



Член-кореспондент НАМН України
Наталія Харченко

**Проблеми гастроентерології
під час пандемії COVID-19**



Доктор медичних наук, професор
Олена Коваль

**Консилиум фахівців
із питання коморбідних станів:
COVID-19 і серцево-судинна
патологія**



Доктор медичних наук, професор
Олена Радченко

**Сучасні погляди на стеатоз печінки:
ігнорувати чи лікувати?**



Читайте в рубриці **Гастроентерологія**
на сторінці **43**

Читайте на сторінці **27**

Читайте в рубриці **Гепатологія**
на сторінці **48**

РІАЛТРІС

ОЛОПАТАДИНУ ГІДРОХЛОРИД +
МОМЕТАЗОНУ ФУРОАТ

Нова
ФІКСОВАНА
КОМБІНАЦІЯ
ДЛЯ ТЕРАПІЇ
АЛЕРГІЧНОГО
РИНІТУ

Моя
КОМБІНАЦІЯ
для
вдалого дня*

*Попередження симптомів АР та покращення
якості життя порівняно з плацебо
($p < 0,05$)*

Підприємство розробило для своїх клієнтів спеціальний сервіс "RiAltres" (сервіс), який дозволяє клієнтам отримувати інформацію про ліки та їхні властивості, а також отримувати консультації з лікарями. Сервіс "RiAltres" є одним з найбільш розвинених сервісів в Україні, який дозволяє клієнтам отримувати інформацію про ліки та їхні властивості, а також отримувати консультації з лікарями. Сервіс "RiAltres" є одним з найбільш розвинених сервісів в Україні, який дозволяє клієнтам отримувати інформацію про ліки та їхні властивості, а також отримувати консультації з лікарями.

glenmark
A new way for a new world



німесулід
Німесил®



**НІМЕСУЛІД №1
В УКРАЇНІ**

**ДЛЯ ЛІКУВАННЯ
ГОСТРОГО БОЛЮ^{2*}**



Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Фармакотерапевтична група: нестероїдні протизапальні засоби. Код АТХ M01A X17. **Склад:** 1 однодозовий пакет по 2 г гранул містить німесуліду 100 мг. **Показання.** Лікування гострого болю. Лікування первинної дисменореї. Рішення про призначення німесуліду повинно прийматися на основі оцінки усіх ризиків для конкретного пацієнта. **Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії. Спосіб застосування та дози.** Дорослим та дітям старше 12 років призначають 100 мг німесуліду (1 однодозовий пакет) 2 рази на добу після їди. Максимальна тривалість курсу лікування Німесилом - 15 днів. Для того щоб мінімізувати можливі небажані побічні ефекти, потрібно застосовувати мінімально ефективну дозу протягом найкоротшого часу. Рекомендується застосовувати після прийому їжі.

Протипоказання. Відомо підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату, тяжке порушення функції нирок або печінки та ін. **Побічні дії.** Запаморочення, лабільність артеріального тиску, диспепсія, гіпотермія та ін. Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Німесил® від 17.07.2019 р. №1625. **Виробник.** Лабораторіюс Менаріні С.А./Laboratories Menarini S.A. **Місцезнаходження.** Альфонс XII, 587, Бадапона, Барселона, 08918 Іспанія.

Перед застосуванням уважно ознайомитися з повною інструкцією для застосування лікарського засобу Німесил®.

1. За результатами роздрібного продажу лікарських засобів у грошовому вираженні в АТС-групі M01A X17 «Німесулід» за 2018–2019 рр., за даними аналітичної системи дослідження ринку «PharmXplorer»/«Фармстандарт» компанії «Proxima Research». 2. Інструкція для медичного застосування препарату Німесил® №1625 від 17.07.2019. * Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії.

Код UA-NIM-04-2020-V1-press. Дату затвердження 01.06.2020.

За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Німесил®.

затверджена наказом МОЗ України № 1625 від 17.07.2019, Р.П. №UA/9855/01/01.

За додатковою інформацією про препарат звертайтеся за адресою: Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні. 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88, факс: (044) 494-33-89.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**



О.К. Дуда, д.м.н., професор, І.В. Манжелєва, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Пацієнт із підозрою на COVID-19 лікується вдома: роль німесулід



О.К. Дуда

Глобальна пандемія, спричинена інфекцією SARS-CoV-2, є надзвичайною ситуацією в галузі охорони здоров'я, що потребує негайного вирішення. Міжнародна наукова спільнота, дотримуючись вказівок Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВОЗ), розпочала різні випробування препаратів, які, можливо, можуть блокувати інфекцію SARS-CoV-2 або усувати симптоми коронавірусної хвороби (COVID-19). Паралельно проводяться дослідження, присвячені кращому розумінню молекулярної біології SARS-CoV-2, для розроблення ефективної вакцини.

Клінічна картина гострого респіраторного захворювання, зумовленого SARS-CoV-2, включає підвищення температури тіла, виражену слабкість, ломути в тілі (особливо голові болі та болі в суглобах), тому на ранніх етапах рекомендовано є симптоматична терапія з використанням нестероїдних протизапальних засобів (Little P., 2020, клінічні рекомендації ВОЗ).

Італія першою з країн західного світу зіткнулася з епідемією нової коронавірусної інфекції та є однією з країн ЄС, яка найбільше постраждала від неї. З іншого боку, італійські лікарі отримали цінний практичний досвід, що є дуже важливим для всього світу.

Сьогодні пандемія продовжує швидко поширюватися світом, лікарі переповнені пацієнтами та працюють на межі можливостей. Нещодавно група італійських експертів на чолі з Джузеппе Ремуччі (професор Інституту фармакологічних досліджень Маріо Негрі, м. Мілан) опублікували оновлений протокол лікування COVID-19 у домашніх умовах – рекомендації для сімейних лікарів, розроблені задля того, щоб розвантажити стаціонари й водночас покращити результати терапії.

Лікування амбулаторних пацієнтів із підозрою на COVID-19 італійські експерти рекомендують розпочинати з німесулід (оригінальний препарат Німесил®, в Італії відомий під назвою Aulin®), який оториноларингологи широко застосовують при гострих риносинуситах. Пропонуємо ознайомитися зі стилним оглядом цього протоколу та сподіваємося, що зазначені рекомендації стануть у пригоді в боротьбі з COVID-19 в нашій країні.

Лікування COVID-19 удома: італійський протокол

За появи ранніх симптомів амбулаторний пацієнт звертається до сімейного лікаря, який здійснює візит додому чи проводить віддалену консультацію (бажано за допомогою відеозв'язку – Skype, Zoom тощо) та призначає діагностичний назофарингеальний мазок.

У пацієнта з підозрою на COVID-19 спостерігаються міалгії, артралгії, головний біль або інші больові синдроми; ще до отримання результатів тестування першою рекомендацією є призначення німесулід – нестероїдного протизапального препарату (НПЗП), який переважно інгібує циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2); його застосовують пероральною дозою 100 мг 2 рази/день (після їди) протягом 15 днів (не довше). Альтернатива – селективний інгібітор ЦОГ-2 целекоксиб: початкова доза 400 мг із подальшим прийомом 200 мг 1-й день; згодом – до 400 мг/день (200 мг 2 рази/день) за потреби.

Якщо в пацієнта підвищується температура тіла ($\geq 38,6^{\circ}\text{C}$) або з'являються лабораторні ознаки гепатотоксичності, німесулід потрібно замінити на ацетилсаліцилову кислоту (АСК) – 500 мг перорально 2 рази після їди. Експерти зазначають, що німесулід може асоціюватися з незначним ризиком гострого ушкодження печінки, проте за умови призначення в рекомендованих дозових дозах і впродовж рекомендованого періоду цей ризик є дуже низьким. Водночас наголошується, що німесулід має потужний антипіретичний ефект.

Лікування НПЗП варто доповнювати прийомом інгібіторів протонної помпи (наприклад, лансопразол 30 мг/день, омепразол 20 мг/день або пантопразол 20 мг/день).

Парацетамол не слід застосовувати, оскільки він має низьку протизапальну активність.

Приблизно через 3 дні після появи симптомів (або якщо минуло більше днів і лікар консультує пацієнта вперше) рекомендовано провести низку гематохімічних тестів (загальний аналіз крові, D-димер, С-реактивний білок – СРБ (кількісний показник), креатинін, глюкоза натще, аланінамінотрансфераза – АЛТ). Якщо запальні маркери (СРБ, кількість нейтрофілів), АЛТ і D-димер у межах норми, лікування німесулідом/целекоксибом (або АСК) у монотерапії слід продовжувати.

Німесулід – НПЗП групи метасульфонанлідів і перший із синтезованих селективних інгібіторів ЦОГ-2, який має протизапальну, знеболювальну та жарознижувальну дію. Терапевтичний ефект німесулід зумовлений впливом на метаболізм арахідонової кислоти, зниженням біосинтезу простагландинів шляхом пригнічення ЦОГ. За рахунок вибіркової дії на ЦОГ-2 синтез простагландинів, які мають цитопротекторну дію на клітині слизової оболонки шлунка, не змінений, а отже, знижений ризик розвитку побічних ефектів. Крім того, німесулід зменшує утворення супероксидних аніонів нейтрофіліями гранулоцитами та пригнічує продукування вільних радикалів, які генеруються при запаленні. Показаннями до застосування препарату є гострий больовий синдром, симптоматична терапія остеоартрозу з больовим синдромом, а також первинна дисменорея.

Одним з ефектів німесулід є сприяння активації глюкокортикоїдних рецепторів, що забезпечує підвищення клітинної активності ендогенних глюкокортикоїдів. З огляду

на користь від застосування системних глюкокортикоїдів у лікуванні важкого перебігу COVID-19 стає актуальним використання в терапії засобів, які мали би протизапальний, антипіретичний ефекти, а також підвищували б ефективність дії інших патогенетичних препаратів. Крім того, фармакодинамічні ефекти препарату зумовлені зниженням синтезу супероксидних аніонів нейтрофіліями гранулоцитами, пригніченням утворення вільних радикалів, які з'являються при запаленні. Останнє є особливо актуальним для терапії коронавірусної інфекції, що характеризується лімфопенією та відносним нейтрофіліозом.

Ефективність і переносимість німесулід 100 мг (2 р/добу) порівняно з диклофенаком 75 мг (2 р/добу) оцінювали в рандомізованому подвійному сліпому клінічному дослідженні, в якому взяли участь 122 пацієнти (Wober W., 1998). Німесулід і диклофенак продемонстрували однакову ефективність за підсумками 14 днів терапії з невеликою перевагою німесулід. Переносимість німесулід була кращою, ніж диклофенаку. Отже, співвідношення користь/ризик було кращим для німесулід.

Чому слід застосовувати саме німесулід при лікуванні COVID-19 удома?

- Німесулід – НПЗП із потужною знеболювальною, протизапальною й антипіретичною активністю, підтвердженою експериментально та доведеною в клінічних дослідженнях.

- Німесулід є потужним інгібітором субдиниці В'АТ1 рецептора ангіотензинперетворювального ферменту-2 (АСЕ2) – вхідних воріт для SARS-CoV-2. Нещодавно була отримана 3D-структура АСЕ2, а також установлено, що саме В'АТ1 є «містком», необхідним для зв'язування вірусу АСЕ2 і його транспортування всередині клітини. Німесулід «скасовує» транспортну функцію В'АТ1, завдяки чому розкладається як ад'ювантна терапія COVID-19.

- Німесулід чинить вплив на обидві ізоформи ЦОГ із переважним інгібуванням ЦОГ-2. У терапевтичних концентраціях німесулід пригнічує 88% активності ЦОГ-2 і 45% активності ЦОГ-1. Якщо вплив на ЦОГ-1 припиняється через 24 год, то дія на ЦОГ-2 триває; ця різниця зберігається при тривалому застосуванні. Така збалансована дія німесулід на ізоформи ЦОГ пояснює знижений ризик ускладнень із боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) порівняно з традиційним НПЗП, а також відсутність вираженої кардіоваскулярної токсичності (на відміну від високоселективних інгібіторів ЦОГ-2 – коксибів).

- Німесулід має низьку фармакологічну ефективність, які не залежать від клас-специфічного впливу на ЦОГ-2 і можуть зменшувати цитокіновий шторм при COVID-19. Зокрема, препарат пригнічує гіперпродукцію головних прозапальних цитокінів (інтерлейкіну-6, фактора некрозу хушліни), знижує активність металопроїназа, чинить антигістамінну дію. До не-ЦОГ-2 асоційованих ефектів німесулід також належить його здатність пригнічувати фермент фосфодіестеразу-4, завдяки чому знижується активність макрофагів і нейтрофілів, які мають визначну роль у патогенезі гострої запальної реакції.

- Німесулід зазвичай добре переноситься, зокрема пацієнтами похилого віку, котрі часто приймають кілька препаратів різних груп і є вразливими щодо COVID-19 популяцією.

Якщо лікування, крім НПЗП, може потребувати пацієнт?

Дексаметазон (за збереження гарячки / болю в м'язах, навіть легкого підвищення запальних маркерів – СРБ, кількості нейтрофілів, появи кашлю чи зниження сатурації кисню $\text{SpO}_2 < 92\%$) 8 мг перорально 3 дні, згодом – 4 мг 3 дні та 2 мг 3 дні – загалом 42 мг протягом 9 днів (тривалість лікування також залежить від клінічного перебігу захворювання).

Низькомолекулярний гепарин (якщо гематохімічні тести свідчать про сильне легке підвищення D-димеру чи з метою тромбопрофілактики в лежачих пацієнтах), наприклад еноксапарин у профілактичній дозі 4000 МО (40 мг) підшкірно протягом 6-14 днів, незалежно від покращення рухового стану пацієнта, за відсутності протипоказань (наприклад, активна кровотеча чи тромбоцити $< 25 \times 10^9/\text{л}$).

Оксигенотерапія може бути доцільною за частоти дихання $> 14/\text{хв}$ і $\text{SpO}_2 < 92\%$, але є необхідною за $\text{SpO}_2 < 90\%$ при диханні кімнатним повітрям. Рідкий кисень: розпочати з 8-10 л/хв, моніторувати SpO_2 кожні 3-4 год; титрувати швидкість подання кисню до досягнення цільового $\text{SpO}_2 > 92\%$, після чого її можна зменшити до 4-5 л/хв (але продовжувати моніторинг SpO_2 кожні 3-4 год). Газоподібний кисень: розпочати з 2,5-3 л/хв; моніторувати SpO_2 частіше, ніж у разі використання рідкого кисню; титрувати подання до досягнення цільового $\text{SpO}_2 > 92\%$. Якщо пацієнт погано відповідає на високі дози кисню, рекомендована госпіталізація.

Антибіотики (за підозри на бактеріальну пневмонію чи вторинну бактеріальну інфекцію верхніх дихальних шляхів, або в пацієнтів із загальним поганим здоров'ям, або за значного підвищення рівнів запальних маркерів – СРБ, кількості нейтрофілів – доксициклін 200 мг/день перорально впродовж 7 днів (азитроміцин не рекомендований).

Безпека застосування

Вивчення профілю безпеки німесулід довело, що основні його особливості збігаються з такими, характерними для всього класу НПЗП (European Medicines Agency – EMA). Найпоширенішими побічними ефектами від застосування НПЗП є реакції з боку ШКТ, у т.ч. диспепсія. На цьому тлі німесулід має переваги, оскільки краще переноситься, особливо в контексті утворення виразок, кровотеч чи перфорації кишечника. Контрольовані клінічні дослідження продемонстрували, що при застосуванні німесулід кровотечі у верхніх відділах ШКТ розвиваються дуже рідко (Bjarnason I., 2005). Результати клінічних досліджень, які свідчать про сприятливий профіль безпеки німесулід, підтверджуються даними досліджень на клітинному та молекулярному рівнях.

Поява запеклості у 2002 р. стосовно впливу німесулід на функцію печінки стала причиною розгляду Комітетом із лікарських засобів для застосування в людини (Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP) EMA питання про подальше використання цього препарату.

CHMP було прийнято рішення про застосування німесулід в пацієнтів із раніше діагностованими ураженнями печінки, в осіб, які мають алкогільну/наркотичну залежність.

Згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 27.09.2007 № 596, відповідно до рекомендацій EMA та на підставі рішення науково-експертної ради Державного експертного центру МОЗ України внесено відповідні зміни до інструкцій стосовно обмеження (Вікторов О.П., 2008):

- тривалість прийому препарату – до 15 днів;
- вікові обмеження (призначається лише дітям віком > 12 років і дорослим);
- заборонений одночасний прийом з іншими гепатотоксичними лікарськими засобами, алкогільними та наркотичними речовинами.

Перспективи використання німесулід як противірусного засобу

Оскільки геном SARS-CoV-2 на 70% схожий на геном збудника коронавірусної інфекції 2002-2003 рр., на перших етапах упровадження протоколів лікування використовувалися дані щодо вже відомого захворювання. Попередні дослідження продемонстрували, що SARS-CoV переважно інфікує дихальні шляхи та клітини альвеолярного епітелію, ендотеліальні клітини судин і макрофаги. Крім того, вірусні частинки SARS-CoV і вірусний геном були виявлені в моноцитах і лімфоцитах (Gu et al., 2005). Збудник нової коронавірусної інфекції (SARS-CoV-2) використовує для зараження той самий вхідний рецептор (ангіотензинперетворювальний фермент-2 – АСЕ2), що й SARS-CoV; це свідчить про високу ймовірність того, що «мішенню» для інфекції будуть одні й ті самі клітини (Zhao et al., 2020; Zhou et al., 2020).

АСЕ2 – один із білків людської мембрани, що контактує з вірусом; відповідає за його проникнення до клітин-мішеней. Нещодавно отримано тривимірну структуру АСЕ2, яка демонструє його фізичну взаємодію з В'АТ1 (SLC6A19) – транспортером плазматичної мембрани, що бере участь в обміні амінокислот у клітинах. Рецептор, націлений на SARS-CoV-2, є суперкомплексом, утвореним димером АСЕ2-В'АТ1, у якому АСЕ2 зв'язує вірусний білок, а В'АТ1 стабілізує гетеродимер. Ці висновки дають важливе уявлення про молекулярні основи розпізнавання та зараження коронавірусом (Renhong Y. et al., 2020).

Було продемонстровано, що німесулід блокує транспортну функцію В'АТ1, тому проводяться дослідження в Італії та Пакистані з метою вивчення можливості використання німесулід як противірусної терапії нової коронавірусної інфекції – COVID-19 (Scalise M., Indiveri C., 2020).

Отже, протягом ранньої фази COVID-19 пацієнти зазвичай мають легкий/субклінічний перебіг за типом гострого респіраторного захворювання. Водночас спостерігаються різноманітні симптоми, які-от гарячка, кашель, загальна слабкість, біль у горлі, головний і м'язовий біль, іноді – втрата смаку чи нюху. Амбулаторним пацієнтам з одним або декількома з цих симптомів рекомендовано просте лікування, що розпочинається з призначення німесулід чи целекоксибу як альтернативи.

Список літератури знаходиться в редакції.

Небілет®

небіволол

**НОВЕ ПОКАЗАННЯ –
лікування
симптоматичної
хронічної ішемічної
хвороби серця¹**



**Кардіопротекторні ефекти небівололу можуть бути особливо
корисними для лікування ІХС та ХСН завдяки збереженню
коронарного резерву^{2,3}**

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ НЕБІЛЕТ®¹

Склад: 1 таблетка містить небівололу (у вигляді небівололу гідрохлориду) 5 мг

Показання. Лікування есенціальної артеріальної гіпертензії. Лікування хронічної серцевої недостатності легкого ступеня та помірного ступеня тяжкості хворих віком від 70 років. Лікування симптоматичної, хронічної ішемічної хвороби серця. **Протипоказання.** Печінкова недостатність, порушення функції печінки, гостра серцева недостатність, епізоди декомпенсації серцевої недостатності, що вимагають внутрішньовенного введення діючих речовин із позитивним інотропним ефектом, синдром слабкості синусового вузла; АВ-блокади II–III ступеня (без штучного водія ритму); бронхоспазм та бронхіальна астма в анамнезі та інші. **Спосіб застосування та дози.** Артеріальна гіпертензія: 1 таблетка (5 мг) на добу. Для пацієнтів віком понад 65 років рекомендована початкова доза становить 2,5 мг на добу. Хронічна серцева недостатність.

Лікування слід починати з повільного титрування дози з 1,25 мг до досягнення індивідуальної оптимальної підтримуючої дози. Максимальна рекомендована доза становить 10 мг небівололу 1 раз на добу. Хронічна ішемічна хвороба серця. Лікування слід починати із поступового підвищення дози до визначення підтримуючої оптимальної дози для кожного пацієнта. Початкову дозу слід підвищувати кожні 1–2 тижні залежно від переносимості з 1,25 мг до 2,5 мг, потім до 5 мг, а потім 10 мг один раз на добу. Максимальна рекомендована доза становить 10 мг небівололу один раз на добу. **Побічні реакції:** головний біль, запаморочення, парестезії, задишка, брадикардія, АВ-блокада та інші. **Виробник.** БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування (повний перелік побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування) препарату Небілет® № UA/9136/01/01, наказ МОЗ України № 2181 від 26.11.2018 зі змінами від 13.05.2020, наказ МОЗ № 1128. UA_Neb_03_2020_V1_Advert. Дата затвердження 02.07.2020.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Небілет® № UA/9136/01/01, наказ МОЗ України № 2181 від 26.11.2018 зі змінами від 13.05.2020, наказ МОЗ № 1128.

2. Toblli JE, et al. Nebivolol: impact on cardiac and endothelial function and clinical utility. Vasc Health Risk Manag. 2012; 8: 151160.

3. Erdogan D, et al. Nebivolol improves coronary flow reserve in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Heart. 2007;93:319324

Представництво в Україні –

«Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»

Адреса: м. Київ, 02098, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494 33 88, факс: (044) 494 33 89



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Нове показання до призначення небіволулу: лікування стабільної ішемічної хвороби серця

Восени минулого року (3-5 листопада) відбулася онлайн-конференція «Медико-соціальні проблеми артеріальної гіпертензії в Україні». Програма заходу охопила більшість аспектів щодо цього питання.



Ю.М. Сіренко

Науковий керівник відділення симптоматичних гіпертензій ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Юрій Миколайович Сіренко акцентував увагу аудиторії на новому показанні до застосування небіволулу, що було включено до інструкції для медичного застосування препарату Небілет («Берлін-Хемі», Німеччина) лише в травні 2020 року, – терапію стабільної ішемічної хвороби серця (ІХС).

На початку виступу Юрій Миколайович наголосив, що застосування препаратів off-label можливе, проте воно супроводжується особистою юридичною відповідальністю лікаря, тому в разі призначення препаратів слід ретельно переглядати інструкції (особливо в сумнівних випадках). Зокрема, донедавна небіволулу був показаний лише для лікування артеріальної гіпертензії (АГ) і хронічної серцевої недостатності, проте наразі для оригінального препарату Небілет з'явилося нове показання – можливість його застосування при хронічних формах ІХС. Оскільки ця зміна інструкції до препарату є новою, вона може бути відображена не на всіх інтернет-сайтах, а також поки що відсутня для генеричних препаратів.

На сьогоднішній концепції серцево-судинних захворювань розглядається кризь призму серцево-судинного континууму, важливою ланкою якого є гіперсимпатикотонія (або симпатичний овердрайв). Тривала гіперсимпатикотонія може зумовлювати виснаження симпатичної нервової системи та порушення фізіологічної відповіді на стресові ситуації. Провідним методом кардіопротекції та запобігання симпатичному овердрайву є селективна блокада β -адренорецепторів.

Серед лікарів існує хибна думка, що β -блокатори (ББ) – препарати 80-х років минулого століття, проте це зовсім не так. У часи відсутності статинів і блокаторів рецепторів ангіотензину II, а також недосконалої антитромботичної терапії перші ББ (атенолол, метопролол) стали своєрідним проривом у лікуванні пацієнтів кардіологічного профілю. Вже тоді з'ясувалося, що ББ здатні зменшувати кардіоваскулярну смертність. Дослідження в цьому напрямку тривають дотепер. Зокрема, проспективне багатопроцентне випробування CORONOR (2014), у котрому взяли участь 4149 пацієнтів зі стабільними формами ІХС, які перенесли інфаркт міокарда чи реваскуляризацію понад 1 рік тому, виявило, що застосування сучасних ББ через 800 днів спостереження дає змогу знизити кумулятивну частоту кардіоваскулярних смертей на 57%. За допомогою узагальненого аналізу даних пацієнтів, які перенесли черезшкірне коронарне втручання, також з'ясувалося, що застосування ББ достовірно покращує виживаність.

У веденні хворих, які підлягали черезшкірному коронарному втручанню, велике значення має проблема рестенозів. У подвійному сліпому рандомізованому дослідженні NESICIO (2011, n=79, тривалість спостереження – 6 міс) було виведено, що застосування небіволулу супроводжується втричі меншою кількістю внутрішньостенозових рестенозів, аніж прийом метопрололу (8,1 проти 26,2%; $p=0,014$).

Оцінка судин у пацієнтів з ІХС за допомогою внутрішньосудинного ультразвукового дослідження дала змогу виявити, що ББ здатні уповільнювати прогресування атеросклерозу (post-hoc-аналіз даних 1515 хворих із різних досліджень). У групі лікування без ББ обсяг атероматозного ураження через 1 рік зменшився на 0,4 мм³, а в групі лікування ББ – на 2,4 мм³ ($p=0,034$). Небіволулу дає змогу вираженіше зменшити кумулятивну площу атеросклеротичного ураження, ніж карведилол (Napoli C., Ignaro L., 2004). Ще одним сприятливим ефектом ББ, у т. ч. небіволулу, є здатність зменшувати гіпертрофію лівого шлуночка (підтверджено за допомогою метааналізу).

У рекомендаціях Європейського товариства кардіологів із лікування хронічних коронарних синдромів (2019) ББ – перший крок лікування стабільної стенокардії в усіх пацієнтів, окрім осіб із низькою частотою серцевих скорочень (<50 уд./хв). ББ призначаються навіть хворим із низьким артеріальним тиском (але в низьких дозах). Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів із лікування АГ (2018), ББ залишилися одним з основних класів препаратів, які застосовуються в лікуванні цього патологічного стану, проте було чіткіше прописано показання до їх застосування. Так, ББ можуть бути призначені на будь-якому етапі лікування за наявності показань до їх використання: ІХС, стан після інфаркту міокарда, хронічна серцева недостатність, фібриляція передсердь, планування вагітності чи вагітності.

Слід підкреслити, що ББ є гетерогенним класом препаратів. Останніми роками зросло використання ББ із судинорозширювальними властивостями: лабеталола, небіволулу, целіпрололу, карведилолу. Дослідження небіволулу виявили його сприятливий вплив на центральний артеріальний тиск, жорсткість аорти, функцію ендотелію тощо. Небіволулу не підвищує частоти виникнення нових випадків цукрового діабету, характеризується кращим профілем безпеки та переносимості, ніж класичні ББ, а також меншим несприятливим впливом на сексуальну функцію.

У значній частині досліджень, де ББ як клас поступається іншим антигіпертензивним засобам, у ролі еталонного ББ застосовується атенолол. Однак, за даними метааналізу W.J. Elliott і W.K. Childers (2011), атенолол не поступається іншим ББ лише в пацієнтів із серцевою недостатністю, а щодо лікування ІХС, уперше виявлених кардіоваскулярних подій, інсультів, а також загальної та серцевої смертності є менш ефективним, аніж інші препарати цього класу. Саме тому при оцінці даних порівняльних досліджень слід звертати увагу на те, який саме ББ призначався. Ретроспективне порівняння зіставних груп хворих, які приймали різні препарати для монотерапії АГ, виявило, що ризик інфаркту міокарда, інсульту, розвитку стенокардії та хронічної серцевої недостатності на тлі прийому атенололу та метопрололу перевищує аналогічний ризик за вживання небіволулу (Egan B. et al., 2017).

V. Ignjatovic і співавт. (2016) порівняли заливкову АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів у пацієнтів на подвійній антитромбоцитарній терапії, котрі приймали різні ББ.

Виявилося, що на тлі застосування небіволулу цей показник є на 24% нижчим, аніж на тлі застосування біспрололу. На думку авторів, небіволулу може бути найкращим вибором порівняно з іншими ББ (біспролол, карведилол, метопролол) у пацієнтів з ІХС, які приймають подвійну антитромбоцитарну терапію.

Небіволулу притаманна здатність сприяти вивільненню оксиду азоту, запускаючи процеси вазодилатації. Небіволулу являє собою комплекс право- та лівообертальних ізомерів 1:1, з яких правообертальний D-небіволулу є класичним високоселективним ББ із типовими β -адренергічними ефектами, а L-небіволулу діє через покращення функції ендотелію. Висока селективність небіволулу дає змогу використовувати його в менших дозах, аніж неселективні ББ, а також зменшити ймовірність розвитку таких побічних дій, як депресія, розлади сну, еректильна дисфункція, можливий бронхоспазм. У консенсусі Європейського товариства гіпертензії щодо АГ та еректильної дисфункції (2020) зазначено, що антигіпертензивні препарати мають різний профіль впливу на ерекцію й що найнесприятливішими є діуретики та ББ, окрім небіволулу, а найменш несприятливими – блокатори рецепторів ангіотензину II і небіволулу.

Небіволулу характеризується високою антиангінальною активністю. За даними В.І. Маколкина та співавт. (2002), початкова тривалість фізичного навантаження до появи за грудного болю в проаналізованих пацієнтів становила 330,5 с, а вже через 60 днів застосування небіволулу – 585,0 с ($p<0,001$). Закордонні автори також підтверджують сприятливий вплив небіволулу на переносимість фізичних навантажень, який перевищує аналогічний вплив атенололу та плацебо (Rosseau M.F. et al., 1996). Небіволулу властива дозозалежність антиангінального ефекту, тому доза 7,5 мг/добу ефективніше знижує кількість нападів стенокардії, ніж доза 2,5 мг/добу (Лазебник Л.Б., Кузнецов О.О., 2001). Цікаво, що в Північній Америці максимальна дозволена доза небіволулу становить 40 мг (у Європі – 10 мг).

Експериментальні дослідження продемонстрували, що небіволулу зменшує опір коронарних артерій (Hess O., 2006), а клінічні випробування за участю пацієнтів з ідіопатичною дилатаційною кардіоміопатією та хронічною серцевою недостатністю виявили підвищення коронарного резерву на 30% на тлі застосування небіволулу (Erdogan D. et al., 2007). У випробуванні SENIORS була продемонстрована здатність

небіволулу знижувати кількість усіх ішемічних подій у пацієнтів з ІХС і серцевою недостатністю на 34% (порівняно з плацебо).

