин (iVEGF),

mTOR-інгібітори (інгібітори мішені рапаміцину ссавців), понатиніб, цисплатин та ін.

Професор звернула увагу слухачів на взаємозв'язок кількості ФР і функції ЛШ у пацієнток після хіміотерапії. Так, $\geq$ 4 ФР можуть істотно вплинути на погіршення функції ЛШ, тоді як за наявності $\leq$ 2 ФР така залежність майже відсутня (Yamashita K. et al., 2020).

Співвідношення успіху/ризик лікування значною мірою залежить від ефективного контролю ФР, їх модифікації, термінів ініціації терапії й обсягу фармацевтичного втручання.

Варто зважати на те, що АГ має тісний патогенетичний зв'язок із захворюваннями нирок. Тому до алгоритму рутинного обстеження необхідно включити визначення швидкості клубочкової фільтрації, рівня альбумінурії/мікроальбумінурії.

У 2016 р. вийшли європейські рекомендації з профілактики ССЗ у клінічній практиці, в яких окремий розділ було присвячено запобігання серцево-судинним ускладненням у хворих з АГ та онкологічною патологією. Як основна мета декларується зниження короткотермінових ризиків розвитку захворювань, пов'язаних з АГ, при збереженні ефективної антиангіогенної терапії для оптимального лікування раку.

Для досягнення цієї мети пропонуються такі кроки: виявити АГ і підтримувати систолічний АТ (САТ) $<$ 140 мм рт. ст. або нижче за вираженої протеїнурії; проводити оцінку серцево-судинних ФР до та під час проведення ППТ; за підозри на АГ «білого халата» ретельно контролювати АТ амбулаторно (в тому числі проводити добове моніторування АТ) та рекомендувати модифікацію способу життя; втілювати корекцію АГ до початку ППТ (Massimo F. et al., 2016).

Що стосується палітри антигіпертензивних засобів, то в разі коморбідності з РМЗ слід керуватися актуальними рекомендаціями та робити вибір на користь інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, блокаторів рецепторів до ангіотензину II, β -блокаторів, дигідропіридинних блокаторів кальцевих каналів та ін. (ESH/ESC, 2018). Доповідачка зауважила, що призначення недигідропіридинних блокаторів кальцевих каналів краще уникати через можливість небажаної взаємодії з ППТ.

Окрім того, за неконтрольованої АГ (АТ $\geq$ 180/110 мм рт. ст.) у хворих на РМЗ доцільно посилити антигіпертензивну терапію та знизити дозування чи взагалі тимчасово припинити застосування iVEGF. Щойно буде досягнуто цільових рівнів АТ (САТ $<$ 130 мм рт. ст.), ППТ необхідно відновити. У вказаній когорті пацієнтів украй важливими є ретельний моніторинг АТ і виконання призначень (Touyz R., Herrmann J., 2018).

Щоби пересвідчитися в ефективності та задовільній переносимості гіпотензивних засобів, актуальним є динамічне спостереження, включно з домашнім монітуванням АТ.

На завершення доповіді Т.В. Колесник представила клінічний випадок із власної практики: пацієнтка Н. 59 років зі вперше діагностованою карциномою лівої молочної залози. 3-поміж ФР наявний лише обтяжений сімейний анамнез щодо ССЗ. Хворіє на АГ 6 років. Нерегулярно приймала фіксовану подвійну комбінацію антигіпертензивних препаратів.

Об'єктивно: висока варіабельність підвищення АТ (від 1 до 3 ступеня) з найвищими показниками в денний час (max. САТ – до 200 мм рт. ст.). Гіпертрофії ЛШ та ураження магістральних артерій головного мозку не виявлено.

Хворій було проведено аналіз пружно-еластичних властивостей артеріальної стінки до початку ППТ. Рівень АТ під час вимірювання в положенні лежачи становив 168/90 мм рт. ст., а центральний аортальний тиск був вищий майже на 10 мм рт. ст. Швидкість поширення пульсової хвилі (ШППХ) дорівнювала 12,1 м/с, що свідчить про підвищення жорсткості й ураження судинної стінки як органа-мішені.

Зважаючи на анамнез хвороби й об'єктивні дані, було призначено потрійну фіксовану комбінацію (ПФК) амлодипіну, гідрохлоротидазиду (ГХТЗ) і валсартану (**Тіара Тріо**). Через 4 міс після ППТ (хірургічне лікування та променева терапія) на тлі прийому **Тіара Тріо** контроль АТ незіставний із вихідними показниками: денні показники АТ повністю нормалізувалися, зареєстровано лише поодинокі незначні підвищення тиску у вечірній і нічний час, що може бути пов'язано з променевою терапією. Нормалізувався центральний тиск, знизилася ШППХ до 10,3 м/с, що є верхньою межею норми в пацієнтів цієї вікової групи. Пацієнтка продовжує антигіпертензивне лікування та ППТ, що забезпечує контроль усіх наявних ФР.



Наукова співробітниця відділу гіпертонічної хвороби ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), кандидат медичних наук Олена Олександрівна Матова представила доповідь

на тему «Лікування пацієнтів із РАГ: на межі балансу між ефективністю та безпекою».

Тонкощі та нюанси ведення хворих на РАГ було розібрано на прикладі власного клінічного дослідження, проведеного на базі Інституту кардіології ім. М.Д. Стражеска. У випробуванні вивчався вплив терапії ПФК антигіпертензивних препаратів, а саме амлодипіну, ГХТЗ і валсартану (**Тіара Тріо**), на контроль тиску у хворих із підозрою на РАГ (n=324). Термін спостереження – 3 роки.

Лікування препаратом **Тіара Тріо** в максимально переносимих дозах дало змогу швидко нормалізувати тиск у 52% учасників, а отже, констатувати в них псевдорезистентну АГ. У решти хворих істинна РАГ підтверджена в 40% випадків, а у 8% пацієнтів діагностовано вторинну АГ.

Основними причинами псевдорезистентної АГ є: низька прихильність пацієнтів до призначеного лікування; ефект «білого халата»; неправильне вимірювання АТ; неоптимальне лікування (Carey R. et al., 2018).

Загальновідомо, що підвищений рівень АТ асоціюється з високим ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень. У пацієнтів із РАГ, які взяли участь у дослідженні, впритеро частіше спостерігалися ішемічна хвороба серця та цукровий діабет, удвічі частіше траплялися цереброваскулярні ускладнення, й у третини було діагностовано ХХН.

Було доведено, що за контролю АТ у хворих на істинну РАГ виживаність збільшується вдвічі порівняно з пацієнтами, в яких не вдалося досягти цільових рівнів АТ (рис. 2) (Fatemi O. et al., 2016).

Тим часом у хворих з істинною РАГ на тлі застосування **Тіара Тріо** в максимально переносимих дозах відзначалося істотне зниження офісного, денного, нічного АТ (рис. 3).

О.О. Матова наголосила, що при оцінці ефективності антигіпертензивної терапії недостатньо офісного вимірювання АТ, оскільки чверть осіб із РАГ мають масковану форму хвороби, котра передбачає нормальний рівень офісного АТ, але підвищені показники за даними добового чи домашнього моніторування.

Ще одна важлива ремарка: в 15% хворих, які починають використовувати блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), протягом перших тижнів можуть розвиватися транзиторне підвищення рівня креатиніну та зниження швидкості клубочкової фільтрації. Згодом цей показник повертається до норми. Слід пам'ятати, що в разі утримання високих рівнів креатиніну (більш як на 20%) на тлі прийому максимальних доз ПФК необхідно виключити реноваскулярну АГ. Але й хворі без ХХН із різким погіршенням ниркових показників на тлі прийому блокаторів РААС потребують ретельного спостереження, зокрема за функцією нирок, оскільки це пацієнти з дуже високим кардіоренальним ризиком (Edouard L. et al., 2019).

На жаль, контролю АТ у пацієнтів із РАГ досягти непросто. Якщо на тлі застосування ПФК не вдається досягти цільових рівнів АТ, доцільно додати четвертий препарат. У європейських настановах із ведення хворих на АГ (ESH/ESC, 2018) рекомендованим є спіронолактон. У дослідженні хворим до базової потрійної

Продовження на стор. 4.

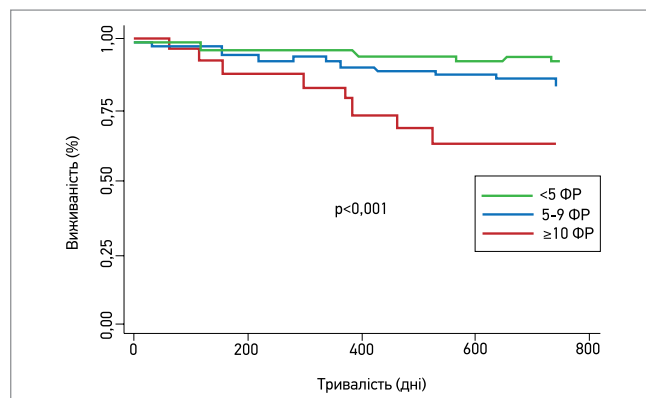


Рис. 1. Виживаність онкохворих відповідно до оцінки серцево-судинного ризику за шкалою SCORE

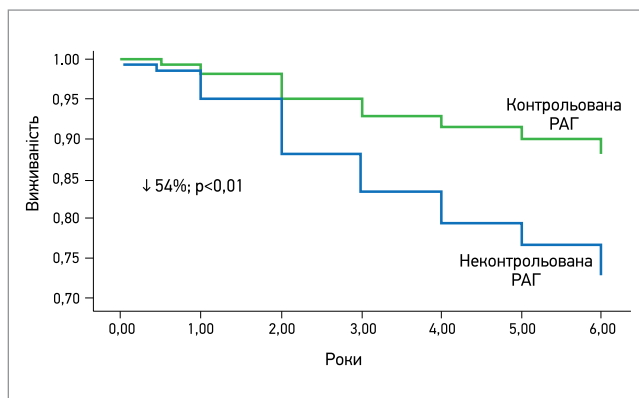


Рис. 2. Покращення виживаності пацієнтів із контрольованою РАГ порівняно з показниками в разі неконтрольованої РАГ

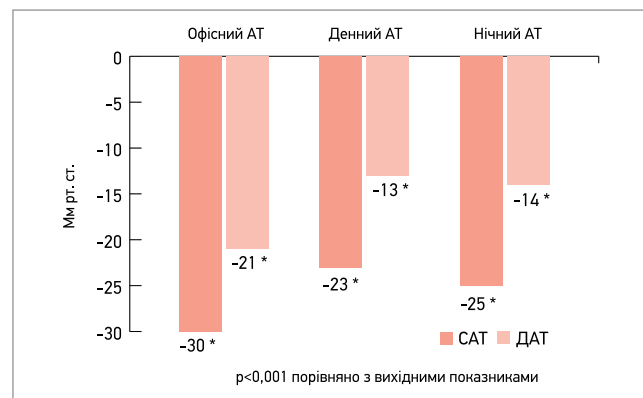


Рис. 3. Вплив ПФК амлодипіну, ГХТЗ, валсартану (**Тіара Тріо**) на рівень АТ у пацієнтів із РАГ

Модифікація кардіоваскулярних факторів
ризик у світлі новітніх тенденцій

За матеріалами XXI Національного конгресу кардіологів України, 22-25 вересня

Продовження. Початок на стор. 3.

терапії почергово додавали спіронолактон, еплеренон, торасемід, небіволон і моксонідин. Найефективнішими були антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) спіронолактон і еплеренон, далі – торасемід. Найменш ефективними виявилися моксонідин і небіволон.

Проте слід пам'ятати, що на тлі прийому АМР може спостерігатися гіперкаліємія, котра асоціюється з удвічі вищим рівнем загальної смертності у хворих на АГ. Так, у метааналізі С. Wang і співавт. (2016) було показано, що у хворих на РАГ при застосуванні спіронолактону в дозі 25-50 мг спостерігалася підвищення рівня калію в середньому на 0,2 ммоль/л. Окрім того, АМР можуть зумовлювати антиандрогенні ефекти. Тому до тяжких хворих на РАГ слід застосовувати індивідуалізований підхід.

Результати 3-річного спостереження показали, що на тлі прийому ПФК **Тіара Тріо**® та четвертого препарату (одного з перелічених) цільових рівнів АТ було досягнуто в 35% хворих з істинною РАГ. Незважаючи на те що не всі учасники дослідження досягали цільових показників АТ, у середньому рівень офісного АТ становив 139/80 мм рт. ст., а добового – 135/78 мм рт. ст. (на початку випробування – 173/96 і 167/94 мм рт. ст. відповідно). Крім цього, відбувся регрес ураження органів-мішеней. У 25% учасників нормалізувався індекс маси міокарда, у 69% – достовірно знизився.

Отже, можна зробити такі висновки:

- призначення ПФК **Тіара Тріо**® в максимальній дозі за рахунок спрощення схеми лікування виключає феномен псевдорезистентності й дає змогу ідентифікувати осіб з істинною РАГ, які мають вищий ризик серцево-судинних ускладнень і потребують інтенсифікації терапії;
- ПФК є базовим стандартом терапії в корторті хворих на РАГ;
- найефективнішим четвертим препаратом для досягнення цільового рівня АТ у пацієнтів із РАГ є АМР спіронолактон або еплеренон. За їх непереносимості препаратом вибору може бути торасемід, ефективність якого вища, ніж моксонідину та небіволону;
- прийом АМР, особливо спіронолактону, має супроводжуватися моніторингом рівня калію та побічних явищ;
- зважаючи на складність досягнення цільового рівня АТ у пацієнтів із РАГ, вони потребують персоналізованих схем лікування та моніторингу офісного й амбулаторного АТ;
- персоналізована антигіпертензивна терапія, включно з ПФК **Тіара Тріо**®, сприяє регресу ураження органів-мішеней.



Завідувачка відділу дисліпідемії ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України», доктор медичних наук, професор **Олена Іванівна Мітченко** зупинилася на ще одному вагомому ФР ССЗ – гіперліпідемії.

У нових настановах ESC/EAS щодо менеджменту пацієнтів із дисліпідеміями (2019) задекларовано «шалені» цільові показники ХС ЛПНЩ. Цільовий рівень для пацієнтів із дуже високим серцево-судинним ризиком було знижено до <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл), високим – до <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл), помірним – до 2,6 ммоль/л (<100 мг/дл). Для пацієнтів із низьким серцево-судинним ризиком цільовий рівень ХС ЛПНЩ залишився без змін – <3,0 ммоль/л (<115 мг/дл). У пацієнтів з атеросклеротичними ССЗ, які перенесли дві серцево-судинні події протягом 2 років в тлі статинотерапії, рекомендовано розглянути цільовий рівень <1,0 ммоль/л (<40 мг/дл). Такі низькі цільові показники ХС ЛПНЩ є дуже амбітними, і практичні лікарі зіткнулися з труднощами в реалізації цих настанов.

Можливості підвищення ефективності гіполіпідемічної терапії оцінено в дослідженні

DA VINCI, в якому визначали, чи досягають пацієнти, котрі потребують первинної та вторинної профілактики ССЗ, цільових рівнів ХС ЛПНЩ, рекомендованих у попередніх настановах ESC/EAS (Ray K. et al., 2020). У випробуванні взяли участь 5888 пацієнтів із 18 країн Європи, в тому числі 484 – з України. Встановлено, що в середньому 54% хворих досягають цільових рівнів, рекомендованих ESC/EAS у 2016 р., та 33% – у 2019 р. В Україні лише 21% пацієнтів досягають цільових рівнів ХС ЛПНЩ, рекомендованих ESC/EAS у 2016 р. Аналіз впливу різних варіантів ліпідознижувальної терапії показав, що частка хворих, які досягають цільових рівнів ХС ЛПНЩ, зростає з інтенсифікацією лікування. Так, досягнення цільових рівнів, рекомендованих настановами ESC/EAS у 2016 та 2019 р., статинотерапія низької інтенсивності забезпечувала в 16 та 13% хворих, статинотерапія середньої інтенсивності – в 35 та 16%, статинотерапія високої інтенсивності – в 45 та 22% відповідно; комбінація статинів середньої чи високої інтенсивності з езетимібом – у 54 та 21% пацієнтів, комбінація статину з інгібітором PCSK9 – у 67 та 58%. Автори зазначають, що серед пацієнтів із дуже високим серцево-судинним ризиком лише 18% досягають цільового рівня ХС ЛПНЩ <1,4 ммоль/л, тому вкрай важливим є ширше застосування нестатинових ліпідознижувальних засобів. Для України на сьогодні це є нереалістичним з огляду на соціально-економічні аспекти. Тому в українських рекомендаціях для первинної та вторинної профілактики залишаються цільові рівні ХС ЛПНЩ, рекомендовані настановами ESC/EAS у 2016 р.: за дуже високого серцево-судинного ризику – <1,8 ммоль/л (70 мг/дл), високого – <2,6 ммоль/л (100 мг/дл), помірного чи низького – <3,0 ммоль/л (<115 мг/дл). Проте нові рекомендації ESC/EAS (2019) треба враховувати під час лікування та повідомляти про них пацієнта.

Головними компонентами лікування дисліпідемії були й залишаються статини. У сучасних реаліях оптимальним є вибір ефективних і доступних препаратів, таких як **Превентор** (розувастатин), який є біоеквівалентним оригінальному препарату Крестор (Кравчук Ж. і співавт., 2019).

Підсиленням статинотерапії може служити додавання езетимібу – інгібітора абсорбції холестерину в тонкому кишечнику. В Україні езетиміб доступний лише у вигляді комбінації з розувастатином.

За незадовільних результатів ліпідознижувальної терапії пропонується додавання інгібітора PCSK9. За рахунок безпосередньої участі в деградації рецепторів ЛПНЩ, рецепторів ліпопротеїнів дуже низької щільності та рецепторів до аполіпопротеїну Е2 PCSK9 є ключовою ланкою в регуляції обміну ліпідів крові.

У дослідженні FOURIER (Sabatine M. et al., 2017) інгібітор PCSK9 еволокумаб знижував рівень ХС ЛПНЩ у середньому на 59%, що відповідало 0,78 ммоль/л, порівняно з плацебо. Також було встановлено, що терапія еволокумабом протягом 3 років достовірно знижує ризик виникнення серцево-судинних подій і серцево-судинної смерті.

О.І. Мітченко розповіла, які нові ліпідознижувальні препарати нині виходять на світовий ринок. Зокрема, наприкінці минулого року Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) затвердило бемпедоїдну кислоту, що блокує утворення холестерину в печінці шляхом пригнічення активності АТФ-цитратліази. Найближчим часом буде зареєстровано інклісіран, механізм дії котрого передбачає блокаду генів, які регулюють PCSK9 у печінці. За результатами програми ORION, інклісіран знижує рівень ХС ЛПНЩ більш ніж на 50% у 72,8% пацієнтів (Stoeckenbroek R. et al., 2018). Ця молекула змінює парадигму лікування дисліпідемії: якщо статини пацієнт має приймати щодня, інгібітори PCSK9 – 1 раз на 2 тиж, то інклісіран – 1 раз на 6 міс. Причому вартість двох ін'єкцій інклісірану аналогічна ціні річного курсу статинів високої інтенсивності.

Підготувала **Наталія Нечипорук**

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

Редакційна колегія

К.М. Амосова, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України

О.Я. Бабак, д.м.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Харківського національного медичного університету

Г.М. Бутенко, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України та РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»

Б.М. Венцківський, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця

Ю.В. Вороненко, д.м.н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика

І.І. Горпинченко, д.м.н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології

Д.І. Заболотний, д.м.н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»

Д.Д. Іванов, д.м.н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика

В.М. Коваленко, д.м.н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»

В.В. Корпачев, д.м.н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології та фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Б.М. Маньковський, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика

Ю.М. Мостовой, д.м.н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

В.І. Паньків, д.м.н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України

О.М. Пархоменко, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»

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

В.В. Поворознюк, д.м.н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу

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

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

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

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

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

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

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

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

Свідоцтво КВ № 15650-4122ПР від 03.09.2009

Передплатний індекс: 35272

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Тетяна Черкасова**

Головний редактор
Випусковий редактор
Менеджер із реклами

В'ячеслав Килимчук
Галина Теркун
Зоя Маймескул

Літературне редагування / коректура:
Анастасія Божко
Ірина Колесник
Юлія Фітисова
Наталія Дехтярь-Дігузова

Контактні телефони

Редакція **+380 (44) 521-86-86**

Відділ маркетингу **+380 (44) 521-86-93**

Відділ передплати **+380 (44) 364-40-28**

Адреса для листування

04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.

E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Газету віддруковано в ТОВ «Глянец»,

м. Київ, вул. Олександра Довженка, 3.

Підписано до друку 30.10.2020.

Замовлення № 686772. Тираж **33 000** прим.

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи думку автора.

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

Передрук матеріалів можливий лише з дозволу редакції.

Рукописи не повертаються та не рецензуються.

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

ЗМІСТ



ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Сучасні тенденції в лікуванні захворювань органів травлення: від гастропротекції до метаболічної терапії І.М. Скрипник, Ю.М. Степанов, Г.Д. Фадєєнко.....	56-57
Актуальні питання сучасної гастроентерології Ю.М. Степанов, С.М. Ткач, А.Е. Дорофєєв та ін.	58-59
Хронічні захворювання печінки: сучасні можливості медикаментозної корекції симптомів Г. Вонг, Г.Д. Фадєєнко.....	61
Виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки: аспекти діагностики І.І. Князькова.....	62-64
Ураження шлунка та дванадцятипалої кишки в пацієнтів із COVID-19 Ю.М. Степанов.....	65
Тривала терапія інгібіторами протонної помпи чи фундоплікacją: що обрати при гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі? В.В. Чернявський.....	66

КАРДІОЛОГІЯ

Модифікація кардіоваскулярних факторів ризику у світлі новітніх тенденцій Т.В. Колесник, О.О. Матова, О.І. Мітченко.....	3-4
За матеріалами XXI Національного конгресу кардіологів України, 22-25 вересня	
Пацієнт зі шлуночковими аритміями та патологією щитоподібної залози: ризики й підводні камені терапії О.С. Сичов, Т.Ю. Юзвенко.....	6-7
Гіперхолестеринемія, непереносимість статинів і хвороби печінки О.І. Мітченко.....	8
Ліпідологія й атеросклероз: новини та перспективи G.A. Roth, J. Björkegren, H.A. Bischoff-Ferrari та ін.....	11
Пілотне дослідження анксиолітичного препарату Лодиксем у пацієнтів із гостро декомпенсованою серцевою недостатністю Л.Г. Воронков, Л.П. Паращенко, Г.Є. Дудник.....	12-13
Нутрицевтики в лікуванні дисліпідемій Т.Д. Тябут, Т.В. Колесник.....	16-17

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Оперативно про головне	5
Нобелівська премія 2020 року: лауреати в галузі фізіології та медицини Х.Дж. Альтер, М. Хоутон, Ч. Райс.....	67

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Метеочутливість – це не міф, або Як подолати залежність від змін атмосферних умов Ю.С. Рудик.....	19
Сучасні стратегії здоров'я жінок віком понад 40 років Т.Ф. Татарчук.....	22



Науково-практична конференція з міжнародною участю
VIII наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології

ОНЛАЙН 26-27 листопада

Наукова програма

- Особливості ведення пацієнтів із захворюваннями органів травлення в умовах COVID-19
- Діагностика, лікування та профілактика захворювань органів травлення
- Етіологія та патогенез хвороб органів травлення (у т. ч. експериментальні дослідження)
- Новітні технології хірургічного лікування (у т. ч. мініінвазивного) патології органів травлення
- Ключові питання діагностики та лікування хронічних запальних захворювань товстої кишки
- Передракові стани в гастроентерології та профілактика раку органів ШКТ
- Діагностика, лікування та профілактика захворювань органів травлення в дітей
- Гастроентерологічні ускладнення перебігу COVID-19
- Нутриціологія та лікувальне харчування при хворобах органів травлення
- Якість життя пацієнтів із захворюваннями органів травлення
- Питання підготовки та післядипломної освіти фахівців із гастроентерології

Науковий керівник: головний спеціаліст НАМН України з гастроентерології та дієтології, директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», доктор медичних наук, професор **Юрій Миронович Степанов**.

Участь у конференції безкоштовна. До участі запрошуються гастроентерологи, дитячі гастроентерологи, лікарі загальної практики, сімейні лікарі, терапевти, хірурги, сонологи та ендоскопісти. По закінченні учасникам будуть видані електронні сертифікати з 10 балами, які зараховуються при атестації відповідно до наказу МОЗ України від 22.02.2019 № 446.



Оргкомітет

К.м.н. В.І. Діденко, e-mail: vladdidenko23@gmail.com; тел.: +380 (67) 560-12-28
К.м.н. Н.Г. Гравіровська, e-mail: gastro.grav@gmail.com;
тел.: +380 (50) 134-92-54; +380 (98) 828-45-47



ОПЕРАТИВНО ПРО ГОЛОВНЕ

ВООЗ і Фонд «Вікімедіа» розширюють доступ до достовірної інформації про COVID-19 у Вікіпедії

ВООЗ і Фонд «Вікімедіа» (некомерційна організація, що керує Вікіпедією) оголосили про співпрацю з метою розширення доступу громадськості до актуальної та надійної інформації щодо COVID-19. Нині, коли країни стикнулися з новою хвилею пандемії COVID-19, а соціальна стабільність значно залежить від загального розуміння фактів громадськості, ця співпраця забезпечить доступ до достовірної медико-санітарної інформації за ліцензією The Creative Commons Attribution-Share Alike. Завдяки цій співпраці люди в усьому світі зможуть ознайомлюватися з інфографікою, відео-матеріалами й іншими ресурсами громадської охорони здоров'я, а також обмінюватися ними у Wikimedia Commons (Вікісховища) – цифровій бібліотеці безкоштовних зображень та інших мультимедійних файлів.

За допомогою цих нових безкоштовно ліцензованих ресурсів понад 250 тис. добровільних редакторів Вікіпедії матимуть змогу розширити висвітлення пандемії COVID-19 на сайті, що наразі пропонує понад 5200 статей, які стосуються коронавірусу, на 175 мовах. Контент ВООЗ перекладатимуть також на національні та регіональні мови за допомогою великої мережі глобальних добровольців Вікіпедії.

Редактори Вікіпедії були на передовій лінії в запобіганні поширенню неправдивої інформації щодо коронавірусу, забезпечуючи те, щоб інформація про пандемію, котра розміщується у Вікіпедії, надходила з надійних джерел і регулярно оновлювалася. Надаючи перевірену інформацію про пандемію дедалі більшій кількості людей на одному з найвідвідуваніших інформаційних ресурсів у світі, організації прагнуть допомогти приборкати цю інформаційну пандемію й забезпечити те, аби кожна людина мала доступ до найважливіших медико-санітарних даних.

ВООЗ є провідною міжнародною організацією охорони здоров'я, що докладає глобальних зусиль до боротьби з пандемією, зумовленою коронавірусом. Від самого початку ВООЗ було здійснено значну роботу з метою швидкого забезпечення міжнародної координації, посилення готовності та реагування країн, а також прискорення дослідної й інноваційної діяльності. Сьогодні (з огляду на те, як інформація про передачу й епідеміологію вірусу змінюється) ВООЗ продовжує надавати основні настанови та рекомендації у сфері охорони здоров'я урядам, громадам і окремим особам у всьому світі.

Водночас добровільні редактори Вікіпедії, багато з яких є представниками медичної спільноти, оформлюють, оновлюють і перекладають статті Вікіпедії, що містять інформацію про пандемію з надійних джерел. Дослідження довели, що Вікіпедія як один із десяти найкращих сайтів у світі є одним із джерел інформації про здоров'я, що найчастіше переглядаються.

Офіційний сайт ВООЗ: www.who.intПідготувала **Ольга Татаренко**

Пацієнт зі шлуночковими аритміями та патологією щитоподібної залози: ризики й підводні камені терапії

Відновлення ритму у хворих зі шлуночковими тахіаритміями – це не лише питання комфорту пацієнта. Часто це збереження життя, адже саме цей вид порушення ритму серця є основним предиктором розвитку раптової серцевої смерті (РСС) (Bayés de Luna A. et al., 1989). Золотим стандартом медикаментозної антиаритмічної терапії (ААТ) при шлуночкових аритміях, як відомо, є аміодарон (Priori S.G. et al., 2015). Проте цей препарат варто з обережністю призначати хворим із патологією щитоподібної залози (ЩЗ), а при тривалому застосуванні необхідно забезпечити пацієнтові якісний моніторинг функціонального стану ЩЗ. Для України це особливо актуально, оскільки в нас останніми роками спостерігається постійне зростання частоти тиреоїдної патології (Ткаченко В.І. та співавт., 2018).

Саме тому неабиякий інтерес у лікарської аудиторії мав симпозиум «Пацієнт зі шлуночковими аритміями та патологією щитоподібної залози», що відбувся в рамках XXI Національного конгресу кардіологів України (21-25 вересня).



Керівник відділу аритмій серця ННЦ «Інститут кардіології ім. академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, співголова Всеукраїнської асоціації аритмологів України, модератор Робочої групи з порушень ритму серця Всеукраїнської асоціації кардіологів України, доктор медичних наук, професор Олег Сергійович Сичов у своїй доповіді розповів про аспекти ААТ шлуночкових аритмій.

На початку заходу Олег Сергійович нагадав слухачам про дослідження, результати котрого було опубліковано ще 31 рік тому, проте й досі не втратили актуальності. Група вчених на чолі з А. Bayés de Luna (1989) описали 157 випадків РСС у хворих, які перебували на стаціонарному чи амбулаторному холтеровському моніторингу. Це дало змогу дослідникам побачити та проаналізувати електричні пускові механізми, що спричинили кінцеву смерті були шлуночкові тахіаритмії (62% – шлуночкова тахікардія (ШТ), 8% – первинна фібриляція шлуночків (ФШ), 13% – пірует-тахікардія) й лише в 16% – брадикардія. Отже, саме шлуночкові тахіаритмії є головним чинником РСС.

Відповідно до настанов Європейського товариства кардіологів (ESC, 2015) щодо лікування пацієнтів зі шлуночковими аритміями та запобігання РСС (Priori S.G. et al., 2015), із метою профілактики раптової смерті рекомендована імплантація кардіовертера-дефібрилятора (ІКД).

Спершу ІКД використовували лише як вторинну профілактику РСС. Згодом було проведено низку досліджень із вивчення ефективності ІКД для первинної профілактики РСС у кардіологічних хворих, зокрема:

- MADIT-1 (1991), в якому брали участь пацієнти після інфаркту міокарда (ІМ) із фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) <35% та індукцією стійкої ШТ;
- MADIT-2 (2002) із пацієнтами після ІМ із ФВ ЛШ <40%;
- MUSTT (2007) – спостерігали за пацієнтами з ішемічною хворобою серця (ІХС) із ФВ ЛШ <40% і нестійкою ШТ.

Виявилося, що первинна профілактика РСС за допомогою ІКД на 35% ефективніша, ніж тільки медикаментозна терапія.

Слід акцентувати увагу на тому, що в цих дослідженнях група порівняння отримувала золотий стандарт медикаментозної ААТ – аміодарон (оригінальний препарат Кордарон®).

А що ж зі вторинною профілактикою РСС і ШТ? Згідно з рекомендаціями ESC, ІКД потребують пацієнти із задокументованою ФШ або гемодинамічно непереносимою ШТ за відсутності зворотної

причини, котрі отримують постійну оптимальну медикаментозну терапію та мають очікувану тривалість життя з хорошим функціональним статусом понад 1 рік (ІА).

Що в цьому випадку мається на увазі під терміном «оптимальна медикаментозна терапія»?

За ШТ із вихідного тракту лівого чи правого шлуночка ефективними є блокатори натрієвих каналів (ІС). Однак їх застосування протипоказано за наявності значного органічного ураження серця, а саме:

- Q-ІМ в анамнезі;
- гіпертрофічної чи дилатаційної кардіоміопатії;
- ФВ ЛШ >45%;
- застійної чи прогресувальної серцевої недостатності (СН);
- вроджених або ревматичних вад серця;
- вираженої гіпертрофії ЛШ (товщина однієї зі стінок ЛШ ≥14 мм).

Слід зазначити, що артеріальна гіпертензія (АГ), ІХС тощо не є протипоказаннями до призначення антиаритмічних препаратів першої лінії, якщо останні не провокують перелічених змін.

Якщо ж блокатори натрієвих каналів протипоказані, рекомендовано призначення β-блокаторів (ББ). Результати метааналізу 13 досліджень (n=14 175) продемонстрували, що використання ББ (n=7219) зумовлювало зниження частоти РСС на 43-51% порівняно з особами (n=6956), які не отримували препаратів цієї групи лікарських засобів.

Своєю чергою, аміодарон може бути використаний як альтернатива ІКД у пацієнтів із ФШ/ШТ у випадках, коли ІКД недоступний, протипоказаний або якщо пацієнт відмовляється від його встановлення (ІІб, С).

Кордарон® – препарат відомий і вивчений, ефективність якого при шлуночкових аритміях підтверджена в багатьох рандомізованих клінічних дослідженнях.

Так, у випробуванні ARREST (Kudenchuk P.J. et al., 1999) показано, що в пацієнтів із позалікарняною зупинкою серця внаслідок рефрактерних шлуночкових аритмій лікування аміодароном зумовило достовірне збільшення виживаності на догоспітальному етапі (рис. 1).

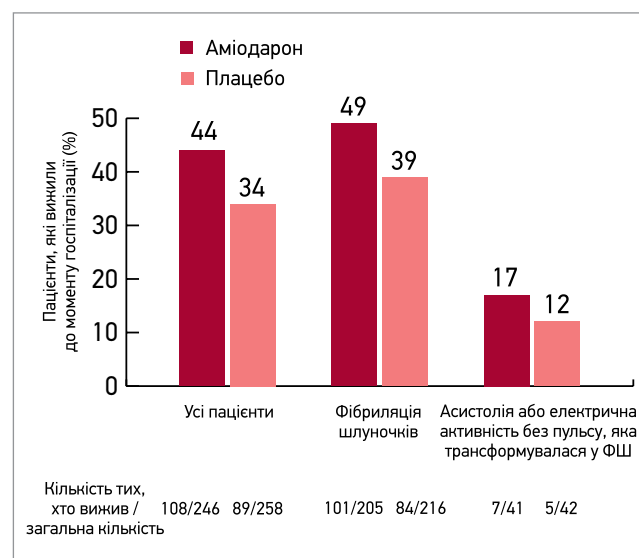


Рис. 1. Дослідження ARREST: результати та висновки

Згодом спостерігалися певні переваги аміодарону над лідокаїном у дослідженні ALIVE (Dorian P. et al., 2002). До випробування було залучено 347 пацієнтів із позагоспітальною зупинкою кровообігу. Крім стандартних методів серцево-легеневої реанімації, їм внутрішньовенно вводили аміодарон (n=180) або лідокаїн (n=167). Приблизно у 80% учасників дослідження на ЕКГ зареєстрували ФШ; групи були схожими за основними клінічними ознаками.

До госпіталізації в групі пацієнтів, які отримали аміодарон, вижила 41 особа (22,8%), лідокаїн – 20 (12%). Відносно зменшення ризику було високо-достовірним і становило 53% (p<0,0083).

CAMIAT (Cairns J.A., 1998) – канадське випробування ефективності аміодарону в пацієнтів з ІМ й аритміями. Як видно з рисунку 2, в основній групі відносний ризик смерті від аритмій і частота ФШ у пацієнтів, які перенесли ІМ, знижувалися майже на 50% порівняно з групою плацебо.

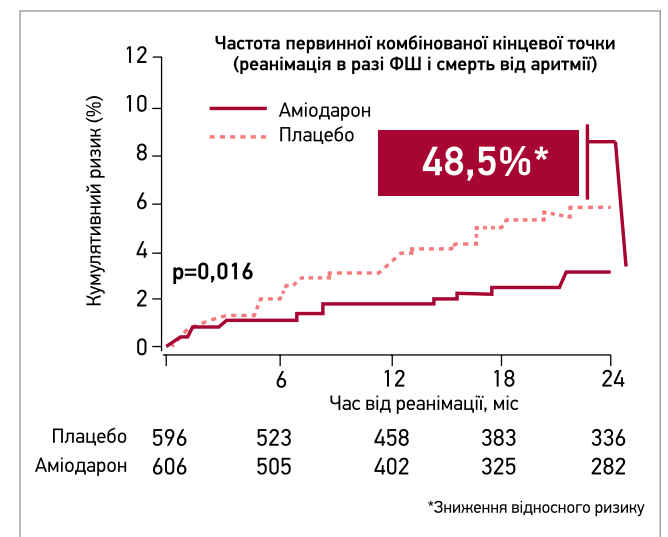


Рис. 2. Дослідження CAMIAT: результати

За результатами рандомізованого подвійного засліпленого мультицентрового дослідження EMIAT (Julian D.G. et al., 1997), у пацієнтів, які перенесли ІМ із ФВ ЛШ ≤40%, під час лікування аміодароном відносний ризик смерті від аритмій був на 35% нижчим порівняно з плацебо.

Професор О.С. Сичов зупинився на великому метааналізі АТМА (1997), в якому було проаналізовано 13 досліджень, що включали 6553 учасників: 8 досліджень із пацієнтами, котрі перенесли ІМ (n=5101), і 5 випробувань із 1452 хворими на хронічну СН. У всіх дослідженнях призначали аміодарон у навантажувальній дозі від 400 мг/добу протягом 28 днів до 800 мг/добу протягом 14 днів.

За результатами аналізу, в групі аміодарону рівень смертності від аритмії включно з РСС достовірно знижувався на 29% порівняно з контрольною групою (рис. 3).

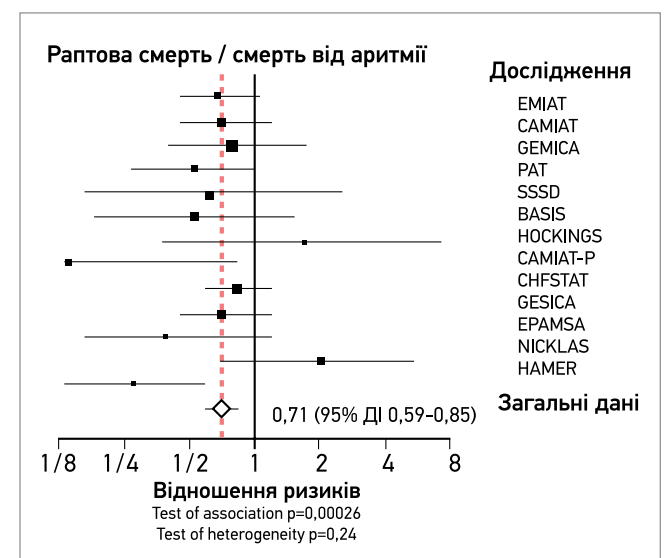


Рис. 3. Метааналіз АТМА

Дуже важливим став свого часу ретроспективний аналіз об'єднаних баз даних досліджень ефективності аміодарону ЕМІАТ і САМІАТ (Jafri S.M. et al., 1998), адже колись вважалося, що ББ не рекомендовано поєднувати з аміодароном. Однак результати аналізу довели, що включення ББ до терапії аміодароном зумовлювало додаткове зниження ризику, а саме:

- аритмічної смерті – у 2,2 раза (p=0,03);
- кардіальної смерті – в 1,8 раза (p=0,05);
- загальної смерті – в 1,4 раза (p=0,15).

Крім того, комбінація аміодарону та ББ сприяла зменшенню кількості шоків розрядів у пацієнтів з ІКД.

На завершення лектор наголосив, що висновки наведених робіт переконливо доводять ефективність аміодарону та доцільність його призначення хворим, яким показана ААТ.



Завідувачка відділу профілактики, лікування цукрового діабету та його ускладнень Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (м. Київ), доктор медичних наук Тетяна Юріївна Юзвенко присвятила свою доповідь аміодарон-асоційованій тиреоїдній патології, шляхам її уникнення й аспектам лікування.

Сьогодні в Україні спостерігаємо постійне та стрімке зростання числа випадків захворювань ЩЗ серед дорослого населення (Чукур О., 2018). Особливої уваги в цьому контексті потребують хворі з аритміями, які приймають аміодарон, оскільки це йодовмісний препарат, що є похідним бензофурану.

Через високий уміст йоду (близько 37% за масою, добова норма дисоціації йоду з препарату – близько 10%) і фармакологічні властивості (інгібування периферичної монодейодизації тироксину, T₄) препарат може спричинити зміни в показниках функції ЩЗ і провокувати її дисфункцію.

Під час лікування аміодароном можуть з'являтися як аміодарон-індукований тиреотоксикоз, так і аміодарон-індукований гіпотиреоз (АІГ); також можливий розвиток патологічних порушень у зовні нормальній ЩЗ або в залозі з наявними аномаліями (вузловий зоб, латентна хвороба Грейвса, хронічний аутоімунний тиреоїдит – АІТ).

Тип дисфункції ЩЗ частково залежить від споживання йоду. Так, АІГ порівняно частіше трапляється в йодонасичених, а аміодарон-індукований тиреотоксикоз – у йододефіцитних географічних регіонах (Bartalena L. et al., 2018).

Тетяна Юріївна навела клінічний випадок із власної практики, що яскраво ілюструє аміодарон-асоційоване тиреоїдне ускладнення.

Хвора О., 62 роки, звернулася зі скаргами на загальну слабкість, помірні набряки на обличчі та гомілкях, запаморочення, що тривають близько 3 міс. З анамнезу відомо, що пацієнтка протягом тривалого часу має АІГ без порушення функції ЩЗ й АГ. Два роки тому їй було госпіталізовано зі скаргами на часті перебої ритму серця, загальну слабкість, запаморочення; після комплексного обстеження в кардіологічному відділенні виявлено часті шлуночкові екстрасистолі (понад 2500). Було

Таблиця. Характеристика основних форм АІТ (1 та 2 типів)		
Особливості проявів АІТ	АІТ-1	АІТ-2
Супутня тиреоїдна патологія	Присутня	Зазвичай відсутня ¹
Кольорова доплерографія	Підвищена васкуляризація	Відсутність гіперваскуляризації
Поглинання радіоактивного йоду ЩЗ	Низьке/нормальне/підвищене ²	Знижене
Тиреоїдні автоантитіла	Присутні, якщо АІТ зумовлений хворобою Грейвса	Зазвичай відсутні ³
Часовий проміжок від початку прийому аміодарону до дебюту захворювання	Короткий (у середньому 3 міс)	Тривалий (у середньому 30 міс)
Спонтанна ремісія	Ні	Можлива
Наступний розвиток гіпотиреозу	Ні	Можливий
Медикаментозна терапія першої лінії	Антитиреоїдні препарати	Пероральні глюкокортикоїди
Подальша радикальна терапія (радіойодтерапія чи тиреоїдектомія)	Зазвичай проводиться	Не проводиться

Примітки: ¹ незначне збільшення об'єму ЩЗ припустиме; ² у насичених йодом районах завжди знижене; ³ наявність антитіл до тиреоглобуліну та тиреоїдної пероксидази не дає змоги встановити діагноз АІТ-1; ⁴ антитиреоїдні препарати (тіонаміди) можуть застосовуватися разом (протягом кількох тижнів) із перхлоратом натрію.

призначено аміодарон 200 мг/добу, бісопролол 2,5 мг, розувастатин 10 мг, аспірин 75 мг. Протягом подальших 2 років її нічого не турбувало аж дотепер. Об'єктивно: рівень тиреотропного гормону (ТТГ) – 36,4 мкОд/л, T₄ вільний – 0,61 нг/дл (0,89-1,76). Діагноз: АІГ. L-тироксин (початкова доза – 25 мкг) із поступовим її збільшенням до нормалізації рівня ТТГ. Спільно з кардіологом вирішено продовжувати лікування аміодароном (рис. 4).



Рис. 4. Алгоритм лікування АІГ

Ці призначення цілком відповідають рекомендаціям Європейської тиреоїдної асоціації (ЕТА, 2018) щодо ведення пацієнтів з аміодарон-асоційованою дисфункцією ЩЗ. Саме на цьому документі професор Юзвенко акцентувала увагу.

Отже, згідно з рекомендаціями ЕТА (2018), АІГ не потребує відміни терапії аміодароном. Терапія левотироксином рекомендується в усіх випадках явного АІГ. За субклінічних форм АІГ її можна уникнути, особливо в літніх людей, але за умови регулярної оцінки стану ЩЗ для моніторингу можливого прогресування до явного гіпотиреозу.

Складніша клінічна ситуація спостерігається в пацієнтів, у яких розвивається АІГ 1, 2 чи змішаного/невизначеного типу. Тактика лікування АІГ залежить від його типу, котрий часом визначити дуже складно.

АІТ 1 типу

Форма йод-індукованого гіпотиреозу, спричиненого надмірним неконтрольованим біосинтезом тиреоїдного гормону тканиною ЩЗ, що функціонує автономно, у відповідь на навантаження йодом, який зазвичай спостерігається при супутньому вузловому зобі чи прихованій хворобі Грейвса.

Деструктивний тиреоїдит, який з'являється в нормальній ЩЗ. Зазвичай поширений у регіонах із достатнім умістом йоду та трапляється найчастіше.

Змішаний/невизначений тип АІГ

Діагностується, коли пацієнти набувають ознак обох типів (табл.). Доповідка наголосила, що рішення щодо тактики лікування таких хворих обов'язково має приймати мультидисциплінарна команда. У веденні повинні брати участь кардіолог, ендокринолог і за потреби тиреоїдектомії – хірург-ендокринолог.

У рекомендаціях ЕТА запропоновано чіткий та зручний алгоритм лікування АІГ (рис. 5). Оптимістичним моментом є те, що тяжкі АІТ, особливо 1 типу, котрі потребують негайного радикального лікування, на практиці трапляються вкрай рідко.

Очевидно, що рішення про продовження чи припинення ААТ має враховувати потенційну користь препарату при небезпечних для життя аритміях, загрозу тривалого впливу надлишку гормонів ЩЗ і типів АІТ. Пропонується продовжувати терапію аміодароном у разі небезпечних для життя аритмій і в критично хворих із поганим прогнозом.

До недоліків відмови від терапії аміодароном у пацієнтів з АІТ належать:

- ефективність препарату при небезпечних для життя аритміях;
 - кардіопротективні властивості: антагоністична дія на β-адренергічні рецептори, пригнічення дейодизації T₄, блокада зв'язування T₃ із рецепторами гормонів ЩЗ.
- Переваги відміни аміодарону:
- більша ймовірність досягти еутиреозу та забезпечити радикальне лікування ЩЗ (особливо радіоактивним йодом) на більш ранній стадії;
 - продовження прийому препарату при АІТ-2 пов'язано із затримкою відновлення нормальної функції ЩЗ і більшою ймовірністю рецидиву.

Тетяна Юріївна зупинилася на одному з недоліків відмови від аміодарону, що є одночасно й перевагою: аміодарон і його метаболіти мають дуже тривалий період напіввиведення. Отже, ми відразу не компенсуємо хворого з приводу порушення функції ЩЗ, але й не отримаємо відразу погіршення з боку серцево-судинної системи.

Щоб уникнути таких тяжких ускладнень, як АІТ, перед призначенням аміодарону професор Юзвенко рекомендує всім пацієнтам провести ретельне обстеження функції ЩЗ. Окрім того, варто зважено підійти до вибору дози препарату.

Доповідка навела результати метааналізу досліджень, де вивчали частоту побічних ефектів аміодарону, котрі спричиняють його відміну. Виявилося, що призначення дуже низьких доз аміодарону (≤100 мг/добу) є достовірно безпечнішим при збереженні антиаритмічної активності.

Отже, попереднє всебічне обстеження хворого перед застосуванням аміодарону, виважений підбір дози препарату, мультидисциплінарний підхід до лікування в разі ускладнень дають змогу зменшити частоту відмін такого ефективного (часто й життєво необхідного) препарату, як Кордарон®.

Підготувала **Наталія Нечипорук**

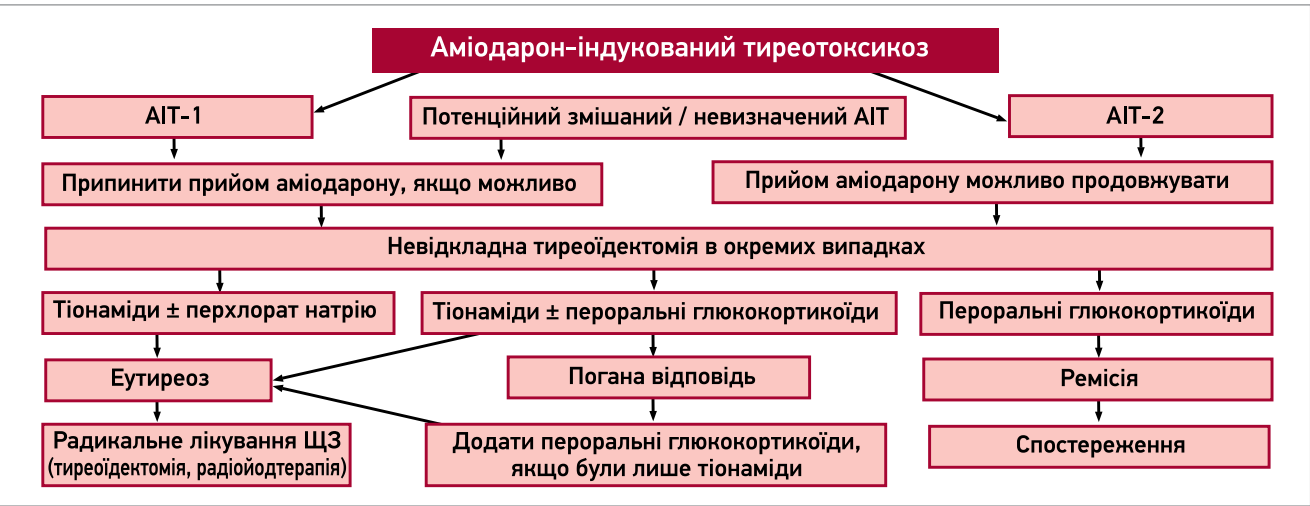


Рис. 5. Алгоритм лікування АІТ

Гіперхолестеринемія, непереносимість статинів і хвороби печінки

24-25 вересня в онлайн-форматі відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «XII Український гастроентерологічний тиждень», учасники котрої мали змогу прослухати надзвичайно цікаву доповідь наукового керівника відділу дисліпідемій ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, доктора медичних наук, професора Олени Іванівни Мітченко «Гіперхолестеринемія, непереносимість статинів і хвороби печінки: вирішення проблем із позиції кардіолога».



О.І. Мітченко

У ході популяційного дослідження, проведеного київськими та дніпровськими науковцями під керівництвом професорів О. Мітченко та Т. Колесник (2013) і присвяченого вивченню поширеності факторів серцево-судинного ризику серед міського населення України, було з'ясовано, що найрозповсюдженішими (в межах 70% обстеженого контингенту) є такі чинники, як зростання індексу маси тіла й окружності талії як індикаторів ожиріння, а також підвищення двох показників ліпідного спектра – загального холестерину та холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ). Такі фактори, як артеріальна гіпертензія, інсуліно-резистентність, куріння, гіперурикемія, наявність цукрового діабету виявилися набагато менш поширеними.

Ураження серця та печінки на тлі дисліпідемії відбувається практично одночасно. На 87-му Конгресі Європейського товариства атеросклерозу, що відбувся 26-29 травня 2019 р. у м. Маастрихт (Нідерланди), лауреатка премії Анічкова, завідувачка кафедри кардіології Техаського університету, директорка Dallas Heart Study, професор Хелен Хоббс прочитала лекцію, в якій провела паралелі між неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) і коронарними

патологічними станами, а також підкреслила їх етіопатогенетичну спорідненість.

Ефективність статинотерапії в корекції ліпідного профілю на сьогодні не має жодних сумнівів. Застосування статинів дає змогу підвищити кумулятивну виживаність навіть у такій резистентній до лікування популяції, як пацієнти із сімейною гіперхолестеринемією (Nordestgaard B.G. et al., 2013). Проте не всі хворі можуть переносити лікування статинами.

Непереносимість статинів вважається виникнення несприятливих симптомів, які сприймаються пацієнтом як неприйнятні, та/або лабораторних змін, що передбачають невинуватий ризик, пов'язаний зі статинотерапією, та спричиняють її припинення. Непереносимість статинів можна розподілити на повну (нездатність переносити препарати цієї групи, підтверджена під час щонайменше трьох послідовних курсів різних статинів у середніх і низьких дозах) і часткову (нездатність переносити статини у формі й дозуваннях, необхідних для досягнення цілей лікування, тобто досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ, у т. ч. найвищих доз статинів сильної дії, якщо це потрібно) (Stulc C. et al., 2015). Порівняння ефективності дії статинів демонструє, що найефективнішою діючою речовиною цієї

групи є розувастатин. Препарат **Превентор** (ПРАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця») в лікарській формі таблеток 10 і 20 мг, укріплених плівковою оболонкою, продемонстрував повну біоеквівалентність оригінальному розувастатину, оскільки усереднені криві залежності «концентрація – час» для генеричного засобу **Превентор** і референтного розувастатину збіглися.

Існує низка терапевтичних підходів до подолання непереносимості статинів, а саме поліпшення дотримання заходів щодо модифікації способу життя; в пацієнтів із частковою непереносимістю статинів – застосування нижчих доз або менш потужних препаратів; у пацієнтів із непереносимістю будь-яких статинів у звичайній початковій дозі – застосування дуже низьких доз; використання нестатинових гіполіпідемічних препаратів.

Однією з найчастіших причин самовільного припинення статинотерапії, що підвищує ризик кардіоваскулярних подій, є симптоми з боку м'язів. Слід зауважити: не всі ці симптоми дійсно є наслідком застосування статинів, оскільки частина пацієнтів може переносити статинотерапію після припинення та повторного початку лікування, зменшення дози чи переходу на іншу діючу речовину цього класу. R. Alonso та співавт. (2019) виявили низку факторів ризику появи асоційованих із прийомом статинів симптомів із боку м'язів, як-от жіноча стать, вік >75 років, наявність ожиріння чи метаболічного синдрому, дефіцит вітаміну D, вживання алкоголю, надмірна фізична активність, гіпотиреоз, хронічні хвороби нирок, хвороби печінки та м'язів, сімейний анамнез непереносимості статинів, прийом ліків, які впливають на метаболізм статинів, підвищуючи їх рівень у плазмі крові (макроліди, флуоксетин, верапаміл, інгібітори протеази, кетоконазол, флуконазол, аміодарон, гемфіброзил).

У рекомендаціях Європейського товариства кардіологів / Європейського товариства атеросклерозу щодо лікування дисліпідемій (2019) термін «непереносимість статинів» узагалі не згадується, а фігурує поняття «побічні ефекти статинів». Серед можливих побічних ефектів статинотерапії названо міопатії та найтяжчу форму ушкодження м'язів – рабдоміоліз (трапляється надзвичайно рідко: 1-3 випадки на 100 тис. пацієнто-років; на сьогодні жодного випадку рабдоміолізу в Україні підтверджено не було), вплив на печінку (підвищення аланінамінотрансферази більш ніж у 3 рази від вихідного рівня), нові випадки цукрового діабету (в 1 із 255 пацієнтів після щонайменше 4 років щоденної статинотерапії). Дані метааналізів щодо зв'язку статинів із геморагічними інсультами є суперечливими; доказів несприятливого впливу цих препаратів на роботу нирок немає.

Доповідкача наголосила, що слід розрізняти резистентність до статинотерапії та непереносимість статинів. Непереносимість – це неможливість прийому цих засобів у зв'язку з появою побічних ефектів, а резистентність – неможливість досягти цільових рівнів ліпідів на тлі статинотерапії (Reiner Z., 2014). Отже, одна зі стратегій подолання непереносимості статинів – застосування нестатинових гіполіпідемічних засобів, наприклад, нутрицевтиків. До нутрицевтичних засобів, які сприяють нормалізації ліпідного профілю, належать артишок, берберин, бергамот, харчові волокна, зелений чай, люпин, рослинні стерини та станоли (Banach M. et al., 2018). Ці засоби не є альтернативою статинам, але вони здатні оптимізувати ліпідний обмін, покращуючи функцію печінки.

Крім первинних, виокремлюють також і вторинні дисліпідемії, що розвиваються внаслідок гіпотиреозу, цукрового діабету, синдрому Кушинга, зловживання алкоголем, захворювань печінки та нирок, уживання кортикостероїдів. У рекомендаціях Американської асоціації серця (2018) перелічують іще більше причин вторинних дисліпідемій: куріння, вагітність, нервова анорексія, синдром полікістозних яєчників, захворювання підшлункової залози (гострий і хронічний панкреатит), ВІЛ-інфекція й антиретровірусна терапія, аутоімунні захворювання сполучної тканини (системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит), хвороби накопичення (хвороба Гоше, хвороба Німана-Піка), рідкісні генетичні захворювання (прогерія, синдром Кляйнфельтера, хвороба Кавасакі) тощо. Важливою причиною дисліпідемії є й НАЖХП, яка зазвичай спостерігається в усіх хворих з ожирінням.

НАЖХП являє собою динамічне захворювання, що здатне прогресувати до фіброзу та цирозу печінки (навіть до гепатоцелюлярної карциноми). Цукровий діабет, похилий вік і сидячий спосіб життя, властивий більшості сучасних людей, сприяють цьому прогресуванню, тому, безумовно, базовим кроком у веденні осіб із НАЖХП є модифікація способу життя (схуднення, середземноморська дієта, збільшення фізичних навантажень). Що стосується фармакотерапії, то доцільним є застосування препаратів урсодеоксихолевої кислоти (УДХК). У цьому контексті УДХК є агоністом фарнезоїд-Х-рецептора (FXR) – регулятора транскрипції генів, відповідальних за гомеостаз жовчних кислот, ліпідів, глюкози; регулює секрецію холангіоцитів, їх проліферацію, диференціацію та виживання; знижує рівень ліпідів у плазмі крові без розвитку побічних ефектів.

Стимуляція FXR УДХК запускає відразу кілька механізмів утилізації ліпідів, зокрема збільшення кількості тканинних рецепторів до ліпопротеїнів дуже низької щільності та зростання активності ліпопротеїнази плазми крові, що дає змогу нормалізувати ліпідний профіль. Застосування УДХК сприяє покращенню функції печінки, про що свідчить зниження амінотрансфераз і γ-глутамілтранспептидази на тлі її прийому (Ratzui, 2009).

Препарат **Урсохол**® (ПРАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця») знижує секрецію холестерину в жовч, індекс насичення жовчі холестерином і ступінь холестази; сприяє зменшенню й нівелюванню небажаних ефектів статинів; впливає на рівні адипонектину, резистину, лептину та фактора некрозу пухлини при НАЖХП; покращує ендотеліальну функцію шляхом значного зниження ендотеліну-2.

Рекомендовані дози УДХК при НАЖХП становлять 12-15 мг/кг маси тіла (в деяких дослідженнях успішно та безпечно призначалися ще вищі дози – 28-30 мг/кг маси тіла), тривалість лікування – не менш як 12 міс.

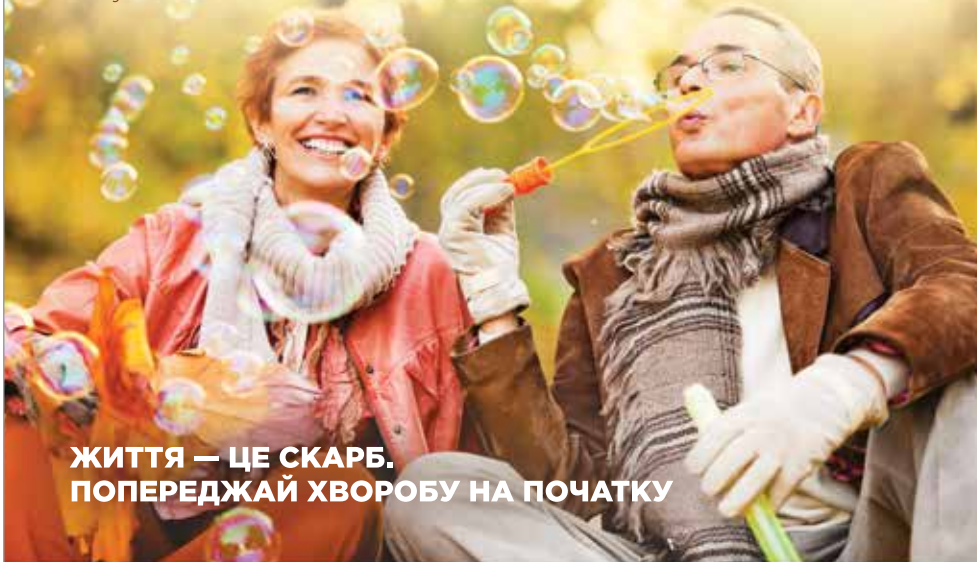
Наприкінці доповіді О.І. Мітченко наголосила: відповідно до даних продажів аптечних мереж, в Україні реалізується надзвичайно мало статинів. Така статистика демонструє той факт, що українські пацієнти залишаються незахищеними від атеросклерозу й пов'язаних із ним серцево-судинних захворювань і катастроф. Для отримання нової інформації щодо рекомендацій зі статинотерапії та відповідей на актуальні запитання про проблеми дисліпідемій та їх лікування варто відвідати інтернет-сторінку Українського товариства з атеросклерозу (www.athero.org.ua).

Підготувала **Лариса Стрільчук**



Превентор

Розувастатин



**ЖИТТЯ — ЦЕ СКАРБ.
ПОПЕРЕДЖАЙ ХВОРОБУ НА ПОЧАТКУ**



**Лікування
гіперхолестеринемії¹**



**Профілактика
серцево-судинних порушень¹**



ПРЕВЕНТОР (PREVENTOR) PPL UA/17500/01/01 UA/17500/01/02

Склад: діюча речовина: розувастатин; 1 таблетка містить розувастатину 10 мг у вигляді розувастатину кальцію 10,40 мг або розувастатину 20 мг у вигляді розувастатину кальцію 20,80 мг. Лікарська форма: таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Основні фармакологічні властивості: таблетки круглої форми з асиметричною поверхнею, вкриті плівковою оболонкою рожевого кольору. Фармакотерапевтична група: Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Розувастатин. Код АТХ: C10 AA07. Показання: Лікування гіперхолестеринемії. Профілактика серцево-судинних порушень. Протипоказання: Гіперчутливість до розувастатину або до будь-яких інших компонентів лікарського засобу; захворювання печінки в активній фазі, тяжкі порушення функції нирок, одночасне застосування з циклоспорином в період вагітності або годівни груддю, сукупне застосування фібратів. Спосіб застосування та дози: Рекомендована початкова доза становить 5 або 10 мг перорально один раз на добу як для пацієнтів, які раніше не застосовували статини, так і при переведенні на прийом розувастатину з прийомом іншого інгібітора ГМГ-КоА-редуктази. За необхідності індивідуальну дозу до наступного рівня можна збільшити до 40 мг. Побічні реакції: З боку шлунково-кишкового тракту: запор, нудота, абсорбційний біль, з боку ендокринної системи: цукровий діабет, з боку нервової системи: головний біль, запаморочення, з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: міалгія. Діти: Застосування лікарського засобу дітям повинні проводити тільки фахівці. Термін придатності: 3 роки. Умови зберігання: Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C. Зберігати у недоступному для дітей місці. Упаковка: По 10 таблеток у контурній чарунковій упаковці; по 3 або по 9 контурних чарункових упаковок в пачці. Категорія відпуску: За рецептом. Виробник: ПРАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Місце знаходження виробника та адреси місць продажу його ліцензії: Україна, 20201, м. Київ, вул. Берестейська, 12.