Ще одним полем застосування небіволулу є ішемія у хворих із необструктивними коронарними судинами (мікроваскулярна стенокардія). У консенсусі експертів Європейської асоціації черезшкірних коронарних втручань (2020) ідеться про те, що за такого патологічного стану доцільним є застосування небіволулу дозою 2,5-10 мг/добу, оскільки цей препарат знижує споживання кисню міокардом і має антиоксидантні властивості.

Що стосується лікування АГ, то наразі немає сумнівів: комбінована терапія фіксованими комбінаціями 2-3 препаратів різних класів супроводжується вираженим антигіпертензивним ефектом і кращими показниками прихильності до лікування. Комбінація небіволулу з гідрохлортиазидом (ГХТЗ) дозою 5/12,5 мг дає змогу знижувати систолічний артеріальний тиск на 16,0 мм рт. ст., а діастолічний – на 9,0 мм рт. ст. (Lacourciere Y. et al., 1994). Комбінація небіволулу/ГХТЗ (Небілет плюс, «Берлін-Хемі», Німеччина) є високоефективною й у загальній популяції осіб з АГ, і серед хворих похилого віку, і серед пацієнтів із цукровим діабетом.

У наукових колах широко обговорюється питання щодо впливу ББ на вуглеводний обмін. Наше власне дослідження виявило, що сучасні ББ не мають негативного впливу; лише атенолол чинить певну несприятливу дію на рівні глюкози й інсуліну. За додавання ГХТЗ до цих ББ тенденції збереглися: індекс інсулінорезистентності НОМА найбільш різко підвищується в групі атенололу. Утім, єдиним ББ, метаболічний профіль якого не погіршився на тлі додавання ГХТЗ, був небіволулу. Призначення небіволулу з ГХТЗ або без нього здатне навіть збалансувати негативний вплив на індекс НОМА аторвастатину, усуваючи діабетогенний вплив останнього (Kei A. et al., 2015).

Відповідно до інструкції, під час лікування хронічної ІХС призначення Небілету слід розпочинати з поступового підвищення дози до визначення оптимальної підтримувальної дози для кожного пацієнта. Початкову дозу слід підвищувати кожні 1-2 тиж (залежно від переносимості) – з 1,25 до 2,5 мг небіволулу 1 р/добу, згодом – до 5 мг 1 р/добу, надалі – до 10 мг 1 р/добу. Максимальна рекомендована доза становить 10 мг небіволулу 1 р/добу. Дані для особливих груп хворих стосуються як пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю, так і осіб із хронічною ІХС.

Висновки

- 1 ББ мають застосовуватись як перший крок терапії АГ у пацієнтів із супутньою ІХС, перенесеним інфарктом міокарда, хронічною серцевою недостатністю, тахікардіями.
- 2 У терапії АГ доцільно віддавати перевагу судинорозширювальним ББ.
- 3 ББ залишаються препаратами вибору для антиангінальної терапії в пацієнтів з ІХС.
- 4 ББ позитивно впливають на прогноз у пацієнтів з ІХС.
- 5 Небіволулу – це ефективний і безпечний ББ для лікування пацієнтів з ІХС.

Підготувала Лариса Стрільчук

СВІТОВІ НАУКОМЕТРИЧНІ БАЗИ ДАНИХ

лікування різноманітних вірусних захворювань
НОВІРИН (inosine pranobex)

NCBI

PubMed

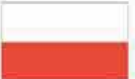
BNF British
National
Formulary 



INOSINE PRANOBEX is safe and effective for the treatment of subjects with confirmed acute respiratory viral infections: analysis and subgroup analysis from a Phase 4, randomised, placebo-controlled, double-blind study



[**INOSINE PRANOBEX** - cytotoxic activities and effect of on replication of human parainfluenza viruses (HPIV-2, HPIV-4), enteroviruses (CA16, EV71) and adenoviruses (HAdV-2, HAdV-5) in vitro]



INOSINE PRANOBEX is safe and effective for the treatment of subjects with confirmed acute respiratory viral infections: analysis and subgroup analysis from a Phase 4, randomised, placebo-controlled, double-blind study



Oral **INOSIPLEX** in the treatment of cervical condylomata acuminata: a randomised placebo-controlled trial



Multicenter randomized study of **INOSINE PRANOBEX** versus acyclovir in the treatment of recurrent herpes labialis and recurrent herpes genitalis in Chinese patients



INOSINE PRANOBEX enhances human NK cell cytotoxicity by inducing metabolic activation and NKG2D ligand expression



INOSINE PRANOBEX: A Key Player in the Game Against a Wide Range of Viral Infections and Non-Infectious Diseases



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Перед застосуванням уважно ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем.
Регістраційне посвідчення МОЗ України № UA/12436/01/01 від 12.04.2017.

Виробник. АТ «Київський вітамінний завод». Місцезнаходження. Україна, 04073, м. Київ, вул. Копилівська, 38. www.vitamin.com.ua

«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. Пасєнікова**, 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 рекламиВ'ячеслав Килимчук
Галина Терхун
Зоя МаймескулЛітературне редагування / коректура:
Анастасія Божко
Ірина Колесник
Юлія Фігісова
Наталія Дехтяр-Дігузова
Дизайн/верстка:

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 «Плянець»,

м. Київ, вул. Олександра Довженка, 3.

Підписано до друку 21.01.2021.

Замовлення № 710560. 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



ГЕПАТОЛОГІЯ

Проблеми гастроентерології

під час пандемії COVID-19

Ю.М. Степанов, В.А. Потабашний, Н.В. Харченко та ін..... 43-44

Наявні підходи до лікування необстеженої

диспепсії в Україні: результати після

маркетингового дослідження ROMA IV 40 DSR

С.М. Ткач 47

Сучасні погляди на стеатоз печінки:

ігнорувати чи лікувати?

О.М. Радченко, О.Й. Комариця 48-50

КОРОНАВІРУСНА ХВОРОБА 2019

Пацієнт із підозрою на COVID-19

лікується вдома: роль німесуліду

О.К. Дуда, І.В. Манжелєєва 3

Інозин пранобекс істотно знижує

летальність серед людей похилого віку

із позитивним результатом ПЛР на вірус SARS-CoV-2 8-9

Як правильно вести амбулаторних хворих на COVID-19:

міжнародний і вітчизняний досвід

П.О. Колесник 15

Цинк і COVID-19: що відомо на початок 2021 року? 16-17

Конгрес анестезіологів України – 2020:

фокус на COVID-19

С.О. Дубров, R. Gregg, К.М. Лебединський 18-19

КАРДІОЛОГІЯ

Нове показання до призначення небіволулу:

лікування стабільної ішемічної хвороби серця

Ю.М. Сіренко 5

Консиліум фахівців із питання коморбідних станів:

COVID-19 і серцево-судинна патологія

Д.В. Рябенко, О.А. Коваль 27

НЕВРОЛОГІЯ

Хронобіологічна стратегія фармакотерапії депресій:

можливості та перспективи

С.Г. Бурчинський 52-53



J. Beran, M. Spajdel, V. Katzerova та співавт., Чехія

Інозин пранобекс істотно знижує летальність серед людей похилого віку з позитивним результатом ПЛР на вірус SARS-CoV-2

Раніше продемонстровано, що інозин пранобекс є ефективним у лікуванні гострих респіраторних вірусних інфекцій. Автори цього дослідження поставили собі за мету з'ясувати, як інозин пранобекс впливає на летальність серед осіб похилого віку з позитивним результатом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на SARS-CoV-2. Когорту мешканців будинків для літніх людей було обрано через те, що саме ця вікова категорія є найуразливішою до коронавірусної хвороби (COVID-19).

Загальні відомості про противірусний імунітет і роль інозину пранобексу

Успішний контроль вірусної інфекції, в т. ч. SARS-CoV-2, забезпечується комплексом клітинних і гуморальних факторів вродженого (неспецифічного, природного) та набутого (специфічного, адаптивного) імунітету.

Першою лінією імунного захисту від будь-якої вірусної інфекції є натуральні кілери (NK-клітини), що належать до цитотоксичних лімфоцитів і забезпечують швидку та пряму атаку на заражені вірусом клітини організму людини (без презентації й розпізнавання антигенів). Механізми дії NK-клітин включають:

- секрецію перфоруїну та гранцимину для безпосереднього знищення клітин-мішеней;
- зв'язування з рецепторами на клітинах-мішенях, які індують апоптоз;
- вивільнення цитокінів для регуляції подальшої імунної відповіді.

Адаптивний імунітет є другою лінією противірусного захисту та базується на презентації антигена. Вірус обробляється антиген-презентувальними клітинами, після чого найважливіші його антигени починають відображатися на їх поверхні разом із молекулами головного комплексу гістосумисності. Вірус сприймається імунною системою як внутрішньоклітинний антиген, тому адаптивний імунітет реалізується через Т-хелпери 1 типу, що виділяють

цитокіни інтерлейкін-2, фактор некрозу пухлини-α та інтерферон-γ, які активують макрофаги, цитотоксичні Т-лімфоцити й дендритні клітини. Вони знищують заражені вірусом клітини організму.

Коли обидві лінії імунітету перевантажені, вірус виділяється в кров із розвитком вірусемії; саме тоді вірус розглядається імунною системою як позаклітинний антиген, тому активуються Т-хелпери 2 типу. Вони у співпраці з Т-фолікулярними хелперними клітинами починають стимулювати вироблення антитіл, які зв'язуються з антигенами позаклітинних частинок вірусу та позначають їх для знищення макрофагами.

Інозин пранобекс (ІП) – синтетична сполука з імуномодулювальними та противірусними властивостями. Препарат схвалено для клінічного використання в 1971 році; наразі застосовується в понад 70 країнах світу. Показанням для призначення ІП є лікування вірусних інфекцій, включаючи підгострий склерозуючий паненцефаліт, гострі вірусні респіраторні інфекції, кір, вітряну віспу, інфекції, зумовлені вірусами простого герпесу, папіломи людини, цитомегаловірусу й Епштейна-Барр.

Механізм імуномодулювальної та противірусної дії ІП реалізується через посилення проліферації лімфоцитів, вироблення цитокінів і цитотоксичності NK-клітин. Нещодавно встановлено, що ІП

підвищує експресію лігандів NKG2D на клітинах-мішенях; це супроводжується збільшенням їхньої імуногенності та цитотоксичності NK-клітин (McCarthy M.T. et al., 2020). У клінічному випробуванні S.R. Ahmed і співавт. (2017) за участю здорових добровольців чітко продемонстровано, що введення ІП зумовлює раннє (протягом 1,5 год) і стійке збільшення рівнів NK-клітин (≥ 2 рази до п'ятого дня спостереження). Індуковані ІП популяції NK-клітин містили гранзим А та перфоруїн.

Клінічні й імунологічні дослідження, проведені протягом останніх 5 років, підтвердили ефективність ІП за більшості досліджених вірусних інфекцій. Автори розглянутого в цьому огляді випробування сподівалися, що препарат виявиться ефективним і при COVID-19, зокрема в осіб похилого віку. Відомо, що в цій віковій групі активність NK-клітин є зниженою, що може бути одним із важливих факторів ризику розвитку тяжких ускладнень вірусних інфекцій, у т. ч. COVID-19.

Матеріали та методи

Це проспективне клінічне дослідження проводили в трьох будинках для літніх людей у Чеській Республіці (міста Літовель, Голіце й Упїце); один із них є неспеціалізованим, а два спеціалізуються на догляді за особами з хворобою Альцгеймера. Випробування тривало з червня по вересень 2020 року.

Усім мешканцям залучених до випробування будинків для літніх людей проводили ПЛР на SARS-CoV-2. У будинках Голіце й Упїце всі мешканці за наявності позитивного результату ПЛР отримували ІП, у Літовелі – за наявності позитивного результату та клінічних ознак хвороби. За відсутності протипоказань ІП 500 мг призначали по 2 таблетки 3 р/день. Середня тривалість лікування становила 7 днів. В одному з будинків для літніх людей (м. Голіце) учасники дослідження з негативним результатом ПЛР на SARS-CoV-2 також приймали ІП 500 мг дозою 2 таблетки 1 р/день протягом 10 днів із метою профілактики.

Усі пацієнти з позитивним тестом ПЛР отримували симптоматичне лікування, за необхідності (додатково) – мінеральні добавки, регідратацію, оксигенацію, анти-COVID плазму та (за ознак розвитку бактеріальної пневмонії) антибіотикотерапію. Лише один пацієнт отримував противірусну терапію.

Результати

До випробування було залучено 301 мешканця з трьох будинків для літніх людей Чехії, 156 з яких (51,8%) мали позитивний результат ПЛР на SARS-CoV-2 (табл.).

Епідемія COVID-19 спостерігалася в будинку для літніх людей у Літовелі в червні 2020 року. Із 56 мешканців 33 отримали позитивний результат ПЛР на SARS-CoV-2. Із них 19 осіб мали респіраторні симптоми, тому їм було призначено ІП у вищезазначеній дозі. Хворі з урізкемією чи пацієнти на діалізі приймали ІП по 1 таблетці 3 р/день протягом 1 дня. Із 19 хворих, які приймали ІП, 5 були госпіталізовані щодо пневмонії.

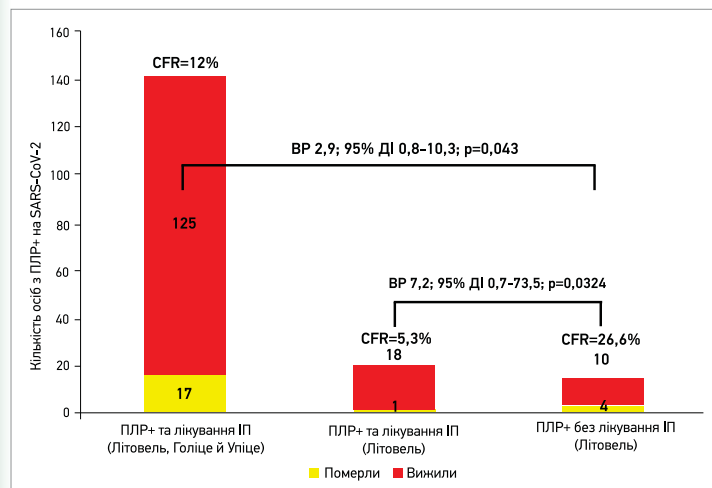


Рис. 1. Порівняння летальності (case-fatality rate, CFR) від інфекції SARS-CoV-2 серед мешканців трьох чеських будинків для літніх людей (м. Літовель, Голіце й Упїце) з і без використання ІП

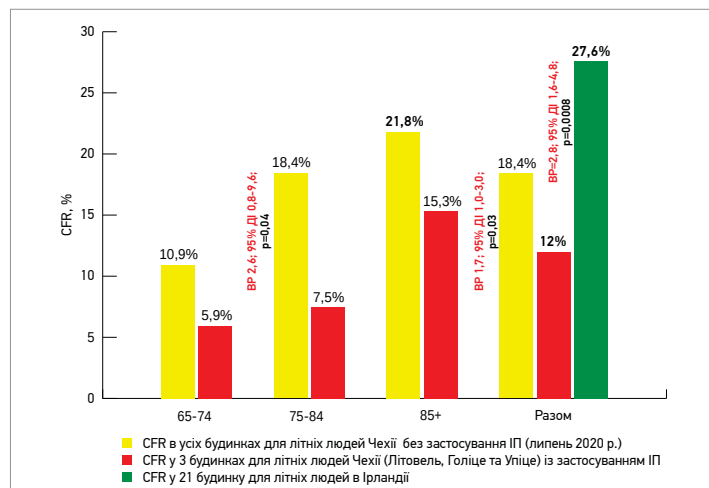


Рис. 2. Порівняння летальності (case-fatality rate, CFR) від інфекції SARS-CoV-2 серед мешканців будинків для літніх людей у Чехії та Ірландії з і без прийому ІП

Таблиця. Використання ІП у мешканців трьох будинків для літніх людей Чехії, котрі мали позитивний результат ПЛР на SARS-CoV-2							
Будинок для літніх людей	Кількість мешканців	ПЛР+	ПЛР+ з ІП	Померлі ПЛР+ з ІП	ПЛР+ без ІП	Померлі ПЛР+ без ІП	ПЛР- без ІП
Літовель	56	33	19	1	14	4	23
Голіце	174	86	86	11	0	0	88*
Упіце	71	37	37	5	0	0	34
Усього	301	156	142	17	14	4	145

Примітка: * всі ПЛР-негативні особи приймали ІП профілактично по 2 таблетки 1 раз на день протягом 10 днів із початком захворюваності на COVID-19 у цьому будинку для літніх людей (ноден не був ПЛР-позитивним).

У Літовелі за період спостереження помер один пацієнт віком 95 років, який мав позитивний результат ПЛР; протягом перших 6 днів у нього не спостерігалось жодних симптомів COVID-19, тому ІП одразу йому не призначався. Із появою слабкості й утруднення дихання (SpO_2 – 92%) пацієнту був призначений ІП, а також симптоматична терапія. Хворий за загальним станом здоров'я й тяжкістю захворювання не потребував госпіталізації, але раптово помер через 5 днів. Із 14 ПЛР-позитивних пацієнтів, які не приймали ІП через відсутність респіраторних симптомів COVID-19, за період спостереження померли 4 особи (віком 73, 90, 92 та 93 роки); всі вони мали супутні захворювання. Незважаючи на те що ці хворі не демонстрували респіраторних ознак COVID-19, вони скаржилися на слабкість, мали зниження сатурацію крові киснем й ознаки мікроемболізації. Смерть цих пацієнтів була пов'язана з проблемами шлунково-кишкового тракту (жовтяниця, кишкова непрохідність, гастроентерит із сильним електролітним дисбалансом).

Спалах епідемії COVID-19 у будинку для літніх людей у Голіце спостерігався у вересні. Зі 174 мешканців у 86 виявили позитивний результат ПЛР на SARS-CoV-2. Усім позитивним хворим було призначено ІП. Нагадаємо, що в цьому будинку й ПЛР-негативні мешканці отримували ІП із метою профілактики.

Загалом за період спостереження в цьому будинку для літніх людей померли 11 із 86 мешканців із позитивним результатом ПЛР, які отримували ІП. Серед ПЛР-негативних осіб, які приймали ІП профілактично, в жодного згодом не було виявлено позитивного тесту на SARS-CoV-2.

У вересні епідемія спостерігалася й у будинку для літніх людей у м. Упіце. Із 71 мешканця позитивний результат ПЛР отримали 37 осіб, яким було призначено ІП. Із них 5 померли у віці від 88 до 95 років.

Показники летальності від інфекції SARS-CoV-2 з і без лікування ІП зображено на рисунках 1, 2. У будинку для літніх осіб у Літовелі різниця в кількості смертей серед ПЛР-позитивних осіб з і без прийому ІП була статистично значимою (відносний ризик (ВР) 7,2; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,71-73,54; $p=0,0324$). ПЛР-позитивні пацієнти, котрі отримували ІП, мали всемо нижчий ризик померти порівняно

з ПЛР-позитивними особами, котрим ІП не призначався. Коли автори порівняли летальність серед ПЛР-позитивних осіб із Літовелю, котрі не отримували ІП, із летальністю в загальній когорті ПЛР-позитивних пацієнтів усіх трьох будинків для літніх людей, різниця все одно виявилася майже трикратною та статистично достовірною (ВР 2,9; 95% ДІ 0,8-10,3; $p=0,043$).

Також автори порівняли загальну летальність від інфекції SARS-CoV-2 в будинках для літніх людей, де проводилося це дослідження, з показниками, отриманими в усіх будинках для літніх людей у Чехії. Різниця була статистично достовірною (ВР 1,7; 95% ДІ 0,96-2,98; $p=0,031$), а у віковій категорії 75-84 роки майже трикратною (ВР 2,8; 95% ДІ 0,8-9,6; $p=0,047$). При порівнянні з летальністю від інфекції SARS-CoV-2 у 21 будинку для літніх людей в Ірландії (Kennelly S.P. et al., 2020) було отримано не менш вражаючу різницю (ВР 2,8; 95% ДІ 1,6-4,8; $p=0,00008$).

Висновки

Особи похилого віку й особливо мешканці будинків для літніх людей мають найвищий ризик тяжкого перебігу COVID-19. У проведеному дослідженні летальність серед пацієнтів із позитивним результатом ПЛР на SARS-CoV-2, які отримували ІП, була значно нижчою, ніж у ПЛР-позитивних осіб, які не отримували цього препарату. Крім того, загальна летальність від COVID-19 у трьох залучених до дослідження будинках для літніх людей, де більшість ПЛР-позитивних осіб отримували ІП, була суттєво нижчою, ніж загалом у чеських будинках для літніх людей. Це попередні результати, що потребують підтвердження за допомогою масштабніших контрольованих досліджень. Утім, на думку авторів, усім особам похилого віку (>65 років) одразу після отримання позитивного результату ПЛР на SARS-CoV-2 корисно розпочати прийом ІП (після розгляду протипоказань), адже він потенційно може мінімізувати тяжкість перебігу захворювання.

Стаття друкється в скороченні.

Beran J., Spajdel M., Katzerova V. et al.
Inosine pranobex significantly decreased the case-fatality rate among PCR positive elderly with SARS-CoV-2 at three nursing homes in the Czech Republic. Pathogens. 2020 Dec 16; 9 (12): 1055.

Переклала з англ. **Наталія Александрук**



ЗМІСТ

АЛЕРГОЛОГІЯ

Ріалтріс – новий комбінований назальний спрей

для лікування алергічного риніту

С.В. Зайков 10-11

Виклики сьогодення: COVID-19

та імуноскомпрометовані пацієнти

Е. Фернандес-Кальдас, С.Д. Юр'єв, С.О. Зубченко та ін. 25-26

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

Новини оториноларингології:

сучасні підходи до діагностики

та лікування ЛОР-захворювань

С.Б. Безшапочний, І.В. Кошель, Д.В. Мальцев та ін. 12-13

АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ

Сучасні підходи до обрання антибіотиків

при лікуванні негоспітальної пневмонії

М.М. Островський 14

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

COVID-19 і психоемоційні розлади:

роль нейротрансмітерів, можливості

профілактики та лікування

О.Є. Коваленко 21-22

Оцінка метеочутливості

в практиці сімейного лікаря 37

Таблетка чи ін'єкція: що та коли краще?

М.М. Орос, Т.В. Кошмякова 41-42

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Верифікація звітів про смерть

у дослідженні PLATO

V. Serebruany, J.-F. Tanguay, M.A. Benavides та ін. 34-35

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА

Сучасний підхід до діагностики целіакії 45

Ріалтріс — новий комбінований назальний спрей для лікування алергічного риніту

Алергічний риніт (АР) являє собою опосередковане імунoglobулінами класу Е запальне захворювання слизової оболонки носової порожнини, тригерами якого є алергени, що містяться в повітрі (Hosseinbaccus L. et al., 2020). АР притаманний суттєвий несприятливий вплив на сон, працездатність і здатність до навчання; його небезпека зумовлена ще й тим, що це захворювання часто асоціюється з atopічним дерматитом, харчовою алергією та бронхіальною астмою. Цей процес називається atopічним маршем (Bantz S. et al., 2014). Залежно від географічного регіону поширеність АР становить 10-40% (Asher M. et al., 2006). У зв'язку зі значною поширеністю та хронічним перебігом АР є загальносвітовою медичною проблемою, що супроводжується значними фінансовими витратами (Seidman M. et al., 2015; Rotiroti G., Scadding G., 2016).

До симптомів АР належать нежить, закладеність носа, чхання, очні симптоми (кон'юнктивіт) тощо. На основі клінічних критеріїв АР можна класифікувати на різні фенотипи (табл. 1) (Sybilski A., 2018).

Під час пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19) лікарям слід бути особливо уважними, оскільки деякі її симптоми збігаються із симптомами АР (рис. 1).

АР класифікують на сезонний (САР) і цілорічний (ЦАР) (Brozek J. et al., 2017). Провідні тригери САР – алергени зовнішнього середовища (насамперед пилок рослин). Натомість ЦАР зазвичай провокують алергени приміщень (кліщі домашнього пилу, пліснява, алергени комах (насамперед тарганів), лупа домашніх тварин) (Bousquet J. et al., 2001). Класифікації АР на сезонний і цілорічний властива певна суперечливість, оскільки симптоми ЦАР можуть виявлятися періодично, а не щодня протягом усього року, а також навпаки – мінімальне персистуюче запалення слизової, що спостерігається за САР, спричиняє появу симптомів навіть за відсутності сезонного впливу пилку. Крім того, особи із САР і сенсibiliзацією до пилку кількох різних рослин можуть мати тривалі загострення протягом двох-трьох пір року, а в пацієнтів із ЦАР можуть спостерігатися тривалі ремісії та періодичні рецидиви. Оскільки це ускладнює діагностику, за ініціатииви Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) було запропоновано інший метод класифікації АР на основі тривалості й особливостей рецидивування (Bousquet J. et al., 2005). Так, інтермітуючий АР (ІАР) характеризується симптомами, що з'являються менш ніж у 4 дні на тиждень або впродовж менш ніж 4 послідовних тижнів. Своєю чергою, за персистуючого АР (ПАР) симптоми з'являються частіше ніж у 4 дні на тиждень протягом 4 послідовних тижнів. Отже, терміни САР та ІАР, а також ЦАР і ПАР не є синонімічними; будь-яку з цих класифікацій слід використовувати окремо, без ототожнення наведених вище пар термінів (Bousquet J. et al., 2005; Van Hoescke H. et al., 2006; Todo-Bom A. et al., 2007).

Діагностика АР має включати ретельний збір анамнезу, фізикальне обстеження та проведення шкірних тестів для підтвердження алергії (Small P. et al., 2018). Під час збору анамнезу слід оцінити ступінь вираженості симптомів, їхній зв'язок із впливом алергенів, уживання ліків та ефективність назальних деконгестантів, сімейний анамнез алергічних хвороб (Brozek J. et al., 2017; Small P. et al., 2018; Dykewicz M., Hamilos D., 2010; Wang D., 2005). При фізикальному обстеженні потрібно звернути увагу на набряк слизової оболонки носа, наявність поліпів і постназального стікання. Важливе значення мають також непрямі ознаки АР: темні кола під очима, дихання ротом, часте прощання горла, поперхання зморшка на перенісці. Під час огляду шкіри

Таблиця 1. Фенотипи АР		
Критерії	Фенотипи АР	
Тривалість симптомів	Інтермітуючий	Персистуючий
Тяжкість симптомів	Незначної тяжкості	Середньої тяжкості / тяжкий
Характер симптомів	Обструкція	Секреція
Тип сенсibiliзації	Моноалергійний	Поліалергійний
Залучення органів	Один орган (наприклад, ніс)	Кілька органів (наприклад, ніс, очі тощо)

й аускультатії легень можна виявити ознаки інших atopічних хвороб: екзема та бронхіальної астми (Hosseinbaccus L. et al., 2020).

Хоча анамнез хвороби та фізикальне обстеження мають велике значення, патогномонічні ознаки АР відсутні (Hosseinbaccus L. et al., 2020). Основні діагностичні обстеження за АР – шкірні прик-тести, що є швидкими, недорогими та мінімально інвазивними (Small P. et al., 2018; Dykewicz M., Hamilos D., 2010).

Лабораторні методи дослідження також відіграють важливу роль у специфічній діагностиці АР. Оскільки в основі розвитку АР лежить ІgЕ-залежний (негайний) тип алергічної реакції, то для виявлення причинно-значимих алергенів застосовують імуноферментний і хемілюмінесцентний аналізи, радіоалергосорбентний й імунофлуоресцентний тести, прямий і непрямий базофільні тести.

При обранні лікування АР слід приймати рішення спільно з пацієнтом, урахувавши його побажання й індивідуальні особливості. Перед початком лікування слід надати хворим інформацію щодо зменшення або усунення впливу алергенів (Dykewicz M.S., Hamilos D.L., 2010). Із цією метою доцільно тримати закритими вікна, щоб уникнути потрапляння до житлових приміщень пилку, підтримувати вологість <40% для зменшення ймовірності розростання плісняви та пилових кліщів, застосовувати пилососи з HEPA-фільтрами, котрі дають змогу усунути з повітря лупу

домашніх тварин (Small P. et al., 2018; Hosseinbaccus L. et al., 2020).

Якщо симптоми зберігаються, незважаючи на проведені заходи, слід розпочати фармакотерапію. Відповідно до наявних рекомендацій і результатів клінічних досліджень застосування комбінації інтраназальних кортикостероїдів (ІнКС) й інтраназальних антигістамінних препаратів (ІнаГП) у пацієнтів із помірно-тяжким і тяжким САР має перевагу над монотерапією (Ratner P. et al., 2008). У спільних рекомендаціях Американської академії отоларингології, хірургії голови та шиї й Американської академії сімейних лікарів (оновлено у 2020 р.) зазначено, що комбінація ІнКС й ІнаГП є найефективнішим комбінованим лікуванням для хворих на АР, які не досягають бажаного клінічного результату за допомогою монотерапії (American Academy of Family Physicians, 2020). У рекомендаціях ARIA з лікування АР (2020) зазначено, що ІнКС мають бути першою лінією терапії такого стану, а також наголошено, що сполучення ІнКС й ІнаГП має клінічні переваги над монотерапією ІнКС; водночас у рекомендаціях зауважено, що ця комбінація реалізує свій ефект уже через кілька хвилин після вживання (Bousquet J. et al., 2020). На думку експертів ARIA, вибір між монотерапією ІнКС і лікуванням фіксованою комбінацією ІнКС й ІнаГП слід робити на основі уподобань пацієнта, доступності цих препаратів, а також їхньої вартості.



С.В. Зайков

На початку лікування (перші 2 тиж) комбінація ІнКС й ІнаГП може забезпечити швидше усунення симптомів, аніж монотерапія ІнКС, тому деякі пацієнти віддають перевагу комбінованому лікуванню (Brozek J. et al., 2017).

Препарат Ріалтріс (фіксована комбінація олопатадину гідрохлориду 665 мкг і мометазону фуруату 25 мкг, «Гленмарк Фармасьютикалз Лтд.») являє собою назальний спрей, який містить ІнКС й ІнаГП і показаний для симптоматичного лікування САР у пацієнтів віком понад 12 років. За даними від 23 грудня 2020 р., Ріалтріс уже представлено чи буде представлено найближчим часом у 33 країнах Європи.

ІнКС мометазон та ІнаГП олопатадин є добре вивченими препаратами, що застосовуються в лікуванні АР.

Гістологічні дослідження продемонстрували, що мометазон зменшує еозинофільну інфільтрацію слизової оболонки носа порівняно з плацебо, а також експресію фактора росту ендотелію судин С (Sivam A. et al., 2010; Rujundic M. et al., 2013). Подвійне сліпе рандомізоване контрольоване дослідження T. Yamada та співавт. (2012) виявило, що вже протягом 14 днів застосування інтраназальний мометазон здатен зменшувати вираженість назальних симптомів риніту, покращувати якість життя, чинити сприятливий вплив на сон (за Епвортською шкалою сонливості) в пацієнтів із ЦАР. За допомогою метааналізу M. Penagos і співавт. (2008), який містив дані 2998 пацієнтів, з'ясовано, що застосування назального спрею мометазону фуруату асоціювалося з достовірним зменшенням оцінки за загальною шкалою симптомів із боку носа (Total Nasal Symptom Score, TNS) загалом, а також окремо за такими параметрами, як закладеність носа, нежить, чхання, свербіж носа. Відзначалася також достовірна перевага мометазону над плацебо в зниженні екстраназальної симптоматики АР. Частка пацієнтів, у яких спостерігалися побічні явища, в групах мометазону та плацебо була однаковою. Інший метааналіз 10 рандомізованих контрольованих досліджень (n=3132), проведений L. Bielory та співавт. (2011), довів сприятливий вплив інтраназального спрею мометазону на всі очні симптоми САР і ЦАР (свербіж і печіння, слізотеча, почервоніння). Мометазон також виявився ефективним у пацієнтів із коморбідним перебігом ПАР та інтермітуючою бронхіальною астмою, оскільки знижував сумарний тягар клінічної симптоматики (Baiairdini I. et al., 2010).

Своєю чергою, олопатадин являє собою високоефективний ІнаГП, який продемонстрував безсумнівну перевагу над плацебо в зменшенні симптомів АР і покращенні якості життя (Meltzer E.O. et al., 2011; Berger W.E. et al., 2009; Kaliner M.A. et al., 2009). Швидкість покращення клінічного стану на тлі застосування інтраназального спрею олопатадину перевищувала



Рис. 1. Клінічна симптоматика АР і COVID-19 (National Center for Immunization and Respiratory Diseases, 2020)

Таблиця 2. Середня зміна оцінки за TNSS (симптоми за останні 12 год; оцінка проводилася в ранковий час) порівняно з вихідним рівнем на 6-й, 30-й і 52-й тижні дослідження

Тижень	Кількість пацієнтів (Ріалтріс/плацебо)	Відмінність лікування Ріалтрісом порівняно з плацебо		
		Середнє НЗКФ	95% ДІ	p
6	391/99	-0,81	-1,29; -0,32	0,0012
30	391/99	-0,96	-1,41; -0,50	<0,0001
52	391/99	-0,91	-1,35; -0,47	<0,0001

Примітки: НЗКФ – найменше значення квадратичної функції; ДІ – довірчий інтервал.

аналогічний показник у разі застосування флутиказону (Kaliner M.A. et al., 2009). Хоча в алгоритмах ARIA фігурує комбінація ІНКС з азеластином, безпосереднє порівняння олопатадину й азеластину не виявило достовірних відмінностей у симптоматичному ефекті (Shah S. et al., 2009; Meltzer E. et al., 2008; Pipkom P. et al., 2008), а одне з них навіть підтвердило перевагу олопатадину: менш виражений неприємний присмак після нанесення спрею. Смак і запах олопатадину більше сподобався 54,1 та 32,1% пацієнтів, а азеластину – 27,5 та 11,9% відповідно. Імовірно тривалого застосування препарату (відповідно до вподобань пацієнтів) у групі олопатадину становила 60,9%, а в групі азеластину – 34,5% (Meltzer E.O. et al., 2008). Меншу частоту та нижчу інтенсивність гіркоти в роті на тлі застосування олопатадину порівняно з азеластином за однакової ефективності цих спреїв відзначили й інші автори (Shah S.R. et al., 2009). Такі дані обов'язково слід узяти до уваги, оскільки при хронічних захворюваннях прихильність до лікування має особливу важливість. Велике обсервацине дослідження продемонструвало, що в $\approx 70\%$ пацієнтів з АР спостерігалася незадовільна прихильність (Menditto E. et al., 2019).

Програма клінічних досліджень препаратів Ріалтріс містила 4 дослідження, 3 з яких мали схожий дизайн (рандомізовані багатоцентрові подвійні сліпі дослідження з плацебо-й активним контролем). Пацієнтів цих досліджень було рандомізовано до груп Ріалтрісу, олопатадину, мометазону та плацебо. Застосування Ріалтрісу супроводжувалося достовірною перевагою над плацебо щодо зменшення оцінки за TNSS як за останні 12 год до оцінювання (рис. 2), так і на цей момент. Ріалтрісу була властива перевага за сумарною оцінкою, а також за окремою оцінкою кожного зі внесених до шкали симптомів: нежитю, закладеності носа, свербіжю носа та чхання (Andrews C.P. et al., 2020; Gross G.N. et al., 2019; Hampel F.C. et al., 2019).

Узагальнений аналіз результатів цих 3 досліджень підтвердив достовірну перевагу лікування Ріалтрісом над плацебо та монотерапією олопатадином або мометазоном (Gross G.N. et al., 2019). Ріалтріс покращував оцінку за TNSS у кожен окремий день 2-тижневого періоду лікування. Початок дії препарату був швидким (визначався приблизно через 15 хв після застосування спрею), а ефект – стійким (відмінність в оцінці за TNSS між групами Ріалтрісу та плацебо спостерігалася й через 4 год після застосування) (Andrews C. et al., 2020; Gross G. et al., 2019; Hampel F. et al., 2019).

Крім покращення суб'єктивної оцінки назальних симптомів пацієнтом, станом на завершення лікування Ріалтріс достовірно покращував сумарну оцінку назальних симптомів лікарем (Physician-assessed Nasal Symptom Score) порівняно з плацебо. Достовірна відмінність визначалася як за сумарною оцінкою, так і за оцінкою кожного окремого компонента TNSS (нежить, закладеність носа, свербіж носа, чхання) (Andrews C.P. et al., 2020; Gross G.N. et al., 2019; Hampel F.C. et al., 2019).

Ріалтріс достовірно покращував контроль назальних симптомів риніту за результатом тесту оцінки контролю риніту (Rhinitis Control Assessment Test) порівняно

з плацебо та монотерапією будь-яким із компонентів цієї комбінації (Gross G.N. et al., 2019; Hampel F.C. et al., 2019). Слід зазначити, що застосування олопатадину/мометазону (Ріалтрісу) також зменшувало сумарну оцінку очних симптомів за останні 12 год (Total Ocular Symptom Scores, TOSS) порівняно з вихідним рівнем. За даними узагальненого аналізу 3 основних клінічних досліджень Ріалтрісу, це зменшення достовірно перевищувало показник плацебо (Prenner B. et al., 2019). Покращення було зафіксовано при оцінці як ранкового, так і вечірнього показника очних симптомів на цей момент за TOSS, а також при оцінці кожного окремого очного симптому АР (свербіж або печіння очей, слізотеча, почервоніння очей) (Gross G.N. et al., 2019; Hampel F.C. et al., 2019).

Суб'єктивна оцінка впливу САР на якість життя учасників досліджень до та після лікування проводилася за допомогою опитувальника для визначення якості життя при ринокон'юнктивіті (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire, RQLQ). Цей опитувальник містить 28 запитань із 7 доменів: активність, сон, симптоми АР, очні симптоми, проблеми в емоційній сфері, проблеми в повсякденному житті, назальні симптоми, очні симптоми, проблеми в емоційній сфері; оцінюється за системою «0» – порушення відсутні, «6» – максимальні порушення. У кожному з проведених досліджень препарат Ріалтріс знижував оцінку за RQLQ (порівняно з вихідним рівнем) вираженіше за плацебо ($p < 0,001$) (Mohar D. et al., 2019).

Четверте випробування Ріалтрісу, що відрізнялося від попередніх трьох, являло собою подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження ефективності та безпеки цього препарату в осіб із ЦАР. Тривалість дослідження становила 52 тиж. Застосування Ріалтрісу супроводжувалося достовірно вираженішим зменшенням оцінки за TNSS (як щодо негачних симптомів, так і щодо симптомів за останні 12 год) порівняно з плацебо на 6-му, 30-му та 52-му тижні дослідження (табл. 2). Перевага олопатадину/мометазону не залежала від віку, статі й етнічної приналежності. Препарат екстреного порятунку (лоратадин) доводилося застосовувати 35,6% учасників групи Ріалтрісу та 46,5% учасників групи плацебо (Segall N. et al., 2019).

Важливо, що переваги Ріалтрісу не зменшуються при тривалому регулярному застосуванні препарату; випадків тахіфілаксії не було зафіксовано навіть через 52 тиж користування цим медикаментом (Segall N. et al., 2019).

У проведених клінічних дослідженнях зафіксовано хорошу переносимість Ріалтрісу в дорослих і підлітків із САР і ЦАР; більшість побічних явищ характеризувалася незначною чи помірною тяжкістю (Andrews C. et al., 2020; Gross G. et al., 2019; Hampel F. et al., 2019; Segall N. et al., 2019). Узагальнений аналіз даних щодо безпеки з короткотривалих (14 днів) клінічних досліджень II та III фаз за участю пацієнтів із САР виявив, що побічні ефекти спостерігалися в 13,9% хворих групи олопатадину/мометазону, 13,2% осіб групи монотерапії олопатадином, 7,9% учасників групи монотерапії мометазоном і 9,5% пацієнтів групи плацебо. Найпоширенішими побічними

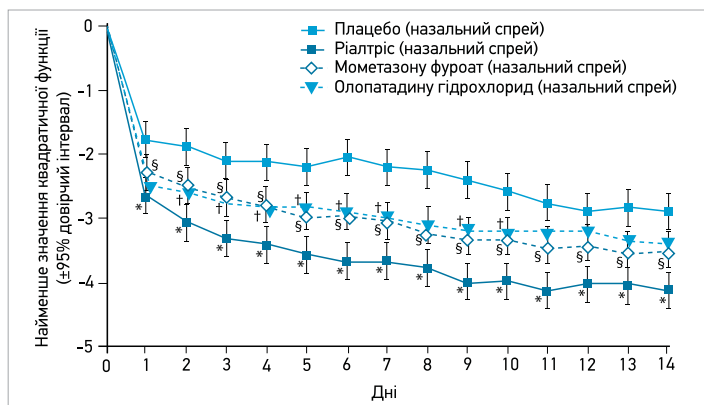


Рис. 2. Найменше значення квадратичної функції зміни від вихідного рівня ранкової та вечірньої оцінки за TNSS (дослідження GSP 301-304)

Примітка: † § * – достовірність відмінності порівняно з плацебо ($p < 0,05$).

явищами на тлі застосування Ріалтрісу були дисгевзія, носова кровотеча та відчуття дискомфорту в носовій порожнині. Тяжких побічних реакцій, пов'язаних із лікуванням, не було виявлено в жодному з досліджень клінічної програми (Andrews C. et al., 2020; Gross G. et al., 2019; Hampel F. et al., 2019). Профіль переносимості препарату за тривалого застосування (52 тиж) відповідав показникам короткотривалих досліджень. Загалом побічні явища спостерігалися в 51,7% пацієнтів, які отримували Ріалтріс. У групах плацебо з рН 3,7 та 7,0 цей показник становив 41,4 та 53,5% відповідно. Побічні явища, пов'язані з лікуванням, спостерігалися в 11,2% хворих групи олопатадину/мометазону й у 7,1 та 9,9% учасників груп плацебо з різним рН (Segall N. et al., 2019). Найчастішими побічними ефектами за тривалого застосування Ріалтрісу були інфекції верхніх дихальних шляхів, носові кровотечі, головний біль, відчуття

дискомфору в носовій порожнині, кашель тощо. Тяжких носових кровотеч не спостерігалось в жодній із груп; виразкування слизової оболонки порожнини носа також не відзначалося. У зв'язку з розвитком побічних явищ лікування припинили 3,8% хворих групи Ріалтрісу, 2,0% учасників групи плацебо з рН 3,7 та 3,0% учасників групи плацебо з рН 7,0 (Ryaltris prescribing information; Segall N. et al., 2019).

Отже, переваги Ріалтрісу в лікуванні АР:

- поєднання двох засобів першої лінії з різними механізмами дії в одному назальному спреї (фіксована комбінація);
- швидке усунення симптомів САР;
- ефективне довготривале полегшення назальних симптомів ЦАР;
- покращення якості життя пацієнтів;
- хороша переносимість, відсутність системних побічних ефектів застосування (Lamb Y.N., 2020).

Новини оториноларингології: сучасні підходи до діагностики та лікування ЛОР-захворювань

Минулого року в грудні відбувся «Міжнародний віртуальний конгрес для отоларингологів і лікарів первинної ланки», під час якого розглядалися питання щодо діагностики й лікування патологій носа, глотки та вуха. У заході взяли участь провідні спеціалісти України й інших країн. Найцікавіші доповіді висвітлено в цьому огляді.



Доктор медичних наук, професор Сергій Борисович Безшапочний виступив із доповіддю «Аденоїди та гострий назофарингіт». Одразу спікер акцентував увагу на тому, що кваліфікація та необгрунтоване видалення глоткових мигдаликів є вкрай помилковим і небажаним.

Аргументуючи своє застереження, професор насамперед висвітлює питання анатомічних особливостей носоглотки, котрі впливають на патогенез її захворювань, а також нагадав, що носоглотка вкрита респіраторним миготливим епітелієм і належить до верхніх дихальних шляхів. На її верхній задній стінці розташований непарний глотковий мигдалик, який є периферичним органом імунної системи MALT і має інформаційну, захисну та кровотворну функції. Глотковий мигдалик – найбільш екзофітний орган носоглотки, вкритий миготливим епітелієм, який безпосередньо контактує з лімфоїдними фолікулами; характерно, що в дітей він гіпертрофований, а з віком (під час статевого дозрівання) має схильність до інволютивних змін. Отже, функціонування мигдалика так чи інакше пов'язане зі статевим розвитком; його видалення може негативно вплинути на розвиток організму загалом.

В англійській літературі глотковий мигдалик найчастіше називають *adenoid* (без закінчення -s, маючи на увазі окремий (непарний) орган), тому Сергій Борисович запропонував цей термін як базовий для використання. Водночас запалення носоглотки, як демонструють результати пошуку термінів у PubMed, найчастіше називають *nasopharyngitis*. Що стосується терміну, котрий означає патологічне збільшення глоткового мигдалика (гіперплазію лімфоїдної тканини), то, оскільки у вітчизняній оториноларингології термін «аденоїд» використовують рідко, замість нього доцільнішим є вживання терміна «гіпертрофія глоткового мигдалика».

Анатомічно-функціональною одиницею мигдаликів є криптолімфони; він складається з просвіту крипти, сегмента епітелію крипти, що бере участь у лімфо-епітеліальному симбіозі, лімфоретикулярної тканини між криптою та фолікулом (зона міграції лімфоцитів до просвіту крипти) й фолікула, лімфоцитарна мантия котрого спрямована до епітелію. У нормі (в результаті функціонування криптолімфону) в лакунах виявляються казеозні виділення, котрі не слід плутати з гнійними чи казеозно-гнійними проблемами.

Візуалізація носоглотки здійснюється під час ендоскопічного дослідження, що найкраще дає змогу оцінити реальний стан слизової оболонки носоглотки та виявити патологічні зміни. Водночас доцільним є використання магнітно-резонансної томографії, комп'ютерної томографії, а також задньої риноскопії, але ці методи слід застосовувати як додаткові.

Запалення слизової оболонки носоглотки переважно вірусної (іноді алергічної) етіології та набряк тканин мигдалика з утворенням на його поверхні ексудату (синдром постназального затікання) свідчать про наявність запалення аденоїда, для визначення котрого доповідач рекомендував використовувати термін «назофарингіт».

Які патоморфологічні ознаки назофарингіту можна вважати ключовими? Насамперед це гіпертрофія лімфоїдної тканини чи запальний процес, що зумовлює накопичення гною? Ажده розрізнення цих ознак, які спричиняють одну й ту саму клінічну картину назофарингіту, має важливе значення для прийняття правильного рішення щодо подальшого лікування.

Як зазначив спікер, основними патоморфологічними ознаками назофарингіту, що виявляються під час ендоскопічного дослідження, є запалення слизових оболонок носової порожнини та глотки, котре супроводжується набряком, а також виділенням і накопиченням гною.

Оскільки саме ці процеси можуть зумовлювати стан, який імітує аденоїдні вегетації, для уникнення неправильного вибору лікувальної тактики (на користь оперативного лікування) необхідно проводити ретельну диференційну діагностику (застосування протизапальних засобів, візуалізація та видалення гною тощо).



Доцент кафедри терапії та сімейної медицини Інституту післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету, доктор медичних наук Іванна Василівна Кошель в оглядовій лекції «Сучасна парадигма гострих захворювань лімфоїдного глоткового кільця» відобразила загальну картину захворювань, які локалізуються в лімфоїдному глотковому кільці Вальдєєра-Пирогова.

Гострі захворювання лімфоїдного апарату глотки є однією з найпоширеніших патологій людства; щороку з ними стикається до 15% усього населення, внаслідок чого ці хворі становлять значну частку амбулаторної практики. Так, гострі захворювання мигдаликів і аденоїдів мають близько 400 тис. дорослого населення України на рік і майже 500 тис. дитячого, хронічні – близько 150 та 300 тис. відповідно, причому відносні цифри демонструють, що серед дитячого населення захворюваність у таких нозологіях, як гострий тонзиліт/фарингіт і хронічні хвороби мигдаликів й аденоїдів, у 6-7 разів вища, ніж серед дорослого.

Незважаючи на постійні спроби вдосконалення лікувальної тактики, на жаль, її ефективність помітно не змінилася, тому протягом останніх років зниження захворюваності в цих нозологічних групах не спостерігається, а в рейтингу діагностичних гострих назофарингіт, гострий тонзиліт і гострі інфекції верхніх дихальних шляхів становлять 15% усіх випадків звернень до оториноларингологів пацієнтів із гострою патологією.

Особливої актуальності проблеми гострих захворювань лімфоїдного апарату глотки набувають на тлі необгрунтованого призначення антибактеріальної терапії. Незважаючи на те що серед тонзилітів у дорослих лише 5-10% мають бактеріальну етіологію, а серед тонзилітів у дітей – 15-30%, як доводять статистичні дослідження, антибіотики призначають майже 70% хворих на тонзиліт, що в підсумку неминує спричинити антибіотикорезистентність збудників захворювання.

Чинними медико-технологічними документами, згідно з якими надається медична допомога при гострих захворюваннях лімфоїдного апарату глотки, є наказ Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 16.07.2014 р. № 499 УКП «Гострі респіраторні інфекції» та Протокольні рішення наради експертів МОЗ України від 30.11.2017 р. «Клінічна настанова «Тонзиліт», прийняте відповідно до наказу МОЗ України від 29.12.2016 р. № 1422.

Специфіка захворювань лімфоїдного апарату глотки залежить від виду епітелію, що вкриває уражений мигдалик (багаторядний війчастий (респіраторний) або багат шаровий плаский); саме він зумовлює ті клінічні симптоми, що характеризують те чи інше захворювання лімфоїдного кільця.

Найважливішими функціями мигдаликів є нервово-рецепторна й імунологічна (включаючи гематологічну й інформаційну); вони «стоять на воротах» одночасно двох трактів – респіраторного та травного, через які людина найчастіше контактує з антигенною різноманітністю навколишнього середовища. Мигдалики беруть участь у формуванні як вродженого (неспецифічного), так і набутого (специфічного) імунітету. Формування обох видів імунітету відбувається за рахунок як клітинних, так і неклітинних (гуморальних) факторів. Функція формування імунітету – процес постійної взаємодії

лімфоїдної тканини та значної кількості антигенів у про-світі лаку мигдаликів (мікроорганізми, токсини, змертвілі клітини, детрит тощо).

Нейтралізація антигенів у мигдалику є безперервним фізіологічним процесом і перебуває під контролем локальних імуноемоєстатичних механізмів, найголовнішим з яких є клітинний фактор неспецифічного захисту фагоцитоз. Саме тому для лімфоїдної тканини характерна унікальна та нетипова для інших тканин здатність до розвитку мінімізованого фізіологічного запального процесу, що відбувається постійно. Від патологічного запалення цей процес відрізняється відсутністю явищ альтерації тканин.

Отже, мигдалики в рамках свого завдання фізіологічно перебувають у постійному запальному процесі, котрий гістопатологічно визначається в анамнестично нормального пацієнта. Саме тому слід узяти до уваги, що мигдалики не можна визначати як «хворі» шляхом лише одного клінічного огляду. Також важливо пам'ятати, що розмір (об'єм) мигдалика не має клінічного значення, але може мати клінічну значущість при утрудненні дихання та/або ковтанні.

Баланс між життєдіяльністю активованої флори (з підвищеною антигенною активністю) та захисними можливостями організму може порушуватися під впливом різноманітних причин, унаслідок чого мінімізований фізіологічний запальний процес без явищ альтерації виходить із-під контролю. Саме так розвивається запалення мигдаликів. Якщо запалення мигдаликів виходить за межі його фізіологічної норми за наявності клінічної симптоматики, що з'явилася додатково, це свідчить про розвиток тонзиліту.

Під час установлення діагнозу необхідно мати на увазі, що гострий тонзиліт може бути як вірусним (70-95%), так і бактеріальним. Найчастіше вірусними збудниками тонзиліту є аденовіруси, вірус Епштейна-Барр (ВЕБ), віруси грипу й парогрипу та риновіруси. Як головний бактеріальний збудник, за словами Іванни Василівни, доцільно розглядати БГСА, тобто *Streptococcus pyogenes*; він є причиною тонзиліту в 15-30% випадків у дитячому віці та 5-10% – у дорослому. Бактеріальний симбіоз *Fusobacterium nucleatum* і *Borrelia vincentii* спричиняє картину хвороби, відому як ангіна Симановського-Плаута-Венсана.



Завідувач лабораторії імунології та молекулярної біології Науково-дослідного інституту експериментальної та клінічної медицини Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), кандидат медичних наук Дмитро Валерійович Мальцев виступив із доповіддю «Хронічна реактивована EBV-інфекція та її роль у патології ЛОР-органів людини». Спікер зауважив, що проблема ролі герпесвірусних інфекцій, зокрема ВЕБ, у патології лімфоїдного кільця вже декілька десятиліть мусується в медичній спільноті. Про етіологічну роль ВЕБ у розвитку рекурентного тонзиліту відомо з 1975 р. завдяки роботі R.W. Veltri та співавторів, а про етіологічну роль ВЕБ у розвитку гострого ексудативного тонзиліту – з 1982 р. завдяки роботі D. Gady та співавторів. Проте досі не розроблено міжнародних рекомендацій із діагностики ВЕБ за гострого та рекурентного тонзиліту.

ВЕБ – це гаммагерпесвірус, який має лімфотропні властивості, тобто здатен вражати лімфоїдну тканину (саме в цьому полягає імунологічний парадокс: вірус вражає ті клітини, що мають із ним боротьбу). ВЕБ має 4 різні програми функціонування, котрі перемикає послідовно залежно від імунного стану організму хазяїна (первинна інфекція, латентність, персистенція та реактивація). Саме тому для лікаря-клініста важливо вміти не тільки діагностувати наявність ВЕБ, а й визначати, в якому саме стані він перебуває.

ВЕБ перситує в слинних залозах, тому його можна визначити в слині методом ПЛР (приблизно в 90% пацієнтів), але це є варіантом норми; зазначена ознака – не привід для призначення лікування, вона свідчить лише про вірусоносійство.

Оскільки ВЕБ має рецептор до молекули CD21, його резервуаром є В-лімфоцити, де він може бути як латентним (ПЛР кров-), так і активним (ПЛР кров+). Отже, завдяки методу ПЛР лікар може визначити, в якому стані перебуває вірус: якщо його виявлено в крові, це свідчить про те, що він не контролюється імунною системою.

Крім симптомів, які спричиняє ВЕБ, вірус небезпечний тим, що індукує аутоімунні ускладнення, лімфопроліферацію й онтогенез; його наявність має зв'язок із синдромом хронічної втоми (СХВ).

Патогенез ВЕБ має досить просту схему. Зі слини через крипти ВЕБ потрапляє у фолікул мигдалика, що містить значну кількість В-лімфоцитів, де вірус починає паразитувати. Після того, як В-лімфоцити потрапляють до лімфи, а потім – у кров, ВЕБ починає там циркулювати разом із ними доти, доки знов із кровотоком не потрапляє в мигдалики.

Яку діагностичну цінність має визначення ВЕБ у тканині мигдаликів? Нещодавнє спеціальне дослідження SPLIT, спрямоване на виявлення ДНК герпесвірусів у тканині мигдаликів, отриманій при тонзилектомії, довело, що наявність ВЕБ визначалася в 70% випадків. ДНК ВЕБ виявлено в 46% випадків у тканині мигдаликів у пацієнтів, які пройшли тонзилектомію щодо некомпенсованого рекурентного тонзиліту. Аналіз історій хвороб цих хворих продемонстрував, що присутність ДНК ВЕБ асоційована з більш раннім віком проведення тонзилектомії, вираженим ступенем гіпертрофії мигдаликів і більшою кількістю загострень тонзиліту в анамнезі.

Під час проведення мікроскопічного дослідження гістологічних зразків тканини піднебінних мигдаликів, отриманої при тонзилектомії та зафарбованих у синій колір за ЕВЕР-антигенами (гібридизація *in situ*), виявляється значна різниця в кількості уражених (ВЕБ-позитивних) клітин. Це означає, що вірус може впливати на патогенез хвороби по-різному.

Чому в одних пацієнтів ВЕБ перебуває в активному стані, а в інших – в персистентному? Достеменно доведено, що ВЕБ має опортуністичні властивості; основна причина його реактивації – імуносупресія, спричинена первинним або вторинним імунodefіцитом. Наразі відкрито понад 300 первинних імунodefіцитів у людей; із них часто трапляються близько 20.

Також відомо, що тканина мигдалика містить природні кілери, котрі контролюють репродукцію вірусу. Визначено особливу популяцію природних кілерів – інтерферон-гамма (IFN- γ)-продукувальні кілери, що відіграють найважливішу роль у цьому контролі; вони мають виражені противірусні властивості, а також беруть участь як у знищенні інфікованих В-лімфоцитів, так і в пригніченні вірусної репродукції. Дефіцит натуральних кілерів можна також вважати й однією з форм імунodefіциту, що спричиняє реактивацію вірусу.

До первинних імунodefіцитів людей, на котрі страждають 20% популяції, належать порушення як клітинної, так і гуморальної ланки природженого імунітету. До першої категорії належать кількісні (сімейна доброякісна нейтропенія, хронічний дитячий агранулоцитоз, дефіцит природних кілерів, дефіцит молекули CD16 тощо) та якісні порушення (дефіцит мієлопероксидази, дефіцит еозिनотоксичної пероксидази, дефіцит молекули CD64). До другої категорії належать дефіцит білків системи комплементу, дефіцит манозозв'язувального протеїну (трапляється в 5-10% сучасних людей) тощо. Також виокремлюють дефіцит клітинної (наприклад, ідіопатична CD4⁺ Т-клітинна лімфопенія) та гуморальної (дефіцит імуноглобулінів) ланок адаптивного імунітету.

Доповідач розглянув питання щодо того, чому в мигдаликах часто розвивається стрептококова й активна ВЕБ-інфекція. Відомо, що β -гемолітичний стрептокок групи А колонізує слизову оболонку ротоглотки у 20% дорослих людей (тоді як у слинних залозах 90% дорослих перситує ВЕБ). Первинний тотальний дефіцит підкласу IgG3 зумовлює втрату контролю над ВЕБ, оскільки ці антитіла нейтралізують вібріони вірусів. Водночас первинний тотальний дефіцит IgG3 (G3(g) allotype) асоційований із первинним вибірконим дефіцитом специфічних IgG2 до полісахаридів стрептококів зі збереженням загального пулу IgG2 (G3(n) negative allotype). Ця характеристика для людей генетична асоціація двох дефіцитів субкласів IgG опосередковує добре відому схильність до одночасної активації ВЕБ і β -гемолітичного стрептокока групи А з формуванням мікст-інфекцій у мигдаликах.

Що стосується лікування ВЕБ-інфекції, то за її наявності небажаним є застосування антибіотиків амінопеніцилінового ряду через специфічну взаємодію. Має

бути застосований мультидисциплінарний підхід до терапії, оскільки важливо не тільки пригнітити вірусну репродукцію, а й усунути імуносупресію. Доцільними та найефективнішими препаратами при лікуванні ВЕБ-інфекції є противірусні хіміопрепарати (валацикловір, фамцикловір, валганцикловір тощо), імунотерапевтичні препарати для пригнічення вірусу (альфа-інтерферони, гамма-інтерферон тощо), а також імунотерапія для лікування імунodefіциту.

Також необхідно пам'ятати, що ігнорування інфекції неухильно зумовлює погіршення якості життя пацієнта (СХВ) і розвиток тяжких ускладнень – неврологічних, онкологічних і навіть психіатричних.



Продовжив тему проблеми ВЕБ доктор медичних наук, професор Василь Іванович Попович (Івано-Франківський національний медичний університет), виступивши з доповіддю «Назофарингіт, асоційований із EBV, – клінічний маркер синдрому хронічної втоми». На початку доповіді спікер наголосив, що СХВ, який часто спостерігається в пацієнтів, інфікованих ВЕБ, є досить маловивченою нозологією.

СХВ – це стан втоми, що порушує нормальний життєвий устрій тривалістю понад 6 міс, який зазвичай з'являється в раніше здорових і активних людей, при цьому такий стан не є симуляцією хвороби.

Як самостійне захворювання СХВ уперше було виокремлено Центрами за контролю та профілактики захворювань США (CDC) у 1988 р., приводом для чого послужило раптове збільшення кількості хворих зі скаргами на тяжку постійну втому, що супроводжувалася низкою соматичних і психологічних симптомів без видимої причини захворювання (в штаті Невада). Схожі спалахи захворювання спостерігали й раніше – в Лос-Анджелесі в 1934 р., в Ісландії в 1948 р., в Лондоні в 1955 р., у Флориді в 1956 р. Сьогодні в США на СХВ страждають від 3 до 10 млн осіб. Проте в Україні діагноз «синдром хронічної втоми» досі офіційно не встановлений жодному пацієнту, незважаючи на те що в більшості хворих, які мали скарги на хронічну втому, перед початком захворювання спостерігалася висока працездатність.

Для вирішення цієї проблеми лікарям потрібно ґрунтуватися на діагностичних критеріях, які дають змогу верифікувати СХВ (такі критерії розроблено ще в 1994 р); згідно з ними діагноз вважається достовірним, якщо у хворого виявлено 2 обов'язкові (великі) критерії та 4 ознаки з 8 додаткових (малих) діагностичних критеріїв, причому всі вони мають спостерігатися не менш як 6 міс.

До великих діагностичних критеріїв належать постійна втому та зниження працездатності на 50% (і більше) в раніше здорових людей, а також відсутність захворювань або інших причин, які можуть зумовити ці пояснити такий стан. До малих діагностичних критеріїв належать нейropsychологічні розлади, біль і пирхота в горлі, болючі шийні лімфатичні вузли, м'язові болі, поліартралгії, незвичайний (новий для хворого) головний біль, субфебрильна температура та нездужання після фізичного навантаження.