Інформація про лікарський засіб наведена у скороченому вигляді. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу

¹ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Превентор

Інформація призначена виключно для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів

ЗМІСТ



ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Метформін: ефективний і безпечний протидіабетичний препарат із кардіопротекторними властивостями Г. Шернтханер, К. Бейлі, Г. Віггерс	47
Конгрес EASD-2020: що нового в діабетології?	48-49
Чи настав час для зміни парадигми в лікуванні ЦД 2 типу?	50-52
Діабетологічні дебати на конгресі EASD-2020	
Автоімунний тиреоїдит у практиці сімейного лікаря В.І. Паньків	53-55

КОРОНАВІРУСНА ХВОРОБА 2019

Іригаційно-осмотична терапія при COVID-19: нові клінічні дані та перспективи	27
---	----

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

Пути оптимизации применения назальных деконгестантов: повышение эффективности и улучшение переносимости Н.А. Цубанова	28-29
---	-------

Використання спрея назального з морською водою Спарклін у хворих після ендоназальних хірургічних втручань В.В. Березнюк, О.А. Чернокур	35
--	----

ФІТОМЕДИЦИНА

Проблема антибіотикорезистентності: клінічні аспекти, шляхи вирішення С.П. Кривопустов	31
--	----

ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

Сучасні можливості патогенетичної терапії гострого бронхіту із застосуванням сухого екстракту листя плюща у формі капсул О.О. Крахмалова	43
---	----

АЛЕРГОЛОГІЯ

Сучасна світова практика ведення пацієнтів із бронхіальною астмою в період COVID-19 С.В. Зайков	36
---	----

ІСТОРІЯ МЕДИЦИНИ

Ілля Мечников – Людина Світу	37-39
------------------------------------	-------

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

Лікування респіраторних інфекцій верхніх дихальних шляхів в умовах пандемії COVID-19 О.К. Дуда	40
--	----

УРОЛОГІЯ

Огляд рекомендацій Європейської асоціації урології з ведення пацієнтів урологічного профілю в період пандемії COVID-19	41
Сучасні можливості використання пероральної протизапальної терапії в комплексному лікуванні хворих на хронічний бактеріальний простатит у фазі загострення О.Д. Нікітін, М.О. Ясинецький	44-45

Здоров'я України^{С R}
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

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

Для редакційної передплати на видання необхідно:

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

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

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

Тематичні номери

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

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

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



Танікор®

Інозин/L-аргінін/L-карнітин



Сприяє
покращенню
**ФУНКЦІЇ
ЕНДОТЕЛІЮ²**

Сприяє
нормалізації
**ЛІПІДНОГО
ОБМІНУ¹**

Сприяє
поліпшенню
**ЕНЕРГО-
ПОСТАЧАННЯ
МІОКАРДА³**

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

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

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

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

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

 **acino**

Ліпидологія й атеросклероз: новини та перспективи

Традиційний, 88-й за рахунком, конгрес Європейського товариства атеросклерозу (European Atherosclerosis Society – EAS) цього року відбувся 4-7 жовтня, зі зрозумілих причин, у віртуальному форматі. Захід, як завжди, був цікавим та актуальним для фахівців у галузях кардіоваскулярної медицини, ендокринології, терапії, молекулярної біології, біохімії, фармакології, патологічної анатомії, нутриціології. Окремі пленарні засідання конгресу були присвячені вибраним підтемам ліпидології, розвитку, профілактики та лікування атеросклерозу.

Gregory A. Roth (США) охарактеризував загальносвітову ситуацію щодо кардіоваскулярного ризику, зауваживши, що провідними факторами ризику, на частку котрих припадає найбільша кількість серцево-судинних хвороб, є підвищення глюкози сироватки крові натще та високий індекс маси тіла. Загальносвітовий план зменшення кількості неінфекційних захворювань (NCD Global Action Plan), спрямований на зменшення куріння та вживання алкоголю, підвищення фізичної активності, зниження поширеності цукрового діабету й ожиріння, ставить за мету до 2025 року зменшити передчасну смертність на 25%. Окрім змін способу життя, в досягненні цієї мети важлива й фармакотерапія, особливості котрої залежать від місцевих умов кожної країни. Одним із підходів до покращення необхідних фармакотерапевтичних стратегій є створення таблеток-поліпіл.

Професор Johan Björkegren (США) зазначив, що кардіометаболічні захворювання мають надзвичайно багатовимірний фенотип. Хоча нам відомо багато про роль енергетичного балансу, ліпідний і вуглеводний обмін, інформація щодо інших чинників, наприклад ендокринних, є обмеженою.

Дослідження STARNET (Stockholm-Tartu Atherosclerosis Reverse Network Engineering Task), яке включало 1200 осіб з ішемічною хворобою серця (ІХС) і понад 300 осіб групи контролю, виявило, що генетичні локуси кардіометаболічного ризику експресуються в сукупності. Різні тканини організму сполучені системами комунікації, котра реалізується шляхом передачі ендокринних сигналів на кшталт виділення лептину й інтерлейкіну-6. Детальне вивчення біології таких систем дасть змогу краще зрозуміти природу ІХС і решти кардіометаболічних захворювань, а також виявити нові мішені для терапевтичних втручання.

Професор Heike A. Bischoff-Ferrari (Швейцарія) наголосив, що в лікуванні осіб похилого віку особливо важлива персоналізована медицина. Цьому контингенту варто приділяти окрему увагу, враховуючи старіння популяції та тягар пов'язаних із віком хронічних хвороб.

Мультиморбідність і поліпрагмазія мають низку негативних впливів, у тому числі неприхильність до терапії та надмірне медикаментозне лікування. Персоналізовані системи профілактики дають змогу подовжити очікувану тривалість життя за рахунок сповільнення фізіологічного старіння та зменшення ризику хронічних хвороб. Імовірно, зменшити швидкість старіння можливо й за допомогою невеликих персоналізованих змін на кшталт підвищення фізичної активності, дотримання середземноморської дієти чи прийому добавок вітаміну D.

Професор Antonio J. Vallejo-Vaz (Велика Британія) представив аудиторії доповідь на тему сімейної гіперхолестеринемії (СГХ). Гіподіагностика та недостатнє лікування – таким виявився невтішний висновок дослідження Колаборації СГХ, яке включало понад 36 тис. дорослих. Ця колаборація являє собою загальносвітовий проект, створений 2015 року з метою збору інформації щодо осіб із СГХ. Останній аналіз вивчав наявність статевих відмінностей у лікуванні СГХ. Було з'ясовано, що жінки підлягали дещо менш потужному лікуванню, ніж чоловіки: їм рідше призначалася ліпідознижувальна терапія (58% проти 61% чоловіків), зокрема комбінована (20% проти 23%); вони рідше

досягали рекомендованих цільових значень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ). Так, показника <1,4 ммоль/л вдавалося досягти лише 1,6% чоловіків та 0,8% жінок із СГХ, а показника <1,8 ммоль/л – 3,5% та 2,5% відповідно. Частота ІХС за наявності СГХ була достовірно вищою в чоловіків: 21% проти 12% у жінок, але частота інсультів або захворювань периферичних судин не відрізнялася. Отримані дані свідчать про необхідність ранньої діагностики СГХ і своєчасного початку ліпідознижувальної терапії.

До досліджуваної когорти осіб із СГХ входило також близько 8 тис. дітей. При включенні до бази даних рівні холестерину цих пацієнтів достовірно перевищували нормальні показники, проте ліпідознижувальна терапія призначалася лише 40% осіб. Окрім того, рівні ХС ЛПНЩ у дітей, які отримували ліпідознижувальні препарати, значно не відрізнялися від показників їхніх нелікованих однолітків. Це свідчить про недостатнє лікування пацієнтів дитячого віку, незважаючи на доведений факт, що початок статинотерапії СГХ у ранньому віці сповільнює атеросклероз, знижує кардіоваскулярний ризик і є безпечним.

Професор John Kastelein (Нідерланди) повідомив, що цей рік є переломним у розумінні феномену ХС ЛПНЩ, оскільки нещодавно з'явилися й наразі активно досліджуються високоефективні комбіновані препарати для зниження вмісту цієї ліпідної фракції. Слід зауважити, що в аспекті ХС ЛПНЩ важливий не лише принцип «що нижче, то краще», а й «що раніше, то краще», особливо за умови СГХ. Показано, що агресивне зниження рівня ХС ЛПНЩ нижче поточних цілей є безпечним, а порогового значення, нижче котрого ХС ЛПНЩ знижувати не варто, не існує. Нові терапевтичні стратегії, як-от моноклональні антитіла чи малі інтерферентні РНК, дають змогу покращити стратегії дозування. Наприклад, інтерферентна РНК інклізирану вводиться двічі на рік і з часом забезпечує стійке зниження ХС ЛПНЩ на >50%. Такий режим застосування, поза сумнівом, здатен покращити прихильність. У наш час також з'явилися нові цілі ліпідознижувальної терапії: ліпопротеїн (а), аполіпопротеїн СІІІ, апіпо-етиноподібний білок-3 (ANGPTL3). Методи лікування, спрямовані на останній, знижують вміст і тригліцеридів, і холестерину. Моноклональне антитіло до ANGPTL3 евінакумаб виражено знижує рівень ХС ЛПНЩ при гомозиготній СГХ, зменшуючи потребу в аферезі ліпопротеїнів.

Підбиваючи підсумки, доповідач констатував, що протягом останньої декади відбулося багато відкриттів у галузі зниження ХС ЛПНЩ. Тепер на черзі інші споріднені клінічні проблеми – неалкогольна жирова хвороба печінки, метаболічний синдром і патогенетична вісь «інсулінорезистентність – дисліпідемія».

Frederick Raal (Південно-Африканська Республіка) презентував результати дослідження ORION-9 – частини програми досліджень інклізирану, здатного ефективно знижувати вміст ХС ЛПНЩ при різних генотипах гетерозиготної СГХ, а також в умовах первинної профілактики дисліпідемії в пацієнтів високого ризику. У представленому субдослідженні 293 пацієнтів із гетерозиготною СГХ було рандомізовано в групи інклізирану та плацебо й розподілено на 8 підгруп за генотипами хвороби. Ступінь зниження ХС ЛПНЩ за допомогою

інклізирану в різних підгрупах був однаковим і становив 37-56%. Цільового показника ХС ЛПНЩ досягли 72-82% хворих. Доповідач повідомив, що інклізиран активує залишкові функціональні рецептори ЛПНЩ, сприяючи захопленню ХС ЛПНЩ клітинами.

Тему продовжив **Kausik Ray (Велика Британія)**, представивши результати дослідження ORION-11, яке порівнювало ефективність інклізирану та плацебо в зниженні концентрації ХС ЛПНЩ у пацієнтів, у яких зберігається високий ризик кардіоваскулярних подій, незважаючи на статинотерапію в максимальних переносимих дозах.

Дані 203 пацієнтів свідчать, що застосування інклізирану для первинної профілактики через 510 днів дає змогу знизити ХС ЛПНЩ на 47%. Вражаючою перевагою інклізирану є введення 1 раз на півроку.

Крім лікування дисліпідемії і пов'язаних із ними хвороб, спікери конгресу приділили увагу прогнозуванню захворюваності. Так, розрахунок співвідношення тригліцеридів сироватки й аполіпопротеїну В може допомогти з'ясувати ризик розвитку гіпертригліцеридемічного панкреатиту (ГТГП) у пацієнтів із гіпертригліцеридемією. **Kristen M. Gonzales (США)** повідомила: коли це співвідношення не перевищує 10,6, імовірність ГТГП становить лише 1,5%. І навпаки, хворі з високим співвідношенням потребують ретельнішого моніторингу у зв'язку з високим ризиком ГТГП.

Victoria Delgado (Нідерланди) запропонувала розбір клінічного випадку, акцентувавши на важливості уточнення оцінки ризику за шкалою SCORE. Ішлося про 55-річного чоловіка, курця, із сімейним анамнезом передчасної ІХС. Індекс маси тіла – 29 кг/м², артеріальний тиск – 140/80 мм рт. ст., ХС ЛПНЩ – 2,8 ммоль/л. Відповідно до шкали SCORE, 10-річний ризик фатальних кардіоваскулярних подій у цього пацієнта становить 3%, що дає змогу віднести його до категорії помірного ризику та вести за допомогою модифікації способу життя з фармакотерапією чи без неї.

В уточненні ризику в зазначеного пацієнта можуть допомогти візуалізаційні дослідження. Відповідно до рекомендацій, у пацієнтів низького/помірного ризику застосовується вимірювання тягара атеросклеротичних бляшок у сонних або стегнових артеріях чи оцінка кальцинування коронарних артерій за допомогою комп'ютерної томографії (КТ). Для обидвох методів наявна потужна доказова база щодо встановлення вираженості атеросклерозу. 2D-ультрасонографія також дає можливість виявлення м'яких атеросклеротичних бляшок, які не є кальцифікованими, тому цей метод є надійнішим, аніж оцінка товщини комплексу інтима-медіа.

Із практичного погляду ультразвукове дослідження сонних або стегнових артерій є легшим у виконанні й може проводитися частіше, ніж КТ. Застосування обох підходів одночасно збільшує точність оцінки.

У ході подальшого обговорення лікування дисліпідемії в пацієнтів з ІХС **Анна Лебедева (Росія)** представила клінічний випадок 74-річного чоловіка, колишнього курця, госпіталізованого з рецидивним боєм у шиї. У пацієнта спостерігалися періодична задишка, епізоди ішемічного болю; сімейний анамнез передчасної ІХС відсутній. В анамнезі мали місце інфаркт міокарда та широкий спектр судинних втручань, зокрема аортотомія, шунтування, черешкірне коронарне

втручання, стентування лівої стегнової артерії з подальшим шунтуванням у зв'язку з тромбозом стента. Серед діагнозів – асимптомний двобічний стеноз сонних артерій (>50%), переміжна кульгавість, добре контрольована первинна артеріальна гіпертензія, хронічна хвороба нирок (стадія ІІа), хронічна виразкова хвороба дванадцятипалої кишки.

На момент госпіталізації пацієнт приймав аторвастатин у дозі 40 мг/добу, а також біспролол, ізосорбід динітрат, амлодипін, клопидогрель й ацетилсаліцилову кислоту. На ЕКГ у стані спокою гострих ознак ішемії не спостерігалось, ХС ЛПНЩ становив 1,6 ммоль/л, рівень глюкози був нормальним, а рівень креатиніну – дещо підвищеним. Фракція викиду лівого шлуночка дорівнювала 55%, гіпертрофії стінки не спостерігалось. Пацієнту було проведено коронарну ангіографію, проте спроба усунути тотальну оклюзію лівої передньої низхідної артерії виявилася невдалою. Хворому було надано рекомендації щодо модифікації способу життя та призначено антиішемічну терапію. Дозування аторвастатину не змінювали.

Протягом наступних 2 років пацієнт тричі підлягав повторній госпіталізації з приводу нестабільної стенокардії й інфаркту міокарда без елевачії сегмента ST; було проведено повторне черешкірне коронарне втручання. Рівень ХС ЛПНЩ становив 1,75 ммоль/л. Дозу аторвастатину було підвищено до 80 мг/добу та додано езетиміб (10 мг). Під час чергової госпіталізації через 6 міс після того при стрес-ехокардіографії було виявлено великий обсяг ішемічного ураження, а при коронарній ангіографії – стеноз однієї з коронарних артерій на 60%.

При обговоренні цієї клінічної ситуації **професор Francois Mach (Швейцарія)** зауважив, що з огляду на анамнез хворий одночасно належить до групи високого й навіть екстремально високого ризику. Отже, цільовий показник ХС ЛПНЩ для нього становить <1,0 ммоль/л, а зниження ХС ЛПНЩ від вихідного рівня має становити щонайменше 50%. Для досягнення такого результату необхідно призначити комбіновану терапію із застосуванням інгібітора PCSK9. Завершуючи обговорення, **професор Alberico Catapano (Італія)** підсумував 5 ключових моментів контролю рівня ХС ЛПНЩ:

- **високий вміст ХС ЛПНЩ – основна причина атеросклеротичних серцево-судинних захворювань;**

- **незалежно від механізму зниження нижчий вміст ХС ЛПНЩ забезпечує нижчий кардіоваскулярний ризик;**

- **важливо також тривалість перебування в межах цільового ХС ЛПНЩ. Це пояснює той факт, що величина зниження ризику в пацієнтів із СГХ, які лікуються ліпідознижувальними препаратами з дитинства, є більшою, ніж у клінічних дослідженнях тривалістю 2-5 років;**

- **незалежно від вихідного рівня ХС ЛПНЩ його зниження на 1 ммоль/л супроводжується зниженням відносного ризику кардіоваскулярних подій на 22%;**

- **відповідно до даних клінічних досліджень, перевага лікування протягом першого року терапії є дещо меншою, ніж надалі. Це пояснює той факт, що в досить короткострокових дослідженнях інгібіторів PCSK9 спостерігається менше відносне зниження кардіоваскулярного ризику, ніж очікувалося.**

Підготувала **Лариса Стрільчук**

Л.Г. Воронков, д.м.н., професор, Л.П. Паращенко, Г.Є. Дудник,
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ

Пілотне дослідження анксиолітичного препарату Лодиксем у пацієнтів із гостро декомпенсованою серцевою недостатністю

Тривожні розлади нерідко супроводжують перебіг серцево-судинних захворювань і стають дедалі вираженішими в міру їх прогресування. Тривога також є частим супутником пацієнтів із серцевою недостатністю (СН). У недавньому метааналізі 38 досліджень К. Easton і співавт. (2015) підрахували, що 32% пацієнтів із СН відчують підвищений рівень тривожності, а 13% пацієнтів відповідають критеріям тривожного розладу. На пізніших стадіях СН поширеність тривоги збільшується. Тривожний розлад діагностують приблизно у 20% пацієнтів із декомпенсованою СН, які для підтримки функції лівого шлуночка потребують імплантації допоміжних пристроїв [5, 6].

На підставі даних стандартизованого анкетування пацієнтів із гостро декомпенсованою СН (ГДСН) було продемонстровано, що більшості таких хворих притаманна так звана ситуативна тривога, рівень якої є дещо вищим у жінок [8].

Після перенесеного гострого коронарного синдрому (ГКС) у 20-30% пацієнтів спостерігається підвищений рівень тривожності. Хоча тривога після ГКС може бути короткочасною, приблизно в половині випадків її тривалість сягає 1 року [1]. Подібні показники розповсюдженості тривоги мають місце в пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС), які очікують на операцію аортокоронарного шунтування. У цій популяції 25% пацієнтів мають підвищений рівень тривоги перед втручанням [3].

Наразі існує достатньо даних про те, що тривога не тільки погіршує якість життя таких пацієнтів, а й відіграє самостійну патофізіологічну роль, активуючи симпатичну ланку автономної нервової системи, низькоінтенсивне системне запалення, ендотеліальну дисфункцію, агрегацію тромбоцитів [2-5]. Своєю чергою, зазначені зміни чинять негативний вплив на перебіг серцево-судинної патології, в тому числі СН [6, 7].

Вплив тривоги в пацієнтів із СН на зростання смертності від серцево-судинних подій було встановлено на підставі даних 4 проспективних досліджень [10-13]. Подібна закономірність простежується також у хворих на ІХС. Зокрема, в недавньому метааналізі 44 досліджень було показано, що в осіб з ІХС тривожність призводить до істотного зростання кардіоваскулярної смертності (Celano C.M. et al., 2015).

Отже, корекція тривоги має бути важливою складовою лікування пацієнтів із серцево-судинною патологією. Проте відкритим залишається питання: чи має якийсь з анксиолітиків певні переваги саме в пацієнтів кардіологічного профілю?

Нашу увагу привернула внутрішньовенна форма анксиолітичного (протитривожного) препарату Лодиксем з її перевагою над традиційно застосовуваними пероральними анксиолітиками щодо швидкості настання терапевтичної дії. Діюча речовина Лодиксему – етилметилгідроксипіридину сукцинат, який у розчині дисоціює на емоксипін й аніонну форму бурштинової кислоти [9]. Емоксипін – синтезована речовина; фундаментальний механізм його дії – інактивація вільних радикалів, наслідками чого є пригнічення перекисного окислення ліпідів, яке реалізується в доведеній універсальній мембранопротекторній дії [10, 11]. Натомість сукцинат – природна речовина, що є проміжним продуктом і регулятором тканинного дихання в мітохондріях [11, 12]. Існують дані, що введення екзогенного сукцинату покращує роботу мітохондрій в умовах гіпоксії, а отже, й енергетичний обмін у клітинах [11, 13]. Емоксипін у такому поєднанні, ймовірно, відіграє ключову роль, оскільки доведена його

здатність (за рахунок мембранопротекторної дії) покращувати роботу низки мембраносполучених регуляторних молекулярних сполук, як-от аденілатциклаза, фосфодіестераза, рецептори γ-аміномасляної кислоти, ацетилхолінестераза [14]. Роль двох останніх є однією з ключових у регуляції процесів нейротрансмісії в головному мозку [15, 16].

Варто зауважити, що, хоча емоксипін наразі класифікований як анксиолітик (рубрика N05B), існує низка публікацій щодо його терапевтичної ефективності в кардіологічних пацієнтів [17-20].

Зважаючи на вищевикладене, метою нашого пілотного дослідження стало вивчення впливу Лодиксему на рівень тривоги, а також супутня оцінка динаміки на тлі його прийому ключових патофізіологічних параметрів, тісно сполучених із клінічним перебігом СН (частота серцевих скорочень – ЧСС, артеріальний тиск – АТ, швидкість клубочкової фільтрації – ШКФ, вазодилаторна функція ендотелію).

Клінічна характеристика пацієнтів і методи обстеження

Обстежено 40 хворих віком від 40 до 75 років, госпіталізованих із приводу ГДСН до відділення серцевої недостатності ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України». Пацієнти були розподілені на 2 групи по 20 осіб, зіставних за віком, статтю, етіологією СН, частотою хворих із перенесеним інфарктом міокарда (ІМ) та фібриляцією передсердь, частотою пацієнтів із коморбідними станами (цукровий діабет, хронічне обструктивне захворювання легень, анемія), а також за магнітудою потік-залежної (ендотелій-залежної) вазодилаторної відповіді (табл. 1).

Пацієнтам 1-ї групи (активного втручання) до стандартної фармакотерапії з 2-ї доби додавали Лодиксем (500 мг внутрішньовенно інфузійно вранці та 200 мг внутрішньом'язово ввечері); натомість хворі 2-ї групи (порівняння) отримували лише стандартну фармакотерапію.

Тривалість уведення Лодиксему в усіх пацієнтів була фіксованою та становила 8 діб. До початку дослідження та через 8 діб дані пацієнтів обох груп, як-от ЧСС, АТ, ШКФ, рівень тривожності в балах за загальноприйнятою госпітальною шкалою HADS і магнітуда потік-залежної (ендотелій-залежної) вазодилатації (ЕЗВД) плечової артерії, реєстрували та вносили до бази даних. ЕЗВД оцінювали за допомогою стандартної манжеткової проби в модифікації Celemaier-Sorensen.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою пакета програм SPSS.

Результати й обговорення

Стандартизоване анкетування пацієнтів за шкалою HADS, здійснене в 1-шу добу після їх потрапляння до стаціонару,

не продемонструвало відмінностей у сумі балів за шкалою тривоги між 1-ю та 2-ю групами – 8 (7, 10) та 8 (6, 10); $p=0,262$. Зазначена сума балів свідчить про наявність субклінічної тривожності.

Через 8 діб клініко-гемодинамічний стан пацієнтів обох груп загалом був стабілізований, причому середні добові дози внутрішньовенного петльового діуретика, за допомогою якого було досягнуто вищезазначеного ефекту, в обох групах достовірно не відрізнялися, чому відповідала ідентична втрата маси тіла в обох групах. Між пацієнтами 1-ї та 2-ї груп наприкінці спостереження також не виявлено достовірної різниці за значеннями ЧСС та АТ, але зменшення задишки за шкалою Лікерта виявилось вираженішим у групі Лодиксему (табл. 2).

Наприкінці лікування в групі прийому Лодиксему спостерігалися суттєво нижчі значення балів тривоги за шкалою HADS на відміну від хворих групи порівняння, в яких динаміка зазначеного показника була відсутня (рис. 1). У пацієнтів, які отримували Лодиксем, після лікування спостерігали достовірно більшу магнітуду ендотелій-залежної вазодилаторної відповіді (рис. 2) та достовірно вищу ШКФ.

Проведене дослідження підтвердило вихідну гіпотезу про те, що парентеральне введення етилметилгідроксипіридину сукцинату (Лодиксем) дозою 700 мг/добу може значущо зменшувати тривожні прояви в пацієнтів, госпіталізованих із приводу ГДСН.

Слід зазначити, що здатність емоксипіну сукцинату зменшувати тривожну симптоматику була виявлена ще на етапі доклінічного вивчення, а згодом підтверджена в низці клінічних випробувань. Зокрема, клінічно значущий анксиолітичний ефект препарату спостерігали в пацієнтів з артеріальною гіпертензією [21].

Важливою перевагою емоксипіну сукцинату як анксиолітичного засобу є сприятливий профіль безпеки, що вигідно відрізняє його від бензодіазепінів. Лікарям добре відомо, що останні часто спричиняють надмірну седацию. Емоксипіну сукцинат діє на ГАМК-залежні процеси максимально фізіологічним способом (через мембранопротекцію), а не шляхом жорсткої хімічної конформаційної перебудови ГАМК-А-рецепторів, як це відбувається під впливом бензодіазепінів [22]. Завдяки своєму унікальному механізму дії емоксипіну сукцинат не тільки зменшує тривогу, а й поліпшує настрій і загальне самопочуття пацієнтів. Так, у пацієнтів з артеріальною гіпертензією було відзначено рівномірне зменшення як тривожної, так і депресивної симптоматики [21].

Водночас у проведеному нами дослідженні було отримано результати, що виходять за рамки анксиолітичного ефекту емоксипіну сукцинату та здаються перспективними з клінічного погляду. Йдеться про достовірне зростання ендотелій-залежної



Л.Г. Воронков

Таблиця 1. Порівняльна характеристика показників обстежених пацієнтів до лікування

	Група № 1 (Лодиксем), n=20	Група № 2 (порівняння), n=20	p
Чоловіки, %	83	77	0,655
Вік, Ме (LQ, UQ), років	60 (57, 68)	62 (60, 70)	0,616
Супутня ІХС, %	89	92	0,750
Супутня АГ, %	100	92	0,231
Супутня ФП, %	66	46	0,253
ФВ ЛШ, Ме (LQ, UQ), мл/хв/1,73 м ²	34,5 (28, 44)	33 (25, 40)	0,423
ЧСС, Ме (LQ, UQ), за 1 хв	90 (80, 110)	82 (68, 100)	0,155
CAT, Ме (LQ, UQ), мм рт. ст.	132 (115, 150)	120 (110, 140)	0,534
ШКФ, Ме (LQ, UQ), мл/хв/1,73 м ²	61 (55, 71)	54 (39, 58)	0,081
ХОЗЛ, %	29	23	0,697
Цукровий діабет 2 типу, %	44	46	0,924
Анемія, %	17	22	0,354
ЕЗВД, Ме (LQ, UQ), %	4 (3, 6)	6 (6, 8)	0,077
Бали за шкалою HADS-тривога, Ме (LQ, UQ)	8 (6, 10)	8 (7, 10)	0,262
Бали за шкалою задишки Лікерта, Ме (LQ, UQ)	3 (3, 4)	3 (3, 4)	0,794

Примітки: Ме – медіана; ІХС – ішемічна хвороба серця;
АГ – артеріальна гіпертензія; ФП – фібриляція передсердь;
ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень;
ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка;
CAT – систолічний артеріальний тиск.

Таблиця 2. Порівняльна характеристика показників обстежених пацієнтів 1-ї та 2-ї груп після 8 діб спостереження

	Група № 1 (Лодиксем), n=20	Група № 2 (порівняння), n=20	p
Втрата МТ за курс лікування, Ме (LQ, UQ), кг	6 (4, 9)	6 (2, 8)	0,411
CAT, Ме (LQ, UQ), мм рт. ст.	120 (115, 130)	110 (110, 120)	0,128
ЧСС, Ме (LQ, UQ), за 1 хв	79 (70, 90)	70 (66, 85)	0,346
ЕЗВД, Ме (LQ, UQ), %	8 (6, 10)	6 (6, 8)	0,041
Середня доза петльового діуретика на добу*, Ме (LQ, UQ), мг	90 (80, 160)	120 (80, 140)	0,659
Бали за шкалою HADS, тривога, Ме (LQ, UQ)	5 (3, 8)	8 (7, 10)	0,010
Бали за шкалою задишки Лікерта, Ме (LQ, UQ)	1 (1, 2)	2 (1, 2)	0,027
ШКФ, Ме (LQ, UQ), мл/хв/1,73 м ²	61 (55, 71)	52 (43, 61)	0,045

Примітки: МТ – маса тіла; * в перерахунку на фуросемід.

вазодилаторної відповіді та про збереження (на відміну від групи порівняння) вихідної ШКФ на тлі активної діуретичної терапії. Тобто емоксипіну сукцинат зменшував прояви дисфункції ендотелію, що має важливе клінічне значення.

Дисфункція ендотелію притаманна синдрому СН, системному атеросклерозу та його клінічно значущим локальним проявам (ІХС, цереброваскулярні розлади, обструктивна хвороба периферичних артерій) і характеризується порушенням балансу в бік

Нутрицевтики в лікуванні дисліпідемій

22-25 вересня в онлайн-режимі відбувся XXI Національний конгрес кардіологів України, в якому взяли участь провідні вітчизняні та зарубіжні фахівці. З огляду на значну поширеність серцево-судинних захворювань (ССЗ) атеросклеротичного генезу велику увагу було приділено питанням первинної профілактики цієї патології. Модифікація способу життя та корекція кардіоваскулярних факторів ризику є першим кроком у лікуванні пацієнтів із дисліпідемією, але дотримання дієтичних рекомендацій не завжди дозволяє нормалізувати рівні ліпідів. Чи існує спосіб посилити заходи зі зміни способу та що зазначено в міжнародних рекомендаціях щодо цього? Вичерпні відповіді на ці запитання були надані в рамках симпозиуму «Нутрицевтики в лікуванні дисліпідемій».



Професор кафедри кардіології та ревматології Білоруської медичної академії післядипломної освіти, доктор медичних наук Тамара Дмитрівна Тябут представила доповідь «Дисліпідемія – роль нутрицевтиків у міжнародних рекомендаціях», на початку якої звернула увагу на значну поширеність модифікованих факторів ризику ССЗ у популяції. Так, результати дослідження STEPS, проведеного в Білорусі під егідою ВООЗ, продемонстрували, що у структурі дорослого населення частка осіб, які курять, становить 29,6%; осіб, що вживають алкоголь, – 52,8%; осіб, які споживають менше 5 змішаних порцій овочів / фруктів на день, – 72,9%; тих, хто не займається фізичною діяльністю, – 80,5%; осіб з надлишковою масою тіла – 60,6%, осіб з підвищенням артеріального тиску (сistolічний артеріальний тиск ≥ 140 мм рт. ст.) – 44,9%.

Схожі результати продемонструвало масштабне міжнародне дослідження EUROASPIRE, до якого було включено Україну. Одним з найважливіших модифікованих факторів ризику ССЗ є гіперхолестеринемія і дисліпідемія. Саме тому корекції дисліпідемії приділяється значна увага як у вітчизняних, так і в міжнародних рекомендаціях.

Так, у рекомендаціях Національної асоціації з порушень ліпідного обміну (National Lipid Association, США, 2014) стратегія первинної профілактики ССЗ передбачає виявлення факторів серцево-судинного ризику під час першого візиту до лікаря та надання рекомендацій щодо зміни способу життя – зменшення споживання насичених жирів і холестерину, помірна фізична активність, зниження маси тіла при ожирінні (звернення до дієтолога). Надалі рівень ліпідів контролюють протягом перших трьох місяців цього місяця. Якщо в перші місяці лікування холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) не досягає цільових значень, рекомендується посилити заходи щодо зниження рівня цього показника. Призначення медикаментозної терапії слід розглянути тільки після безуспішного лікування протягом декількох місяців.

У рекомендаціях Американської колегії кардіологів та Американської асоціації серця (ACC/AHA, 2018) зазначено про необхідність диференційованого підходу до первинної профілактики ССЗ у осіб різних вікових груп – до 19; 20-39; 40-75 років. На першому прийомі рекомендується оцінити ризик розвитку асоційованого з атеросклерозом ССЗ. На кожному етапі профілактики першим пунктом є зміна способу життя, спрямована на попередження і зниження ризику ССЗ.

Статини рекомендовані особам з генетично зумовленими формами гіперхолестеринемії (у віці до 19 років); можуть бути розглянуті до призначення в осіб віком 20-39 років з раннім початком ССЗ у сімейному анамнезі чи рівнем ХС ЛПНЩ $\geq 4,1$ ммоль/л.

Іншими показаннями до стартового призначення статинів є рівень ХС ЛПНЩ $\geq 4,9$ ммоль/л, супутній діабет у пацієнтів віком 40-75 років, показник 10-річного ризику ССЗ $\geq 20\%$.

Найефективнішою стратегією в профілактиці ССЗ визнано командний підхід. Лікар повинен пояснити хворому потенційні переваги пропонувананих методів корекції факторів ризику, оцінити можливість небажаних реакцій, які можуть відбуватися при призначенні лікарських препаратів, а також небажаних взаємодій з іншими препаратами, які пацієнт може приймати при коморбідній патології.

У рекомендаціях Європейського товариства кардіологів / Європейського товариства з вивчення атеросклерозу (ESC/EAS, 2019) зазначено, що першим етапом первинної профілактики ССЗ має бути корекція способу життя. І тільки в разі недосягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ можна розглянути можливість призначення лікарських препаратів.

Якщо підсумувати напрями первинної профілактики ССЗ, про які зазначено в розглянутих вище рекомендаціях, можна простежити загальну тенденцію: тільки в разі недосягнення цільового показника ХС ЛПНЩ після призначення поведінкової терапії необхідно розглянути можливість проведення медикаментозного лікування. Таке формулювання дає лікарю певну свободу дій; насамперед це можливість інтенсивнішого впливу на зміну способу життя і корекція дієти зокрема.

Однак у такому випадку перед лікарем постає ще одне досить важливе запитання: яких результатів можна досягти, надаючи лише дієтичні рекомендації?

Кокранівський огляд 17 досліджень з вивчення ефективності дієтичних рекомендацій для зниження рівня ХС ЛПНЩ показав позитивну динаміку. Сумарне зниження рівня ХС ЛПНЩ у цих випробуваннях склало 0,16 ммоль/л. На жаль, у багатьох випадках цього недостатньо для досягнення цільових показників ХС ЛПНЩ. Чи можливо якимось посилити ефективність дієти? Виявляється, що так.

У рекомендаціях ESC/EAS (2019) є окремий розділ – «харчові добавки та функціональні продукти для корекції дисліпідемії», який відкриває перед лікарем додаткові можливості зниження кардіоваскулярного ризику. Із цієї метою можуть застосовуватися фітостероли, червоний ферментований рис (монаколін), харчові волокна, соєвий білок тощо.

У рекомендаціях також зазначається щодо впливу різних складових способу життя на рівень ліпідів (табл.).

Таблиця. Вплив зміни різних складових способу життя на рівень ліпідів		
Вплив способу життя на зниження рівня холестерину та ХС ЛПНЩ	Величина ефекту	Рівень доказів
Виключення трансжирів, що надходять із їжею	++	A
Зниження кількості насичених жирів, що надходять із їжею	++	A
Збільшення в раціоні кількості продуктів, збагачених харчовими волокнами	++	A
Прийом функціональної їжі, збагаченої фітостеролами	++	A
Прийом в їжу нутрицевтиків на основі червоного ферментованого рису	++	A
Зниження надлишкової маси тіла	++	A
Зниження кількості холестерину, що надходить із їжею	+	B
Підвищення рівня регулярної фізичної активності	+	B

У рекомендаціях ESC/EAS зазначено про те, що зміна способу життя має включати не лише корекцію значимих факторів ризику ССЗ, а й застосування функціональних харчових продуктів і харчових добавок, що надасть змогу покращити ліпідний контроль та уникнути передчасного призначення статинів.

Як нутрицевтик у клінічній практиці багатьох країн світу широко використовують АрмоЛІПІД, що містить 5 компонентів із синергічною дією (екстракт червоного ферментованого рису – монаколін К, полікосанол, фолієва кислота, антиоксиданти астаксантин і коензим Q₁₀), що дозволяють контролювати ключові фактори розвитку ендотеліальної дисфункції, як-от оксидативний стрес, рівень ліпідів, рівень гомоцистеїну.

Червоний ферментований рис (монаколін К) і полікосанол подібно до статинів блокують синтез холестерину в печінці. Астаксантин і коензим Q₁₀ впливають на оксидативний стрес, нейтралізуючи вільні радикали. Фолієва кислота нормалізує рівень гомоцистеїну – проміжного продукту обміну незамінної амінокислоти метіоніну. На сьогодні гіпергомоцистеїнемія вважається окремим

фактором ризику розвитку ССЗ, оскільки сприяє ушкодженню ендотелію.

Звичайно, призначаючи той чи інший нутрицевтик, лікар повинен переконатися в доказовій базі його ефективності. У країнах Європи було проведено три рандомізовані контрольовані дослідження, в яких понад 1500 пацієнтів з дисліпідемією приймали АрмоЛІПІД. Було показано, що вживання 1 таблетки цього нутрицевтика 1 р/день сприяє ефективному зниженню рівня як загального холестерину, так і ХС ЛПНЩ. Через 16 тижнів лікування рівень загального холестерину знизився на 19%, ХС ЛПНЩ – на 18% (Cicero A.F. et al., 2010).



Завідувачка кафедри пропедевтики внутрішньої медицини ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», доктор медичних наук, професор Тетяна Володимирівна Колесник розповіла про власний досвід застосування нутрицевтиків у клінічній практиці, зазначивши, що питання первинної профілактики ССЗ сьогодні набуває особливої актуальності.

Наразі виділяють три найважливіші фактори ризику, які роблять найбільший внесок у негативну статистику ССЗ і смертності, – артеріальна гіпертензія, гіперхолестеринемія та дисліпідемія, куріння.

З метою визначення поширеності основних факторів ризику ССЗ у популяції дорослого населення України спільними зусиллями ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска НАМН України» та ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» було проведено масштабне популяційне дослідження (з 2009 по 2013 р.). Протокол випробування містив визначення та оцінку 20 факторів ризику розвитку ССЗ у міського населення віком від 30 до 70 років, урахувавши й осіб без серцево-судинної патології. Серед найпоширеніших факторів ризику виявилися абдомінальне ожиріння і надмірна маса тіла ($\approx 72\%$), гіперхолестеринемія ($\approx 70\%$) і підвищення рівня ХС ЛПНЩ ($\approx 69\%$).

Цікаво було дізнатися, в якому віці (найбільш ранньому) можна простежити початок підвищення рівня ліпідів. Виявилося, що навіть у осіб віком 30-39 років середній рівень загального холестерину дещо перевищує верхнє порогове значення 5 ммоль/л. Так, у чоловіків цього віку середній рівень загального холестерину становив 5,05 ммоль/л, у жінок – 5,04 ммоль/л. У осіб більш старшого віку середній рівень загального холестерину був суттєво вищим: у групі від 40 до 49 років – 5,27 і 5,61 ммоль/л, від 50 до 59 років – 5,7 і 5,94 ммоль/л, 60-69 років – 5,4 і 5,99 ммоль/л у чоловіків і жінок відповідно.

З віком збільшувалася й поширеність наднормативного підвищення показників ХС ЛПНЩ. Так, у віці 30-39 років 33,3% чоловіків і 36,7% жінок мали підвищений рівень ХС ЛПНЩ; 40-49 років – 40 і 34,3%; 50-59 років – 53,3 і 55,6%; 60-69 років – 60 і 63,6% відповідно. **Отже, близько 1/3 молодого населення України має підвищений рівень атерогенного ХС ЛПНЩ.**

Отримані результати схожі з даними ще одного більш раннього дослідження (Tuzcu E.M. et al., 2001), в якому вивчали поширеність коронарного атеросклерозу залежно від віку. Було показано, що наявність атеросклерозу (потовщення інтими $>0,5$ мм) спостерігається в 17% підлітків віком 13-19 років, а також у 60% молодих людей віком 30-39 років.

Звичайно, маніфестувати ішемічна хвороба серця починає значно пізніше, але патологічний процес запускається ще задовго до появи перших симптомів захворювання.

Слід урахувати, що паралельно з розвитком атеросклерозу й ендотеліальної дисфункції спостерігається також і збільшення жорсткості артеріальної стінки; це відбувається

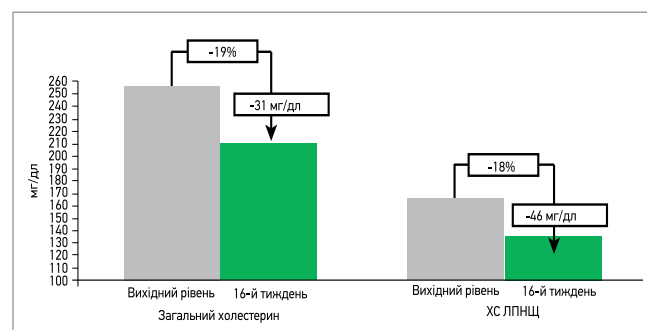


Рис. 1. Зміна рівня загального холестерину та ХС ЛПНЩ через 16 тижнів

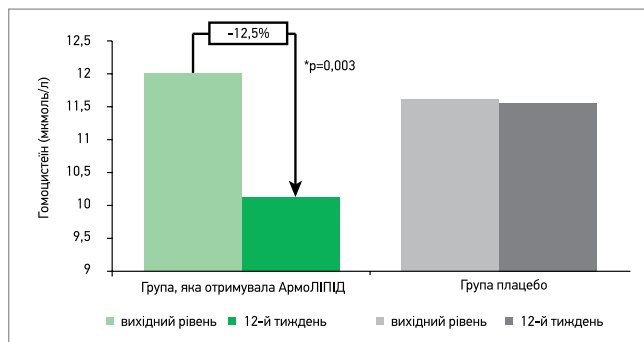


Рис. 2. Зміна рівня гомоцистеїну в досліджуваних групах

за рахунок процесів запалення і кальцифікації в інтимі артерій. Артеріальна жорсткість вважається показником сумарного несприятливого впливу факторів серцево-судинного ризику на судинну стінку. Найпоказовішим критерієм стану артерій є швидкість поширення пульсової хвилі.

Тетяна Володимирівна відзначила, що в своїй клінічній практиці їй нерідко доводиться мати справу з пацієнтами молодого віку, в яких спостерігаються значимі фактори серцево-судинного ризику, включаючи гіперхолестеринемію. Зазвичай таких хворих виявляють випадково при проведенні профілактичних обстежень, оскільки скарг вони не мають. Найчастіше це курці з обтяженою спадковістю щодо кардіо-васкулярної патології, надмірною масою тіла й абдомінальним ожирінням. У таких осіб рекомендується оцінити ризик кардіоваскулярної смертності за шкалою SCORE. Нерідко особи віком <50 років мають ризик серцево-судинної смерті в межах 1-2%. Як потрібно лікувати таких пацієнтів?

У настановах ESC/EAS (2019) як перший крок для всіх пацієнтів з низьким або помірним серцево-судинним ризиком рекомендовано зміну способу життя і немедикаментозну корекцію всіх модифікованих факторів ризику. Якщо при цьому не вдається контролювати рівень ліпідів, слід розглянути можливість медикаментозного лікування дисліпемії.

На першому етапі рекомендується дієтичне харчування доповнити нутрицевтиками. Ці інноваційні харчові добавки допомагають контролювати рівень ХС ЛПНЩ при низькому та помірному серцево-судинному ризику, не вдаючись до застосування гіполіпідемічних препаратів. Сьогодні широко доступними є препарати червоного дріжджового рису. Дріжджовий рис, який отримують шляхом ферментації звичайного рису дріжджовими грибами, має гіпохолестеринемічний ефект завдяки наявності біологічно активних сполук (монаколінів), що пригнічують гідроксиметилглутарилкоензим А редуктазу, тобто мають аналогічний статинам механізм дії.

Відомим нутрицевтиком на основі червоного дріжджового рису є АрмоЛПІД. До його складу, крім монаколіну, входять інші активні натуральні компоненти, що мають синергічну дію: полікосанол, фолієва кислота, антиоксиданти астаксантин і коензим Q₁₀. Кожен із представлених компонентів характеризується хорошою переносимістю, незначною імовірністю побічних ефектів при тривалому прийомі, а також не має небажаного взаємодії з іншими лікарськими засобами.

АрмоЛПІД є не лише безпечним, а й ефективним нутрицевтиком з доведеними ліпідознижувальними властивостями. Показовим є 16-тижневе італійське дослідження (Cicero A.F. et al., 2010), що було проведене в умовах повсякденної клінічної практики. Для участі в ньому відібрали дорослих пацієнтів (середній вік – 51 рік; n=1665) і хворих похилого віку (середній вік – 71 рік; n=743); середній показник рівня загального холестерину становив 251,7 мг/дл і 254,7 мг/дл, а ХС ЛПНЩ – 163,4 мг/дл і 164,9 мг/дл відповідно. Пацієнти кожної вікової категорії були розподілені на дві групи – АрмоЛПІД + дієта; лише дієта. Вже з перших тижнів лікування спостерігалось поступове зниження рівня загального холестерину та ХС ЛПНЩ в обох групах пацієнтів, однак у групі АрмоЛПІДу це зниження виявилось стрімкішим незалежно від віку. Через 16 тижнів від початку дослідження рівень загального холестерину в групі АрмоЛПІДу знизився на 19%, ХС ЛПНЩ – на 18% (рис. 1).

Здатність АрмоЛПНЩу знижувати рівень гомоцистеїну (важливого фактора пошкодження ендотелію та прогресування ССЗ) також було доведено клінічно. Зокрема, властивість харчової добавки знижувати рівень гомоцистеїну була продемонстрована в рандомізованому плацебо-контрольованому подвійному сліпому дослідженні, проведеному в Німеччині. Пацієнтів із гіперхолестеринемією (рівень ХС ЛПНЩ становив від 4,14 до $\leq 5,69$ ммоль/л) розділили на дві групи. Учасники першої групи протягом 12 тижнів вживали харчову добавку, до складу якої входили: монаколін К 3 мг, фолієва кислота 200 мкг, кофермент Q_{10} 2,0 мг, астаксантин 0,5 мг; учасники другої групи отримували плацебо. У групі, що споживала харчову добавку, відмічалося значне ($p < 0,001$) зниження рівня ХС ЛПНЩ (-14,8%), загального холестерину (-11,2%) та гомоцистеїну (-12,5%) через 12 тижнів лікування. У групі плацебо суттєвих змін не спостерігалось (рис. 2).

Доповідка також представила і власний досвід ефективного застосування нутрицевтика АрмоЛПІД. Молодий чоловік віком 34 роки звернувся щодо проходження профілактичного огляду для отримання довідки про стан здоров'я. Індекс маси тіла – 31,8 кг/м², обсяг талії 110 см. З анамнезу відомо, що пацієнт курить, веде малорухливий спосіб життя та має обтяжену спадковість щодо ССЗ. Результати ліпідограми виявилися дещо несподіваними. Рівень загального холестерину становив 6,63 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – 4,36 ммоль/л, тригліцеридів – 2,62 ммоль/л. Швидкість поширення пульсової хвилі складала 8,8 м/с, що відповідає віковій нормі в 53 роки. Для визначення ризику ССЗ застосували шкалу SCORE для молодих пацієнтів (віком до 40 років). У цій шкалі фактори серцево-судинного ризику значно перевищують значимість відповідних факторів у шкалі для більш дорослих пацієнтів. Фактори ризику ССЗ у представленого хворого свідчать про наявність ризику серцево-судинної смерті як мінімум на рівні 3%, що вимагає обов'язкового застосування відповідних заходів для проведення первинної профілактики. Хворому були дані рекомендації щодо зниження маси тіла, припинення куріння, дотримання відповідної дієти та призначено АрмоЛПІД. Через 13 місяців лікування рівень загального холестерину знизився до 4,62 ммоль/л (на 29%), тригліцеридів – до 1,06 ммоль/л (на 59%), ХС ЛПНЩ – до 3,05 (на 30%). Швидкість поширення пульсової хвилі зменшилася до 7,4 м/с.

Схвальні відгуки щодо нутрицевтиків, які містять червоний ферментований рис, висловили й інші учасники конгресу. **Президент Польської ліпідної асоціації, професор Мацей Банах** також поділився позитивним досвідом застосування зазначених нутрицевтиків у своїй практиці. Крім того, він відзначив, що використання нутрицевтиків, до складу яких входить червоний ферментований рис, відкриває нові можливості первинної профілактики ССЗ і робить її безпечнішою порівняно з призначенням статинів.

Лікар-ендокринолог, кандидат медичних наук Костянтин Олександрович Зуєв вказав, що нутрицевтики допомагають контролювати рівень ліпопротеїнів у хворих із метаболічним синдромом і цукровим діабетом.

Отже, нутрицевтики відкривають нові можливості первинної профілактики ССЗ. Представлені дані показали, що нутрицевтик АрмоЛПІД добре переноситься і знижує показники загального холестерину та ХС ЛПНЩ, здатен покращити ендотеліальну функцію і знизити рівень маркерів запалення. Його можна успішно застосовувати одночасно з рекомендаціями щодо зміни способу життя в осіб із помірним або низьким серцево-судинним ризиком до початку лікарської терапії статинами.

Підготував **В'ячеслав Килимчук**

[illegible]

Корвалтаб Метео®

Залишайтеся собою за погоди будь-якої!



**1 капсула
НА ДОБУ**



**Екстракт
родіоли рожевої¹**



55 мг

**Екстракт лимонника
китайського¹**



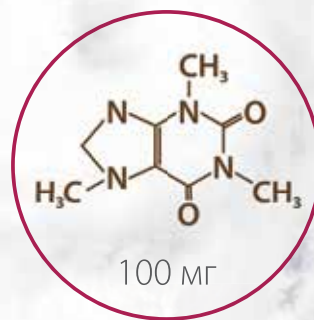
100 мг

**Екстракт
женьшеню¹**



100 мг

Кофеїн¹



100 мг

L-теанін¹



100 мг

Поліпшує
розумову
діяльність та увагу¹

Сприяє
підвищенню
працездатності¹

Зменшує
втому
та сонливість¹

Сприяє
підвищенню опірності
організму до зміни
погодних умов¹

Корвалтаб Метео®. Звіт № 3/8-A-4686-19-68302E від 22.01.2020. Реклама дієтичної добавки. Не є лікарським засобом. Перед застосуванням ознайомтесь з листком-вкладишем. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників. Є протипоказання до застосування. У разі відсутності покращення самопочуття протягом 7 днів застосування рекомендовано звернутись до сімейного лікаря щодо доцільності подальшого прийому. У разі виникнення побічних ефектів та запитань просимо звертатися до відділу фармаконагляду ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» за адресою: бульвар Вацлава Гавела, 8, м. Київ, 03124, тел./факс: +38 044 281 2333.

1. Функціональні властивості дієтичної добавки «Корвалтаб Метео®» за ТУ У 10.8-30117001-009:2019. UA-CMET-PUB-102020-003

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



Ю.С. Рудик, д.м.н., професор, керівник відділу клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань
ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків

Метеочутливість — це не міф, або Як подолати залежність від змін атмосферних умов

Метеочутливість, або метеопатія (від грецького *meteora* – «небесні явища» та *pathos* – «біль», «страждання») – це феномен погіршення стану здоров'я у відповідь на зміни кліматичних (погодних) умов (температури й вологості повітря, атмосферного тиску, швидкості вітру, опадів, геомагнітної активності, електричного поля атмосфери тощо) [1]. Метеочутливість мають близько 30% людства, а в деяких групах підвищеного ризику (наприклад, люди старшого віку, вагітні та жінки в менопаузі, пацієнти з хронічними захворюваннями) ця частка може сягати 50-85% [2].

Про вплив погоди на здоров'я людини відомо з давніх часів. Іще Гіппократ у своїх «Афоризмах» (приблизно 400 р. до н. е.) писав, що «...тіла людей поведуться по-різному залежно від пори року: одні схильні радше до літа, інші – до зими; хвороби перебігають по-різному (добре чи погано) в різні пори року в різних країнах і за різних умов життя» [3]. Сучасні дослідники медичної метеорології вважають, що метеочутливість еволюційно була адаптивним механізмом – захисним рефлексом, який завчасно попереджав людей (а також і тварин, які теж реагують на погоду) про зміни погодних умов [4]. Але цей механізм може бути й дезадаптивним: у людей – «живих барометрів» зміна практично кожного кліматичного, метеорологічного чи сезонного параметра може бути тригером гострих патологічних станів або погіршення хронічних проблем зі здоров'ям.

Клінічні докази впливу погодних умов на здоров'я

Зв'язок між змінами погоди та станом здоров'я був продемонстрований у численних дослідженнях у різних популяціях. Останніми роками кількість таких робіт постійно зростає.

Нещодавно вплив атмосферних параметрів на кардіоваскулярні захворювання вивчався в європейському 5-річному дослідженні *Cardiometeorology*SM. Результати продемонстрували значну сезонну варіабельність гострих кардіоваскулярних подій із найвищими показниками в холодні місяці року. Крім того, добові коливання температури ($\geq 5^\circ\text{C}$) та вологості повітря ($\geq 40\%$) достовірно асоціювалися з підвищенням частоти госпіталізацій на 29% [5].

У дослідженні в Польщі за участю 450 жінок віком від 18 до 70 років за допомогою опитувальника МЕТЕО-Q було встановлено, що метеочутливість достовірно корелює з чотирма афективними типами темпераменту: циклотимічним, депресивним, подразливим і тривожним. Найтяжчими проявами метеочутливості були астения, невизначене відчуття нездужання та роздратованість [6].

Інші польські дослідники використали метод холтерівського моніторингу артеріального тиску в 1662 пацієнтів з артеріальною гіпертензією та виявили значну обернену кореляцію між атмосферним тиском і артеріальним тиском у зимові й весняні місяці [7].

Вчені з Японії спостерігали 4548 випадково відібраних загалом здорових осіб і встановили, що з кожним підвищенням максимальної добової температури повітря на $0,5^\circ\text{C}$ частота головного болю збільшується на $0,56\%$ і на $1,87\%$ із кожним зростанням температури на 1°C вище точки роси. Загалом жінки були чутливішими до атмосферних коливань, особливо до високої вологості й низької температури. У чоловіків пригнічений настрій асоціювався з високою температурою, а в жінок – із низькою [8].

В огляді Palmer і співавторів представлені докази впливу змін сонячної активності й геомагнітного поля на різні параметри кардіоваскулярної системи, як-от систолічний і діастолічний артеріальний тиск, частота та варіабельність серцевого ритму, перфузійний індекс тощо [9].

Як проявляється метеочутливість?

У метеочутливих пацієнтів із хронічними захворюваннями зміни метеорологічних параметрів можуть спричиняти посилення проявів таких захворювань [10], але найчастіше метеочутливість проявляється неспецифічними симптомами. Пацієнти зазвичай скаржаться на періодичні втому та сонливість, загальну слабкість,

пригнічений настрій, зниження розумової та фізичної працездатності, головний біль на тлі зниженого артеріального тиску [11, 12]. Цей симптомокомплекс відповідає соматоформній автономній дисфункції (нейроциркуляторній дистонії) за гіпотензивним типом [13].

У клінічній практиці для визначення рівня метеочутливості використовують метеотропний індекс [14], який складається з 10 ознак:

- скарги при зміні погоди чи клімату;
- зниження активності;
- погіршення самопочуття;
- схильність до депресії;
- передчуття зміни метеоситуації;
- повторюваність одних і тих самих ознак конкретної метеоситуації;
- синхронність метеореакцій з іншими метеочутливими людьми;
- нормалізація самопочуття в сприятливу погоду;
- нетривалість погіршення стану;
- відсутність інших причин для загострення хвороби чи погіршення стану.

За наявності 5 або більше ознак пацієнт із високою ймовірністю є метеочутливим.

Як зменшити метеочутливість?

Чутливість до змін атмосферних параметрів навряд можна повністю подолати, але її можна значно зменшити. Метеочутливим пацієнтам рекомендовано дотримуватися здорового способу життя – нормалізувати режим праці та відпочинку, дотримуватися збалансованої дієти, нормальної маси тіла, відмовитися від куріння та зловживання алкоголем. Корисними є помірна фізична активність (наприклад, прогулянки на свіжому повітрі, плавання, їзда на велосипеді), загальнозміцнювальні процедури, як-от контрастний душ або сауна [15, 16]. Щоб дізнатися, які зміни погодних умов погіршують стан, пацієнтам варто вести щоденник [17].

Для профілактики й усунення симптомів, пов'язаних із коливаннями атмосферних параметрів, доцільним є застосування адаптогенів. За сучасним визначенням, адаптогени – це фармакологічна група речовин природного походження, що підвищують увагу та фізичну витривалість, зменшують стрес-індуковані порушення й розлади, пов'язані з нейроендокринною системою [18]. Це визначення ґрунтується на доказах, отриманих у клінічних дослідженнях із використанням валідованих інструментів для оцінки ефективності.

Нещодавно в Україні з'явився Корвалтаб Метео® – засіб зі спеціальним п'ятикомпонентним складом, який сприяє швидкій нормалізації функцій організму в умовах різних атмосферних коливань [19]. Важливо, що всі компоненти добре досліджені та широкоживані, що забезпечує сприятливий профіль безпеки.

Кофеїн сьогодні вважають підсилювачем фізичних і розумових здібностей організму. Ці властивості забезпечуються впливом на кардіоваскулярну систему (позитивні інотропний і хронотропний ефекти) та центральну нервову систему (стимуляція локомоторної активності й когнітивних функцій) [20-23]. Кофеїн сприяє вивільненню кальцію із саркоплазматичного ретикулуму та пригнічує його зворотне захоплення, що підвищує силу скорочення скелетних м'язів [24]. Після інтенсивних фізичних навантажень кофеїн стимулює ресинтез глікогену в м'язових волокнах і так прискорює відновлення [25, 26]. Як антагоніст до аденозинових рецепторів A1 та A2 кофеїн зумовлює церебральну вазоконстрикцію, що сприяє зменшенню симптомів, асоційованих із гіпотензією [27].



Ю.С. Рудик

L-теанін є натуральним компонентом чаю та представляє собою аналог амінокислот L-глутамату та L-глутаміну. Встановлено, що ця унікальна амінокислота проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр і чинить безпосередні ефекти на центральну нервову систему вже через 30 хв після прийому [28]. У клінічних дослідженнях продемонстровано, що L-теанін модулює різні функції головного мозку, зокрема значно підвищує α -ритм, який асоціюється з розслабленим станом пильності та спокою, без супутньої сонливості [29, 30]. Недостатність α -хвиль може бути ознакою роздратованості, гніву, страху, тривоги та депресії [31, 32]; L-теанін допомагає зменшити ці прояви, а також сприяє підвищенню уваги й покращенню настрою [33].

Лимонник китайський (*Schisandra chinensis*) традиційно використовувався народами півночі як тонізувальний засіб для втамування спраги, голоду та зменшення виснаження, а також для покращення нічного зору [34, 35]. За даними клінічних досліджень, лимонник китайський (у вигляді екстракту) стимулює центральну нервову систему й симпатичну автономну нервову систему, зменшує сонливість, фізичну й розумову втому, покращує загальне самопочуття [36-39].

Родіола рожева (*Rhodiola rosea*) поряд із лимонником належить до найвивченіших адаптогенів [40]. Екстракт родіоли зменшує депресивні симптоми, стрес-індуковану втому, покращує когнітивні функції та якість життя; ці ефекти були продемонстровані в рандомізованих контрольованих дослідженнях [41-45].

Женьшень звичайний (*Panax ginseng*) належить до т. зв. актопротекторів; він збільшує розумову працездатність і стійкість до фізичних навантажень без підвищення споживання кисню [46]. Активні компоненти екстракту женьшеню (гінсеноїди, полісахариди, пептиди, алкалоїди, фенолові сполуки тощо) підтримують гомеостаз організму шляхом протидії фізіологічним змінам, зумовленим фізичними, хімічними та біологічними стресорами [47, 48]. *Panax ginseng* має імунно- й нейромодулювальний, кардіопротекторний ефекти, зменшує тривогу та регулює тонус судин [49]. Унікальною здатністю екстракту женьшеню є зниження артеріального тиску в пацієнтів з артеріальною гіпертензією, й навпаки, його підвищення в осіб із гіпотензією, що асоціюється з метеочутливістю [50].

Завдяки комплексній дії цих компонентів Корвалтаб Метео® сприяє підтримці нормального функціонального стану кардіоваскулярної, центральної та периферичної нервової систем в осіб, які мають підвищену чутливість до різних видів атмосферних впливів, серед яких температура та вологість повітря, атмосферний тиск, швидкість вітру, опади, геомагнітна активність, електричне поле атмосфери тощо. Ефективне поєднання тонізувальних і адаптогенних властивостей складових поліпшує розумову діяльність і увагу, зменшує втому та сонливість, сприяє підвищенню працездатності й опірності організму до стресових ситуацій, фізичних навантажень, несприятливих впливів зовнішнього середовища, змін погодних умов, зокрема в осіб, які мають нейросудинну дистонію, астеничні стани, емоційні розлади, неврастенії; водночас при зниженій розумовій і фізичній працездатності сприяє підтримці нормальної якості життя в метеозалежних «живих барометрів» [19].

Корвалтаб Метео® має зручний режим прийому – 1 капсула на день або за призначенням лікаря. У клінічних дослідженнях, які продемонстрували ефективність і безпеку його компонентів, тривалість лікування становила від декількох днів до 3 міс і довше; це свідчить про можливість тривалого застосування препарату Корвалтаб Метео® для профілактики чутливості до сезонних коливань атмосферних умов, а також за потреби в разі короточасних метеорологічних коливань, за появи характерних симптомів або в ситуаціях, коли потрібно підвищити розумову чи фізичну працездатність.

Список літератури знаходиться в редакції.

Сучасні стратегії здоров'я жінок віком понад 40 років

Менопаузальний перехід – важлива віха в житті кожної жінки, що впливає не лише на її репродуктивну функцію, а й на здоров'я загалом. Саме тому проблема лікування клімактеричних розладів є надзвичайно актуальною, оскільки стосується якості життя в період максимальної професійної зрілості жінок та їх затребуваності в суспільстві й сім'ї.



У рамках проекту «Школа неврологів», який відбувся в режимі відеоконференції, **член-кореспондент НАМН України, президент ВГО «Асоціація гінекологів-ендокринологів України», доктор медичних наук, професор Тетяна Феофанівна**

Татарчук представила доповідь, яка мала неабиякий інтерес у слухачів. Професор порушила питання здоров'я жінок віком понад 40 років, розповіла про важливість своєчасного виявлення та корекції синдрому передчасного старіння, розглянула основні методи лікування та профілактики клімактеричних розладів.

Відомо, що при настанні менопаузи в організмі жінки відбуваються різноманітні інволютивні процеси, а саме в репродуктивній системі, що спричиняє стрімке зниження синтезу статевих гормонів, отже, появу численних проявів клімактеричного періоду. Припливи, підвищення артеріального тиску, відчуття серцебиття, головні, м'язові та суглобові болі, урогенітальна атрофія та порушення сечовипускання, зниження зору, симптоми сухого ока, атрофія шкіри, депресія, погіршення пам'яті, панічні атаки, запаморочення, безсоння та втома – це лише неповний перелік тих симптомів, які очікують жінок із настанням клімактерію. Зважаючи на те що в сьогоденні умовах пік професійної кар'єри будь-якої жінки припадає на період

45-55 років, їм украй важливо зберегти здоров'я, добру форму, красу, здатність до навчання, прагнення до самовдосконалення й інтерес до життя. Це стало стимулом до створення концепції «мінус 20», основна ідея котрої полягає в дотриманні цієї стратегії здоров'я, що дасть змогу жінкам у будь-якому віці почуватися та мати вигляд на 20 років молодше. Отже, основне завдання, що постає сьогодні перед лікарями різних спеціальностей, – акцентувати й допомогти пацієнткам вивчити та зрозуміти цю концепцію.

Вазомоторні симптоми: патогенез й основні ризики для здоров'я

Вазомоторні симптоми вважаються одними з найрозповсюдженіших клімактеричних проявів, про що свідчать дані звіту випробування SWAN (Khoudayr E. et al., 2019). Приблизно 80% жінок мають скарги на припливи в перехідний період від ранньої до пізньої перименопаузи, що можуть зберігатися в середньому протягом 7,4 року, а в деяких випадках – іще довше. Крім того, було встановлено, що фактором ризику розвитку вазомоторних порушень на початку перехідного періоду є ожиріння. Хоча цікавим є те, що після періоду постменопаузи це співвідношення виявилось зворотним (вищий ступінь ожиріння асоціювався з меншою частотою вазомоторних симптомів).

На особливу увагу заслуговують патогенетичні механізми розвитку припливів, які характеризуються функціональними змінами гіпоталамічних структур і порушенням синтезу нейромедіаторів, які беруть безпосередню

участь у регуляції процесів терморегуляції. Так, на тлі клімактеричних порушень з'являється надлишок норадреналіну, спостерігається зменшення рівня серотоніну та β-ендорфінів, що зумовлює пароксизмальне розширення судин шкіри, а отже, появу припливів жару.

Відомо, що поява в жінки вазомоторних симптомів – прогностичний фактор серцево-судинних захворювань. Згідно з висновками досліджень Американської колегії кардіологів й Інституту здоров'я легень і крові при жіночому ішемічному синдромі, рання поява припливів у період менопаузи асоціюється з ендотеліальною дисфункцією – одним з основних маркерів кардіоваскулярного ризику. Було встановлено, що в жінок із припливами спостерігаються менша дилатація потоку та більша кальцифікація аорти незалежно від факторів ризику серцево-судинних захворювань. Окремо слід відзначити те, що різке зниження кровотоку в гіпокампі під час припливу провокує зменшення кількості нейронів, а це є основною передумовою можливого погіршення пам'яті та розвитку хвороби Альцгеймера. Водночас це свідчить про те, що саме поява вазомоторних симптомів у період ранньої менопаузи є т. зв. червоним прапорцем для виявлення жінок із підвищеним серцево-судинним ризиком і вчасної його корекції.