Серед найімовірніших причин, які зумовлюють СХВ, виокремлюють ВЕБ, патологію імунної системи, спадкову схильність і психогенні фактори. Характерно, що соматично ці пацієнти є здоровими. За поглибленого обстеження як етіологічний чинник найпереконливішою залишається інфекційна чи вірусна теорія, а найімовірнішим чинником – ВЕБ. Однак противірусна терапія за СХВ ефективності не демонструє.

До імунологічних змін, які виявляються в пацієнтів із СХВ, належать низька цитотоксична активність природних клітин-кілерів («лінійний фагоцитоз»), високий рівень циркулювальних імунних комплексів і зниження проліферації лімфоцитів. Проте, на жаль, нічого з цього не забезпечує адекватної чутливості та специфічності для визначення СХВ.

Оскільки діагностика СХВ є проблематичною, ефективною терапією цього синдрому наразі також не існує. Найдоцільніше при скаргах на хронічну втому використовувати невеликі дози психотропних засобів, проводити корекцію стану імунної системи та призначати симптоматичну терапію.

Можливо, головна проблема полягає в тому, що при схожих скаргах лікарі, за словами професора біохімії Стенфордського університету Рона Девіса, шукають хворобу не там, де потрібно?

Василь Іванович поділився власними спостереженнями за 32 хворими на хронічний назофарингіт із супутнім діагнозом СХВ.

До характерних симптомів хронічного назофарингіту належали біль і пирхота в горлі, болючі шийні лімфатичні вузли, субфебрильна температура, постназальне затікання та м'язові болі. Особливістю назофарингіту було те, що він асоційований із кістою носоглотки та ВЕБ-інфекцією, при цьому в 100% випадків спостерігалася підвищення IgG до NA та VCA EBV.

Із 32 пацієнтів прооперовано 22 особи. Прямими показаннями до оперативного втручання були наявність кісти носоглотки, постназальне затікання та неефективність консервативного лікування, а непрямыми – наявність СХВ.

Як у доопераційний, так і в післяопераційний період пацієнтам проводилася патогенетично обґрунтована фармакотерапія, в результаті чого спостерігалася ліквідація локальних симптомів хронічного назофарингіту, при цьому до віддалених результатів належало значне полегшення симптоматики СХВ.

Отже, спікер дійшов таких висновків: хронічний назофарингіт, асоційований із ВЕБ, є клінічним маркером СХВ. Генетична схильність до СХВ підтверджується наявністю в усіх пацієнтів кісти носоглотки, що має вроджений характер й асоційована з хронічним назофарингітом. Доведені імунологічні зміни при СХВ відповідають змінам при рекурентних захворюваннях глоткового кільця, підкреслюють патофізіологічний зв'язок із хронічним назофарингітом і служать показаннями для хірургічного лікування.



Завідувач кафедри оториноларингології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», доктор медичних наук, професор Володимир Васильович Березнюк у своїй доповіді «Синдром шилоподібного відростка (синдром Ігла-Стерлінга)» розповів про особливості діагностики та лікування шилоподібного відростка як причини хронічного болю в горлі. Цей синдром, що вперше був описаний отоларингологом Watt W. Eagle в 1937 р., характеризується низкою симптомів, які з'являються через збільшення розмірів шилоподібного відростка та зміну стану шилоподібного зв'язки.

Шилоподібний відросток розвивається з хряща Рейхерта другої зяврової дуги та має дві точки окостеніння. У результаті відросток складається з декількох відрізків, які окостеніють незалежно один від одного та в старечому віці зливаються один з одним. У нормі довжина цього відростка коливається в межах 25-30 мм. У чоловіків віком >40 років його довжина становить близько 45 мм.

За значної зміни розмірів і форми шилоподібного відростка, окостеніння шилоподібного зв'язки, спазму шилоподібного, шилоязикового чи шилоподібного м'язів, а також зрощення шилоподібного зв'язки з підязиковою кісткою чи шилоподібним відростком може розвинути синдром Ігла-Стерлінга; його головна ознака – наявність постійного болю у верхньому передньому відділі шиї, що посилюється при ковтанні, рухах язика, поворотах голови та тривалій розмові. Больові відчуття можуть з'являтися у вусі, глотці, скроні, скронево-нижньощелепному суглобі тощо. Також можуть спостерігатися спазми в горлі при ковтанні, больові відчуття в шийній ділянці ока та відчуття присутності стороннього тіла в глотці. Такий стан може супроводжуватися головним болем, нудотою й шумом у вухах.

Діагностичні труднощі полягають у неспецифічних ознаках синдрому; це потребує проведення багатопрофільної диференційної діагностики з невралгією трищелепного нерва, вушними хворобами, пухлинами, патологією ортодонтичного генезу та дисфункцією нижньощелепного суглоба, мігрєнями тощо.

Основними методами дослідження є ортопантомографія лицьових кісток, рентгенологічне дослідження скроневого відділу та шийної ділянки, комп'ютерна томографія, ультразвукове дослідження сонної та хребетної артерії, реоенцефалографія кісткових елементів голови й електроміографія.

Консервативне лікування полягає в призначенні глюкокортикоїдів і знеболювальних засобів проведення блоkad. Проте найефективнішим є оперативне лікування шляхом фрагментарного видалення шилоподібного відростка.

Підготував Олександр Соловійов

Сучасні підходи до обрання антибіотиків при лікуванні негоспітальної пневмонії

Нещодавно відбувся III Міжнародний конгрес «Раціональне використання антибіотиків у сучасному світі. Antibiotic resistance STOP!», на якому з доповіддю-презентацією «Негоспітальна пневмонія в амбулаторних хворих», підготовленою спільно з компанією SANDOZ, виступив завідувач кафедри фізіотерії і пульмонології з курсом професійних хвороб Івано-Франківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Микола Миколайович Островський. Доповідач розповів про актуальні помилки при призначенні антибіотикотерапії, а також про те, які антибактеріальні препарати, за даними сучасних досліджень, є найефективнішими стосовно штамів патогенів, що зумовлюють негоспітальну пневмонію (НП).



Ще в 1945 році на церемонії нагородження Нобелівською премією Александер Флемінг попереджав про небезпечні наслідки неправильного використання антибіотиків і серйозність проблеми антибіотикорезистентності. Відтоді минуло 75 років, але проблему необробленої антибіотикотерапії (АБТ) у клінічній практиці не викорено; вона стала ще актуальнішою. Крім того, останніми десятиліттями значно розширилася сфера застосування антибіотиків (сільське господарство, харчова промисловість, парфумерія тощо). Усе це нестримно поглиблює проблему антибіотикорезистентності.

Швидка поява стійких штамів бактерій, що відбувається в усьому світі, ставить під загрозу ефективність багатьох антибіотиків, які свого часу зробили медицину та врятували мільйони життів. Особливо гострою проблема антибактеріальної резистентності стає в ситуація, схожих на нинішню пандемію COVID-19, для котрої характерна велика кількість тяжких бактеріальних ускладнень; її вирішення – суспільне завдання як фармакологів, так і лікарів-клініцистів.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у 2050 році прогнозована смертність, зумовлена антибіотикорезистентністю, обчислюватиметься мільйонами випадків. Єдиний шанс зупинити потенційну катастрофу – поставитися до питання використання антибіотиків

максимально відповідально та навчитися їх розумному застосуванню, тобто, як зазначив професор М.М. Островський, спираючись на здоровий глузд і прості правила, виведені з сучасних наукових досліджень. Окрім того, це найдешевший і загальнодоступний спосіб.

Слід визнати, що останнім часом, особливо в умовах пандемії COVID-19, у питаннях АБТ було допущено низку помилок, одними з яких є призначення антибіотиків при неускладнених вірусних інфекціях (із метою «профілактики») чи помилково розцінюючи позитивний ПЛР-тест на SARS-CoV-2 як ознаку «дефіциту макролідів, цефалоспоринів або фторхінолонів у сироватці периферичної крові вхворілих» і захворюваннях, застосування подвійних (навіть потрійних) доз антибіотиків, як це робили китайські лікарі, котрим довелося мати справу з ускладненнями COVID-19. Через неправильний підхід до АБТ лише на території України за останні місяці ринок антибіотиків зріс у 3,5 рази.

Чи забезпечило це зниження рівня захворюваності? На жаль, ні. Ефективність низки антибактеріальних препаратів щодо патогенів продовжує знижуватися. Саме тому з метою зупинення загрози глобальної антибіотикорезистентності, спричиненої безконтрольним використанням АБТ, професор М.М. Островський рекомендує керуватися такими принципами:

- 1 обмеження використання антибіотиків у разі вірусних інфекцій і застосування їх тільки при бактеріальних ускладненнях;
- 2 дотримання правил раціональної АБТ (клінічні рекомендації, протоколи);
- 3 вивердженуальна тактика щодо вакцинопрофілактики бактеріальних інфекцій.

Щоби правильно призначити антибіотик у конкретному випадку наявності бактеріального ускладнення (наприклад, пневмонії), слід чітко розуміти етіологічну структуру інфекції та знати картину антибіотикорезистентності збудників на території тієї адміністративно-територіальної одиниці, де виявили захворювання.

Багато корисних даних у цьому напрямі отримано завдяки багатогалузевому дослідженню антибіотикорезистентності автентичних штамів респіраторних патогенів (дослідження SOAR Survey Of Antibiotic Resistance), що проводилося на території України в 2011-2017 роках і було частиною масштабного багаторічного дослідження The Alexander Project. Дослідження SOAR було спрямоване на визначення чутливості штамів основних збудників респіраторних захворювань (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*) до різних груп антибіотиків. При цьому використовувалися стандартизовані (визнані на міжнародному рівні) методи виявлення чутливості бактерій до антибіотиків із визначенням мінімальної інгібувальної концентрації. Цей підхід дав змогу виявити навіть невеликі зміни резистентності, а також провести моніторинг її динаміки.

Після проведення трьох періодів (зрізів) дослідження виявилось, що загальноприйнята думка про ефективність багатьох антибіотиків не зовсім збігається з даними реальної картини антибіотикорезистентності патогенів, які зумовлюють респіраторні захворювання на території України.

Зокрема, з'ясувалося, що антибіотиками, котрі добре впливають на *S. pneumoniae*, залишаються фторхінолони III покоління (наприклад, левофлоксацин: чутливість на всіх зрізах становить 100%), цефалоспорины III покоління (чутливість – 100-98-98%) та амоксицилін, захищений клавулановою кислотою (чутливість – 100-97-100%). А от такі широко використовувані антибіотики, як азитроміцин, цефуроксим, кларитроміцин, еритроміцин і пеніцилін, продемонстрували деяке зниження активності щодо пневмокока (на 15-25% за останніми даними).

Спікер наголосив, що вже факт втрати чутливості (на 10%) патогену до антибіотика має суттєві клінічні значення; лікар повинен його враховувати під час обрання виду АБТ. За значної резистентності патогену до антибіотика на певний час потрібно видалити цей препарат із першої лінії використання; інакше незабаром зросте серйозна загроза втрати практичного значення цього препарату для медицини.

При дослідженні чутливості до антибіотиків геміфільної палички виявлялася інша картина. Більшість антибіотиків зберігали щодо неї високу активність протягом усіх трьох періодів дослідження. Лише до кларитроміцину в період 2014-2016 років чутливість *H. influenzae* знизилася з 99 до 62%, у зв'язку з чим у цей час фактична активність кларитроміцину була на рівні триметоприму/сульфаметоксазолу. Проте після вживання заходів щодо стримання безконтрольного призначення цього антибіотика чутливості до нього *H. influenzae* різко підвищилася й досягла рівня 100%.

Далі професор М.М. Островський повернувся до проблеми лікування НП, спричиненої

пневмококом; як препарат першого вибору він наповністю порекомендував застосовувати амоксицилін (наприклад, Оспамокс, вироблений SANDOZ), адже в період із 2014 по 2016 рік резистентність до нього пневмокока становила всього 3%, а вже у 2017 році була нульовою. «Пневмокок надзвичайно боїться амоксициліну. Жодних стратегічних і взагалі інших загроз щодо резистентності пневмокока до амоксициліну на території України немає. Це успішна зброя, котру ми з компанією SANDOZ готові сьогодні вкладати вам у руки», – наголосив професор.

Настільки ж активним щодо пневмокока виявився й амоксицилін, захищений клавулановою кислотою, – Амоксиклав® (компанія SANDOZ). Зазначені антибіотики (амоксицилін та амоксицилін/клавуланат) доповідат назав стратегічними; вони належать до першої лінії терапії НП.

Водночас потрібно категорично відмовитися від застосування цефуроксиму в лікуванні НП. На відміну від вищезазначених препаратів резистентність пневмокока до нього з 11% у 2014-2016 роках зросла до 17% у 2016 році. Саме тому цей антибіотик вилучено з протоколів лікування НП. Те саме можна сказати про азитроміцин. Резистентність до нього пневмокока у 2016 році становила 22%, і на сьогодні кожен п'ятий пневмокок є до нього нечутливим.

Окремо спікер зупинився на деяких типових помилках лікарів під час обрання АБТ при НП. Згідно із загальноприйнятою думкою, найефективнішим і широко застосовуваним антибактеріальним препаратом при НП є цефтріаксон, який потрібно вводити внутрішньом'язово дозою 1 г. Однак у протоколах зазначено, що цефтріаксон слід призначати при пневмоніях на етапі госпіталізації дозою 2 г внутрішньовенно струминно. Друга поширена думка щодо лікування НП полягає в тому, що на амбулаторному етапі лікування пневмоній доцільно застосовувати левофлоксацин. Проте, хоча ефективність цефтріаксону та левофлоксацину не викликає сумнівів, вони не є оптимальними антибактеріальними препаратами при НП. Найбезпечнішим і найзручнішим антибіотиком у цьому разі є азитроміцин.

Як підкреслив професор М.М. Островський, у більшості наявних наразі рекомендацій чітко зазначено, що амоксицилін (наприклад, Оспамокс компанії SANDOZ) і амоксицилін/клавуланат є препаратами першого вибору в амбулаторному лікуванні гострих респіраторних бактеріальних інфекцій, у т. ч. пневмонії легкого перебігу без супутніх захворювань, тому їх слід максимально широко використовувати єдиним лікарям і терапевтам поліклінік у лікуванні НП. Альтернативними препаратами можуть бути пероральні макроліди (наприклад, Азитро Сандос[®]) або доксициклін.

За НП легкого перебігу в пацієнтів із супутніми захворюваннями доповіді рекомендацій як препарат вибору використовувати Амоксициклус® Квітаб, а як альтернативу – фторхінолон III-IV покоління (наприклад, Моксифлоксацин Сандоз®) або цефалоспори́н III покоління (наприклад, Цефма®).

У цьому контексті доцільно додати, що препарати Осмапокс, Амоксициклус®, Азитро Сандоз® і Цефма® проходять повний цикл виробництва в Європі за стандартами GMP, що вказує на їх високу якість.

Підготував **Олександр Соловійов**

Інформація для спеціалістів
сфери охорони здоров'я.

4-04-АИГ-РЕЦ-0121

[illegible]



Як правильно вести амбулаторних хворих на COVID-19: міжнародний і вітчизняний досвід



П.О. Колесник

Минулого місяця під егідою Центру інноваційних медичних технологій НАН України й Української асоціації метаболічної медицини відбулася онлайн-конференція «На передньому краї боротьби: амбулаторне ведення пацієнтів із COVID-19». У рамках заходу з доповіддю «Міжнародний досвід амбулаторного ведення хворих на COVID-19: як у них? А що в нас?» виступив завідувач кафедри терапії та сімейної медицини ДВНЗ «Ужгородський національний університет», кандидат медичних наук Павло Олегович Колесник.

Що нового у світі стосовно лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)? Чи є в цьому напрямі позитивні зрушення? Відповіді на ці запитання цікавлять не лише лікарів, а й широкі кола громадськості. На сьогодні існує недостатньо підсумкової інформації, що відображає спільний медичний досвід боротьби з COVID-19. Саме тому свою доповідь Павло Олегович присвятив аналізу даних міжнародних експертів, сімейних лікарів різних країн – США, Великої Британії, Ізраїлю, Франції тощо та нагадав, що серйозніший перебіг COVID-19 спостерігається в осіб віком >60 років, особливо в людей віком >80 років (насамперед у тих, які живуть у будинках для літніх, а також тих, хто не має доступу до якісної медичної допомоги). Крім того, до цієї групи належать онкологічні хворі, пацієнти із захворюванням нирок та особи з ожирінням і ослабленим імунітетом. Найбільшу загальну кількість випадків захворювання реєструють у США, Південній Америці, Європі й Індії. Проте найвищі показники летальності від коронавірусу спостерігаються в країнах із слабкою економікою.

Міжнародний досвід ведення хворих на COVID-19 продемонстрував, що найпоширенішими симптомами COVID-19 є лихоманка, кашель, задишка, втома, втрата апетиту, аносмія (втрата нюху) й агевзія (втрата смаку). Менш специфічними симптомами є міалгія, біль у горлі, головний біль, закладеність носа, діарея та нудота. Характерно, що 40% хворих мають слабкі симптоми без ознак гіпоксії та пневмонії, в 40% спостерігаються помірні симптоми з незначною пневмонією (важливо зазначити, що пацієнти цієї групи не потребують госпіталізації), 15% мають тяжкий перебіг із тяжкою пневмонією (потребують госпіталізації та проведення оксигенації), ще 5% перебувають у критичному стані (цим хворим слід проводити інтенсивну терапію).

Клінічними проявами критичного перебігу є гострий респіраторний дистрес-синдром, сепсис, септичний шок, ускладнення з боку серцево-судинної системи, тромбоемболічні ускладнення (як-от тромбоемболія легеневої артерії) та поліорганна недостатність. Як після легкого, так і після тяжкого перебігу COVID-19 можуть спостерігатися тривалі симптоми чи розвиватися віддалені ускладнення.

» Які нововведення та яку раціоналізацію в менеджменті боротьби з COVID-19 було запропоновано в системах охорони здоров'я різних країн?

Велика Британія. Лікарі загальної практики – сімейної медицини швидко перейшли на телефонні чи відеоконсультації для всіх пацієнтів. Практика довела, що більшість амбулаторних хворих можна вести дистанційно; лише деяких пацієнтів необхідно оглядати (для огляду хворих старшого віку, в яких підозрюється COVID-19, у багатьох амбулаторіях було створено спеціальні «гарячі зони»). Також для пацієнтів з імовірним діагнозом COVID-19 почала працювати телефонна довідкова лінія лікарів загальної практики.

Франція. Тут був розроблений ефективний спосіб інформування лікарів; тепер актуальна централізована інформація від Міністерства охорони здоров'я (з пропозиціями щодо лікувальної тактики) регулярно надсилається електронною поштою всім медичним працівникам (щонайменше 60 електронних листів із березня 2020 р.).

Іспанія. Швидко створюються та поширюються основні протоколи. Після першої хвилі пандемії первинна медико-санітарна допомога (ПМСД) отримала повний доступ до діагностичних тестів на COVID-19 із результатами через 24 год. Також було створено трекери здоров'я для відстежування контактів пацієнтів.

Португалія. Ще в березні було запроваджено локдаун, а також створено існуючі пункти надання допомоги пацієнтам із COVID-19. Окрім того, розроблено мобільний застосунок TRACE-COVID для пацієнтів і лікарів.

Ізраїль. Було сформовано консультативний комітет із коронавірусу Міністерства охорони здоров'я зі швидким реагуванням, а також громадські служби охорони для амбулаторної допомоги. З метою економії ліжкового фонду створено «готелі-інтернати» для літніх пацієнтів, які потребують допомоги. Своєчасно запроваджено протоколи для ПМСД. Також обов'язковим є масковий режим поза будинком і автомобілем.

Швеція. На національному рівні планування менеджменту COVID-19 здійснюється лише науково-кваліфікованими особами (тобто політики участі не беруть). Запроваджено стійкі обмеження, що діють дотепер. Офіси для прийому інфікованих пацієнтів у амбулаторіях загальної практики – сімейної медицини (АЗПСМ) оснащені спеціальним входом для всіх осіб із симптомами COVID-19. Було заборонено доступ до амбулаторії без обов'язкового скринінгу на наявність інфекції.

США. Відзначалася низька роль уряду; натомість місцеві органи самоврядування (штати і міста) самостійно розпочали боротьбу з епідемією. Клініки ПМСД почали проводити скринінг, навчання та тестування.

Україна (згідно з результатами тестування лікарів). Забезпечено доступність методів діагностики (полімеразна ланцюгова реакція – ПЛР, імуноферментний аналіз, комп'ютерна томографія – КТ, рентген, експрес-тестування, лабораторні обстеження). Був організований (але не достатньо мірою) захист лікарів і пацієнтів (засоби індивідуального захисту – ЗІЗ, окремі входи, скринінг температури). Запроваджено карантинні заходи та спостереження за контактними особами. Ведення пацієнтів переважно проводилося на відстані (виїзні бригади, телефонні консультації, дистанційне відкриття листків непрацездатності). Забезпечено можливість госпіталізації та доступ до оксигенотерапії. Надано доступ до протоколів і запроваджено дистанційне навчання.

» Які проблеми з огляду на аналізи результатів ведення пацієнтів з'явилися в менеджменті COVID-19 на ПМСД у країнах світу, що можна було покращити?

США. У ході боротьби з нинішньою пандемією США, на жаль, виявилися поганим прикладом для інших країн, адже, на думку американських лікарів, зайвим було втручання президента в медичний менеджмент COVID-19, а також популізм. Зокрема, турбуючи про стан економіки, президент США заперечував небезпеку щодо поширення хвороби. Крім того, він закрити офіс глобальної охорони здоров'я, що був необхідний для координації роботи кількох відомств, а також перешкоджав Центру з контролю та профілактики захворювань запровадити широке тестування та демонстративно відмовився носити маску (внаслідок чого сам заразився COVID-19).

Велика Британія. Було недостатньо ЗІЗ у сімейних лікарів. Пацієнти з хронічними захворюваннями без коронавірусної інфекції рідше зверталися до лікарів, тому серйозні хвороби (онкологічні, серцево-судинні тощо) діагностувалися та лікувалися відтерміновано.

Іспанія. Були значні проблеми з відеоконсультаванням (перевантажені телефонні лінії, поганий зв'язок, відсутність доступу пацієнтів до Інтернету тощо). Протоколи потребували значного щоденного вдосконалення. Спостерігалася нестача кадрів, а на початку епідемії – нестача ЗІЗ. Також відіграв свою негативну роль страх пацієнтів відвідувати амбулаторії, що спричинило обмеження надання допомоги хронічно хворим.

Франція. Виявилось, що є необхідність конкретизувати рекомендації з тестування. Також доцільно запровадити призначення оксигенації вдома для «постковідних» пацієнтів.

Португалія. Потрібно збільшення людських, технічних і комунікаційних ресурсів.

Ізраїль. Практика довела, що повторне тестування є необхідним (але виявилось це пізно – в липні 2020 р.). Також стало зрозумілим, що пацієнти груп високого ризику мають щодня спостерігатися медсестрами для оцінки симптомів, лихоманки та гіпоксії. Крім того, досвід продемонстрував, що інтервал між наявною новою інформацією й оновленням протоколів лікування є надто тривалим.

Швеція. Виявилася необхідність збільшити обсяг тестування, покращити організацію догляду за особами літнього віку в будинках для літніх і вдосконалити рекомендації щодо паліативної допомоги й підтримки пацієнтів.

» Що потрібно покращити в менеджменті COVID-19 на ПМСД в Україні?

За результатами анкетування вітчизняних лікарів виявилось, що для посилення боротьби з COVID-19 і покращення

якості й ефективності лікування пацієнтів необхідно запровадити такі зміни:

- ✓ обмежити поліпрагмацію та гіпердіагностику;
- ✓ збільшити кількість медичного персоналу;
- ✓ обмежити вільний продаж антибіотиків;
- ✓ організувати навчання пацієнтів із COVID-19, забезпечити доступ до психологічної допомоги;
- ✓ зменшити кількість очних прийомів;
- ✓ забезпечити лікувальні заклади медикаментами, спеціальним обладнанням;
- ✓ підвищити медичним працівникам заробітну плату;
- ✓ організувати в амбулаторіях день здорових дітей.

» Яким має бути план діагностики на рівні ПМСД, якою є роль сімейних лікарів у веденні пацієнтів із COVID-19?

Лікарі різних країн з огляду на досвід лікування хворих на COVID-19 рекомендують запровадження практики «тріажу», тобто широкого впровадження відеоконсультавання пацієнтів і моніторингу за допомогою телефону чи відеозв'язку. Живий контакт є доцільним лише в разі значної потреби та має проводитися з дотриманням протиепідемічних вимог.

Характерно, що КТ і рентген-дослідження при діагностуванні COVID-19 лікарями первинної ланки не проводиться в жодній країні світу. Слід також пам'ятати, що ступінь ураження легень, який визначається під час проведення КТ, не має впливати на тактику лікування.

Вирішальною в обранні терапевтичної тактики є оцінка життєвих показників. Зокрема, пацієнт із сатурацією <93% вважається тяжким і потребує госпіталізації (тому в Ізраїлі всі хворі групи високого ризику отримують домашній пульсоксиметр). Ознакою небезпеки може вважатися частота дихання >24/хв. Частота дихання >30/хв еквівалентна сатурації O₂ <93% і також вважається критичною. До інших важливих ознак тяжкого перебігу COVID-19 належать крива діарея та відсутність дії антипиретиків при фебрильній температурі.

Що стосується інших даних, то слід мати на увазі, що ПЛР-тест у багатьох країнах проводиться в АЗПСМ або окремими підрозділами. Його доцільно проводити через 3-4 дні після початку захворювання. Також треба пам'ятати, що чутливість ПЛР-тесту не 100%, оскільки його результати залежать від низки факторів. Більш швидким (але менш точним) є антиген-тест. Аналіз крові на антитіла рідко потрібен для діагностики.

Стосовно лікування хворих на COVID-19 Павло Олегович озвучив такі висновки свого аналізу: ≈85% пацієнтів у різних країнах потребують мінімального лікування на амбулаторному етапі; ≈10% після проведеної інтенсивної терапії були відправлені на доглядкування у ЦПМСД або в стаціонар; ≈5% тяжких хворих потребували штучної вентиляції легень і тривалої госпіталізації.

Слід узяти до уваги, що у світі вже є відповідь стосовно різних способів лікування. Аналіз результатів їх оцінки доводить, що більшість амбулаторних пацієнтів повністю одужують удома без додаткового лікування. Зазвичай під час захворювання таким пацієнтам рекомендується пероральна регідація, парацетамол (до 3 г/добу) й ібупрофен (до 1200 мг/добу), а також самоізоляція, котра запобігає поширенню інфекції. Кисень (домашній генератор) показаний лише особам із хронічним обструктивним захворюванням легень або після госпіталізації. Стероїди, антибіотики й антикоагулянти амбулаторним пацієнтам не призначаються. Також не рекомендується будь-яка специфічна протівірусна чи імуномодулювальна терапія. Не існує доказів ефективності (та й доцільності) використання вітамінів. Рідко призначається реконвалесцентна плазма.

Час ізоляції хворих у більшості країн становить 10-14 днів від моменту появи симптомів. Про одужання пацієнта свідчать відсутність підвищеної температури тіла протягом 24 год без застосування жарознижувальних засобів і покращення чи зникнення інших симптомів (окрім аносмії, котра може спостерігатися ще деякий час). Час ізоляції контактних осіб дорівнює 10 днів від дати контакту. Під час подальшого спостереження недоцільно проводити рентген грудної клітки чи КТ. Також не є обов'язковим методом контролю одужання пацієнта ПЛР-тест, але він може використовуватися для обстеження контактних осіб.

Підготував Олександр Соловійов



Цинк і COVID-19: що відомо на початок 2021 року?

Минув понад рік від початку пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19), а ми й досі не маємо специфічних ліків із доведеною здатністю полегшувати клінічні наслідки інфекції. Чимало часу потрібно для того, щоб перші вакцини були належно випробувані та стали доступними для профілактики. Наразі в очікуванні добрих новин залишається дотримуватися правил безпеки та дбати про власний імунітет, для чого пропонуються різні загальнодоступні засоби, зокрема препарати цинку. Як виявилось, цинк є надзвичайно функціональним мікроелементом у людському організмі, бере участь у регуляції механізмів протівірусного захисту та має доведену властивість пригнічувати реплікацію SARS-CoV-2. Гіпотеза щодо користі цинку при COVID-19 швидко просунулася від експериментів *in vitro* до підтвердження результатами клінічних досліджень.

Цинк є другим після заліза мікроелементом за концентрацією в клітинах; його загальний уміст в організмі людини становить 2 г. Цинк не дістонується, тому людина потребує щоденного його надходження з їжею. Рекомендованою нормою споживання є 12 мг на добу для чоловіків і 10 мг для жінок. У різних тканинах цинк входить до складу каталітичного ядра близько 2000 ферментів усіх 6 класів [1]; він є необхідним для таких клітинних процесів, як ріст і розвиток, а також синтез ДНК і транскрипція РНК. Дефіцит цинку негативно позначається на численних метаболічних шляхах і порушує роботу імунної системи; симптоми помірно його недостатності включають затримку росту, гіпогонадизм у чоловіків, акне, погіршення апетиту, зниження розумових здібностей, сповільнене загоєння ран, порушення клітинного імунітету, нейросенсорні розлади [1].

Імуномодуляторний і протівірусний ефекти цинку потрапили у фокус уваги науковців задовго до пандемії COVID-19. 10 років тому виявилось, що додаткове вживання цинку може запобігати вірусній інфекції H1N1 («свинячий» грип) [2]. Наразі є всі підстави вважати цинк

дієвим елементом профілактики та лікування коронавірусної інфекції, спричиненої вірусом SARS-CoV-2.

Іонофори цинку як протівірусні засоби прямої дії

Термін «іонофор» означає «переносник іонів»; так називають сполуки переважно ліпідної структури, що утворюють комплекси з різними іонами та полегшують їх проникнення крізь клітинні мембрани незалежно від стану мембранних білків-переносників [1]. Іонофори цинку, зокрема піритіон, відомі здатністю інгібувати реплікацію РНК різних вірусів [3]. Нещодавно підтвердилось, що піритіон інгібує РНК-полімеразу вірусу SARS за рахунок пригнічення її реплікації [4]. Важливо, що РНК-залежна РНК-полімераза (RdRp) є високоспецифічною для вірусних частинок; її пригнічення не впливає на фізіологічні процеси в клітинах хазяїна [5].

Іншими іонофорами цинку є нині широко відомі протималарійні ліки хлорохін і гідроксихлорохін. Хоча ці сполуки не підтвердили клінічної ефективності при COVID-19, їхня протівірусна дія щодо SARS-CoV-2, показана

в експериментах, принаймні частково пояснюється іонофорним ефектом, тобто насиченням клітин іонами цинку [1, 5].

Цинк і клітинний імунітет

Цинк має роль вторинного месенджера для імунних клітин [1, 5]; його іони критично необхідні для процесів формування та регуляції активності клітинних ферментів і факторів транскрипції. Крім того, цинк добре відомий як антиоксидант і стабілізатор клітинних мембран.

Дефіцит цинку негативно позначається на таких ланках імунної відповіді, як фагоцитоз, внутрішньоклітинне знищення патогенів, продукція цитокінів, активація Т-хелперів, що клінічно супроводжується атрофією тимуса, лімфоїдної тканини та підвищенням ризиком виникнення інфекцій [5, 6].

Цинк і ACE2

Тяжкий перебіг COVID-19 переважно пов'язаний з ураженням легень, до яких вірус SARS-CoV-2 має особливу тропність; його точкою входу є ангіотензинперетворювальний фермент-2 (ACE2), який у великій кількості представлений на мембранах ендотеліоцитів

й альвеолоцитів. Вірус зв'язується з ACE2 і проникає до клітини, скориставшись ще одним ферментом – трансмембранною сериною протеазою-2 (TMPRSS2). З активацією TMPRSS2 можуть бути пов'язані фатальні наслідки інфекції. Крім того, АПФ є ключовим компонентом ренін-ангіотензинової системи, що відіграє провідну роль у патогенезі есенціальної гіпертензії та її серцево-судинних ускладнень [1, 5]. Цікаво, що АПФ за структурою є металопротеїдазою, що містить один атом цинку на один моль білка. Цинк у складі цього ферменту – критично необхідний компонент каталітичного центра. Отже, цинк має значення для підтримки функцій серцево-судинної системи; водночас науковці відзначають потенційну роль цього мікроелемента в профілактиці вірусних інфекцій [1, 5]. Знижений рівень цинку полегшує взаємодію шипового білка SARS-CoV-2 з ACE2, а підвищений рівень цинку інгібує експресію ACE2, що протидіє зв'язуванню вірусу [7, 8].

Дефіцит цинку пов'язаний із тяжчим перебігом COVID-19

У ретроспективному обсерваційно-дослідженні [9] проаналізували

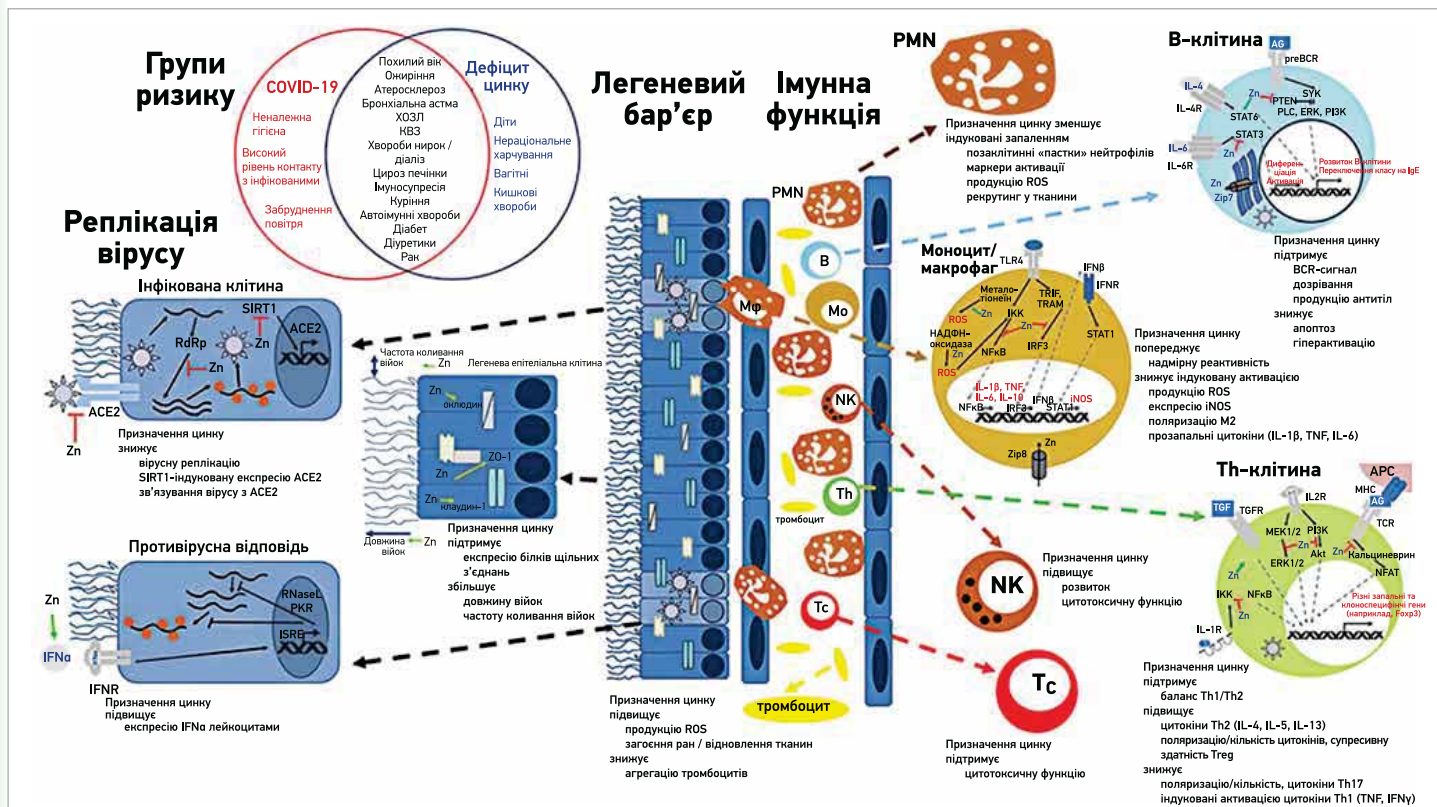


Рис. Механізми дії цинку проти COVID-19 [12]

Примітки: ACE2 – ангіотензинперетворювальний фермент-2; AG – антиген; IFN – інтерферон; ISRE – інтерферон-чутливий елемент відповіді; APC – антигенпрезентуюча клітина; IKK – IκB-кіназа; IL – інтерлейкін; iNOS – індукційна синтаза оксиду азоту; IRF3 – IFN-регуляторний фактор-3; MHC – головний комплекс гістосумісності; MEK1/2 – мітогенактивована протеїнкіназа 1/2; НАДФН – нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат; NFAT – ядерний фактор активованих Т-клітин; NFκB – ядерний фактор капа B; NK – натуральний кілер; PKR – протеїнкіназа R; Akt – протеїнкіназа B; PI3K – фосфатидилінізитол-3-кіназа; PMN – поліморфноядерний лейкоцит; SIRT1 – сиртуїн-1; STAT – передавач сигналу й активатор транскрипції; TCR – рецептор Т-клітини; Tc – цитотоксична Т-клітина; Th – Т-хелпер; TGF – трансформуючий фактор росту; TRAM – TRIF-пов'язана адаптерна молекула; TRIF – TIR-адаптер-індукований інтерферон-3; TLR – Toll-подібний рецептор; TNF – фактор некрозу пухлини; Zfp – Zfp-1 та Irf-подібний білок; ZO-1 – zonula occludens.

дані 249 пацієнтів, які були госпіталізовані до клініки третинного рівня в Іспанії з діагнозом COVID-19 навесні 2020 року. Середній вік групи становив 65 років (від 54 до 75). Досліджували клінічні наслідки інфекції та їхній зв'язок із рівнем цинку в сироватці крові пацієнтів. Паралельно в досліді *in vitro* вивчали те, як змінюється процес реплікації SARS-CoV-2 у присутності різних концентрацій цинку. Дослідження виявило кореляцію між рівнем цинку в крові та перебігом COVID-19. Рівень цинку <50 мкг/дл на момент госпіталізації корелював із тяжкими симптомами, довшим проміжком часу до стабілізації стану та з вищою смертністю, що становила 21% порівняно з 5% серед пацієнтів із рівнем цинку ≥ 50 мкг/дл (різниця статистично значима за $p < 0,001$). Загалом рівень цинку був істотно вищим у пацієнтів, які вижили (в середньому 62 мкг/дл) порівняно з тими, хто помер (49 мкг/дл; $p < 0,001$). Окрім того, результати експерименту *in vitro* свідчили на те, що низький рівень цинку сприяє експансії вірусу SARS-CoV-2 в інфікованих клітинах. Автори пропонують визначати рівень цинку в крові як біомаркер для прогнозування перебігу COVID-19 і закликають проводити рандомізовані клінічні дослідження цинку як перспективного засобу лікування та профілактики.

Схожі результати було отримано в індійському проспективному дослідженні [6] при вимірюванні рівнів цинку в госпіталізованих пацієнтах із COVID-19. Загалом уся група ($n=47$) на момент госпіталізації мала суттєво нижчі рівні цинку порівняно з групою здорових осіб ($n=45$): медіана концентрації 74,5 проти 105,8 мкг/дл відповідно ($p < 0,001$). Дефіцит цинку виявили у 27 із 47 пацієнтів із COVID-19 (57,4%) та в 5 із 45 здорових добровольців. Серед пацієнтів із дефіцитом цинку спостерігали вищу частоту ускладнень ($p=0,009$), зокрема тенденцію до переважання гострого респіраторного дистрес-синдрому (18,5 vs 0%; $p=0,06$), порівняно з пацієнтами без дефіциту цинку. У пацієнтів із дефіцитом цинку частіше з'являлася потреба в терапії

кортикостероїдами ($p=0,02$) та була довшою тривалість перебування в стаціонарі ($p=0,05$). Найголовніше, що дефіцит цинку асоціювався з підвищеною смертністю (18,5 vs 0%; $p=0,06$). Підраховано, що нестача цинку в організмі збільшує ризик виникнення ускладнень COVID-19 у 5,5 рази.

Чи може цинк бути засобом профілактики та лікування COVID-19?

Це питання наразі вивчається в клінічних дослідженнях. Попередній досвід застосування цинку в боротьбі з іншими інфекціями є досить обнадійливим. Нещодавно колектив авторів із США й Австралії опублікував результати систематичного огляду та метааналізу рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) за критеріями застосування цинку в будь-яких формах із метою лікування чи профілактики COVID-19 або інших респіраторних вірусних інфекцій [10].

До огляду увійшли результати 28 РКД; жодне з них не планувалося спеціально для вивчення ефектів цинку при COVID-19 або інших коронавірусних інфекціях, оскільки вони проводилися ще до пандемії. Проте ці РКД за участю 3597 дорослих демонструють позитивний досвід застосування пероральних (15-45 мг/добу), сублінгвальних (45-300 мг/добу) та топічних назальних (0,09-2,6 мг/добу) форм цинку в профілактиці та лікуванні неспецифічних респіраторних вірусних інфекцій. Порівняно з плацебо цинк запобігав 5 випадкам ГРВІ на 100 пацієнто-місяців, у т. ч. серед осіб старшого віку (95% довірчий інтервал (ДІ) від 1 до 9). Показник NTT (кількість пацієнтів, яким необхідно призначити цинк, аби запобігти одному випадку ГРВІ) становив 20, при цьому між групами цинку та плацебо не відзначено суттєвої різниці за частотою побічних ефектів. При лікуванні ГРВІ цинком спостерігали клінічно значиме полегшення симптомів порівняно з групами плацебо (середня різниця 1,2 бала, від 0,7 до 1,7). На 19 осіб менше на кожних 100 пацієнтів залишалися симптомними на 7-й день захворювання (від 2 до 38;

NTT=5). Загальна тривалість симптомного перебігу ГРВІ скорочувалася на 2 дні під впливом додаткового вживання цинку. Автори огляду дійшли висновку, що цинк є потенційним кандидатом для профілактики та лікування інфекції SARS-CoV-2, зокрема в дорослих без дефіциту цинку, а також може бути корисним у профілактиці інших ГРВІ протягом пандемії, сприяє зменшенню тяжкості та тривалості симптомів. Наразі тривають дослідження цинку при COVID-19.

Лікування цинком та іонофором зменшує госпітальну летальність у пацієнтів із COVID-19

Когортне дослідження проводилося на базі чотирьох лікарень Нью-Йорка за участю 3473 дорослих пацієнтів, які були госпіталізовані з позитивним результатом ПЛР-тесту на SARS-CoV-2 між 10 березня та 20 травня 2020 року [11]. Порівнювали перебіг COVID-19 між двома когортами: тих, хто отримував препарати цинку в поєднанні з іонофором, і тих, хто не отримував. Іонофором слугували гідроксидхлорохін, який призначали для лікування COVID-19 відповідно до чинного на той час клінічного протоколу. Для порівняльного аналізу госпітальної смертності застосовували

модель пропорційних ризиків Кокса з поправками на вік, стать, расу, індекс маси тіла, коморбідні стани, лікування кортикостероїдами, азитроміцином, лопінавіром/ритонавіром й інші чинники, що могли вплинути на результат. З аналізу виключали пацієнтів із легким перебігом, тих, які отримували терапію інгібітором IL-6 або ремдесивіром.

Із загальної вибірки 3473 пацієнтів (медіана віку – 64 роки) 522 (15%) потребували вентиляційної підтримки, 545 (16%) померли. Препарати цинку в поєднанні з іонофором отримували 1006 (29%) хворих. Лікування асоціювалося зі зниженням ризику смерті в лікарні на 24% (померло 12% пацієнтів, які отримували цинк + іонофор, порівняно із 17% хворих, які його не отримували); скореговане відношення ризиків 0,76; 95% ДІ від 0,60 до 0,96; $p=0,023$. Окрім того, з когорт цинк + іонофор більше пацієнтів було виписано (72 проти 67%; $p=0,003$). Цікаво, що окремо цинк або іонофор не впливали на смертність. Не відзначалося значимих взаємодій цинку й іонофора з іншими препаратами, що застосовували для лікування пацієнтів із COVID-19. Отже, в цьому дослідженні застосування цинку з іонофором сприяло ранній виписці пацієнтів із COVID-19 та асоціювалося зі зниженням госпітальної смертності на 24%.

Висновки

Цинк є базовим мікроелементом людського організму з доведеними проти-запальними, протівірусними, антиоксидантними й імунomodulatory ефектами. Пряма протівірусна дія зумовлена здатністю інгібувати РНК-полімеразу, що запобігає поширенню вірусу, інфікуванню інших клітин і тканин. Зважаючи на попередній досвід застосування цинку при респіраторних вірусних інфекціях, а також на результати досліджень 2020 року, можна вважати додаткове вживання цинку корисним доповненням до лікування пацієнтів із COVID-19.

На українському ринку представлений засобом Цинкіт («Вьорваг Фарма», Німеччина), що виготовляється у формі шипучих розчинних таблеток зі смаком маракуйї. Цинкіт містить 44 мг цинку сульфату (відповідає 10 мг цинку), рекомендований як дієтична добавка, що є додатковим джерелом цинку, з метою корекції раціону харчування.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Ігор Петренко



ЦИНКІТ

ДОДАТКОВЕ ДЖЕРЕЛО ЦИНКУ

www.zinkit.club



ЯК ПІДВИЩИТИ ІМУНІТЕТ:

ЦИНК ПРИХОДИТЬ НА ДОПОМОГУ

Шипуча таблетка,
яка містить 10 мг цинку

Питна форма з приємним
смаком маракуйї

Вироблено в Німеччині

ЦИНКІТ/ЦИНКІТ. Дієтична добавка до раціону харчування. Склад. 1 шипуча таблетка масою 4,5 г містить: цинку сульфат гептагідрат – 44,0 мг (що відповідає 10 мг цинку). **Рекомендації до застосування.** Рекомендації щодо споживання: рекомендується в якості дієтичної добавки до раціону харчування як додаткове джерело цинку з метою корекції раціону харчування. Перед застосуванням рекомендується проконсультуватися з лікарем. Цинк – це важливий мікроелемент, який надходить до організму з їжею. У організмі відсутнє депо цинку, тому обмежене вживання цинку з їжею швидко призводить до появи симптомів його дефіциту. Цинк входить до складу більш ніж 100 ферментів, інших білків та гормонів. Цинк необхідний для нормального росту та підтримки імунних захисних сил організму, функціонування залоз внутрішньої секреції (гипофіза, підшлункової, передміжуровної і статевих), володіє ліпотропічними і кровотворними властивостями, сприяє поліпшенню репродуктивної функції у чоловіків, необхідний для утворення нормальних сперматозоїдів. Цинк необхідний для нормальної функції шкіри, бере участь у процесах регенерації шкіри, секреції сальних залоз, зростанні нігтів та волосся. **Протипоказання.** Не застосовувати при індивідуальній непереносимості будь-якого з інгредієнтів добавки, алергічній реакції. Тяжкий перебіг захворювання нирок. Продукт не призначений для діагностики, лікування або профілактики захворювань. Не рекомендується застосовувати в період вагітності та годування груддю. **Спосіб застосування та рекомендації дозової дози.** Вжити дорослим по 1 шипучій таблетці 2 рази на добу під час або після їди, попередньо розчинивши таблетку в склянці (200 мл) питної води. Курс споживання – 1 місяць. Не використовувати як заміник повноцінного та збалансованого харчування! Не перевищувати зазначену рекомендаційну кількість (порцію) для щоденного споживання. Дієтична добавка не є замінником різноманітного харчування та здорового способу життя. Не Є ЛІКАРСЬКИМ ЗАСОБОМ. Інформація призначена для медичних працівників та фармацевтів для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. **Виробник:** Вьорваг Фарма ГмбХ Ко. КГ, Німеччина, Кальвертштрассе 7, 71034 Бюблінген info@woerwagpharma.de, www.woerwagpharma.de. **Представник/Імпорт/Прийняття претензій від споживача:** ТОВ «КГК», Україна, 04112 Київ, вул. Дегтярівська, 62, тел. +38(050)1897867.



Конгрес анестезіологів України — 2020: фокус на COVID-19

Минулого року восени в режимі онлайн-конференції відбувся Конгрес анестезіологів України. У рамках заходу близько 100 провідних фахівців з України, Великої Британії, Польщі, Ізраїлю, Німеччини, Франції, Італії, РФ, Білорусі ділилися своїм клінічним досвідом менеджменту пацієнтів із тяжким перебігом коронавірусної хвороби (COVID-19).



Президент Асоціації анестезіологів України, професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук С.О. Дубров виступив із доповіддю під назвою «COVID-19: український досвід».

На сьогодні відомо, що коронавірусну інфекцію зумовлює новий варіант коронавірусу SARS-CoV-2, який є бетакоронавірусом і належить до родини одноланцюгових РНК-вірусів. Цей збудник щонайменше на 70% схожий на SARS-CoV – вірус, який спровокував спалах атипової пневмонії у 2002-2004 рр. у 37 країн, уразив понад 8 тис. осіб і призвів до смерті 774 осіб (летальність – близько 10%). Слід також відзначити й схожість збудника COVID-19 на вірус MERS-CoV, епідемія котрого у 2012-2014 рр. призвела до інфікування 2494 осіб, з яких померло 858 хворих (летальність – приблизно 34%).

Критерії госпіталізації та стратегія оцінки тяжкості стану хворих

Рациональний менеджмент хворих із тяжким перебігом COVID-19 на сьогодні залишається однією з найактуальніших проблем сучасної охорони здоров'я у світі. Слід зауважити, що для прийняття правильних рішень на різних етапах надання медичної допомоги вітчизняні лікарі повинні дотримуватися вказівок оновленого протоколу ведення пацієнтів із COVID-19 – «Стандартів медичної допомоги "Коронавірусна хвороба (COVID-19)"». Так, згідно з останнім, стаціонарне лікування показано в разі тяжкого перебігу захворювання, а також хворим із середнього ступеня тяжкості, котрі мають фактори ризику тяжкого перебігу (табл. 1).

Не менш важливою є й оцінка тяжкості пневмонії, з метою чого у світовій практиці широко застосовуються бальні шкали, зокрема шкала CURB-65 (табл. 2). Так, саме використання CURB-65 може слугувати корисним прогностичним маркером тяжкості перебігу пневмонії, асоційованої з COVID-19, який можна використовувати для прийняття правильних рішень щодо доцільності госпіталізації та направлення пацієнтів

у відділення інтенсивної терапії (БІТ). Однак слід зауважити, що стратегія ведення таких хворих має також спиратися й на клінічну ймовірність, оцінену за клінічними судженнями.

Рання підтримувальна терапія пацієнтів із тяжкою гострою респіраторною інфекцією

При ознаках клінічного погіршення найперше слід вирішити питання щодо доцільності застосування своєчасної ефективної та безпечної підтримувальної терапії, котра, як відомо, є нарізним каменем ведення критично хворих осіб. Пацієнти з тяжким перебігом COVID-19 практично завжди потребують проведення кисневої терапії. Так, навіть невисокі потоки кисню (5-8 л/хв) дають змогу досягти цільових рівнів SpO_2 (для дорослих: >93%; для вагітних: >92-95%). Не менш важливим у комплексі інтенсивної терапії таких пацієнтів є й запобігання погіршенню оксигенації крові, що може бути досягнуто завдяки стратегії рестриктивної інфузійної терапії. Так, серед хворих без ознак шоків стану внутрішньовенне введення рідини слід проводити обережно, адже інтенсивне введення може ще більше погіршити стан пацієнта. Основним показанням до проведення масивної внутрішньовенної інфузії є септичний шок. У разі виявлення ознак сепсису необхідним є призначення антибіотикотерапії протягом першої години з моменту встановлення факту септичного стану з подальшою корекцією такого лікування.

Не менш важливим і водночас суперечливим у менеджменті пацієнтів із COVID-19 є застосування системних глюкокортикостероїдів (ГКС). На сьогодні ефективність їх призначення серед госпіталізованих пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 підтверджена низкою досліджень. Саме тому останні настанови Всесвітньої організації охорони здоров'я щодо лікування хворих на COVID-19 рекомендують проводити терапію ГКС, але виключно пацієнтам, які потребують кисневої підтримки.

Окремо варто підкреслити доцільність проведення штучної вентиляції легень, неінвазивної вентиляції чи вентиляції із застосуванням лицевой маски в положенні на животі (prone-position). Таке положення тіла дає змогу суттєво покращити оксигенацію крові та стан тяжкохворих пацієнтів. При тяжкому ГРДС саме використання prone-позиції в дорослих є рекомендованим протягом 12-16 год на добу (зі зміною положення тіла кожні 2-4 год).

Профілактика тромбоемболічних ускладнень серед хворих на COVID-19

Сьогодні можна з упевненістю констатувати той факт, що однією з основних причин смертності пацієнтів із COVID-19 є тромбоемболія. Так, згідно з даними дослідження F.A. Klok і співавт. (2020), серед тяжких пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, які отримували профілактичні дози антикоагулянтів, ускладнення у вигляді тромбозів становили 31%. Саме тому рекомендовано суворе дотримання фармакологічної профілактики тромбозів серед усіх хворих на COVID-19, які перебувають на лікуванні у БІТ.

Згідно з наказом МОЗ України від 17.09.2020 р. № 2116 «Про внесення змін до протоколу "Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)"», препаратами вибору фармакологічної тромбопрофілактики у хворих із факторами високого ризику розвитку венозних тромботичних ускладнень мають бути низькомолекулярні гепарини (НМГ). Слід зазначити, що з метою вирішення питання щодо доцільності призначення профілактичної антикоагулянтної терапії шляхом застосування НМГ у пацієнтів терапевтичного профілю

Таблиця 3. Оцінка ризику венозної тромбоемболії за шкалою Падуа

Фактор ризику	Бали
Активний рак (локальні чи віддалені метастази та/або хіміо- чи радіотерапія впродовж останніх 6 міс)	3
Венозна тромбоемболія в анамнезі (за винятком тромбозу поверхневих вен)	3
Обмежена рухливість (ліжковий режим протягом ≥3 діб із можливістю здійснювати гігієнічні процедури в туалетній кімнаті) через наявні в пацієнта обмеження чи за приписом лікаря	3
Підтверджена тромбофілія (дефекти антитромбину, протейну С або S, фактора V Лейдена, мутація протромбіну G20210A, антифосфоліпідний синдром)	3
Травма та/або операція ≤1 міс тому	2
Вік ≥70 років	1
Серцева та/або дихальна недостатність	1
Гострий інфаркт міокарда чи ішемічний інсульт	1
Гостре інфекційне та/або ревматологічне захворювання	1
Ожиріння (індекс маси тіла ≥30 кг/м²)	1
Застосування гормональної терапії	1
Загальна оцінка факторів ризику (сума балів)	

доцільною є оцінка ризику венозної тромбоемболії за шкалою Падуа (табл. 3). Так, згідно з останньою, сума балів >4 вказує на необхідність медикаментозної тромбопрофілактики.

Варто зауважити, що серед пацієнтів із наявністю попередніх показань до профілактичної антикоагулянтної терапії (фібриляція передсердь, венозна тромбоемболія, штучний клапан серця тощо) рекомендованим є подальше застосування такого лікування в терапевтичних дозах. Натомість у разі необхідності парентерального застосування НМГ у цієї категорії пацієнтів терапевтична доза останніх має становити 100 анти-Ха МО/кг 2 рази на добу.

У пацієнтів, які не перебувають на лікуванні у БІТ, рекомендовано використання профілактичних доз еноксапарину – 4000 анти-Ха МО/кг (40 мг; 0,4 мл) 1 раз на добу за умови рівня кліренсу креатиніну (КК) >30 мл/хв. Натомість у хворих, які перебувають у БІТ, рекомендованими є високі профілактичні дози НМГ, зокрема еноксапарин у дозі 4000 анти-Ха МО/кг (40 мг; 0,4 мл) 2 рази на добу за умови рівня КК >30 мл/хв. Тривалітет тромбопрофілактики після виписки пацієнтів залежить від ступеня ймовірності розвитку тромбоемболічних ускладнень, оціненого за шкалою Падуа.

Протимікробна терапія бактеріальної коінфекції у хворих на COVID-19

Основними показаннями до проведення емпіричної бактеріальної терапії в пацієнтів із COVID-19 є приєднання бактеріальної коінфекції: бактеріальної пневмонії, сепсису та септичного шоку, інфекції сечовідних шляхів тощо. Слід зауважити, що, порівняно з хворими інших відділень, серед інфікованих вірусом SARS-CoV-2 бактеріальна коінфекція розвивається менш ніж у 10% пацієнтів.

Потрібно наголосити на тому, що протимікробні лікарські засоби не діють на вірус SARS-CoV-2, і саме тому таке лікування має застосовуватися за наявності підтвердженої бактеріальної інфекції. Саме тому одним із найважливіших завдань лікарів, які ведуть пацієнтів із легким перебігом COVID-19, є уникнення недоцільного призначення антибактеріальних засобів у профілактичних або лікувальних цілях. Винятком до призначення антибіотикопрофілактики можуть бути супутні тяжкі захворювання: некомпенсований цукровий діабет, імуносупресія й імунodefіцит, а також необхідність перебування на апараті штучної вентиляції легень.

Слід зазначити, що схема лікування коронавірусної хвороби регулярно оновлюється відповідно до накопичення нових даних, тому варто очікувати оновлення протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)».

Таблиця 1. Показання до госпіталізації хворих із підозрою/діагнозом COVID-19 за клінічними критеріями

Стан середньої тяжкості та тяжкий	Розвиток ускладнень	Групи ризику
- Збільшення частоти дихання (ЧД) вище фізіологічної норми (понад 30 дихальних рухів) - Кровохаркання SpO_2 <93 при диханні атмосферним повітрям	- Гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) - Сепсис та/або септичний шок - Синдром поліорганної недостатності (крім дихальної)	- Тяжкий перебіг артеріальної гіпертензії - Декомпенсований цукровий діабет - Імуносупресивні стани - Тяжка хронічна патологія дихальної й серцево-судинної систем - Захворювання нирок - Аутоімунні захворювання

Таблиця 2. Шкала CURB-65

Клінічний фактор	Бали
Сплутаність свідомості	1
Сечовина >7 ммоль/л	1
ЧД >30 вдихів/хв	1
АТ: систолічний <90 мм рт. ст. або діастолічний <60 мм рт. ст.	1
Вік >65 років	1

Примітки: 0-1 бал (низький ризик смертності) – лікування в амбулаторних умовах (враховуючи соціальні обставини та бажання пацієнта); 2 бали (помірний ризик смертності) – розглянути можливість короткочасної госпіталізації або амбулаторного лікування під ретельним спостереженням; >3 балів (високий ризик смертності) – госпіталізація в стаціонар; 4-5 балів – госпіталізація у БІТ.



«COVID-19. Досвід Великої Британії».

На продовження теми конференції виступив консультант відділення медицини болю й анестезіології, почесний клінічний лектор Національного госпіталю неврології та нейрохірургії й Університетського коледжу Лондона (Велика Британія), доктор медичних наук **Roman Cregg** із доповіддю під назвою

На початку виступу він зазначив, що починаючи з 2020 року у Великій Британії відбувся різкий спалах захворюваності та смертності від COVID-19. Згідно з розрахунками науковців, сценарій розвитку епідемії COVID-19 у цій країні мав би бути трагічним, урахувавши кількість ліжок у ВІТ. Саме тому від початку пандемії у Великій Британії було відстрочено все нетермінове лікування та діагностику, а відділення різного профілю переорієнтовано для лікування хворих на коронавірусну інфекцію. При цьому виконання термінових операцій, зокрема онкологічних оперативних втручань, було передано приватним медичним закладам.

Із часом об'єктивні результати боротьби з пандемією у Великій Британії виявилися набагато оптимістичнішими, ніж очікувані. Про це, зокрема, свідчить нижчий рівень смертності та госпіталізації порівняно з іншими країнами Європи. Цей феномен пояснюється як філософією Національної служби здоров'я (National Health Service), так й усвідомленням більшістю населення країни того, що не завжди тяжкість стану хворого є показанням до госпіталізації. Телефонний триаж, ізоляція хворих і контактних осіб, робота сімейних лікарів, палативна служба й етичні принципи громадян на сьогодні є основними запобіжниками поширеності COVID-19 і головними чинниками уникнення колапсу медичної системи Великої Британії.

Докладніше доповідачем було розглянуто рекомендації NICE (National Institute for Health and Care Excellence – Національний інститут охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги) 2020 року

щодо менеджменту пацієнтів із підозрою чи підтвердженою позагоспітальною пневмонією в умовах пандемії COVID-19. Згідно з останніми, наявність вірусної пневмонії, котра, як відомо, не є показанням до проведення антибіотикотерапії, найбільш вірогідна за умови, якщо пацієнт має типові симптоми COVID-19 протягом приблизно 1 тиж, міалгії, аносмію, задишку за відсутності плеврального болю та позитивний епідеміологічний анамнез. Натомість факторами, що свідчать на користь бактеріальної пневмонії, є швидке погіршення стану хворого протягом декількох днів від початку симптомів, відсутність типових симптомів COVID-19 і плеврального болю, а також наявність гнійного мокротиння. Саме тому лише за умови такої клінічної симптоматики може бути розглянуто питання щодо доцільності призначення антибактеріальних засобів.