Зміна вмісту статевих гормонів, зумовлена віком, і функція ЦНС

Особливості впливу прогестерону на центральну нервову систему (ЦНС) пояснюють появу основної психопатологічної складової клімактеричного синдрому. Відомо, що при нормальному метаболізмі цього гормону в ЦНС утворюється алопрегнанолон, який має здатність стимулювати ГАМК-А-рецептори (основні гальмівні рецептори ЦНС), а отже, забезпечувати анкіолітичний, седативний, міорелаксувальний і протисудомний ефекти. Натомість із настанням клімактерію відзначаються дефіцит субстрату для вироблення прогестерону та поява патологічного метаболізму останнього, що спричиняє синтез таких метаболітів, як прегнанолон і прегнанолону сульфат, які (на відміну від алопрегнанолону) є антагоністами ГАМК-А-рецепторів і мають зворотний вплив на ЦНС.

Не менш важливе й розуміння механізмів впливу естрогенів на ЦНС. Відомо, що основними мішенями цих гормонів є базисні системи переднього мозку – холінергічна, середнього мозку – системи серотоніну й допаміну, мозкового стовбура – холінергічна й норадренергічна, а також структура гіпокампа, що безпосередньо відповідає за декларативну, епізодичну та просторову пам'ять. Так, саме дефіцит естрогенів провокує зворотні зміни когнітивної функції, а у віддаленій перспективі – такі незворотні неврологічні порушення, як деменція та хвороба Альцгеймера.

Профілактика та лікування клімактеричних порушень як основа концепції «мінус 20»

Як відомо, часта й рання поява припливів асоціюється з набагато вищими кардіоваскулярними ризиками та високою ймовірністю розвитку деменції в майбутньому. Саме тому дотримання сучасних рекомендацій із менеджменту клімактеричного синдрому на сьогодні є основною складовою сучасної концепції здоров'я жінок віком понад 40 років, оскільки дає змогу покращити якість їхнього життя та запобігти передчасному старінню.

Золотий стандарт профілактики та лікування клімактеричних порушень – менопаузальна гормонотерапія (МГТ). Згідно з настановами Міжнародного товариства менопаузи (2016), рекомендованим є саме ранній початок МГТ. У дослідженні Макі та співавторів (2011) було продемонстровано поліпшення

пам'яті й основних показників, пов'язаних із функцією гіпокампа серед жінок, які розпочинали ранній прийом МГТ. Основними показаннями для такого лікування є клімактеричний синдром, урогенітальна атрофія, профілактика та лікування постменопаузального остеопорозу, передчасна менопауза, сукупність інших естрогендефіцитних трофічних і метаболічних порушень, які безпосередньо знижують якість життя жінки.

Для жінок, які перенесли в минулому чи мають підозру на онкологічні захворювання органів репродуктивної системи, альтернативою МГТ може служити застосування фітоестрогенів (питання безпеки для гормональнозалежних раків залишається відкритим), *Cimicifuga racemosa*, екстрактів сої, кореня дикого ямсу, вітамінів і мінералів, препаратів, які зменшують прояви вазомоторних порушень (β-аланін), антидепресантів, анкіолітиків, нетрадиційної медицини (акупунктури), а також седативних засобів.

Зважаючи на відомий зв'язок вегетосудинних і психоемоційних порушень із менопаузою, патогенетично обґрунтованим методом лікування клімактеричних порушень на сьогодні вважається використання седативних засобів, а саме солей магнію, що підтверджує наявність тісної асоціації між стресом і кількістю магнію в організмі. Дефіцит цього мікроелемента знижує адаптацію організму до стресу, а стрес, своєю чергою, провокує зростання рівня катехоламінів у крові, що спричиняє вивільнення внутрішньоклітинного магнію в позаклітинний простір і кров і посилення його екскреції нирками, а отже, посилення вже наявної проблеми дефіциту Mg²⁺.

Стрес-стимулюючий комплекс **Гамалате В₆**, виробництва компанії «Феррер» на сьогодні – один із найсучасніших препаратів, який містить солі магнію в унікальній формі магнію глутамат гідроморбід (МГГ). Особливість цього засобу полягає в поєднанні й інших природних метаболітів мозку, що здійснюють низку важливих функцій у ЦНС: γ-аміномасляної кислоти (ГАМК), γ-аміно-β-гідроксибутирової кислоти (ГАБОМК) і вітаміну В₆. Доведено, що застосування солей магнію у формі МГГ має клінічно доведену ефективність у разі порушень сну, нейровегетативних порушень, зниження концентрації уваги, тривоги та нервозності. Не менш важлива й наявність у складі цього комплексу ГАМК, адже саме застосування цієї речовини дає змогу активувати когнітивну функцію й подолати патогенетичні механізми виникнення депресії та тривожних розладів. Відомо, що ГАМК стимулює ГАМК-А-рецептори замість алопрегнанолону, дефіцит якого з перебігом клімаксу невпинно зростає. Саме вплив на ГАМК-А-рецептори, що виконують у ЦНС гальмівну функцію, дає змогу забезпечити додатковий заспокійливий ефект. ГАБОМК допомагає запобігти розщепленню ГАМК, а вітамін В₆ має позитивний вплив на метаболізм ГАМК, посилює насиченість організму магнієм, забезпечуючи цим антистресорний вплив, і покращує когнітивну функцію.

Сприятливий вплив комплексу **Гамалате В₆** на функціонування ЦНС є підтвердженням у багатьох клінічних дослідженнях; його виражені анкіолітичні властивості продемонстрували ефективність у лікуванні тривожних розладів (Mendoza M., 1992). Окрім того, в дослідженні В.В. Кузнецова та співавторів (2014) було виявлено здатність **Гамалате В₆** покращувати короткострокову й довгострокову пам'ять, що підтверджує доцільність застосування комплексу з метою профілактики та лікування когнітивної дисфункції.

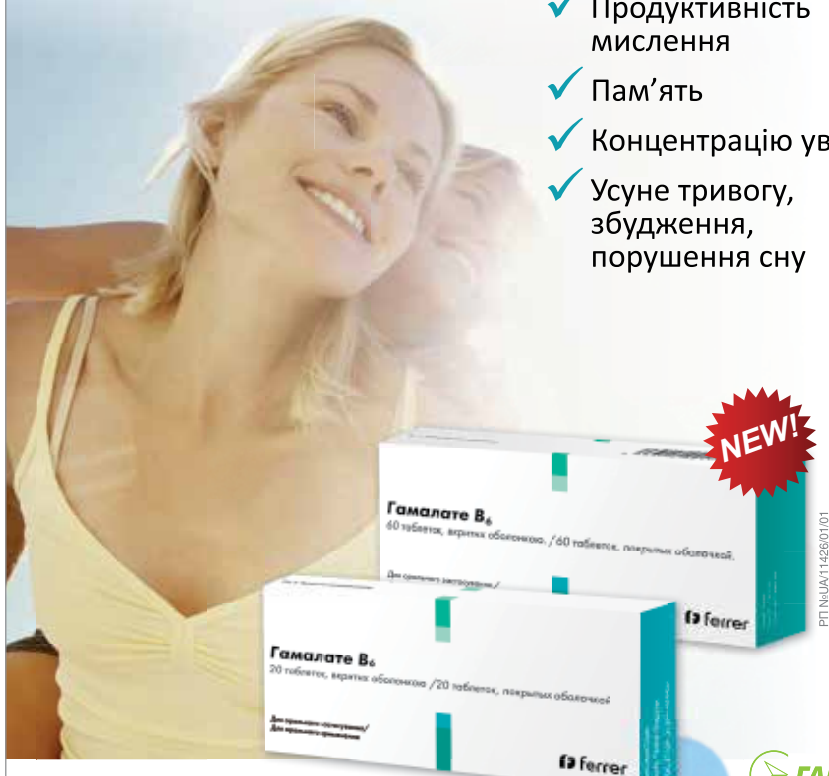
Отже, з огляду на наявність вираженого протитривожного та церебротонічного ефекту **Гамалате В₆**, а також його легкої седативної дії цей препарат слід розглядати як вдалу альтернативу МГТ із метою довготривалої корекції неврологічних розладів і порушень психічної діяльності в жінок віком понад 40 років.

Підготувала **Лілія Нестеровська**



Гамалате В₆ Допоможе відновити рівновагу

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



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

ГАМК
В₆
МГГ
ГАБОМК

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

ferrer

АКВАМАРІС®

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

ПІДВИЩЕНИЙ
ВМІСТ МІНЕРАЛІВ

СТРОНГ

ДЕКСПАНТЕНОЛ

ПЛЮС

ЕКТОІН

АЛЕРДЖІ



ЗАКЛАДЕНІСТЬ + СИЛЬНІ
ВИДІЛЕННЯ З НОСА



ЗАКЛАДЕНІСТЬ
НОСА



ПОДРАЗНЕННЯ
ТА СУХІСТЬ НОСА



КОНТАКТ
З АЛЕРГЕНАМИ

Інформація виключно для фахівців охорони здоров'я. Реклама виробів медичного призначення для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах 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



Іригаційно-осмотична терапія при COVID-19: нові клінічні дані та перспективи

Пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19) поставила перед медициною нові безпрецедентні задачі, що потребують швидкого й розумного вирішення. Зважаючи на відсутність відповідного противірусного засобу чи вакцини, людство потребує ефективного та безпечного лікування COVID-19, яке можна легко впровадити в усьому світі (Ramalingam S. et al., 2020). Однією з можливостей такої терапії є зрошування носової порожнини та полоскання горла сольовими розчинами.

Слизова оболонка носа є сприятливою для колонізації коронавірусами у зв'язку зі значною кількістю кровоносних судин, а також слизових і серозних залоз, які створюють тепле та вологе середовище. У незроговілому сквамозному епітелії слизової оболонки носа було виявлено експресію ангіотензин-перетворювального ферменту-2; це свідчить про те, що коронавірус здатен проникати в ці клітини в разі руйнування захисного бар'єра слизової оболонки (Yan Y. et al., 2020). У разі потрапляння на слизову оболонку носа коронавірусу людини руйнують війчастий епітелій і спричиняють дискінезію війок, що порушує мукоциліарний кліренс. Таке пошкодження епітелію дихальних шляхів може перебігати й без виражених клінічних симптомів (Chilvers M. et al., 2001). Тому при лікуванні респіраторних інфекцій слід обов'язково приділяти увагу захисту слизових оболонок верхніх дихальних шляхів.

Із цією метою доцільно застосовувати зрошування слизової оболонки носа сольовими розчинами. Ця нефармакологічна стратегія дає змогу очистити носову порожнину від антигенів, прозапальних медіаторів і різноманітних патогенів, знизивши вірусне навантаження (Casale M. et al., 2020). Зрошування носової порожнини руйнує й розріджує слиз і слизові кірки, полегшуючи їх усунення, а також збільшує гідратацію водянистої фази природного слизового покриття носової порожнини, що сприяє збільшенню швидкості руху війок респіраторного епітелію й, відповідно, полегшує видалення вірусів (Farrell N. et al., 2020). I. Slapak і співавт. (2008) показали, що профілактичне промивання порожнини носа морською водою тричі на день упродовж 8 тиж достовірно знижувало частоту інфекцій верхніх дихальних шляхів (ІВДШ) порівняно з контрольною групою. Автори також відзначили стійке зменшення вираженості симптомів із боку носа, зниження вживання медикаментів, меншу частоту ускладнень. L. Тапо та К. Тапо (2004) повідомили: щоденне застосування назальних спреїв з ізотонічними сольовими розчинами здатне запобігти розвитку симптомів застуди в популяції відносно здорових дорослих.

Ще одні вхідні ворота для коронавірусу – це ротова порожнина, промивання котрої (полоскання рота й горла) також здатне зменшувати вірусне навантаження. Не викликає сумніву, що до появи ефективної вакцини від коронавірусної інфекції слід швидко впровадити в практику ефективні нефармакологічні методи профілактики та лікування на кшталт полоскання рота й горла та промивання/зрошування носової порожнини. Серед вагомих переваг цих методів – висока безпечність і можливість проведення в домашніх умовах (Casale M. et al., 2020), що особливо важливо під час пандемії, оскільки не передбачає додаткового контакту пацієнта з медичним персоналом.

Дані post-hoc-аналізу пілотного рандомізованого контрольованого дослідження ELVIS (Edinburgh and Lothians Viral Intervention Study) показали, що зрошування носової порожнини та полоскання горла гіпертонічним розчином (ЗНППГР) зменшувало тривалість спричинених коронавірусом ІВДШ у середньому на 2,5 дні.

Загалом у дослідженні взяли участь 66 пацієнтів, рандомізованих у групи ЗНППГР і контролю, проте всі необхідні

мазки та заповнені анкети надали 54 учасники. Вихідні демографічні та клінічні характеристики груп ЗНППГР і контролю не відрізнялися. Етіологію ІВДШ вдалося виявити в 73% учасників: у 56% виявили риновіруси, в 31% – коронавіруси, рідше траплялися ентеровіруси, вірус грипу А, вірус парагрипу 3 типу, респіраторно-синцитіальний вірус і метаневмовірус людини. Група лікування за потреби проводила ЗНППГР (максимальна частота – 12 разів на добу), натомість група контролю підлягала стандартному лікуванню ІВДШ без ЗНППГР. Для оцінки результатів застосовувалися мазки з носа та щоденники пацієнтів, які включали відповіді на Вісконсінський опитувальник щодо симптомів із боку верхніх дихальних шляхів (Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey-21). Днем завершення захворювання вважався день, коли пацієнти вперше почувалися добре. У групі ЗНППГР тривалість хвороби становила $6,0 \pm 2,4$ дні, в контрольній групі – $8,0 \pm 3,4$ дні ($p=0,01$). ЗНППГР також зменшувало використання безрецептурних засобів на 36% ($p=0,004$), передачу вірусу контактним особам, які проживали разом із пацієнтом, на 35% ($p=0,006$) і викид вірусів у довкілля на $\geq 0,5 \log_{10}/\text{д}$ ($p=0,04$) порівняно з групою контролю (Ramalingam S. et al., 2019).

Механізм виявленого противірусного ефекту можна частково пояснити тим, що епітеліальні клітини здатні використовувати іони хлору з гіпертонічного розчину натрію хлориду для утворення гіпохлорної кислоти (HOCl), яка характеризується активністю проти всіх типів вірусів (Ramalingam S. et al., 2018; Sattar S. et al., 1989).

Варто також зауважити, що при COVID-19 у верхніх відділах дихальної системи асимптоматичних і симптоматичних пацієнтів визначають високі титри коронавірусу SARS-CoV-2. Зменшення цих титрів за допомогою ЗНППГР може допомогти в зниженні передачі вірусу та покращенні контролю пандемії (Zou L. et al., 2020).

У контексті пандемії COVID-19 автори дослідження ELVIS провели post-hoc-аналіз його даних з акцентом на пацієнтів, інфікованих коронавірусами. Тривалість захворювання, спричиненого коронавірусом, у групі ЗНППГР становила $5,6 \pm 1,4$ дні, а в групі контролю – $8,1 \pm 2,9$ дні. ЗНППГР зменшувало тривалість закладеності носа на 3,1 дні, кашлю – на 3,3 дні, хрипкості голосу – на 2,9 дні порівняно зі стандартним лікуванням (рис.) (Ramalingam S. et al., 2020).

Наразі ця група дослідників (Sheikh A., Ramalingam S., Norrie J.), яка представляє Університет Единбурга (Шотландія), набирає добровольців для вивчення ЗНППГР при COVID-19. Цікаво, що дослідження проводиметься повністю онлайн: усі, хто впродовж останніх 48 год помітив у себе симптоми коронавірусної хвороби (гарячку, кашель, втрату нюху чи смаку), можуть зголоситися за допомогою сайту. Надалі учасників рандомізують у групи лікування та контролю й нададуть групі лікування відеоінструкцію щодо проведення ЗНППГР. Автори дослідження переконані, що цей простий і дешевий метод лікування ІВДШ вартий прицільного вивчення й активного застосування (інформація опублікована на сайті Університету Единбурга 29.09.2020).

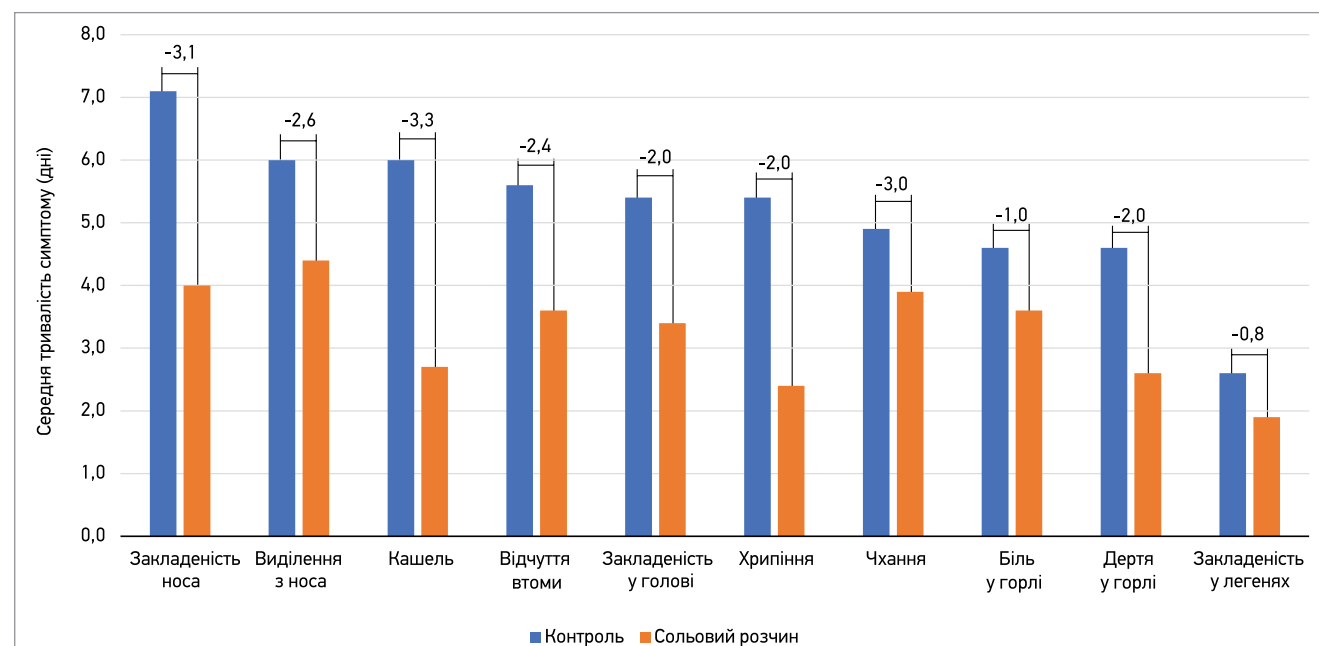


Рис. Вплив зрошування носової порожнини та горла гіпертонічним сольовим розчином на клінічну симптоматику коронавірусних ІВДШ

ДОВІДКА «ЗУ»

Переваги сольових розчинів для лікування ІВДШ не викликають сумнівів. До них належать економічна доступність, простота в застосуванні та можливість використання вдома, висока безпечність, ефективність.

На фармацевтичному ринку України наявна відома лінійка готових до використання сольових розчинів Аква Маріс (Jadran-Galenski Laboratorij, Хорватія). Гіпертонічні розчини натрію хлориду з лінійки Аква Маріс мають назви Аква Маріс Стронг та Аква Маріс Екстра Стронг. Якщо застосування гіпертонічного розчину спричиняє в пацієнта подразнення слизової оболонки носа чи відчуття печіння, що іноді можливо (Casale M. et al., 2018), доцільно застосовувати ізотонічні розчини натрію хлориду (Borah H., Goswami A., 2020). Для таких випадків лінійка Аква Маріс включає краплі та спрей з ізотонічною концентрацією. Загалом оптимальна тонічність розчинів для зрошування носової порожнини широко обговорюється і науковцями, і клініцистами. Існують докази сприятливої дії як ізотонічних, так і гіпертонічних розчинів (Ramalingam S. et al., 2019). Вважається, що останні завдяки високій осмолярності «витагують» воду з клітин, сприяючи гідратації водянистої фази слизового шару, що одночасно покращує мукоциліарний кліренс і зменшує набряк епітелію. Крім того, гіпертонічні сольові розчини сприяють відтоку кальцію з епітеліальних клітин, що стимулює функцію війок респіраторного епітелію. Що стосується ізотонічних розчинів, то їхньою перевагою є відсутність побічних ефектів (печіння, висушування), іноді притаманних гіпертонічним розчинам (Farrell N. et al., 2020).

Засоби Аква Маріс містять воду Адріатичного моря, перевагами котрої над сполученням звичайної води та солі є наявність низки природних мінералів і мікроелементів (магнію, кальцію, селену, йоду). Крім того, наявні засоби з додатковими компонентами – декспантенолом (Аква Маріс плюс), прополісом (Аква Маріс прополіс) та ектоїном (Аква Маріс алерджі). При виробництві крапель і спреїв Аква Маріс повністю зберігається унікальний мінеральний склад морської води й одночасно здійснюється суворий контроль мікробіологічної безпеки продукту за допомогою методу бактеріологічної ультрафільтрації. Різнноманітність засобів Аква Маріс дає можливість обрати оптимальну лікарську форму для кожного пацієнта, кому показано застосування сольового розчину. Зокрема, в цій лінійці представлено балони для промивання носа під помірним тиском і системи для промивання носа без тиску, в тому числі дозволені для застосування в дітей віком від 1 міс (Аква Маріс Бебі Інтенсив).

Оскільки новий коронавірус SARS-CoV-2 є високовірулентним вірусом, який у значних кількостях присутній у слизовій оболонці носа та носоглотки, логічним способом знизити його передачу та вірусне навантаження на кожного окремого пацієнта є зрошування/промивання носової порожнини та полоскання рота/горла. Промивання сольовими розчинами покращує мукоциліарний кліренс і сприяє видаленню вірусів механічним шляхом. Попередні дослідження таких промивань при ІВДШ різного генезу, в тому числі спричинених іншими коронавірусами, показали, що ці процедури зменшують тривалість захворювання, знижують використання інших безрецептурних засобів, пришвидшують усунення клінічної симптоматики. Слід зауважити, що балон для промивання/зрошування має бути виключно індивідуальним, оскільки при першому ж використанні він контамінується вірусами. Під час промивань слід ретельно дотримуватися всіх правил гігієни рук, а також знезаражувати за допомогою антисептиків сам балон із розчином і навколишні поверхні (раковину ванни, стіл тощо) (Farrell F. et al., 2020).

Отже, зважаючи на ефективність, доступність і відмінний профіль безпеки, промивання/зрошування носа та полоскання горла слід активно впроваджувати для застосування в пацієнтів будь-якого віку.

Підготувала Лариса Стрільчук

Н.А. Цубанова, д.фарм.н., профессор кафедры клинической фармакологии Института повышения квалификации специалистов фармации, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Пути оптимизации применения назальных деконгестантов: повышение эффективности и улучшение переносимости

Назальные деконгестанты (или антиконгестанты) – препараты, обладающие выраженным сосудосуживающим и противоотечным эффектами; применяются в медицинской практике более 5000 лет.



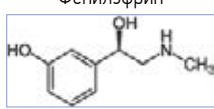
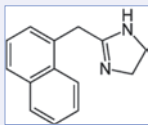
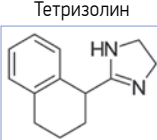
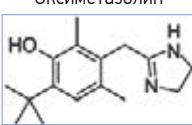
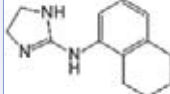
Н.А. Цубанова

Первыми известными вазоконстрикторами принято считать эфедрин и кокаин. Эфедрин, который назначался для снижения отека слизистых при бронхиальной астме в традиционной китайской медицине со времен империи Хань (206 г. до н. э. – 220 г. н. э.), сегодня характеризуется как психоактивный ядовитый алкалоид эфедры хвощевой (*Ephedra equisetina*); более известен как вещество, непосредственно использующееся при изготовлении наркотиков (Конвенция ООН о борьбе против незаконного оборота наркотических средств), чем как лекарственный препарат [1]. Кокаин для анестезии слизистых дыхательных путей начали применять в странах Европы с 1575 г., куда он был завезен из Южной Америки; в настоящее время это алкалоид тропанового ряда, метиловый сложный эфир бензоилэргонина – наркотическое вещество, получаемое из растений рода *Erythroxylum*. В медицине практически не используется, хотя существуют единичные работы экспериментально-научного направления, посвященные его использованию в хирургии глаза и офтальмологии [2].

Первым синтезированным назальным деконгестантом был нафазолин, полученный в конце 30-х гг. прошлого столетия в Германии. Нафазолин – α-адреномиметик короткого действия, имеющий выраженные побочные эффекты, такие как раздражение слизистой оболочки носа, реактивная гиперемия; при длительном применении – набухание слизистой оболочки, что приводит к стойкой заложенности носа, сухости в горле. Системные побочные реакции при его применении – тошнота, головная боль, повышение артериального давления (АД), тахикардия. При длительном приеме нафазолин может индуцировать развитие медикаментозного ринита, а также стойкую физиологическую и психологическую зависимость (т. н. нафазолиновая зависимость) [3].

На современном фармацевтическом рынке назальных деконгестантов представлено более 200 лекарственных препаратов, которые относятся к группе «R01A. Противоотечные и другие препараты для местного применения при заболеваниях полости носа» согласно АТС-классификации (Anatomical Therapeutic Chemical) [4]. Объемы продаж назальных симпатомиметиков превышают 600 млн упаковок в год и продолжают увеличиваться; при этом лекарственные препараты имеют разную степень доказательности, разные

Таблица 1. Классификация назальных деконгестантов		
По механизму действия		
α ₁ -адреномиметики	Фенилэфрина гидрохлорид	Производное бензолэтанола
α ₂ -адреномиметики	Нафазолин, инданазолин, ксилометазолин, тетризолин, оксиметазолин	Производные имидазола
α- + β-адреномиметики	Эпинефрин	Производное бензолэтанола
По длительности действия		
Ультракороткое действие	0,5-2 ч	Эпинефрин
Короткое действие	4-6 ч	Нафазолин, тетризолин, фенилэфрин
Средняя продолжительность действия	8-10 ч	Ксилометазолин
Длительное действие	>10 ч	Оксиметазолин

Таблица 2. Биодоступность и особые указания наиболее применяемых АФИ		
АФИ/формула	Биодоступность при местном применении	Особые указания
Фенилэфрин 	При местном применении после всасывания через слизистую оболочку может вызывать системные эффекты (сужение артериол, повышение АД)	Избегать применения фенилэфрина в форме 10% глазных капель у грудных детей, пожилых людей. С осторожностью применять при ишемической болезни сердца
Нафазолин 	При местном применении абсорбируется в системный кровоток. Хорошо и быстро всасывается слезными железами, оказывает значительное резорбтивное действие. Системная биодоступность >50%	При длительном применении выраженность сосудосуживающего действия постепенно снижается (тахифилаксия)
Тетризолин 	При местном применении системная абсорбция низкая	С осторожностью применяют при артериальной гипертензии, аритмии, аневризме, гипертиреозе, феохромоцитоме, сахарном диабете, тяжелых органических заболеваниях сердца и сосудов (в т. ч. ишемической болезни сердца), в период лечения препаратами, повышающими АД. В период применения необходимо воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (возможность развития нарушения зрения)
Ксилометазолин 	При местном применении практически не абсорбируется, концентрации в плазме настолько малы, что их невозможно определить современными аналитическими методами. Биодоступность около 1%	Не следует применять в течение длительного времени (например, при хроническом рините)
Оксиметазолин 	Биодоступность низкая	Избегать попадания препарата, предназначенного для интраназального введения, в глаза; оказывает влияние на зрение, возможно снижение скорости реакции
Трамазолин 	Хорошо адсорбируется, системная биодоступность – 50-80%	С осторожностью: пациентам с повышенным внутриглазным давлением, артериальной гипертензией, заболеваниями сердца, гипертиреозом, сахарным диабетом, гипертрофией простаты, феохромоцитомой и порфирией следует применять препарат только по рекомендации врача в связи с наличием потенциального риска системной абсорбции препарата

фармацевтические подходы к их созданию (вспомогательные вещества, технологический процесс, лекарственная форма) и разные показатели переносимости терапии (частота возникновения побочных

эффектов, риск развития привыкания, противопоказания) [5].

Ранжирование назальных деконгестантов проводят в основном по механизму и длительности действия (табл. 1).

Фармакологическая направленность действия препаратов данной группы ориентирована на улучшение носового дыхания, уменьшение отечности слизистых оболочек носа; их применение эффективно при аллергическом, вазомоторном и инфекционном ринитах, при этом активные фармацевтические ингредиенты (АФИ) будут иметь разную биодоступность и особые указания (табл. 2) [6].

Максимальной биодоступностью (следовательно, повышенным риском развития негативных побочных реакций) характеризуются нафазолин и трамазолин (абсорбция – более 50%), средний показатель характерен для фенилэфрина, низкий – для тетризолина и оксиметазолина, минимальный показатель адсорбции в фармакологических и клинических исследованиях установлен для ксилометазолина (менее 1%).

Анализ параметра «структура – биодоступность» показал, что по химической структуре АФИ ксилометазолина отличается от АФИ оксиметазолина только отсутствием гидроксильной группы и метильного радикала в ядре молекулы оксиметазолина, но именно эти отличия максимально понижают показатель адсорбции ксилометазолина, снижают до минимума риски развития системных побочных реакций и делают эту молекулу более «клинически привлекательной». Таким образом, целенаправленный химический синтез позволил создать оптимальную молекулу назального деконгестанта.

Следует отметить, что препараты данной подгруппы – «R01A. В. Симпатомиметики в комбинации с другими средствами (за исключением кортикостероидов) (фенилэфрин, нафазолин, ксилометазолин, тетризолин, оксиметазолин, туаминогептан, трамазолин и др.)» – являются безрецептурными; пациенты приобретают их без консультации со специалистами системы здравоохранения (врачи, фармацевты), такая терапия не всегда попадает под категорию «ответственное самолечение». В связи с этим частота возникновения негативных реакций от применения топических симпатомиметиков – особенно актуальный вопрос современной педиатрии, терапии и отоларингологии.

Все побочные эффекты препаратов данной группы (связанные с показателем абсорбции, а также биодоступности) можно разделить на системные и местные.

Системные побочные эффекты связаны с воздействием на адренергическую систему АФИ деконгестантов со средней

и высокой биодоступностью, достигших системного кровотока.

Системный адренергический эффект деконгестантов отмечается как при передозировке, так и при правильном режиме применения, а также дозирования препарата; проявляется тахикардией, повышением АД, гипервозбудимостью. При применении у детей (в связи с высокой проницаемостью гематоэнцефалического барьера) происходит стимуляция адренорецепторов сосудодвигательного центра головного мозга, уменьшается поток симпатических импульсов. Клинически это проявляется заторможенностью, вялостью, сонливостью, спутанностью сознания, брадикардией, снижением АД; при продолжении действия препарата симптомы усиливаются с нарушением сознания вплоть до комы [7].

Особенно часто действие на центральную нервную систему отмечается у нафазолина. Применение препаратов данной группы нередко вызывает у пациентов ухудшение общего состояния, головную боль, сердцебиение и т. д. Иногда ситуационное применение деконгестантов с высоким или средним показателем абсорбции может сопровождаться головной болью, вызванной сегментарным спазмом сосудов головного мозга, и даже приводить к ишемическим и геморрагическим инсультам головного мозга [3].

К местным негативным реакциям деконгестантов относят медикаментозный ринит и цилиотоксическое действие.

Медикаментозный ринит (или синдром рикошета) развивается при длительном (свыше 10 дней) использовании топических адреномиметиков и характеризуется выраженным отеком в полости носа, назальной гиперреактивностью и затем – изменениями гистологического строения (ремоделированием) слизистой оболочки носа. Механизм развития данного эффекта обусловлен тем, что α -адреномиметики при длительном и частом применении угнетают эндогенную продукцию норадреналина, синтезируемого в адренорецепторах, а также вызывают снижение чувствительности гладкой мускулатуры сосудов полости носа к эндогенному норадреналину. В результате снижения тонуса α -адренорецепторов формируется развитие медикаментозного ринита. Соблюдение режима дозирования и длительности применения лекарственного препарата позволяет минимизировать развитие данного побочного эффекта.

Цилиотоксичность, по определению, данному в работе Д.А. Тулупова и соавт. (2018) [8], – токсическое действие, возникшее вследствие попадания на слизистую полости носа сосудосуживающего лекарственного препарата и характеризующееся появлением ощущения жжения, сухости, раздражения слизистой полости носа.

Одним из фрагментов цилиотоксического действия назальных деконгестантов является снижение двигательной активности мерцательного эпителия слизистой полости носа (замедление частоты биения ресничек) [9]. В исследовании, проведенном *in vitro* на культуре клеток мерцательного эпителия человека Т. Hofmann и соавт. [10], установлено, что выраженное снижение частоты биения ресничек наблюдается при воздействии нафазолина

и оксиметазолина, в то время как ксилометазолин практически не вызывает такого эффекта. Цилиотоксичность после 7-дневного использования 1% раствора эфедрина проявляется в значительной деструкции ультраструктуры мерцательного эпителия полости носа вплоть до сдувания клеток с базальной мембраны [11].

Помимо изучения отдельных АФИ были проведены исследования готовых лекарственных форм назальных деконгестантов; установлено, что их цилиотоксичность значительно выше, причиной чему служит то, что данная группа препаратов в качестве консерванта-антисептика содержит бензалкония хлорид [12].

Бензалкония хлорид – четвертичное аммониевое соединение, молекулы которого обладают высоким аффинитетом к белковым и липидным компонентам клеточных мембран, изменяют их физические свойства, оказывают влияние на обменные процессы, происходящие в клетках. Бензалкония хлорид проявляет выраженную бактерицидную активность в отношении стафилококков, стрептококков, грамотрицательных бактерий (кишечной и синегнойной палочек, протей, клебсиеллы и др.), анаэробных бактерий, грибов и плесеней; действует на штаммы бактерий, устойчивых к антибиотикам и другим химиотерапевтическим лекарственным средствам; подавляет плазмокоагулазу и гиалуронидазу стафилококков.

Токсическое действие бензалкония хлорида как консерванта-антисептика реализуется не только в отношении микроорганизмов, но и распространяется на структуры слизистой оболочки полости носа пациента, что приводит к развитию патологических изменений.

В настоящее время существуют два мнения о тонких биомеханизмах токсического действия бензалкония хлорида на клетки слизистой, приводящих к развитию патологических изменений, – развитие токсичности путем апоптоза или некроза. Предполагают наличие бензалкония хлорид-индуцированной программированной гибели клеток, которая реализуется посредством изменения содержания ионов кальция в клетке, Fas-зависимой активации каспаз, митохондриальной дисфункции, гиперпродукции активных форм кислорода, АТФ-зависимой активации P2X7 (purinergic receptor P2X, ligand-gated ion channel 7) рецепторов (или известных более как P2Z-рецепторы клеточного лизиса) и др. Воздействие бензалкония хлорида в концентрации 0,1-0,05% на эпителиальные клетки приводит к их лизису,

в концентрации 0,01% он способен индуцировать апоптоз клеток эпителия [13].

Снижение цилиотоксического эффекта бензалкония хлорида возможно путем введения в состав лекарственной формы назального деконгестанта специфических увлажняющих компонентов, обладающих цилиопротективным действием. Так, в состав разных лекарственных форм оригинального препарата ксилометазолина (Отривин капли назальные 0,05 и 0,1%; Отривин спрей назальный дозированный 0,1%; Отривин спрей назальный дозированный 0,1% с ментолом и эвкалиптом, компания «ГлаксоСмитКляйн Хелскер») введены увлажняющие компоненты – гипромеллоза и сорбит, которые снижают цилиотоксическое действие бензалкония хлорида.

Гипромеллоза (hypromellose) – эффективный увлажняющий компонент, который защищает эпителий, оказывает смазывающее и смягчающее действие, а также восстанавливает, стабилизирует клетки эпителия.

Сорбит (sorbitum) – органическое соединение (шестиатомный спирт); имеет определенные преимущества в фармакологическом, микробиологическом и технологическом аспектах перед другими углеводами. Сорбит (помимо оказания увлажняющего действия) – оптимальная дисперсионная среда при технологическом производстве лекарственной формы.

Анализируя вышеизложенное, можно сделать вывод, что оптимальным назальным деконгестантом (по таким критериям, как эффективность и безопасность) является ксилометазолин.

Оригинальный ксилометазолин (под торговым названием Отривин) содержит усовершенствованный состав вспомогательных веществ во всех представленных на фармацевтическом рынке лекарственных формах.

Следует отметить, что при регистрации воспроизведенных (генерических) форм ксилометазолина стандартный тест на растворимость, обязательный для пероральных лекарств (таблетка, капсулы, драже и др.), не проводится ввиду особенности лекарственной формы. Проведение биоэквивалентности также невозможно ввиду того, что АФИ ксилометазолина не попадает в системный кровоток. В связи с этим можно предположить, что 100% экстраполяция доказательной базы Отривина на генерические аналоги невозможна.

Более 300 исследований, доступных на сегодняшний день на международном медицинском ресурсе PubMed [14], посвящены фармацевтическому,

доклиническому и клиническому исследованию оригинального ксилометазолина (Отривин); первые 7 исследований были проведены в 1978 г. За прошедшие десятилетия с высоким уровнем доказательности подтверждена эффективность основного компонента препарата Отривин – ксилометазолина.

По многочисленным данным, подтвержденным проведением дополнительной компьютерной и магнитно-резонансной томографии, применение Отривина уже через несколько минут вызывает значительное уменьшение размеров нижних и средних носовых раковин у пациентов с ринитами разной этиологии, уменьшение отека в области решетчатой воронки и остеомаляльного комплекса. Установлены противовоспалительный и антиоксидантный эффекты разных лекарственных форм Отривина, реализующиеся через блок синтеза фермента NO-синтазы [15].

В исследовании R. Eccles [16] у пациентов с инфекционным ринитом не только подтверждены высокая эффективность и хорошая переносимость Отривин спрея 0,1%, но и отмечена высокая продолжительность фармакологического эффекта препарата (до 12 ч).

В исследовании V. Joganathan, B. Beigi (2018) [17] Отривин спрей 0,05% применяли у детей в возрасте 1-6 лет с целью подготовки к операции на слезных протоках. Было обнаружено, что интраназальное применение Отривина для предакрилатической хирургии у детей младшего школьного возраста является эффективным и безопасным методом терапии. Авторы отмечают полное отсутствие как местных, так и возможных системных негативных реакций.

Для взрослых пациентов предварительное использование Отривин спрея 0,1% значительно оптимизирует проведение назофарингеальной интубации [18].

Особенно хотелось бы отметить исследование С.В. Морозовой, Л.А. Топоркова (2019) [19], в котором представлен метаанализ клинической доказательности различных лекарственных форм Отривина. Авторы исследования делают вывод, что препараты Отривин Увлажняющая формула, Отривин Ментол, Отривин Комплекс являются эффективными и хорошо переносимыми средствами для устранения отека в полости носа и уменьшения выделений из носа, а также профилактики возникновения осложнений риносинусита. Применение данных назальных деконгестантов значительно улучшает обонятельную функцию пациентов.

Выводы

АФИ ксилометазолин обладает неоспоримыми преимуществами перед другими АФИ группы назальных деконгестантов, так как (благодаря уникальной структуре молекулы) практически не адсорбируется через слизистую носа, следовательно, не оказывает системных побочных реакций при применении; имеет оптимальную продолжительность действия (более 8 ч); практическое отсутствие особых указаний подтверждает высокую безопасность АФИ, его хорошую совместимость с другими лекарственными препаратами.

Оригинальный ксилометазолин, зарегистрированный под торговым названием Отривин, имеет уникальный состав вспомогательных веществ в лекарственных формах. В отличие от других назальных деконгестантов, цилиотоксическое действие которых усиливает наличие консерванта-антисептика бензалкония хлорида, Отривин содержит специальные увлажняющие компоненты, нивелирующие токсическое действие бензалкония хлорида.

Эффективность и безопасность Отривина (оригинального ксилометазолина) подтверждены масштабной доказательной базой, что делает его применение клинически обоснованным для разных групп пациентов.

Застуда?

Імупрет®

7 рослинних
компонентів



діє на кожній фазі застуди¹



зміцнює імунітет²



сприяє швидкому одужанню³

Розкриваючи силу рослин

Імупрет®. Показання до застосування: Захворювання верхніх дихальних шляхів (тонзиліт, фарингіт, ларингіт). Профілактика ускладнень та рецидивів при респіраторних вірусних інфекціях внаслідок зниження захисних сил організму. **Спосіб застосування та дози:** В залежності від симптомів захворювання, препарат застосовують в таких дозах: гострі прояви: Дорослі та діти від 12 років по 25 крапель або по 2 табл. 5-6 разів на день, діти 6-11 років по 15 крапель або по 1 табл. 5-6 разів на день, діти з 2 до 5 років по 10 крапель 5-6 разів на день, діти з 1 до 2 років по 5 крапель 5-6 разів на день. Після зникнення гострих проявів доцільно приймати ще протягом тижня. **Протипоказання:** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Не рекомендується застосовувати у період вагітності та годування груддю. **Побічні ефекти:** рідко можуть виникати шлунково-кишкові розлади, алергічні реакції.

1. Стан імунологічної резистентності і ефективність профілактики і лікування ускладнень ГРВІ у дітей. (Є. Прохоров) «Здоров'я України» 29 № 3 (88) лютий 2004.
2. Імуномодуючі властивості препарату Тонзилгон Н (О. Мельников) «Здоров'я України» № 5 (136) Лютий 2006; Експериментальне дослідження імуномодуючих властивостей Тонзилгона Н in vitro (О. Мельников, О.Рильская), ЖУНГБ № 3/2005, (стр 74-76).
3. Стан імунологічної резистентності і ефективність профілактики і лікування ускладнень ГРВІ у дітей. (Є. Прохоров) «Здоров'я України» 29 № 3 (88) Лютий 2004; саногенетична корекція стану мукозального імунітету у дітей з використанням сучасних рослинних імуномодуляторів (О. Цодікова, К. Гарбар) «Сучасна педіатрія» № 3 (43) / 2012; Здоров'я у сезон застуд завдяки комбінованому рослинному препарату (M. Rimmle) Naturamed 5/2010, Medical Nature № 5/2011.

Імупрет® краплі: Р.П. №UA/6909/01/01 від 28.08.17. **Імупрет® таблетки:** Р.П. №UA/6909/02/01 від 28.08.17.

ТОВ «Біонорика», 02095, м. Київ, вул. Княжий Затон, 9, тел.: (044) 521-86-00, факс: (044) 521-86-01, e-mail: info@bionorica.ua.

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.



корінь
алтею



квітки
ромашки



трава
хвоща



листя
грецького
горіха



трава
тисячолітника



кора
дуба



трава
кульбаби

С.П. Кривопустов, д.м.н., професор, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Проблема антибіотикорезистентності: клінічні аспекти, шляхи вирішення

Стойкість до антибіотиків є природним явищем, але неправильне їх використання прискорює цей процес, а наслідками є триваліші госпіталізації, зростання медичних витрат і випадків смерті (Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ), 2020). Генеральний директор ВООЗ Tedros Adhanom Ghebreyesus зазначає, що стойкість до протимікробних препаратів є одним із найсерйозніших ризиків для здоров'я в наш час і загрожує звести нанівець віковий прогрес у медицині. За даними Центрів із контролю та профілактики захворювань (The Centers for Disease Control and Prevention, CDC), у США стойкі до антибіотиків бактерії та грибки спричиняють понад 2,8 млн інфекцій, а також 35 тис. смертей щороку, а це означає, що в середньому кожні 11 с хтось отримує антибіотикорезистентну інфекцію та кожні 15 хв хтось помирає (CDC, 2019).



С.П. Кривопустов

Якщо не буде глобальної відповіді на цю проблему, за прогнозами, до 2050 року 10 млн людей у світі щороку помиратимуть через протимікробну стойкість (O'Neill J., 2014). Слід зазначити, що деякі експерти вважають ці поточні глобальні оцінки тягаря антибіотикорезистентності не дуже інформативними, адже потрібні докладні та достовірні дані, щоб можна було вдосконалити заходи з контролю антибіотикорезистентності, бажано на основі комплексних даних щодо спостереження населення з країн із низьким, середнім і високим рівнями доходу (de Kraker M., Stewardson A., Harbarth S., 2016).

Серед грампозитивних бактерій особливу стурбованість фахівців спричиняють MRSA – метицилінорезистентний *Staphylococcus aureus*, VRE – ванкоміциноорезистентні *Enterococcus faecium*, DRSP – стойкі до ліків *Streptococcus pneumoniae*. До основних механізмів їхньої протимікробної резистентності належать зміни з боку пеніцилінозв'язувального білка, запобігання досягненню лікарським засобом своєї мішені, потовщення пептидоглікану, зміни структури рибосом, витікання препарату за рахунок надмірної експресії ефлюксних насосів (Jubeh B., Breijyeh Z., Karaman R., 2020).

Серед грамнегативних бактерій особливе занепокоєння спричиняє сімейство ентеробактерій, резистентність яких пов'язана з виробленням β -лактамаз із розширеним спектром та іншими механізмами мультирезистентності. Це, зокрема, CRE – карбапенеморезистентні *Enterobacteriaceae*, стойкі до третього покоління цефалоспоринів *Enterobacteriaceae*. Обговорюється проблема резистентності *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, а також резистентності до кларитроміцину *Helicobacter pylori*, *Neisseria gonorrhoeae*, ампіцилінорезистентний *Haemophilus influenzae* тощо (Breijyeh Z., Jubeh B., Karaman R., 2020).

Всесвітня асамблея охорони здоров'я в Глобальному плані дій із боротьби зі стойкістю до протимікробних препаратів 2015 року висунула низку стратегічних завдань, серед яких пріоритетними є підвищення обізнаності та покращення розуміння питань стойкості до протимікробних препаратів за допомогою ефективної комунікації, освіти та професійної підготовки; оптимізація використання протимікробних препаратів у сфері охорони здоров'я. Підкреслюється необхідність координації численних міжнародних секторів і суб'єктів, включаючи медицину людини та ветеринарію, сільське господарство, фінанси, навколишнє середовище й добре проінформованих споживачів (ВООЗ, 2015).

Серед особливо важливих стратегій боротьби з цією глобальною медико-соціальною проблемою провідним клінічним аспектом є оптимізація використання антибіотиків, у т. ч. в медицині дитинства. Майже в половині випадків протимікробні препарати в амбулаторних пацієнтів призначають у разі гострих інфекцій верхніх дихальних шляхів, особливо при риносинуситах, отитах і фарингитонзилітах. Отже, необхідні постійна медична освіта та зміна в поведінці лікарів і пацієнтів (Piltcher O., Kosugi E., Sakano E. et al., 2018). У США та Канаді, за оцінками, 30-50% призначень антибіотиків є недоречними (McCullough A., Pollack A., Plejdrup Hansen M. et al., 2017; Fleming-Dutra K., Hersh A., Shapiro D. et al., 2016; Bjornsdottir I., Kristinsson K., Hansen E., 2010).

Звичайно, що там, де дійсно необхідні антибіотики, альтернативу їм розглядати не потрібно, адже їх значення в етіотропній терапії бактеріальних інфекцій переоцінити неможливо, проте потребує особливої уваги необгрунтоване використання антибактеріальних препаратів без показань в амбулаторній практиці. Серед «Десяти заповідей використання антибіотиків практичним лікарем в амбулаторних

умовах» багатонаціональна робоча група з питань антибіотикотерапії International Society of Chemotherapy зазначає такі аспекти, як використання антибіотиків лише в разі потреби та необхідність навчити пацієнта керувати симптомами небактеріальних інфекцій (Levy-Hara G., Amabile-Cuevas C., Gould I. et al., 2011).

Загальновідомо, що в дитячому віці домінують інфекції саме верхніх дихальних шляхів, переважна більшість яких має вірусну етіологію та належить до self-limiting (самообмежувальних) захворювань, тобто таких, природний перебіг яких має відбуватися без лікування. Водночас слід зазначити, що в клінічній медицині обговорюються питання впливу на симптоми, котрі погіршують якість життя тощо; звичайно, важливим є акцент на своєчасне виявлення можливих ускладнень та їх адекватне лікування.

Слід особливо підкреслити вкрай важливу роль лікарів первинної ланки медико-санітарної допомоги, коли основною причиною неналежного призначення антибіотиків є «очікування пацієнтів». Необхідно підвищити відповідну поінформованість задля розуміння того, що призначення антибіотиків у первинній медичній допомозі може мати наслідки щодо розвитку стойкості до них (Fletcher-Lartey S., Yee M., Gaarslev C., Khan R., 2016).

Серед стратегічних завдань Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я (2015) з боротьби зі стойкістю до протимікробних препаратів також є підготовка економічного обгрунтування планомірних інвестицій з урахуванням потреб усіх країн і збільшення інвестицій у розроблення нових лікарських засобів, діагностичних інструментів і вакцин, а також у реалізацію інших заходів. Так, до стратегій боротьби з грампозитивними бактеріями належить створення інноваційних антибіотиків із новими мішенями, як-от теїсобоактин, малацидини, оділорхабдини, DCAP, протимікробні пептиди тощо (Jubeh B., Breijyeh Z., Karaman R., 2020). До стратегій боротьби зі стойкими грамнегативними бактеріями належать розроблення протимікробних допоміжних агентів, структурна модифікація наявних антибіотиків, дослідження хімічних структур із новими механізмами дії та новими мішенями, як-от бактеріофаги, DCAP, оділорхабдини, інгібітори відчуття кворуму, антибактеріальні засоби на основі металів тощо (Breijyeh Z., Jubeh B., Karaman R., 2020).

Отже, створення нових протимікробних засобів і раціональне застосування вже наявних мають бути у фокусі уваги. Останнє ускладнюється через труднощі диференційної діагностики вірусних і бактеріальних захворювань (насамперед органів дихання), для чого розроблюються та впроваджуються швидкі тести point-of-care testing (POCT) – тести біля ліжка, на місці надання медичної допомоги, а не в лабораторії (Dhesi Z., Enne V., O'Grady J. et al., 2020). Саме питання етіологічної діагностики є наріжним каменем для вирішення призначення чи непризначення антибіотика при поширеній гострій респіраторній інфекції.

Розв'язанню зазначеної актуальної медико-соціальної проблеми сьогодення може сприяти ширше використання можливостей фітотерапії. Деякі рослини вивчаються як альтернативні джерела протимікробних речовин. Зазначають, що фітохімічні речовини, рослинні вторинні метаболіти мають низку переваг над синтетичними молекулами, в т. ч. за рахунок різних механізмів дії, що може допомогти подолати проблему резистентності. Крім того, вивчається їхня можливість профілактики та контролю утворення біоплівки (Borges A., Saavedra M., Simões M., 2015). Фітохімічні препарати не тільки мають потенційну антибактеріальну дію проти чутливих і стойких збудників, а й деякі з них виявляють синергетичний ефект *in vitro*, поєднуючись

зі звичайними антибіотиками (Khameneh B., Iranshahy M., Soheili V., Fazly Bazzaz B., 2019).

Науково обгрунтованим ефективним напрямком є застосування в широкій клінічній практиці оригінальних рослинних препаратів, які створені на основі концепції фітонірингу з ретельним сучасним дослідженням активних речовин лікарських рослин, стандартизованим вирощуванням і запатентованими процесами отримання екстрактів, проведенням клінічних досліджень відповідно до сучасних принципів доказової медицини.

Важливим є знання лікаря про етіологію та клінічний перебіг того чи іншого захворювання. Загальновідомо, що гострий бронхіт зазвичай є вірусним (наприклад, аденовірус, грип, парагрип, респіраторно-синцитіальний вірус тощо); він здебільшого має тривалість із середнім значенням 18 днів у дорослих і 12 днів у дітей (Hay A., Anderson E., Ingle S. et al., 2019; Ebell M., Lundgren J., Youngpairaj S., 2013), за визначенням, його клінічні прояви тривають до 3 тиж (Braman S., 2006).

Гострий бронхіт – приклад часто необгрунтованого використання антибіотиків; у разі цього захворювання вірусної етіології доцільні фітотерапевтичні засоби з доведеною ефективністю, що активізують неспецифічні захисні механізми організму, мають протинфекційну активність і високий профіль безпеки. Це, зокрема, спеціальний рідкий екстракт BNO 1201 на основі лікарських рослин: трави чебрецю, листя плюща (у формі сиропу); спеціальний сухий екстракт BNO 1205 на основі лікарських рослин: трави чебрецю, кореня первоцвіту (у формі таблеток); спеціальний екстракт BNO 1200 на основі лікарських рослин: трави чебрецю, листя плюща (у формі крапель). Вони відповідають тренду – від синтетичних монопрепаратів до комплексних стандартизованих фітопрепаратів із доведеною ефективністю, що забезпечує багатоцільовий підхід до терапії гострого бронхіту.

Так, саме комбінації спеціальних екстрактів трави чебрецю та коренів первоцвіту (активних речовин препарату Бронхипрет® ТП) і комбінації спеціальних екстрактів чебрецю та плюща (активних речовин препарату Бронхипрет® сироп) за результатами добре спланованих рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних досліджень довели свою ефективність у лікуванні гострого бронхіту в дорослих (Kardos P., 2015) і дітей (Marzian O., 2007). Завдяки цим переконливим даним зазначені препарати двічі були включені до лікарських настанов із лікування кашлю та бронхіту в Німеччині з високим рівнем рекомендації (рівень А).

В етіології гострого фарингіту переважають віруси (наприклад, грип, аденовірус, ентеровіруси, риновіруси, вірус Епштейна-Барр тощо), проте вкрай важливо виключити стрептокок групи А. Відомо, що BNO 1030 (Імупрет®) є безпечним та ефективним препаратом для лікування гострого небактеріального тонзиліту в дітей, що забезпечує терапевтичну користь у разі призначення додатково до стандартної симптоматичної терапії; це доведено у відповідному дослідженні V. Popovych, I. Koshel, A. Malofichuk і співавт. (2019) й опубліковано в American Journal of Otolaryngology (2019; 40; 2).

Яскравий приклад – гострий вірусний риносинусит (етіологія, наприклад, риновіруси, коронавіруси тощо). Немає доказів користі від антибіотиків при гострому вірусному риносинуситі (застуді) чи персистентному гнійному риніті в дітей або дорослих; рутинне використання антибіотиків при цих станах не рекомендується (Fokkens W., Lund V., Hopkins C. et al., 2020). При гострому післявірусному риносинуситі (як захворюванні self-limiting) керівна група EPOS 2020 також не радить використання антибіотиків ані в дорослих, ані в дітей. При гострому бактеріальному риносинуситі слід розглядати антибіотикотерапію, причому вкрай вдумливо та з урахуванням сучасних рекомендацій.

У широкий клінічний практиці лікарі первинної ланки частіше стикаються саме з гострим вірусним риносинуситом, що є звичайною застудою; цей запальний процес слизової оболонки носа та параназальних пазух, індукований респіраторними вірусами, не потребує антибіотикотерапії. Для здійснення грамотної тактики лікарю надзвичайно важливо сформулювати точний діагноз гострого риносинуситу – вірусний, поствірусний або бактеріальний, проаналізувати наявні клінічні симптоми в динаміці перебігу захворювання та визначити ступінь тяжкості.

Немає сумнівів, що на сьогодні слід використовувати EPOS (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps) 2020 року. Цей європейський погоджувальний документ підкреслює, що деякі лікарські засоби рослинного походження, серед яких BNO 1016, мають значний вплив на симптоми застуди без важливих побічних явищ. Широко відомою є доказова база BNO 1016 (Синупрет® екстракт); це, зокрема, робота R. Jund, M. Mondigler, H. Steindl, H. Stammer, P. Stierne, C. Bachert (2013) тощо, де показано, що послаблення симптомів у групі хворих на гострий вірусний риносинусит, яка лікувалася BNO 1016, прискорюється на 3,8 дня порівняно з плацебо.

Про доцільність широкого використання фітонірингової терапії задля стримування стойкості до протимікробних препаратів свідчить дослідження V.I. Popovych, H.V. Beketova, I.V. Koshel і співавт., що опубліковано в журналі American Journal of Otolaryngology (2020; 41; 5). Автори довели, що терапевтична користь BNO 1012 (Синупрет® сироп) у стратегії відкладеного призначення антибіотиків протягом 3 днів значно зменшує потребу в антибіотикотерапії в пацієнтів як із гострим вірусним (у 2,6 разів), так і поствірусним (у 1,4 разів) риносинуситом.

Для прийняття рішення щодо початку антибіотикотерапії при інфекціях верхніх дихальних шляхів клініцистами дедалі ширше використовуються спостереження, вичікувальна тактика, пильне очікування (watchful waiting, wait-and-see). При такому підході лікар призначає хворому лікування з доведеною ефективністю з ретельною оцінкою динаміки стану хворого. Антибіотик призначається в разі погіршення стану хворого чи за відсутності позитивної динаміки протягом декількох діб. Хоча ця стратегія, зокрема при гострому середньому отиті, відома багато років, але наразі (з огляду на проблему антибіотикорезистентності) її актуальність зростає.

Отже, антибіотикорезистентність залишається вкрай актуальною глобальною проблемою. Задля її розв'язання з боку клініцистів важливим є постійне вдосконалення своїх знань у галузі раціональної протимікробної терапії, невикористання антибіотиків у разі поширених захворювань органів дихання вірусної етіології, ширше впровадження можливостей фітотерапії з доведеною ефективністю відповідно до сучасних даних доказової медицини, міжнародних рекомендацій, як-от EPOS 2020.

Список літератури знаходиться в редакції.



СПАРКЛІН

СПРЕЙ НАЗАЛЬНИЙ З МОРСЬКОЮ ВОДОЮ

Перший * шипучий спрей для більш ефективного
очищення носу **¹

0,9 % морська вода з фіорду Gullmarsfjorden ¹

0,4 % CO₂ ¹



Розріджує та виводить з носової
порожнини густий секрет, кірочки,
кров'яні згустки ¹



Шипучий розчин містить маленькі
бульбашки для більш ефективного
очищення від слизу, порівняно зі
звичайними сольовими розчинами ¹



CO₂ створює шипучий спрей, який
руйнує біоплівки, гальмує їх ріст та
дозрівання ¹



Шляхом промивання та зрошування
зменшує кількість хвороботворних
мікроорганізмів на слизовій
оболонці носа ¹

- Без консервантів ¹
- Не має обмеження
щодо частоти та
тривалості
застосування ¹

- Не викликає звикання ¹

- Дозволяє скоротити
потребу в лікарських
засадах у хворих з
ринітами та синуситами ¹

- Для дітей від 2 років та
дорослих ¹

* - перший в Україні згідно даних роздрібних продаж ProximaResearch в Україні станом на 1.02.2019. ** - у порівнянні зі звичайними сольовими розчинами. ¹ - згідно інструкції до медичного застосування спрею назального з морською водою Sparklin.

Реклама медичного виробу. Не є лікарським засобом. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Сертифікат про відповідність вимогам технічного регламенту щодо медичних виробів, зареєстрований в реєстрі 22 серпня 2018 р. № UA.TR.017042-18. УКР/ПРОМО/04/2019/ВМП/СРН/001.

Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63.
Тел.: +38 (044) 239-19-40 / факс: +38 (044) 485-26-86 / e-mail: info@farmak.ua /
веб-сайт: www.farmak.ua Виготовлено Aurena Laboratories AB, Fjarrviksvägen 22,
SE-653 50 Karlstad, Sweden (Аурена Лабораторіє ЕйБі, Фьярвіксваген 22,
Ecl-653 50, Карлстад, Швеція) для АТ «Фармак», Україна.



В.В. Березнюк, д.м.н., професор, завідувач кафедри оториноларингології, О.А. Чернокур, к.м.н., доцент кафедри оториноларингології
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Використання спрею назального з морською водою Спарклін у хворих після ендоназальних хірургічних втручань



В.В. Березнюк



О.А. Чернокур

Широке використання останніми роками ендоназальної хірургії зумовлене зростанням частоти хронічних запальних захворювань верхніх дихальних шляхів і потребує розроблення оптимального післяопераційного ведення хворих, яке значно впливає на остаточний ефект хірургічного лікування.

Для досягнення максимального успіху в хірургічному лікуванні іноді потрібне втручання не тільки на уражених синусах, а й на перегородці та носових раковинах. Незважаючи на використання ендоскопічної техніки, слизовий оболонці порожнини носа завдається досить значна травма. Регенерація епітелію після ендоназальних операцій має вирішальне значення для подальшого стану слизових оболонок й обов'язково має супроводжуватися певними лікувальними діями. У післяопераційному періоді в порожнині носа формуються кров'яні згустки, а також кірки, що утворюються через порушення мукоциліарного кліренсу. Під цими кірками формуються грануляції, а на дні порожнини носа накопичуються серозно-слизові виділення. Нерідко на слизових оболонках порожнини носа з'являються фібринозні нальоти, що значно ускладнюють носове дихання.

Для очищення носової порожнини та відновлення роботи мукоциліарного кліренсу в оториноларингології активно застосовують спреї на основі морської води.

Ми використовували перший в Україні шипучий спрей із морською водою Спарклін виробництва АТ «Фармак» для лікування хворих у післяопераційному періоді після ендоназальних хірургічних втручань щодо хронічного риносинуситу.

Метою дослідження було вивчення ефективності використання спрею назального з морською водою Спарклін для носової порожнини у хворих, які перенесли ринохірургічне втручання. Діюча речовина – розчин стерильної ізотонічної морської води 0,9% із додаванням 0,4% CO₂.

Матеріали та методи

На базі клініки отоларингології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» було проведено хірургічне лікування 30 пацієнтів віком від 18 до 57 років із викривленням носової перегородки та хронічним гіпертрофічним ринітом, яким у післяопераційному періоді, крім стандартного лікування, призначався спрей назальний із морською водою Спарклін (по 2 вприскування в кожну половину носа 3 р/добу).

До контрольної групи залучили 30 пацієнтів, яким виконувалося хірургічне лікування в обсязі підслизової резекції носової перегородки та радіохвильової дезінтеграції носових раковин; у післяопераційному періоді проводилася стандартна терапія, що включала щоденний післяопераційний туалет порожнини носа, промивання порожнини носа водно-сольовими розчинами. У пацієнтів контрольної групи частота застосування водно-сольових розчинів була аналогічною такій спрею назального з морською водою Спарклін в основній групі.

Як критерії клінічної ефективності було обрано дані ендоскопічного дослідження порожнини носа.

Дослідження проводилися на 3-й, 5-й і 7-й післяопераційний день лікування.

При ендоскопічному дослідженні порожнини носа оцінювалися такі зміни слизової оболонки порожнини носа в балах (0-2): набряк (0 – немає набряку, 1 – помірний набряк, 2 – сильний набряк); наявність виділень і кірок (0 – немає, 1 – помірні, 2 – рясні), а також фібринових кірок на носових раковинах.

Дані ендоскопічного дослідження порожнини носа обробляли методом варіаційної статистики. Різниця вважалася статистично значущою при достовірній погрішності $p < 0,05$.

Результати й обговорення

На рисунках 1, 2 представлено результати ендоскопічного дослідження порожнини носа в пацієнтів обох груп, отримані на 3-й, 5-й і 7-й післяопераційний день лікування.

Істотна різниця в показниках ендоскопічного дослідження спостерігалася на 5-й день – на 18%. Очищення носових раковин від фібринових кірок у пацієнтів, які застосовували Спарклін, відбувалося в середньому на 2 доби раніше, ніж у хворих контрольної групи. Побічних небажаних явищ і алергічних реакцій, пов'язаних із застосуванням спрею назального з морською водою Спарклін, не спостерігалось.