Доповідь «Типові сценарії летальності, котрі можна запобігти» представив **президент Федерації анестезіологів і реаніматологів Росії, завідувач кафедри анестезіології та реаніматології ім. В.Л. Ваневського Санкт-Петербурзької медичної академії післядипломної освіти (РФ), доктор медичних наук, професор К.М. Лебединський**. Спікер розглянув типові помилки ведення пацієнтів із коронавірусною інфекцією, смерті котрих потенційно можна було б уникнути.

На початку 2020 року медики всього світу перебували в тривожному очікуванні пандемії COVID-19 і напливу великої кількості пацієнтів із ГРДС. Однак, як виявилось, всі зіткнулися із ситуацією, коли більшість тяжких хворих мали досить сприятливий комплаєнс і відсутність картини жорстких легень. Зазначений феномен був науково пояснений у публікації F. Cicci та співавт. (2020). Так, автори статті припустили, що найімовірнішою причиною ураження легень

у хворих на COVID-19 є розвиток мікрovasкулярного легенево-судинного обструктивного тромбозапального синдрому, що лише в подальшій перспективі може призвести до клініки класичного ГРДС.

Що ж насправді являють собою типові зміни в легенях, виявлені на зображеннях рентгенограм і комп'ютерної томографії органів грудної клітки пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2? Переглядаючи дані візуалізаційних досліджень, клініцисти часто стикаються із синдромом «матового скла». Патологію виникнення цього феномену було докладно розглянуто в статті A.S. Reynolds і співавт. (2020). Так, автори дослідження встановили, що патогенетичним підґрунтям таких змін є аж ніяк не інтерстиціальний набряк легеневої тканини, як вважалося раніше, а наявність паретичної вазодилатації – гіперперфузії судинного русла легень.

Доповідач продемонстрував закономірності перебігу захворювання, виявлені за допомогою аналізу летальних випадків на основі десятків історій хвороб пацієнтів із COVID-19. Як з'ясувалося, найпоширенішими помилками, що призводили до трагічних наслідків, були несвочасне звернення пацієнтів по медичну допомогу, застосування деяких протизапальних засобів, які провокують розвиток імуносупресії та, як наслідок, приєднання вторинної бактеріальної інфекції, невчасне переведення пацієнтів у ВІТ і завчасне переведення хворих із ВІТ в інфекційні відділення.

Підсумовуючи вищенаведені доповіді, можна дійти висновку, що саме аналіз типових сценаріїв летальних наслідків дає змогу вчасно прийняти правильні рішення щодо лікування тяжких хворих на COVID-19. Інформованість лікарів і вчасність надання допомоги – ось два ключові фактори успіху чи невдачі. Саме тому за будь-яких незрозумілих ситуацій не слід відтерміновувати прийняття рішень щодо доцільності проведення додаткових обстежень і корекції лікування таких хворих.

Підготувала **Лілія Нестерівська**



ПЕРЕДПЛАТА НА 2021 РІК!

Здоров'я України

Шановні читачі!

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

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- повідомити адресу доставки у зручний для Вас спосіб: тел./факс відділу передплати: **+380 (44) 364-40-28**; 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 «РЕКЛАМНЕ АГЕНТСТВО «Здоров'я України»
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.
e-mail: **podpiska@health-ua.com**
ЄДРПОУ 38419790, UA63351005000026004629765000
АТ «УкрСиббанк», МФО 351005



www.health-ua.com

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»

Передплатний індекс – **376326**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 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 «Діабетологія, тиреологія, 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 «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 «Педіатрія»

Передплатний індекс – **37638**
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, UA25351005000026007628853200 в АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

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

ПОКРАЩУЄ РОБОТУ МОЗКУ

стимулює пам'ять і навчання,
підвищує фізичну працездатність¹

ЗАСПОКОЮЄ

усуває психоемоційне
напруження,
тривожність, страх¹

НЕ БУДЬ «ОВОЧЕМ»!



Біфрен® ПРАЦЮЙ СПОКІЙНО ТА ЕФЕКТИВНО

Тривожно-невротичні стани, хронічна втома²:

1–2 капс. 3 р/день 2–3 тижні¹

Запаморочення³:

1 капс. 3 р/день 12 днів¹

1. Інструкція по застосуванню ЛЗ Біфрен, Р.П. №UA/12087/01/01.
2. В якості клінічного прояву астеничного розладу. 3. Запаморочення при дисфункціях вестибулярного апарату судинного та травматичного генезу.

Коротка інструкція для медичного

застосування препарату БІФРЕН.

Склад. Діюча речовина: фенібут. 1 капсула містить фенібуту 250 мг. **Лікарська форма.** Капсули. **Фармакотерапевтична група.** Психостимулятори та ноотропні засоби. Код АТС N06B X. **Фармакологічні властивості.** Біфрен® є похідним γ-аміномасляної кислоти та фенілетиламіну. Домінуючою є його антигіпоксична та антиамнестична дія. Має транквілізуючі властивості, стимулює пам'ять і навчання, підвищує фізичну працездатність; усуває психоемоційне напруження, тривожність, страх і поліпшує сон; подовжує та посилює дію снодій-

них, наркотичних, нейролептичних і протисудомних засобів. **Показання.** Астенічні та тривожно-невротичні стани (емоційна лабільність, порушення пам'яті, зниження концентрації уваги), неспокій, страх, тривожність, невроз нав'язливих станів; у дітей — заїкання, енурез, тики; у людей літнього віку — безсоння, нічний неспокій. Профілактика стресових станів, перед операціями або болючими діагностичними дослідженнями. Як допоміжний засіб під час лікування абстинентного синдрому при алкоголізмі. Призначати також при хворобі Мен'єра, запамороченнях, пов'язаних із дисфункцією вестибулярного апарату, для профілактики захитування. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату. Гостра ниркова недостатність. Дитячий вік до 11 років. **Побічні реакції.** З боку нервової системи: сонливість (на початку лікування), головний біль та запаморочення (в дозах вище 2 г на добу, при зменшенні дози, вираженість побічної дії зменшується). З боку шлунко-

во-кишкового тракту: нудота (на початку лікування), блювання, діарея, біль в епігастральній ділянці. З боку печінки та жовчовивідних шляхів: гепатотоксичність (при тривалому застосуванні високих доз). З боку імунної системи: алергічні реакції, включаючи висип, свербіж, кропив'янку, почервоніння шкіри. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник.** ТОВ «Фарма Старт», Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності, Україна, 03124, м. Київ, бульвар Вацлава Гавела, 8. Повна інформація міститься в інструкції до лікарського засобу. Р.П. №UA/12087/01/01
UA-BIFR-PUB-092020-025

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

О.Є. Коваленко, д.м.н., професор, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупина, ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, м. Київ

COVID-19 і психоемоційні розлади: роль нейротрансмітерів, можливості профілактики та лікування



О.Є. Коваленко

Одночасно з поширенням пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19) зростає кількість осіб, які відчували на собі тягар довготривалих наслідків для здоров'я після одужання. Не всі реконвалесценти з негативним тестом на SARS-CoV-2 повністю позбулися симптомів. У багатьох відзначаються залишкові явища, зокрема виснаження, біль у кістках і суглобах, серцебиття, головний біль, запаморочення та безсоння. Страх перед ускладненнями хвороби, вимушена соціальна ізоляція й невпевненість у майбутньому роблять свій внесок, спричиняючи тривожні та стресові розлади. Крім психосоціального стресу, пов'язаного з пандемією, науковці вивчають прямі ефекти вірусу SARS-CoV-2 на центральну нервову систему (ЦНС) [1, 2].

Досить поширеним наслідком COVID-19 є зниження когнітивних функцій, що відзначають навіть ті, хто переніс інфекцію в легкій формі. Британські науковці [3] проаналізували результати когнітивних тестів 84285 учасників програми Great British Intelligence Test, які мали підозрювану чи підтверджену COVID-19. Серед людей, які одужали, включно з тими, хто більше не відзначав симптомів захворювання, тестування виявило суттєвий дефіцит у когнітивній сфері, котрий залишався значущим після поправки на вік, стать, рівень освіти, доходу, расово-етнічну приналежність і фонові проблеми зі здоров'ям.

Фактори ризику важкого перебігу COVID-19 включають похилий вік, гіпертензію, цукровий діабет, надмірну масу тіла, куріння. Разом із тим зазначені чинники є факторами ризику цереброваскулярних захворювань і когнітивних порушень. Отже, особи з високим ризиком несприятливого перебігу COVID-19 водночас схильні до уражень ЦНС, тому потребують особливої уваги [1].

Інфекція нещадна й до тих, хто надає медичну допомогу, ризикуючи власним життям і здоров'ям. У ранню фазу епідемії в Китаї було проведено анкетування медичних працівників для вивчення гострих психологічних наслідків коронавірусної інфекції [4]. Депресія, тривога та посттравматичний стресовий розлад були виявлені з частотою 15,0; 27,1 та 9,8% відповідно. Серед чинників тривоги й депресії медики зазначали роботу безпосередньо з інфікованими хворими та невпевненість в ефективності засобів захисту.

У період із 18 березня по 18 квітня 2020 року, в ранню фазу поширення інфекції та росту смертності, в Сполучених Штатах Америки досліджували гострий стрес і симптоми депресії в репрезентативній національній вибірці (загалом 6514 респондентів) [5]. Встановлено, що рівні стресу та депресії серед населення корелювали з частотою повідомлень засобів масової інформації про кількість померлих від COVID-19, а також посилювалися розбіжностями даних із різних джерел.

Поряд із панічними настроями розвиток психоемоційних і когнітивних порушень при COVID-19, імовірно, спричинений прямим впливом вірусу на функціонування нейронів, метаболізм нейротрансмітерів, а також опосередкованим ураженням нервової тканини внаслідок системного запалення, тромбоемболії й ішемії [6] (рис.).

Один із механізмів когнітивних і психоемоційних порушень при COVID-19 пов'язують із дисфункцією шлунково-кишкового тракту. Біль у животі, діарея, втрата апетиту є частими клінічними проявами інфекції, що можуть спричинити порушення засвоєння

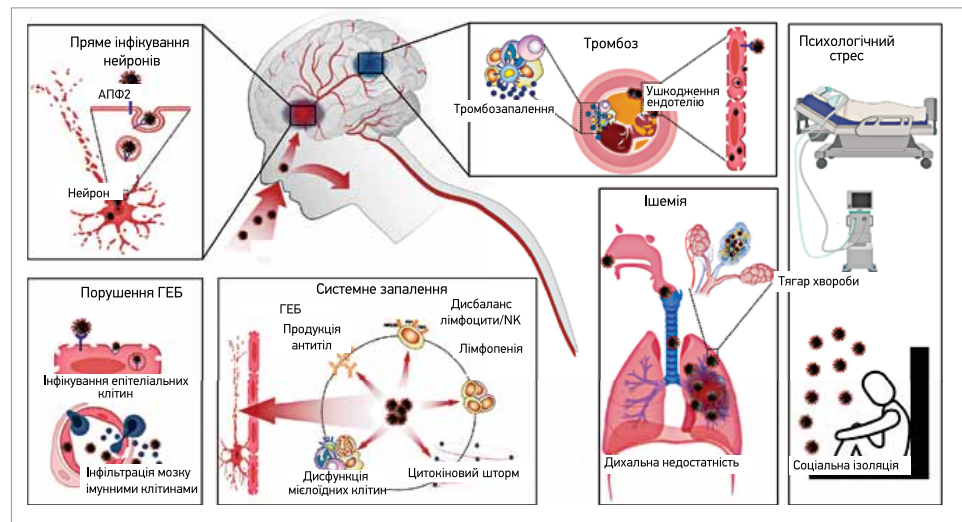


Рис. Вплив інфекції SARS-CoV-2 на нервові клітини (Verkhatsky A. et al., 2020)

Примітки: ГЕБ – гематоенцефалічний бар'єр; NK – натуральні кілери.

прекурсорів нейротрансмітерів [7, 8]. За моноаміновою теорією, знижені рівні дофаміну, норадреналіну та серотоніну є найважливішим чинником розвитку депресії. Амінокислотні нутрієнти – глутамін, глутамат, триптофан і тирозин – є попередниками синтезу нейротрансмітерів, зокрема гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК), норадреналіну, адреналіну, дофаміну, серотоніну та мелатоніну. Різне припинення надходження цих амінокислот супроводжується падінням рівня відповідних нейротрансмітерів, що пов'язано з появою психіатричних симптомів у пацієнтів із COVID-19 [9].

Цікаво, що стрес від соціальної ізоляції також супроводжується зниженням рівнів нейротрансмітерів і чутливості рецепторів у різних ділянках ЦНС. Попередні дослідження показали, що ізоляція людини на понад 10 днів призводить до пригнічення вивільнення дофаміну, серотоніну, адреналіну, ГАМК і глутамату [11]. Отже, як і сам перебіг захворювання, спричиненого вірусом SARS-CoV-2, так і пов'язана з пандемією COVID-19 необхідність у тривалій самоізоляції здатні спричинити значні розлади в роботі нейромедіаторних систем. Що можна запропонувати для корекції цих порушень? Раніше терапія амінокислотними прекурсорами виявилася досить ефективною при лікуванні деяких видів болю та психосоматичних розладів [9, 12]. Нещодавно Rozga та співавт. [13] проаналізували доказову базу нутритивної терапії при лікуванні пацієнтів із COVID-19 і дійшли

висновку, що призначення деяких амінокислот може полегшувати наслідки інфекції.

Перспективним вважається також застосування ГАМК, яка є основним гальмівним нейротрансмітером у корі головного мозку людини. ГАМК широко використовується як безрецептурний заспокійливий засіб у формі харчових добавок, але серед науковців тривають дискусії щодо її біодоступності й ефективності [14]. За даними одних досліджень, ГАМК проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), натомість інші експерименти спростовують цей факт. Невизначеність зумовлена й тим, що фармакокінетику ГАМК вивчали переважно на гризунах, а метаболізм нейротрансмітерів у тварин і людини може суттєво відрізнятися. Цікаво, що на початку століття в ГЕБ був відкритий специфічний транспортер ГАМК. Експресія цього білка вказує на те, що ГАМК може надходити в мозок і виводитися з нього шляхом активного транспортування крізь ГЕБ. Але, за даними інших авторів, у мишей ефлюкс ГАМК у 17 разів вищий за вхідний потік. Це ускладнює визначення концентрації ГАМК у мозку та, можливо, призводить до заниженої оцінки здатності ГАМК проникати крізь ГЕБ.

Отже, наявна доказова база, отримана переважно в досліджах на тваринах, не дає підстав рекомендувати застосування натуральної ГАМК із метою

Продовження на стор. 22.

О.Є. Новаленко, д.м.н., професор, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, м. Київ

COVID-19 і психоемоційні розлади: роль нейротрансмітерів, можливості профілактики та лікування

Продовження. Початок на стор. 21.

отримання клінічно значущих ефектів на психоемоційний стан людини. Натомість анксиолітичний ефект можна отримати від застосування вдосконаленої молекули ГАМК, відомої як фенібут.

Фенібут: вплив на нейротрансмітери та клінічні ефекти

Фенібут (β-феніл-γ-аміномасляна кислота) є похідним ГАМК і фенілетиламіну. Фенільне кільце в молекулі покращує її проникність крізь ГЕБ. Сполука була синтезована, вивчена та впроваджена в клінічну практику в 60-х роках минулого століття науковцями відділу органічної хімії Університету ім. Герцена в Санкт-Петербурзі (РФ). Механізми впливу на психоемоційну сферу пов'язані здебільшого з ГАМК-міметичним ефектом. Фенібут має переважну спорідненість до ГАМК-рецепторів типу В та певною мірою до рецепторів типу А. Крім того, фенібут стимулює дофамінові рецептори та є антагоністом β-фенетиламіну (РЕА) – потужного ендogenous медіатора тривоги [15]. Пізніше була виявлена спорідненість фенібуту до α2δ-субодиниці потенціалозалежних кальцієвих каналів, що забезпечує антиноцицептивний і нейропротекторний ефекти препарату [16].

Як було встановлено в численних експериментах на тваринах і клінічних дослідженнях, фенібут

чинить анксиолітичну та ноотропну дії (підсилює когнітивні функції). Плацебо-контрольовані дослідження з подвійним засліпленням проводилися за участю пацієнтів із невротичними та психотичними розладами. Фенібут призначали в дозах від 0,25 до 0,5 г тричі на день упродовж 1-2 тиж. Терапія сприяла активації інтелектуальних здібностей, підвищувала фізичну витривалість, мотивацію, зменшувала прояви астенії [15, 16].

Найбільший обсяг інформації стосується клінічного використання фенібуту при неврозах, психічних розладах, які характеризуються тривогою. Зокрема, при лікуванні геріатричних пацієнтів фенібут перевершив транквілізатори та нейролептики.

Подібно до баклофену, фенібут зменшує спастичність, успішно застосовується в лікуванні посттравматичного стресового розладу, «астенічно-депресивного» синдрому, логоспазму та вестибулярних розладів [15].

Важливою властивістю фенібуту є його висока безпека, про що свідчать дані нещодавнього систематичного огляду латвійських науковців (11 клінічних досліджень за участю 583 пацієнтів).

У клінічних дослідженнях фенібуту частота всіх побічних ефектів становила лише 5,66%, із них найчастішим була сонливість (1,89%). Автори дійшли висновку, що в терапевтичних дозах 0,25-2 г/день фенібут безпечний і добре переноситься [16].

Висновки

- 1 Когнітивні та психоемоційні порушення при COVID-19 спричинені як прямим впливом вірусу на функціонування нейронів і метаболізм нейротрансмітерів, так і соціальними наслідками пандемії, зокрема соціальною ізоляцією, панікою та невпевненістю в майбутньому.
- 2 Особливої уваги потребують люди похилого віку із супутніми серцево-судинними захворюваннями та факторами ризику, котрі одночасно підвищують схильність до тяжкого перебігу COVID-19 і до розвитку когнітивних/психічних розладів.
- 3 Заходи, спрямовані на нормалізацію функціонального стану нейромедіаторних систем, є ефективним методом корекції психоемоційних розладів різного генезу.
- 4 Фенібут як удосконалене та безпечне джерело ГАМК чинить анксиолітичну й ноотропну дії, при своєчасному профілактичному застосуванні допомагає зберегти когнітивне здоров'я та запобігти довгостроковим ускладненням.

Список літератури знаходиться в редакції.
UA-BIFR-PUB-012021-029

2020
Львівський медичний форум
07-09 квітня
26
ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ
(вул.Коперника, 17)
МЕДИЧНА ВИСТАВКА
«ТанMED»

ТЕМАТИЧНІ РОЗДАЇ ВИСТАВКИ:

- Лікувальне, діагностичне та реабілітаційне обладнання
- Медичні прилади та інструменти
- Лабораторна медицина
- Офтальмологічне обладнання та оптичні
- Фармацевтичні препарати
- Сучасна клінічна та лабораторна
- Медичний одяг, засоби та засоби для дезінфекції

В рамках виставки:

- Спеціалізована експозиція «Реабілітація»

ОСНОВНІ ЗАХОДИ ФОРУМУ:

- 07 квітня Всесвітня науково-практична конференція «Інтервенційна патологія – нові тенденції в діагностиці та лікуванні» і патентний міжнародний конкурс науково-технічних винаходів
- 07 квітня «Актуальні аспекти діяльності медичних лабораторій в умовах реформування медичної науки. Складові забезпечення якості лабораторних послуг»
- 07 квітня Бокс-ІТ
- 07 квітня «Системні аспекти менеджменту лікарні – запорука професійного розвитку»
- 08 квітня Всесвітня науково-практична конференція «Репродуктивні аспекти лікування патологій»
- 08 квітня Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні аспекти нейрореабілітації в умовах медичної реформи 2020»
- 08 квітня Глобальний форум «Інноваційна формування реабілітаційних команд у різних регіонах України»
- 08 квітня «Підприємство як виклик на ринку медичного туризму: проєктивні кейси»
- 08 квітня «Технології в променевій діагностиці»
- 09 квітня Всесвітня науково-практична конференція «Дітня алергологія: виклики, складності і загрози майбутньому»
- 09 квітня «Фармацевтичні препарати: складові забезпечення якості медичних послуг»

ПАРТНЕРИ ФОРУМУ:

ПАРТНЕРИ ВИСТАВКИ:

Інформаційні партнери:

Організатор форуму:

30 ГА-ЕКСПО
Тел: (093) 297338, 3770438

www.galexp.com.ua/gaimed
www.facebook.com/Lviv.Medical.Forum/

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
IMF XII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ
ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

За підтримки: Комітету ВР України з питань охорони здоров'я, медичної допомоги та медичного страхування, Міністерства охорони здоров'я України, Київської міської державної адміністрації

Генеральний партнер: Canon
Офіційний партнер:

Х ЮВІЛЕЙНИЙ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС
ВІСЬМАДЦЯТИ СЬОГОДІШНІХ ДОСЯГНЬ МЕДИЧНОЇ НАУКИ У ПРАКТИЦІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ICM XII МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС З ЛАБОРАТОРНОЇ МЕДИЦИНИ

20-22 квітня 2021 року
УВАГА! НОВЕ МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ
Виставковий Центр «КиївЕкспоПалаз»
Київська область, с. Березівка
вул. Амстердамська, 1

Організатори:

ВСЬО СПЕКТР МЕДИЧНОГО ТА ЛАБОРАТОРНОГО ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІД СВІТОВИХ І ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

КРАЇН	25	50	НАУКОВИХ ЗАХОДІВ
ЕКСПОНЕНТІВ	250	500	ДОПОВІДАЧІВ
ВІДВІДУВАЧІВ	10 000	100	ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ
ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

3 питань участі у виставках:
т. +38 (099) 532-40-35
med@lmt.kiev.ua

3 питань участі у конгресах:
т. +38 (067) 427-38-86
marketing@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

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

Ми у соцмережах:



[@MedicnaGazetaZdorovaUkraini](https://www.facebook.com/MedicnaGazetaZdorovaUkraini)



t.me/HealthUAcom



[@healthUAcom](https://twitter.com/healthUAcom)



Оптимальні дози алергенів -
швидкий клінічний ефект

ALXOID®

Модифіковані
екстракти
алергенів
(алергоїди)
для підшкірної
імунотерапії



ORALTEK® perlingual SPRAY

Гліцеринові алергени
для сублінгвального
введення



Дерева



Злаки



Бур'яни



Кліщі
домашнього пилу



Епітелій
тварин



Плісняві
гриби

- Біологічно стандартизовані алергенні екстракти

- Висока імуногенність
- Знижена алергенність

- Високий профіль безпеки
- Висока клінічна ефективність

Зареєстровано в Україні. Сертифікат відповідності № UA/17900/01/01 та UA/17905/01/01, № UA/17858/01/01 та UA/17857/01/01



АЛЕРГОЛОГІЧНИЙ ПАСПОРТ ПАЦІЄНТА

1 крапля
крові

48 годин
перевірка

на **295** відомих
алергенів

Ексклюзивний представник в Україні
ТОВ "АЛЕКС ДІАГНОСТИКА УКРАЇНА"
macroarraydx.com.ua
+38 (044) 334 51 03

ALEX²
ALLERGY EXPLORER

Виклики сьогодення: COVID-19 та імунокомпрометовані пацієнти

10-11 грудня 2020 року в онлайн-форматі відбулася науково-практична конференція «Міжнародні Різдвяні читання у Львові», на якій було висвітлено тему «Виклики сьогодення: COVID-19 та імунокомпрометовані пацієнти». Організатором події виступила кафедра клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, котру очолює доктор медичних наук, професор Валентина Володимирівна Чопяк. Формат заходу передбачав трансляцію виступів провідних вітчизняних і закордонних (Німеччина, Велика Британія, Швейцарія, Польща, США, Іспанія) науковців, згрупованих у 5 тематичних сесій, присвячених різним проблемам імунокомпрометованих пацієнтів. У читаннях узяли участь імунологи, алергологи, сімейні лікарі, терапевти, педіатри, інфекціоністи, пульмонологи, ревматологи, кардіологи, оториноларингологи, дерматологи тощо.



Професор Енріке Фернандес-Кальдас (Університет Південної Флориди, США; Immunotek, Іспанія) у своєму виступі охарактеризував сучасні підходи до алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ). За визначенням, імунотерапія (ІТ) – це комплекс методів лікування різноманітних захворювань із застосуванням імунологічних механізмів впливу. ІТ включає імуносупресію при трансплантації органів або аутоімунних захворюваннях, лікування за допомогою інтерферонів, клітинну терапію онкопатологій, застосування гіпосенсибілізуючих засобів для лікування алергічних захворювань (АЗ). За словами експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), ІТ – це єдине етіотропне лікування, що разом з уникненням алергенів може змінити природний перебіг АЗ і запобігти розвитку бронхіальної астми (БА) у хворих з алергічним ринітом (АР).

Загалом лікування АЗ ґрунтується на 4 основних принципах: контроль оточення, фармакотерапія, ІТ і санітарно-просвітницька робота. Протягом останнього часу з'ясувалося, що ІТ має бути високодозовою, оскільки саме така методика дає змогу стимулювати продукцію Т-хелперів 1 типу й імунoglobulinів (Ig) класу G.

У своїй еволюції ІТ пройшла довгий шлях від застосування водних екстрактів алергенів до алергоїдів і сублінгвальних препаратів. Подальші перспективи розвитку ІТ включають застосування цього методу в поєднанні з біологічними агентами, створення та впровадження у використання альтернативних методів вакцинації, розроблення вакцин зі зменшеною алергенністю, вихід на фармацевтичний ринок рекомбінантних алергенів і препаратів для внутрішньолімфатичного введення. З метою підвищення ефективності (скорочення часу до досягнення ефекту) та зменшення побічних ефектів (збереження імуногенності на тлі зниження алергенності) було розроблено модифіковані алергени для АСІТ: алергоїдні вакцини, що можна використовувати в протоколах прискороної та кластерної ІТ. Важливим етапом виробництва сучасних алергоїдних препаратів є полімеризація з глутаровим альдегідом, після чого на поверхні полімеризованих молекул залишається мало епітопів, здатних зв'язувати IgE. Унаслідок цього алергоїди є безпечнішими в застосуванні, ніж нативні алергени.

Антиген-презентація під дією нативних алергенів відбувається за дегрануляцією опасистих клітин і базофілів, унаслідок чого зростає кількість Т-хелперів 2 типу й IgE. Натомість під час надходження до організму модифікованих алергенів використовуються фагоцитарна та піноцитарна системи, внаслідок чого генеруються цитокіни збалансованого профілю, а в-лімфоцити пам'яті виробляють IgG.

Загалом перевагами алергоїдів є більша молекулярна маса, менша здатність зв'язувати IgE на тлі аналогічного зв'язування IgG порівняно з нативними алергенами, однакове розпізнавання клітин, зменшення активності ферментів. Ці переваги забезпечують високу імуногенність, меншу алергенність, можливість застосування вищих доз і прискороених схем терапії, можливість змишування.

Висока ефективність алергоїдів була підтверджена в низці досліджень. Зокрема, W.J. Metzger і співавт. довели, що полімеризовані антиген амброзії пришвидшують імунізацію атопічних пацієнтів і спричиняє меншу кількість побічних ефектів, ніж стандартні мономерні препарати.

В Іспанії динаміка застосування алергоїдів є позитивною: у 2009 р. алергоїди становили лише 34,6% препаратів для АСІТ, у 2014 р. – 52%, а у 2019 р. – уже 71,9%.

Основними вимогами до препарату для АСІТ є доведена ефективність, швидке настання клінічного результату, тривалий ефект, зменшення вираженості симптомів і потреби в лікуванні, хороше співвідношення вартість/ефективність, нечасті сеанси вакцинації, гнучкість тактики дії у разі пропускання дози, проста схема застосування. Цим вимогам відповідають лише деякі (навіть на фармацевтичному ринку) засоби.

Алергенні екстракти для сублінгвальної АСІТ Oraltek (Immunotek) продемонстрували високу ефективність і відмінну безпеку в клінічних дослідженнях за участю хворих з АР і БА. Легкі побічні ефекти спостерігалися лише в 1,7% учасників. Слід зауважити, що пацієнти високо оцінили зручність застосування

препарату у формі спрею. Це відобразилося у високому показнику прихильності до лікування: 95%. Внутрішні дані компанії Immunotek свідчать, що з 54 тис. процедур АСІТ за допомогою препарату Oraltek побічні ефекти спостерігалися лише у 2 випадках (0,004%).

ІТ алергоїдами Alxoid (Immunotek) також продемонструвала високу безпечність і в дітей, і в дорослих (Guzman-Fulgenio M. et al., 2016). Висока ефективність АСІТ за допомогою цього препарату не викликає сумнівів. Subiza та співавт. (2008) довели, що кластерна ІТ модифікованої глутаровим альдегідом суміші алергенів трав сприяє поліпшенню результатів специфічних назальних провокаційних тестів уже через 2,5 міс. Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження з використанням нового кластерного протоколу дозування виявило ефективність і безпечність високополімеризованого екстракту трав'яного пилю в лікуванні хворих з АР і БА. За період лікування більшість пацієнтів отримали 16 ін'єкцій. Негативні місцеві реакції спостерігалися в 0,7% випадків ін'єкцій на етапі збільшення дози, системні реакції 1 ступеня – в 0,6%, системні реакції 2 ступеня не спостерігалися (Klimek et al., 2014). Схожі дані було отримано й для кластерної ІТ високополімеризованими екстрактами алергенів пилювочного квітка. Доведено, що застосування такого лікування вже через рік дає змогу зменшити інтенсивність лікування БА відповідно до покривної схеми Global Initiative for Asthma (GINA).

Отже, АСІТ – єдиний доступний людству спосіб лікування, здатний змінити природний перебіг АЗ. І сублінгвальний, і підшкірний способи АСІТ є дієвими та безпечними. Впродовж останніх років компанією Immunotek було проведено клінічні дослідження препаратів для АСІТ Oraltek та Alxoid, які підтвердили високу ефективність і безпеку цих засобів.



Завідувач кафедри клінічної імунології та алергології із секцією медичної генетики Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Андрій Ігорович Курченко та медичний директор компанії «Дансон Фарма», директор клініки сімейної та функціональної медицини FXMed Сергій Дмитрович Юр'єв присвятили виступ тактиці ведення пацієнтів з алергією до кліщів в умовах пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19).