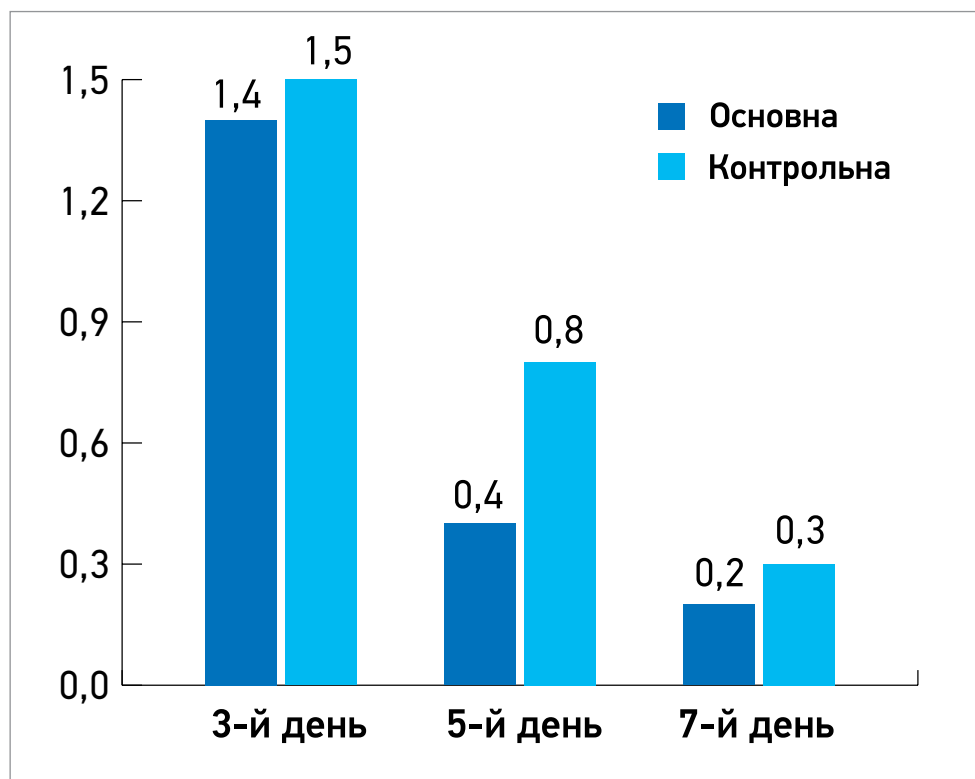


Рис. 1. Результати ендоскопічного дослідження порожнини носа (набряк)

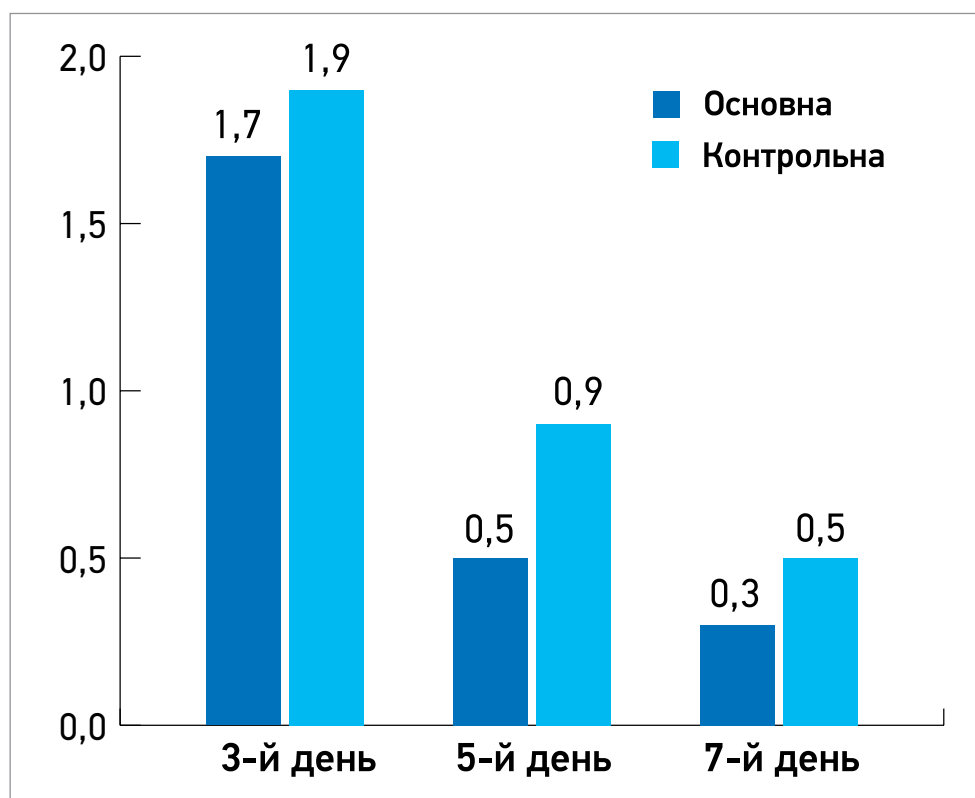


Рис. 2. Результати ендоскопічного дослідження порожнини носа (наявність виділень)

Висновки

- 1 Застосування спрею назального з морською водою Спарклін у післяопераційному періоді в пацієнтів після ендоназальних хірургічних втручань сприяє активнішому відновленню слизової оболонки та дихальної функції порожнини носа порівняно з контрольною групою до 18%.
- 2 На підставі отриманих результатів спрей назальний із морською водою Спарклін є ефективним протизапальним і відновлювальним засобом у післяопераційному періоді у хворих після ендоназальних хірургічних втручань.

Сучасна світова практика ведення пацієнтів із бронхіальною астмою в період COVID-19

11-12 вересня в рамках проєкту «Життя без алергії» відбулася науково-практична конференція у форматі онлайн під назвою «Сучасна світова практика ведення пацієнтів з алергічними захворюваннями в період COVID-19». Захід проводився за підтримки Всеукраїнської громадської організації «Асоціація алергологів України» та Національного інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України (м. Київ). До уваги читачів – огляд доповіді провідного вітчизняного експерта щодо особливостей ведення пацієнтів із бронхіальною астмою (БА) в умовах пандемії COVID-19.



С.В. Зайков

Професор кафедри фтизіатрії і пульмонології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук Сергій Вікторович Зайков представив слухачам надзвичайно актуальну доповідь на тему «Бронхіальна астма в період пандемії COVID-19: раціональна тактика ведення пацієнтів».

На початку виступу професор С.В. Зайков навів загальносвітові статистичні дані (станом на 05.09.2020), відповідно до яких новим коронавірусом було інфіковано близько 26,8 млн осіб (із них 70,6% одужали, 26,1% наразі хворіють і 3,3% померли).

Коронавірусна хвороба (COVID-19), грип й алергічні захворювання мають схожі клінічні прояви, а це ускладнює їх розрізнення. Проте для грипу та гострих респіраторних вірусних інфекцій найхарактернішими симптомами є кашель, головний біль, нежить, біль у горлі, біль у м'язах, підвищення температури тіла до 38,5-39,5 °C, для алергії – кашель, свистяче дихання, хрипи, нежить, чхання, почервоніння та свербіж очей, слюзотеча, а для COVID-19 – сухий кашель, висока температура, задишка й утруднене дихання. Оскільки загострення БА та COVID-19 надзвичайно складно диференціювати за клінічною картиною, під час обстеження пацієнта з підозрою на загострення БА необхідно використовувати відповідні запобіжні заходи (Shaker M.S. et al., 2020).

Логічно було би припустити, що астма зокрема й алергія загалом є чинниками ризику тяжкого перебігу COVID-19, але на практиці така асоціація не підтвердилася. В опублікованому J. Zhang і співавт. (2020) огляді було описано 140 пацієнтів із коронавірусною інфекцією, серед яких не спостерігалось жодного хворого з atopічними захворюваннями, тоді як в огляді інших авторів, що включав 290 осіб, виявлено лише одного пацієнта з БА. Одним із можливих пояснень цього несподіваного спостереження є те, що вірус SARS-CoV-2 для проникнення до клітин використовує рецептори ангіотензинперетворювального ферменту-2 (АПФ-2), а в осіб з алергією спостерігається зменшення експресії гена АПФ-2 у клітинах дихальних шляхів, а отже, знижена сприйнятливості до цієї інфекції. Зв'язки неатопічної астми з експресією АПФ-2 не описані. З іншого боку, респіраторні віруси є типовою причиною загострень астми й, на думку деяких авторів, це стосується також і SARS-CoV-2 (Abrams E. et al., 2020; Goyal P. et al., 2020). У перших опублікованих наукових роботах, присвячених пандемії, зазначалося, що поширеність БА серед пацієнтів із COVID-19 є невисокою. Імовірно, це пов'язано з недостатньою діагностикою, неправильним кодуванням хвороби, різними імунними реакціями у хворих на астму, відмінностями в експресії АПФ-2, а також із захисним впливом інгаляційних кортикостероїдів (КС). Канадське торакальне товариство опублікувало заяву стосовно того, що в пацієнтів із БА ризик зараження коронавірусною інфекцією не перевищує загальнопопуляційного показника; на думку фахівців Британського торакального товариства, взаємозв'язки COVID-19 й астми залишаються нез'ясованими.

Безсумнівно, хороший контроль астми здатен запобігти її загостренню під час пандемії COVID-19. У поточних рекомендаціях хворим усіх вікових категорій радять продовжувати режими лікування БА й алергічного риніту (АР), обрані до пандемії, особливо якщо вони були ефективними (GINA, 2020; ARIA, 2020). Алгоритм покрокової терапії БА, наведений у рекомендаціях GINA (2019-2020), передбачає початок лікування з низьких доз інгаляційних КС / формотеролу за потреби з подальшим включенням до плану лікування β-агоністів тривалої дії, антагоністів лейкотрієнових рецепторів, іноді – пероральних КС.

На сьогодні відсутні докази імуносупресивної дії біологічних препаратів і зростання ризику коронавірусної інфекції на тлі вживання інгаляційних КС. У час пандемії пацієнтам із БА необхідно суворо дотримуватися фізичного дистанціювання та гігієни рук і обличчя, уникати відомих тригерів астми, а медичним працівникам – переглянути

правильність техніки використання хворими пристроїв доставки ліків. За можливості слід уникати небулізації (пересторога не стосується особистих небулайзерів), бронхоскопії, спірометрії, а також застосування системних КС (використання останніх можливе при середньотяжких і тяжких загостреннях астми, якщо пацієнти не реагують на бронхолітики).

Для хворих на АР і COVID-19 дослідницька група ARIA-MASK і Європейська академія алергії та клінічної імунології розробили експертну консенсусну заяву, в якій рекомендують продовжувати застосування інтраназальних КС, оскільки їх відміна може спричинити посилення чхання, а отже, більше поширення вірусу; також можна продовжувати антиген-специфічну імунотерапію, якщо вона була розпочата до пандемії. Особливості ведення пацієнтів з АР у період пандемії полягають у дотриманні норм соціального дистанціювання, призупиненні проведення спеціалізованих обстежень (передня риноскопія, ендоскопія, риноманометрія, акустична ринометрія, спірометрія, шкірні та лабораторні тести з алергенами) та збільшенні частоти застосування телемедичних технологій (у т. ч. самоосвіта хворого через платформу загальнодоступних засобів масової інформації).

Сучасний підхід до лікування астми передбачає безперервний цикл контролю перебігу захворювання, умовами якого, зокрема, є правильна техніка інгаляцій і висока прихильність до лікування. На жаль, до 80% пацієнтів неправильно користуються інгалятором, тому потрібно регулярно проводити навчання й перевіряти техніку користування при кожному візиті до лікаря, а при виборі інгалятора варто звертати увагу на особливості й потреби пацієнта, зручність пристрою в застосуванні та його вартість.

Препарат Аіртек («Гленмарк Фармасьютикалс Лтд.» (Індія) є комбінованим лікарським засобом, який містить β₂-агоніст тривалої дії сальметерол та інгаляційний КС флутиказон; його представлено в лінійці з трьох доз (25/50; 25/125; 25/250 мг), що дає змогу обрати оптимальне лікування для кожного хворого. Вітчизняне дослідження, проведене на базі ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», виявило, що Аіртек поліпшує контроль над симптомами БА, збільшує кількість днів без симптомів і днів без прийому препаратів швидкої дії, тобто відповідає вимогам GINA до засобів лікування БА. Слід зауважити, що зменшення нічних симптомів і зниження використання сальбутамолу спостерігалися вже через 4 тиж лікування (Фещенко Ю.І. та співавт., 2015).

Продовження базисної терапії є запорукою підтримки стабільного клінічного стану й у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), яке супроводжується тяжчим перебігом COVID-19 (Lipri G. et al., 2020). Хворим на ХОЗЛ необхідно пояснити, що вживання інгаляційних і системних КС не спричиняє зростання ризику захворюваності на коронавірусну інфекцію, тому категорично заборонено самовільно припиняти застосування призначених препаратів (як інгаляційних, так і пероральних). Профілактика COVID-19 для пацієнтів із ХОЗЛ полягає в обмежувальних і гігієнічних заходах, суворому індивідуальному використанні небулайзерів й інших пристроїв доставки ліків, відмові від куріння та невмотивованого застосування антибіотиків.

Професор С.В. Зайков на завершення доповіді дійшов таких висновків: інфекційні й алергічні процеси взаємопов'язані та негативно впливають один на одного; в лікуванні пацієнтів із БА й іншими алергічними захворюваннями важливе місце мають освітні програми, елімінаційні заходи, фармакотерапія й алерген-специфічна імунотерапія; ведення пацієнтів із респіраторними хворобами під час пандемії COVID-19 має певні особливості; лікування хворих на астму, АР і ХОЗЛ наразі варто продовжувати в звичайному режимі, віддаючи перевагу комбінованим препаратам.

Підготувала Лариса Стрільчук

АІРТЕК – СВОБОДА ВИБОРУ ТА ДИХАННЯ!



Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу АІРТЕК

Склад. Діючі речовини: сальметерол (у вигляді сальметеролу) – 50 мкг, флутиказон (у вигляді флутиказону) – 125 мкг або 250 мкг. Допоміжні речовини: пропілен-1, 1,1,2-тетрафторетан (HFA-134a), гліцерин, вода очищена, цукор, ароматизатори, фарбники, консерванти.

Фармакологічна група. Аерозольні препарати для інгаляційного застосування. Аерозольні засоби в комбінації з іншими препаративними засобами. Код АТХ R04BA05.

Показання. Препарат призначений для лікування бронхіальної астми у дорослих, коли показана комбінована терапія β₂-агоністами тривалої дії та інгаляційними кортикостероїдами.

Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату.

Особливі застереження. Висвітлюється наявність ризику розвитку бронхіальної астми, особливо у дітей, при використанні препарату. Не використовувати препарат у разі наявності інфекційних захворювань, особливо у дітей, при використанні препарату. Не використовувати препарат у разі наявності інфекційних захворювань, особливо у дітей, при використанні препарату.

Спосіб застосування та дози. Препарат призначений для інгаляційного застосування. Інструкцію щодо застосування препарату слід читати уважно перед початком лікування. Препарат призначений для лікування астми. Інструкцію щодо застосування препарату слід читати уважно перед початком лікування. Препарат призначений для лікування астми. Інструкцію щодо застосування препарату слід читати уважно перед початком лікування.

Додаткова інформація. Препарат призначений для лікування астми. Інструкцію щодо застосування препарату слід читати уважно перед початком лікування. Препарат призначений для лікування астми. Інструкцію щодо застосування препарату слід читати уважно перед початком лікування.

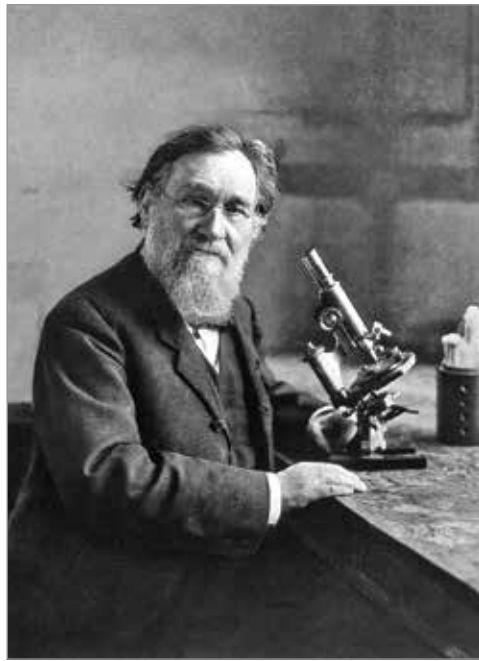
glenmark

ГЛЕНЦЕТ ЕДВАНС ВІД АЛЕРГІЇ ДО ГАРМОНІЇ

Монтелукаст + Левоцетиризин



glemark
A new way for a new world



Ілля Мечников — Людина Світу

Без смерті життя втратило би свій сенс і своє динамічне напруження, стало би безформною, чотиривимірною плазмою. Усвідомлення смерті пов'язане з людською екзистенцією. Людина вмирає, але залишає після себе слово, специфічні для неї жести, емоційний клімат, нею створений, а також її якби символи, що були свого часу кинуті в навколишній світ і в цьому світі існують у той час, як тіло перестало функціонувати [...]. І цей знак, кинутий світу, стає безсмертним...

А. Кемпінський

Починаючи із середини ХХ ст. і донині у світовому науковому співтоваристві дедалі помітнішим стає зростання зацікавленості життєписом визначних особистостей, що в сучасній літературі визначається як «біографічний бум», або «біографічний поворот». Дотримуючись тенденцій, ми поставили собі за мету розповісти про Іллю Ілліча Мечникова (1845-1916 рр.) – лауреата Нобелівської премії 1908 р., видатного мікробіолога, ембріолога, засновника порівняльної патології запалення та наукової геронтології.

Ілля Ілліч народився 3 (15 за старим стилем) травня 1845 р. у маєтку Панасівка, що в с. Іванівка (нині с. Мечниково), поблизу м. Куп'янська Харківської губернії, в родині гвардійського офіцера, поміщика Іллі Івановича Мечникова (1810-1878 рр.) та Емілії Львівни Мечникової (в дівоцтві – Невахович, 1814-1879 рр.). Прабатько роду – Микола Мілеску Спетарул (у перекладі з рум. spada are – той, що має меч, мечник), або Микола Мілеску-Мечено-сець (Мечник) народився в 1635 р. в м. Мілешти, що розташоване на території сучасної Румунії. Через 76 років (у 1711 р.) в особі племінника на ім'я Джордж Стефан Спетарул переклав свій титул на російську мову та перетворився в Юрія (Георгія) Степановича Мечника. Надалі всі його нащадки іменувалися Мечниковими. По батьківській лінії І.І. Мечников походив зі старовинного молдавського боярського роду, а мати була дочкою відомого єврейського публіциста та просвітителя Лева Миколайовича Неваховича (1776-1831 рр.), який вважається засновником т. зв. російсько-єврейської літератури (особливо відома його книга «Вопль дщери іудейської», 1803 р.). Емілія Невахович мала двох братів: Михайло Львович Невахович (1817-1850 рр.) – карикатурист, видавець першої в Росії гумористичної збірки «Єралаш» (СПб, 1846-1849 рр.) та Олександр Львович Невахович (?-1880) – драматург, завідувач репертуарної частини Імператорських театрів (1837-1856 рр.).

Старший брат І.І. Мечникова (Лев Ілліч Мечников) – швейцарський географ і соціолог, анархіст, учасник національно-визвольного руху в Італії (рисорджименто). Інший старший брат (Іван Ілліч Мечников, 1836-1881 рр.) служив прокурором Тульського окружного суду, головою Київської судової палати та став прототипом героя повісті Л.М. Толстого «Смерть Івана Ілліча» (1886 р.). У 1843 р. народився третій старший брат Микола, котрий став губернським секретарем; за участь у студентських заворушеннях 1868-1869 рр. у Харківському університеті був відданий під суворий нагляд поліції. Два роки потому народився четвертий (наймолодший) син Ілля. Крім синів, у сім'ї Мечникових зростала дочка Катерина (1834 р. н.), яка після одруження виховувала дітей.

Дитячі роки майбутній геніальний учений провів у рідному селі на Харківщині, де під впливом старшого брата (студента-медика Лева) в юного Іллі зародилася любов до природи. У 1856-1862 рр., починаючи з другого класу, І. Мечников навчався в 2-й Харківській чоловічій гімназії, котру закінчив із золотою медаллю. Під час навчання в гімназії рік у рік зростала зацікавленість

майбутнього геніального вченого природознавством. У п'ятому класі хлопець активно залучається до роботи наукового гуртка, в якому досліджує найпростіших (одноклітинних) тварин – кореніжок та інфузорій як початкових форм тваринного світу. Вивчаючи під мікроскопом інфузорій, спостерігаючи за їх розмноженням, юний учений, іще навіть не закінчивши середньої школи, направляє в листопаді 1862 р. наукову статтю в «Бюлетень Московського товариства випробувачів природи». Проте незабаром виявилось, що автор припустився помилки: розпад інфузорій йому здався процесом розмноження; після цього хлопець звернувся до редакції з проханням прийняти до публікації статтю не друкувати. Уже тоді, в юному віці, майбутній учений проявив принциповість у дотриманні наукової етики. При переході до сьомого класу юнак написав критичну рецензію на настанову професора Леваковського з геології. Під час навчання в гімназії Мечников почав відвідувати лекції з порівняльної анатомії та фізіології в Харківському університеті, займався мікроскопуванням, читав природничо-наукову літературу. Вступивши в 1864 р. на природниче відділення фізико-математичного факультету Харківського університету (завдяки гострому розуму та наполегливості), виконав 4-річну університетську програму за 2 роки та в 19-річному віці визначився зі своєю науковою метою – пошук проміжних форм між різними групами безхребетних. Вражаючи наукова активність і цілеспрямованість Мечникова в поєднанні з надзвичайною для юнацьких років ерудицією притягували до нього загальну увагу. Академік К.А. Тімірязев писав: «На початку 60-х рр. у Петербурзі стали поширюватися чутки, що в Харкові з'явився «вундеркінд», який мало не на гімназійній лавці опанував мікроскоп і який навіть друкується в іноземних журналах. Це про майбутнього геніального вченого, академіка – Іллю Мечникова».

Закінчивши з відзнакою Харківський університет, Ілля Ілліч спеціалізувався в Німеччині, в Гісенському університеті ім. Юстуса Лібіха, в лабораторіях німецьких зоологів Р. Лейкарта та К. Зільбольда. За цей час ним відкрито складний цикл розвитку (чергування поколінь) у паразитичних нематод. Пізніше для продовження досліджень І. Мечников переїхав до Італії (Неаполь), де познайомився з О.О. Ковалевським (у майбутньому – професор зоології). Це знайомство визначило черговий напрям наукової діяльності вченого. На березі Неаполітанської затоки він з О. Ковалевським почав вивчати ембріональний розвиток морських безхребетних. Ці дослідження довели єдність походження всіх груп тварин

і заклали початок еволюційної ембріології. У 1867 р. І. Мечников, вивчивши розвиток головоногих молюсків, зробив принципове узагальнення: в ембріональному розвитку безхребетних формуються ті самі зародкові листки, що й у хребетних тварин. Ця теза лягла в основу магістерської дисертації на тему «Історія ембріонального розвитку Sepiola», котру І.І. Мечников захистив у 1867 р. Вивчаючи війкових черв'яків (планарій), дослідник уперше виявив (1865 р.) феномен внутрішньоклітинного травлення. Саме тоді (разом з О. Ковалевським) у 1867 р. дослідник у 22-річному віці отримав премію ім. К. Бера (присуджується Академією наук за роботи з ембріології).

Уже через рік у Петербурзькому університеті він захистив підготовлену в Неаполі докторську дисертацію на тему «Історія розвитку Nebalia: порівняльно-ембріологічний нарис». Однак 1869 р. був невдалим для професора. Спочатку йому відмовили в професурі в Петербурзькому університеті. Цього самого року академік І.М. Сеченов запропонував його кандидатуру для заміщення посади ординарного професора на кафедрі зоології в Медико-хірургічній академії, але петербурзька академічна професура забалувала його й тут. Тоді І. Сеченов писав Мечникову: «...все ще не можу прийти до тями від почуття обурення й огиди, що викликала в мені вчорашня процедура вашого необрання». Один із ватажків реакційної групи професор Е.А. Юнге цинічно заявив, що за науковими заслугами Мечникова він визнає його не тільки гідним звання ординарного професора, а й навіть звання академіка, проте, на його переконання, академії не потрібен зоолог – ординарний професор, тому він кладе йому «чорну кулю». Це була 13-та «чорна куля» проти 12 білих. Відомо, що І. Сеченов був так вражений «підлою комедією», що заплакав: «Пробачте мені ще раз, що я дозволив собі помилитися, як дитина, щодо моральних якостей більшості моїх шановних товаришів, але разом із тим подивіться, в яку помийну яму ви потрапили б, якби вас обрали». На знак протесту проти необрання І. Мечникова І. Сеченов залишив медичну академію.

Слід зауважити, що активність і цілеспрямованість Мечникова були нерозривно пов'язані з його депресивними станами; депресії мали реактивний характер і психологічно були досить зрозумілими на тлі його життєвих колізій. Так, перше одруження в 1869 р. з Людмилою Василівною Федорович було приречене, адже майбутня дружина смертельно захворіла на туберкульоз. Після смерті коханої Мечников у відчаї знищив усі наукові записи зі словами: «Для чого жити? Особисте життя скінчилося, очі такі погані, що скоро

осліпну, працювати більше не зможу. Для чого ж жити?» (з книжки О.М. Мечникової «Життя Іллі Ілліча Мечникова», що була видана в 1926 р.). Не знайшовши виходу із ситуації, він проковтнув надто велику дозу морфії. Утім, померти у 28 років удівцю не вдалося. На диво, така надмірна доза врятувала йому життя – він просто виблював усю смертельну отруту. Вдруге Ілля Ілліч одружився в 1875 р. на 17-річній студентці Ользі Миколаївні Білокопитовій. І знову була спроба суїциду, спричиненого хворобою дружини, котра заразилася паличкою черевного тифу. Тоді Мечников увів собі бактерії висипного тифу, проте, на щастя, обидвоє вижили. Характеризуючи стосунки Мечникова з Ольгою Миколаївною, варто сказати, що він не помилився у виборі коханої дружини, вірного друга, помічника й талановитого наукового асистента; вона була його другою половинкою все життя, проте, маючи природний дар, реалізувалась як талановитий художник і скульптор. У 1900 р. О. Мечникова вперше продемонструвала свої роботи на Міжнародній виставці в Парижі, де отримала бронзову медаль. Надалі як скульптор і портретист постійно брала участь у Паризьких художніх салонах; написала декілька живописних портретів Мечникова, що зберігаються в архівах Російської академії наук. Вона надихала свого чоловіка на наукові звершення та перекладала з французької на російську його наукові праці. Подружжя рідко розлучалося; коли Ілля Ілліч був у від'їзді, то щодня писав дружині листи. Ось уривок одного з них, що якнайкраще характеризує їхні стосунки та почуття: «Моя дорога, ненаглядна супутнице, знай, що в мене не було іншого почуття, крім найглибшої та щирої любові й великої поваги. Таких людей, як ти, мало на світі. Та обставина, що я все життя міг багато працювати, значною мірою залежала від тебе. Це сприяло тому, що 41 рік мого життя, проведеного з тобою, я був щасливий. Кажу це від чистого серця й щиро дякую тобі».

4 січня 1870 р. Мечников був обраний ординарним професором із зоології та порівняльної анатомії Одеського університету, де працював майже 12 років. Утім, у 1882 р. на знак протесту проти реакційної політики в галузі освіти, здійснюваної царським урядом і правую професурою, пішов у відставку. Проте науковець був сповнений сил, енергії, ідей, тому організував приватну лабораторію, а потім (1886 р. спільно з М.Ф. Гамалією) другу в світі та першу в країні бактеріологічну станцію з боротьби з інфекційними захворюваннями, де виготовлялися вакцини та проводилася імунізація населення проти сказу, боротьба із сараною тощо. Інтриги,

Продовження на стор. 38.

Ілля Мечников — Людина Світу

Продовження. Початок на стор. 37.

що не припинялися в наукових академічних колах, змусили його в 1887 р. узагалі покинути країну та назавжди оселитися за кордоном. Вибір був правильним, адже можливостей зайнятися справою всього життя (наукою) стало незмірно більше, тому що його політикою, як він багаторазово повторював, була саме наука. І.І. Мечников працював у багатьох галузях біології та практично в усіх зробив видатні відкриття. Його основні наукові праці присвячені еволюційній ембріології, мікробіології, імунології. Вчений починав із зоології безхребетних і порівняльної ембріології, де докладно вивчив питання про початкові етапи розвитку багатоклітинних організмів і став засновником теорії зародкових листків (1871 р.), а також створив теорію походження багатоклітинних організмів (1886 р.). У досліджах на собі та співробітниках довів роль холерного вібріона як збудника азійської холери та провів класичні дослідження щодо вивчення експериментального сифілісу, черевного тифу й туберкульозу, а також новаторські роботи зі з'ясування ролі мікробних асоціацій та антагонізму мікробів у інфекційному процесі, створив учення про цитотоксини.

Восени 1882 р. Мечников зробив своє найвідоміше відкриття. Спостерігаючи під мікроскопом за живими клітинами личинки морської зірки, вчений припустив, що ці клітини захоплюють і перетравлюють органічні частки, а також не лише беруть участь у травленні, а й виконують в організмі захисну функцію. Результатом подальших роздумів стало припущення про існування в організмі людини та тварин клітин, які борються з мікроорганізмами. І.І. Мечников вважав, що рухливі клітини крові (лейкоцити) є захисними клітинами, здатними знищувати бактерії й інші ксенобіотики. Коли було отримано переконливий експериментальний матеріал, який підтвердив захисну роль лейкоцитів у боротьбі з мікроорганізмами, І.І. Мечников опублікував т. зв. фагоцитарну теорію імунітету, назвавши лейкоцити фагоцитами. Цю теорію, проти котрої спочатку виступив відомий мікробіолог Роберт Кох, підтримав авторитетний науковець Луї Пастер. Надалі вчений встановив, що деякі нерухомі клітини також беруть участь в імунітеті, чим визначив початок розвитку вчення про роль ретикулярної системи в імунітеті, котре згодом розвинув О.О. Богомолець. У 1883 р. Мечников обґрунтував цю гіпотезу в доповіді на VII з'їзді дослідників природи та лікарів в Одесі, що відбувся під назвою «Про цілющі сили організму». У своїй доповіді вчений уперше почав говорити про фагоцитоз як про всеохоплювальну теорію (поки ще у формі гіпотези, без достатньої кількості фактів, однак основи вже було закладено, створено фундамент). Про це відкриття в його автобіографії ми читаємо: «У чудовій обстановці Мессінської затоки, відпочиваючи від університетських тривог, я з пристрасстю віддався праці. Одного разу, коли вся родина пішла до цирку дивитися якийсь дивних дресованих мавп, я залишився сам над своїм мікроскопом, спостерігаючи за життям рухливих клітин у прозорій личинки морської зірки, мені відразу сяйнув новий здогад. Мені спало на думку, що подібні клітини в організмі мають протидіяти шкідливим факторам. Відчуваючи, що тут криється щось особливо цікаве, я так схвилювався, що почав ходити кімнатою та навіть вийшов на берег моря, щоб зібратися

з думками. Я сказав собі, що коли моє припущення справедливе, то скалка, вставлена в тіло морської зірки, котра не має ні судинної, ні нервової системи, має за короткий час бути оточена рухливими клітинами, що скупчуються навколо неї, подібно до того, як це спостерігається в людини, котра загнала скалку в палець. Сказано – зроблено. У маленькому садку, коло нашого будинку, я зірвав кілька трояндових колючок і відразу вставив їх під шкіру личинок морської зірки. Звичайно, я всю ніч хвилювався, чекаючи результатів, і наступного дня рановранці з радістю констатував, що дослід був успішним. Цей останній і став основою теорії фагоцитів, опрацюванню котрої були присвячені наступні 25 років мого життя». Ці напрацювання, викладені в роботі «Несприйнятливості до інфекційних хвороб» (1901 р.), увійшли до золотого фонду світової науки. У 1908 р., за формулюванням Нобелівського комітету – «За праці з імунітету» (In recognition of their work on immunity), І.І. Мечников спільно з німецьким ученим П. Ерліхом став першим українським Нобелівським лауреатом.

Із 1888 р. І.І. Мечников почав працювати в Парижі, в новоствореному Л. Пастером інституті, де йому надали дослідницьку лабораторію, а з 1905 р. запропонували посаду заступника директора. «Кидаючи загальний погляд на своє минуле, він говорив, що вважає найщасливішим періодом життя роки, проведені в Пастерівському інституті. Вони були, без сумніву, найбільш сприятливими для його наукової діяльності, і за це до кінця свого життя він зберіг глибоку прихильність до нього» (з книги О.М. Мечникової «Життя Іллі Ілліча Мечникова», 1926 р.). Пізніше (у зв'язку із 70-річчям І.І. Мечникова) директор інституту Еміль Ру в листі-привітанні високо оцінив заслуги ювіляра перед французькою та світовою наукою: «У Парижі, як і в Одесі, ви стали лідером школи й запалили в цьому інституті наукове вогнище, що далеко розливає своє світло. Ваша лабораторія найжиттєздатніша в нашому домі, й очі працувати натовпом стікаються до неї. Тут дослідник шукає думку, що виводить його зі скрутної ситуації... Ваш запал робить гарячим байдужого, а скептику вселяє віру. Ви – незрівнянний товариш у роботі, я можу це сказати, бо не раз мені випадало щастя брати участь у ваших дослідженнях. По суті все робили ви. Інститут Пастера дуже винен Вам. Своім іменем ви піднесли йому престиж і працями своїми та своїх учнів ви значною мірою сприяли його славі. У ньому ви показали приклад безкорисливості, відмовившись від будь-якої платні в роки, коли інститут насилу зводив кінці з кінцями...». Ще один видатний співвітчизник, чудовий учений-мікробіолог Володимир Хавкін (уродженець Одеси), творець вакцини від холери та чуми, улюблений учень Мечникова відгукувався про вчителя так: «Краще померти від ностальгії, ніж покинути науку. У Мечникова, в Пастера, якщо треба, я згоден працювати лаборантом... Адже вони творять науку...».

Понад 25 років Ілля Мечников працював над розвитком фагоцитарної теорії, а також вивчав збудників інфекційних захворювань і розвиток запальних процесів. Розглядаючи запальні процеси в порівняльно-еволюційному аспекті, він оцінював сам феномен запалення як захисну реакцію організму, спрямовану на звільнення від чужорідних речовин або регрес осередку інфекції. «До того зоолог, я відразу зробився патологом», – писав Ілля Ілліч.

Десятки років життя видатного вченого тісно пов'язані з Україною. Незважаючи на Валуєвський циркуляр 1865 р. та Емський указ 1876 р. (яскравий вияв шовіністичної політики Росії, спрямованої на заборону української мови), з епістолярного спадку вченого дізнаємося про те, наскільки мова в Україні була живою. Українські ментальність, мова, культура безумовно панували на теренах українського півдня та сходу. Ілля Ілліч, який виховувався в російськомовній родині, вчився російською, у своїй лексиці не цурався українських слів, як-от «урожай», «буряк», «можливо», «ймовірно», «тощо». Досить часто, особливо останніми роками, він називав свою дружину «Енн». Про свій будинок у Севрі під Парижем заявляв, що це його «французька Малоросія». Його персональною заслугою є те, що понад 30 талановитих докторів наук, вихідців з України пройшли стажування у Франції та залишилися працювати зі вченим. Під керівництвом Мечникова навчалися та працювали: А.М. Безредко, Д.К. Заболотний, Л.А. Тарасевич, Н.Ф. Гамалія, В.Р. Савченко, В.І. Станкевич, В.А. Хавкін, брати Н.Я. та Ф.Я. Чистовичі, П.Н. Діатроптов, Г.Н. Габричевський, Я.Ю. Бардах, С.В. Коршун та інші лікарі, котрі стали гордістю української науки. Продовжували наукові ідеї вченого відомі українські вчені-дослідники, як-от В.І. Вернадський, А.А. Богомолець, І.І. Шмальгаузен, А.Н. Северцов, О.В. Нагорний, М.Д. Стражеско, В.В. Фролькіс, Д.Ф. Чеботарьов та ін.

Залишаючись Людиною Світу, але проживаючи до кінця свого життя в Парижі без французького громадянства, Мечников представляв Францію на всіх наукових конгресах і з'їздах. Французька держава високо цінувала вченого, тому нагороджувала його високими відзнаками, як-от Лицарський хрест Почесного легіону (1893 р.), Офіцерський хрест Почесного легіону (1896 р.), Командорський хрест Почесного легіону (1913 р.), а також нескінченною кількістю нагород різної значущості. Англія, де Ілля Ілліч ніколи не працював і на мові котрої мало спілкувався, першою визнала його геніальні наукові досягнення. Навесні 1891 р. у Кембриджі вченому присудили звання почесного доктора університету, а на VII Міжнародному конгресі з гігієни та демографії в Лондоні (10-17 серпня 1891 р.) вперше визнали його теорію фагоцитозу. У 1895 р. І.І. Мечникова обрали членом лондонського Королівського товариства з розвитку знань про природу. Паризька медична академія прийняла вченого до своїх лав у 1900 р., а як це споконвічно робиться в Росії, «рідна» російська Імператорська Санкт-Петербурзька академія зробила це аж у 1902 р. Санкт-Петербурзька військово-медична академія надала вченому звання академіка в 1908 р., але вже тільки після нагородження Мечникова Нобелівською премією. Натомість почесним членом Київського університету Св. Володимира всесвітньовідомий учений став у 1898 р. Яскравий талант Мечникова-дослідника не був гідно оцінений у Росії, його прогресивні ідеї були незрозумілі багатьом російським ученим, незважаючи на успішні наукові доповіді та ту практичну допомогу, котру він надавав російському народу. Ідеться, зокрема, про його ефективну участь у 1911 р. як керівника експедиції Інституту Пастера в осередку чуми в Росії. Тоді дослідник писав: «Головна мета нашої експедиції – довідатися, де чума проводить літо... Ми їдемо в Киргизькі та Калмицькі степи,

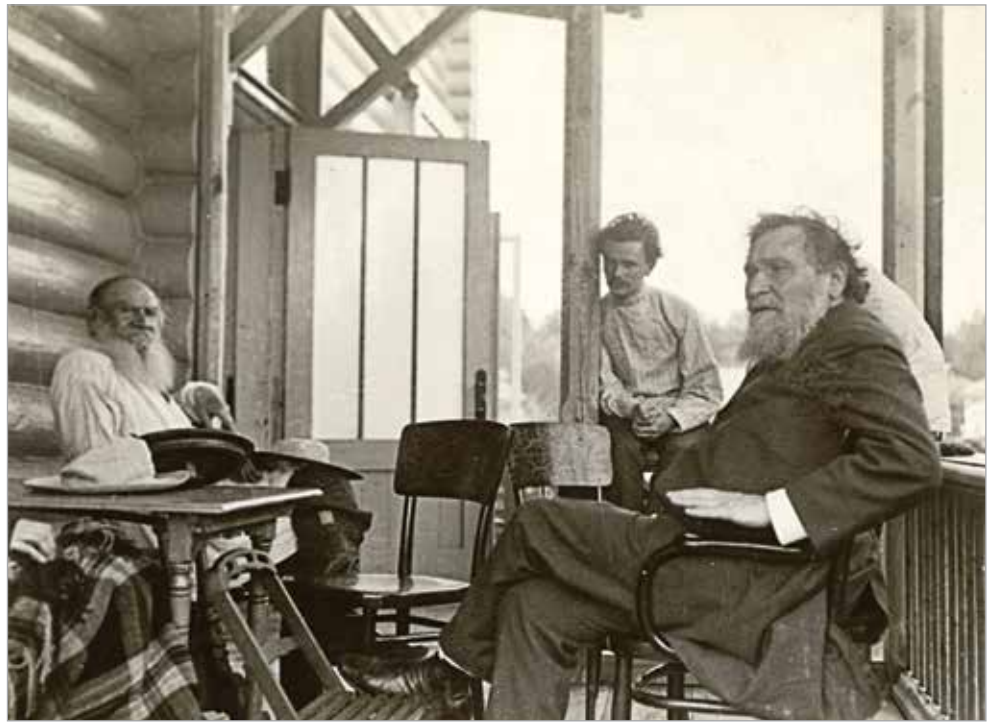
тому що це єдине в Європі ендемічне (постійне) вогнище чуми». Тут високі якості дослідника дали йому змогу зробити важливі спостереження та висновки, що стосуються не лише чуми, а й туберкульозу. Та особливим пієтетом до Росії вчений також не відзначався, адже на собі випробував усі «принади» російської традиції не цінувати вітчизняні таланти. Це добре проявляється в листах ученого до дружини Ольги Миколаївни. У травні 1893 р. Ілля Ілліч писав їй: «Із того часу, коли росіян не стало в моїй лабораторії (Інститут Пастера), моє життя набагато спокійніше та чистіше. Я так не хотів би, щоб вони знову занадилися сюди». У травневому листі 1902 р. до дружини читаємо: «Уже з перших твоїх розсилок я зрозумів, що Санкт-Петербург і Росія тобі не подобаються. Бачиш, любя, 14 років життя за кордоном були не даремними. Те, що ти називаєш тамтешнім сірим, повсякденним життям, – ніщо інше, як низькі звичаї». У листах із XII Міжнародного медичного конгресу, що відбувся в 1897 р. у Москві, Мечников пише про негостинних росіян загалом і москвичів зокрема й доходить висновку, що краще провести зайвий день у Києві, ніж у Москві. Петербург для нього – «мерзенність». У листі від 6 березня 1904 р. Мечников робить помітку: «Росіяни навіть за кордоном не можуть навчитися жити в суспільстві та залишаються такими самими нетерпимими, як у себе вдома». Очевидно, що «думав» учений не «поросійськи», про що свідчать чернетки багатьох його праць, написаних від руки французькою чи німецькою мовами.

Характеризуючи І.І. Мечникова як видатного вченого, слід сказати, що він був надзвичайно організованим і відповідальним. Про це промовисто говорить штрих у біографії, коли він відмовився від запрошення поїхати на святкування з приводу вручення йому Нобелівської премії. «Щодо моєї поїздки в Стокгольм, то я хотів би, згідно з параграфом 9 статуту, поїхати туди приблизно 10 червня (1909 р.) для того, щоб прочитати лекцію про імунітет. Що стосується святкування (1908 р.), на мій превеликий жаль, я повинен утриматися, адже це якраз період лекцій у Пастерівському інституті, де моя присутність абсолютно необхідна», – такою була відповідь ученого. Хто із сучасних Нобелівських лауреатів відмовився би від таких пропозицій заради виконання своїх звичайних обов'язків? Про лекції І. Мечникова говорив один із його учнів і співробітників – мікробіолог Я.Ю. Бардах: «Чудовий лектор, який викладає найскладніші, заплутані питання науки з дивовижною ясністю; він славився своєю надзвичайною простотою, доступністю й, головне, своєю любов'ю до учнівської молоді... Він увесь – це рух із характерним жестом правої руки, відставленої трохи вбік; бурхливим потоком летиться його пристрасна мова, освітлювана і демонстраціями, і малюнками; кольорові крейди так і миготять у руках – і ось на дошці прекрасний наочний малюнок з історії розвитку якого-небудь червяка чи асцидії. Надзвичайно картинний виклад. Блискучі несподівані порівняння, вихоплені прямо з життя, вражають своєю влучністю й образністю. Його слова захоплюють і піднімають на, здавалося, недосяжні висоти наукової думки, знайомлять з останнім словом біології, але слово це проходить через його гостру глибоку критику».

Значне місце в працях Мечникова посідали питання ортобіотики та старіння. Кінцевою метою боротьби з передчасною



Ілля Мечников за роботою



Ілля Мечников і Лев Толстой

старістю Мечников вважав ортобіоз – досягнення «повного й щасливого циклу життя, що закінчується спокійною природною смертю». Він вважав, що старість і смерть у людей настають передчасно в результаті самоотруєння організму мікробними й іншими отрутами. Найбільше значення Мечников надавав у цьому сенсі кишковій флорі. На підставі цих уявлень він запропонував низку профілактичних і гігієнічних засобів боротьби із самоотруєнням організму (стерилізація їжі, обмежене споживання м'яса тощо). Усе ж основним засобом у боротьбі зі старінням і самоотруєнням організму людини Мечников вважав болгарську молочнокислу паличку – *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*. У своїх працях він широко пропагував корисність болгарського йогурту та сам регулярно вживав не тільки молочнокислі продукти, але й чисту культуру болгарської палички. На ґрунті вчення Мечникова про ортобіоз у сучасній науці організувався міждисциплінарний напрям «ортобіотика». Саме це дає підставу вважати його одним з основоположників сучасної геронтології. Варто сказати, що сам учений вів ортобіотичний спосіб життя. Після серцевого нападу 19 жовтня 1913 р. Ілля Ілліч записав у своєму щоденнику: «Аналізуючи своє життя, я вважаю, що провів його, наскільки можливо, ортобіотично. Якщо може здатися, що смерть у 68 років і 8 місяців передчасна, то не треба забувати, що я почав жити дуже рано: у 18 років опублікував свою першу наукову роботу... все життя дуже хвилювався, просто кипів. Полеміка щодо фагоцитів могла вбити чи повністю ослабити мене набагато раніше... Нехай ті, хто думає, що за моїми правилами я повинен прожити до 100 років, пробачать мені передчасну смерть, що настала в результаті моєї бурхливої діяльності, великого неспокою, нервового темпераменту й того, що я почав вести правильний спосіб життя дуже пізно. Загалом мене тішить, що я прожив життя не безглуздо». Уже 3 травня 1916 р. у день свого народження І.І. Мечников пише: «Не сподіваючись, я дожив до сьогоднішнього дня. Мені виповнився 71 рік. Моя мрія померти швидко, без хвороби, що затягується, не здійснилася. Уже 5 із лишком місяців я прикутий до ліжка... Мій душевний стан двоякий. З одного боку, я дуже хочу видужати, з іншого – не бачу змісту в подальшому житті. Хвороба не зумовила в мене страху смерті, і я, більше, ніж раніше, маю почуття насолоди життям...». Це були останні слова, записані його рукою.

Геніальний учений Ілля Ілліч Мечников відомий у всьому світі завдяки своїм видатним науковим відкриттям. Він заклав основи вирішення багатьох найважливіших проблем біології, але його дослідження стосуються не тільки біології, а й багатьох інших наук. Його знає не тільки кожен біолог і лікар, а й кожна освічена людина. Наукові архіви вченого продовжують залишатися невичерпним джерелом для подальшого розвитку його безсмертних наукових ідей. Та що більше вивчаємо спадщину науковця, то більше зростає зацікавленість цим видатним ученим і чудовою людиною. Про його невтомну працю говорять багатомні зібрання творів. Окрім наукових праць, автор залишив величезну літературну спадщину, що виходить за межі біологічних і медичних проблем. Це, зокрема, науково-популярні та науково-філософські роботи, статті, переклади тощо, як-от «Задачі сучасної біології» (1871 р.), «Нарис поглядів на людську природу» (1877 р.), «Несприйнятливості до інфекційних захворювань» (1901 р.), «Світогляд і медицина» (1910 р.), «Спогади про Сеченова» (1915 р.), «Сторінки спогадів» (1946 р.), «Академічний збірник у 16 томах» (1950-1964 рр.), «Вибрані біологічні твори» (1956 р.), а також низка інших праць, виданих німецькою та французькою мовами. Стисло охарактеризуємо найгеніальніші роботи. У передмові книжки «Засновники сучасної медицини. Пастер – Лістер – Кох» (1915 р.), яка була написана в перші місяці європейської війни, І.І. Мечников висловлює впевненість, що «безумна війна, котра впала, мов сніг на голову, внаслідок невміння чи небажання людей, поставлених для охорони миру, приведе за собою тривалий період спокою», а також що «беззмістовна» бійня надовго відіб'є охоту воювати й битися». Ілля Ілліч рекомендує направити войовничий запал «на війну не проти людей, а проти ворогів у вигляді великої кількості видимих і невидимих мікробів». Чи не актуальна ця проблема в наш час російської окупації Криму й окремих районів Донеччини?

У книжках «Етюди про природу людини» (1903 р.) та «Етюди оптимізму» (1907 р.)

із літературним блиском, видатною ерудицією та глибоким науковим проникненням автор висвітлив животрепетні питання біологічної організації людини, дисгармонії в її формуванні та життєдіяльності, а також розкрив драматизм життя, передчасної старості та смерті. Перебуваючи в постійному науковому пошуку та пошуку світоглядних і моральних основ діяльності, Ілля Ілліч пише іншу книжку – «Сорок років пошуку раціонального світогляду» (1913 р.). У ній підбиває підсумок цим пошукам, які стали світоглядним фундаментом для багатьох поколінь людей науки. Віра в безмежні можливості науки, «що одна може вивести людство на істинну дорогу», дала можливість І. Мечникову називати свій світогляд «раціоналізмом», який спроможний подолати протиріччя людської природи та підготувати собі щасливе існування, а при природному переході «інстинкту життя» в «інстинкт смерті» – безстрашний кінець.

Помер геніальний учений 2 (15) липня 1916 р. о 4 год 20 хв у Парижі. Дружина про це згадує так: «Усе закінчено... Маленький хлопчик – «живе срібло», добрий, розумний, так рано проявив високе покликання; енергійний підліток і юнак – запальний, пристрасний до науки та до всього величезного; в зрілому віці – потужний, відважний, незалежний мислитель, невтомний шукач, завжди чуйний, благородний, ніжний і відданий; у старості – залишився вірний собі, умиротворений, ніби осяяний м'яким світлом сонця, що заходить». Чи можна краще сказати про цю мудру та добру людину, котру знають у всьому світі, – велику Людину Світу?

Поховання Іллі Мечникова відбулося 18 червня 1916 р. Усе сталося так, як він бажав: «Не потрібно квітів, а тим паче квітів красномовства». На його прохання було проведено розтин тіла з метою (для науки) вивчити стан внутрішніх органів, після чого – кремація. Мармурова урна з прахом видатного вченого, облямована позолоченими дубовими листками, встановлена в створеній ним і ним же поповнюваній бібліотеці Пастерівського інституту. Цими вчинками він перекреслив усі канони «православного русского мира» й довів, що є справжньою

Людиною Світу, котра в будь-якій ситуації пам'ятає про головну мету свого яскравого та бурхливого життя – науку, для чого заповів їй своє тлінне тіло.

Після смерті вченого О.М. Мечникова, проживаючи в Парижі, виконала обіцянку, котру дала ще при житті чоловіка, – написала про нього книгу спогадів, що вийшла під назвою *Vie d'Elie Metchnikoff* (1920 р.), яка в 1926 р. була перекладена російською та мала назву «Жизнь Ильи Ильича Мечникова». Ось фрагмент з її спогадів: «Того, про кого пишу, вже немає. Без його сприяння я не могла б виконати своє завдання. Часто, коли він був дуже втомленим денною працею, після обіду, зручно вмоївшись у своє велике крісло, з властивою йому жвавістю яскраво та доступно розповідав мені якийсь епізод свого минулого... Він цінував цю біографію, вважав, що історія розвитку людської думки, характеру та життя завжди являє собою цікавий психологічний документ...». Цього самого 1926 р. Ольга Миколаївна приїжджала до Москви, щоб передати історичні артефакти (фотографії, книги, рукописи) для Меморіального музею І. Мечникова. Та доля цього музею, створеного в Інституті експериментальної терапії та контролю вакцин і сироваток, непроста, адже його то закривали, то знову відкривали. У Москві йому не знаходилося постійного місця, тому в 1975 р. усі архівні матеріали (близько 400 найменувань, у т. ч. Нобелівська медаль) було перевезено до ризького Музею історії медицини ім. Паула Страдіня, де й зберігаються.

Україна пам'ятає та шанує свого першого лауреата почесної премії Нобеля. Функціонують Харківський НДІ мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова. Навпроти нього у 2005 р. на вул. Пушкінській встановлено пам'ятник ученому. Тут же проводиться щорічний турнір юних біологів ім. І.І. Мечникова. Ім'я вченого має Одеський національний університет і обласна клінічна лікарня в м. Дніпро. Його іменем названо вулиці у великих і маленьких містах України. У 1970 р. Міжнародна астрономічна спілка дала ім'я Мечникова кратеру на зворотному боці Місяця. У 2015 р. випущена українська поштова марка, присвячена Мечникову.

Праці геніального вченого, першого українського лауреата Нобелівської премії, великої Людини Світу подарували людству значні знання та досвід, а його наукова спадщина залишатиметься невичерпним джерелом для подальшого розвитку його безсмертних наукових ідей. Ми вдячні видатному вченому за неоціненний внесок у біологічну та медичну науки. Послідовник Мечникова, радянський мікробіолог Н.Ф. Гамалія, високо оцінюючи значення його робіт, наче дивився в майбутнє: «Минуть десятки років, людство навчиться перемагати рак, проказу й багато інших невиліковних наразі хвороб, але завжди з урядністю згадуватиме світле ім'я великого натураліста І.І. Мечникова, котрий поклав блискучий початок справі боротьби за здоров'я людини».

Підготував **Володимир Андрух**

О.К. Дуда, д.м.н., професор, завідувач кафедри інфекційних хвороб Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Лікування респіраторних інфекцій верхніх дихальних шляхів в умовах пандемії COVID-19

Нові епідемії та часті спалахи вірусних інфекцій – постійна загроза здоров'ю суспільства на світовому рівні. Відсутність або низька ефективність існуючої специфічної противірусної терапії вимагає пошуку нових альтернативних шляхів вирішення проблеми. Одним з перспективних напрямів є вивчення та клінічне застосування рослинних компонентів (як основних препаратів або у складі комплексної терапії). Останніми роками значну увагу з боку дослідників мають біоактивні сполуки кореня солодки (*Glycyrrhizae radix*), зокрема еноксолон (гліциретинова кислота) та гліциризин. Сьогодні відомо, що еноксолон має широкий спектр активності щодо РНК- і ДНК-вмісних вірусів. До уваги читачів пропонуємо стислий огляд противірусної активності еноксолону, зокрема стосовно вірусів грипу та коронавірусів.

Сьогодні доведено, що еноксолон, який являє собою пентациклічне тритерпеноїдне похідне типу бета-амірину, отримане в результаті гідролізу гліциризинової кислоти, має противірусні, протизапальні та протипухлинні властивості. Огляд останніх публікацій продемонстрував його потенціал у боротьбі з гострими респіраторними вірусними інфекціями.

Результати досліджень доводять, що механізм противірусної активності еноксолону пов'язаний з його впливом на зв'язування вірусу із клітиною, індукцією інтерферону, інгібуванням реплікації вірусу, загальною імунною модуляцією, стабілізацією клітинної мембрани; також повідомлялося, що еноксолон має антибактеріальну дію проти деяких видів бактерій.

Перший звіт щодо противірусних властивостей еноксолону датується 1979 роком, коли після скринінгових досліджень рослинних екстрактів автори виявили, що один з компонентів кореня солодки пригнічує ріст і чинить цитопатичний ефект щодо деяких ДНК- і РНК-вірусів *in vitro*. З того часу активність еноксолону була доведена щодо багатьох збудників вірусних захворювань.

Вірус грипу А

Wolkerstorfer і співавт. (2009) повідомили, що лікування еноксолонем зумовлює зменшення на 90% заражених вірусом грипу А клітин легень та зменшення титру вірусних частинок в інфікованих клітинах. Дослідники дійшли висновку, що противірусна активність еноксолону опосередковується через взаємодію із клітинними мембранами, що спричиняє зниження проникнення вірусу та пригнічення його патогенної реплікації всередині клітини.

Згодом Hsieh і співавт. (2012) встановили, що еноксолон перешкоджає проникненню вірусу грипу сигнальним шляхом, пов'язаним з активністю нейрамінідази.

Michaelis і співавт. (2011) показали, що гліциризин у терапевтичній концентрації перешкоджає індукованій вірусом грипу А/H5N1 експресії прозапального гена та патогенній реплікації вірусу через втручання у формування активних форм кисню і зниження активації JNK, p38 та NF-κB.

Н.С. Ко та співавт. (2006) провели дослідження з використанням спиртового екстракту *Glycyrrhiza uralensis* у клітинній культурі бронхіального епітелію людини A549, інфікованій вірусом грипу А/H1N1. Екстракт чинив

інгібуючий ефект на синтез RANTES – потужного хемотаксичного цитокіну, який зазвичай виявляється в носових виділеннях пацієнтів з інфекцією верхніх дихальних шляхів. Цей хемотаксис бере участь в опосередкованому епітеліальними клітинами запальному процесі.

Респіраторно-синцитіальні віруси (РСВ)

Активність еноксолону щодо РСВ досліджували на культурах клітини епітелію людини верхніх дихальних шляхів (культура HEp-2) і нижніх дихальних шляхів (культура A549). Зокрема, оцінювали його здатність інгібувати реплікацію вірусу та стимулювати синтез людського інтерферону-β. Найвираженіший вплив еноксолону на РСВ спостерігався в разі його застосування до інкубації вірусу, що може бути зумовлено інгібуванням прикріплення вірусу до клітин епітелію (p<0,0001) та проникнення у клітини (p<0,0001). Дослідники також відмітили посилення синтезу людського інтерферону-β у разі застосування еноксолону, що може забезпечувати додаткову противірусну активність.

Коронавіруси

Поряд з іншими вірусними захворюваннями противірусну активність еноксолону досліджували також при коронавірусній інфекції. Таку необхідність обумовили спалахи SARS-CoV у 2002-2003 роках. Захворювання ускладнювалося розвитком атипової пневмонії (або тяжкого гострого респіраторного синдрому) з частими летальними наслідками. Дослідники виявили, що еноксолон здатен інгібувати реплікацію вірусу в умовах *in vitro* (на Vero-клітинах). Ефект еноксолону виявився сильнішим порівняно із препаратами порівняння (рибавірин, 6-азауридин, піразофуридин і мікофенолова кислота) (Cinatl J. et al., 2003).

Також було відзначено, що еноксолон може інгібувати адсорбцію та проникнення вірусу протягом раннього етапу реплікативного циклу. Найвираженіший ефект спостерігався при додаванні препарату як під час, так і після періоду адсорбції.

Оцінка різних протоколів застосування еноксолону на клітинах, інфікованих коронавірусами, а також результати скринінгових експериментів з використанням похідних еноксолону для оцінки антикоронавірусної активності підтверджують, що еноксолон перешкоджає адсорбції вірусів на клітинних рецепторах або проникненню вірусу в клітину, тобто діє на ранніх стадіях реплікативного циклу вірусу (Hoever G. et al., 2005).

Результати клінічних досліджень вказують на те, що застосування гліциризину в пацієнтів із респіраторним дистрес-синдромом знижує накопичення тромбоцитів у легенях (Yu et al., 2005), а також зменшує рівень прозапальних цитокінів у початковій фазі респіраторного дистрес-синдрому (Lee et al., 2019). В одному з досліджень науковці підкреслюють здатність гліциризину зв'язуватися з рецептором ангіотензинперетворювального ферменту 2, за участі якого відбувається проникнення SARS-CoV-2 у клітину. Таким чином, застосування гліциризину при COVID-19 дозволяє стримувати зараження нових клітин (Luo et al., 2020). Нещодавно були представлені цікаві клінічні дані про пацієнта з тяжкою формою COVID-19, який одужав після лікування діамонію гліциризинатом (Ding et al., 2020). На сьогодні три групи дослідників пропонують використовувати гліциризин, окремо або в комбінації з іншими ліками, для лікування коронавірусних інфекцій (Chen et al., 2020; Luo, Liu, & Li, 2020; Zhao et al., 2020).



О.К. Дуда

Віруси гепатиту В і С

Пізніше Van Rossum і співавт. довели, що еноксолон здатен зумовлювати зниження рівня активності амінотрансфераз у плазмі в пацієнтів з вірусним гепатитом. Багато клінічних звітів також підтверджують його властивість значно полегшувати симптоми гепатиту та покращувати структуру ураженої тканини печінки (Pompei R. et al., 1983).

Герпесвіруси

З 1980-х років була виявлена активність еноксолону щодо герпесвірусів. Дослідники продемонстрували, що цей ефект пов'язаний із пригніченням varicella-zoster virus (VZV; вірусу вітряної віспи) на ранній стадії циклу реплікації, тобто проникнення та розкриття частинок вірусу. Еноксолон також проявляв синергетичний ефект у комбінації з іншими антигерпесними препаратами (як-от ацикловір) і людським β-інтерфероном (Baba, Shigeta, 1987).

Вірус імунодефіциту людини

Препарати еноксолону продемонстрували позитивний ефект у пацієнтів з ВІЛ. У 1987 році Y. Gotoh і співавт. провели довгострокове дослідження з використанням препарату гліциризину (5 мг/кг) шляхом внутрішньовенного введення пацієнтам з високим співвідношенням CD4/CD8. У результаті відзначили збільшення кількості лімфоцитів CD4 та зменшення співвідношення CD4/CD8 як у безсимптомних пацієнтів, так і у хворих зі СНІДом. Істотне клінічне покращення було досягнуто майже в половині пролікованих пацієнтів.

На українському фармацевтичному ринку еноксолон представлений комплексним препаратом Ангінотав, що випускається у вигляді спрею для ротової порожнини. Цей лікарський засіб поєднує у своєму складі речовини противірусної, антибактеріальної, антисептичної, протизапальної та анальгетичної дії, що мають взаємодоповнювальний синергетичний вплив.

Окрім еноксолону, Ангінотав містить:

- тиротрицин – місцевий антибіотик, активний щодо багатьох грампозитивних бактерій;
- деквалінію хлорид, що має антисептичні та дезінфікувальні властивості;
- гідрокортизону ацетат – потужний протизапальний засіб;
- лідокаїну гідрохлорид – місцевий беззаступальний засіб.

Зазначені фармакологічні властивості забезпечують комплексну патогенетичну терапію запальних захворювань верхніх дихальних шляхів і слизової оболонки ротової порожнини. В показаннях до призначення Ангінотаву тонзиліт, фарингіт, ларингіт, афтозний та виразковий стоматит, глосит.

Оскільки еноксолон є найефективнішим на ранніх стадіях розмноження вірусу, Ангінотав доцільно застосовувати якомога раніше, тобто з появою перших симптомів ГРВІ. Наявність у складі препарату місцевого антисептика й антибіотика знижує ризик приєднання локальної бактеріальної інфекції.

У нашій практиці Ангінотав показав себе як унікальний за складом препарат із потужними противірусними властивостями для лікування фарингітів і тонзилітів як проявів ГРВІ та бактеріальної інфекції, що особливо актуальні на теперешній час.

Один флакон містить в собі компоненти
5 різних лікарських засобів



204
ДОЗИ

Унікальна противірусна дія
Дія на бактерії, гриби

Можливість уникнути ускладнень, антибіотикотерапії

Ангінотав.

Склад: діючі речовини: dequalinium chloride, tyrothricin, enoxolone (β-glycyrrhetic acid), hydrocortisone acetate, lidocaine hydrochloride.

Лікарська форма. Спрей для ротової порожнини.

Фармакотерапевтична група. Лікарські засоби, що застосовуються при захворюваннях горла. Антисептики. Код АТХ R02A A20.

Фармакокінетика. Ангінотав поєднує у своєму складі речовини протизапальної, анальгетичної, антибактеріальної та антисептичної дії, що мають взаємодоповнювальний і синергетичний вплив.

Показання. Місцеве лікування при інфекційно-запальних захворюваннях порожнини рота та верхніх дихальних шляхів: тонзиліт, фарингіт, ларингіт, афтозний та виразковий стоматит, глосит.

Спосіб застосування та дози. Застосовувати дорослим та дітям віком від 13 років. Перед застосуванням, у разі необхідності, прополоскати рот і глотку кип'яченою теплою водою. З уражених ділянок (виразки, ерозії) тампоном видалити некротичний наліт. Перші дві доби – по 1-2 упорскування кожні 2-3 години, далі – по 1 упорскуванню кожні 6 годин. Курс лікування визначає лікар індивідуально, зазвичай становить 5-7 днів.

Більш детальна інформація в інструкції лікарського засобу.

Матеріали для розповсюдження на семінарах, симпозиумах, конференціях.

Інформація для фахівців у сфері охорони здоров'я для поширення на спеціалізованих семінарах, конференціях, і симпозиумах з медичної тематики.

За додатковою інформацією звертатись: ТОВ «Бі-фарма», т/ф 044 501-69-79, www.b-pharma.com.ua

За додатковою інформацією звертатись www.b-pharma.com.ua

Огляд рекомендацій Європейської асоціації урології з ведення пацієнтів урологічного профілю в період пандемії COVID-19



Пандемія COVID-19, яка восени продовжила набирати оберти, суттєво порушує роботу системи охорони здоров'я та ставить під загрозу її здатність відповідати на щоденні виклики. У медичних закладах, розташованих у регіонах поширення COVID-19, хірургічним відділенням пропонують звести до мінімуму чи тимчасово відкласти планові оперативні втручання. Ступінь скорочення обсягу роботи хірургічних відділень залежить від стану систем охорони здоров'я та конкретних потреб кожної окремої лікарні.

Такий підхід має на меті звільнити для потреб пацієнтів із COVID-19 лікарняні ліжка, засоби індивідуального захисту, антисептики тощо, а також медичний персонал, зокрема анестезіологів-реаніматологів. Окрім того, зменшення кількості планових операцій знижує потребу в післяопераційному догляді у відділеннях інтенсивної терапії, звільняючи місце для хворих на COVID-19, які потребують штучної вентиляції легень. Ще однією метою зазначених обмежень є захист здоров'я самих медичних працівників, особливо осіб, які входять до групи ризику. Разом із тим не можна випускати з поля зору тих пацієнтів, які потребують надання невідкладної медичної допомоги.

Щоб урегулювати ці питання, Європейська асоціація урології (European Association of Urology – EAU) надала чіткі рекомендації щодо ведення пацієнтів у період пандемії COVID-19, практичне застосування котрих дасть змогу полегшити прийняття рішень і мінімізувати ризики для пацієнтів і медичних працівників, які надають урологічну допомогу в цих непростих умовах. Звичайно, ці рекомендації не мають у своїй основі потужної доказової бази, проте вони стануть важливим додатковим інструментом оптимізації ведення урологічних хворих у період пандемії COVID-19.

19 березня 2020 р. EAU сформувала групу швидкого реагування для розроблення адаптованих настанов із ведення хворих урологічного профілю в період пандемії COVID-19. У підготовці цих клінічних настанов було розглянуто національні та локальні протоколи з ведення пацієнтів у період пандемії COVID-19, а також рекомендації з високою доказовою силою. Пошук доказів проводився шляхом цілеспрямованого скринінгу наявних у літературі даних, а також іще не опублікованих рекомендацій, доступ до котрих було надано EAU на умовах суворої конфіденційності.

Настанови описують тактику реагування та надання урологічної допомоги. Стосовно хірургічних втручань було вирішено окреслити лише загальні принципи надання допомоги, не надаючи рекомендацій щодо вибору конкретного хірургічного підходу.

Протокол рекомендацій, адаптований до умов пандемії, містить такі розділи: діагностика; хірургічне лікування та медикаментозна терапія; подальше спостереження / телемедичне консультування; надання невідкладної медичної допомоги.

Окремим пунктом рекомендацій є визначення рівнів пріоритетності надання медичної допомоги. Відповідно до рекомендацій, розрізняють такі категорії пріоритетності тих або інших медичних втручань:

- ➔ **низький пріоритет** – клінічна шкода (прогресування, метастазування, втрата функції органів) дуже мало ймовірна, навіть якщо лікування буде відкладено на 6 міс;
- ➔ **середній пріоритет** – у разі прогресування захворювання не рекомендується відкладати лікування на більш ніж 3 міс.

Клінічна шкода (прогресування, метастазування, втрата функції органів) при відтермінуванні лікування на 3 міс мало ймовірна;

- ➔ **високий пріоритет** – при прогресуванні захворювання слід уникати відстрочення лікування на більш ніж 6 тиж. Клінічна шкода (прогресування, метастазування, втрата функції органів і летальний наслідок) досить ймовірна, якщо відкласти лікування на більш ніж 6 тиж;
- ➔ **невідкладні стани** – лікування не може бути відкладено на більш ніж 24 год. Стан небезпечний для життя пацієнта чи такий, що може призвести до повної втрати функції органа.

Загальні рекомендації щодо виконання хірургічних втручань

1. Залежно від ресурсів і можливостей під час пандемії COVID-19 рекомендується проводити хірургічне лікування тільки в невідкладних випадках і випадках високого пріоритету.

2. Необхідно оцінити наявність обладнання, ліжок, місткість операційних залів, а також наявність запасів крові та необхідних медикаментів, щоби правильно визначити пріоритетність хірургічних втручань.

3. Враховуйте, що навіть за наявності ресурсів пацієнти низького пріоритету підвищують ризик передачі COVID-19 між хворими та медперсоналом.

4. Пам'ятайте, що хірургічне втручання становить небезпеку для осіб із безсимптомним перебігом COVID-19, у яких згодом може підтвердитися наявність вірусу.

5. Розгляньте можливість лікування пацієнтів із середнім пріоритетом, якщо це дозволяють ресурси, проте не слід цього робити під час сплеску захворюваності на COVID-19.

6. Особи старшого віку із супутньою патологією, високим ризиком інфікування COVID-19 і летального результату потребують особливої уваги. Важливо ретельно зважити всі плюси та мінуси хірургічного втручання. Вдаватися до оперативного втручання варто лише в тому випадку, якщо воно є єдиною альтернативою.

7. У разі несправності апарату штучної вентиляції легень (ШВЛ) для пацієнтів із COVID-19 високопріоритетні кандидати на хірургічне втручання, котрі потребують ШВЛ у відділенні інтенсивної терапії, повинні бути розподілені відповідно до місцевих рекомендацій медичного закладу. Якщо такі рекомендації не розроблено, розподіл пацієнтів необхідно проводити з урахуванням віку та супутньої патології.

8. За наявності ресурсів дотримуйтеся місцевих рекомендацій для перевірки персоналу та пацієнтів на наявність COVID-19. Ці рекомендації можуть відрізнятися залежно від медичного закладу та країни, а також із часом, у міру надходження нової інформації, можуть змінюватися.

9. Дотримуйтеся місцевих рекомендацій щодо використання засобів індивідуального захисту (ЗІЗ). Спілка американських

шлунково-кишкових і ендоскопічних хірургів (SAGES) радить використовувати ЗІЗ незалежно від COVID-статусу пацієнта.

10. Згідно з рекомендаціями BOOЗ, у разі контакту з COVID-позитивними пацієнтами обов'язково необхідно використовувати ЗІЗ, включаючи подвійні рукавички, халати, захисні маски для обличчя та противірусні маски.

11. Інтубацію й екстубацію бажано проводити в кімнаті з негативним тиском за наявності такої.

12. Увесь медперсонал, участь якого не обов'язкова, під час виконання процедури має залишатися за межами операційної.

13. Електрохірургічне обладнання має бути налаштоване на мінімальну потужність для досягнення необхідного ефекту.

14. Уникайте або обмежте використання монополярної електрохірургії, ультразвукового дисектора та сучасних біполярних пристроїв. Це обладнання може спровокувати утворення частинок аерозолів.

15. Якщо змога, використовуйте портативні пристрої монополярної діатермії з підключеними димовідводами.

16. Обробку хірургічного інструменту після роботи з COVID-позитивними пацієнтами й особами з підозрою на інфікування варто проводити окремо.

Тактика ведення COVID-позитивних пацієнтів, які потребують хірургічного втручання

1. Хірургічне втручання в пацієнта з COVID-19 необхідно проводити в спеціально обладнаній операційній. Операційна для виконання ендоскопічних урологічних втручань має бути обладнана мобільною рентгенівською діагностичною системою типу С-дуга. Усі маніпуляції має проводити досвідчений медичний персонал.

2. Усі члени операційної бригади (хірурги, анестезіологи, медсестри та ін.) в операційній повинні бути повністю захищені від інфікування COVID-19 за допомогою ЗІЗ.

3. Усі мінімально інвазивні процедури мають проводити досвідчені хірурги з мінімальною кількістю персоналу в операційній. Сторонні особи в операційну не допускаються.

4. На сьогодні немає чітких даних, які демонструють наявність в утворюваному під час малоінвазивної абдомінальної хірургії аерозолі вірусу SARS-CoV-2.

5. При виконанні лапароскопічних операцій мають бути передбачені системи видалення диму з активним режимом фільтрації, здатні затримувати частки аерозолів.

6. Використання інсуфляції CO₂ у закритій системі має виконуватися за умов належної фільтрації часток аерозолів. При цьому слід дотримуватися таких засобів безпеки:

- ➔ не вводьте 8-міліметрові інструменти у 12-міліметровий троакар да Вінчі без редуктора;

- ➔ не вводьте 5-міліметровий інструмент у 12-міліметровий троакар да Вінчі навіть зі встановленим редуктором;

- ➔ перед видаленням інструмента необхідно відключити інсуфляцію CO₂ і видалити газ із черевної порожнини через фільтр.

7. При виконанні лапароскопії та ретроперитонеоскопії рекомендується працювати в умовах мінімально допустимого тиску з використанням інтелектуальних інтегрованих систем інсуфляції.

8. Рекомендується максимально знизити потужність електрокоагуляції, щоби зменшити утворення диму, особливо в лапароскопічній хірургії. Електрокоагуляція при виконанні доступу має забезпечуватися автоматичною системою всмоктування диму.

9. Евакуацію іригаційної рідини в ході ендоскопічних процедур (цистоскопія, трансуретральна резекція сечового міхура, ендоскопічна хірургія, уретероскопія, ретроградна інтрауретральна хірургія, черешкова нефролітомія) слід проводити через закриту систему.

Загальні рекомендації щодо обстеження пацієнтів перед оперативним втручанням у період пандемії COVID-19

1. Пацієнти, в яких присутні такі клінічні симптоми, як лихоманка, задишка, та/або особи, котрі відвідували ендемічні регіони чи були в контакті з хворими на COVID-19, повинні пройти передопераційний тест на COVID-19. У невідкладних випадках слід поводитися з цими пацієнтами як із потенційно інфікованими COVID-19, що дасть змогу знизити ризик зараження як пацієнтів, так і медичних працівників.

2. Особам без будь-яких клінічних симптомів, які не відвідували ендемічні регіони та не контактували останні 2 тиж із COVID-позитивними хворими, рекомендується вибірково проводити тестування на COVID-19 за 48 год до оперативного втручання. Скринінг на COVID-19 можна розпочати лише з ПЛР-тестування. Дозволяється не проводити комп'ютерну томографію (КТ) органів грудної клітки, якщо результат ПЛР виявиться позитивним. Однак вважається, що доцільніше виконувати одночасно ПЛР-тестування та КТ органів грудної клітки.

3. Зважаючи на можливість хибнонегативних результатів тесту на COVID-19, ЗІЗ слід використовувати при контакті з усіма хірургічними пацієнтами. Крім того, інформація про наявність або відсутність у пацієнта COVID-19 може бути корисною в післяопераційному періоді.

4. Пацієнтам необхідно переконливо радити дотримуватися загальних вказівок щодо соціального дистанціювання. Імовірно, це зможе знизити ризик розвитку захворювання на момент проведення оперативного втручання.

Використання запропонованого алгоритму в клінічній практиці дасть змогу максимально ефективно та безпечно надавати урологічну допомогу й захистити здоров'я та життя самих лікарів.

Підготувала **Оксана Марченко**

ЧИСТІ ЛЕГЕНІ.



Пектолван ПЛЮЩ

капсули

сухий екстракт листя плюща у капсулах¹

Стимулює продукцію сурфактанту,
розріджує в'язкий слиз²

Розширює
бронхи²

Покращує дренажну функцію
трахео-бронхіального дерева⁴

Для патогенетично обґрунтованого
лікування гострих бронхітів у дорослих
та дітей від 12 років³



По 1 капсулі 3 рази на день. Курс - 7 днів¹

1 - Інструкція для медичного застосування лікарського засобу капсули Пектолван Плющ. 2 - С. Greunke. A systematic study on the influence of the main ingredients of an ivy leaves dry extract on the b2-adrenergic responsiveness of human airway smooth muscle cells. 3 - Супрун Е.В. - Патогенетичний підхід у лікуванні гострого бронхіту у дорослих із застосуванням препаратів на основі сухого екстракту листя плюща. Науково-практичне видання для лікарів "Рациональна фармакотерапія" 2 (43) 2017. 4 - Застосування екстракту листя плюща у педіатричній практиці/ Марушко Ю.В., Іовіца Т.В., Марушко Є.Ю.// Современная педиатрия. - 2016. - с. 100-104.

Реклама лікарського засобу. Назва: Пектолван Плющ. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Виробник АТ "Фармак", вул. Кирилівська, 63, м. Київ, 04080, Україна. Додаткова інформація за тел.: +38(044)496-87-87, e-mail: info@farmak.ua. Р.П. МОЗ України №UA/15403/01/01 від 24.01.2019.

О.О. Крахмалова, член Європейського респіраторного товариства (ERS), д.м.н., професор, завідувачка відділу кардіопульмонології ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», керівник Центру здорового серця, м. Харків

Сучасні можливості патогенетичної терапії гострого бронхіту із застосуванням сухого екстракту листя плюща у формі капсул

Осінь і зима 2020 року – сезони зі складною епідобстановкою в усьому світі. Крім вірусу SARS-CoV-2 маємо бути готові до зустрічі зі щорічними сезонними вірусами – збудниками грипу й інших гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ).



О.О. Крахмалова

Кашель – найчастіший симптом, з яким звертатимуться пацієнти до лікаря. Причиною виникнення кашлю при всіх зазначених захворюваннях є гострий бронхіт (ГБ) – обмежене запалення великих дихальних шляхів, яке найчастіше триває протягом 2-3 тиж. Іноді трапляється затяжний перебіг захворювання – до 4-6 тиж.

Епідеміологія ГБ пов'язана з епідеміологією грипу й інших респіраторних вірусних захворювань. Основний етіологічний фактор ГБ (80-95% випадків) – вірусна інфекція, що підтверджується багатьма дослідженнями. Найчастішою причиною ГБ є віруси: грипу А та В, парагрипу, респіраторно-синцитіальний вірус; менш частими причинними факторами є коронавіруси, аденовіруси та риновіруси.

Серед бактеріальних збудників певну роль в етіології ГБ відіграють мікоплазма, хламідії, пневмокок, гемофільна паличка. За міжнародними даними, ГБ – п'яте за частотою гостре захворювання, що дебютує кашлем.

Лікар має право діагностувати ГБ за наявності кашлю, сухого непродуктивного чи з виділенням мокротиння, коли в пацієнта немає хронічних бронхолегеневих захворювань (бронхіальної астми – БА, хронічного обструктивного захворювання легень – ХОЗЛ та ін.), а також іншої соматичної патології (гастро-езофагеальної рефлюксної хвороби, серцевої недостатності тощо).

Отже, найчастішим симптомом ГРВІ є кашель. Надсадний, сухий, гавкальний або вологий кашель непокоїть пацієнта в будь-який час доби, істотно погіршує його самопочуття, спричиняє цілу низку невротичних розладів.

Фізіологічна роль кашлю при ГБ полягає в очищенні дихальних шляхів від чужорідних речовин, які потрапили ззовні (як інфекційного, так і неінфекційного генезу), чи тих, що утворені ендогенно. Тобто кашель – це захисний рефлекс, спрямований на відновлення прохідності дихальних шляхів. Однак захисну функцію кашель може виконувати тільки при певних реологічних властивостях мокротиння.

Фактично кашель при ГБ є наслідком недостатнього фізіологічного дренажу дихальних шляхів унаслідок запалення та порушення функціональної здатності дрібних бронхів (перистальтики) й миготливого епітелію великих бронхів.

Які ж основні патогенетичні процеси лежать в основі виникнення кашлю при ГБ? Запалення при ГБ характеризується розвитком порушень процесу мукоциліарного транспорту, найчастіше внаслідок надмірного утворення та/або підвищення в'язкості бронхіального секрету. При цьому перистальтичні рухи дрібних бронхів і «мерехтіння» миготливого епітелію великих бронхів і трахеї не може забезпечити адекватний дренаж бронхіального дерева.

Застій бронхіального вмісту призводить до порушення вентиляційно-респіраторної функції легень, а неминує інфікування – до розвитку ендобронхіального чи бронхолегеневого запалення.

Трахеобронхіальний слиз за нормальних умов має бактерицидний ефект, тому що містить імуноглобуліни та неспецифічні фактори захисту (лізоцим, трансферин, опсоніни та ін.). За фізико-хімічною структурою бронхіальний секрет являє собою багатокомпонентний колоїдний розчин, який складається з двох фаз: більш рідкої (золь) і гелеподібної нерозчинної (гель). У розчинній фазі містяться електроліти, сироваткові компоненти, білки, біологічно активні речовини, ферменти та їхні інгібітори. Гель має фібрилярну структуру й утворюється

переважно за рахунок місцево синтезованих макромолекулярних глікопротеїнових комплексів муцинів, зчеплених дисульфідними містками. Золь вкриває апікальні поверхні мукоциліарних клітин. Саме в цьому шарі війки миготливого епітелію здійснюють свої коливальні рухи та передають кінетичну енергію зовнішньому шару – гелю.

Швидкість мукоциліарного транспорту в здорової людини варіює від 4 до 20 мм/хв, у нормі за добу транспортується від 10 до 100 мл бронхіального секрету, котрий, потрапляючи в глотку, проковтується. У разі запалення дихальних шляхів, яке виникає при ГБ, відбувається компенсаторне збільшення синтезу бронхіального слизу. Змінюється склад трахеобронхіального секрету: зменшується вміст води й підвищується концентрація муцинів (нейтральних і кислих глікопротеїнів), що призводить до збільшення в'язкості мокротиння. Що вища в'язкість слизу, то нижча швидкість його просування респіраторним трактом. Збільшення в'язкості бронхіального секрету сприяє підвищенню адгезії (прилипанню) патогенних мікроорганізмів на слизових оболонках респіраторного тракту, що створює сприятливі умови для їх розмноження. Зміна складу слизу супроводжується зниженням бактерицидних властивостей бронхіального секрету за рахунок зменшення в ньому концентрації секреторного імуноглобуліну А.

Інфекційні агенти та їхні токсини несприятливо впливають на слизову оболонку дихальних шляхів. Порушення дренажної функції бронхіального дерева може призвести не тільки до вентиляційних порушень, а й до зниження місцевого імунологічного захисту дихальних шляхів із високим ризиком затяжного перебігу запального процесу та спричиняти його хронізацію.

Таким чином, для запального процесу при ГБ характерні зміна реологічних властивостей мокротиння та зниження мукоциліарного кліренсу. Тому сучасні препарати, завдання котрих – позбавити від кашлю, повинні мати низку терапевтичних ефектів, які позитивно впливають на патогенез кашлю.

Необхідно пам'ятати, що посилення кашлю може свідчити також про розвиток загострення хронічного бронхообструктивного синдрому (БОС) при ХОЗЛ і БА. Вважається, що кожне загострення ХОЗЛ і БА має вкрай негативні клініко-функціональні наслідки (прогресивне погіршення вентиляційної здатності бронхолегеневої системи) й істотно обтяжує прогноз цих захворювань.

Спостереження останніх років показали, що дедалі частіше ГБ обтяжується розвитком БОС. Виникнення останнього, особливо за умови його несвоечасної чи неадекватної терапії, негативно впливає на клінічний перебіг і прогноз ГБ. У зв'язку з цим у практичній діяльності необхідно приділяти особливу увагу своєчасній діагностиці та лікуванню БОС. Окрім сухого малопродуктивного кашлю клінічним ознаками БОС є експіраторна задишка, напади задухи, участь допоміжної мускулатури в акті дихання, поява експіраторних шумів у вигляді чутого на відстані свистячого дихання, розсіяних сухих хрипів. У лікуванні БОС провідну роль відіграють бронхолітичні препарати (бронходилатори), здатні усувати спазм мускулатури бронхів і полегшувати надходження повітря в легені.

Оскільки збудниками ГБ і причиною кашлю при ньому найчастіше є віруси, а не бактерії, в більшості випадків лікування полягає не в призначенні антибіотиків, а в підборі лікарських препаратів, здатних нормалізувати кількість

і реологічні властивості трахеобронхіального секрету, позитивно впливати на тонус непосмугованої мускулатури бронхів.

У певних випадках також призначають препарати, основною дією котрих є зменшення та повна ліквідація сухого непродуктивного кашлю. На ринку України є препарат для лікування кашлю в пацієнтів із ГБ, зокрема ускладненим БОС, який задовольняє всім вимогам, що пред'являються до протикашлевих лікарських засобів.

Ідеться про розроблений і створений вітчизняною фармацевтичною компанією «Фармак» лікарський засіб Пектолван Плющ капсули на основі сухого екстракту листя плюща. Уперше цей лікарський засіб з'явився у 2016 році під назвою Плюфторкаф, що означає: «плю» – плющ, «фор» – для (від англ. for) і «каф» – кашель (від англ. cough), тобто «плющ для кашлю».

До складу капсул Пектолван Плющ входить високоякісний сухий екстракт листя плюща німецького виробництва. Лікарям уже понад 10 років добре відомий сироп Пектолван Плющ з аналогічною діючою речовиною.

Пектолван Плющ капсули – це вже власна розробка компанії «Фармак», яка не має аналогів ані в Україні, ані у світі, адже виготовити капсули (стабілізувати сухий екстракт листя плюща в такій формі) не всім вийшлося під силу.

Особливість препарату Пектолван Плющ капсули полягає в його спроможності позитивно впливати на всі патогенетичні ланки запалення при ГБ, а саме:

- ліквідувати процеси запалення в бронхах;
- нормалізувати реологічні властивості бронхіального секрету;
- відновлювати нормальний просвіт бронхів за наявності бронхообструктивного компонента;
- перешкоджати приєднанню бактеріальної флори;
- зменшувати процеси оксидативного стресу.

Розробники препарату дали оригінальне визначення двох основних механізмів лікарської дії капсул Пектолван Плющ:

β-OnTop ефект – пригнічення ендоцитозу β₂-адренорецепторів, що сприяє розширенню просвіту бронхів і стимуляції продукції сурфактанта в легенях;

G-reflex механізм – підвищення виділення бронхіального секрету шляхом стимуляції гастропульмонального рефлексу.

Ефективність застосування препаратів, виготовлених із листя плюща для лікування гострих інфекцій верхніх дихальних шляхів, ґрунтується на результатах низки проведених клінічних досліджень (Holzinger F., Chenot J., 2011). Ліки, що містять екстракти з листя плюща (*Hedera helix*), традиційно користуються великою популярністю та становлять 80% серед усіх застосовуваних муколітичних фітозасобів.

Препарати на основі екстракту плюща визнані офіційними в 70 країнах світу, де з успіхом використовуються протягом 55 років як безпечні ефективні лікарські засоби для лікування різних нозологічних форм.

Препарати, що містять екстракт плюща, можуть використовуватись як засіб монотерапії при лікуванні ГБ. Подвійні сліпі рандомізовані дослідження дії фітомуколітиків, зокрема екстракту плюща, при ГБ показали високу ефективність (за шкалою оцінки тяжкості бронхіту) при дуже низькому (2%) рівні незначних негативних ефектів.

Вітчизняний препарат Пектолван Плющ у ході клінічного дослідження, що було проведено співробітниками кафедри сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), продемонстрував високу ефективність і безпеку в дорослих пацієнтах із проявами ГРВІ та ГБ без хронічних захворювань легень в анамнезі (Хіміон Л.В. і співавт., 2017). Капсули Пектолван Плющ у складі комплексної терапії відмінно себе зарекомендували для полегшення симптомів ГРВІ (кашель, задишка) незалежно від початкового характеру кашлю (сухий або вологий). Науковці повідомили про те, що комплексне лікування ГРВІ із симптомами ГБ у цього контингенту хворих із застосуванням препарату Пектолван Плющ капсули (на час проведення дослідження – Плюфторкаф) виявилось не менш ефективним, ніж із застосуванням амброксолу гідрохлориду, а щодо впливу на динаміку задишки – більш ефективним порівняно з лікуванням амброксомом. Зафіксовано добру переносимість препарату: в ході дослідження не було виявлено жодного випадку розвитку небажаних явищ або бактеріальних ускладнень.

Можливість застосування препаратів на основі екстракту листя плюща в комплексному лікуванні педіатричних пацієнтів із хронічними проявами бронхообструкції було доведено в подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні за участю 30 дітей (середній вік – 9 років, віковий діапазон – 6-11 років) із недостатньо контрольованою БА (Zeila S., Schwanebeck U., 2014). Це дає підстави для застосування сухого екстракту листя плюща і для лікування ГБ у дітей старшого віку та дорослих.

Зручна форма лікарського засобу (тверді желатинові капсули), кратність застосування (3 рази на добу в дорослих і дітей від 12 років), висока ефективність і швидкий терапевтичний ефект (курс лікування в середньому становить 7-10 днів) сприяють прихильності пацієнтів до лікування.

Слід сказати, що всі інші препарати на основі екстракту листя плюща представлені тільки в рідкій формі (сироп), що іноді ускладнює процес лікування (в ситуаціях, коли прийом рідких форм є утрудненим або небажаним).

Отже, оптимальна лікарська форма, можливість використання в дітей із 12 років і дорослих усіх вікових груп, висока терапевтична ефективність, безпека та вплив на всі патогенетичні механізми ГБ (ліквідація запалення в бронхах, нормалізація реології бронхіального секрету, бронходилатація, антибактеріальні властивості та позитивний вплив на функцію легеневого сурфактанта) дають змогу рекомендувати Пектолван Плющ у вигляді капсул виробництва компанії «Фармак» для широкого використання в практиці лікаря загальної практики, педіатра й лікаря-пульмонолога для лікування ГБ, інших гострих запальних захворювань дихальних шляхів і хронічних захворювань органів дихання в стадії загострення.

Сучасні можливості використання пероральної протизапальної терапії в комплексному лікуванні хворих на хронічний бактеріальний простатит у фазі загострення

Проблема запальних захворювань чоловічої статеві сфери останніми роками набуває дедалі більшої актуальності. Прийнято вважати, що після 30 років на простатит страждає 30% чоловіків, після 40 років – 40%, після 50 років – 50%. При цьому реальна захворюваність є набагато вищою, ніж зареєстрована, що пояснюється особливостями діагностики та можливістю перебігу захворювання в латентному вигляді. Простатит є найпоширенішим урологічним захворюванням у дорослих чоловіків віком менш як 50 років і третім за частотою урологічним діагнозом у чоловіків віком більш як 50 років. Згідно зі статистичними даними, кожен другий чоловік протягом життя хоча би раз відчуває симптоми, характерні для простатиту [1-3]. Поширеність хронічного простатиту (ХП) у світі коливається від 2,2 до 9,7% [4]. У США ХП є причиною близько 8% усіх візитів до уролога й 1% усіх відвідувань лікаря загальної практики [5].

Відповідно до сучасних уявлень, розрізняють чотири основні форми простатиту: гострий бактеріальний, хронічний бактеріальний, асимптомний і синдром хронічного тазового болю. У чоловіків віком менш ніж 35 років захворювання перебігає зазвичай як гострий бактеріальний простатит. Найчастіше простатит є одним із клінічних проявів захворювань, які передаються статевим шляхом: хламідіозу, трихомоніазу, мікоплазмозу й уреаплазмозу. Патогенні мікроорганізми можуть проникати в передміхурову залозу (ПЗ) із сечовипускного каналу, сечового міхура, прямої кишки, кровоносними й лімфатичними судинами малого таза. Однак останні дослідження доводять, що здебільшого інфекція нашаровується на вже наявні порушення структури тканини ПЗ та кровообігу в ній. Водночас при абактеріальному простатиті патогени виділити не вдається, хоча це й не виключає їх присутності. У пацієнтів старшого віку частіше діагностують хронічні форми захворювання [1, 5].

У клінічній картині простатиту виділяють три основні синдроми: больовий, який характеризується наявністю болю над лобком, у промежині, пахово-мошонковій ділянці, прямій кишці, крижах; дизуричний, який проявляється розладами сечовипускання – прискореними позивами до сечовипускання, слабким струменем сечі, почуттям неповного випорожнення сечового міхура; еректильної дисфункції, коли пацієнти скаржаться на тимчасове зниження статевого потягу, порушення ерекції [2].

За даними дослідників, синдром хронічного тазового болю при ХП становить близько 90-95% [6]. Інтенсивність і характер болю залежать від багатьох факторів: вік, особливості захворювання, індивідуальний больовий поріг чутливості [7]. Тривалий больовий синдром, порушення сечовипускання та сексуального життя призводять до виникнення хибного кола, що серйозно впливає на якість життя пацієнта.

При простатитах, як гострому, так і хронічному, патогенез больового відчуття має подвійний характер: ноцицептивний і нейрогенний.

Ноцицептивні больові відчуття з'являються зазвичай у разі запалення, локальної ішемії. При запаленні відбувається активація клітинного й гуморального імунітету

Таблиця 1. Клінічні прояви хронічного бактеріального простатиту хворих обох груп до лікування				
Симптоми	ОГ		ГП	
	Абс.	%	Абс.	%
Дизурія	30	88,2	27	90
Біль у промежині	24	70,6	19	63,3
Біль у попереку	19	55,9	17	56,7
Біль у ділянці зовнішніх статевих органів	16	47,1	13	43,3
Відчуття печіння в уретрі	20	58,8	14	46,7
Нічна полакіурія	13	38,2	15	50
Еректильна дисфункція	12	35,3	11	36,7

Таблиця 2. Видовий спектр збудників хронічного бактеріального простатиту				
Вид збудника	ОГ		ГП	
	Абс.	%	Абс.	%
<i>Escherichia coli</i>	7	20,6	5	16,7
<i>Enterobacter</i>	4	11,8	7	23,3
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	13	38,2	12	40
<i>Streptococcus faecalis</i>	5	14,7	4	13,3
<i>Proteus mirabilis</i>	2	5,9	1	3,3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	2,9	1	3,3

Таблиця 3. Динаміка показників шкали NIH-CPSI у хворих обох груп у процесі лікування (кількість хворих / %±m)								
Сума балів	До лікування				Після лікування			
	ОГ		ГП		ОГ		ГП	
0-14	21	62±8	17	56±9*	26	79±7	21	70±9*
15-29	11	32±8	10	33±9*	5	15±6	7	24±8*
30-43	2	6±4	3	10±6*	1	3±3	2	7±5*

Примітка: * p>0,05.

Таблиця 4. Побічні ефекти, що спостерігались у хворих обох груп у процесі лікування				
Побічний ефект	ОГ (абс.)	ОГ (%±m)	ГП (абс.)	ГП (%±m)
Диспепсія	2	7±5	3	9±5*
Запаморочення, головний біль	2	6±4	5	17±7*
Шкірні реакції	1	3±3	3	10±6*
Тахікардія	1	3±3	1	3±3*

Примітка: * p>0,05.

з вивільненням біологічно активних речовин, арахідонової кислоти, циклооксигенази (ЦОГ), що відповідає за вироблення простагландинів і тромбоксану, лейкотрієнів, які спричиняють подразнення больових рецепторів, формують і підтримують больові відчуття [7].

Стимуляція больових рецепторів призводить до вивільнення безмієліновими нервовими волокнами нейропептидів (нейрогенний характер болю). L.J. Miller і співавт. виявили існування біомаркерів, які корелюють із рівнем болю при ХП та синдромі хронічного тазового болю [7].

Було встановлено, що нейротрофін – білок, який входить до групи факторів росту нервів, – відіграє основну роль медіатора болю та підсилювача нейрогенного запалення. У чоловіків із тривалим ХП в анамнезі в 5 разів частіше виявляються неврологічні захворювання (наприклад, мігрень, остеохондроз) і такі симптоми, як оніміння чи поколювання в кінцівках [8].

Встановлення діагнозу простатиту потребує проведення комплексного своєчасного лікування з диференційованим підходом до здійснення лікувальних заходів. Поліетіологічністю характеру



О.Д. Нікітін

та полікомпонентністю патогенезу захворювання пояснюються труднощі, що виникають при його терапії [1].

Існують певні стандарти лікування ХП із використанням препаратів першої лінії (такі як антибіотики, α-блокатори). Проте багато пацієнтів відзначають збереження больового синдрому протягом тривалого часу навіть після завершення лікування [6]. Тож у зв'язку з широким розповсюдженням захворювань ПЗ пошук альтернативних методів лікування є актуальним напрямом у медицині.

Саме біль доставляє найбільше страждань чоловікам із захворюваннями ПЗ, що зумовлює депресію, сексуальну дисфункцію, зниження самооцінки й загальної якості життя. Тому **знеболювальні препарати входять до стандартів лікування більшості простатитів**: і гострого, і хронічного бактеріального, і синдрому хронічного тазового болю. Для купірування больового синдрому при простатиті найширше використовуються нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), які мають анагетичну та протизапальну дію [7].

Найвідомішими НПЗП, що застосовуються в урологічній практиці, є кетопрофен, ібупрофен, диклофенак, німесулід. Основною фармакологічною дією препаратів цієї групи є неселективне інгібування ферментів ЦОГ-1 і ЦОГ-2, за рахунок чого досягається периферичний знеболювальний ефект [2]. НПЗП призначають тривало, перевагу віддають ректальним формам, знижуючи тим самим імовірність несприятливих явищ із боку шлунково-кишкового тракту при пероральному прийомі [5]. Результати метааналізу T. Anothaisintawee та співавт. показали, що **використання НПЗП ефективніше на 80% у лікуванні ХП і купіруванні синдрому хронічного тазового болю порівняно з плацебо** (відносний ризик 1,8; 95% довірчий інтервал 1,2-2,6) [10].

V. Magri та співавт. зафіксували, що застосування α-блокаторів у поєднанні з НПЗП у хворих на ХП і синдромом хронічного тазового болю сприяло зменшенню больових відчуттів і поліпшенню якості життя [9]. Незважаючи на те що кожен із цих препаратів має певні побічні ефекти, що обмежує тривале застосування НПЗП, мультимодальний терапевтичний режим терапії ХП є раціональнішим, аніж використання препаратів окремо [11]. Автори відзначили зниження болю, поліпшення сечовипускання та якості життя при використанні НПЗП протягом 6 тиж у пацієнтів із ХП [12].

Поєднання терапії НПЗП і протимікробними препаратами дає змогу не тільки купірувати запалення та больовий синдром,

але й завдяки цьому нормалізувати рівень простатит-специфічного антигена (ПСА) й уникнути непотрібних біопсій у пацієнтів із ПСА «сірої зони» [4]. Незважаючи на досить високу результативність НПЗП у лікуванні ХП, препарати цієї фармакологічної групи не позбавлені побічних ефектів (диспепсичні розлади, ураження слизової оболонки шлунка, зниження агрегації тромбоцитів та ін.). Тож у світовій медицині не припиняється пошук не тільки ефективних, але й безпечних препаратів для усунення больового синдрому, в тому числі при захворюваннях ПЗ. Проаналізувавши різні НПЗП, які виробляються в Україні, ми зацікавилися препаратом **Ремесулід Рапід (німесулід 100 мг у формі саше). Механізм дії німесуліді полягає в пригніченні активності ферменту ЦОГ-2, у результаті чого знижуються реакції метаболізму арахідонової кислоти та порушується синтез простагландинів E2 та F2a, тромбоксану A2, простагландину, лейкотрієнів і викид лізосомальних ферментів, які відіграють головну роль у патогенезі запалення, болю та лихоманки.** Як відомо, зменшення концентрації простагландину E2 – ключового медіатора запалення – призводить до зниження активації простагландин рецепторів EP-типу, що забезпечує виражений анагетичний і протизапальний ефекти.

Настання швидкого та тривалого клінічного ефекту зумовлено здатністю німесуліді зв'язуватися з білками плазми крові й накопичуватися в осередку запалення. Це дає змогу вирішити важливе завдання в терапії загострення бактеріального простатиту – мінімізувати ступінь запальних змін у тканині ПЗ. Антиагрегантний ефект забезпечує зниження ексудації, різке зменшення переміщення плазматичних факторів крові в паренхіматозну та стромальну тканини, зниження продукції гуанілатциклази, що активізує синтез колагену фібробластами.

Німесулід пригнічує вивільнення ферменту мієлопероксидази, а також пригнічує утворення вільних радикалів кисню, не впливаючи на процеси фагоцитозу та хемотаксису, пригнічує утворення фактора некрозу пухлини й інших медіаторів запалення.

У разі прийому всередину німесулід швидко всмоктується в шлунково-кишковому тракті. Максимальна концентрація в плазмі крові досягається через 2-3 год. Зв'язування німесуліді з білками плазми крові досягає 97,5%. Препарат метаболізується в печінці, основним продуктом метаболізму є гідроксинімесулід – фармакологічно активна речовина.

Частота виникнення побічних реакцій на застосування сучасних препаратів класу НПЗП відносно низька, найважливішими клінічними наслідками є гастропатії та шлунково-кишкові кровотечі. **Варто наголосити: німесулід є селективним блоатором ЦОГ-2; це зумовлює вищий рівень його безпечності стосовно гастроінтестинальних побічних ефектів.**

У ході вивчення літературних джерел звертає на себе увагу переважно використання НПЗП у вигляді ректальних супозиторіїв з огляду на хибну думку про їх більшу безпечність. Насправді побічні дії сучасних НПЗП не залежать від лікарської форми. Проте велика кількість пацієнтів відмовляється від використання ректальних супозиторіїв або віддає перевагу іншим формам введення. Саме тому нашу увагу привернув вітчизняний препарат Ремесулід Рапід.

Матеріали та методи

Діагностичний алгоритм обстеження хворих включав аналіз скарг, анамнестичних даних, а також результатів пальцевого ректального обстеження ПЗ, ультразвукового дослідження нирок і ПЗ, загальноклінічних аналізів крові та сечі, культурального дослідження сечі після пальцевого обстеження ПЗ. Більшість пацієнтів раніше не раз отримували лікування з приводу уретриту різної етіології чи загострення простатиту.

Комплексне лікування хворих включало призначення антибактеріальних препаратів широкого спектра дії. Емпірично призначали левофлоксацин по 0,5 г перорально 1 раз на добу. Після отримання результатів культурального дослідження сечі та з огляду на характер перебігу захворювання вносилися відповідні зміни в схеми антибактеріальної терапії.

Критеріями об'єктивної оцінки ефективності терапії були: тривалість субфебрильної температури тіла, динаміка фізикальних даних, лабораторних та ехографічних показників. Суб'єктивна оцінка ефективності лікування включала нормалізацію загального стану пацієнтів, зменшення ступеня вираженості больового й дизуричного синдромів. Зазначені критерії оцінювали в динаміці на момент початку лікування та на 10-ту добу.

Ремесулід Рапід призначався в дозі 100 мг 2 рази на добу протягом 15 днів хворим основної групи (ОГ). До та після лікування оцінювався загальний стан хворих, проводилися мікроскопічне та бактеріологічне дослідження секрету ПЗ, ультразвукове дослідження простати. Лікування досліджуваним препаратом проводилося у складі комплексної терапії, що включає імуномодулятори, біопептиди, системну ензимотерапію, індуктори інтерферону, фізіотерапію.

Переносимість препарату оцінювалася на підставі суб'єктивних відчуттів пацієнта й об'єктивної оцінки, здійсненої в процесі лікування дослідником і вираженої в балах:

- 1 бал – відмінна (не відзначаються побічні ефекти);
- 2 бали – добра (спостерігаються незначні побічні ефекти, що не заподіюють серйозних проблем пацієнту та не потребують відміни препарату);
- 3 бали – задовільна (відзначаються побічні ефекти, що мають негативний вплив на стан пацієнта, але не потребують відміни препарату);
- 4 бали – незадовільна (небажаний побічний ефект, який має значний негативний вплив на стан хворого та потребує відміни препарату);
- 5 балів – украй незадовільна (побічний ефект, що потребує відміни препарату та надання невідкладної медичної допомоги).

У дослідженні взяли участь 64 пацієнти із загостренням хронічного бактеріального простатиту, котрі отримували антибактеріальну терапію фторхінолонами. В ОГ 34 пацієнти отримували додатково Ремесулід Рапід, а 30 хворих групи порівняння (ГП) протизапальну терапію не отримували. Вік обстежених коливався в межах від 19 до 47 років, у середньому – 32±4,1 року. Тривалість захворювання становила від 1 до 13 років. У хворих обох груп відзначалися такі клінічні прояви ХП (табл. 1):

- дизурія – 57 (89%) хворих;
- больові відчуття в промежині та надлобковій ділянці – 43 (67,2%);

- больові відчуття в поперековій і крижовій ділянках – 36 (56,3%);
- больові відчуття в ділянці зовнішніх статевих органів, паху – 29 (45,3%);
- відчуття печіння в уретрі – 34 (53,2%);
- нічна полакіурія – 28 (43,8%);
- порушення статевої функції – 19 (29,7%).

При пальцевому ректальному дослідженні ПЗ болючість відзначалася в 32 (94±4%) хворих ОГ й у 27 (90±6%) – ГП, неоднорідність структури ПЗ – у 28 (82±7%) хворих ОГ й у 25 (83±7%) – ГП, набряклість простати – в 16 (47±9%) хворих ОГ й у 11 (37±9%) – ГП, хворобливість насінних пухирців – у 13 (44±9%) пацієнтів ОГ й у 11 (37±9%) – ГП (p>0,05).

Бактеріологічне дослідження секрету простати виявило в більшості випадків зростання умовно-патогенної сфери, переважно *Streptococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* (табл. 2).

Результати й обговорення

Комплексне лікування хворих дало позитивний ефект у 33 (97,05%) хворих ОГ і 26 (87,7%) – ГП, що знайшло підтвердження в позитивній динаміці суми балів за шкалою NIH-CPSI (табл. 3).

При оцінці стану хворих на 7-му добу після початку лікування відзначено зниження больових відчуттів у 9 (26±8%) хворих ОГ й у 6 (20±7%) – ГП, дизуричні явища зникли в 14 (41±9%) хворих ОГ й у 11 (37±9%) – ГП, відчуття печіння в уретрі – в 11 (32±8%) пацієнтів ОГ й у 8 (27±8%) – ГП, кількість нічних сечовипускань зменшилась у 8 (24±7%) пацієнтів ОГ й у 7 (24±8%) – ГП (p>0,05).

Після завершення курсу лікування в 30 (88±6%) хворих ОГ зникли всі больові відчуття, дискомфорт при сечовипусканні припинився у 23 (68±8%), а нічна полакіурія – в 15 (44±9%) пацієнтів ОГ.

За результатами аналізу секрету ПЗ до лікування й на 7-й день відзначається достовірна зміна лейкоцитарної реакції в обох групах пацієнтів: 75±5,1 та 14,2±3,7 – в ОГ, 82,2±4,2 та 18,9±3,6 – у ГП (p<0,05). Після завершення прийому препарату Ремесулід Рапід простатичний секрет нормалізувався в 19 (56±9%) хворих ОГ й у 13 (44±9%) – ГП (p>0,05).

Після проведеної антибактеріальної терапії було виявлено зростання в секреті ПЗ *E. coli* у 2 хворих (6,7%) ГП і *S. faecalis* – в 1 пацієнта (2,9%) ОГ.

За даними ультразвукового дослідження ПЗ істотних змін її обсягу та структури

в процесі лікування в пацієнтів обох груп не спостерігалось.

Ремесулід Рапід належить до препаратів, які вирізняються відмінною переносимістю, що відзначили 32 пацієнти (94,1%), вказавши середній бал оцінки 2,3. При ретельнішому аналізі побічних ефектів виявилось, що більшість із них були легкого чи середнього ступеня тяжкості та зникали в процесі лікування без будь-якої корекції. В ОГ нудота відзначалася в 3 (8,8%) хворих, запаморочення чи головний біль – у 2 (5,9%), шкірний висип у вигляді кропивниці – в 1 (2,9%), тахікардія – в 1 (2,9%) пацієнтів (табл. 4). Інших побічних ефектів лікування не відзначалося. У ГП спостерігалися диспепсія у 2 (6,7%) хворих, головний біль – у 5 (16,7%), алергічний висип – у 3 (10%), тахікардія – у 3 (3,3%) пацієнтів (p>0,05).

Зважаючи на спільність побічних ефектів в ОГ та ГП, не виключено, що вони зумовлені прийомом антибактеріальних препаратів. Разом із тим побічної дії у вигляді шлунково-кишкової кровотечі не було в жодного пацієнта, котрий приймав Ремесулід Рапід.

Отже, порівнюючи частоту розвитку побічних ефектів у разі призначення різних схем терапії загострення бактеріального простатиту, можна дійти висновку, що застосування препарату Ремесулід Рапід є патогенетично обґрунтованим, дає можливість оптимізувати лікування цього захворювання та досягти швидких позитивних результатів із вираженим клінічним ефектом і мінімальним ризиком розвитку ускладнень.

Висновки

1. Ремесулід Рапід є високоефективним протизапальним засобом у комплексному лікуванні загострення хронічного бактеріального простатиту, що обґрунтовано його значною (97,1%) клінічною ефективністю.
2. Препарат зручний у застосуванні, має мінімальні побічні ефекти, високий рівень комплаєнсу завдяки зручній формі застосування та добре переноситься хворими.
3. Призначення препарату Ремесулід Рапід у хворих на хронічний бактеріальний простатит у фазі загострення є патогенетично обґрунтованим і клінічно доцільним.

Список літератури знаходиться в редакції.



Ремесулід® Рапід

тримає

БІЛЬ

під прицілом

ГРАНУЛЬОВАНИЙ ПОРОШОК ВІД БОЛЮ

- пригнічує активність ЦОГ-2 "
- попереджає пошкодження хрящової тканини шляхом інгібування синтезу металопротеїназ "
- пригнічує гіперпродукцію головних прозапальних цитокінів (інтерлейкін-6, ФНП-α) "
- не накопичується в організмі при повторному прийомі "

1 - Катеренчук Г.П., Ярмола Т.І. Гострий хронічний супубовий біль: оптимізація терапії нестероїдними протизапальними засобами в загальноклінічній практиці. Протичувальний лікар. №71. 2014.

2 - Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Ремесулід Рапід

Виробник: АТ «Фармол»
04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63
тел.: +38 (044) 239-19-40 / факс: +38 (044) 485-26-86
info@farmak.ua / www.farmak.ua

Ремесулід Рапід: інформаційний матеріал для розповсюдження у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на спеціальних конференціях, симпозиумах з медичної тематики.
РП. №14/17626/01/01 (наказ МОЗ України від 30 серпня 2019 р. №1925). УНІФІКОВАНО 10/2020/РЕМ/24/001

Глюкофаж® Глюкофаж® XR

Метформін гідрохлорид

Профілактика
ЦД 2 типу



Багатогранність ефектів у терапії ЦД 2 типу

- Ефективний контроль рівня глюкози крові^{1, 2}
- Розширення можливостей застосування у пацієнтів із супутніми стабільною ХСН і ХХН (I, II та IIIA)^{3, 4}
- Доведене зниження ризику серцево-судинних ускладнень і смертності⁵
- Низький ризик розвитку диспепсії^{4, 6}
- Знижує ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу на 31%⁷



Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Глюкофаж, Глюкофаж XR

Діюча речовина: metformin hydrochloride. **Лікарська форма.** Глюкофаж: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, по 500 мг, 850 мг, 1000 мг. Глюкофаж XR: 1 таблетка пролонгованої дії по 500 мг, 1000 мг. **Фармакотерапевтична група.** Пероральні гіпоглікемічні засоби, за виключенням інсулінів. **Фармакологічні властивості.** Метформін — бігуанід з антигіперглікемічним ефектом. Знижує рівень глюкози у плазмі крові як натще, так і після прийому їжі. Не стимулює секрецію інсуліну і не спричиняє гіпоглікемічного ефекту, опосередкованого цим механізмом. **Показання.** Глюкофаж, Глюкофаж XR: цукровий діабет 2 типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у хворих з надлишковою масою тіла. Глюкофаж: Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії. Глюкофаж XR: зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу у дорослих пацієнтів. **Побічні реакції.** Порушення смаку, розлади з боку травної системи, такі як нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску:** за рецептом.

Р. п. МОЗ України. Глюкофаж: №UA/3994/01/01, №UA/3994/01/02, №UA/3994/01/03. Глюкофаж XR: №UA/3994/02/01, №UA/3994/02/02. **Виробник:** Мерк Санте, Франція/Merck Sante, France. Мерк, СЛ, Іспанія/Merck, SL, Spain. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація 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.

ХСН — хронічна серцева недостатність, ХХН — хронічна хвороба нирок, ЦД — цукровий діабет.

1. Garber Aj. et al. Am J Med 1997;103(6):6491–7. 2. Fujioka K. et al. Clin Ther. 2003 Feb;25(2):515–29. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж. Р. п. МОЗ України: №UA/3994/01/01, №UA/3994/01/02, №UA/3994/01/03. 4. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж XR: №UA/3994/02/01, №UA/3994/02/02. 5. UKPDS Group. Lancet 1998; 352: 854–865. 6. Blonde L. et al. Submitted to Curr Med Res Opin, November 2003. 7. Diabetes Prevention Program Research Group. N Engl J Med, 2002; 346:393–403.

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

MERCK  **acino**

Метформін: ефективний і безпечний протидіабетичний препарат із кардіопротекторними властивостями

У пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу провідною причиною смерті є кардіоваскулярні захворювання. З огляду на це важливо, щоби протидіабетичні препарати не лише знижували рівень глюкози в крові, а й захищали від кардіальних і судинних подій. Останніми роками з'являється дедалі більше свідчень, що саме таким препаратом є метформін.

23 вересня в рамках 56-го (віртуального) конгресу Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD) за підтримки фармацевтичної компанії Merck KGaA відбувся симпозиум, присвячений кардіопротекторним властивостям метформіну (Глюкофаж, Глюкофаж XR) у пацієнтів із діабетом.



Зі вступним словом до учасників симпозиуму звернувся професор Гунтрам Шернтханер (клініка Рудольфстіфтунг, Віденський університет, Австрія). Він зазначив, що метформін має понад 60 років ефективного та безпечного використання й дотепер є найбільш застосовуваним у світі глюкозознижувальним препаратом у пацієнтів із ЦД 2 типу. Метформін є ефективним у зниженні глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}), забезпечує помірне зниження маси тіла та при цьому не підвищує ризику гіпоглікемії. В усіх сучасних настановах рекомендовано призначати метформін у першій лінії терапії ЦД 2 типу. Кардіопротекторні властивості метформіну було продемонстровано в численних спостережних дослідженнях у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС), серцевою недостатністю (СН) і хронічною хворобою нирок.

Нещодавній метааналіз 26 досліджень із загальною участю 815 839 пацієнтів показав, що лікування метформіном асоціюється зі значним зниженням загальної смертності на 26%. На думку Г. Шернтханера, метформін не має замінюватися монотерапією інгібіторами натрій-глюкозного транспортного протеїну-2 (SGLT-2) або агоністами глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1), натомість його доцільно комбінувати з цими препаратами на ранніх стадіях ЦД 2 типу для ефективного захисту пацієнтів від кардіоваскулярних ускладнень.



Професор Кліффорд Бейлі (Університет Астона, м. Бірмінгем, Велика Британія) розповів про вплив метформіну на великі кардіоваскулярні події (major adverse cardiovascular events, MACE).

Використання метформіну як препарату першої лінії фармакотерапії ЦД 2 типу обґрунтоване його високою глюкозознижувальною ефективністю за відсутності значної гіпоглікемії чи збільшення маси тіла. Метформін також зменшує інсулінорезистентність, знижує базальну гіперінсулінемію та, як було продемонстровано в проспективних контрольованих спостережних дослідженнях і аналізах великих баз даних, асоціюється зі зниженням довготривалого кардіоваскулярного ризику. Наприклад, у дослідженні UKPDS у пацієнтів з уперше діагнованим ЦД 2 типу й надмірною масою тіла після 10,7 року лікування метформіном знижувався ризик інфаркту міокарда на 39%, коронарної смерті – на 50%, інсульту – на 41% і смерті від будь-яких причин – на 36% порівняно з відсутністю фармакотерапії. Зниження цих ризиків було суттєвішим порівняно з інтенсивною терапією з використанням похідних сульфонілсечовини (ПСС) або інсуліну. Спостережні дослідження та бази даних також надали

послідовні докази довготривалого зниження кардіоваскулярного ризику та покращення виживаності в пацієнтів із ЦД 2 типу, котрі отримували метформін, порівняно з лише дієтою, ПСС, акарбозою або інсуліном.

У дослідженні E. Svensson і співавт. (2017) пацієнти, котрі досягли $HbA_{1c} < 6,5\%$ протягом перших 6 міс лікування метформіном, мали нижчу загальну смертність упродовж подальших 10 років порівняно з хворими, котрі не мали такого раннього контролю. Це підтверджує цінність ефективного раннього застосування метформіну для запобігання MACE протягом подальших років.

C.L. Roumie та співавт. (2019) порівняли вплив метформіну та ПСС на MACE в пацієнтів із діабетом і зниженою функцією нирок ($n=49\,478$). Частота MACE в групах монотерапії метформіном і ПСС сягала 23,0 та 29,2 на 1000 пацієнтів на рік відповідно, що відповідало статистично значущому зниженню ризику MACE при лікуванні метформіном на 20%.

Аналіз реєстру REACH (16 691 пацієнт із діабетом і встановленим атеротромбозом) засвідчив значно нижчу частоту кардіоваскулярної смертності та смертності від будь-яких причин у пацієнтів із СН, які отримували метформін. Зв'язок зі зниженою смертністю спостерігався в усіх підгрупах, зокрема у хворих віком понад 65 років і в пацієнтів із кліренсом креатиніну 30–60 мл/хв/1,72 м² (Roussel R. et al., 2010).

Аналіз 11 спостережних досліджень показав, що в пацієнтів із ЦД 2 типу та застійною СН метформін знижував ризик госпіталізацій через погіршення СН на 13% і загальну смертність на 22% (Crowley M.J. et al., 2017).

У нещодавньому систематичному огляді з метааналізом було встановлено, що метформін значно покращує виживаність пацієнтів із СН як зі зниженою, так і зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка; цей захисний ефект спостерігався також у хворих, які отримували β-блокатори або інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (Halabi A. et al., 2020).

Y. Nan і співавт. (2019) за допомогою метааналізу даних 40 досліджень (1 066 408 пацієнтів) оцінили захисний потенціал метформіну у хворих на ІХС. Результати показали, що лікування метформіном знижує кардіоваскулярну, загальну смертність і частоту кардіоваскулярних подій на 19, 33 та 17% відповідно. Аналіз підгруп виявив, що метформін знижує загальну смертність у пацієнтів з інфарктом міокарда на 21% та у хворих на СН – на 16%.

У дослідженні SAVOR-TIMI 53, в якому вивчали кардіоваскулярні наслідки в пацієнтів із ЦД 2 типу та високим кардіоваскулярним ризиком, застосування метформіну асоціювалося зі значно нижчою загальною смертністю, навіть після поправки на клінічні параметри та біомаркери.

Отже, метформін продемонстрував здатність знижувати ризик MACE та покращувати виживаність у широкій популяції пацієнтів із ЦД 2 типу. Відповідно до настанов Американської діабетичної асоціації (2020), метформін є препаратом вибору для стартової фармакологічної терапії ЦД 2 типу. Після початку лікування метформін рекомендовано приймати якомога довше за умови хорошої переносимості та відсутності протипоказань; інші препарати, включно з інсуліном, варто додавати до метформіну.



Про механізми захисної дії метформіну на рівні міокарда докладно розповів професор Генрік Віттерс (клініка Орхуського університету, Данія).

Визначальними характеристиками діабетичного серця є гіпертрофічне ремоделювання, активація запрограмованої смерті кардіоміоцитів і вразливість до ішемічно-реперфузійного пошкодження. На сьогодні встановлено низку механізмів, за допомогою котрих метформін може протидіяти цим порушенням.

При зниженні серцевої функції, асоційованому з ЦД 2 типу, активація контрольованих АМРК (аденизинмонофосфат-активованою протеїнкіназою) метаболічних шляхів дає змогу кардіоміоцитам адаптуватися до умов зниженого вироблення енергії. Метформін шляхом активації АМРК і сигнального шляху РІЗК/Акт значно покращує захоплення глюкози кардіоміоцитами, завдяки чому відновлює внутрішньоклітинний енергетичний метаболізм і захищає кардіоміоцити від ліпо-токсичного апоптозу.

У дослідженнях *in vitro* було встановлено, що фармакологічна активація АМРК може запобігати гіпертрофії серцевого м'яза завдяки інгібуванню синтезу протеїнів. Останній регулюється двома ключовими сигнальними шляхами: eEF2 (еукаріотичний фактор елонгації-2) та p70S6 (рибосомальний протеїн-6) кіназою. Метформін-індукована активація АМРК пригнічує синтез протеїну шляхом збільшення рівня фосфорильованого (неактивного) білка eEF2 та зниження фосфорильовання p70S6-кінази.

Ще один механізм, який пояснює корисні ефекти метформіну при діабетичній кардіоміопатії, полягає в покращенні функції мітохондрій кардіоміоцитів. При експериментальній СН, індукованій ішемією міокарда, призначення метформіну в низьких дозах протягом 4 тиж значно покращувало функцію та структуру лівого шлуночка й підвищувало виживаність на 47%. Цей ефект був пов'язаний із підвищенням фосфорильовання АМРК, а також експресії eNOS (ендотеліальної синтази оксиду азоту) та PGC-1α (коактиватор-1α у-рецептора, що активується проліфератором піроксисом). eNOS і PGC-1α є важливими регуляторами біогенезу та функцій мітохондрій; їх активація покращує окисний метаболізм у кардіоміоцитах, зокрема підвищує синтез АТФ і відновлює нормальне співвідношення синтезу АТФ / використання кисню.

В умовах ішемії міокарда підвищується експресія індукційної синтази оксиду азоту (iNOS) у кардіоміоцитах, ендотеліальних клітинах і макрофагах. Вважають, що цей фермент може брати участь у розвитку ускладнень інфаркту міокарда, як-от застійної СН. Також доведено, що надмірний синтез NO під дією iNOS погіршує систолічну й діастолічну функції лівого шлуночка. Метформін може блокувати надлишкове утворення NO, завдяки чому здатен зменшувати продукцію кардіотоксичного пероксинітриду; цей ефект частково опосередковується фосфорильованням АМРК. Слід

зазначити, що активність iNOS регулюється на рівні генної експресії передусім прозапальними цитокінами, як-от інтерлейкін-1β (IL-1β). У дослідженнях *in vitro* було продемонстровано, що метформін шляхом активації АМРК пригнічує синтез IL-1β в активованих макрофагах. Також варто зауважити, що метформін знижує активність трансформувального фактора росту (TGF-1β), який у міокарді виконує профібротичну функцію.

При ЦД 2 типу важливими механізмами, що спричиняють порушення релаксації серцевого м'яза, є інтерстиційне накопичення колагену та його неензиматичне глікування. Метформін незалежно від глюкозознижувального ефекту здатен зменшувати синтез колагену в міокарді завдяки пригніченню сигнального шляху TGF-1β/Smad3.

Неензиматичне глікування білків відіграє визначальну роль у розвитку структурних і функціональних змін діабетичного серця. Унаслідок цього процесу утворюються т. зв. кінцеві продукти глікування (КПГ), які перманентно накопичуються в білках із тривалим періодом життя, як-от колаген у міокарді та судинах, і незворотно змінюють їхню структуру, що підвищує жорсткість і погіршує релаксацію. Метформін зменшує утворення КПГ за допомогою механізму, пов'язаного з безпосередньою нейтралізацією проміжних продуктів глікування. Продemonстровано, що лікування метформіном може відновлювати діастолічну функцію міокарда, про що свідчить нормалізація кінцево-діастолічного тиску й кінцево-діастолічного об'єму.

Захисний ефект метформіну на серцевий м'яз також опосередковується інгібуванням апоптозу кардіоміоцитів. При експериментальній СН метформін уже після 4 тиж лікування значно зменшував кількість загинувих кардіоміоцитів, покращував лівошлуночкову функцію та гемодинамічні параметри.

Активація АМРК, збільшення утворення аденозину та запобігання відкриттю мітохондріальних пор mPTP під час реперфузії захищає міокард від ішемічно-реперфузійного пошкодження. Порівняння наслідків інфаркту міокарда в пацієнтів із ЦД 2 типу при лікуванні метформіном (порівняно з іншими гіпоглікемічними стратегіями) показало, що метформін асоціюється з меншим об'ємом інфаркту, визначеним за піковими рівнями тропоніну Т і креатинкінази в крові; цей ефект зберігався й після поправки на інші відомі фактори, що визначають об'єм інфаркту, як-от вік, стать, стан коронарного кровотоку після черешкірного втручання чи попереднього інфаркту міокарда (Li J. et al., 2014).

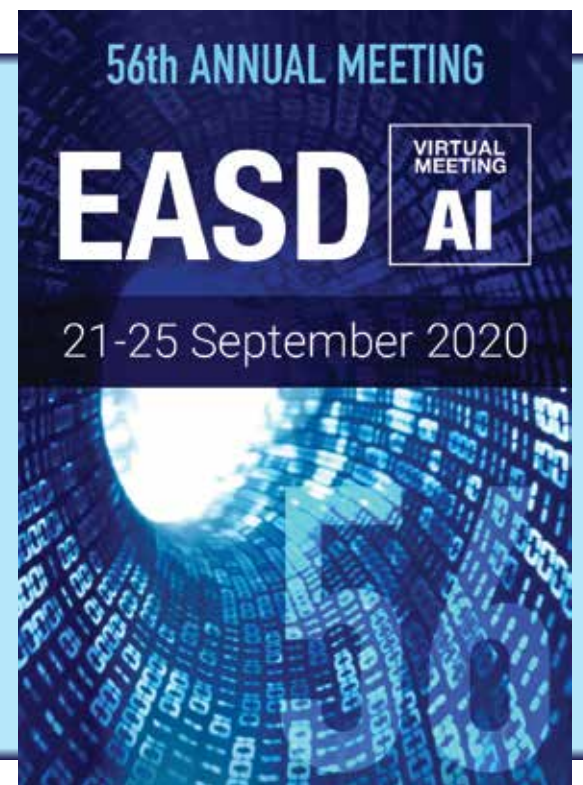
Отже, з огляду на результати численних досліджень і метааналізів, які продемонстрували здатність знижувати ризик MACE та покращувати загальну виживаність, метформін розглядають як ефективний і безпечний препарат першої лінії терапії ЦД 2 типу, що має додаткові кардіопротекторні властивості й може покращувати довготривалий прогноз пацієнтів. На сьогодні встановлено низку молекулярних механізмів захисної дії метформіну на рівні міокарда, що не залежать від гіпоглікемічного ефекту; вивчення цих механізмів триває.

Підготувала Ірина Кузнецова

UA-GLUC-PUB-102020-059

Конгрес EASD-2020: що нового в діабетології?

Наприкінці вересня відбувся 56-й конгрес Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD). Цьогоріч форум, як і майже всі інші міжнародні наукові заходи, проходив виключно в онлайн-режимі, що аж ніяк не зашкодило його інформаційному наповненню. Насправді EASD виявилася краще підготовленою до віртуальної конференції порівняно з багатьма іншими медичними товариствами й не лише тому, що мала більше часу для підготовки з початку пандемії. Із 2013 року все, що відбувалося на конгресах EASD, для зареєстрованих учасників було також доступно й у прямому ефірі. Торік кількість віртуальних учасників уже дорівнювала кількості тих, хто брав участь особисто, та становила 15 тис. Тому повністю віртуальна зустріч EASD-2020 із погляду організації минула якнайкраще й була плідною для всіх учасників. Із цікавими новинами конгресу пропонуємо ознайомитися й нашим читачам.



ЦД 1 типу та COVID-19: здається, приводів хвилюватися немає

Згідно з новими даними, більшість людей із цукровим діабетом (ЦД) 1 типу не мають підвищеного ризику госпіталізації чи смерті від COVID-19. Одне ретроспективне дослідження, проведене в Бельгії (Vangoitsenhoven R. et al.), не виявило жодних доказів збільшення частоти госпіталізації з приводу COVID-19 серед осіб із ЦД 1 типу протягом перших 3 міс пандемії. Загалом 0,21% пацієнтів із ЦД 1 типу були госпіталізовані до лікарні з COVID-19, тоді як у загальній популяції цей показник становив 0,17% ($p=0,76$). Кількість госпіталізацій з інших причин набагато перевищувала кількість госпіталізацій, пов'язаних із COVID-19.

Друге ретроспективне дослідження провели вчені зі США (Vamvini M. et al.) і встановили, що вік і контроль рівня глікемії суттєво не відрізняються в дорослих із ЦД 1 типу, госпіталізованих з приводу COVID-19, і тих, кого госпіталізували з інших причин. Діабетичний кетоацидоз спостерігався в одного пацієнта з COVID-19 й у двох пацієнтів, які не хворіли на коронавірусну інфекцію.

При обговоренні цієї проблеми на конгресі EASD **Catarina Limbert** зазначила, що підвищений ризик смерті від COVID-19 має лише підгрупа особливо вразливих пацієнтів із ЦД 1 типу – з рівнем глікованого гемоглобіну $>10\%$, віком понад 50 років і тривалим анамнезом захворювання.

Daniel Drucker підкреслив важливість контролю глікемії для зменшення ризику ускладнень COVID-19 у пацієнтів із ЦД. Він надав низку специфічних порад для пацієнтів з обома типами діабету під час пандемії на додаток до загальноприйнятих (фізична дистанція, миття рук і носіння масок). Зокрема, він запропонував зробити певний запас ліків, тест-смужок й обладнання для контролю глікемії, докласти особливих зусиль для посилення контролю захворювання та, якщо змога, контактувати з лікарями дистанційно (за допомогою телефону або інтернету).