За даними різних авторів, алергію до кліщів домашнього пилю (КДП) у світі мають від 65 до 130 млн людей. Поширеність цього виду алергії особливо висока серед осіб із БА (в межах 50% та АР (45%). Основними алергологічно значимими видами КДП є *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* та *Blomia tropicalis*. Сенсибілізацію до кліщових антигенів Der p1 і Der p2 виявляють у 63-97% пацієнтів з алергією на КДП. У 74% відзначається сенсибілізація до Der p23. Сенсибілізація до Der p1 і Der p23 до п'ятирічного віку є предиктором БА в шкільному віці. Значимими молекулами алергенів також є Der p5 і Der p7, які можуть зв'язувати ліпідні, глікопротеїнові та гліколіпідні для взаємодії зі вродженою імунною системою та впливати на доставку антигена. Алергени цих груп виявляються приблизно в 30% пацієнтів з алергією на КДП та асоціюються з розвитком БА. Своєю чергою, Der p11 (парамиозин) поширений у субпопуляції пацієнтів з алергічним дерматитом (АД).

Ведення пацієнтів з алергією на КДП передбачає ретельний збір анамнезу, проведення шкірних тестів або визначення специфічних IgE до екстрактів пилювочного квітка й окремих їхніх молекул, поради щодо уникнення впливу алергенів, створення плану симптоматичного лікування АР або БА, підшкірну чи сублінгвальну АСІТ із застосуванням екстракту алергену КДП. Згідно з рекомендаціями Європейської асоціації алергології та клінічної імунології (2016), відбір пацієнтів для АСІТ здійснюється на основі виявлення алергенів Der p1, Der p2, Der p10, але на момент створення цих рекомендацій ще не було відомо про вагомий роль Der p23. Важливими сенсибілізуючими компонентами КДП є Der p1, Der p2, Der p23, Der f1 і Der f2, з яких Der p1 є найбільш клінічно значимим алергеном компонентом для ефективної АСІТ.

Особливо важливою в діагностичному процесі в педіатрії є одноетапність дослідження на алергени. Провідним сучасним методом діагностики за умов алергії на КДП є тест ALEX² (Allergy Explorer), який дає змогу виявити найбільшу кількість алергенів порівняно з іншими методами (ImmunoCAP, ImmunoCAP ISAC). Основними перевагами методу ALEX² є внутрішній і зовнішній контроль якості за допомогою калібрувального чипа з 4 контрольними точками, відсутність людського фактора (результати інтерпретуються за допомогою системи штучного інтелекту), можливість отримати детальний звіт про профіль сенсибілізації пацієнта. Згідно з результатами дослідження L. Koch і співавт. (2020), у пацієнтів з алергією до КДП мультиплексний аналіз ALEX² характеризується діагностичною чутливістю на рівні 97,3%. Установлено також, що визначення сенсибілізації виключно до Der p1 і Der p2 недостатньо. Der p23 є незамінним для діагностики, а додаткове тестування з Der p10 і Der p20 підвищує чутливість обстеження.

Згідно з консенсусом WAO-ARIA-GA²LEN із точної молекулярної алергодіагностики (оновлення 2020), тест ALEX² відповідає вимогам до діагностики другого (представлена екстрактами алергенів) і третього (представлена окремими молекулами) рівнів, а результати цього тесту добре зіставляються з результатами ISAC. Крім того, тест ALEX² відповідає стратегії діагностики алергії низу вгору, коли спочатку проводять дослідження з ізолюваними алергенами, а також дає змогу отримати розширений профіль IgE, що відповідає засадам персоналізованої медицини.

Що стосується лікування, то єдиним хворобомодифікуючим методом у цьому випадку є АСІТ. За рекомендаціями Європейської асоціації алергології та клінічної імунології, сублінгвальні препарати для АСІТ рекомендовані дітям із контрольованою БА, опосередкованою алергією до КДП, як додаткове лікування для зменшення вираженості симптомів і потреби в ліках. Підшкірні препарати для АСІТ з аналогічною метою рекомендовані дітям і дорослим. І сублінгвальна, і підшкірна АСІТ являють собою високоефективні та безпечні терапевтичні методи, що покращують якість життя пацієнтів з АР і БА. АСІТ забезпечує довготривалу ремісію та запобігає новій сенсибілізації. При застосуванні препарату для сублінгвальної АСІТ Oraltek (Immunotek) покращення самопочуття спостерігалося у 86% пацієнтів з алергічною БА, АР або риннокон'юнктивітом. Oraltek представлено у формі спрею для сублінгвального нанесення, що дає змогу покрити більшу поверхню слизової оболонки, підвищуючи поглинання препарату імунними клітинами. Додатковою важливою для застосування в педіатрії перевагою є приємний смак завдяки відсутності фенолу та застосуванню аналогового ароматизатора.

Своєю чергою, підшкірна АСІТ за допомогою полімеризованого алергоїдного препарату Alxoid (Immunotek) характеризується високою імуногенністю та нижчою алергенністю порівняно з нативними екстрактами алергенів. Полімеризація препарату дає змогу використовувати прискороєні режими введення алергенів, досягаючи максимальної дози за нетривалий проміжок часу.

У пацієнтів із підтвердженням COVID-19 незалежно від тяжкості перебігу АСІТ (і сублінгвальну, і підшкірну) слід припинити до повного зникнення симптомів. Пацієнтам, які приймають препарати для сублінгвальної АСІТ у домашніх умовах, за появи ознак захворювання слід порадитися з лікарем перед застосуванням наступної дози. Пацієнти, котрі одужали від COVID-19, та особи, в яких виявлені антитіла до SARS-CoV-2 після, ймовірно, безсимптомного захворювання, можуть розпочинати чи продовжувати АСІТ відповідно до сформованого раніше плану.



У доповіді доцента кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, кандидата медичних наук Світлани Олександрівни Зубченко було висвітлено питання АСІТ у період пандемії COVID-19.

За даними Європейської асоціації алергології та клінічної імунології, за останні 10 років кількість пацієнтів з АЗ зросла в 5-6 разів. В Україні на АЗ страждають до 20% населення. Наразі особливу увагу привертає питання COVID-19 і патологічних станів, які можуть бути схожими з коронавірусною інфекцією за клінічною картиною. Для COVID-19 характерні анамнез контакту з хворим, тривалість хвороби 7-25 днів, інтоксикаційний синдром (підвищення температури, болі в м'язах, головні болі, втомляваність). Останні дві ознаки можуть також іноді супроводжувати АЗ. Крім того, для АЗ типово погіршення як зниження ніхтових і сакових відчуттів, що може стати причиною діагностичної помилки.

На відміну від артеріальної гіпертензії та цукрового діабету, поширеність АР, БА, харчових алергій та АД серед перших пацієнтів із COVID-19, виявлених в Україні, була незначною (Zhang J.-J. et al., 2020). Схожу тенденцію виявили європейські дослідники, котрі встановили, що наявність АЗ не є фактором ризику розвитку чи тяжкого перебігу COVID-19 у дітей і дорослих. Імовірно, це зумовлено особливостями лікування АЗ, зокрема БА.

Продовження на стор. 26.

Виклики сьогодення: COVID-19 та імуноскомпрометовані пацієнти

Продовження. Початок на стор. 25.

Що стосується АР, то немає доказів того, що використання антигистамінів системно або інтраназальних кортикостероїдів (КС) впливає на параметри та тяжкість перебігу COVID-19, тому не рекомендується припиняти лікування раніше призначеними інтраназальними КС. Така тактика дасть змогу уникнути зайвого відвідування лікарів. Крім того, чхання, що може розвинути після припинення вживання КС, спричиняє інтенсивніше розповсюдження вірусу SARS-CoV-2. Ці рекомендації є умовними та в міру появи нових даних підлягатимуть перегляду.

Для диференційної діагностики АЗ та COVID-19 необхідно проводити діагностику алергій *in vitro* й *in vivo*. Відповідно до сучасних рекомендацій (консенсус WAO-ARIA-GA'LEN, 2020) перевагу слід віддавати багатоконпонентним дослідженням, оскільки визначення розширеного профілю IgE забезпечує персоналізований підхід до терапії АЗ. ALEX² – єдиний у світі мультикомпонентний тест, який дає змогу визначити 295 алергенів. Переваги ALEX² включають низьку вартість визначення одного алергену, відсутність хибнопозитивних результатів за рахунок блокування CCD-інгібіторів, автоматичну інтерпретацію результатів, високу чутливість аналізу за рахунок інноваційних технологій, єдину загальнодоступну мережу обробки й інтерпретації результатів, тривале зберігання чипа з результатом, достовірний результат навіть у період загострення та на тлі прийому ліків.

За потреби пацієнтам призначається АСИТ. Незважаючи на низьку перевагу АСИТ над фармакотерапією (можливість отримати тривалу ремісію АЗ із повною відсутністю симптомів хвороби, запобігання переходу легких клінічних проявів у важкі форми, збереження працездатності та покращення якості життя пацієнта, зменшення потреби в симптоматичних препаратах), АСИТ і фармакотерапія не конкурують між собою, навпаки, можливості АСИТ розширюються при поєднанні її з фармакотерапією.

При підтвердженні діагнозу COVID-19 АСИТ слід припинити до повного зникнення симптомів хвороби та/або проведення належних карантинних заходів. У реконвалесцентів можна продовжувати АСИТ за раніше сформованим планом. Підшкірну АСИТ рекомендовано замінити на сублінгвальну, що дасть можливість уникнути візитів до медичного закладу без зменшення ефективності лікування.

Спрей для сублінгвальної АСИТ Oraltek (Immunotek) показаний для лікування таких АЗ, як АР, алергічний ринокон'юнктивіт, БА. Застосування Oraltek зумовлює значне зменшення симптомів алергії вже після 1 року лікування. Що стосується підшкірної АСИТ, то доцільним є застосування препарату полімеризованих алергенів, наприклад Aloxoid (Immunotek), що дає змогу використовувати прискорені режими введення.

У власному дослідженні доповідачки взяли участь 165 пацієнтів, 52,7% з яких розпочали сублінгвальну АСИТ, а 47,3% – підшкірну АСИТ за допомогою препаратів Immunotek (Іспанія). Хворі обох груп також отримували необхідну базисну фармакотерапію. Серед цих пацієнтів за період із 01.03 по 01.12.2020 рр. на COVID-19 хворіло 25,5%; госпіталізовано – 4,2%; летальних випадків не зафіксовано. Перерву в АСИТ мали 4 особи, 2 з них перейшли з підшкірної на сублінгвальну АСИТ.

Автори не виявили достовірної різниці між цими двома видами терапії за візуально-аналоговою шкалою оцінки верхніх (носових і неносових) і нижніх симптомів АЗ. Обидва види АСИТ продемонстрували високу клінічну ефективність і відмінні показники безпеки. Так, у пацієнтів із БА до початку АСИТ середні показники об'єму форсованого видиху за першу секунду в групах сублінгвальної та підшкірної терапії становили 75,8±4,8% та 71,4±3,9% відповідно, а через 36 міс – 84,7±6,3% та 83,5±4,7% (p=0,034 та 0,028). Сприятлива динаміка спостерігалася й при оцінці показників умісту оксиду азоту у видихуваному повітрі (FeNO), що знизилася з 27,3±5,4 ppb та 27,5±4,8 ppb до 19,7±6,2 ppb та 18,9±3,3 ppb (p=0,034 та 0,041).

Загалом моніторинг FeNO є дуже важливим в оптимізації лікування БА. Пристрій NIOX VERO дає точну й об'єктивну оцінку алергічного запалення дихальних шляхів за 1 хв, а також дає можливість оцінити прихильність до лікування КС. Результат моніторингу може бути критерієм зміни дози протизапальних і призначення біологічних препаратів. Важливо, що в пристрої NIOX VERO застосовуються одноразові фільтри для хворих, розроблені для запобігання поширенню патогенних мікроорганізмів між пацієнтами. Кожен набір датчиків NIOX містить достатню кількість фільтрів індивідуального одноразового використання.



Професор кафедри професійних хвороб і клінічної імунології ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», керівник регіонального алергологічного центру, доктор медичних наук Євгенія Михайлівна Дитятковська продовжила тему АСИТ, охарактеризувала її ефективність у хворих на АР у поєднанні з БА.

Згідно із сучасними поглядами, АСИТ слід використовувати як додаткову терапію до базисного лікування БА. Для призначення АСИТ пацієнт не повинен мати загострення астми протягом останніх 3 міс.

Неконтрольована БА є протипоказанням до АСИТ. Сублінгвальну АСИТ було схвалено GINA для лікування БА, спричиненої КДП.

Кокранівський огляд з'ясував, що інекційна АСИТ зменшує вираженість симптомів БА, знижує потребу в базисних препаратах для її лікування, запобігає гіперреактивності бронхів. У разі призначення АСИТ слід урахувати ймовірність системних і місцевих побічних ефектів.

Застосування АСИТ необхідно розглядати в пацієнтів із БА, котрі відчувають побічні ефекти від ліків, із метою зменшення медикаментозного навантаження й економічного тягаря лікування або уникнення тривалої фармакотерапії, а також за наявності АР та/або інших супутніх АЗ. При алергічній астмі сублінгвальна й підшкірна АСИТ є однаково ефективними.

Перед призначенням АСИТ необхідно провести точну діагностику АЗ у цього хворого. Точна молекулярна діагностика алергії є корисним інструментом для диференціації клінічно значимих та/або первинних сенсibilізацій від перехресної сенсibilізації в пацієнтів із полісенсibilізацією в разі, коли за допомогою традиційних діагностичних тестів і анамнезу не можна визначити відповідний алерген/алергени, що слід використовувати для АСИТ. Інновацією в галузі молекулярної діагностики є тест ALEX², який ґрунтується на твердофазному імунферментному аналізі з використанням нанотехнологій. ALEX² дає змогу визначити загальний рівень IgE та специфічні IgE до 295 алергенів. Важливо, що цей метод передбачає застосування інгібіторів перехресно-реактивних детермінант АСИТ, що дає змогу уникнути хибнопозитивних результатів тестів. Тест ALEX² відповідає вимогам Світової організації алергії.

Для підшкірної АСИТ застосовуються алергоїди (Aloxoid, Immunotek), які мають високу імунотенність, але меншу алергенність, ніж нативні алергени. Остання властивість зумовлена полімеризацією, котра знижує питому здатність алергену до зв'язування IgE. Алергоїди можна використовувати в прискорених протоколах АСИТ, які характеризуються збістною зі стандартними ефективністю. Такі схеми мають високий профіль безпеки й дають змогу проводити лікування хворих із полісенсibilізацією без збільшення кількості інекцій.

У власному дослідженні вивчалася ефективність АСИТ алергоїдами в 52 хворих на АР. Перед лікуванням проводилося визначення мажорних і міnorних білків за допомогою тесту ALEX². На початку лікування вираженість симптомів у 100% хворих відповідала максимальній оцінці (3 бали), проте наступного сезону підликування вираженість симптомів істотно знизилася в 96% хворих, у середньому – до 1,73±0,07 бала (p<0,0001). Ще через рік спостереження симптоми повністю зникли в 15% учасників, а середня оцінка вираженості проявів хвороби становила 0,94±0,07 бала (p<0,0001).

Було зроблено такі висновки:

- 1) метод діагностики ALEX² дає змогу з високою точністю визначити причинний алерген;
- 2) за допомогою цього методу можна чітко скласти дієту з урахуванням перехресних властивостей алергенів;
- 3) АСИТ алергоїдом Aloxoid (Immunotek) забезпечує значне поліпшення клінічної симптоматики вже в першому сезоні підликування після проведення АСИТ;
- 4) побічних ефектів лікування в дослідженні не спостерігалось, а отже, застосування Aloxoid є високобезпечним.



Професор кафедри професійних хвороб і клінічної імунології ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», доктор медичних наук Катерина Юрїївна Гашинова дала слухачам корисні поради щодо вимірювання оксиду азоту в повітрі, що видихається.

БА – значний тягар для медицини сучасного світу. На це захворювання страждають близько 339 млн людей на всій планеті; за прогнозами науковців, до 2025 р. ця кількість перевищить 400 млн. Лише у Великій Британії від нападів астми щодня помирає 3 людини. Ці факти зумовлюють необхідність вчасної діагностики й ефективного лікування цієї хвороби.

Для оцінки симптомів БА використовується опитувальник АСТ, для виявлення обструкції дихальних шляхів – спірографія, а для діагностики запалення – визначення еозинофілії мокротиння та крові, а також оксиду азоту в повітрі, що видихається. У ранній діагностиці та профілактиці загострень важливе значення має пікфлоуметрія.

Оксид азоту (NO) є відомим забруднювачем повітря, що міститься у вихлопних газах автомобілів, промислових полотнах, сигаретному димі; з іншого боку, він є важливою сигнальною молекулою в організмі людини. Фізіологічними функціями NO в дихальних шляхах є вазо- та бронходилатація, нейротрансмісія, антиагрегантна дія, а патологічними – медіація запалення, бактерійний і цитотоксичний ефекти, роль у розвитку гіперреактивності дихальних шляхів. FeNO є маркером Th2-опосередкованого (алергічного) запалення дихальних шляхів. Установлено, що показник FeNO значно зростає у хворих на БА (насамперед алергічну). Врахування FeNO при веденні пацієнтів з астмою рекомендовано низкою профільних організацій: Американським торакальним товариством, Американською академією

астми, алергії та імунології, Американською колегією астми, алергії та імунології, Британським торакальним товариством, GINA.

Вимірювання FeNO необхідне, коли діагноз БА є сумнівним, незважаючи на клінічну картину, анамнез і дані спірометрії; для моніторингу перебігу астми; для оцінки ефективності лікування та прихильності до нього. Основні переваги вимірювання FeNO за допомогою приладу NIOX VERO – простота, швидкість і неінвазивність. У час пандемії слід особливо наголосити, що прилад має одноразові фільтри, а його поверхню можна обробляти дезінфектантами. NIOX VERO зареєстрований у 40 країнах; використовується в рутинній клінічній практиці та наукових дослідженнях.



Доцент кафедри педіатрії № 1 Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук Олена Вікторівна Шарикадзе привернула увагу аудиторії до питань безпеки проведення АСИТ у дітей у період пандемії COVID-19.

Пандемія коронавірусної інфекції – вагома проблема всієї планети. Станом на 05.11.2020 р. кількість підтверджених випадків захворювання перевищила 59,65 млн, а кількість смертей – 1,4 млн.

Порівняно з дорослими в дітей рідше спостерігається симптоматичний перебіг, а симптоми рідше бувають тяжкими. Найпоширенішими клінічними ознаками COVID-19 є кашель, фарингіт, лихоманка та пневмонія. Поширеність супутніх захворювань у дітей із COVID-19 наразі не визначено.

Хоча опубліковано два повідомлення про те, що БА та візити є потенційними чинниками ризику розвитку COVID-19 у дітей, точних епідеміологічних даних щодо цього немає. Документ педіатричного підрозділу Європейської асоціації алергії та клінічної імунології щодо лікування АЗ та імунодефіцитів у дітей під час пандемії вказує, що в пацієнтів із БА (особливо тяжкою та неконтрольованою), а також імунодефіцитом спостерігається підвищений ризик розвитку тяжкої форми COVID-19. GINA та Британське торакальне товариство не рекомендують припиняти застосування пероральних КС, призначених для лікування астми.

Єдиним тестом, схваленим для діагностики АЗ під час пандемії, є визначення специфічних IgE. Мультикомпонентний тест ALEX² дає змогу визначити IgE до 295 алергенів, а також характеризується високою чутливістю, відсутністю хибнопозитивних результатів за рахунок застосування CCD-інгібіторів, низькою вартістю визначення одного алергену та низькою іншими перевагами. Параметри вимірювання за допомогою ALEX² відповідають еталонним параметрам BOO3. У роботі цієї системи відсутній людський фактор, оскільки аналіз зображення на чипі проводиться за допомогою штучного інтелекту та спеціалізованого програмного забезпечення.

Ведення дітей з АЗ в умовах пандемії COVID-19 включає продовження базисної терапії, продовження чи призначення АСИТ відповідно до показань, спостереження за перебігом захворювання з метою повного контролю симптомів. Початкові симптоми сезонної алергії можуть бути схожими на прояви COVID-19, про що слід пам'ятати дитячим алергологам. Використання всіх ліків слід продовжувати відповідно до наявних рекомендацій; виняток становить відмова від біологічних препаратів під час коронавірусної інфекції. Варто зауважити, що необхідно бути пильними, оскільки керівні настанови регулярно переглядаються та з'являються нові рекомендації.

Спричинені АСИТ імунні зміни в деяких випадках мають подвійний характер щодо COVID-19, адже можуть бути відносно як сприятливими, так і несприятливими. Загалом АСИТ відновлює функцію дендритних клітин, посилюючи вироблення інтерферонів і сприяючи активації цитотоксичних і регуляторних Т-клітин. Останні здатні зменшувати цитокіновий шторм при COVID-19, хоча на початку інфекційного процесу така інгібувальна дія може виявитися несприятливою.

Раннє призначення АСИТ знижує ризик розвитку астми та розширення спектра сенсibilізації, а також зменшує загрозу формування хронічних обструктивних захворювань легень унаслідок руйнування еластичних волокон бронхіального дерева. Для зменшення ризику зростання поширення інфекції при відвідуванні медичного закладу для проведення АСИТ запропоновано зменшити частоту введення препаратів, що може погіршити ефективність лікування. Вихід із ситуації – перехід на сублінгвальну АСИТ, яку можна застосовувати в домашніх умовах. У здорових осіб і пацієнтів, які вже перехворіли на COVID-19, не рекомендовано переривати АСИТ. Якщо в дитини діагностовано коронавірусну інфекцію, АСИТ слід перервати до повного одужання.

Препарат Aloxoid (Immunotek) являє собою полімеризовані екстракти алергенів для підшкірного введення; його переваги – можливість використання в прискорених режимах терапії, низька алергенність. Своєю чергою, перевагами препарату для сублінгвальної АСИТ Oraltek (Immunotek) є відсутність початкового етапу терапії (відразу призначається максимальна доза), відмінний профіль безпеки, висока прихильність до лікування.

Для контролю ефективності та безпеки лікування БА використовуються визначення функції зовнішнього дихання, пікфлоуметрія, визначення FeNO (за допомогою приладу NIOX VERO).

Підготувала **Лариса Стрільчук**

Консильїум фахівців із питання коморбідних станів: COVID-19 і серцево-судинна патологія

Нещодавно за участю співробітників кафедри кардіології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ) відбувся черговий консильїум фахівців із питання коморбідних станів, на котрому обговорювали актуальні проблеми кардіології в умовах пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19).



Останнім часом з'являється дедалі більше згадувань про розвиток міокардитів у пацієнтів, які перенесли COVID-19, нерідко навіть із легким перебігом. У своїй доповіді про «ковідні» міокардити провідний науковий співробітник відділу некоронарних хвороб серця та клінічної ревматології ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук Дмитро Васильович Рябенко зазначив, що кількість хворих із міокардитами під час або після перенесеної коронавірусної інфекції дійсно збільшується, проте досвід, отриманий у ході лікування таких пацієнтів, проаналізовано недостатньо. Тому група міокардитів, які умовно можна назвати «ковідними», потребує подальших досліджень.

Каючи про патогенез COVID-19, доповідач нагадав: для того, щоб спричинити захворювання, вірус SARS-CoV-2 має прикріпитися до поверхні клітин, які вистилають дихальні шляхи чи кишечника. Встановлено, що одним із найважливіших факторів прикріплення й подальшого проникнення вірусу в клітину є spike-білок. Проникнувши всередину клітини, вірус SARS-CoV-2 створює кілька копій, після чого репліковані віруси вивільнюються, і це призводить до їх подальшої передачі та зараження.

Доведено, що зараження SARS-CoV-2 відбувається через мембрану (TMPRSS2), ендосому та рецептори (ACE2), причому останні є основними вхідними воротами для вірусу. Рецептори ACE2 розташовуються на мембранах пневмоцитів 2 типу, еритроцитів тонкої кишки, ендотеліальних клітинах артерій і вен, клітинах непосмугованих м'язів більшості органів.

Спостереження показали, що велика кількість хворих, які перенесли COVID-19, повторно звертаються по медичну допомогу з такими скаргами, характерними для ураження кардіоваскулярної системи:

- біль у грудях;
- задишка;
- серцебиття та порушення серцевого ритму;
- нудота;
- біль у м'язах;
- підвищення температури тіла.

Яку характерну клінічну картину має серцево-судинна захворюваність на тлі COVID-19? Основні клінічні синдроми, типові для COVID-асоційованої серцевої патології, можна розподілити на три групи: гострий коронарний синдром, серцева недостатність й аритмії.

До розвитку цих синдромів призводять різні механізми – від прямого пошкодження клітин судин до «цитотоксичного шторму», що спільно з гіперкоагуляцією (синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання) зумовлює пошкодження атеросклеротичних бляшок і прогресування ішемічної хвороби серця, а також гіперстимуляцію симпатoadренальної системи, що підсилює потребу в кисні. Водночас гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) і супутні інфекції призводять до зменшення постачання кисню та гіпоксії міокарда. Крім того, прозапальні цитокіни сприяють ослабленню міокарда та розвитку міокардиту.

До основних серцевих ускладнень COVID-19 належать синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання (>90%), коронарит (>80%) і міокардит (близько 64%).

Як показують спостереження, міокардит може розвиватися в пацієнтів із COVID-19 уже через кілька днів після початку лихоманки. До основних механізмів ураження міокарда належать:

- пряме пошкодження клітин вірусом SARS-CoV-2;
- дихальна недостатність і гіпоксія, посилена регуляція рецепторів ACE2 в серці та коронарних судинах;
- синдром «цитотоксичного шторму»;
- цитотоксичність, опосередкована Т-лімфоцитами;
- аутоімунні механізми.

Серед найчастіших симптомів, характерних для міокардиту, такі:

- нестача повітря, задишка та болі (75%);
- лихоманка (75%);
- кардіогенний шок (71%);
- ГРДС (42%);
- змішаний кардіогенний і септичний шок (29%).

Варто пам'ятати, що ознаки міокардиту можуть бути виражені нечітко. У липні 2020 р. в науковому журналі JAMA Cardiology було опубліковано дані MPT-дослідження 78 пацієнтів, які одужали після COVID-19. У 60% із них було виявлено запалення міокарда, що триває, у 22% – перикардит.

Попередній діагноз «міокардит» можна встановлювати на підставі клінічних проявів, а також даних ЕКГ, ЕхоКГ та лабораторної діагностики. Остаточна верифікація діагнозу здійснюється за допомогою МРТ й ендомікардіальної біопсії. Важливими дослідженнями є визначення вмісту натрійуретичного пептиду чи NT-proBNP, кардіоспецифічних ферментів в тропоніні I й T в сироватці крові, виявлення порушень параметрів зміни гемостазу (вимірювання рівнів D-димеру, фібриногену, протромбінового часу, кількості тромбоцитів), загальний аналіз крові, визначення рівнів С-реактивного білка (СРБ) та феритину.

При лікуванні міокардиту, що розвинувся на тлі COVID-19, зазвичай застосовують вазопресорні препарати та лівошлункочкові допоміжні пристрої, а також метилпреднізолон і внутрішньовенний імуноглобулін. За неускладненого перебігу доцільне використання β-блокаторів, антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів і діуретиків за схемою. У разі ускладненого перебігу до цих препаратів додаються інгібітори ренін-ангіотензинової системи й симптоматичне лікування, а також уживаються заходи щодо профілактики ускладнень.

Високі дози глюкокортикоїдів мають виражену терапевтичну дію; важливу роль у її реалізації відіграють швидкі негемонні ефекти: стабілізація клітинних мембран і мембран органел, зниження проникності капілярного ендотелію та захист клітин від цитотоксичного впливу.



Доктор медичних наук, професор Олена Акімівна Коваль (ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України») виступила з доповіддю «Можливості статинотерапії в період пандемії COVID-19». Вона запропонувала до розгляду питання, що стосується впливу статинотерапії на серцево-судинну смертність в умовах пандемії COVID-19.

Професор нагадала, що летальність серед хворих на COVID-19 в Україні становить 1,69%, тоді як у світі вона дорівнює 2,26%. Водночас, за даними китайських, американських і британських дослідників, наявність серцевої патології в пацієнтів із COVID-19 значно збільшує ризик смерті. У зв'язку з цим треба пам'ятати, що летальність від серцево-судинних захворювань в Україні становить 66%, а за темпами скорочення населення Україна посідає перше місце в Європі.

Одними з найпоширеніших препаратів, які використовують як антиатеросклеротичні для зниження рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), є статини. Клінічні спостереження показали, що за період із 1994 по 2017 р. завдяки використанню статинів у хворих на ішемічну хворобу серця на 30% знизилася загальна смертність, на 42% – серцево-судинна. Кількість випадків інфарктів міокарда зменшилася на 32–36%. За даними досліджень, зниження ХС ЛПНЩ на 1 ммоль/л протягом не менш як 2,5 років сприяє зменшенню серцево-судинної смертності на 2%.

Проте, крім здатності знижувати рівень ХС ЛПНЩ, статини мають такі плейотропні ефекти:

- протизапальний неспецифічний – зниження рівнів високочутливого СРБ, матриксних металопроїназ (ММП-2, ММП-9), інтерлейкіну-6, зростання концентрації інтерлейкіну-10;
- протизапальний специфічний – зниження рівнів окислених ЛПНЩ (головного антигену при атеросклерозі);

• модуляція клітинної імунної відповіді – статини як клас впливають на інтенсивність експресії молекул головного комплексу II класу, а при залученні в активацію Т-лімфоцитів – на інтенсивність їх відповіді на інтерферон-γ; крім того, вони є своєрідними супресорами-модуляторами клітинної імунної відповіді; за цим самим механізмом активуються ендотеліальні клітини та макрофаги.

У 2017 р. було проведено найбільший метааналіз, у ході котрого вивчали та зіставляли результати 36 досліджень (13 когортних – усього 3 148 259 хворих; 23 багатокентрові – всього 118 464 хворих). Зниження частоти венозної тромбоемболії під впливом статинів становило 0,75 (0,6–0,87; $p < 0,0001$), у рандомізованих дослідженнях – 0,85 (0,73–0,99; $p = 0,038$).

Було продемонстровано й інші докази ефективності статинів у зниженні тяжкості вірусних пневмоній і смертності:

- когортне дослідження ($n = 76\,232$) довело зниження ризику смерті від хронічного обструктивного захворювання легень і грипу в пацієнтів, які приймали статини, порівняно з тими, хто їх не приймав;
- аналіз даних госпіталізованих пацієнтів із сезонним грипом (2007–2008 рр., $n = 30\,433$) показав невеликий, але статистично достовірний захисний ефект статинів у зниженні смертності від грипу;
- у госпіталізованих пацієнтів із пандемічним грипом H1N1 (2009 р., $n = 1\,520$) також спостерігався невеликий, але клінічно значущий протекторний ефект.