Тисячі своєчасно не діагностованих випадків ЦД 2 типу у Великій Британії як чергове нагадування про необхідність скринінгу

Katherine Young із колегами проаналізували дані понад 200 тис. осіб із Біобанку Великої Британії, в яких на початку дослідження було визначено рівень глікованого гемоглобіну. Біобанк Великої Британії – дуже цікаве спостережне дослідження, до якого залучено близько 500 тис. добровольців віком від 40 до 69 років. Початковий набір проводився протягом 4 років із 2006-го. Надалі волонтерів спостерігатимуть протягом щонайменше 30 років і фіксуватимуть усі випадки захворювань. Учасники заповнили анкету, мали співбесіду про спосіб життя, історію хвороби та харчові звички, пройшли вимірювання

ваги, зросту й артеріального тиску, здали зразки крові та сечі, котрі було збережено для подальшого вивчення. Під час початкового обстеження кожному учаснику було надано зворотний зв'язок щодо його ваги, зросту, індексу маси тіла, артеріального тиску, життєвої ємності легень, щільності кісток і внутрішньоочного тиску. Проте відразу було повідомлено, що в разі виявлення будь-яких інших проблем зі здоров'ям ані учасники, ані їхні лікарі не одержать повідомлень про це. Із 2012 року дослідники можуть подавати заявки на використання цієї бази даних, що й зробили **Katherine Young** із колегами.

Автори з'ясували, що приблизно 1% осіб віком 40-69 років із когорти Біобанку Великої Британії на момент включення в дослідження мали ЦД 2 типу, про наявність якого не знали. Подальший аналіз медичної документації показав, що діагноз ЦД у них був встановлений у середньому через 2,3 року від початку захворювання, а чверть випадків узагалі залишалися не діагностованими й через 5 років.

Давно відомо: що довшою є затримка в лікуванні ЦД 2 типу, то вищий ризик ускладнень надалі. Тому це дослідження вкотре порушує питання про доцільність глобального скринінгу на ЦД 2 типу, принаймні серед осіб старшого віку.

Чи зменшує раннє виявлення та лікування ЦД 2 типу ризик ускладнень?

Десятирічне дослідження **ADDITION-Europe** було присвячене вивченню результатів раннього інтенсивного комплексного лікування хворих на ЦД 2 типу, котрих було виявлено за допомогою скринінгу. Це дослідження є унікальним, адже досі вивчали або користь корекції окремих факторів ризику, або багатофакторний підхід у пацієнтів із тривалим перебігом ЦД 2 типу.

Загалом у дослідженні **ADDITION-Europe** взяли участь 3057 пацієнтів із Великої Британії, Данії та Нідерландів. Критеріїв виключення було дуже мало, що максимально наблизило випробування до реальної клінічної практики.

Лікування в основній групі включало контроль не тільки глікемії, а й інших факторів ризику – артеріальної гіпертензії, дисліпідемії, маси тіла, відмову від куріння тощо. Відповідну медикаментозну терапію розпочинали, якщо рівень глікованого гемоглобіну становив $\geq 6,5\%$, артеріального тиску $\geq 120/80$ мм рт. ст., загального холестерину $>3,5$ ммоль/л. Також проводилося навчання та надавалася підтримка стосовно модифікації способу життя. Лікування в контрольній групі базувалося на національних рекомендаціях, а рішення щодо призначення медикаментозної терапії приймали безпосередньо лікарі. Інтенсивне втручання в основній групі було припинено через 5 років. Надалі всі учасники отримували однакоє лікування, але при цьому їх продовжили спостерігати.

Спочатку обидві групи були зіставними за всіма характеристиками. Чоловіків було трохи більше,

ніж жінок; середній вік становив 60 років; 28% пацієнтів були курцями. Середній індекс маси тіла дорівнював $31,6 \text{ кг/м}^2$, рівень глікованого гемоглобіну – 6,5 та 6,6%, систолічного артеріального тиску 149,8 та 148,5 мм рт. ст., холестерину – 5,6 та 5,5 ммоль/л у чоловіків і жінок відповідно.

Первинною кінцевою точкою дослідження **ADDITION-Europe** була кількість небажаних серцево-судинних подій, включаючи серцево-судинну смерть, нефатальний інфаркт міокарда, інсульт, ревазуляризацію, нетравматичну ампутацію. Через 5 років від початку дослідження було показано деяке зменшення цього показника, але результат не був статистично значущим. Через 10 років різниця між групами щодо первинної кінцевої точки ще зменшилася, але все-таки була, хоча й недостовірна (13,8 vs 15,3%; відносний ризик (BP) 0,87; $p=0,14$). Також через 10 років спостерігалось незначне зниження ризику смерті від усіх причин (BP 0,90).

На думку експертів, причиною відсутності статистично значущих результатів може бути покращення діагностики та лікування ЦД 2 типу в реальній клінічній практиці за останні роки. Власне, лікування між основною та контрольною групою не так уже й відрізнялося. Крім того, в усіх учасників воно було розпочате вчасно завдяки ранньому скринінгу. Ми вже згадували про результати дослідження Біобанку Великої Британії, що випадково виявив ЦД 2 типу приблизно в 1% когорти осіб віком 40-70 років. За оцінками експертів, знадобилося би кілька років для того, щоб виявити захворювання в тих людей в умовах звичайної клінічної практики. Відповідно, лікування було би розпочато зі значним запізненням.

Тому відсутність статистичної достовірності між групами не має заважати лікарям у їхньому прагненні досягти оптимального контролю ЦД 2 типу й інших факторів серцево-судинного ризику, підкреслив професор **Andrew Boulton**. Буде цікаво подивитися, чи стануть очевидними переваги від раннього інтенсивного багатофакторного лікування в **ADDITION-Europe** у наступному десятилітті чи зникнуть, як у дослідженні **VADT**, додав **Takayoshi Sasako**.

Чи потрібний рутинний скринінг патології печінки при ЦД 2 типу?

Метааналіз, опублікований у **Gut** минулого тижня, показав, що у хворих на ЦД 2 типу ризик розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) вищий приблизно вдвічі порівняно із загальною популяцією. Зважаючи на високі показники розповсюдженості НАЖХП в осіб, які страждають на ЦД 2 типу, постало питання про необхідність її рутинного скринінгу. Що думають із цього приводу експерти?

Michael Trauner під час дебатів на конгресі EASD підкреслив, що кожен пацієнт із ЦД 2 типу віком понад 50 років перебуває в групі високого ризику

НАЖХП і потребує скринінгу, тим більше що є сьогодні доступні неінвазивні методи діагностики.

Своєю чергою, **Gianluca Perseghin** зазначив, що зазвичай лікарі функціональної діагностики та гастроентерологи звертають увагу тільки на тяжкі випадки НАЖХП. Тому саме ендокринологи (діабетологи) та лікарі загальної практики повинні мати настороженість щодо цієї патології та своєчасно направляти пацієнтів на УЗД і визначення рівня ферментів печінки в крові.

Діабетолог **Hannele Yki-Järvinen** запропонувала як інструмент скринінгу НАЖХП показник FIB-4 (індекс фіброзу-4), що розраховується на підставі віку пацієнтів, співвідношення АЛТ/АСТ і кількості тромбоцитів.

Натомість **Philip Newsome** вважає, що передусім необхідно довести, як саме такий скринінг у когорті хворих на ЦД 2 типу вплине на тривалість і якість життя пацієнтів і чи буде він економічно ефективним. Це допоможе швидше запровадити його на національних і регіональних рівнях. На жаль, на сьогодні ще немає високоефективних методів лікування НАЖХП, хоча цей напрям продовжує активно досліджуватися.

Діабетичний нейропатичний біль пов'язаний із біоенергетичними аномаліями мозку

Діабетична периферична нейропатія (ДПН) уражає приблизно чверть пацієнтів із ЦД 2 типу, при цьому в частини з них має місце больова форма, що найбільше погіршує якість життя. Лікування такої форми ДПН досі є надскладним викликом для лікарів: лише в третини пацієнтів вдається зменшити інтенсивність болю хоча би наполовину. Експерти вважають, що причиною відсутності високоефективних засобів для лікування больової ДПН є недостатнє розуміння патофізіології цього стану, а отже, необхідне подальше дослідження механізмів розвитку захворювання.

Аномальна мітохондріальна активність у ділянках мозку, що обробляють больові імпульси, є одним із пояснень, чому в деяких людей із ЦД 2 типу має місце больова форма ДПН, а інших біль при ДПН не турбує. Такий висновок зробили британські вчені (Sloan S. et al.) на підставі проведеного ними дослідження. Для свого випробування вони застосували вдосконалений метод візуалізації – магнітно-резонансну спектроскопію з фосфором-31. У хворих із больовою ДПН відзначалося більше співвідношення аденозинтрифосфату (АТФ) до фосфокреатину в соматосенсорній корі та правому таламусі. Цей індекс відображає енергетичний стан клітин і в проведеному випробуванні корелював з інтенсивністю нейропатичного больового синдрому. Подальші дослідження допоможуть намітити та перевірити потенційні терапевтичні мішені, пов'язані з виявленим енергетичним дисбалансом.

Дослідження DAPA-CKD дає змогу розширити показання для використання інгібітора SGLT-2

Масштабне рандомізоване клінічне випробування DAPA-CKD проводилося за участю понад 4 тис. пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) на базі 300 медичних центрів у 34 країнах. Практично всі учасники (97%) базово отримували лікування з доведеною ефективністю для уповільнення ХХН – інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) або блокатор рецепторів ангіотензину, до котрих додавали інгібітор натрій-глюкозного котранспортера 2 типу (SGLT-2) дапагліфлозин або плацебо.

Первинною кінцевою точкою дослідження була сукупна частота серцево-судинної смерті, ниркової смерті, прогресування ХХН до кінцевої стадії ниркової недостатності чи зниження розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) щонайменше на 50% від вихідного рівня. Це сталося в 14,5% пацієнтів, які отримували плацебо, та в 9,2% учасників групи дапагліфлозину за 2,4 року спостереження; отже, ВР був зменшений на 39%. Показник NNT (кількість пацієнтів, яких необхідно пролікувати для запобігання однієї небажаної події протягом 2,4 року) становив усього 19, що значно менше, ніж для інгібіторів ренін-ангіотензинової системи. Лікування дапагліфлозином істотно знижувало ризик прогресування ХХН

і загальну смертність як у хворих на ЦД 2 типу, так і в пацієнтів без нього. Отже, цей препарат може невдовзі посісти достойне місце в лікуванні пацієнтів із ХХН без діабету, вважають експерти.

Крім того, дослідження DAPA-CKD показало, що дапагліфлозин може безпечно використовуватися в частини пацієнтів із IV стадією ХХН, які мають рШКФ 25-29 мл/хв/1,73 м². До цього загальновизнаним найнижчим рівнем рШКФ для призначення інгібітора SGLT-2 був показник 30 мл/хв/1,73 м². Настав час знизити рівень рШКФ для ініціювання інгібітора SGLT-2 до 25 мл/хв/1,73 м², наголосив один з авторів дослідження професор **Hiddo J.L. Heerspink**.

Інсуліни детемір і гларгін видаються безпечними для вагітних із ЦД

Жінки із ЦД 1 або 2 типу мають у 2-4 рази підвищений ризик перинатальних ускладнень, народження дитини з тяжкими вродженими вадами розвитку та смерті новонароджених порівняно з жінками, котрі не страждають на діабет. Суворий контроль рівня глікемії за допомогою дієти й інсуліну (за необхідності) є вкрай важливим для запобігання таких ускладнень. На сьогодні в Європі більшість жінок із діабетом отримують аналоги інсуліну, тому питання безпечного продовження їх застосування під час вагітності дуже важливе. Проте дані щодо використання цих засобів під час вагітності поки що обмежені.

Не дивно, що учасників конгресу EASD-2020 зацікавили результати масштабного когортного дослідження EVOLVE, в якому оцінювали безпеку інсуліну детемір під час вагітності в жінок з уже наявним ЦД 1 та 2 типу. Дослідження проводилося в 17 країнах Європи й Азії та включило 1457 жінок. Приблизно 80% пацієнок мали ЦД 1 типу, решта – ЦД 2 типу. Було дуже мало критеріїв виключення, тому дизайн дослідження відображав реальні умови. Жінок спостерігали з 8-го тижня вагітності.

Згідно з отриманими результатами, використання інсуліну детемір не асоціювалося з надлишковим ризиком вроджених вад розвитку, перинатальної чи неонатальної смерті порівняно з іншими базальними інсулінами. Крім того, дослідження показало й безпеку інсуліну гларгін, який використовували більшість учасниць групи порівняння. Утім, оскільки дослідження було спостережним, для остаточного підтвердження безпеки застосування базальних аналогів інсуліну під час вагітності необхідні додаткові рандомізовані контрольовані випробування.

Фізичні вправи на третину зменшують ризик смерті від ЦД

Такий висновок дають можливість зробити результати двох досліджень, представлених на конгресі EASD-2020. **Yun-Ju Lai** та колеги виявили, що у хворих на ЦД 2 типу, котрі регулярно займаються фізичними вправами середньої та високої інтенсивності, ризик смерті знизився на 25-32% порівняно з тими, хто не робив фізичних вправ. Інформацію про фізичну активність збирали шляхом опитування.

В іншому дослідженні **Mathias Ried-Larsen** і співавтори з'ясували, що регулярна їзда на велосипеді пов'язана зі зниженням ризику смерті від усіх причин на 25-31% залежно від частоти занять. Найбільше зниження (на 31%) смертності від усіх причин спостерігалось при їзді на велосипеді 2,5-5 год на тиждень. Поряд із цим зазначений вид фізичної активності зменшував також серцево-судинну смертність.

Отримані в цих випробуваннях результати відповідають сучасним рекомендаціям Американської діабетичної асоціації (ADA), в яких наголошується, що пацієнти з ЦД 2 типу повинні скорочувати час перебування в сидячому положенні, регулярно проводити аеробні та силові тренування; це допомагає оптимізувати контроль глікемії та загалом покращити стан здоров'я.

Гарячі ванни покращують контроль ЦД 2 типу?

На конгресі було представлено результати спостережного дослідження, що аналізувало вплив регулярного прийому гарячих ванн на контроль ЦД

2 типу й інших серцево-судинних факторів ризику. Випробування було досить масштабним і залучило 1297 учасників. Автори встановили, що такий простий і доступний метод сприяє зниженню рівня глікованого гемоглобіну, індексу маси тіла й артеріального тиску у хворих на ЦД 2 типу.

Раніше одне когортне дослідження, проведене у Фінляндії, показало, що регулярне відвідування сауни пов'язане з меншою серцево-судинною смертністю (Laukkanen T. et al., 2018), а інше невелике дослідження продемонструвало значне зниження рівня глюкози та глікованого гемоглобіну у хворих на ЦД 2 типу після щоденного приймання гарячої ванни протягом 3 тиж (Hooper P.L. et al., 1999). Окрім того, дослідження на тваринах показали, що стимуляція теплом може покращувати чутливість до інсуліну та збільшувати витрати енергії.

Одна з учасниць обговорення, **Lucy Chambers**, не настільки була захоплена результатами наведеного дослідження. На її думку, воно викликає багато більше запитань, ніж дає відповідей. Не виключено, що люди, котрі частіше приймають ванну, просто мають здоровіший спосіб життя загалом, зокрема є фізично активнішими. Дизайн випробування (когортне дослідження поперечного перерізу) не може гарантувати причинно-наслідковий зв'язок. Для підтвердження сприятливого впливу теплової терапії потрібно добре сплановане проспективне дослідження.

Разом із тим з огляду на доступність і невисоку вартість таке втручання заслуговує на увагу клініцистів. Прийом гарячої ванни може бути особливо корисним для пацієнтів, які не можуть робити фізичні вправи, зазначив один з авторів дослідження **Hisayuki Katsuyama**.

Ремісія ЦД 2 типу може відновити морфологію підшлункової залози

У дослідженні DiRECT, результати котрого було повідомлено торік, низькокалорійна рідка дієта з подальшою програмою підтримання ваги допомогла 36% пацієнтів із ЦД 2 типу досягти ремісії захворювання й утримувати її протягом 2 років.

Професор Roy Taylor із колегами провели ретроспективний аналіз даних 64 учасників цього дослідження та 64 осіб без діабету (контроль), щоби визначити, як змінюється стан підшлункової залози після досягнення ремісії. Результати своєї роботи вони презентували на конгресі EASD-2020.

Для оцінки морфології підшлункової залози була використана нова методика магнітно-резонансної томографії, а для оцінки функції β-клітин – тест на секрецію інсуліну з аргініном.

Дослідники зазначають, що в осіб із ЦД 2 типу об'єм підшлункової залози зменшений, а її структура змінена порівняно з особами без діабету. Так, об'єм підшлункової залози на початку дослідження у хворих на ЦД 2 типу становив у середньому 63,8 см³ порівняно з 79,8 см³ у контрольній групі (p<0,0001). Проте незрозуміло, чи є ці зміни морфології підшлункової залози наслідком або причиною захворювання. Якщо наслідком, то відновлення функції β-клітин під час ремісії ЦД 2 типу має виправити ці відхилення.

Проаналізувавши дані пацієнтів через 24 міс після втрати ваги, автори з'ясували, що в учасників дослідження DiRECT, які досягли ремісії ЦД 2 типу, суттєво підвищилася секреція інсуліну, збільшився об'єм підшлункової залози, стали чіткішими обриси органа та зменшився вміст жиру порівняно з тими, хто ремісії не досяг. Так, об'єм підшлункової залози збільшився в середньому на 12,6 см³ у підгрупі ремісії та лише на 4,5 см³ у тих, хто ремісії не досяг (p<0,0001).

Отже, автори вважають, що під час ремісії ЦД 2 типу відбувається відновлення як функції, так і морфології підшлункової залози. Серед можливих механізмів такого явища вони називають трофічний ефект інсуліну.

Elizabeth Robertson, директор **Diabetes UK** – організації, що фінансувала це випробування, вважає DiRECT знаковим дослідженням, яке надає докази можливості ремісії ЦД 2 типу.

Підготувала **Наталія Александрук**

При керуванні перебігом цукрового діабету 2 типу¹

СИЛА ДОСЯГТИ БІЛЬШОГО

ДЖАРДІНС®

- Численні переваги в лікуванні пацієнтів з ЦД 2 типу*
- Доведений захист СС системи**†

СІНДЖАРДІ®

- Комбінація переваг Джардінса® з метформіном в 1 таблетці²

Джардінс®
(емпагліфлозин)

[†]У дорослих з цукровим діабетом 2 типу та СС захворюванням*

Сінджарді®
(емпагліфлозин/
метформіну НСІ)

ЗПА — захворювання периферичних артерій; ІМ — інфаркт міокарда; СС — серцево-судинний; ССЗ — серцево-судинне захворювання; ЦД — цукровий діабет.

*На додачу до зниження рівня глюкози лікарський засіб ДЖАРДІНС® продемонстрував зниження ваги та артеріального тиску; лікарський засіб ДЖАРДІНС® не показаний для зниження ваги чи зниження артеріального тиску. **Дорослі пацієнти з недостатньо контрольованим діабетом 2 типу та ІХС, ЗПА чи ІМ або інсультом в анамнезі^{1,2}. Zinman B, Inzucchi S, Lachin J, et al. Дослідження EMPA REG OUTCOME™. Обґрунтування, дизайн та вихідні характеристики рандомізованого, плацебо-контрольованого дослідження серцево-судинних наслідків застосування емпагліфлозину. Cardiovasc Diabetol. 2014;13(102):1–8.

1. Джардінс®. Інструкція для медичного застосування, квітень 2020 р. 2. Сінджарді®. Інструкція для медичного застосування, грудень 2019 р.

*Зниження відносного ризику СС-смертності на 38 % було досягнуто в загальній популяції дослідження EMPA-REG OUTCOME® (дорослі пацієнти з недостатньо контрольованим цукровим діабетом 2 типу та ІХС, ЗПА або ІМ та інсультом в анамнезі) протягом усього періоду дослідження (HR = 0,62; 95% ДІ: 0,49, 0,77; p < 0,001).

Джардінс®. Склад: діюча речовина: емпагліфлозин; 1 таблетка містить емпагліфлозину 10 мг або 25 мг; допоміжні речовини: лактоза, моногідрат та інші. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті. Інші препарати для зниження рівня глюкози в крові, за винятком інсулінів. Показання. Лікування цукрового діабету 2 типу у дорослих, якщо дотримання дієти та фізичні вправи не забезпечують адекватного контролю глікемії: як монотерапія у разі непереносимості метформіну; у комбінації з іншими гіпоглікемізуючими лікарськими засобами. Щодо результатів дослідження комбінованої терапії, зокрема контролю глікемії та серцево-судинних ускладнень, див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакологічні властивості»***. Спосіб застосування та дози***. Дозування. Рекомендована початкова доза становить 10 мг емпагліфлозину 1 раз на добу як монотерапія і у складі комбінованої терапії з іншими лікарськими засобами, що застосовуються при цукровому діабеті. Максимальна добова доза становить 25 мг (див. нижче і розділ «Особливості застосування»). Спосіб застосування. Таблетки можна приймати з їжею або без їжі, запиваючи водою, не розжовуючи. У разі пропуску дози її слід прийняти, як тільки пацієнт згадає. Не слід приймати подвійну дозу препарату в один і той же день. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Побічні реакції***. Найбільш частою побічною реакцією була гіпоглікемія при застосуванні з сульфонілсечовиною або інсуліном***. Повна інформація про побічні реакції наведена у повному обсязі в інструкції для медичного застосування препарату Джардінс®. Р.П. № UA/14980/01/01, UA/14980/01/02. Виробник «Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ», Німеччина. Категорія відпуску. За рецептом. ***Для докладної інформації див. інструкцію для медичного застосування препарату.

Сінджарді®. Склад: діюча речовина: емпагліфлозин, метформіну гідрохлорид; 1 таблетка містить 12,5 мг емпагліфлозину та 1000 мг метформіну гідрохлориду; допоміжні речовини: таблетки 12,5 мг/1000 мг: крохмаль кукурудзяний, коповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, плівкова оболонка Opadry® Purple 02B200006. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовують при цукровому діабеті. Комбінація пероральних гіпоглікемічних препаратів. Показання. Лікування цукрового діабету 2-го типу у дорослих як допов-

нення до дієтотерапії та режиму фізичних навантажень: якщо застосування максимально переносимої дози одного лише метформіну недостатньо; якщо застосування метформіну в комбінації з іншими лікарськими засобами для лікування діабету не забезпечує достатнього глікемічного контролю; якщо пацієнти вже отримують терапію із застосуванням комбінації емпагліфлозину і метформіну у вигляді окремих препаратів. Щодо результатів дослідження застосування комбінацій, впливу на глікемічний контроль та серцево-судинні захворювання див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакологічні властивості»****. Спосіб застосування та дози****. Дози. Дорослі з нормальною функцією нирок (ШКФ ≥90 мл/хв). Рекомендована доза становить 1 таблетку двічі на добу. Дозу препарату підбирають індивідуально на основі поточного режиму пацієнта, ефективності та переносимості рекомендованої добової дози 10 мг або 25 мг емпагліфлозину, при цьому не перевищуючи максимальну рекомендовану добову дозу метформіну. Спосіб застосування. Препарат СІНДЖАРДІ® застосовують двічі на добу під час їжі для зменшення побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту, пов'язаних із застосуванням метформіну. Всі пацієнти повинні продовжувати дотримуватись дієти з належним розподілом вживання вуглеводів протягом дня. Пацієнтам з надлишковою вагою слід продовжувати дотримуватись низькокалорійної дієти. У разі пропуску прийому дози її слід прийняти якомога скоріше. Не слід приймати подвійну дозу препарату в один і той же день. Протипоказання. Гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин; будь-який тип метаболічного ацидозу (лактоацидоз, діабетичний кетоацидоз); діабетична прекома; тяжка ниркова недостатність (ШКФ <30 мл/хв); гострі стани, що можуть змінювати ниркову функцію, такі як зневоднення, тяжка інфекція, шок; гострі або хронічні захворювання, що можуть спричиняти тканинну гіпоксію: серцева або дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок; печінкова недостатність, гостра алкогольна інтоксикація, алкоголізм (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Побічні реакції****. Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях були гіпоглікемія (у разі застосування з інсуліном та/або сульфонілсечовиною), інфекції сечовивідних шляхів, інфекції статевих органів та часте сечовипускання (див. «Опис окремих побічних реакцій»****). Повна інформація про побічні реакції наведена у повному обсязі в інструкції для медичного застосування препарату Сінджарді®. Р.П. № UA/15722/01/01 — таблетки 12,5 мг/1000 мг. Виробник «Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ», Німеччина або «Берінгер Інгельхайм Еллас А. Е.», Греція. Категорія відпуску. За рецептом. ****Для докладної інформації див. інструкцію для медичного застосування препарату.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах та інших наукових заходах з медичної тематики.

Питання стосовно медичної інформації, будь ласка, надсилайте на електронну адресу: MEDUABIMedicalInformation.KBP@boehringer-ingenlheim.com. При підозрі на побічні реакції, з питаннями щодо якості та помилок при застосуванні лікарських засобів компанії «Берінгер Інгельхайм», що мають відношення до викладеного вище, слід звертатися за телефоном +380 44 494 12 75, факсом +380 44 494 12 71 або електронною поштою: PV_local_Ukraine@boehringer-ingenlheim.com.

РС-UA-100476 Metabolism SYNJARDY-05.20

Представництво «Берінгер Інгельхайм РЦВ ГмбХ енд Ко КГ» в Україні: 04073, м. Київ, пр. Степана Бандери, 28А, 3-й поверх; тел.: (044) 494-12-75.



**Boehringer
Ingelheim**

Чи настав час для зміни парадигми в лікуванні ЦД 2 типу?

Діабетологічні дебати на конгресі EASD-2020

Останніми роками були отримані переконливі докази кардіопротекторного ефекту двох груп препаратів для лікування цукрового діабету (ЦД) 2 типу – інгібіторів натрій-залежного котранспортера глюкози 2 типу (ІНЗКТГ-2) та агоністів глюкагоноподібного пептиду-1 (аГПП-1). Ще 5 років тому в рекомендаціях авторитетних наукових товариств ці лікарські засоби посідали таке ж місце, як й інші препарати другої лінії терапії ЦД 2 типу. Проте сьогодні їх позиція значно посилилася. Та чи зможуть вони посунути метформін із місця препарату № 1 для лікування ЦД 2 типу? Що краще – ІНЗКТГ-2 чи аГПП-1? Ці та інші цікаві питання обговорювали провідні світові експерти в галузі діабетології, кардіології та нефрології на щорічному конгресі Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (EASD).



Чи має метформін залишатися основою лікування для більшості пацієнтів із ЦД 2 типу? **Так**



Професор Francesco Giorgino (Італія) вважає, що метформін повинен залишатися основою терапії для більшості пацієнтів з ЦД 2 типу. На підтвердження своєї думки він навів такі аргументи.

Перш за все метформін має високу ефективність у зниженні рівня глюкози крові, низьку вартість і добре вивчений профіль безпеки.

Він впливає на вуглеводний обмін через цілу низку механізмів, що забезпечує йому потужну цукрознижувальну дію. Крім того, в добре відомому дослідженні UKPDS були отримані докази зменшення серцево-судинного ризику при застосуванні метформіну в пацієнтів із ЦД 2 типу. Й нарешті, метформін має низку плейотропних ефектів.

Доповідач зазначив, що ІНЗКТГ-2 та аГПП-1, безумовно, посідають важливе місце в лікуванні хворих на ЦД 2 типу високого та дуже високого серцево-судинного ризику. Натомість достатньо обмеженими є докази їхнього кардіо- та нефропротекторного ефекту в пацієнтів із низьким ризиком і в осіб, котрі не отримують метформін. Так, у проведених масштабних дослідженнях із вивчення ІНЗКТГ-2 й аГПП-1 більшість учасників уже отримували метформін як базисну терапію.

Водночас професор F. Giorgino вважає, що старт лікування ЦД 2 типу не обов'язково має бути у форматі монотерапії метформіном. Зокрема, дослідження VERIFY показало довгострокові переваги ранньої комбінованої терапії метформіном і відгліклітином у пацієнтів з уперше діагнованим ЦД 2 типу порівняно з монотерапією метформіном. Ранній інтенсивний контроль глікемії має вирішальне значення, оскільки гіперглікемія на початку захворювання збільшує ризик ускладнень у подальшому.

Чи має метформін залишатися основою лікування для більшості пацієнтів із ЦД 2 типу? **Ні**



Професор Nikolaus Marx (Німеччина) має іншу точку зору. У його доповіді прозвучали достатньо переконливі аргументи на користь того, що метформін не повинен залишатися основою терапії для більшості пацієнтів із ЦД 2 типу.

Насамперед він піддав критиці доказову базу ефективності метформіну щодо позитивного впливу на жорсткі кінцеві точки, тобто

на ризик ускладнень та смерті. Чи не єдиним джерелом таких доказів сьогодні є дослідження UKPDS, в якому 334 пацієнти з надмірною вагою та щойно діагнованим ЦД 2 типу отримували метформін.

Натомість експерти Кокранівського товариства в нещодавно опублікованому метааналізі зробили достатньо скептичний висновок: «Немає чітких доказів того, що метформін у порівнянні з модифікацією способу життя чи іншими цукрознижувальними препаратами впливає на важливі для пацієнта результати» (Gnesin F. et al., 2020).

Як уже зазначив попередній доповідач, більшість пацієнтів у масштабних дослідженнях із вивчення ІНЗКТГ-2 й аГПП-1 отримували метформін. Але ж не всі. Це дало можливість порівняти ефективність зазначених препаратів у підгрупах пацієнтів з базисною терапією метформіном і без неї. Такий підгруповий аналіз показав, що ІНЗКТГ-2 й аГПП-1 щонайменше однаково ефективні в зниженні ризиків у пацієнтів, які отримують / не отримують метформін. При цьому в деяких дослідженнях для певних кінцевих точок (інсульт, серцева недостатність, небажані ниркові події) кращі результати від прийому ІНЗКТГ-2 та аГПП-1 були отримані в пацієнтів, котрі не приймали базово метформін. Так, в EMPA-REG OUTCOME® емпагліфлозин більш суттєво знижував частоту небажаних ниркових подій у групі пацієнтів, які не отримували метформін (Inzucchi S.E. et al., 2020). У випробуванні CANVAS зниження ризику інсульту та серцевої недостатності (СН) під впливом канафлігложину було більш вираженим у пацієнтів, котрі не одержували метформін (Neuen B.L. et al., 2019).

На завершення своєї промови професор Nikolaus Marx нагадав рекомендації зі зниження кардіоваскулярного ризику в пацієнтів із ЦД, що були представлені експертами Європейського товариства кардіологів (ESC) та EASD у 2019 році. Згідно із цим консенсусом, призначення ІНЗКТГ-2 або аГПП-1 (тобто препаратів із доведеною перевагою у профілактиці серцево-судинних захворювань) рекомендується пацієнтам із ЦД 2 типу з високим і дуже високим ризиком для його зниження. А такі пацієнти, якщо уважно поглянути на рисунок 1, у реальному житті становлять більшість у популяції хворих на ЦД 2 типу.

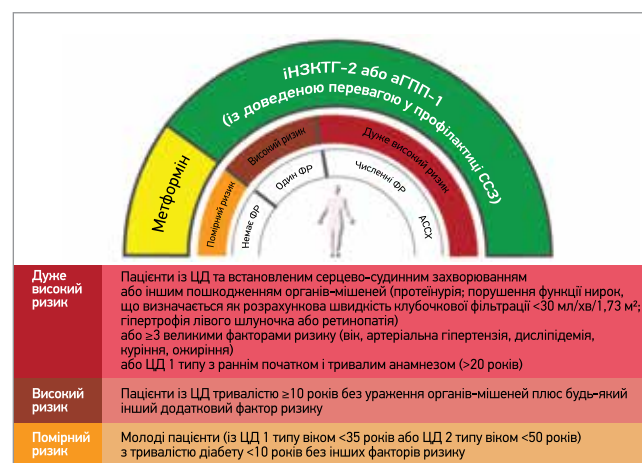


Рис. 1. Стратифікація кардіоваскулярного ризику та рекомендації щодо лікування з погляду зменшення ризику серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із ЦД

Примітки: ФР – фактор ризику; АССХ – атеросклеротична серцево-судинна хвороба.

При лікуванні пацієнтів із ЦД 2 типу акцент має бути зроблений на захисті: **серця**

На думку професора Nikolaus Marx, терапія ЦД 2 типу насамперед повинна мати на меті захист серця. Він нагадав, що саме серцево-судинна патологія є основною причиною смерті хворих на ЦД 2 типу. Такі хворі мають подвійний ризик розвитку кардіоваскулярних захворювань порівняно із загальною популяцією (Sarwar N. et al., 2010).

Особливу увагу доповідач приділив проблемі СН у хворих на ЦД. Добре відомо, що ЦД пов'язаний із суттєвим збільшенням ризику розвитку СН та госпіталізації з приводу цієї патології. Ризик СН у хворих на ЦД 2 типу приблизно в 2,5 рази вищий порівняно з їх однолітками без ЦД (Nichols G. et al., 2004).

Професор зазначив, що у фокусі уваги лікарів найчастіше перебувають інфаркт міокарда та інсульт, у той час як СН виявляється в пацієнтів із ЦД частіше і є одним із перших проявів ураження серцево-судинної системи, пов'язаного із ЦД. Так, приблизно в 14-15% пацієнтів із ЦД 2 типу першим діагнованим кардіоваскулярним ускладненням є СН, тоді як інфаркт міокарда – в 11% хворих, ішемічний інсульт – у 5,1% (Einarson T.R. et al., 2018; Shah A.D. et al., 2015). Частота госпіталізації хворих на ЦД із приводу СН набагато більша за частоту госпіталізації з приводу гострих діабетичних ускладнень чи гострого коронарного синдрому (Burrows N.R. et al., 2018). Отже, за словами доповідача, СН – недостатньо визнане ускладнення діабету із суттєвим негативним впливом на якість життя та дуже поганим прогнозом. До речі, в пацієнтів із ЦД 2 типу прогноз СН також набагато гірший, ніж в осіб без діабету (Varela-Roman A. et al., 2005).

У хворих на ЦД 2 типу підвищений ризик не тільки розвитку СН, а й госпіталізацій із приводу СН порівняно з особами із СН без ЦД (Kristensen S.L. et al., 2016). Доповідач наголосив на тому, що профілактика загострень СН є дуже важливим завданням сучасної діабетології. Кожен гострий епізод і госпіталізація з приводу СН ще більше погіршують прогноз, адже серцева функція після таких подій не відновлюється повністю (рис. 2). Загострення СН збільшує ризик подальших госпіталізацій на додаткові 119% (Marx N. et al., 2020).

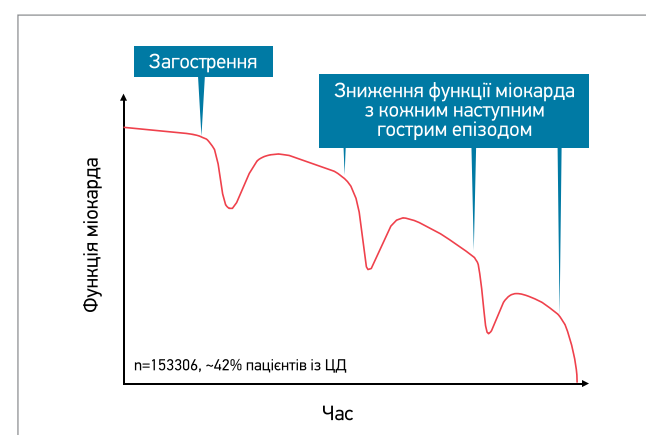


Рис. 2. Погіршення функції міокарда після загострень СН (Gheorghide M. et al., 2005)

Продовження на стор. 52.

Чи настав час для зміни парадигми в лікуванні ЦД 2 типу?

Діабетологічні дебати на конгресі EASD-2020

Продовження. Початок на стор. 51.

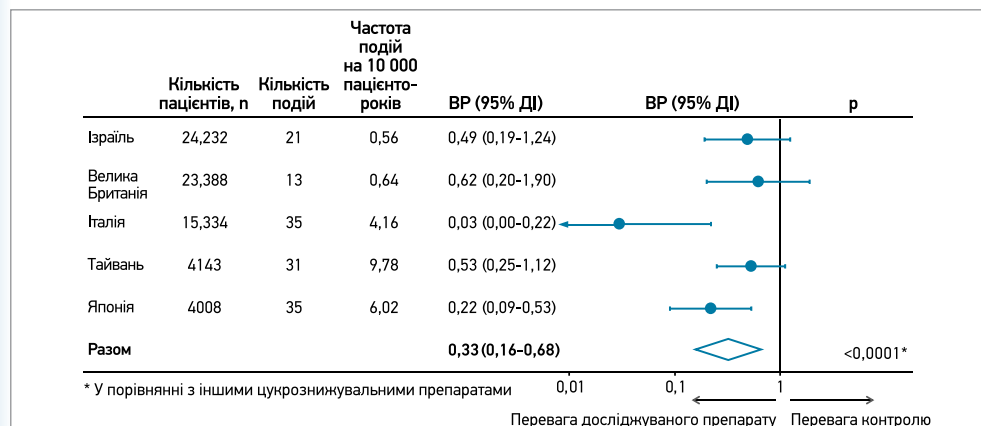


Рис. 3. Ініціація терапії ІНЗКТГ-2 пов'язана із 67% зменшенням відносного ризику розвитку термінальної стадії ХХН у пацієнтів із ЦД 2 типу (Heerspink H.L.J. et al., 2020)

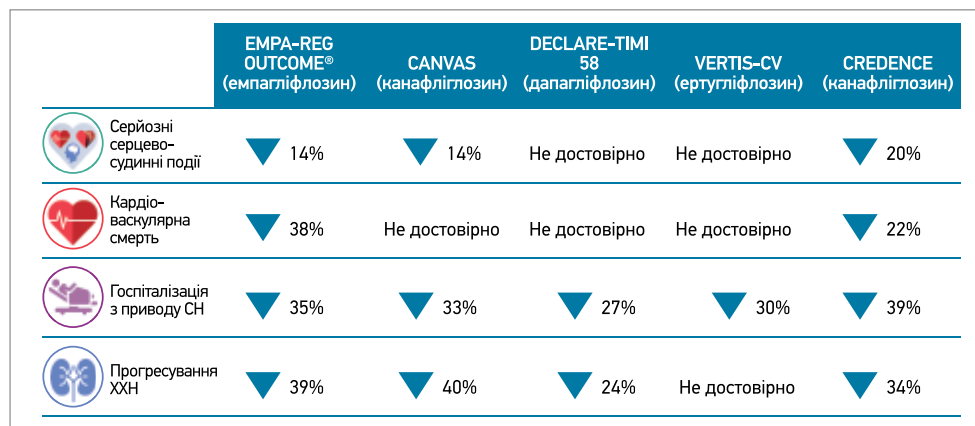


Рис. 5. Зниження ризику серцево-судинних ускладнень, СН і ниркових подій при застосуванні ІНЗКТГ-2 у пацієнтів із ЦД 2 типу (Cherney D. et al., 2017)

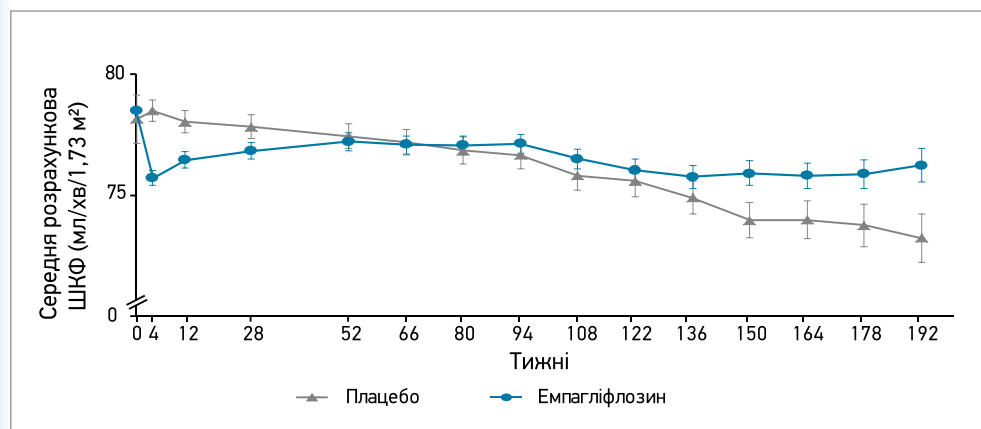


Рис. 4. Динаміка ШКФ у пацієнтів із ЦД 2 типу та нормальною функцією нирок (на момент включення у випробування) на фоні лікування емпагліфлозином і плацебо в дослідженні EMPA-REG OUTCOME® (Cherney D. et al., 2017)



Рис. 6. ІНЗКТГ-2 показали зниження ризику серйозних ниркових подій і зменшення альбумінурії в пацієнтів із ЦД 2 типу

При лікуванні пацієнтів із ЦД 2 типу акцент має бути зроблений на захисті: нирок



При лікуванні пацієнтів із ЦД 2 типу основна увага повинна бути зосереджена на нирках, вважає професор Merlin Thomas (Австралія). Він має на підтвердження свого погляду достатньо потужні аргументи. Так, за його словами, хронічна хвороба нирок (ХХН) – найкращий і найлегший маркер ризику ускладнень при ЦД 2 типу. Виявлення ХХН просте й не потребує значних коштів, для

цього необхідно оцінити лише 2 параметри – альбумінурію та швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ).

Дуже важливим є й той факт, що ХХН – ускладнення ЦД 2 типу, розвиток і прогресування якого можуть бути попереджені. Цікаво, що саме з проблеми діабетичної нефропатії кілька клінічних випробувань були завершені достроково через надзвичайну ефективність досліджуваної терапії, через що продовжувати лікування в групах плацебо було просто неетично.

Доповідач зазначив, що ефективними в профілактиці розвитку та прогресування діабетичної ХХН є ІНЗКТГ-2. Так, ініціювання терапії препаратами цього класу було пов'язано із 67% зменшенням відносного ризику розвитку термінальної стадії ХХН у пацієнтів із ЦД 2 типу (Heerspink H.L.J. et al., 2020) (рис. 3). Своєю чергою, аналіз дослідження EMPA-REG OUTCOME® показав, що пацієнти із ЦД 2 типу та нормальною функцією нирок на момент включення в дослідження, котрі приймали емпагліфлозин, мали меншу ймовірність швидкого зниження ШКФ порівняно з групою плацебо протягом 3 років лікування (рис. 4).

І нарешті, важливо розуміти, що патологічні зміни серця сприяють порушенню функції нирок і навпаки. Тому фокус на нефропротекції при лікуванні ЦД 2 типу сприяє й захисту серця, підкреслив професор Merlin Thomas.

Кращою терапією другої лінії в пацієнтів із ЦД 2 типу є: аГПП-1

Професор Francesco Giorgino віддає перевагу агоністам GLP-1 як препаратам другої лінії в лікуванні ЦД 2 типу. Його вибір пояснюється тим, що аГПП-1 мають значну цукрознижувальну дію, а також додаткові позитивні ефекти. За цукрознижувальним ефектом аГПП-1

є сьогодні одним із найпотужніших класів препаратів для лікування ЦД 2 типу. Серед плейотропних ефектів цих лікарських засобів доповідач зазначив зниження апетиту, зменшення маси тіла та захист бета-клітин і нейронів. Крім того, є дані про те, що аГПП-1 зменшують артеріальний тиск і рівень атерогенних ліпідів, покращують функцію лівого шлуночка.

Надзвичайно важливою є здатність аГПП-1 захищати органи-мішені, перш за все серце. Масштабні клінічні дослідження показали зниження ризику небажаних серцево-судинних подій при прийомі цих препаратів (інфаркту міокарда, інсульту та ін.). Ці дані підтверджує метааналіз S.L. Kristensen і співавт. (2019). Загалом за кардіопротекторним ефектом аГПП-1 подібні до ІНЗКТГ-2 (Thein D. et al., 2020; Longato E. et al., 2020).

Серед переваг аГПП-1 доповідач також назвав можливість продовження лікування в пацієнтів із підозрою або підтвердженою інфекцією COVID-19 (Bornstein S.R. et al., 2020). Водночас основним проблемним моментом у профілі безпеки аГПП-1 на сьогодні є шлунково-кишкові розлади, зокрема нудота та блювання, що зустрічаються в значній кількості пацієнтів, особливо на початку терапії.

Кращою терапією другої лінії в пацієнтів із ЦД 2 типу є: ІНЗКТГ-2



Професор Silvio Inzucchi (США) найкращим вибором серед препаратів другого ряду для лікування ЦД 2 типу вважає ІНЗКТГ-2. Серед переваг цього класу лікарських засобів він зазначив виражений інсулінонезалежний цукрознижувальний ефект при мінімальному ризику гіпоглікемії, а також зменшення артеріального тиску, ваги, нормалізація ліпідного профілю крові. Так, S.E. Inzucchi та співавт.

(2020) було показане значне зниження рівня HbA1c, маси тіла та систолічного артеріального тиску за допомогою ІНЗКТГ-2 емпагліфлозину при застосуванні його як терапії другої лінії після метформіну. За даними клінічного випробування EMPA-REG OUTCOME®, застосування емпагліфлозину знижує потребу в ініціації інсулінотерапії в інсулін-наївних пацієнтів на 54% порівняно з плацебо. Крім того, призначення цього препарату знижує ймовірність значного підвищення загальнодобової дози інсуліну (більше ніж на 20%) у пацієнтів, які вже лікуються інсуліном, на 57% порівняно з плацебо.

Проте найважливішою є доведена здатність ІНЗКТГ-2 знижувати ризик небажаних серцево-судинних і ниркових подій у хворих на ЦД 2 типу (рис. 5). Зокрема, ці препарати суттєво скорочують ризик СН та госпіталізації з приводу СН, надзвичайна актуальність якої була висвітлена раніше. Також ІНЗКТГ-2 показали суттєве зниження ризику небажаних ниркових подій і за захистом нирок перевершують аГПП-1 (рис. 6).

Порівняння випробувань слід інтерпретувати з обережністю через різницю в їхньому дизайні, популяціях і методології.

Сьогодні авторитетні наукові товариства – ADA та EASD – рекомендують, щоб вибір терапії другої лінії ЦД 2 типу базувався на оцінці кардіоваскулярного та ниркового ризику. Метформін залишається базисним фармакологічним засобом для лікування ЦД 2 типу. Наявність атеросклеротичної серцево-судинної хвороби або високий кардіоваскулярний ризик є підставами для призначення аГПП-1 або ІНЗКТГ-2 із доведеною перевагою стосовно кардіопротекції. Якщо в пацієнта має місце СН або ХХН, слід призначати ІНЗКТГ-2 із доведеною ефективністю в зниженні ризику розвитку та прогресування СН та/або ХХН. Якщо не може бути використаний ІНЗКТГ-2, необхідно призначити аГПП-1 із доведеною перевагою в кардіопротекції.

Як уже зазначалося, за здатністю захищати серцево-судинну систему ІНЗКТГ-2 та аГПП-1 приблизно однакові. Водночас ІНЗКТГ-2 мають низку переваг:

- пероральний прийом;
- менша вартість;
- відсутність побічних ефектів із боку шлунково-кишкового тракту, котрі погано переносяться пацієнтами;
- зазвичай відсутність необхідності в титруванні дози, що спрощує лікування та мінімізує ризик помилок.

Закономірно, що пацієнти демонструють кращу прихильність до лікування ІНЗКТГ-2 порівняно з аГПП-1, а найчастішою проблемою, пов'язаною з терапією аГПП-1, називають ін'єкційний шлях уведення (Singhal M. et al., 2019).

Ураховуючи всі фактори, включно із серцево-судинним і нирковим захистом, пероральний шлях уведення, вартість і простоту використання, ІНЗКТГ-2 є найкращою терапією другого ряду при ЦД 2 типу, вважає професор Silvio Inzucchi.

Підготувала **Наталія Александрук**

В.І. Паньків, д.м.н., професор, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

Автоімунний тиреоїдит у практиці сімейного лікаря

У світі спостерігається неухильне зростання захворюваності на тиреопатії. Причини вбачають у погіршенні екології, зростанні частоти стресових ситуацій соціогенної природи, поліпшенні діагностики. У групі органоспецифічних автоімунних захворювань щитоподібної залози (ЩЗ) найпоширенішим залишається хронічний автоімунний тиреоїдит (АІТ).

АІТ – хронічне захворювання з поступовим початком, неспецифічністю ранніх ознак, повільним прогресуванням із наростанням деструктивних процесів у ЩЗ. Відповідно до сучасних уявлень АІТ розглядається як комплексне полігенне органоспецифічне захворювання, розвиток якого спричиняють екзогенні, ендогенні та генетичні чинники. Дослідженнями останніх років доведено, що генні мутації, зокрема регуляторних генів, спричиняють розвиток тиреопатій, у т. ч. АІТ. Установлено, що автоімунні порушення в ЩЗ – процес багатоступеневий із взаємодією низки генетичних і зовнішніх чинників для розгортання повної картини захворювання. У своїй основі автоімунна патологія має втрату толерантності щодо власних антигенів, у результаті чого відбувається продукція аутоантитіл або цитотоксичних клітин, які зумовлюють розвиток захворювання.

У науковій літературі та клінічній практиці використовується термін АІТ із посиланням на МКХ 10-го перегляду (клас IV, блок Е 06.3 – тиреоїдит Хашимото, хашитоксикоз (який минає), лімфаденоматозний зоб, лімфоцитарний тиреоїдит, лімфоматозна струма).

Епідеміологічні аспекти АІТ і гіпотиреозу

Аналіз літературних джерел доводить, що відомості про реальну захворюваність на АІТ доволі суперечливі та нечисленні. Стверджувати про точну поширеність АІТ неможливо, оскільки як самостійна клінічна проблема в сучасній зарубіжній науковій літературі це практично не обговорюється, оцінюється лише найважливіший результат – гіпотиреоз (Colin M.D., Gilbert H.D., 2016). Водночас в Україні дослідниками ця патологія розглядається окремо. Слід зазначити, що існують численні відомості про поширеність у популяції носійства антитіл (АТ) до тканини ЩЗ і частоту гіпотиреозу. АІТ є причиною розвитку 70-80% усіх випадків первинного гіпотиреозу.

У різних країнах АІТ діагностується з частотою від 0,1 до 1,2% у дітей і від 6 до 11% – серед дорослого населення (Мохорт Т.В., 2015). У Російській Федерації АІТ встановлено в 3-4% населення, що оцінюється на рівні світових даних (Дедов І.І. і соавт., 2014). Безсимптомне носійство АТ до тиреоїдної пероксидази (ТПО) в загальній популяції сягає 30% і змінюється залежно від етнічного складу, статі та віку (Fröhlich E., Wahl R., 2017), при цьому спостерігається зростання кількості хворих на первинний гіпотиреоз. Зокрема, в Республіці Білорусь із 2000 по 2015 р. кількість пацієнтів із первинним гіпотиреозом збільшилася в 7 разів, а первинна захворюваність зросла в 4,5 рази (Корытко С.С. і соавт., 2017). Таке зростання пояснюється не тільки реальним збільшенням кількості хворих, а й підвищенням доступності лабораторної діагностики, можливою гіпердіагностикою внаслідок відсутності високоінформативних методів дослідження й неспецифічних клінічних проявів АІТ. Захворюваність на первинний гіпотиреоз становить від 0,6 до 3,5

на 1 тис. населення на рік. Щорічна конверсія субклінічної форми гіпотиреозу в маніфестну перебуває в межах від 5 до 18%; приблизне співвідношення частоти виникнення хвороби в чоловіків і жінок – у межах від 1:5 до 1:10.

Чинники довкілля в розвитку АІТ

У структурі причинно-наслідкових взаємозв'язків розвитку автоімунних захворювань ЩЗ фактори зовнішнього середовища займають майже третину як пусковий механізм автоімунного процесу в осіб із генетичною схильністю до розвитку АІТ (Wiersinga W.M., 2016). Україна після аварії на Чорнобильській атомній електростанції (ЧАЕС), у результаті котрої стався викид радіонуклідів у довкілля, була віднесена до найбільш радіоактивно забруднених територій. Два радіонукліди (короткоживучий ¹³¹I і триваложивучий ¹³⁷Cs) завдали та завдають найбільшої шкоди в опроміненні населення. На той час майже 5 млн осіб мешкало на територіях, забруднених радіонуклідами. Проте на сьогодні недостатньо відомостей про зв'язок неонкологічної тиреоїдної захворюваності з впливом радіонуклідів йоду.

При аналізі патології ЩЗ у населення, котре проживає на територіях, прилеглих до колишнього Семіпалатинського ядерного полігону, що характеризуються багаторазовим гострим і хронічним опроміненням у великих і малих дозах, практично повною відсутністю дезактивації й заміни продуктів харчування, відзначена висока частота АІТ – 24,3% і первинного гіпотиреозу від 9,2 до 42,1% (Еспенбетова М.Ж. і соавт., 2017). Японські дослідники збільшення частоти АІТ у мешканців Нагасакі почали реєструвати через 30-40 років після атомного бомбардування. За даними Л.Н. Астахової, в Білорусі істотне зростання частоти АІТ спостерігалось в 1992 р. (через 6-7 років після катастрофи на ЧАЕС). Первинна захворюваність на АІТ дітей і підлітків у період із 1990 по 1995 р. збільшилася втричі, причому пік захворюваності припав на 1993 р. (24,2 на 100 тис. населення).

В іншому дослідженні (Drozdz V., 2003) наведено результати скринінгу стану ЩЗ у дітей, які зазнали внутрішньоутробного опромінення й опромінення в перший рік життя. У 3,7% опромінених дітей було виявлено щільні вузлові утворення в ЩЗ порівняно з кістозними вузлами в 3,1% дітей із контрольної групи. АІТ діагностовано в 1,8% опромінених дітей і 2% дітей із контрольної групи. У дітей, опромінених у першому триместрі внутрішньоутробного розвитку, ЩЗ була менших розмірів порівняно з дітьми, котрі зазнали опромінення тільки в третьому триместрі. У середньому концентрація тиреотропного гормону (ТТГ) у дітей, опромінених у першому триместрі, була статистично значущо вищою, ніж у дітей із контрольної групи.

Опубліковані дані низки досліджень наслідків аварії на ЧАЕС показали збільшення частоти автоімунних захворювань і концентрації анти-тиреоїдних АТ у результаті опромінення в дитячому віці. Однак у випробуванні, здійсненому Меморіальним фондом охорони здоров'я Сасакава

(Японія), в рамках якого проводився скринінг 114 тис. дітей, не було виявлено взаємозв'язків між умістом ¹³⁷Cs в організмі (як непрямого показника дози в ЩЗ) і концентрацією анти-тиреоїдних АТ, частотою гіпотиреозу, гіпертиреозу чи зоба.

Радіоактивні ізотопи йоду вибірково нагромаджуються в ЩЗ. При їх надходженні у великій кількості вони спочатку стимулюють, а згодом пригнічують функцію ЩЗ, зумовлюючи розвиток різної тиреоїдної патології. Пороговою дозою для розвитку гіпотиреозу в людини вважають дозу в 45 сГр. При впливі на ЩЗ ¹³¹I утворюються аутоантитіла до мікросомального антигена ЩЗ, що може спричинити АІТ.

Попри значну кількість публікацій про високу частоту непухлинних захворювань у населення й ліквідаторів аварії внаслідок опромінення в малих дозах після Чорнобильської катастрофи необхідні додаткові дослідження для підтвердження зв'язку радіоактивного чинника з розвитком автоімунної тиреоїдної патології.

Вплив йодного забезпечення на розвиток АІТ

Тривалий йодний дефіцит в Україні сприяє посиленню впливу гормональних і радіаційно-хімічних факторів на геном клітин ЩЗ, що зумовлює нагромадження в залозі триваложивучих радіонуклідів, мікроелементів і розвиток автоімунного тиреоїдного ураження (Маленченко А.Ф. і соавт., 2007). Концепція зв'язку між споживанням йоду з їжею й тиреоїдними автоімунними захворюваннями початково сформульована в результаті тривалих епідеміологічних спостережень, які дали змогу виявити наявність більшої їх кількості в забезпечених йодом регіонах порівняно з йододефіцитними (89,5 та 34,2% відповідно). Ці висновки було зроблено на основі відомостей про більшу поширеність носійства АТ до тканини ЩЗ на територіях з адекватним йодним забезпеченням. Дані, що стосуються поширеності автоімунних захворювань ЩЗ, у літературних джерелах доволі суперечливі. Дотепер виявлено декілька механізмів розвитку автоімунної тиреоїдної агресії, пов'язаних із тригерним впливом надлишку йоду. Розвиток автоімунних порушень зумовлений індукцією автореактивних ланок імунної системи, котрі мають тиреотропний автоімунний ефект; активацією вільнорадикального окиснення й появою в ЩЗ окиснених форм біомолекул; надлишковим йодуванням тиреоглобуліну. Генотип організму при цьому має провідне значення для реалізації цих механізмів, які можуть діяти спільно чи незалежно один від одного (Bliddal S. et al., 2017).

У країнах із йодним дефіцитом у структурі захворювань ЩЗ домінують йододефіцитні розлади, а в регіонах із нормальним забезпеченням йодом спостерігається зростання частоти автоімунної тиреоїдної патології. Цим можна пояснити значні відмінності даних про рівень захворюваності, а також існування різних думок авторів щодо впливу йодної профілактики на зростання



В.І. Паньків

Продовження на стор. 54.

В.І. Паньків, д.м.н., професор, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

Автоімунний тиреоїдит у практиці сімейного лікаря

Продовження. Початок на стор. 53.

частоти АІТ (Андрюков Б.Г. і соавт., 2015). Розглянемо приклад стратегії ліквідації йодної недостатності, розробленої та впровадженої в Білорусі. Реалізація на державному рівні зумовила те, що у 2013 р. Міжнародною радою з контролю йододефіцитних захворювань визнано досягнення рівня адекватного йодного забезпечення в цій країні, при цьому було досягнуто зниження первинної захворюваності на нетоксичний зоб (із 325 на 100 тис. населення у 2000 р. до 51,5 – у 2017 р.). При оцінці можливих побічних ефектів активного проведення йодної профілактики аналізувалася лише частота захворюваності на токсичний зоб. Достовірного зростання захворюваності на токсичний зоб не спостерігалось, на підставі чого було зроблено висновок про відсутність побічних ефектів у впровадженій моделі. Водночас дослідниками не проводився аналіз даних динаміки захворюваності на АІТ. Таке обмеження пояснювали гіпердіагностикою АІТ при виявленні будь-яких порушень ехогенності тиреоїдної тканини за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД), використанням лікарями різних незагальноприйнятих критеріїв при встановленні діагнозу АІТ. Координатором Глобальної мережі з йоду (професором Мохорт Т.В.) було зроблено висновок, що моніторинг захворюваності на патологію ЩЗ у Білорусі свідчить про назрілу необхідність перегляду протоколів верифікації діагнозу АІТ.

У пацієнтів із субклінічним або явним АІТ спостерігається порушення йодного метаболізму, в т. ч. зниження вмісту йоду в ЩЗ і йодування тиреоглобуліну. Проведені дослідження довели, що введення високих доз йоду генетично схильним експериментальним тваринам може індукувати АІТ за рахунок утворення вільних радикалів. Потужні антиоксиданти, навпаки, затримують розвиток АІТ. Виявлені механізми індукції автоагресії імунної системи при надлишку йоду в організмі дають однозначну відповідь на запитання про ризик його безконтрольного вживання з їжею. Неоднозначність даних про роль йодного забезпечення у формуванні захворюваності на АІТ потребує проведення додаткових досліджень зі врахуванням екологічної обстановки в Україні після аварії на ЧАЕС і формування національної програми ліквідації йодної недостатності.

Дисбаланс мікроелементів при АІТ

Аналіз сучасних літературних даних доводить, що захворювання ЩЗ пов'язані з дисбалансом низки мікроелементів (селену, цинку, міді, хрому тощо), котрі беруть участь у синтезі тиреоїдних гормонів і впливають на обмін йоду. Добова потреба в селені становить 50 мкг/день (для України), при цьому концентрація селену в сироватці перебуває на рівні 0,9-1,8 мкмоль/л. Україна щодо селену вважається ендемічною територією, де середньодобові рівні надходження його в організм у 4-5 разів менше дози, рекомендованої Всесвітньою організацією охорони здоров'я. Селен бере участь у перетворенні тироксину на реверсивний або активний трийодтиронін у складі ферменту дейодинази, а також усуває надлишок перекису водню за допомогою глутатіонпероксидази, отже, зберігає цілісність тиреоцитів. В експерименті із селеновою недостатністю знижувалася конверсія тироксину в трийодтиронін, що довело роль селену в дії тиреоїдних гормонів. Дія селенозалежних дейодиназ у тканинах перебуває під контролем вмісту селену в раціоні та гормональної регуляції. Вплив дефіциту

селену на метаболізм тиреоїдних гормонів залежить від поєднання недостатності йоду та селену (Пашковська Н.В., 2017). Доведено, що застосування селену в лікуванні АІТ впливає, залежно від дозування, на інтерлейкін, фактор некрозу пухлини, γ -інтерферон й інші цитокіни, що відіграють роль у розвитку АІТ. Отже, селен безпосередньо й опосередковано має протизапальну й антиокисну дію; його ролі надають останнім часом особливого значення, оскільки це саме той чинник довкілля, на котрий легко можна вплинути. Встановлено, що саме ЩЗ містить більше селену з розрахунку на 1 г тканини, ніж інші органи, а низький рівень селену асоціюється з імунною дисфункцією. Недостатність йоду спричиняє посилення оксидантного стресу в тканині ЩЗ, а вживання селену запобігає цим шкідливим процесам. Однак не будь-який рівень вмісту селену в крові безпечний. У більшості досліджень вміст селену в крові становив 95 мкг/л на тлі лікування порівняно з початковими даними (73 мкг/л). У випадках, коли концентрація селену в крові сягала позначки ≥ 122 мкг/л (безпечний граничний рівень < 122 мкг/л), зростає ризик розвитку цукрового діабету 2 типу. Водночас вищі концентрації селену, як-от 130-150 мкг/л, також можуть бути прийнятні для людини, адже це пов'язано з індивідуальною потребою організму в селені через поліморфізм селеновмісних генів. Саме тому більшість авторів дозову дозу селену до 200 мкг розглядають як максимально припустиму та безпечну. Незважаючи на вищенаведені дані, Кокранівський систематичний огляд усе ж стверджує, що сьогодні немає достатньої доказової бази даних, щоб узгодити загальні принципи призначення селену хворим на АІТ.

Цинк також належить до есенціальних мікроелементів і чинить регуляторну дію на синтез тироксину через тиреоїдозв'язувальний білок ядерного рецептора. Трийодтиронін впливає на секрецію ТТГ, що пояснює необхідність цього мікроелемента для реалізації біологічного ефекту тиреоїдних гормонів. При гіпотиреозі спостерігається знижена екскреція цинку із сечею. Мідь як металофермент бере участь у процесі переведення неорганічного йоду в органічні сполуки; їй належить істотна роль у забезпеченні синтезу тиреоїдних гормонів. Встановлено, що дефіцит міді спричиняє розвиток гіпотиреозу внаслідок зниження активності йодинази (бере участь у приєднанні йоду до тирозину), а також через зменшення активності цитохромоксидази та церулоплазміну.

У пацієнтів з АІТ встановлено знижені ($p < 0,001$) рівні магнію, кальцію, цинку та міді в сироватці крові порівняно з відповідними показниками в контрольній групі. Відносний ризик розвитку АІТ за низького вмісту магнію ($p < 0,001$) становив 5,4 (95% довірчий інтервал (ДІ) 2,7-8,8), за низького вмісту кальцію – 2,9 (95% ДІ 1,8-3,6; $p < 0,001$) та за низького вмісту цинку – 2,3 (95% ДІ 1,6-2,6; $p < 0,01$) (Лузанчук І.А. та співавт., 2020).

Усе вищезазначене дає підставу розглядати АІТ як результат розвитку та прогресування полімікроелементозу, що також потребує проведення додаткових досліджень, зважаючи на специфіку регіонів із різною екологічною обстановкою та йодним забезпеченням.

Роль генетичних чинників у розвитку АІТ

Як зазначалося, АІТ – поліетіологічне захворювання, в основі котрого лежить генетична схильність; її внесок у причинно-наслідковий зв'язок розвитку автоімунних захворювань ЩЗ становить 75%. За останні десятиліття був досягнутий

значний прогрес у розкритті генетичних факторів ризику розвитку автоімунних захворювань ЩЗ (включно з АІТ). Встановлено, що на хромосомах 2 (2q33), 6 (6p21), 8 (8q24), 12 (12q22) та 13 (13q32) наявні локуси, асоційовані з АІТ. Важливу роль у розвитку АІТ також відіграє поліморфізм генів інгібіторів активації Т-лімфоцитів CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte associated 4 molecule) та PTPN22 (protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22). Про роль генетичних чинників свідчить й асоціація АІТ з антигенами HLA-системи. АІТ поєднується з генами HLA-B8, HLA-DR3 та HLA-DR5; гіпертрофічна форма – з генами HLA-DR5, атрофічна – з генами HLA-DR3 та HLA-B8. Маркером найзначнішого спадкового ризику розвитку АІТ є HLA DQw7. Передбачають також, що можуть успадковуватися специфічні клони Т-лімфоцитів, здатних взаємодіяти з власними антигенами ЩЗ. В основі розвитку АІТ лежать порушення функції лімфоїдної тканини та значне зростання кількості клітин, які руйнують власні тканини організму. Ці розлади зумовлені порушенням у системі реалізації програми апоптозу автореактивних лімфоцитів і з розвитком лімфопроліферації. Якщо потенційно автоагресивні лімфоцити стають активними та не видаляються чи не знешкоджуються своєчасно, вони підвищують імовірність виникнення автоімунної реакції.

Визначальну роль у патогенезі АІТ мають цитокіни, продукція котрих значно зростає в процесі імунопатологічних реакцій. Зокрема, прозапальні цитокіни мають прямий вплив на синтез тиреоїдних гормонів клітинами ЩЗ. Під впливом цитокінів активується продукція хемокінів, які активують Т-лімфоцити, зумовлюючи ступінь тяжкості гіпотиреозу. Якщо ж лімфоїдна інфільтрація ЩЗ відбулася переважно субпопуляцією Т-хелперів 1 типу (Th1), то, продукуючи ІЛ-2, інтерферон І (ІФН-І), фактор некрозу пухлини D (ФНП-D), ІЛ-1 β , вони сприяють деструкції тиреоцитів шляхом апоптозу та розвитку АІТ. Важливим механізмом реалізації апоптозу є активація окремих протеаз. Найбільш вивченими ензимами наразі є каспази, що утворюють ферментний каскад, схожий на ферментний каскад згортання крові. Встановлено, що при АІТ частка тиреоцитів у стані апоптозу перевищує 30%, тоді як у разі дифузного нетоксичного зоба вона не перевищує 1%.

Моноклональні АТ визначаються у 89-94% хворих на АІТ й у 20-24% здорових людей. Визначення рівня АТ до ТПО належить до специфічнішого критерію АІТ. АТ до ТПО та тиреоглобуліну спричиняють виділення Т-кілерами лімфокінів, які реалізують цитотоксичну дію, зумовлюють запальний процес, ушкоджують тиреоцити, внаслідок чого дефіцит тиреоїдних гормонів спричиняє збільшення продукції ТТГ, який стимулює проліферацію епітелію ЩЗ. Рівень АТ до антигенів ЩЗ у крові має важливе значення не лише для діагностики АІТ, а і як (певною мірою) прогностичний тест. Раніше після виявлення в пацієнта збільшеної кількості АТ надалі не рекомендували контролювати їх рівень, мотивуючи тим, що вже наявна агресія імунної системи незворотна та постійна. Проте результати застосування в комплексному лікуванні АІТ препаратів селену, вітаміну D, міоїнозиту тощо свідчать про реальну можливість зниження титру антитиреоїдних АТ.

Сімейним лікарям та ендокринологам добре відомо, як реагують пацієнти на високий вміст АТ до ТПО та тиреоглобуліну в їхніх лабораторних дослідженнях. Занепокоєння хворих цілком можна зрозуміти, адже функція ЩЗ за умови наявного АІТ поступово згасає (приблизно 5% на рік) аж до розвитку маніфестного гіпотиреозу.

До останніх найвивченіших етіологічних факторів АІТ належать вагітність, хромосомні відхилення, генетичні зміни, дефіцит вітаміну D, тютюнопаління, зловживання алкоголем, низький вміст селену.

Під час вагітності концентрація антитиреоїдних АТ знижується, що пов'язано з виробленням материнських регуляторних Т-клітин для підтримання толерантності до алоантигенів плода та запобігання процесам відторгнення. Проте після пологів з'являється ефект рикошету зі швидким підйомом рівня автоантитіл. Якщо післяпологовий тиреоїдит усе ж розвивається, це часто служить провісником розвитку АІТ у майбутньому.

Багато імунокомпетентних клітин (моноцити, макрофаги, Т-лімфоцити, В-лімфоцити тощо) експресують вітамін D-активні ферменти та вітамін D-рецептори. Активна форма гормону 1,25(OH)₂D зв'язується зі своїм рецептором і модулює як уроджений, так і набутий імунітет. Із низьким умістом вітаміну D пов'язують розвиток цукрового діабету 1 типу, хвороби Крона, ревматоїдного артриту, розсіяного склерозу. Останнім часом з'ясовано, що дефіцит вітаміну D асоціюється з підвищенням рівня АТ до ТПО та подальшим розвитком АІТ.

До відомих причин розвитку АІТ належать такі фактори, як інфекції та призначення певних лікарських засобів. До інфекційного захворювання, що асоціюється з АІТ, зараховують вірусний гепатит С. Ентеровіруси також розглядають як тригери АІТ. До медикаментів, які спричиняють АІТ, включають інтерферон, антиретровірусні засоби.

Діагностика АІТ

Діагноз АІТ не може бути встановлений лише на основі даних пальпації ЩЗ, а також виявлення збільшення чи зменшення її об'єму за даними УЗД. Критеріями діагностики АІТ є високий рівень АТ до ТПО, відхилення від норми показників ТТГ, зміни ультрасонографічної картини (гіпоехогенність, гетерогенність тиреоїдної тканини). До основних діагностичних ознак, поєднання котрих дає змогу встановити діагноз АІТ, належать первинний гіпотиреоз (маніфестний або стійкий субклінічний), наявність АТ до тканини ЩЗ й ультразвукові ознаки автоімунної патології. За відсутності принаймні однієї із зазначених основних діагностичних ознак діагноз АІТ має лише ймовірний характер. При виявленні гіпотиреозу (субклінічного чи маніфестного) діагностика АІТ дає змогу встановити природу зниження функції ЩЗ. Пункційна біопсія ЩЗ для підтвердження діагнозу АІТ не рекомендована.

До початку лікування рекомендується повне клінічне обстеження пацієнта, включно з оглядом гінеколога (мамолога), ретельне вивчення анамнезу (наявність інших автоімунних захворювань, випадки АІТ у родині тощо), визначення вмісту вітаміну D, пролактину (в жінок репродуктивного віку), показників вуглеводного та ліпідного обміну.

Сучасні підходи до менеджменту АІТ

Повністювилікувати АІТ неможливо, тому головним завданням менеджменту АІТ є корекція його наслідків, зокрема досягнення еутиреоїдного стану ЩЗ, зменшення титру АТ до ЩЗ, ліквідація недостатності та дефіциту вітаміну D. За відсутності клінічних протоколів лікування підходи до терапії АІТ неоднозначні. Особливо це стосується АІТ у стані еутиреозу. На сьогодні терапія АІТ без порушення функції ЩЗ не передбачає призначення левотироксину. Причина консерватизму в лікуванні АІТ пояснюється сформованим стереотипом поглядів на цю форму автоімунної патології, що характеризується відносно доброякісним перебігом і розвивається протягом багатьох років без вираженого погіршення здоров'я.

Раніше існувала думка, що доцільним є призначення левотироксину дозою 50-75 мкг/добу у фазі еутиреозу у зв'язку з тим, що препарати тиреоїдних гормонів не тільки профілактично компенсують зниження функції ЩЗ, а й перешкоджають прогресуванню автоімунного процесу за рахунок зниження вивільнення антигенів

із ЩЗ. Блокування навіть помірної надмірної секреції ТТГ спричиняє зворотний розвиток зоба чи запобігає його прогресуванню (супресивна терапія). Проте призначення препаратів тиреоїдних гормонів не впливає на активність автоімунного процесу при АІТ, часто зумовлює ятрогенний тиреотоксикоз, тому в міжнародних настановах не рекомендується використання левотироксину в стані еутиреозу. У разі відсутності клінічних проявів надмірні дози левотироксину, блокуючи рівень ТТГ, можуть спричиняти зміни в периферичних тканинах, зумовлювати зростання частоти серцевих скорочень у нічний час, підвищення в крові рівня печінкових ферментів.

Проводилися спроби лікування АІТ імунодепресивними засобами, зокрема глюкокортикоїдами; загальновідомо, що такі препарати пригнічують автоімунні реакції й утворення антитиреоїдних автоантитіл за рахунок пригнічення В-лімфоцитів – попередників клітин, які продукують АТ. Раніше терапію глюкокортикоїдами рекомендували проводити на тлі тривалого лікування препаратами тиреоїдних гормонів упродовж 2-3 міс, але встановлено, що таке лікування може супроводжуватися розвитком небажаних побічних ефектів: артеріальної гіпертензії, стероїдного цукрового діабету, ерозій і виразок шлунка та дванадцятипалої кишки, ожиріння, кушингоїдного синдрому. Водночас встановлено, що після відміни глюкокортикоїдів спостерігається прогресивне збільшення залози на тлі АІТ; це підтверджує думку багатьох авторів про короткочасність ефекту кортикостероїдів.

Із позицій доказової медицини також не встановлено ефекту від призначення неспецифічних імуномодуляторів (левамізол, метронідазол, димефосфон, поліоксидоній, спленін, імунофан тощо) та специфічних імунотропних засобів (тимоген, тималін, Т-активін).

У комплексному лікуванні АІТ на тлі поєднаної йодної та селенової недостатності рекомендується використання селену й фізіологічних доз йоду. Так, призначення препарату, що містить 150 мкг йоду та 75 мкг селену, хворим на АІТ сприяло зниженню АТ до ТПО, АТ до тиреоглобуліну, а також достовірному збільшенню вільного тироксину після 6 міс профілактичної терапії. Фізіологічні дози йоду не погіршували перебігу АІТ у хворих групи контролю (Москва Х.А. та співавт., 2014). Установлено, що дози йоду до 200 мкг/добу не здатні індукувати розвиток гіпотиреозу та не чинять негативного впливу на функцію ЩЗ у разі вже наявного гіпотиреозу, спричиненого АІТ.

Доказова база ефективності антиоксидантів у лікуванні АІТ є невеликою, але їх нешкідливість і корисність для організму загалом не викликає сумнівів.

Тісний зв'язок між пролактином і автоімунною патологією ЩЗ підтверджується низкою досліджень. Установлено, що при первинному гіпотиреозі внаслідок АІТ гіперпролактинемія виявляється майже в 40% хворих. Частота АІТ серед пацієнтів із пролактиновою становить 21,0% (23,2% серед жінок і 12,6% серед чоловіків). У 51,5% випадків пролактину діагностували до розвитку АІТ, у 37,2% спостережень обидві патології виявляли одночасно, в 11,3% спочатку діагностували АІТ. Оскільки пролактин є паракринним і системним стимулятором автоімунітету, регулювання його рівня при автоімунних тиреоїдних захворюваннях можна вважати однією з ланок патогенетичної терапії цієї патології. Гіперпролактинемія може розцінюватись як стимулятор імунопатогенетичної ланки при АІТ. Збільшення рівня пролактину в крові асоціюється з підвищенням рівнів Т-, В-лімфоцитів, натуральних кілерів і стимулює синтез антитиреоїдних АТ (Гончарова О.А., 2020).

Значення вітаміну D виходить за рамки кісткового метаболізму, адже цей вітамін належить до одного з найголовніших чинників для розвитку життя на планеті та людської еволюції. Сьогодні інтенсивно вивчається роль вітаміну D не лише в регуляції рівня кальцію, а й у патогенезі хронічного системного запалення, порушенні чутливості тканин до інсуліну. Активно вивчається вміст вітаміну D при автоімунній тиреоїдній патології. Обсерваційні дослідження встановили обернене співвідношення між рівнями вітаміну D у сироватці крові та титром АТ до ТПО. У нещодавньому випробуванні пацієнтів із гіпотиреозом на ґрунті АІТ у 94,2% відзначалися дефіцит і недостатність вітаміну D. У цих хворих установлена достовірна негативна кореляція між рівнем 25(OH)D і титром АТ до ТПО ($r=-0,172$; $p=0,046$). Додаткове призначення вітаміну D (холекальциферол добовою дозою 4000 МО впродовж 3 міс) зумовило достовірне зниження рівня АТ до ТПО (-48,1%) в обстежених хворих. Загалом зменшення рівня АТ до ТПО на $\geq 25\%$ досягнуто в 73,1% хворих (Паньків І.В., 2017).

Оскільки на сьогодні доведено позитивний вплив оптимального рівня 25(OH)D у сироватці крові як у дітей, так і в дорослих, доцільно підтримувати його для здорової популяції в межах 30-50 нг/мл згідно з Методичними рекомендаціями для країн Центральної Європи (2013). Роль дефіциту та недостатності вітаміну D у порушеннях регуляції багатьох систем організму людини та розвитку різних патологічних станів обґрунтовує доцільність ширшого використання методів корекції статусу вітаміну D. Незважаючи на необхідність проведення масштабних рандомізованих клінічних випробувань для визначення схем використання препаратів вітаміну D, нині не викликає сумніву той факт, що нормалізація рівня 25(OH)D у сироватці крові потрібна на всіх вікових етапах онтогенезу.

Останніми роками встановлено позитивний ефект у менеджменті АІТ міоїнозиту, котрий має важливу роль у функціонуванні ЩЗ і процесах автоімунітету. Клінічні дослідження довели, що після поєднаного призначення міоїнозиту та селен-метіоніну спостерігалось достовірне зниження підвищеного рівня ТТГ у пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом на тлі АІТ. Ефект супроводжувався зниженням антитиреоїдних АТ. Після лікування рівень CXCL10 у сироватці знизився, підтверджуючи імуномодулювальний ефект міоїнозиту (Nordio M., Basciani S., 2017). Так, 86 пацієнтів з АІТ і рівнем ТТГ 3-6 мМО/л, підвищеним титром АТ до ТПО та/або до тиреоглобуліну й нормальним умістом вільного тироксину та вільного трийодтироніну отримували міоїнозитол (1200 мг/добу) в поєднанні із селен-метіоніном (160 мкг/добу). Рівні ТТГ, антитиреоїдних АТ достовірно знижувалися в пацієнтів, які отримували зазначені препарати, через 6 міс лікування. Крім того, спостерігалися підвищення в межах референсних значень умісту вільних тироксину та трийодтироніну, а також покращення якості життя хворих.

Отже, суперечливі дані літератури не надають інформації про реальний рівень захворюваності на АІТ, що не дає змоги провести паралель між захворюваністю на гіпотиреоз й АІТ, який є причиною первинного гіпотиреозу більш ніж у 70-80% випадків. Їх причини полягають у відсутності єдиних чітких рекомендацій і клінічних протоколів щодо діагностики та лікування АІТ. Саме тому актуальним напрямом подальших досліджень є пошук об'єктивних критеріїв відбору пацієнтів із підвищеним ризиком прогресування АІТ із метою розроблення та персоналізації динамічного спостереження, що дасть змогу оптимізувати організаційно-медичні заходи для цієї категорії осіб.

Сучасні тенденції в лікуванні захворювань органів травлення: від гастропротекції до метаболічної терапії

Насичена програма XII Українського гастроентерологічного тижня, що відбувся 24-25 вересня, включала доповіді провідних українських експертів щодо діагностики та лікування кислотозалежних захворювань, гелікобактерної інфекції, функціональних розладів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і патології печінки.



Президент Української гастроентерологічної асоціації, проректор із науково-педагогічної та післядипломної освіти, професор кафедри внутрішньої медицини № 1 Укра-

їнської медичної стоматологічної академії (м. Полтава), доктор медичних наук Ігор Миколайович Скрипник нагадав про місце та можливості гастропротекції в сучасній терапії кислотозалежних захворювань. У першій частині доповіді експерт поділився новинами з 33-го симпозиуму Європейської групи з вивчення гелікобактерної інфекції та мікробіоти, що відбувся у форматі онлайн 10-12 вересня. Ретроспективний аналіз понад 200 тис. здорових осіб, які проходили ендоскопічне обстеження в одній із клінік Японії з 1991 по 2015 рік, виявив нову тенденцію в епідеміології кислотозалежних захворювань. Поширеність виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки з часом зменшується, тоді як рефлюкс-езофагіт стійко зростає – з 2% у 1991 році до 22% у 2015 році. Також встановлено, що зараження *H. pylori* позитивно пов'язане з виразками та негативно – з рефлюкс-езофагітом. Стосовно цього зв'язку в науковій спільноті існують різні думки. Так, група Франческо Ді Маріо відстоює гіпотезу профілактичного впливу *H. pylori* на розвиток рефлюкс-езофагіту. Проте переконливішими є дані групи Пітера Малфертайнера, котрий вважає, що *H. pylori* не є протективним чинником для стравоходу. Ерадикація *H. pylori* загалом не зумовлює підвищення частоти розвитку гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) та її ускладнень. Згідно з Маастрихтським консенсусом V, ерадикаційна терапія рекомендована пацієнтам, які тривалий час приймають інгібітори протонної помпи (ІПП).

Надзвичайно цікавими є нові дані щодо ролі *H. pylori* в розвитку коморбідних захворювань. Встановлено зв'язок між гелікобактерною інфекцією й розвитком інсулінорезистентності, метаболічного синдрому та цукрового діабету (ЦД). Основним механізмом дослідники вважають збільшення кількості контррегуляторних гормонів, а ерадикація *H. pylori* знижувала рівні глікованого гемоглобіну HbA_{1c} та холестерину атерогенних фракцій. Одна з причин – підвищення рівня глюкагоноподібного пептиду, що було зумовлене змінами мікробіоти після ерадикації.

ЦД вносить свої особливості в клінічний перебіг ГЕРХ; її поширеність є вищою серед пацієнтів із ЦД, ніж у загальній популяції. Чутливість

до кислотного закиду у хворих із ЦД нижча, ніж в осіб без діабету, проте частота порушень моторики стравоходу вища, що, ймовірно, спричинено діабетичною нейропатією. Саме тому доцільним є проведення езофагогастроскопії пацієнтам із ЦД, навіть якщо вони не мають скарг, пов'язаних із кислотним закидом, особливо за наявності в них нейропатії.

У 80% випадків гастритів і виразок шлунка *H. pylori* є основним патогенетичним чинником; цей факт став чи не найбільшим відкриттям у гастроентерології. Антигелікобактерна терапія забезпечує ерадикацію збудника та знижує рівень запалення, але лише ерадикаційної терапії недостатньо для загоєння виразок і відновлення слизової оболонки. З метою повної регенерації необхідне призначення цитопротекторної терапії.

Патогенез виразкової хвороби часто уявляють як антагонізм чинників агресії та чинників захисту слизової оболонки шлунка, тоді як кислотосупресивна й ерадикаційна терапії борються з факторами агресії; цитопротектори – відносно новий клас лікарських засобів, які діють з іншого боку, підсилюючи захисні механізми. Найвивченішими цитопротекторами, що увійшли в клінічну практику, є ребаміпід і мізопростол. Зокрема, ребаміпід підвищує вміст захисних простагландинів E2 та I2 (PGE2 та PGI2) у шлунковому соку, а також PGE2 – у слизовій оболонці шлунка. Завдяки підвищенню активності ферментів, які стимулюють біосинтез високомолекулярних глікопротеїнів, ребаміпід стимулює утворення поверхневого шлункового слизу, що є важливим захисним бар'єром на шляху кислоти й інших ушкоджувальних чинників. Окрім того, ребаміпід покращує кровообіг у слизовій оболонці шлунка та стимулює проліферацію клітин.

В Україні ребаміпід представлений корпорацією «Артеріум» під назвою Елкоцин® (таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг, виробництва АТ «Київмедпрепарат»). Показаннями до застосування цього лікарського засобу є виразка шлунка, гострий гастрит і період загострення хронічного гастриту, а також патологічні зміни слизової оболонки шлунка – ерозії, кровотечі, гіперемія, набряки. Усі показання обґрунтовані даними доказової медицини.

У багатоцентровому клінічному дослідженні STARS узяли участь 453 пацієнти з хронічним ерозивним гастритом, підтвердженим гастроскопією. В основній групі лікування застосовували ребаміпід дозою 100 мг 3 р/день, а в контрольній – суцільфат дозою 1 г 3 р/день протягом 8 тиж. У результаті ребаміпід виявив істотні переваги

у вигляді вираженішого збільшення вмісту простагландину E2 в зоні ерозії слизової оболонки, а також зменшення ендоскопічних показників запалення (Du Y., Li Z., Zhan X. et al., 2008).

В іншому багатоцентровому дослідженні за участю 169 пацієнтів ребаміпід застосовували впродовж 7 тиж після успішної ерадикації *H. pylori*. Як контрольні точки оцінювали гістопатологічні дані відповідно до оновленої Сіднейської системи на початку випробування та через 1 рік. У результаті відзначено статистично значущий ефект ребаміпиду щодо зменшення хронічного запалення в ділянці малої кривизни шлунка (Kamada T., Sato M. et al., 2015).

Одного тижня ерадикаційної терапії недостатньо для загоєння виразки шлунка чи дванадцятипалої кишки. За даними японського дослідження, ребаміпід пришвидшував загоєння виразок шлунка при застосуванні протягом 7 тиж після ерадикації *H. pylori*. Частка загоєння була достовірно вищою в групі ребаміпиду – 80% (порівняно з контрольною – 66,1%).

Надзвичайно поширеною проблемою сучасної гастроентерології є НПЗІ-індуковані гастро- й ентеропатії, в лікуванні та профілактиці котрих ребаміпід зарекомендував себе як дієвий цитопротектор. За даними рандомізованого контрольованого випробування STORM, ребаміпід не поступався мізопростолу щодо захисту слизової оболонки гастродуоденальної зони в разі прийому НПЗІ – 4,0 проти 3,9% відповідно. В іншому рандомізованому контрольованому дослідженні вперше було показано захисні ефекти ребаміпиду при лікуванні НПЗІ або клопідогрелом порівняно з плацебо. Ребаміпід дозою 300 мг/добу чи в комбінації з омепразолом (порівняно з плацебо) суттєво знижував частоту НПЗІ-індукованих уражень тонкої кишки.

Насамперед ребаміпід показаний тим пацієнтам, яким необхідний тривалий або пожиттєвий прийом НПЗІ. Проте цей препарат доцільно призначати і з профілактичною метою, навіть у разі короткотривалого прийому НПЗІ, адже ризик розвитку гастропатії та її ускладнень найвищий у перші 7-30 днів.



Директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (м. Дніпро), доктор медичних наук, професор Юрій Миронович Степанов висвітлює питання стосовно спазмолітичної терапії при функціональних розладах ШКТ.

Функціональні розлади є однією з найактуальніших проблем сучасної гастроентерології. Римські критерії IV (2016) визначають диспепсію як будь-яку комбінацію симптомів постпрандiального переповнення, раннього насичення, епігастрального болю й епігастральної печії, котрі є досить сильними, щоб перешкоджати повсякденній діяльності, та виникають щонайменше 3 дні на тиждень протягом останніх 3 міс або тривають упродовж пів року. Діагноз «функціональна диспепсія» (ФД) правомірний у тому випадку, якщо симптоматику неможливо пояснити органічною патологією. Причини ФД різноманітні, й серед них складно відокремити основні. Вивчається роль психоемоційних порушень, спадковості, інфекції *H. pylori*, способу життя та харчування.

Лікування ФД є переважно симптоматичним. Традиційні напрями медикаментозної терапії пов'язані з поділом ФД на два варіанти перебігу (згідно з Римськими критеріями):

1) епігастральний больовий синдром, який патогенетично пов'язаний з агресивним впливом соляної кислоти шлунка (раніше ця форма ФД мала назву «виразкоподібний» варіант);

2) постпрандiальний дистрес-синдром (ПДС) – відчуття повноти та раннього насичення, в основі котрого лежать порушення моторики шлунка.

У першому випадку основою медикаментозного лікування вважаються кислотосупресивні засоби (насамперед ІПП), у другому – прокінетики. Проте на практиці дедалі частіше доводиться мати справу з т. зв. перехресним (overlap) синдромом, коли ПДС поєднується з епізодами епігастрального болю. Крім того, ФД може поєднуватися з ГЕРХ, а також з іншими функціональними розладами (наприклад, функціональним блюванням, відрижкою, синдромом подразненої кишки). Саме тому до лікування больового синдрому слід підходити диференційовано, обираючи прокінетик або спазмолітик відповідно до рівня та характеру болю.

Мебеверин якнайкраще відповідає критеріям «ідеального» спазмолітика для лікування спастичного болю при найпоширеніших захворюваннях ШКТ (перевірений десятиліттями практики). Цей міотропний спазмолітик чинить спазмолітичну дію вибірково на гладкі м'язи оболонки кишечника, не зумовлюючи при цьому небажаної релаксації інших відділів ШКТ. Мебеверин блокує натрієві канали на мембранах лейоміоцитів клітин і перешкоджає поповненню внутрішньоклітинного депо кальцію, а також виходу калію з клітини. Завдяки поєднанню таких механізмів мебеверин відновлює фізіологічну рівновагу процесів скорочення м'язового волокна – усуває спазм без рефлекторної гіпотензії.

Дослідження моторної функції кишечника виявили, що під впливом мебеверину зберігається нормальна перистальтика після усунення

гіпермоторики. Не існує дози мебеверину, котра повністю інгібувала би перистальтику та спричинила гіпотензію, що є надзвичайно важливим для пацієнтів із супутніми органічними захворюваннями.

В аспекті безпеки спазмолітичної терапії слід зазначити, що (на відміну від неселективних спазмолітиків) мебеверин не діє на М-холінорецептори, а тому позбавлений типових для М-холіноблокаторів побічних ефектів, як-от сухість у роті, порушення зору, тахікардія, затримка сечі, закріп і м'язова слабкість. Мебеверин повністю метаболізується в печінці з утворенням неактивних метаболітів. У незміненному вигляді препарат не виявляється в кровотоці, тому не чинить системних побічних ефектів.

Порівняльне дослідження мебеверину (препарат Меверин® капсули по 200 мг, виробництва АТ «Київмедпрепарат» від корпорації «Артеріум») у лікуванні пацієнтів із хронічним панкреатитом, проведене в рамках наукової роботи ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (Степанов Ю.М., Шендрік Л.М., 2013), підтвердило суттєву перевагу над неселективним спазмолітиком дротаверином за швидкістю усунення больового синдрому та переносимістю. Крім того, аналіз зображень тканини підшлункової залози, отриманих під час контрольного ультразвукового сканування, виявив сприятливий вплив препарату Меверин® на показник ехогенності.

Підбиваючи підсумки, професор Ю.М. Степанов зазначив такі переваги препарату Меверин®:

- дія безпосередньо на лейоміоцит, що дає змогу отримати передбачуваний клінічний ефект без втручання в склад системи нервової регуляції тону кишечника;
- подвійний механізм дії, що усуває спазм, не спричиняючи гіпотензії;
- вибірковий вплив на кишечник і жовчовивідні шляхи без системних побічних ефектів.



Доктор медичних наук, професор Галина Дмитрівна Фадєєнко (ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків) представила нові дані

стосовно медикаментозної корекції метаболізму при поєднанні неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) і ЦД 2 типу.

ЦД 2 типу та НАЖХП є найпоширенішими коморбідними метаболічними захворюваннями в популяції, котрі дуже часто поєднуються. У всіх пацієнтів із НАЖХП спостерігається предіабет (інсулінорезистентність), а близько 30% відповідають діагностичним критеріям ЦД. З іншого боку, до 90% хворих на ЦД 2 типу мають НАЖХП.

Обидва захворювання мають багато спільного в патогенезі та вступають у взаємообтяжливі взаємодії. Так, у разі НАЖХП ліпотоксичність і глюкотоксичність спричиняють розвиток інсулінорезистентності, ектопічне накопичення жиру та дисфункцію β-клітин підшлункової залози. Ліпотоксичність

та інсулінорезистентність визнані патолофізіологічними механізмами, що відповідають за розвиток і прогресування до тяжких уражень печінки.

ЦД – це стан хронічної глюкотоксичності, при котрому також часто присутня ліпотоксичність, що є причиною не лише інсулінорезистентності, а й порушення секреції інсуліну. Діабет є незалежним предиктором розвитку жирової дистрофії печінки та її прогресування у фіброз і цироз. Отже, формується хибне коло метаболічних порушень, які чинять небезпечний вплив і на інші органи. Зокрема, НАЖХП (як і ЦД) збільшує ризик серцево-судинних подій і смертності від них більш ніж у 6 разів.

У зв'язку з тим, що обидва захворювання на початкових стадіях мають переважно безсимптомний перебіг, експертні товариства ендокринологів і гепатологів наполегливо рекомендують упроваджувати взаємопов'язаний скринінг. Це означає, що кожен пацієнт із виявленими жировими змінами в печінці має пройти тестування на діабет, а кожного пацієнта з ЦД 2 типу слід обстежувати на наявність НАЖХП. За рекомендаціями Європейського товариства з вивчення хвороб печінки (EASL, 2016), скринінг на діабет у пацієнтів із НАЖХП полягає у визначенні рівня глюкози натще чи HbA_{1c}. Якщо є можливість, слід провести пероральний тест на толерантність до глюкози. Пацієнтів із ЦД 2 типу потрібно обов'язково обстежувати на наявність НАЖХП (незалежно від рівня трансаміназ), оскільки вони мають високий ризик прогресування захворювання печінки. Підвищений індекс інсуліно-резистентності НОМА-IR допомагає виявити пацієнтів із високим ризиком НАЖХП і прогресування у фіброз. Натомість зниження НОМА-IR і маси тіла є сприятливим прогностичним сигналом для пацієнтів із ЦД.

У лікуванні НАЖХП (як і ЦД 2 типу) головною передумовою успіху є мотивація пацієнта на зміни способу життя та харчування. Наразі оптимальний склад медикаментозної терапії при коморбідності НАЖХП і ЦД не встановлено. Великі сподівання покладаються на нові класи цукрознижувальних засобів, зокрема аналоги глюкагоноподібного пептиду й інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози. Для лікування пацієнтів із ЦД і НАЖХП у повсякденній практиці доцільним є застосування традиційних цукрознижувальних засобів (метформін, похідні сульфонілсечовини) та гепатопротекторів із плеiotропними ефектами, що здатні впливати на кишкову мікробіоту, системне запалення й імунітет.

При будь-яких захворюваннях печінки порушується функція ферменту адеметіонінсинтетази, що зумовлює дефіцит адеметіоніну. Зниження рівня адеметіоніну спричиняє поглиблення ураження печінки, прогресування запальних реакцій, формування її функціональних і незворотних структурних змін, зокрема гепатоцелюлярного апоптозу та злоякісної трансформації.

Саме тому для повноцінного функціонування печінки при її захворюваннях необхідне екзогенне поповнення адеметіоніну. Метаболізм екзогенного адеметіоніну, що входить до складу лікарського засобу, відбувається тим самим шляхом, що й ендогенного;

це підтверджено численними експериментальними та клінічними дослідженнями. Адеметіонін сприяє збільшенню вмісту відновленого глутатіону в мітросомах печінки й інгібує вироблення вільних радикалів та їхніх метаболітів, пригнічуючи перекисне окислення ліпідів і захищаючи клітинні мембрани гепатоцитів і панкреатоцитів. Підвищення рівня глутатіону як потужного антиоксиданту служить захистом проти розвитку стеатозу печінки та підшлункової залози. Крім антиоксидантної дії, адеметіонін пригнічує синтез прозапальних цитокинів (фактора некрозу пухлини, інтерлейкіну-6), покращує продукцію та відтік жовчі, сприяє процесам регенерації гепатоцитів і панкреатоцитів.

При поєднанні НАЖХП із ЦД порушення реакцій трансметилування, зумовлені дефіцитом адеметіоніну, відіграють важливу роль у розвитку діабетичних «патій» – нейропатії, енцефалопатії, ретинопатії, ангіопатії, нефропатії. Саме тому застосування препаратів, які містять адеметіонін, має патогенетичне значення в комплексному лікуванні пацієнтів із ЦД 2 типу та профілактиці діабетичних ускладнень.

На базі ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» було проведено клінічне дослідження ефективності адеметіоніну за участю 50 пацієнтів із коморбідністю НАЖХП і ЦД 2 типу. З них 20 хворих отримували стандартну терапію (метформін, глібенкламід, вітамін Е на тлі модифікації способу життя та харчування), а 30 пацієнтів додатково отримували

внутрішньовенні ін'єкції адеметіоніну вітчизняного виробника – Гепаметіон® ліофілізат для розчину для ін'єкцій (АТ «Київмедпрепарат» корпорація «Артеріум») по 400 мг внутрішньовенно щодня протягом 2 тиж. На початку дослідження, через 3 та 7 тиж після завершення курсу лікування оцінювали біохімічні показники функції печінки, ліпідного, вуглеводного обміну, системного запалення та якості життя.

Результати дослідження показали зниження активності цитолізу в печінці за рівнями печінкових трансаміназ. Відзначалося статистично значуще зниження концентрації ключового маркера запалення й оксидативного стресу – фактора некрозу пухлини на 18-22-й день від початку терапії, а при контрольному обстеженні на 48-52-й день зберігалася певна позитивна тенденція до зменшення та стабілізації цього показника. На тлі лікування відзначалася позитивна динаміка рівнів глікованого гемоглобіну та НОМА-IR. Окрім того, продемонстрована тенденція до покращення показників ліпідного обміну, особливо відчутним було зниження рівнів загального холестерину та тригліцеридів.

Отже, за всіма параметрами досліджуваній адеметіонін – Гепаметіон® (АТ «Київмедпрепарат» корпорація «Артеріум») продемонстрував позитивні ефекти в пацієнтів із НАЖХП і ЦД 2 типу та може бути рекомендований як компонент комплексної терапії.

Підготував Ігор Петренко



ГЕПАМЕТИОН®

ademetonine

**ПРОГНОЗОВАНЕ
ВІДНОВЛЕННЯ ПЕЧІНКИ**

Адеметіонін:

- Є ключовою ланкою в реакціях детоксикації в печінці¹
- Стимулює регенерацію клітин та проліферацію гепатоцитів¹
- Має антиоксидантну дію¹

Лікарський засіб Гепаметіон®, ліофілізат для розчину для ін'єкцій
Склад: 1 флакон з ліофілізатом містить: діюча речовина: 5-адеметионін-L-метіонін 1,4 бутандисульфат у перерахуванні на адеметіонін катіон — 400 мг; 1 ампула з розчинником містить: L-лізін, натрій гідроксид, воду для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Ліофілізат 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. Депресивні синдроми. **Протипоказання.** Генетичні дефекти, що впливають на метаболічний цикл та/або спричиняють гомоцистинурію та/або гіпергомоцистемію (наприклад, недостатність цистатіонін бета-синтази, дефект метаболізму вітаміну B₁₂). Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. **Спосіб застосування та дози.** Внутрішньовенне введення необхідно проводити дуже повільно. Готувати розчин для ін'єкцій потрібно безпосередньо перед застосуванням. **Початкова терапія.** Внутрішньовенно або внутрішньом'язово: рекомендована доза становить 5–12 мг/кг маси тіла на добу. Звичайна початкова доза становить 400 мг/добу, загальна добова доза не повинна перевищувати 800 мг. Тривалість початкової парентеральної терапії становить 15–20 днів при лікуванні депресивних синдромів та 2 тижні при лікуванні захворювань печінки. Тривалість терапії залежить від тяжкості та перебігу захворювання і визначається лікарем індивідуально. Ліофілізований порошок необхідно розчиняти в спеціальному розчиннику, що додається безпосередньо перед застосуванням. Препарат можна вводити у вигляді внутрішньом'язових або внутрішньовенних ін'єкцій. Неможливість частину розчину потрібно викинути. **Побічні реакції.** Шлунково-кишкові розлади: здуття живота, біль у животі, діарея, сухість у роті, диспепсія, езофагіт, метеоризм, шлунково-кишковий біль, шлунково-кишкові розлади, нудота, блювання. З боку шкіри і підшкірної клітковини: гіперергічний, свербіж, шкірні реакції, реакції у місці введення, алергічні шкірні реакції (наприклад висипання, свербіж, кропив'янка, еритема). З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: артралгія, м'язові судороги. **Інформація виключно для медичних та фармацевтичних працівників.** Для використання в професійній діяльності.

Дієтична добавка Гепаметіон®, таблетки сублінгвальні
Склад: 1 таблетка містить: активну речовину: 5-адеметионін-L-метіонін 1,4 бутандисульфат 380 мг (мг) (в перерахуванні на адеметіонін катіон — 200 мг (мг)); допоміжні речовини: наповнювач: сорбіт (D-сорбіт); розпушувачі: целюлоза мікрокристалічна, полівінілпіролідон (кріополідон); стабілізатори: кремнію діоксид колоїдний безводний, магію стеарат; підсолоджувач: сахарин; ароматизатор: «фрейфру». **Форма випуску:** таблетки сублінгвальні № 10 в блистері, по 2 блистери в пацієнтському картоні. **Рекомендації щодо застосування.** За рекомендацією лікаря в якості дієтичної добавки до раціону харчування як додаткове джерело амінокислоти адеметіоніну з метою загального зміцнення організму, усунення дефіциту та покращення синтезу ендогенного 5-адеметионін-L-метіоніну в організмі, поліпшення білкового та ліпідного обміну. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** вживати дорослим по 1 таблетці 2 рази на добу за 30–60 хвилин до прийому їжі. Таблетки вживати сублінгвально, поклавши таблетку під язик і повільно розсмоктуючи протягом 15–20 хвилин до повного її розчинення. Курс споживання — 30 днів. У разі необхідності курс можна повторити. **Протипоказання:** індивідуальна підвищена чутливість до складових компонентів; біполярний психоз; вік до 18 років, вагітність та період лактації. **Добавка дієтична. Не є лікарським засобом.**

1. Н.В. Харченко. Адеметіонін та його роль в антиоксидантній захисті при хронічних дифузних захворюваннях печінки. — Здоров'я України, тематичний № 2, травень 2014.

Інформація наведена у скороченому вигляді, повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування ГЗ Гепаметіон®, ліофілізат для розчину для ін'єкцій та тексті маркування до дієтичної добавки Гепаметіон®, таблетки сублінгвальні. Виробник: АТ «Київмедпрепарат», Україна, 01032, м. Київ, вул. Сахасанського 139. РП № UA/15978/01/01 від 12.05.17 р. до 12.05.2022 р. ТУ У 10.8-00480862-006:2018.

Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 08.10.2020 р.

До складу Корпорації «Артеріум» входять АТ «Київмедпрепарат» та АТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.artერიum.ua

Ближче до людей
ARTERIUM

Актуальні питання сучасної гастроентерології

24-25 вересня в місті Дніпро відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «XII Український гастроентерологічний тиждень». Інститут гастроентерології організував конференцію в режимі онлайн, що дає змогу в цей непростий період не втрачати якості знань і підготовки лікарів. Відбулося цікаве спілкування та була проведена плідна робота з дотриманням усіх протиепідемічних заходів.



Розпочалася конференція з доповіді директора ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (м. Дніпро), доктора медичних наук, професора Юрія Мироновича Степанова «Шлунково-кишкові гепатобілярні та панкреатичні прояви COVID-19». Рецептором вірусу SARS-CoV-2 є ангіотензинперетворювальний фермент-2 (АПФ-2), який, окрім епітеліоцитів дихальних шляхів, високо експресується в епітеліальних клітинах шлунково-кишкового тракту (ШКТ), що пояснює зв'язок ШКТ і SARS-CoV-2. Ступінь впливу SARS-CoV-2 наразі активно вивчається. Зареєстровано безліч шлунково-кишкових проявів COVID-19: діарея, нудота, блювання, біль у животі. Дослідження китайських учених доводять, що РНК SARS-CoV-2 знаходять у калі 83,3% пацієнтів із легкою інфекцією. Ці дані мають значення в дослідженні фекально-орального шляху передачі. Абдомінальні прояви з'являються саме за рахунок наявності у ШКТ рецепторів АПФ-2, що створює потенціал для реплікації вірусу, а також завдяки прямому ушкодженню внаслідок запальних реакцій. Інфікування ентероцитів спричиняє мальабсорбцію, посилення кишкової секреції та діареї (Zhang H. et al., 2020). У деяких випадках абдомінальна симптоматика при COVID-19 може бути навіть за відсутності респіраторних проявів. Ураження печінки прямо пропорційно корелює з тяжкістю перебігу захворювання. Перед початком лікування абдомінальних проявів потрібно виключити іншу інфекційну етіологію, наприклад, аналіз на токсин *Clostridium difficile* та палель шлунково-кишкових патогенів.

Наступна тема, з якою виступив професор, стосувалася подолання больового синдрому при функціональній диспепсії. Передусім причини функціональної диспепсії гетерогенні: психоемоційні чинники, спадкові фактори, інфекція *Helicobacter pylori*, спосіб життя та характер харчування. На сьогодні в чинних Римських критеріях IV (2016) функціональну диспепсію розподілено на такі форми, як постпрандіальний дистрес-синдром та епігастральний больовий синдром. Залежно від форми в лікуванні застосовують прокінетичні чи спазмолітичні препарати, іноді варто додавати інгібітори протонної помпи (ІПП). Ідеальний спазмолітик для лікування спазмів ШКТ має діяти в зоні проблеми, ефективно знімати спазм, не спричиняти атонії кишечника, не повинен мати системної дії, а також має бути безпечним. У клінічних дослідженнях доведено, що застосування мебеверину зберігає нормальну перистальтику кишечника при усуненні гіпермоторики, одночасно зумовлюючи розслаблення спазмованої кишки та запобігаючи розвитку гіпотензії, особливо в пацієнтів із закрепами.



Доктор медичних наук, професор Сергій Михайлович Ткач (м. Київ) розповів про ефективність рифаксиміну в лікуванні абдомінального болю при синдромі подразненого кишечника (СПК). Серед дорослої популяції на СПК страждає 10-15% населення; захворювання найчастіше набуває хронічного перебігу серед гастропатологій. На жаль, етіологія СПК й досі невідома, тому лікування здійснюється залежно від домінуючого симптому. При вздутті живота застосовують дієту з обмеженням ферментованих оліго-, ди-, моносахаридів і поліолів (FODMAP), пробіотики та рифаксимін.

Якщо переважають абдомінальний біль і дискомфорт, перевагу віддають спазмолітикам, рифаксиміну, трициклічним антидепресантам (ТЦА), елюксадоліну, алосетрону, кишковим секретогенам; при порушенні випорожнень у бік діареї – спазмолітикам, лоперамиду, ТЦА, рифаксиміну, елюксадоліну, алосетрону; в бік закрепів – псиліуму, осмотичним проносним, кишковим секретогенам. Майже при всіх формах застосовується рифаксимін, який є селективним кишечним антибіотиком з еубіотичними властивостями; механізм його впливу на зменшення абдомінального болю у хворих на СПК без закрепів може бути пов'язаний із модифікувальним впливом на кишкову мікробіоту.



Професор Андрій Едуардович Дорофєєв (кафедра терапії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ) презентував доповідь «Неспецифічний виразковий коліт (НВК) і дивертикулярна хвороба: схожість патогенезу й особливості терапії». Варто зазначити, що у світі спостерігається зростання частоти захворювань кишечника. Пацієнти не завжди швидко мають остаточний діагноз, часто потребують постійного прийому препаратів, іноді спостерігаються ускладнення. Зміни зовнішнього середовища є ключовим фактором патогенезу та можуть впливати на імунну відповідь, запальні процеси, зміну геному й мікробіому. Останнім часом (завдяки проведеним дослідженням) покращилося розуміння патогенезу гастропатологій. Фактори ризику реалізуються через порушення слизового бар'єра (мультифункціональної системи, що складається з кишкової мікробіоти, її метаболітів, сигнальних молекул, рецепторного апарату клітин кишкового епітелію), а також структури й активності місцевого імунітету, стінки кишечника із синтезом слизу й інших компонентів. У багатьох пацієнтів розвивається декілька патологій ШКТ одночасно. Що стосується НВК і дивертикулярної хвороби, то в обох випадках спостерігається зміна кишкової мікробіоти, що поєднує ці дві нозологічні одиниці. При НВК відбуваються зміна кількісного та якісного складу кишкової мікрофлори, синдром надлишкового бактеріального росту (СНБР), зміни метаболічної активності кишкової мікрофлори. Цілі лікування НВК полягають в індукції ремісії, підтриманні ремісії без глюкокортикоїдів (ГК), профілактиці ускладнень і раку кишечника, запобіганні операціям, покращенні якості життя.

Згідно із сучасними рекомендаціями, біологічна терапія вже може використовуватись як протизапальний агент при середньотяжких формах НВК (рис. 1); це відображено в сучасних українських протоколах, які були переглянуті 2019 року (в нас є сучасні імунобіологічні препарати: адалімумаб, інфліксимаб, ведоліумаб). Рекомендується призначення інгібіторів фактора некрозу пухлини чи ведоліумабу пацієнтам, рефрактерним до системних ГК та/або імуносупресорів. Для лікування дисбіозу застосовують антибіотики, пробіотики, пребіотики, фекальну трансплантацію. Серед антибіотиків віддають перевагу топічним, як-от рифаксимін. Щодо дивертикулярної хвороби, то епідеміологічні дослідження показали зворотну залежність між кількістю дивертикулярних захворювань і вмістом клітковини в раціоні харчування. Лікують цю патологію зазвичай терапевти, гастроентерологи та сімейні лікарі, адже в 65-90% випадків вона має безсимптомний характер (рис. 2).

Цілі лікування дивертикулярної хвороби полягають в усуненні симптомів (абдомінальні болі, метеоризм, порушення ритму дефекації) та запобіганні розвитку ускладнень. Рекомендовано збільшити кількість клітковини в раціоні. За допомогою досліджень підтверджено, що ефективність лікування підвищується при додаванні рифаксиміну. Топічний антибіотик доцільно використовувати завдяки відсутності резистентності при повторних курсах і тривалому застосуванні, що важливо для профілактики й лікування дивертикуліту. Отже, НВК і дивертикулярна хвороба мають схожі механізми патогенезу. Сучасні схеми лікування таких хворих включають протизапальну терапію та препарати для корекції дисбіозу.

Проведення конференції в режимі онлайн дає змогу також запрошувати іноземних спеціалістів на українські конгреси. Атсумаса Коморі (м. Нагасакі, Японія) доповів про чинні рекомендації щодо холестатичних захворювань печінки. Первинний біліарний холангіт (ПБХ) розвивається внаслідок звуження чи розширення протоків, утворення гранульом або розвитку деструктивного холангіту. Захворювання поширеніше серед жінок середнього віку. Тяжкий перебіг у молодих пацієнтів до 35 років – виживаність без трансплантації печінки значно менша. Урсодезоксихолева кислота (УДХК) – ексклюзивна терапія першої лінії незалежно від тяжкості захворювання. Препаратами другої лінії є обетихолева кислота, фібрати тощо. Під час терапії ПБХ варто робити оцінку клінічної відповіді на лікування через 12 міс. Оцінюються лабораторні показники: білірубін, лужна фосфатаза, аланінамінотрансфераза чи аспартатамінотрансфераза (АСТ). Якщо через рік немає відповіді на лікування, тоді додаються препарати другої лінії. Відповідь на лікування УДХК є прямим прогностичним фактором для перебігу хвороби. Що менша відповідь, то менша ймовірність виживаності без трансплантації. Що стосується первинного склерозувального холангіту (ПСХ), то спільним із ПБХ є термінальна стадія захворювання – холестатичний цироз. Відмінним між цими двома захворюваннями є ураження жовчних протоків різного калібру (малих для ПБХ і великих для ПСХ). Також відмінністю є те, що УДХК у низьких дозуваннях є незамінною для всіх пацієнтів із ПБХ, але ефективна лише для деяких пацієнтів із ПСХ, які дають відповідь.

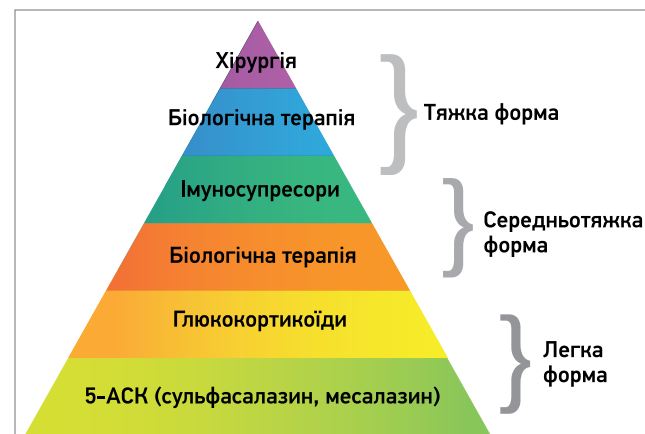


Рис. 1. Базове лікування НВК

Примітка: 5-АСК – 5-аміносаліцилова кислота.

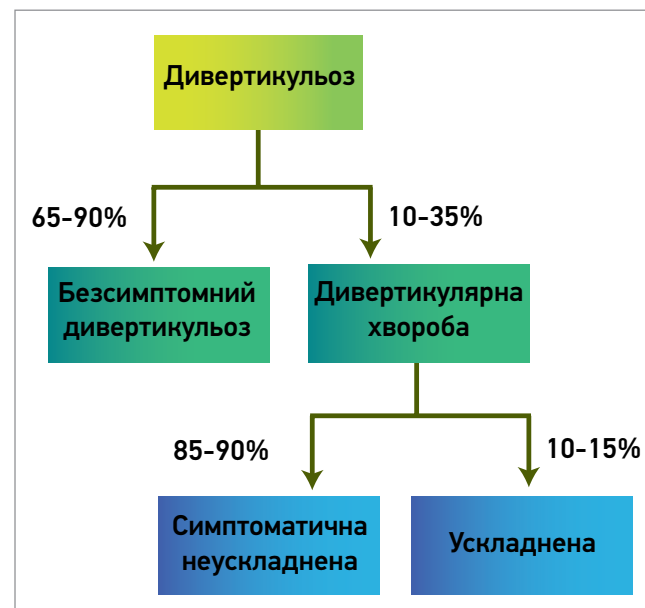


Рис. 2. Перебіг дивертикулярної хвороби

що ефективність лікування підвищується при додаванні рифаксиміну. Топічний антибіотик доцільно використовувати завдяки відсутності резистентності при повторних курсах і тривалому застосуванні, що важливо для профілактики й лікування дивертикуліту. Отже, НВК і дивертикулярна хвороба мають схожі механізми патогенезу. Сучасні схеми лікування таких хворих включають протизапальну терапію та препарати для корекції дисбіозу.

Проведення конференції в режимі онлайн дає змогу також запрошувати іноземних спеціалістів на українські конгреси. Атсумаса Коморі (м. Нагасакі, Японія) доповів про чинні рекомендації щодо холестатичних захворювань печінки. Первинний біліарний холангіт (ПБХ) розвивається внаслідок звуження чи розширення протоків, утворення гранульом або розвитку деструктивного холангіту. Захворювання поширеніше серед жінок середнього віку. Тяжкий перебіг у молодих пацієнтів до 35 років – виживаність без трансплантації печінки значно менша. Урсодезоксихолева кислота (УДХК) – ексклюзивна терапія першої лінії незалежно від тяжкості захворювання. Препаратами другої лінії є обетихолева кислота, фібрати тощо. Під час терапії ПБХ варто робити оцінку клінічної відповіді на лікування через 12 міс. Оцінюються лабораторні показники: білірубін, лужна фосфатаза, аланінамінотрансфераза чи аспартатамінотрансфераза (АСТ). Якщо через рік немає відповіді на лікування, тоді додаються препарати другої лінії. Відповідь на лікування УДХК є прямим прогностичним фактором для перебігу хвороби. Що менша відповідь, то менша ймовірність виживаності без трансплантації. Що стосується первинного склерозувального холангіту (ПСХ), то спільним із ПБХ є термінальна стадія захворювання – холестатичний цироз. Відмінним між цими двома захворюваннями є ураження жовчних протоків різного калібру (малих для ПБХ і великих для ПСХ). Також відмінністю є те, що УДХК у низьких дозуваннях є незамінною для всіх пацієнтів із ПБХ, але ефективна лише для деяких пацієнтів із ПСХ, які дають відповідь.

Професор О.О. Бондаренко розкрила тему «Синдром надлишкового бактеріального росту в умовах панкреатичної недостатності». Первинна екзокринна панкреатична недостатність (ЕПН) розвивається при гострому/хронічному панкреатиті (ХП), муковісцидозі, раку підшлункової залози (ПЗ), цукровому діабеті, панкреатектомії / резекції ПЗ; вторинний прояв ЕПН – при гастроектомії, целиакії, запальних захворюваннях кишечника, зрідка – при синдромі Золлінгера-Еллісона, СНБР, цукровому діабеті. У нормі при надходженні жирів у дванадцятипалу кишку (ДПК) вони розщеплюються панкреатичною ліпазою. Продукти розпаду жирів повністю всмоктуються в тонкій кишці. В умовах панкреатичної недостатності частка жирів не розщеплюється й у незмінному вигляді проходить у товсту кишку, що спричиняє надлишковий бактеріальний ріст, тобто при порушенні травлення жирів і білків у тонкій кишці вони потрапляють у товсту, розмножується умовно-патогенна й патогенна флора, що зумовлює неспроможність ілеоцекального клапана, закид у тонку кишку товстокишкової мікрофлори, розмноження котрої в тонкій кишці й називають СНБР. Клінічно проявляється метеоризмом, нестійкими випорожненнями зі схильністю до діареї, ліентореєю, стеатореєю, болями в животі, а також загальними симптомами: ознаки дефіциту жиророзчинних вітамінів, ціанкобаламіну, фолієвої кислоти, заліза, також можуть бути присутні невротичні розлади (слабкість, тривожність, запаморочення). Абдомінальні симптоми СНБР дуже схожі на такі при ХП. Постає запитання: що ж є першопричиною ЕПН? Патологічне хибне коло СНБР полягає в тому, що дефіцит панкреатичних ферментів спричиняє СНБР, унаслідок чого відбувається інактивація ліпази. Основні терапевтичні підходи: антибактеріальна терапія (рифаксимін), адекватна ферментна терапія (панкреатин), усунення дуоденальної гіпертензії (мебеверину гідрохлорид).

Ще одна доповідь, з якою виступив **професор С.М. Ткач**, стосувалася сучасних підходів до ведення хворих на диспепсію в Україні. Диспепсію слід трактувати і як синдром (вторинна диспепсія), і як самостійну нозологічну одиницю (функціональна диспепсія). Як попередній діагноз у необстеженого первинного пацієнта варто використовувати термін «необстежена диспепсія», а після дообстеження встановлюється вторинна диспепсія (30-40%) або функціональна (60-70%). Вторинна диспепсія діагностується в пацієнтів з органічними, системними чи метаболічними порушеннями, що можуть бути ідентифіковані при проведенні езофагогастродуоденоскопії (ЕФГДС) та ультразвуковому дослідженні органів черевної порожнини, а також шляхом лабораторної діагностики. *Helicobacter pylori*-асоційована диспепсія, згідно з Кіотським глобальним консенсусом, розглядається як підгрупа вторинної диспепсії, симптоми котрої протягом 6-12 міс зникають або значно поліпшуються після ерадикаційної терапії. Функціональна диспепсія, що є самостійною нозологічною формою, діагностується в пацієнтів із наявністю одного чи більше симптомів, як-от відчуття переповнення шлунка після прийому їжі, швидка насичуваність, епігастральний біль або печіння, котрі неможливо пояснити стандартними клінічними обстеженнями. У хворих на диспепсію віком понад 50 років або за наявності тривожних симптомів (т. зв. червоних прапорців) для виключення неоплазії верхніх відділів ШКТ та іншої органічної патології рекомендоване проведення ЕФГДС (умовна рекомендація, докази помірної якості). У хворих на диспепсію віком до 50 років і відсутності симптомів тривоги рекомендується проведення неінвазивного тесту на *Helicobacter pylori* (¹³C-сечовий дихальний тест або визначення фекального антигена *Helicobacter pylori*) й ерадикаційної терапії в разі позитивних результатів (сильна рекомендація, докази високої якості). *Helicobacter pylori*-негативним хворим на диспепсію віком до 50 років за відсутності симптомів тривоги рекомендується емпірична терапія ІПП або призначення комбінації ІПП і прокінетика (сильна рекомендація, докази високої якості).



Доктор медичних наук, професор Володимир Микитович Клименко (м. Запоріжжя) виступив із доповіддю «Хронічний панкреатит: збалансованість етапного терапевтичного та хірургічного лікування на основі нової клінічної класифікації». Сучасне визначення ХП: доброякісне запальне захворювання ПЗ, прогресивні фіброзно-дегенеративні

зміни в ПЗ незворотного характеру, тяжкі порушення екзо-й ендокринної функції ПЗ, виражені клініко-анатомічні зміни ПЗ. Серед оперованих 153 хворих (82,4% – чоловіки) переважає алкогольний ХП (77,1%), біліарний генез (7,2%). У патогенезі алкогольного та біліарного ХП провідну роль відіграє панкреатична протокова гіпертензія з розширенням вірсунгової протоки. Своєчасне усунення панкреатичної протокової гіпертензії вирішує основні проблеми ХП. У лікуванні ХП важливо враховувати функціональну складову ПЗ при плануванні консервативного та хірургічного лікування. Лікар має створити умови для збереження власної продуктивної секреції ПЗ та розуміти небезпеку появи панкреатичної протокової гіпертензії задля уникнення розвитку ускладнень перебігу ХП і декомпенсованого стану хворого (тяжкий больовий синдром, екзокринна недостатність, панкреатогенний діабет). Найчастіше саме таких хворих скеровують на хірургічне лікування. У всіх пацієнтів, які потребують хірургічного лікування, відзначається тяжкий ступінь панкреатичної протокової гіпертензії. Об'єктивно спостерігаються розширення вірсунгової протоки в 3-5 разів (до 10-15 мм), стенози, стриктури, конкременти вірсунгової протоки – кальциноз паренхіми ПЗ, утворення ретенціальних і псевдокіст, «псевдопупок» головки ПЗ. Фактори, що зумовлюють таку клінічну картину: тяжкий больовий синдром (нерідко вкрай тяжкий), обструктивний стеноз ДПК, механічна жовтяниця, портальна гіпертензія, панкреатичні свищі (внутрішні, зовнішні), екзокринна недостатність тяжкого ступеня (80-100%), панкреатогенний діабет (40-50%). Саме тому варто вчасно помічати початкові прояви ускладненого перебігу ХП, коли хірургічне лікування буде найефективнішим. Доповідач запропонував схему паренхімозберігальної операції у хворих на ХП: повздовжня тотальна панкреатівірсунгодуоденопаїлотомія з ізольованим панкреатикоєюнодуоденоанастомозом. У всіх оперованих із субкомпенсованим типом ХП спостерігався хороший результат: якість життя відповідала якості життя здорових людей. Представлена органозберігальна операція залишає незмінним функціональний резерв ПЗ, створює умови для фізіологічного направлення соку ПЗ і жовчі в ДПК, сприяє нормалізації травлення та має домінувати у хворих на ХП із панкреатичною протоковою гіпертензією.

Гастроентеролог Дорота Васильо-Чопник (м. Вроцлав, Польща) розповіла про використання прокінетиків при функціональних розладах ШКТ. Для початку розглянемо таку патологію, як гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ). Етіологічні фактори: порушений кліренс стравоходу (розлади моторики стравоходу, порушення моторики тіла шлунка), слабка нейтралізаційна здатність слини (низька концентрація бікарбонатів, знижена секреція залоз стравоходу), ураження слизової стравоходу, порушення роботи кардіального відділу шлунка (зниження тону нижнього сфінктера стравоходу, порушення його релаксації, зниження тиску однієї з ніжок діафрагми, грижа стравохідного отвору діафрагми). Також із боку шлунка розвиток ГЕРХ можуть спричиняти такі фактори, як надмірна секреція, інфікування *Helicobacter pylori*, наявність пепсину, порушення випорожнення шлунка, дуоденогастральний рефлюкс. Якщо проаналізувати всі етіологічні чинники, можна побачити, що домінують функціональні розлади стравоходу, шлунка та ДПК, меншою мірою – надмірна секреція шлункового соку. Функціональна складова розвитку є спільною для ГЕРХ, СПК і функціональної диспепсії. Ідеальна схема лікування – покращення моторики стравоходу, шлунка, ДПК (прокінетики), зменшення виділення кислоти (ІПП, H₂-блокатори), захисна дія (для стравоходу – гіалуринова кислота з хондротинсульфатом; альгірати, алкіни). Прокінетики відомі вже давно, але часто мають побічні дії. Домперидон не зареєстрований у Польщі, оскільки має аритмогенну дію. Метоклопрамід у різних вікових групах може провокувати неврологічні розлади та гормональні

порушення, тому потрібно бути обережним із його застосуванням (тільки за нудоти та блювання тривалістю до 5 днів). Цизаприд також має аритмогенну дію, тому застосовується лише після повного обстеження в кардіолога. Натомість ліки нового покоління стають надією на майбутнє лікування ГЕРХ. Наразі таким препаратом є ітоприд, який має подвійний механізм дії: блокує вивільнення дофаміну, інгібує секрецію холінестерази, завдяки чому сприяє підтриманню оптимального рівня ацетилхоліну та функціонуванню непосмугованих м'язів ШКТ. Для досягнення терапевтичного ефекту при ГЕРХ застосовують ІПП у комплексі з прокінетиками.



Доктор медичних наук, професор Володимир Володимирович Чернявський (кафедра внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця) розкрив тему «Тривала терапія ІПП чи фундоплікація: що обрати при ГЕРХ?». Це питання залишається відкритим, адже після 4-12 тиж медика-

ментозного лікування ГЕРХ симптоми часто рецидивують одразу після закінчення курсу, при цьому майже у 80% пацієнтів через 6-12 міс виявляється езофагіт. Підтримувальне протирецидивне лікування необхідне завжди при ерозивній ГЕРХ і в більшості випадків – при неерозивній. При неерозивній формі ГЕРХ можливе використання препаратів на вимогу, що не дуже обтяжує пацієнта. При ерозивному рефлюкс-езофагіті в рекомендаціях із 2003 по 2017 рік зазначається, що потрібне постійне тривале застосування ІПП з титруванням дози до найменшої, котра забезпечує контроль симптомів. З огляду на те що антирефлюксна операція й терапія ІПП мають приблизно однакову ефективність у пацієнтів з езофагеальним синдромом ГЕРХ, терапія ІПП рекомендується як початкове лікування через більшу безпеку (рівень доказовості А). Коли пацієнт з езофагеальним синдромом ГЕРХ відповідає на кислотознижувальне лікування, але не переносить його, антирефлюксну операцію варто рекомендувати як альтернативне лікування. Отже, хірургічне лікування не буде ефективним, якщо не допомагають ІПП при рефрактерній ГЕРХ. Якщо ефективність майже однакова, то потрібна визначеність, кому з пацієнтів рекомендувати терапію, а кому – хірургію. Аналізуючи кожен випадок, ми думаємо над тими мішенями, на які можна вплинути. Терапевтичні мішені – функціональні порушення: секреція соляної кислоти шлунком, тону нижнього стравохідного сфінктера, уповільнена евакуація зі шлунка. Хірургічні мішені – анатомічні порушення: кила стравохідного отвору діафрагми, вкорочений стравохід. Відносними показаннями до хірургічного лікування є побічні ефекти медикаментозної терапії, труднощі дотримання режиму прийому препаратів, незацікавленість пацієнта в консервативному лікуванні, бажання припинити постійний прийом ліків. Абсолютними показаннями до оперативного втручання є симптоматика, асоційована з великою діафрагмальною килою, регургітація, ларингофарингеальний рефлюкс, патологічний кислий рефлюкс на максимальній дозі ІПП, кореляція симптомів із некіслотним рефлюксом на максимальній дозі ІПП. Операція є доволі складною й залежить від досвіду хірурга, адже шлунково-стравохідне з'єднання – комплексне та динамічне утворення; важливо врахувати всі його особливості. Отже, рішення щодо виду лікування приймається індивідуально. Хірургію завжди слід розглядати як альтернативу позитивному прийому ІПП, у разі анатомічних аномалій хірургічне втручання є етіотропним при ГЕРХ. Ключ до припинення прийому ІПП полягає в модифікації способу життя та харчування.

На завершення Олександра Валерійовича Зеленька нагородили за найкращу доповідь на постерній сесії на тему «Діагностика та хірургічна корекція позапечінкового холестазу при холелітіазі». Друге й третє місця присуджені лікарю Василю Івановичу Гризі з міста Ужгород і співробітниці Інституту гастроентерології Ларисі Вікторівні Демешкіній. Інститут гастроентерології запрошує 26-27 листопада 2020 року на науково-практичну конференцію «VIII наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній і клінічній гастроентерології».

Підготувала **Тетяна Олійник**



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®

Реєстраційні 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-бутандисульфону, 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 гіперамонемії, 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 ділі розвести у 250 мл фізіологічного розчину або 5 % розчину декстрози (глюкози) та проводити інфузію повільно упродовж 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.

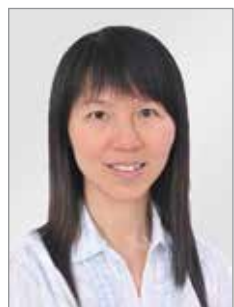
* у пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки з ВПХ;
† ВПХ – внутрішньопечінковий холестаз.

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-adenosylmethionine 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: сучасні можливості медикаментозної корекції симптомів

24-25 вересня у форматі онлайн відбувся XII Український гастроентерологічний тиждень, у рамках якого значна увага традиційно була приділена актуальним клінічним проблемам сучасної гепатології. У численних виступах зарубіжні та вітчизняні вчені розглянули практичні аспекти лікування пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки (ХЗП) з акцентом на покращення якості життя, котра (як добре відомо) значно залежить від можливості зменшити вираженість їхніх клінічних проявів.



Директор Інституту захворювань травної системи, керівник Центру аналітики медичних даних Китайського університету Гонконга, доктор медицини, професор **Грейс Лай-Хунг Вонг (Grace Lai-Hung Wong)** присвятила свій виступ такій надзвичайно поширеній у популяції патології печінки, як неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), та її тісному зв'язку з підвищенням

ризиків серцево-судинних захворювань (ССЗ):

– За даними останніх обстежень населення методом ультразвукографії, поширеність НАЖХП у популяції вже сягає приблизно 30% (Li et al., 2019). Природний перебіг НАЖХП, як відомо, характеризується розвитком із часом прогресивного фіброзу та цирозу печінки (ЦП), а в низці випадків – і гепатоцелюлярної карциноми. Крім цього, НАЖХП пов'язана з наявністю великої кількості метаболічних факторів ризику (дисліпідемія, гіперінсулінемія, інсулінорезистентність, оксидативний стрес тощо), що зумовлюють розвиток у цих пацієнтів ССЗ. Установлено, що пацієнти з НАЖХП мають достовірно вищий 10-річний ризик розвитку серцево-судинних подій і значущу ендотеліальну дисфункцію (Villanova et al., 2005), а також вираженіший кальциноз коронарних артерій порівняно з особами без цієї патології (Kim et al., 2012). Згідно з даними огляду низки ультразвукографічних досліджень, у хворих із НАЖХП виявляють більшу товщину комплексу інтима-медіа сонних артерій (Sookian et al., 2008), яка є установленим маркером серцево-судинного ризику. Отже, узагальнений аналіз наявних на сьогодні даних переконливо свідчить про те, що НАЖХП є надзвичайно важливим предиктором розвитку ССЗ, негативний прогностичний вплив якого є навіть більшим, аніж у таких факторів, як похилий вік, рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності та куріння (Nagamouchi et al., 2007). Також НАЖХП дуже тісно патогенетично пов'язана з інсулінорезистентністю. За даними наших досліджень, для пацієнтів із НАЖХП характерні вищі рівні постпрандіальної глікемії, а також інсуліну в крові порівняно з особами без цієї патології.

Під час ведення пацієнта з НАЖХП і стабільним ССЗ насамперед слід сконцентруватися на управлінні факторами ризику на тлі прийому статинів та антитромбоцитарної терапії, що наразі є наріжним каменем лікування кардіологічних хворих. За показаннями проводиться планова реваскуляризація міокарда. Лікування самої НАЖХП є комплексним, але на кожній стадії її перебігу потрібна поведінкова терапія, спрямована на зміну стилю життя та харчування, насамперед на зниження маси тіла пацієнта (при морбідному ожирінні користуються методиками бариатричної хірургії). Медикаментозне лікування показане хворим із неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ) і пов'язаним із ним ЦП. На цьому етапі активно вивчаються можливості застосування у фармакотерапії НАСГ багатьох (як уже відомих, так і новітніх) лікарських засобів із різними механізмами дії (вітамін Е, піоглітазон, ліраглутид, обетихолева кислота, елафібранор, ценікривірок, селонсертиніб). Окрім того, останніми роками у світлі концепції про вісь взаємодії між печінкою та головним мозком, яка пояснює зміни нейронної активності потужною продукцією в печінці та вивільненням у кровоток низки прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α тощо), дедалі більше значення має корекція центральних клінічних проявів НАЖХП і НАСГ – порушень настрою та патологічної втоми. Це цілком обґрунтовано з клінічного погляду, адже при обстеженнях за Шкалою оцінки впливу втоми пацієнти з НАЖХП демонструють результати, аналогічні таким у хворих із такою тяжкою патологією печінки, як первинний біліарний цироз (ПБЦ). Гепатогенна втома негативно впливає на якість життя пацієнтів і знижує їх повсякденну активність. Наразі в розпорядженні гепатологів є гепатопротектор на основі S-аденозилметіоніну (SAM) – ендогенного метаболічно активного метаболіту метіоніну, що синтезується в організмі людини

та є попередником у синтезі потужного антиоксиданту глутатіону, а також у синтезі цистеїну, глутатіону, таурину, сульфатів, коензиму А. Завдяки цьому SAM відіграє важливу роль у процесах антиоксидантного захисту та детоксикації, збільшенні розчинності жовчних кислот, синтезі стероїдів, мукополісахаридів, ацетилхоліну та жовчних кислот.

Згідно з даними наукових досліджень, до можливих механізмів дії SAM при НАЖХП належать:

- підвищення рівня глутатіону;
- участь у біохімічних реакціях, які спричиняють елімінацію тригліцеридів;
- індукція синтезу ІЛ-10 і супресія ФНП- α ;
- інгібування апоптозу;
- підвищена експресія фарнезоїдних Х-рецепторів.

В експериментальних дослідженнях була переконливо продемонстрована регресія НАСГ на тлі застосування SAM у лабораторних тварин із заблокованим геном метіонінаденозилтрансферази. Позитивний вплив на перебіг НАЖХП був продемонстрований і в клінічних дослідженнях за участю хворих із цією патологією. Зокрема, під час подвійного сліпого плацебо-контрольованого клінічного дослідження за участю 84 пацієнтів з НАЖХП (Baranovskiy A. et al., 2010) було встановлено, що в разі прийому препарату адеметіоніну дозою 800 та 1200 мг/добу спостерігається швидка (вже через 10 днів) нормалізація рівнів АЛТ у більшості хворих. Під час іншого багатоцентрового обсерваційного випробування (Virukalpattigopalratnam M.P. et al., 2013) також було підтверджено, що у хворих із внутрішньопечінковим холестазом (ВПХ) на тлі НАЖХП терапія SAM значно зменшує вираженість втоми й таких симптомів, як шкірний свербіж і жовтуха. Здатність SAM значно й досить швидко зменшувати вираженість гепатогенної втоми в пацієнтів із різними ХЗП наразі продемонстрована в декількох клінічних дослідженнях, виконаних гепатологами з різних країн. Наш власний клінічний досвід також свідчить про сприятливі результати застосування адеметіоніну у хворих із такою патологією печінки, як НАЖХП, медикаментозний та ідіопатичний ВПХ, гострий і хронічний гепатит (у т. ч. алкогольний), ЦП.



Керівник відділу вивчення захворювань органів травлення та їх коморбідності з неінфекційними захворюваннями, директор ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» (м. Харків), доктор медичних наук, професор **Галина Дмитрівна Фадеєнко** докладно розглянула клінічну проблематику втоми як неспецифічного симптому захворювань печінки:

– Під утомою розуміють відчуття утруднення при виконанні фізичної та/або розумової роботи. Більшість захворювань внутрішніх органів супроводжується т. зв. патологічною втомою. На відміну від побутової втоми, що пов'язана з фізичним навантаженням і минає після відпочинку, патологічна втома на тлі хронічної соматичної патології означає неспроможність виконувати рутинну роботу протягом ≥ 6 міс; при цьому вона не залежить від фізичного навантаження та прогресує з часом.

ХЗП супроводжуються емоційними порушеннями різного ступеня вираженості в 60-85% випадків. При цьому саме патологічна втома є найпоширенішим неспецифічним симптомом ХЗП; вона є дуже частим «супутником» НАЖХП, алкогольної хвороби печінки, вірусного гепатиту С, первинного склерозувального холангіту та ПБЦ. Гепатогенна втома істотно погіршує якість життя та повсякденну активність хворих на ХЗП через зменшення фізичної активності, погіршення сімейних відносин і зниження працездатності. Характерно, що вираженість гепатогенної втоми далеко не завжди корелює зі ступенем тяжкості основної патології та ступенем ураження печінки.

Патофізіологічні ланки появи гепатогенної втоми включають як центральний (змінена нейротрансмісія),

так і периферичний компонент (накопичення лактату та гіперамоніємія). З огляду на останні наукові дані при захворюваннях печінки посилюється продукція запальних цитокінів (ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6), які можуть активувати аферентні нервові закінчення блукального нерва та формувати нейронні сигнали, що передаються через спинний мозок у головний і можуть змінювати нейротрансмісію. Крім того, вироблені в печінці запальні цитокіни можуть потрапляти до головного мозку через певні ділянки гематоенцефалічного бар'єра та сприяти продукції вторинних сигнальних месенджерів й активації мікроглії. Зміни нейротрансмісії (особливо на рівні базальних гангліїв) впливають на нейронні шляхи, що мають вирішальне значення для регуляції мотиваційної поведінки, тобто порушення передачі сигналів нейронними шляхами прямо пов'язано з розвитком центральної гепатогенної втоми.

Поведінкові та нейропсихічні розлади при захворюваннях печінки можуть бути зумовлені порушенням процесів дезамінування – зниженням синтезу сечовини та глутаміну в печінці, що спричиняє підвищення концентрації аміаку в крові (Hassinger D. et al., 1990; Kaiser S. et al., 1988) при стеатозі та ЦП будь-якої етіології. Саме порушення процесів дезамінування та гіперамоніємія є причинами розвитку печінкової енцефалопатії (ПЕП), у т. ч. мінімальної (Elwir S., Rahimi R., 2017), під якою (відповідно до клінічних критеріїв West Heaven) розуміють психометричні й нейропсихологічні зміни, що виявлені при тестуванні швидкості психомоторної реакції / виконавчих функцій, або нейрофізіологічні зміни без клінічних ознак змін психіки. Виявлення нейропсихіатричних розладів і ПЕП проводиться за допомогою низки стандартних шкал та опитувальників. Зокрема, оцінка втоми при ХЗП проводиться за допомогою Шкали оцінки втоми (Fatigue Assessment Scale), опитувальника оцінки щоденної активності PMOMIS-NAQ (Patient Reported Outcome Measures Health Assessment Questionnaire) тощо.

Що стосується лікування гепатогенної втоми, то воно залишається дискусійним питанням. З одного боку, втома як неспецифічний симптом на практиці в більшості випадків не підлягає цілеспрямованій діагностиці та не є причиною госпіталізації чи втрати працездатності. Лікарі сподіваються на усунення симптому при стандартному лікуванні основного захворювання. З іншого боку, висока поширеність гепатогенної втоми, її негативний вплив на якість життя пацієнтів із ХЗП, відсутність впливу на неї базисного лікування ПЕП зумовлюють те, що вона лише посилюється. Проведені протягом попередніх років дослідження довели, що антидепресанти, антиоксиданти й урсодезоксихолева кислота, на жаль, не чинять істотного впливу на вираженість гепатогенної втоми.

Водночас відомо, що більшість ХЗП супроводжується дефіцитом ендогенного адеметіоніну, котрий може спричиняти розвиток і посилення втоми за рахунок порушення синтезу нейромедіаторів, зумовленого зниженням активності реакцій трансметилування. Саме тому на сьогодні як один із найперспективніших препаратів у лікуванні та профілактиці гепатогенної втоми й астенії розглядається адеметіонін (Гептрал®). Як відомо, адеметіонін являє собою плейотропну молекулу, гепатоцелюлярна концентрація котрої впливає на різні патофізіологічні процеси, в т. ч. на окислювальний стрес, мітохондріальну дисфункцію, гепатоцелюлярний апоптоз і навіть злоякісну трансформацію. Екзогенний адеметіонін (Гептрал®) пригнічує продукцію ФНП- α , підвищує рівні протизапального ІЛ-10 у макрофагах, модулює експресію генів, які кодують утворення медіаторів запалення. Характеристики адеметіоніну (Гептрал®) зумовлюють його ефективність у лікуванні гепатогенної втоми, а його додаткові нейропротективні ефекти забезпечують переваги порівняно з іншими гепатопротекторами. Нещодавно опублікований огляд 16 робіт з оцінки впливу адеметіоніну (Гептрал®) у пацієнтів із різними ХЗП (за участю понад 3230 хворих) засвідчив, що на тлі його застосування відзначалося поліпшення когнітивної функції, зменшення чи взагалі усунення втоми, а також нормалізація сну. У реальній клінічній практиці адеметіонін може застосовуватися досить тривало, адже він характеризується високим профілем безпеки.

Отже, незалежно від шляху введення адеметіоніну (Гептрал®) є ефективним у лікуванні гепатогенної втоми (астенії) як при короткотривалому, так і довготривалому застосуванні в складі комплексної терапії різних захворювань печінки, в т. ч. ВПХ.

Підготувала **Інга Боброва**



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

Виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки: аспекти діагностики

Виразкова хвороба (ВХ) – хронічне рецидивне захворювання, що протікає з чергуванням періодів загострення та ремісії, основною морфологічною ознакою котрого є утворення дефекту (виразки) в стінці шлунка та/або дванадцятипалої кишки (ДПК).

Епідеміологія

ВХ є однією з найчастіших патологій гастродуоденальної зони. У США щорічно виразки виявляють приблизно в 4,5 млн осіб, а витрати на лікування таких пацієнтів дорівнюють 3,3 млрд доларів на рік. У середньому в західних країнах поширеність цієї патології становить від 6 до 15%. В Україні частка ВХ шлунка та ДПК сягає 13,3% випадків захворювань шлунково-кишкового тракту. ВХ із локалізацією в ДПК трапляється в 4 рази частіше, ніж у шлунку. Серед пацієнтів із дуоденальними виразками більше чоловіків, тоді як серед пацієнтів із виразками шлунка співвідношення чоловіків і жінок є приблизно однаковим. ВХ шлунка зазвичай виникає в старшому віці, ніж виразка ДПК, причому пік захворюваності припадає на шосте десятиліття.

Безумовний внесок у захворюваність вносить розповсюдженість інфекції *Helicobacter pylori*. У США її поширеність залежить від віку: від 16,7% у групі молодих людей (20-29 років) до 56,9% у старших вікових групах (>70 років). У країнах, які розвиваються, поширеність інфекції *H. pylori* досягає >90%. Широке застосування в клінічній практиці антисекреторних препаратів і антибактеріальної терапії інфекції *H. pylori* супроводжується зниженням захворюваності й поширеності неускладнених форм ВХ. До відкриття *H. pylori* природний плин ВХ характеризувався частими рецидивами після ініціації терапії. Ерадикація *H. pylori* дає змогу зменшити частоту рецидивів більш ніж на 80%. Разом із тим серйозною проблемою залишається відсутність зниження частоти ускладнень ВХ (кровотеч, перфорації), а також рецидивів після консервативного й оперативного лікування, в тому числі ерадикаційної терапії.

Факторами ризику ВХ є: наявність інфекції *H. pylori*; порушення режиму та характеру харчування (тривале вживання грубої їжі, тривалі перерви між прийомами їжі); шкідливі звички (куріння, зловживання алкоголем); нервово-психічний (стресовий) чинник; підвищення секреції шлункового соку та зниження активності захисних факторів слизової оболонки (мукопротеїнів, бікарбонатів); обтяжена спадковість; прийом ульцерогенних препаратів (нестероїдних протизапальних препаратів – НПЗП, кортикостероїдів тощо).

Патогенез

Відповідно до сучасних уявлень, патогенез ВХ у загальному вигляді зводиться до порушення рівноваги між факторами кислотно-пептичної агресії шлункового вмісту й елементами захисту слизової оболонки шлунка та ДПК. До факторів агресії належать збільшення маси парієтальних клітин (часто спадково зумовлене), гіперпродукція гастрину, порушення нервової та гуморальної регуляції вироблення шлункової кислоти, підвищення вироблення пепсиногену та пепсину, порушення гастродуоденальної моторики, наявність у слизовій оболонці шлунка мікроорганізмів *H. pylori*. Важливе значення в ульцерогенезі має ослаблення факторів захисту: зниження вироблення та порушення якісного складу шлункового слизу, зменшення секреції бікарбонатів, уповільнення процесів фізіологічної регенерації поверхневого епітелію, погіршення кровопостачання слизової оболонки шлунка, зниження вмісту простагландинів у стінці шлунка (наприклад, у разі прийому НПЗП).

Вирішальна роль у розвитку ВХ відводиться *H. pylori*. Це невеликий неспорутовувальний грамнегативний мікроаерофіл спіралеподібної форми, що має 4-5 уніполярно розташованих джгутиків, які дають змогу *H. pylori* переміщатися в надепітеліальний шар

шлункового слизу в пошуках оптимальних умов для життєдіяльності (рН, осмолярність та ін.). У несприятливих умовах для існування *H. pylori* трансформується зі спіралеподібної в кокоподібну: різко знижується обмін речовин і втрачається репродуктивна здатність, але підвищується стійкість до несприятливих факторів навколишнього середовища. Потрапивши в сприятливі умови, бактерія знову перетворюється на спіралеподібну, піддаючись реверсії.

H. pylori завдяки ферментам адаптації (уреаза, каталаза, супероксиддисмутаза) зуміла адаптуватися в різко кислому середовищі шлунка. Під впливом уреаз *H. pylori* відбувається гідроліз сечовини до аміаку й вуглекислого газу, внаслідок чого лужне середовище локально нейтралізує кислоту. При цьому утворюється аміак, який ушкоджує епітеліоцити шлунка. Виділення каталази та супероксиддисмутази дає *H. pylori* змогу пригнічувати імунну відповідь і захищатися від лейкоцитів.

Спектр несприятливого впливу *H. pylori* на слизову оболонку шлунка та ДПК досить різноманітний і включає: порушення захисного механізму слизової оболонки; збільшення секреції соляної кислоти парієтальними клітинами, до чого призводить основна локалізація *H. pylori* в антральному відділі шлунка. Встановлено «гени цитотоксичності» *H. pylori*: CagA (cytotoxin-associated gene A), VacA (vacuolating-associated cytotoxin A), IceA (induced by contact with epithelium) і BabA (blood-group associated adhesion). Найбільш патогенними є VacA-штам (продукує цитотоксин, який вакуолізується, що призводить до утворення цитоплазматичних вакуолей і загибелі епітеліальних клітин) і CagA-штам (експресувальний ген, асоційований із цитотоксином).

Поширеність інфекції *H. pylori* в пацієнтів із виразкою ДПК становить 70-95%. Пацієнти, котрі страждають на ВХ шлунка, в 60% випадків інфіковані *H. pylori*. Виявлення CagA-штаму асоціюється з підвищенням у 18 і 2,9 рази ризику розвитку виразки ДПК і шлунка відповідно.

H. pylori спричиняє вивільнення в слизовій оболонці шлунка інтерлейкінів, лізосомальних ензимів, фактора некрозу пухлини, що призводить до розвитку запальних процесів у слизовій оболонці шлунка. Хронічне запалення антрального відділу зумовлює порушення секреції шлунка, підвищення секреції гастрину та хлоридів. Надмірна кількість соляної кислоти, потрапляючи в просвіт ДПК, в умовах відносного дефіциту панкреатичних бікарбонатів спричиняє прогресування дуоденіту та появу в ДПК ділянок шлункової метаплазії, що швидко заселяються *H. pylori*. Надалі за несприятливого перебігу, особливо в разі приєднання додаткових етіологічних факторів (спадкова схильність тощо), в ділянках метаплазованої слизової оболонки формується виразковий дефект.

У пацієнтів, які тривалий час приймають НПЗП, поширеність виразок шлунка та ДПК становить 10-20 і 2-5% відповідно. Прийом ацетилсаліцилової кислоти (АСК) у низьких дозах у 2 рази збільшує ризик виникнення шлунково-кишкових кровотеч. За даними популяційних досліджень, шлунково-кишкові кровотечі щорічно реєструють у 1,2% хворих. У пацієнтів із ВХ або шлунково-кишковими кровотечами в анамнезі значно зростає ризик ускладнень на тлі прийому низьких доз АСК. Визначено, що низькі дози АСК у поєднанні з НПЗП або коксибами в 10 разів збільшують ризик розвитку виразкових ускладнень порівняно з прийомом тільки НПЗП або низьких доз АСК. Подвійна антитромбоцитарна терапія (АСК і клопидогрель) у 2-3 рази збільшує ризик виникнення кровотечі порівняно з прийомом лише АСК.



І.І. Князькова

Ризик ускладнень, пов'язаних із прийомом НПЗП, є вищим протягом перших 3 міс терапії та в пацієнтів віком понад 60 років; в осіб, які мають в анамнезі вказівки на наявність ВХ або приймають НПЗП у поєднанні з АСК, кортикостероїдами чи антикоагулянтами.

НПЗП й АСК інгібують циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1) і знижують системну продукцію простагландинів. Окрім синтезу простагландинів, ЦОГ-1 забезпечує кровопостачання слизової оболонки шлунка та ДПК, стимулює утворення бікарбонатів, які виконують гастропротекторну та трофічну функції. За прийому НПЗП і блокади ЦОГ-1 ці функції порушуються, а синтез простагландинів пригнічується через зниження активності простагландинсинтетази, виснаження їх запасів у тканинах, унаслідок чого розвивається ятрогенна простагландинова недостатність. Пригнічення функції простагландинів призводить до гіперсекреції та підвищення ацидопептичної активності шлункового соку, наростання його агресивних властивостей, ослаблення захисних властивостей і пошкодження слизової оболонки шлунка та ДПК. При цьому знижуються всі три рівні захисту слизової оболонки шлунка (передепітеліальний, епітеліальний і постепітеліальний, представлений регіонарним кровопостачанням і мікроциркуляторним руслом), створюються умови для ерозивно-виразкового пошкодження слизової оболонки шлунка та ДПК. Деякі НПЗП мають здатність пригнічувати синтез оксиду азоту (NO), знижуючи активність ферменту NO-синтетази, що призводить до порушення мікроциркуляції; це, своєю чергою, спричиняє пошкодження слизової оболонки шлунка та ДПК. Одночасно в разі прийому НПЗП знижується синтез ліпоксину, котрий чинить гастропротекторну дію, що також зумовлює пошкодження слизової оболонки шлунка та ДПК.

Усі НПЗП можуть спричиняти ушкодження шлунково-кишкового тракту, включаючи запалення, ерозії, виразки та кровотечі. У пацієнтів, які приймають НПЗП або низькі дози АСК, інфекція *H. pylori* збільшує ризик розвитку ВХ та її ускладнень більш ніж у 3 рази. Крім НПЗП і АСК у низьких дозах, низка інших лікарських засобів значно збільшують ризик виникнення ВХ. До них належать кортикостероїди, бісфосфонати, хлорид калію, спіронолактон, сиролімум, мофетилу мікофенолат, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та ін.

У розвитку ВХ, окрім *H. pylori*, відіграють роль *Helicobacter heilmannii* та віруси (цитомегаловірус, вірус простого герпесу – *herpes simplex virus*).

До інших причин, які спричиняють ВХ, належать:

- синдром Золлінгера – Еллісона: гастриносекретувальна пухлина призводить до збільшення секреції соляної кислоти, трапляються множинні виразки шлунка та ДПК;
- гіперпаратиреоз: окрім тяжкого перебігу з частими рецидивами, схильністю до кровотеч і перфорації, наявні ознаки підвищеної функції паращитоподібних залоз – м'язова слабкість, біль у кістках, спрага, поліурія;
- системний мастоцитоз, істинна поліцитемія, мієлопроліферативні захворювання, що протікають із базофілією (хронічний мієлолейкоз): супроводжуються симптоматичними гастродуоденальними виразками;
- хвороба Крона, целиакія, лімфома чи саркоїдоз, ВІЛ;
- хронічні захворювання внутрішніх органів: симптоматичні виразки спостерігають у хворих на серцеву недостатність, цироз печінки (гепатогенні виразки), хронічний панкреатит (панкреатогенні), хронічне обструктивне захворювання легень, цукровий діабет;

- карциноїдний синдром;
- імуносупресивна терапія та хіміотерапія;
- фізіологічний стрес унаслідок великих опіків або черепно-мозкової травми: призводить до ульцерогенної комбінації ішемії та підвищення секреції соляної кислоти, часто протікає малосимптомно, характеризується схильністю до шлунково-кишкових кровотеч і високою летальністю.

Класифікація

На сьогодні в Україні не узгоджена єдина класифікація, проте для практичної роботи використовується тимчасова, максимально адаптована до Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду.

За нозологічною самостійністю:

- ВХ;
- симптоматичні виразки шлунка та ДПК (лікарські, стресові, при ендокринній патології, інших хронічних захворюваннях внутрішніх органів), які виникають на тлі інших захворювань і за механізмами свого розвитку пов'язані з особливими етіологічними й патогенетичними чинниками.

За локалізацією:

- виразка шлунка (кардіального та субкардіального відділів, тіла шлунка, антрального відділу, пілоричного каналу) – шифр K25;
- виразка ДПК (цибулини, постбульбарного відділу) – шифр K26;
- поєднані виразки шлунка та ДПК.

За проєкцією ураження шлунка та ДПК виразки можуть розташовуватися на малій або великій кривизні, передній і задній стінках.

Залежно від наявності чи відсутності інфекції H. pylori виділяють ВХ, асоційовану та не асоційовану з цією інфекцією:

- Нр-позитивна виразка;
- Нр-негативна виразка.

За кількістю виразок:

- поодинокі;
- множинні.

За розмірами виразкового дефекту:

- мала виразка (до 0,5 см);
- середніх розмірів (0,6-1,9 см);
- велика (понад 2,0-3,0 см);
- гігантська (понад 3,0 см).

За стадією процесу:

- активна (гостра, свіжа);
- така, що рубцюється;
- рубець (ендоскопічно підтверджений «червоний» або «білий»);
- така, що тривало не рубцюється;
- неактивна (фаза повної клініко-анатомічної ремісії);
- рубцево-виразкова деформація шлунка та ДПК.

За тяжкістю перебігу: легка, середньої тяжкості, тяжка.

За супутніми морфофункціональними змінами: локалізація й активність гастриту та дуоденіту; наявність і ступінь вираженості атрофії слизової оболонки; наявність і ступінь кишкової метаплазії; наявність ерозій і поліпів; гастроезофагеальний або дуоденогастральний рефлюкси; характеристика секреторної та моторної функції.

Залежно від ускладнень: кровотеча (дата); стеноз вихідного відділу шлунка (ступінь); пенетрація; перфорація; малігнізація; перигастрит; перидуоденіт.

Симптоматичні виразки – неоднорідна за патогенезом група, об'єднана однією ознакою: утворенням дефекту слизової оболонки шлунка та/або ДПК у відповідь на дію різноманітних ульцерогенних факторів. До симптоматичних виразок належать: стресові; лікарські; ендокринні; виразки, що виникають у разі низки захворювань внутрішніх органів.

При формулюванні діагнозу ВХ указуються, крім ускладнень, перенесені з приводу ВХ операції.

Приклади формулювання діагнозу:

1. Пептична виразка шлунка, Нр-позитивна, з локалізацією на задній стінці тіла, 0,9×0,8 см, активна фаза. Хронічний неатрофічний гастрит, асоційований із Нр, фаза загострення.
2. Пептична виразка ДПК, Нр-позитивна, з локалізацією на задній стінці цибулини, 0,9×0,9 см, активна фаза. Хронічний антральний гастрит, дуоденіт із вираженою шлунковою метаплазією.
3. НПЗП-асоційована виразка шлунка, Нр-негативна, з локалізацією на малій кривизні шлунка, 0,9×0,8 см, активна фаза.

Клінічна картина

Клінічна картина залежить від локалізації виразкового дефекту, його розмірів і глибини, секреторної функції шлунка, віку хворого.

Провідним симптомом загострення ВХ є біль в епігастрії, що виявляється у 80-90% хворих. Необхідно уточнити характер, періодичність, час виникнення та зникнення болю, зв'язок із прийомом їжі.

Ранній біль виникає через 0,5-1 год після їди, поступово стає інтенсивнішим, зберігається протягом 1,5-2 год, зменшується та зникає в міру просування шлункового вмісту в ДПК; характерний для виразок тіла шлунка. При ураженні кардіального, субкардіального й фундального відділів больові відчуття виникають одразу після прийому їжі.

Пізній біль виникає через 1,5-2 год після їди, поступово посилюється в міру евакуації вмісту зі шлунка; характерний для виразок пілоричного відділу шлунка та цибулини ДПК.

«Голодний» (нічний) біль виникає через 2,5-4 год після їди, зникає після чергового прийому їжі; характерний для виразок ДПК і пілоричного відділу шлунка.

Поєднання раннього та пізнього болю відзначаються при сполучених або множинних виразках.

Вираженість болю залежить від локалізації виразкового дефекту (незначний – у разі виразок тіла шлунка, різкий – у разі пілоричних і позацибулинних виразок ДПК), віку (інтенсивніший у молодих людей), наявності ускладнень.

Найтиповішими проєкціями болю залежно від локалізації виразкового дефекту є такі: при виразках кардіального та субкардіального відділів шлунка – ділянка мечоподібного відростка; при виразках тіла шлунка – епігастральна ділянка ліворуч від серединної лінії; при виразках пілоричного відділу та ДПК – епігастральна ділянка праворуч від серединної лінії.

У пацієнтів виявляються диспепсичний синдром із переважанням печії, а також відрижка кислим, відчуття тяжкості та переповненості в животі, зниження апетиту. Зрідка ВХ супроводжується нудотою, блюванням кислим шлунковим вмістом, яке приносить полегшення. Проте менш ніж у 25% хворих із диспепсією при ендоскопії виявляється ВХ. Відзначено, що у 20% хворих із таким ускладненням ВХ, як кровотеча, відсутні будь-які симптоми в анамнезі («німі» виразки). Близько 60% хворих із НПЗП-асоційованими ерозивно-виразковими ураженнями шлунка не мають попередніх симптомів.

У зв'язку із самолікуванням пацієнтів перебіг захворювання може бути малосимптомним або безсимптомним. Неускладнена ВХ може протікати безсимптомно (близько 30% літніх пацієнтів). Тому з огляду на практику, особливості перебігу ВХ, а також індивідуальну вісцеральну чутливість пацієнта клінічна картина видається малоінформативною.

Анамнез

Під час огляду пацієнта з уперше виявленою виразкою чи підозрою на неї необхідно звернути увагу на можливі причини виникнення хвороби (вік, спадкову обтяженість, шкідливі звички, нераціональне харчування, вживання НПЗП, антикоагулянтів, психоемоційні навантаження, супутню патологію). У неускладнених випадках ВХ протікає зазвичай із чергуванням періодів загострення та ремісії. Для ВХ характерна сезонність (весна й осінь) погіршення симптоматики (поява болю та диспепсичних симптомів).

У пацієнтів, які тривалий час страждають на ВХ, необхідно визначити наявність або відсутність інфекції *H. pylori*, ритм загострень та їх причини, чи проводилося лікування та його ефективність. Якщо хворому проводили ерадикаційну терапію, слід уточнити препарати, тривалість лікування, методи оцінки його ефективності.

Фізикальне обстеження

При загальному огляді можуть відзначатися прояви вегетативної дисфункції, такі як вологі холодні долоні, стійкий дермографізм, схильність до брадикардії та гіпотензії. При об'єктивному обстеженні в періоді загострення ВХ під час пальпації часто вдається виявити хворобливість в епігастрії та помірну резистентність м'язів передньої черевної стінки. Можливим є виявлення локальної перкуторної хворобливості в цій самій ділянці (симптом Менделя). Проте ці ознаки

не є суворо специфічними для загострення ВХ. У разі «німих» виразок симптоми ВХ можуть бути відсутні, й захворювання маніфестує тяжкими ускладненнями – шлунково-кишковою кровотечею, перфорацією чи пенетрацією виразки, формуванням рубцевого стенозу пілоричного відділу.

Діагностика

Лабораторні дослідження: клінічний аналіз крові з визначенням ретикулоцитів і тромбоцитів; установлення групи крові; аналіз калу на приховану кров (проба Грегерсена); визначення в крові рівнів заліза та глюкози; бажано визначення в крові рівнів пепсиногену-1, гастрину та гістаміну; за показаннями досліджується імунологічний статус.

У клінічному аналізі крові при неускладнених формах хвороби частіше істотних змін не виявляється. Імовірним є визначення гіпохромної анемії, що вказує на перенесену чи наявну кровотечу з гастродуоденальних виразок і може бути підтверджена позитивною реакцією калу на приховану кров. Однак остання трапляється й при інших захворюваннях, що потребує їх виключення. При виявленні змін певних показників аналіз повторюють.

Інструментальні дослідження: езофагогастродуоденоскопія (ЕФГДС), гістологічне й ендоскопічне дослідження, рентгенографія шлунка та ДПК, комп'ютерна томографія (КТ) органів черевної порожнини, ультразвукове дослідження (УЗД) паренхіматозних органів черевної порожнини, дослідження секреторної функції шлунка.

Усім пацієнтам із підозрою на ВХ за відсутності протипоказань із метою підтвердження діагнозу рекомендується проведення ЕФГДС. Цьому методу дослідження віддається перевага в разі як первинного, так і подальшого спостереження. ЕФГДС підтверджує наявність виразкового дефекту, уточнює його локалізацію, глибину, форму, розміри, дає можливість оцінити стан дна та країв виразки, виявити супутні зміни слизової оболонки, порушення гастродуоденальної моторики.

Для гістологічного дослідження біопсійний матеріал береться прицільно з країв і дна виразки, періульцерозної зони, фундального й пілоричного відділів шлунка та ДПК.

Ендоскопічне дослідження дає змогу виявити ознаки пенетрації, рубцевої деформації та стенозування просвіту органа; уточнити стадії виразкового процесу (загострення, загоєння, рубцювання), виявити супутні захворювання верхніх відділів травного тракту (езофагіт, недостатність кардії, поліпи, варикозне розширення вен стравоходу та шлунка, дивертикули, дуоденогастральний рефлюкс тощо).

Пацієнтам із підозрою на ВХ і наявністю протипоказань до проведення ендоскопічного дослідження для підтвердження діагнозу й оцінки моторно-евакуаторної функції шлунка (перистальтики, часу спорожнення) рекомендується рентгенографія шлунка та ДПК. Прямою рентгенологічною ознакою ВХ є симптом «ніші» – тінь контрастної маси, що заповнила виразковий кратер. Силует виразки може бути видно в профіль (контурна «ніша») чи анфас на фоні складок слизової оболонки («рельєф-ніша»). Маленькі «ніші» невиразні при рентгеноскопії. Контури малих виразок рівні й чіткі. У великих виразках обриси стають нерівними через розвиток грануляційних тканин, скупчення слизу, згустків крові. Рельєфна «ніша» має вигляд стійкого округлого або овального скупчення контрастної маси на внутрішній поверхні шлунка чи ДПК. Непрямими рентгенологічними ознаками виразки є наявність рідини в шлунку натщесерце, прискорене просування контрастної маси в зоні виразки, місцевий циркулярний спазм м'язових волокон на протилежній відносно виразки стінці шлунка у вигляді «вказати на предмет», конвергенція складок слизової оболонки до «ніші», рубцево-виразкова деформація шлунка та цибулини ДПК.

Хворим із підозрою на перфорацію виразки з метою підтвердження рекомендується проведення КТ органів черевної порожнини. За неможливості його проведення рекомендується виконання УЗД й оглядової рентгенографії органів черевної порожнини.

УЗД паренхіматозних органів черевної порожнини дає можливість отримати додаткові відомості про стан гепатобіліарної системи та підшлункової залози,

Продовження на стор. 64.



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

Виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки: аспекти діагностики

Продовження. Початок на стор. 62.

виключити механічну дуоденальну недостатність (артеріомезентеріальну компресію, збільшення заочеревинних лімфовузлів, кіст) й іншу органічну патологію органів черевної порожнини.

Дослідження секреторної функції шлунка має важливе значення при визначенні оптимальної схеми лікування. Зазвичай використовують рН-метрію різних відділів шлунка та ДПК за допомогою багатоканального рН-зонда. Звичайні показники рН у шлунку – 1,3-1,7. У хворих на виразку ДПК вони зазвичай знижені до 0,9-1,0. Застосовується рН-метрія для оцінки впливу лікарських засобів на секрецію соляної кислоти.

Методи визначення *H. pylori*

Інвазивні тести (біопсія)

При ЕФГДС проводиться приціпна біопсія для отримання матеріалу та подальше дослідження.

1. Мікробіологічний метод – посів біоптату слизової оболонки на диференційно-діагностичне середовище. Культури бактерій інкубують у мікроаеробному середовищі за температури 37 °С протягом 10 днів, після чого виконують мікроскопічну чи біохімічну ідентифікацію виду бактерій, що дає змогу визначити індивідуальну чутливість *H. pylori* до антибіотиків у разі неефективності лікування.

2. Морфологічний метод – золотий стандарт діагностики *H. pylori*.

3. Гістологічний метод – забарвлення бактерій у гістологічних зрізах слизової оболонки шлунка за Гімзою, толуїдиновим синім, сріблення за Вартіном – Старрі. Метод дає змогу не тільки з високою достовірністю

виявити наявність *H. pylori*, але й кількісно визначити ступінь обсіменіння. Наявність 20 мікробних тілець у полі зору розцінюють як слабкий ступінь контамінації, 20-50 – помірний і більш ніж 50 – тяжкий.

4. Цитологічний метод – забарвлення бактерій у мазках-відбитках біоптатів слизової оболонки шлунка за Гімзою, Грамом.

5. Біохімічний метод (швидкий уреазний тест) – визначення уреазної активності в біоптаті з різних відділів слизової оболонки шлунка шляхом поміщення його в рідке чи гелеподібне середовище, що містить субстрат, буфер та індикатор. За наявності в біоптаті *H. pylori* його уреаз перетворює сечовину на аміак, що змінює рН середовища, а отже, колір індикатора.

6. Молекулярний метод – полімеразна ланцюгова реакція, чутливість і специфічність – 100%. Матеріали для дослідження: найперше біоптат слизової оболонки; можливі – шлунковий сік, слина, зубний наліт, фекалії.

Неінвазивні тести

1. Уреазний дихальний тест – визначення в повітрі, що видихається, ізотопів ¹³C або ¹⁴C, які виділяються в результаті розщеплення в шлунку міченої сечовини під дією уреаз *H. pylori*. Час проведення – близько 20 хв, чутливість – 88-95%, специфічність – 95-100%. Хибнопозитивні результати трапляються рідко, але можуть спостерігатися в пацієнтів, які приймають антисекреторні засоби, препарати вісмуту чи антибіотики. Тому слід скасувати антибіотики принаймні за 4 тиж, а інгібітори протонної помпи – принаймні за 2 тиж до проведення дослідження.

2. Імунологічний метод – визначення антитіл до *H. pylori*; найбільше значення має імуноферментний

аналіз. Дає змогу виявити антитіла класу G або A в сироватці чи капілярній крові. Проте не дає змоги встановити, чи є активна інфекція натеper або тільки був контакт із мікробом у минулому. Метод може бути використаний для скринінгу з метою епідеміологічних досліджень поширеності *H. pylori* та виявлення груп ризику розвитку гастродуоденальної патології, що асоційована з *H. pylori*, особливо безсимптомної, а також у разі ВХ, ускладненої кровотечею. Оскільки рівень IgG-антитіл залишається підвищеним протягом декількох місяців після ерадикації *H. pylori*, метод не придатний для оцінки її ефективності.

3. Визначення антигену *H. pylori* в калі за допомогою імуноферментного аналізу. Чутливість і специфічність копологічного експрес-тесту становить близько 92%. Метод дає можливість ефективно та швидко оцінити ефективність ерадикаційної терапії.

Відповідно до рекомендацій погоджувальної наради «Маастрихт V», оптимальними тестами для первинної діагностики інфекції *H. pylori* служать ¹³C-дихальний уреазний тест і визначення антигену *H. pylori* в калі. При проведенні пацієнтові ЕФГДС методом первинної діагностики інфекції *H. pylori* може бути швидкий уреазний тест. У разі використання ендоскопічних методів діагностики відбирають щонайменше 2 біоптати з тіла шлунка й 1 біоптат – з антрального відділу. Імунологічний метод виявлення антитіл до *H. pylori* може застосовуватися для первинної діагностики інфекції, якщо визначаються антитіла, котрі належать до класу IgG.

Діагностика ерадикації

Ерадикація – повне знищення бактерій *H. pylori* в шлунку та ДПК. Її діагностику здійснюють через 4-6 тиж після завершення ерадикаційної терапії. Перевагу віддають неінвазивним методам, таким як ¹³C-уреазний дихальний тест або визначення антигену *H. pylori* в калі за допомогою імуноферментного аналізу та полімеразної ланцюгової реакції.

Далі буде.



Health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ

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

Наш сайт

Наша сторінка Facebook

TELEGRAM-KANAL HEALTH-UA.COM

ПІДПИСУЙСЯ
ДІЛАНСЯ
З КОЛЕГАМИ

СПЕЦПРОЕКТИ

Ураження шлунка та дванадцятипалої кишки в пацієнтів із COVID-19

Незважаючи на те що в більшості хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) зазвичай спостерігаються респіраторні симптоми, в деяких із них основним проявом захворювання є ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ). З огляду на це можна зробити висновок, що вірус SARS-CoV-2 може не тільки уражати легеневу тканину, а й активно інфікувати та розмножуватися в різних відділах гастроінтестинальної системи.



У рамках Науково-практичної конференції з міжнародною участю «XII Український гастроентерологічний тиждень», яка відбулася в онлайн-форматі 24-25 вересня, директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

(м. Дніпро), головний спеціаліст НАМН України з гастроентерології та дієтології, доктор медичних наук, професор Юрій Миронович Степанов представив доповідь на тему «Ураження шлунка та дванадцятипалої кишки у хворих на COVID-19», у якій докладно розглянув особливості впливу вірусу SARS-CoV-2 на ШКТ, а також порушив проблему інфекції *Helicobacter pylori* (Hr) та її лікування під час пандемії.

Гастроентерологічні симптоми в пацієнтів, інфікованих COVID-19

Різноманітна гастроентерологічна симптоматика в осіб із COVID-19 не є рідкістю. Згідно з даними дослідження L. Pan і співавт. (2020), у структурі шлунково-кишкових

симптомів серед інфікованих провідне місце посідають: втрата апетиту (78%), діарея (34%), блювання (3,9%), абдомінальний біль (1,9%). Цікаво, що деякі пацієнти з COVID-19 можуть мати симптоми ураження ШКТ без респіраторних проявів, що потрібно враховувати під час огляду хворих із гастроентерологічними симптомами та позитивним епідеміологічним анамнезом. Отже, виникають такі запитання: як саме вірус може уражати органи травлення, чи може фекально-оральний механізм передачі бути причиною стрімкого його поширення та чи впливають супутні гастроінтестинальні захворювання на ймовірність інфікування та тяжкість перебігу COVID-19?

Патогенетичні механізми уражень ШКТ на тлі COVID-19

Відомо, що основним рецептором клітин, з яким зв'язується шипоподібний S-протеїн (spike protein) вірусу SARS-CoV-2 є ангіотензинперетворювальний фермент-2 (АПФ-2), висока експресія котрого спостерігається не лише в легеневій тканині, а й у деяких клітинах верхніх відділів ШКТ: кератоцитах стравоходу й епітеліальних клітинах шлунка, здухвинної та прямої кишок (Abaturov A.E. et al., 2020). Це підтверджують і дані дослідження, в якому за допомогою



Рис. Алгоритм оцінки ризику кровотечі при COVID-19

імунofлюоресцентного забарвлення було встановлено переважну експресію АПФ-2 у цитоплазмі залозистого епітелію шлунка, дванадцятипалої та прямої кишок. Отож вищенаведене пояснює основні механізми виникнення гастроентерологічної симптоматики у хворих на COVID-19. Слід наголосити й на факті виявлення вірусного нуклеокапсидного протеїну в цитоплазмі шлункових, дуоденальних і ректальних залозистих епітеліальних клітин, що свідчить про ймовірну здатність SARS-CoV-2 до фекально-оральної трансмісії та клінічну роль у виявленні інфікованих осіб дослідження зразків калу за допомогою полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією в режимі реального часу.

Helicobacter pylori – фактор ризику інфікування SARS-CoV-2?

Припускають, що наявність Hr-інфекції може впливати як на вірогідність інфікування COVID-19, так і на тяжкість її перебігу. Нинішні дані підтверджують, що токсигенні штами Hr можуть провокувати розвиток гіпохлоргідрії, котра, як відомо, асоційована з підвищеним ризиком приєднання вірусних інфекцій. Також в одному з нещодавніх досліджень було встановлено наявність підвищеного ризику розвитку шлункових кровотеч на тлі COVID-19 у пацієнтів, інфікованих Hr-інфекцією (Schönrich G. et al.). Варто зважати й на те, що часто у хворих на COVID-19 є доцільним застосування декількох лікарських засобів, що може мати істотний негативний вплив на слизову оболонку ШКТ. Отож усе вищенаведене цілком обґрунтовує необхідність дотримання правильного алгоритму оцінки ризику гастроінтестинальної кровотечі в таких пацієнтів (рис.) (Patel P. et al., 2020).

Потенційні ризики та переваги терапії ІПП у хворих на COVID-19

Терапія інгібіторами протонної помпи (ІПП) є основою лікування кислотозалежних захворювань. Однак, незважаючи на першочергові судження про безпеку їх застосування, нещодавні дані свідчать про ймовірну асоціацію такого лікування з підвищеним ризиком інфекційних і неінфекційних захворювань. Указане, зокрема, може підтвердити гіпотеза щодо ймовірної асоціації між ІПП-індукованою гіпохлоргідрією та розвитком синдрому надлишкового бактеріального росту, мікроаспірації та вторинного інфікування. Крім того, було встановлено зростання ризику інфікування SARS-CoV-2 при застосуванні ІПП 1 раз на день у 2,15 рази (відносний ризик (ВР) 2,15%; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,90-2,44), а при їх прийомі 2 рази на день – у 3,67 рази (ВР 3,67; 95% ДІ 2,93-4,60) (Almaro C.V. et al., 2020). Цікавими виявилися й дані дослідження Н. Luxenburger і співавт. (2020), які продемонстрували вищі показники вторинного інфікування, індексу летальності та частоти розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому серед госпіталізованих хворих на COVID-19, які приймали ІПП. До того ж застосування ІПП у хворих

на COVID-19 підвищувало ризик тяжкого перебігу на 79%. Водночас прийом ІПП протягом 30 днів напередодні інфікування підвищував такий ризик уже на 90%.

На противагу вищезазначеному А. Ray та співавт. (2020) висунули припущення щодо потенційно терапевтичного значення застосування ІПП у хворих на COVID-19. На основі наявних доказів автори дослідження прокоментували ймовірні шляхи та клітинні механізми, за допомогою котрих ІПП можуть виявляти позитивні лікувальні ефекти при інфекції SARS-CoV-2. Найперше це пояснюється тим, що завдяки безпосередньому впливу на вакуолярні АТФази помпи та здатності підвищувати ендосомальні рівні рН ІПП чинять виражену протизапальну й антифібротичну дію. Крім того, доведено ефективність терапії ІПП у разі хронічного обструктивного захворювання легень, а також безпосередній вплив на АПФ-2, що може мати достатнє клінічне значення при веденні хворих на COVID-19.

Антигелікобактерна терапія в умовах пандемії COVID-19

З огляду на те що Hr-інфекція може підвищувати ризик інфікування будь-якими вірусами, питання щодо проведення ерадикаційної терапії в умовах пандемії COVID-19 є вкрай актуальним. Стратегія лікування пацієнтів, інфікованих Hr, згідно з Маастрихтом V передбачає застосування ІПП разом з антибіотиками та пробіотиками. Варто зазначити, що ІПП мають ключове значення в терапії Hr-асоційованих кислотозалежних захворювань, що зумовлено їхньою доведеною здатністю підвищувати рівень рН шлунка.

Із-поміж усіх препаратів групи ІПП варто окремо виділити езомепразол, зокрема Езолонг® виробництва компанії «Евертджен Лайф Саєнсиз» (Індія). Цей препарат характеризується цілою низкою клінічних переваг: тривалим терапевтичним впливом, можливістю поєднаного застосування з клопидогреєм, високими профілями безпеки й ефективності. Крім того, наявність натрію гідрокарбонату в складі препарату Езолонг® дає змогу отримати миттєвий клінічний ефект уже в першу хвилину після його застосування, а також досягти пролонгованої терапевтичної активності езомепразолу та, відповідно, забезпечити цілодобовий захист слизової оболонки шлунка.

На завершення професор Ю.М. Степанов продемонстрував результати власного дослідження, в якому оцінювалася ефективність препарату Езолонг®. У ході аналізу швидкості антисекреторної дії разової дози було підтверджено швидкий початок дії препарату Езолонг® і його здатність підвищувати рівень рН аж до вираженого гіпоацидності.

Отже, застосування препарату Езолонг® дає змогу отримати активне, стійке та тривале пригнічення шлункової секреції. Саме тому його використання є ефективною та безпечною альтернативою в лікуванні кислотозалежних захворювань у сучасних умовах.

Підготувала Лілія Нестеровська

ЕЗОЛОНГ®

ЕЗОМЕПРАЗОЛ «З РОДЗИНКОЮ»...

• 20 мг/40 мг езомепразолу^{1,2}
• 1080 мг натрію гідрокарбонату – в якості буферу^{1,2,3}

14 таблеток

Organosyn

ЦІЛОДОБОВИЙ КОНТРОЛЬ КИСЛОТНОСТІ

- Швидка та безпечна дія¹
- Пролонгований ефект протягом доби¹
- При прийомі «Езолонгу» в дозі 40 мг/добу лікування рефлюкс-езофагіту настає протягом 4 тижнів приблизно у 80% пацієнтів, через 8 тижнів - у 95%¹
- Зниження ризику феномена «нічного кислотного прориву»¹

Призначення:

- Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба
- Ерозивний рефлюкс-езофагіт
- Для тривалої підтримуючої терапії з пролікованим езофагітом для запобігання рецидивам
- Для загоснення виразки дванадцятипалої кишки, асоційованої з *Helicobacter Pylori*
- Для профілактики та лікування виразок, спричинених терапією НПЗЗ

Побічна дія: периферичні набряки, гіпонатріємія, безсоння, збудження, депресія, головний біль, слабкість, нечіткість зору, кон'юнктивіт, запаморочення, бронхоспазм, запор, діарея, здуття живота, нудота, блювання, сухість у роті, підвищення рівня печінкових ферментів, дерматит, свербіж, висипи, артрит, міалгія, м'язова слабкість, підвищене потовиділення.
3 повною інформацією про препарат Ви можете ознайомитися в інструкції

РП № UA/11328/01/01, № UA/11328/01/02
Вул. Сікорського, 8, Київ, 04112, Україна, т/ф +38 044 456 99 33
e-mail: product@organosyn.com.ua, www.organosyn.com.ua

1. Бабак О.Я. "Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба. От теорії к практики". "Український терапевтичний журнал" №1 2015
2. Тіан С.М. "Особенности метаболизма, клинические преимущества и безопасность эзомепразола при лечении кислотозависимой патологии". "Современная гастроэнтерология" №1 2015
3. Згідно матеріалів Реєстраційного довідника

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ СЕРЕД МЕДИЧНИХ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗИУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ ТА ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ У СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ

Тривала терапія інгібіторами протонної помпи чи фундоплікація: що обрати при гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі?

Незважаючи на несприятливі епідеміологічні умови, наукове життя вітчизняної медичної спільноти триває. Так, 24-25 вересня відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю під назвою «XII Український гастроентерологічний тиждень».



Під час конференції професор кафедри внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук **Володимир Володимирович Чернявський** зацікавив аудиторію запитанням «Тривала терапія інгібіторами протонної помпи (ІПП) чи фундоплакація: що обрати при гастроезофагеальній рефлюксній хворобі (ГЕРХ)?».

Основний курс лікування ГЕРХ становить 4-12 тиж, але для цього захворювання характерним є рецидивування симптоматики практично відразу після завершення стандартного курсу лікування, а через 6-12 міс після його завершення майже у 80% пацієнтів розвивається езофагіт. Саме тому підтримувальне протирецидивне лікування завжди необхідне при ерозивній ГЕРХ і майже завжди – при неерозивній.

Стратегія тривалого лікування GERX залежить від клінічних проявів захворювання. Огляд 17 досліджень виявив, що застосування ІПП у режимі «на вимогу» ефективний при неерозивній і недослідженій GERX, але не при ерозивних езофагітах (Talley N., 2009). Згідно з рекомендаціями Американської гастроентерологічної асоціації (2009, 2017), у пацієнтів з ерозивною GERX слід застосовувати тривале лікування ІПП із титруванням дози до найменшої ефективної. Хворі з неерозивною GERX, які відповідають на ІПП, мають отримувати терапію в режимі «на вимогу».

Ще 15 років тому лікування ГЕРХ передбачало зниження інтенсивності фармакотерапії від ІПП до H_2 -гістаміноблокаторів, а далі – до антацидів. Однак такий підхід виявився неефективним у профілактиці рецидивів, тому прийнята станом на сьогодні стратегія лікування ГЕРХ step down за своєю суттю є стратегією пошуку найменшої ефективної дози: спочатку пацієнт приймає повну дозу ІПП, згодом – половину дози, а ще пізніше – ІПП у режимі «на вимогу».

Цілком логічно, що в лікаря може виникати запитання: якщо лікування таке тривале, чи не простіше

прооперувати? З огляду на те що антирефлюксна операція та терапія ІПП мають приблизно однакову ефективність при ГЕРХ, терапія ІПП рекомендується як початкове лікування у зв'язку з вищою безпечністю. Коли пацієнт із ГЕРХ відповідає на кислотознижувальне лікування, але не переносить його, як альтернативне лікування рекомендується антирефлюксна операція. Слід зауважити, що якщо у хворого спостерігається рефрактерна печія, котра не лікується ІПП, хірургічне лікування також навряд чи виявиться дієвим.

Обираючи між тривалим лікуванням ІПП і фундоплакацією, необхідно зважити, на які мішені ми можемо подіяти. Терапевтичними мішенями є функціональні розлади роботи верхніх відділів травного тракту, тобто гіперсекреція соляної кислоти шлунком, недостатній тонус нижнього стравохідного сфінктера, сповільнена евакуація шлункового вмісту. Своєю чергою, хірургічними мішенями є анатомічні порушення (наприклад, кіла стравохідного отвору діафрагми та вкорочений стравохід).

Належними кандидатами для хірургічного лікування є пацієнти, в яких спостерігаються побічні ефекти медикаментозного лікування; хворі, котрим складно дотримуватися призначеного режиму фармакотерапії; особи, не зацікавлені в медикаментозному лікуванні, чи ті, що бажають припинити постійний прийом ліків. Окрім того, показаннями до оперативного втручання є симптоматика, асоційована з великою діафрагмальною кілою, регургітація, ларингофарингеальний рефлюкс, патологічний кислотний рефлюкс або кореляція симптомів із некіслотним рефлюксом на тлі прийому максимальної дози ІПП. Своєю чергою, кандидатами на терапевтичне лікування є всі хворі, котрі відповідають на лікування ІПП (Sandhu D., Fass R., 2018).

Для прийняття рішень щодо тактики ведення пацієнта необхідні такі обстеження, як езофагогастродуоденоскопія (для виключення еозинофільного езофагіту, стравоходу Барретта з високим ступенем дисплазії, раку стравоходу), рН-моніторинг (із метою встановлення наявності патологічного рефлюксу та/або зв'язку симптоматики з патологічним рефлюксом), стравохідна манометрія (для виключення ахалазії та вибору виду операції), рентгеноконтрастне дослідження стравоходу з бар'єр (із метою діагностики кили стравохідного отвору діафрагми, вкороченого стравоходу) (Moore M. et al., 2016).

Що стосується оперативних втручань, то існують три основні методики (Nissen, Toupet, Dor). Проблематичність завдання полягає в тому, що стравохідно-шлункове з'єднання є складним і динамічним. Сучасний стандарт антирефлюксної хірургії передбачає усунення діафрагмальної киля, переміщення нижнього стравохідного сфінктера в черевну порожнину, крурорафію й утворення клапанної заслінки шляхом передньої чи задньої фундоплікації. Такі операції є досить безпечними (смертність становить 0,1-0,2%). Ускладнення цього втручання поділяються на гострі (впродовж 30 днів після операції) та віддалені. До гострих належать інфекції (1,1%), кровотечі (0,9%), перфорації стравоходу (0,9%), гостра післяопераційна дисфагія (до 50%), а до віддалених – структурні (недостатність і герніація з'єднання (манжетки), стеноз) і функціональні (здуття, відрижка, втрата здатності блювати).

Питання безпеки ІПП також неодноразово обговорювалося в наукових і практично-медичних колах. Опубліковано дані про прийом ІПП 2000 пацієнтів протягом 12 років без істотних побічних ефектів. Випадків карциноїдних пухлин зафіксовано не було. Доказових даних щодо необхідності денситометрії кісток, рівня кальцію, визначення наявності гелікобактерної інфекції або інших пересторог на тлі тривалого прийому ІПП наразі немає. Кислотосупресія за допомогою ІПП дещо підвищує ризик кишкових

інфекцій, спричинених сальмонелами, шигелами, кампілобактером і кишковою паличкою.

Загалом застосування ІПП при кислотозалежних захворюваннях показано, а їх ефективність клінічно доведена. Хоча наявні дані щодо певних ризиків їх тривалого застосування, варто утримуватися від категоричних висновків щодо їх потенційної небезпеки, оскільки ці дані переважно походять з обсерваційних досліджень. У разі призначення ІПП варто керуватися чіткими показаннями й уникати широкого безрецептурного застосування (Jaynes M. et al., 2019).

При виборі оптимального ППП для тривалого лікування GERX варто звернути увагу на молекулу пантоприазолу (Пульцет, Представництво «Нобель Ілч», Туреччина). Пантоприазол активується в діапазоні рН 1,0-3,0 і є найбільш гастроспецифічним ППП; може застосовуватися тривало без ризику значущих побічних явищ і міжлікарських взаємодій. Пульцету властива доведена біоеквівалентність оригінальному пантоприазолу; рекомендований режим прийому при GERX – 40 мг 1 р/добу впродовж 8 тиж, а при додаткових позастрашховідних проявах GERX – 40 мг 2 р/добу впродовж 12 тиж.

Слід зауважити, що таблетка Пульдету має характерну тришарову структуру: зовнішня кислотостійка оболонка, внутрішня кишковорозчинна оболонка на основі емульсії симетикону та діюча речовина – пантопразол. За рахунок наявності в складі симетикону цей препарат усмоктується вдвічі швидше порівняно з аналогами та швидше реалізує свою дію. Це зумовлено тим, що симетикон зменшує утворення піни навколо таблетки при її розчиненні в тонкому кишечнику. Ще однією перевагою Пульдету є відсутність необхідності прив'язки застосування препарату до прийому їжі.

Фундоплікація як альтернатива лікуванню ІПП може виконуватися навіть за відсутності кили стравохідного отвору діафрагми, при цьому її ефективність зіставна з терапією ІПП. Однак перед проведенням операції слід відповісти на запитання, чи виконав пацієнт усі рекомендації стосовно зміни способу життя та чи використані всі можливості консервативного лікування. Крім того, необхідно зважити ризик ускладнень.

Загалом антирефлюксна хірургія не може вважатися безумовною альтернативою ІПП при рефрактерній ГЕРХ (Lundell L., 2010). Із позицій перспектив лікування краще оперувати хворих із ларингофарингеальним рефлюксом; із патологічним симптоматичним рефлюксом за даними рН-моніторингу чи імпеданс-моніторингу; з регургітацією при зміні положення тіла; зі значними анатомічними аномаліями; молодих (до 45 років) пацієнтів із тяжким рефлюкс-езофарітом.

Професор В.В. Чернявський завершив виступ такими висновками:

1. Рішення щодо обрання виду лікування завжди є індивідуальним.
 2. Хірургію завжди слід розглядати як альтернативу пожиттєвому прийому ІПП.
 3. У разі анатомічних аномалій хірургічне лікування GERX є етіотропним.
 4. Тривале лікування ІПП за стратегією step down і прийом цих препаратів у режимі «на вимогу» залишаються ефективними та безпечними можливостями лікування пацієнтів із GERX.
 5. Ключ до перспективи припинення прийому ІПП при GERX полягає в модифікації способу життя та харчування.
- Крім того, доповідач запропонував алгоритм лікування пацієнтів із рефлюкс-езофагітом. За наявності анатомічних передумов GERX необхідно призначити лікування ІПП до загоєння езофагіту, а згодом слід рекомендувати хірургічне лікування для профілактики рецидивів і призначити підтримувальну терапію ІПП на весь період до виконання операції. За відсутності анатомічних передумов GERX або сумнівних їх ознак також необхідно призначити лікування ІПП до загоєння езофагіту, а згодом потрібно рекомендувати прийом ІПП на вимогу та модифікацію способу життя (передусім схуднення).

Підготувала **Лариса Стрільчук**



ВИДАВКА
ТАСТРИЦТ



ЕЛКОЦИН®

ЛІКИ ДЛЯ ШЛУНКОВИХ РАН

Ефективний цитопротектор для відновлення слизової оболонки ШКТ¹

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Склад:** діюча речовина: 1 таблетка містить ребаміпіду 100 мг; допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, гідроксипропілцелюлоза, магнію стеарат; суміш для покриття: гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколь (макрогол). **Фармакотерапевтична група.** Засоби для лікування кислотозалежних захворювань. Код АТХ А02Х. **Показання.** Виразка шлунку, гострий гастрит, період загострення хронічного гастриту, патологічні зміни слизової оболонки шлунку (ерозії, кровотечі, гіперемія, набряки). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до ребаміпіду або до будь-яких інших компонентів препарату. Злоякісні захворювання шлунку. **Побічні реакції.** З боку системи крові та лімфатичної системи: нечасто — лейкопенія, гранулоцитопенія; частота невідома — тромбоцитопенія. З боку гепатобілярної системи: нечасто — підвищення рівня печінкових ферментів АсАТ, АлАТ, гаммаглутамілтрансфераза, ЛФ та інші порушення функції печінки; частота невідома — жовтяниця. З боку імунної системи: нечасто — висипання на шкірі, свербіж, екзема медикаментозного типу, інші алергічні симптоми; частота невідома — кропив'янка. З боку центральної і периферичної нервової систем: частота невідома — оніміння, запаморочення, сонливість. З боку шлунково-кишкового тракту: нечасто — запори, відчуття розпирання та наповнення у животі, діарея, нудота, блювання, печія, біль у животі, відрижка повітрям, порушення смакових відчуттів; частота невідома — спрага. З боку дихальної системи: частота невідома — кашель, важкість дихання. З боку сечостатевої системи:

нечасто — порушення менструального циклу у жінок; частота невідома — набряклість та біль у молочних залозах, розвиток «жіночих грудей» у чоловіків (гінекомастія), індуція виділення молока. Лабораторні дослідження: частота невідома — збільшення рівня сечовини. **Загальні реакції:** нечасто — реакції гіперчутливості, набряки, відчуття стороннього предмета в носоглотці; частота невідома — гарячка, тривожність, припливи (раптове почервоніння обличчя), оніміння язика, відчуття серцебиття. У разі виникнення симптомів алергії необхідно припинити прийом препарату. У разі значного підвищення рівня трансаміназ або у разі одночасного підвищення температури, виникнення висипань та інших симптомів необхідно припинити прийом препарату та вжити заходів для поліпшення стану.

1. М.Ф. Осипенко, Е.А. Бикбулатова «Ребаміпід — гастроінтестинальний протектор з плейотропними своїмиствами», ЕФЕКТИВНА ФАРМАКОТЕРАПІЯ. Гастроентерологія №2 (34) / М.Ф. Осипенко, Е.А. Бикбулатова «Ребаміпід — гастроінтестинальний протектор з плейотропними властивостями», ЕФЕКТИВНА ФАРМАКОТЕРАПІЯ. Гастроентерологія №2 (34) Інформація наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Виробник: ПАТ «Київмедпрепарат», 01032, Україна, м. Київ, вул. Саксаганського, 139. Р.П.: № UA/17361/01/01 від 26.04.2019 р. до 26.04.2024 р. Інформація виключно для медичних і фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 13.10.2020 р.

До складу Корпорації «Артеріум» входять АТ «Київмедпрепарат» та АТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.artერიум.ua

Ближче до людей
 ARTERIUM