Окрім того, неодноразово відзначалася роль статинів при лікуванні тяжких вірусних інфекцій (ВІЛ/СНІД, лихоманка Ебола тощо).

У квітні 2020 р. на сайті Массачусетського госпіталю була розміщена стаття «Обґрунтування розгляду статинів для лікування COVID-19», де розповідалося про сприятливі ефекти статинів, здатних знижувати тяжкість вірусних пневмоній і смертність від респіраторних вірусних інфекцій.

Статини мають теоретичні передумови здійснювати захисний ефект при імунних реакціях на вірусні респіраторні інфекції, включаючи SARS-CoV-2, шляхом пригнічення гену MYD88. Відомо, що інфікування вірусом SARS-CoV-2 призводить до активації MYD88, збиткова експресія котрої є однією з причин високої смертності. Тому вирішальне значення при респіраторних вірусних інфекціях має збалансована імунна відповідь. Оскільки статини – це інгібітори MYD88 і під час гіпоксії та стресу здатні підтримувати його нормальний рівень, вони можуть стати захистом для пацієнтів із COVID-19.

Також відомо, що для проникнення в клітину вірусу SARS-CoV-2 має зв'язатися з рецептором ACE2, що розташовується на мембрані клітини. При цьому вірус використовує холестерин клітинних мембран. Зменшення вмісту холестерину в мембранах ускладнює проникнення вірусу. Оскільки статини зменшують рівень холестерину в клітинних мембранах, вони здатні перешкоджати захворюваності на COVID-19.

Іншими важливими механізмами «антиковідної» дії статинів є пригнічення запалення внаслідок генералізованого вірусного ендотелію і інгібування вірусних протеаз, зокрема основної протеази SARS-CoV-2 – Mpro.

Ось чому вже в травні 2020 р. в Массачусетському госпіталі, а також в інших клініках США й Ізраїлю статини запровадили в схеми лікування пацієнтів із COVID-19. Їх використання підтвердило низку ефектів, важливих при лікуванні коронавірусної інфекції та її ускладнень, до котрих належать протизапальна, імуномодулювальна, антиоксидантна й антитромботична дії, покращення ендотеліальної функції.

Отже, плейотропні якості статинів можуть бути використані для зменшення неспецифічної гіперактивності імунної відповіді на вплив вірусу SARS-CoV-2, а також для подолання подальших аутоімунних розладів. Важливо, що вплив статинів на всі перелічені механізми відбувається за умов їх активації. Крім того, він є імуномодулювальним.

На сьогодні вже з'явилися перші докази ефективності статинів у покращенні прогнозу при COVID-19. Як показав метааналіз чотирьох опублікованих досліджень, лікування статинами пов'язане зі зниженням ризику важкого чи летального перебігу COVID-19 на 30%. Це досить переконливий факт для того, щоб рекомендувати статини до активнішого використання, особливо при лікуванні хворих, які мають високий ризик несприятливого перебігу COVID-19.

Підготував Олександр Соловйов

Верифікація звітів про смерть у дослідженні PLATO

У 2011 р. Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) суперечливим рішенням схвалило застосування тикагрелору. Сучасні європейські, канадські й американські настанови віддають перевагу тикагрелору замість клопидогрелю при гострих коронарних синдромах, і ці рекомендації ґрунтуються переважно на результатах дослідження PLATO. Утім, переваги тикагрелору над клопидогрелом у PLATO були неспісними й мали географічні відмінності залежно від того, чи брав спонсор участь у моніторингу клінічних центрів у певних країнах.

Наступні сумніви стосовно PLATO з'явилися після публікації результатів дослідження RHIO. Це дослідження було сплановане для отримання регуляторного схвалення тикагрелору в Японії й мало аналогічний PLATO дизайн. Результати RHIO свідчили про чисельно вищі кардіо-васкулярну та загальну смертність у групі тикагрелору – так само, як повідомлялося за даними незалежного моніторингу в американських центрах PLATO, що поставило під сумнів зменшення смертності в групі тикагрелору в контрольованій спонсором когорті PLATO. Відсутність користі від тикагрелору стосовно смертності, констатована в дослідженні RHIO, узгоджується з іншими дослідженнями, що обґрунтували незалежну верифікацію випадків смерті в PLATO. Нещодавні дані з великого міжнародного реєстру, керованого урядом США, свідчать про послідовний диспропорційний надлишок смертності, асоційованої з тикагрелором, порівняно з клопидогрелом й, особливо, з прасугрелем. Зрештою, відсутність підтвердження користі щодо смертності в усіх інших дослідженнях тикагрелору також є підставою для верифікації Робочою групою випадків смерті в PLATO (табл. 1). Зазначені невідповідності змусили нас повторно перевірити смертність у цьому дослідженні, попри те що з його завершення минуло 10 років.

Джерело	Тикагрелор (n)	Клопидогрель (n)	Разом (n)
Публікація PLATO	399	506	905
Звіт NDA	420	518	938

Матеріали та методи

Спираючись на Закон про свободу інформації, BuzzFeed (американська інтернет медіа-компанія. – Прим. ред.) звернулася до федерального суду США з вимогою надати записи, пов'язані з препаратами Brilinta (тикагрелор) й Kengreal (кангрелор), виграла справу й поділилася з нами повним переліком випадків смерті в дослідженні PLATO, наданих спонсором Заявки на реєстрацію нового препарату (New Drug Application, NDA) 22-433. Ми зіставили дані NDA з медичними записами та/або реєстрами, наданими клінічними центрами PLATO, котрі монітували спонсор. Електронна таблиця NDA містить 938 випадків смерті в PLATO з ідентифікаційним номером, країною, клінічним центром, віком і статтю пацієнта, включенням у ту чи іншу групу терапії, кодами наслідків, датами, а також із точними причинами включення та вибуття з дослідження. Ми отримали дані для 861 пацієнта з PLATO, включно з 52 випадками смерті в 14 клінічних центрах 8 країн, і порівняли їх із такими в переліку NDA.

Результати

Загалом нам вдалося отримати локальні дані пацієнтів із 14 клінічних центрів PLATO у 8 країнах (Канада, Угорщина, Ізраїль, Малайзія, Мексика, Норвегія, Польща та Південна Корея). Головні дослідники з Ізраїлю та Малайзії погодилися співпрацювати, проте не змогли отримати оригінальні клінічні записи. Утім, малайзійська команда дослідників PLATO надала детальні особисті спогади та підтвердила свідчення головного дослідника й наукового координатора стосовно локальних випадків смерті. Інформацію про випадки смерті в Польщі ми отримали з польського веб-сайту, котрий містив клінічні записи та розшифровки з національного реєстру Powszechny Elektroniczny System Ewidencji Ludności (Загальна електронна система реєстрації населення).

Більшість смертей у PLATO точно збіглися між локальними записами та подіями, повідомленими в NDA. Дійсно, більшість причин і дат смерті повідомлялися та переносилися належним чином. Проте збіглися не всі записи. Передусім була невідповідність між кількістю смертей у публікації результатів PLATO та кількістю, повідомленою в NDA 22-433 (табл. 1). Насправді це добре, що звіт NDA містить всі смерті, а не лише ті, що використовувалися в ІТТ-аналізах (від intention-to-treat – пацієнти, котрі

Факт із дослідження PLATO	Коментар
Невідповідність у смертності між дослідженнями II та III фази	На відміну від дослідження III фази PLATO, у двох попередніх дослідженнях II фази AZD6140 (тикагрелор) vs клопидогрель за участю пацієнтів із NSTEMI, організованих дослідницькою групою TIMI, смертність була вищою в групі тикагрелору
Незвичайно висока смертність після лікування клопидогрелом	Загальна смертність (5,9%) була дуже високою попри те, що 46% отримали попереднє лікування клопидогрелом, значну частку пацієнтів, які не завершили спостереження (14,7%), та відносно коротку тривалість дослідження PLATO (медіана – 10,5 міс)
Середня смертність і протилежні результати в США	У США смертність у групі клопидогрелю становила 3,22% (так само, як і в дослідженні vs прасугрелю TRITON-TIMI 38-3,2%), а смертність у групі тикагрелору – 3,84%
Відтермінування «користі» щодо смертності для тикагрелору	Відсутність ранньої користі та водночас значний пізній (після 2-3 міс) профілактичний ефект тикагрелору, чого не спостерігалося для жодного антитромбоцитарного препарату в жодному дослідженні ГКС
Висока частка судинних смертей	Надмірна частка смертей від судинних причин (89%) у групі клопидогрелю
Невідповідність між частотою ІМ та смертністю	Частота ІМ у групі клопидогрелю (6,9%) є реалістичною, проте суперечить необґрунтовано високій (5,1%) частоті судинних смертей
Попередження незвичних для антитромбоцитарних препаратів причин смерті	Зниження ризику раптової смерті (n=17), смерті від серцевої недостатності (n=11), аритмії (n=18) та сепсису (n=16) у групі тикагрелору
Пізня зміна контролю моніторингу дослідження	Спочатку планувалося, що дослідження PLATO буде контролюватися незалежною групою TIMI, натомість це робив спонсор від тикагрелору
Східноєвропейський «парадокс» у результатах	У Польщі (0,69; 0,53-0,90) та Угорщині (0,59; 0,40-0,86) були отримані показники відносного ризику з найвужчими довірчими інтервалами. Разом ці дві країни надали 21% включених у дослідження пацієнтів, однак забезпечили 46% подій на користь тикагрелору
Опис померлих у групі клопидогрелю пацієнтів, у яких пізніше розвинулася нефатальна кровотеча, у звіті NDA 22-433	Може бути ненавмисною помилкою чи початково не виявленим прикладом шахрайства
Подібність із розувастином у дослідженні JUPITER	Подібна невідповідність між середньою частотою ІМ і високою смертністю в контрольних групах в обох дослідженнях з «астрономічними» назвами

Примітка: NSTEMI – інфаркт міокарда без елевції сегмента ST; ГКС – гострий коронарний синдром, ІМ – інфаркт міокарда.

отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату. – Прим. ред.). Зменшення кількості смертей у публікації PLATO (порівняно з NDA) видається незначним, хоча й дещо диспропорційним на користь тикагрелору, й може представляти собою легальну спробу усунути «зайві» випадки смерті за допомогою запутаного дизайну дослідження. Приміром, період, який аналізувався в PLATO, суворо обмежувався 12 міс. Ми виявили цілу низку випадків, коли пацієнт усе ще отримував досліджувані препарат в активній фазі дослідження та мав несприятливий результат, який не був врахований. Також незвичним (але не можна стверджувати, що абсолютно неправильним) було рішення включити в первинну кінцеву точку випадки смерті через кровотечу, не пов'язану з травмою.

Порівняння повідомлених у NDA випадків смерті в групах тикагрелору та клопидогрелю в різних країнах наведено в таблиці 2. Географічний розподіл смертності в PLATO був досить значним. Навіть у межах Європи смертність коливалася між 1,95% у Фінляндії до 4,93% у Німеччині. Загалом ми проаналізували дані для 52 випадків смерті в PLATO з 14 клінічних центрів 8 країн і зіставили їх із такими в NDA. Розбіжності між локальними клінічними записами та даними, повідомленими в NDA, наведено в таблицях 3-5. На відміну від NDA, клінічні центри підтвердили 2 додаткові смерті й не змогли підтвердити 4 смерті. Для решти 46 смертей дати було проставлено коректно (n=42), раніше (2 у групі клопидогрелю) чи пізніше (2 у групі тикагрелору), ніж фактично. У 12 пацієнтів групи клопидогрелю причина смерті була змінена на «судинну», водночас 6 «несудинних» або «невідомих» смертей у групі тикагрелору насправді мали «судинне» походження. Раптова смерть була невірно повідомлена в 4 пацієнтів групи клопидогрелю та пропущена в 4 хворих групи тикагрелору, що було критичним для точної оцінки первинної кінцевої точки PLATO.

Обговорення

Втрачені чи невірно повідомлені дані можуть ставити під сумнів чинність клінічних досліджень. Основні результати нашої роботи свідчать, що фактичне існування, точні дати та причини смерті в дослідженні PLATO мали розбіжності між тим, що надсилалося локальними клінічними центрами, й тим, що отримувало FDA. Низка смертей у групі клопидогрелю була повідомлена раніше, ніж фактично трапилися, водночас їхні причини було змінено з «несудинних» або «невідомих» на «судинні». Натомість декілька смертей у групі тикагрелору були некоректно включені в перелік NDA як «несудинні» чи «невідоми».

Слід наголосити, що головні дослідники, лікарі, котрі безпосередньо вели пацієнтів, інтервенційні кардіологи, наукові координатори, медичні сестри й локальні монітори спонсора не повинні нести відповідальність за помилки в даних, оскільки вони послідовно та щиро повідомляли дійсні валідовані події чи зробили незначну кількість ненавмисних помилок у записках електронної системи Medidata Rave, що використовувалася в PLATO. Як і слід було очікувати, трапилося декілька ненавмисних помилок, як-от невірно вказані ім'я або стать пацієнта чи рік включення. Проте ми не знайшли доказів того, що клінічні центри самі навмисно повідомляли неправильні дані щодо смертності. Без детального перегляду локальних записів ці проблеми з помилковими повідомленнями PLATO ніколи не були би виявлені, оскільки всі пацієнти, в даних яких знайдено помилки, фактично померли. Якщо папери записи відсутні, смерть пацієнта, що трапляється рано чи пізно, незалежно від причини унеможлиблює отримання коректних висновків.

Що стосується розбіжностей у загальній кількості смертей у PLATO, «очищення» даних призвело до більшого вилючення смертей у групі тикагрелору (n=21), ніж у групі клопидогрелю (n=12). Насправді враховувати потрібно всі смерті протягом періоду дослідження, проте в PLATO виключали випадки смерті після «відкликання згоди». Важливо зазначити, що відкликання згоди чи припинення добровільної участі пацієнтів, які отримували тикагрелор, видається досить ліберальним. Географічні відмінності в показниках смертності, про які повідомляється в PLATO, є значними, хоча поточний набір даних і не дає змоги зробити певні висновки. Дійсно, на європейському континенті, що мав би керуватися єдиними рекомендаціями, було отримано дуже різні цифри смертності: низькі в Італії (1,8%) і Фінляндії (2,0%), середні в Польщі (4,0%) й Угорщині (4,4%), високі в Німеччині (4,9%), Франції (5,2%) та Болгарії (7,1%) й дуже високі в Туреччині (15,7%). Польський «феномен» користі тикагрелору в PLATO не пов'язаний зі смертністю, оскільки в групі тикагрелору було чисельно більше смертей, наймовірніше, через сумнівне діагностування масивного інфаркту міокарда виключно в групі клопидогрелю; це заслуговує на подальше вивчення. Натомість випадки смерті в групі тикагрелору з Бельгії, Бразилії, Данії, Німеччини, Індії, Нідерландів і Туреччини викликають занепокоєння та повинні бути перевірені. На жаль, нам не вдалося отримати дані з 2 великих німецьких центрів у Вупперталі (281 пацієнт / 20 смертей) і Дортмунді (158/7), але органи влади можуть розглянути це питання пізніше. Насправді один клінічний центр Helios у Вупперталі (Німеччина) спричинив більше

Таблиця 3. Невідповідності між локальними та повідомленими в NDA датами смертей у дослідженні PLATO					
Країна/PLATO ID#	Група	Дата смерті (локальна)	Дата смерті (NDA)	Причина смерті	Коментар
Норвегія					
34xxxxxx	Тикагрелор	23.12.2008	21.01.2009	Судинна	Повідомлення про смерть із запізненням на 28 днів, в останній день спостереження
34xxxxxx	Тикагрелор	20.04.2007	27.04.2007	Судинна	Повідомлення про смерть із запізненням на 7 днів
Угорщина					
26xxxxxxx	Клопідогрель	03.03.2008	23.02.2008	Несудинна	Повідомлення про смерть на 10 днів раніше; смерть невірно класифікована як судинна й раптова
26xxxxxxx	Клопідогрель	25.09.2008	04.04.2008	Несудинна	Повідомлення про смерть на 150 днів раніше; пацієнт помер після 365 спостереження й мав бути виключений
Польща					
36xxxxxx	Невідомо	31.08.2007	Немає звіту	Судинна	Пацієнтка (PESEL #5609xxxxxxx) не включена до переліку NDA
Південна Корея					
40xxxxxx	Невідомо	02.06.2008	Немає звіту	Судинна	Пацієнт YSY, включений у дослідження 30 травня 2008 р., раптово помер унаслідок зупинки серця; не включений до переліку NDA

Таблиця 4. Невірно повідомлені причини смерті в дослідженні PLATO			
Країна/PLATO ID#	Група	Причина смерті (локальна)	Причина смерті (NDA)
Канада			
16xxxxxx	Клопідогрель	Несудинна	Судинна
16xxxxxx	Клопідогрель	Несудинна	Судинна
16xxxxxx	Тикагрелор	Судинна	Несудинна
Мексика			
32xxxxxxx	Клопідогрель	Несудинна	Судинна
Угорщина			
26xxxxxxx	Клопідогрель	Несудинна	Судинна
26xxxxxxx	Тикагрелор	Судинна	Невідомо
26xxxxxxx	Клопідогрель	Несудинна	Судинна
26xxxxxx	Клопідогрель	Несудинна	Судинна
26xxxxxx	Клопідогрель	Несудинна	Судинна

Таблиця 5. Невірно повідомлені коди смерті в дослідженні PLATO				
Країна/PLATO ID#	Група	Причина смерті (локальна)	Причина смерті (NDA)	Причина смерті за результатами аудиту
Канада				
16xxxxxx	Клопідогрель	12-09	11-10	Виснаження (пацієнт не їв і не пив) у будинку літніх людей
16xxxxxx	Клопідогрель	12-03	11-05	Рак легень; не отримав жодної дози препарату
16xxxxxx	Тикагрелор	11-01	12-01	Кардіореспіраторна зупинка, раптова смерть
Норвегія				
34xxxxxxx	Тикагрелор	11-01	11-02	Раптова смерть
34xxxxxxx	Клопідогрель	11-10	11-11	Серцева недостатність, попри яку пацієнт продовжував приймати препарат
Мексика				
32xxxxxxx	Клопідогрель	12-01	11-02	Дихальна недостатність, інтубація, механічна вентиляція, легенева смерть
32xxxxxxx	Тикагрелор	11-01	11-10	Раптова смерть, без серцевої недостатності
Угорщина				
26xxxxxxx	Клопідогрель	12-01	11-07	Дихальна недостатність, смерть від раку
26xxxxxxx	Тикагрелор	11-05	97	Інсульт
26xxxxxxx	Клопідогрель	12-07	11-10	Ниркова недостатність
26xxxxxxx	Тикагрелор	11-01	11-10	Раптова смерть, тампонада серця (підтверджено автопсією)
26xxxxxxx	Клопідогрель	11-02	11-01	Інфаркт міокарда після вірогідного тромбозу стента
26xxxxxxx	Клопідогрель	12-01	12-99	Гіпотензія, неврологічне ушкодження внаслідок гіпоксії
26xxxxxx	Клопідогрель	12-01	11-01	Дихальна недостатність
26xxxxxx	Тикагрелор	11-01	11-02	Раптова смерть
26xxxxxx	Клопідогрель	12-09	11-10	Поліорганна недостатність
26xxxxxx	Клопідогрель	11-02	11-01	Інфаркт міокарда
Польща				
36xxxxxx	Тикагрелор	11-03	11-99	Нестабільна стенокардія, не віднесена до «невизначеної» або «іншого»
Південна Корея				
40xxxxxxx	Клопідогрель	11-02	11-01	Документований інфаркт міокарда, без раптової смерті
<i>Примітки. Основні коди причин смерті: 11 – судинна, 12 – несудинна, 97 – невідомо. Судинні підкоди: 1 – раптова смерть, 2 – інфаркти міокарда, 3 – нестабільна стенокардія, 4 – інша ішемічна хвороба серця, 5 – інсульт, 6 – артеріальна емболія, 7 – легенева емболія, 8 – розрив аневризми аорти, 9 – розшарування аорти, 10 – серцева недостатність, 11 – аритмія серця, 12 – смерть від кровотечі (не травма), 13 – ендокардит, 14 – клапанна хвороба, 99 – інше. Несудинні підкоди: 1 – дихальна недостатність, 2 – пневмонія, 3 – рак, 4 – травма, 5 – самогубство, 6 – печінкова недостатність, 7 – ниркова недостатність, 8 – сепсис, 9 – поліорганна недостатність, 99 – інше.</i>				

смертей, ніж Австралія, Австрія, Бельгія та Фінляндія разом узяті. Ще один випадок зникнення даних було виявлено в Малайзії. Клінічний центр PLATO, що залучав велику кількість пацієнтів, у 2011 р. переїхав на нове місце, й архіви пацієнтів повністю зникли. Матеріали дослідження було повернуто спонсору. Звіти NDA містять 4 випадки смерті в цьому клінічному центрі (3 у групі клопідогрелю й 1 у групі тикагрелору). Проте головний дослідник і медична сестра, залучена в дослідження, не пригадали жодного випадку смерті пацієнтів – учасників PLATO. Ці дані є непідтвердженими, проте заслуговують на подальше вивчення.

Наші зусилля за верифікації даних виявили, що поряд із неповідомленими чи невірно повідомленими додатковими смертями (що траплялося нечасто), великою проблемою може бути невідповідність у причинах смерті, якщо вона буде підтверджена для решти пацієнтів у PLATO. Якщо коротко, то низка пацієнтів групи клопідогрелю були повідомлені в NDA як «мертві» саме в той день, коли насправді пережили нефатальну подію. Така неточність могла призвести до перебільшеної загальної заяви про «зниження судинної смертності» та завищеної «ранньої

користі щодо виживання» для тикагрелору порівняно з клопідогрелем, таких необхідних, щоби переконали інтервенційних кардіологів перейти на тикагрелор. Пізніше у великому рандомізованому дослідженні ISAR REACT 5 не вдалося підтвердити перевагу тикагрелору в пацієнтів із ГКС порівняно з прасутрелем, так само як у дослідженні POPular AGE порівняно з клопідогрелем у пацієнтів похилого віку. Ба більше, вичерпний аналіз даних шведського реєстру SWEDEHEART (понад 14 тис. пацієнтів) виявив підвищення ризику смерті на 17% (відносний ризик 1,17; 95% довірчий інтервал 1,03-1,32) при лікуванні тикагрелором порівняно з клопідогрелем.

Ще одним сумнівним моментом дослідження PLATO є розбіжність причин смерті, коли «судинні» смерті надмірно повідомлялися для клопідогрелю й недоповідомлялися для тикагрелору. Насправді це було очікуваним, оскільки офіційно опублікована частка судинної смертності в структурі загальної смертності в PLATO була дуже високою – 89% порівняно з 81% у дослідженні ISAR-5, 76% – у TRITON-TIMI 38, 64% – у PEGASUS і 52% у POPular AGE. Цікаво, що в дослідженні POPular AGE при

лікуванні клопідогрелем не було жодного випадку смерті через кровотечу, а в PLATO такі випадки класифікували як «судинні». Тож не дивно, що в нещодавніх настановах ESC 2020 р. відбувся «даунгрейд» тикагрелору, і він більше не є антитромбоцитарним препаратом першого вибору в пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST, яким проводять черезшкірне коронарне втручання.

Цікавою є низка пізніх смертей у дослідженні PLATO (5 у групі клопідогрелю та 2 у групі тикагрелору), що трапилися в будинках для перебування літніх людей. Такі смерті зазвичай не засвідчуються медичним персоналом, автопсією не роблять. Пацієнти перебували в дуже поганому стані з багатьма супутніми захворюваннями, як-от цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, хронічне обструктивне захворювання легень, анемія, артрит, закреп, онкологічна патологія тощо. Серед кардіоваскулярних захворювань найчастіше траплялися серцева недостатність й аритмії. Такі пацієнти зазвичай спокійно помирають, відмовляючись від їжі та води, а справжньою причиною смерті є виснаження. Проте 4 з 5 смертей пацієнтів із групи клопідогрелю в цих будинках зараховувалися як «судинні», та попри таку очевидну причину, як «зупинка серця», жоден пацієнт із групи тикагрелору не був класифікований як померлий від судинних причин. Пізні смерті в будинках літніх людей, імовірно, є «сірою зоною» для підрахунку смертності в довгострокових дослідженнях. Також незрозуміло, чи були паперові записи на рівні пацієнта доступними й активно використовувалися рецензентами PLATO, або ж рішення про причину смерті приймалися винятково на основі змінених електронних форм клінічного дослідження, отриманих зі вже невідповідного набору даних NDA. Оскільки експерти FDA, безумовно, не мали доступу до паперових записів PLATO й використовували файли .pdf електронних форм клінічного дослідження, швидше за все, рецензенти PLATO опинилися в подібній ситуації та не змогли визначити невідповідність повідомлень. Зрештою, дослідники PLATO опублікували понад 60 вторинних статей, які пояснюють і пропагують переваги тикагрелору в різних субпопуляціях; ці публікації пов'язані з результатами, відображеними в NDA. Важливо те, що невідповідність у кардіоваскулярних причинах і точній даті смерті в дослідженні PLATO ставить під сумнів наукову обґрунтованість таких звітів.

Висновки цієї роботи можуть мати вплив і на інші ключові клінічні дослідження. Представлені результати опосередковано означають, що деякі сучасні досягнення медицини, засновані на результатах широкомасштабних клінічних досліджень, можуть мати недоліки в методології та інтерпретації. Очевидно, що проведений аналіз може виключити будь-яке безпосереднє залучення спонсора до контролю над потоком даних у дослідженнях, які плануються за результатами, відображеними в NDA. Важливо те, що отримані висновки вплинуть на загальні результати дослідження PLATO. На щастя, вся база даних PLATO доступна в хмарному сховищі для розслідування, що триває. Ми не знаємо жодної іншої подібної практики, описаної в роботі, стосовно інших досліджень антитромбоцитарних препаратів, але наразі важливими є кілька речей. По-перше, Закон про свободу інформації дозволяє публічно отримати доступ до дуже детальних даних дослідження, щоб уникнути майбутніх неточностей або невідповідностей у звітах. По-друге, подальше вивчення питання має зосередитися на ролі FDA в сумнівних результатах PLATO, включно з неодноразовим саботуванням розслідування Робочої групи та збоїв у проведенні розслідувань в Угорщині. Зрештою, Робоча група додатково проаналізує моделі повідомлень про смертність від раку та сепсису, а також порівняє кількість випадків смерті, повідомлених спонсором PLATO та незалежною організацією з клінічних досліджень.

Висновки

Деталі деяких смертей, зокрема причини, точні дати та пов'язані фактичні події, були невірно повідомлені в дослідженні PLATO на користь тикагрелору. Ступінь невідповідності в смертності залишається невизначеним і може поставити під сумнів чинність усього дослідження, якщо буде підтверджений для загальної вибірки. Оскільки всі події PLATO зберігаються в електронній системі Medidata Rave, що гарантує захист умісту бази даних, необхідно проаналізувати зміни та/або повторні записи з метою виявлення потенційних джерел невідповідності, а також оцінки повного масштабу проблеми.

Список літератури знаходиться в редакції.
Стаття друкється в скороченні.
Serebruany V., Tanguay J.-F., Benavides M.A., et al. Verifying death reports in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. Am. J. Ther. Nov/Dec 2020; 27 (6): e563-e572.

Переклав з англ. Олексій Терещенко



Корвалтаб Метео®

Залишайтеся собою за погоди будь-якої!



**1 капсула
НА ДОБУ**



**Екстракт
родіоли рожевої¹**



55 мг

**Екстракт лимонника
китайського¹**



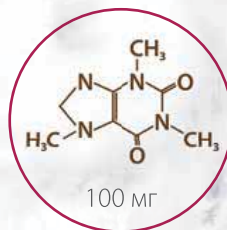
100 мг

**Екстракт
женьшеню¹**



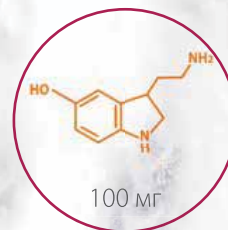
100 мг

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-012021-008

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

 **acino**

Оцінка метеочутливості в практиці сімейного лікаря

Серед усіх медичних спеціалістів лікарі загальної практики – сімейної медицини мають справу з найбільшим різноманіттям пацієнтів і патологічних станів [1-4]. Якщо не враховувати інфекції верхніх дихальних шляхів, найчастішими скаргами, з якими пацієнти звертаються до сімейного лікаря, є проблеми з артеріальним тиском (зазвичай гіпертензія), зміни настрою (депресія, тривога) та больові синдроми [5]. Крім того, дуже поширеними в загальній практиці є неспецифічні соматичні симптоми, котрі не можна чітко віднести до жодної традиційно визначеної хвороби. Такі симптоми – велика проблема для пацієнтів і лікарів, оскільки часто вони залишаються «непоясненими» навіть після всебічного обстеження. Водночас ці симптоми можуть чинити негативний вплив на якість життя пацієнтів, складно піддаватися лікуванню та поєднуватися з тривогою й депресією [6-9].

Для множинних соматичних симптомів без біомедичного пояснення застосовують безліч термінів і діагнозів, як-от вегетосудинна дистонія, соматоформний розлад, функціональний соматичний розлад тощо [10]. Найновішим терміном є «тілесний дистрес-синдром» (ТДС; bodily distress syndrome), включений до Міжнародної класифікації хвороб для первинної медичної допомоги 11-го перегляду (ICD-11-PHC) [11-13].

Нещодавно в Данії було проведено дослідження профілю пацієнтів із ТДС [5]. Серед осіб, які зверталися до сімейного лікаря, критеріям ТДС відповідав кожен п'ятий; із ТДС асоціювалися жіноча стать і старший вік. Якщо порівняти з особами без ТДС, пацієнти з ТДС мали більше соматичних симптомів (у середньому 11 проти 2), частіше страждали на хронічні захворювання (63 проти 37%) і хронічні психіатричні розлади (21 проти 9%). Консультації пацієнтів із ТДС потребували більше часу; таких хворих частіше скеровували на візуалізаційні обстеження чи до вузького спеціаліста, діагноз зазвичай встановлювався лише симптоматичний, замість специфічного лікування частіше обиралися тактика «пильного спостереження» чи планувалися повторні візити.

Цікаво, що визначені особливості ТДС, а саме поєднання соматичних і психіатричних скарг, їх неспецифічність, «незрозумілість» і періодична повторюваність, зв'язок із жіночою статтю та старшим віком, також є характерними для такого добре відомого явища, як підвищена чутливість до атмосферних змін, або метеочутливість [14-16]. Поширеність метеочутливості в загальній популяції теж є схожою з такою ТДС – 20-30% (за даними різних авторів) [17, 18].

На відміну від хворих на ТДС, для пацієнтів із метеочутливістю існують рекомендації щодо зміни способу життя, здатні полегшити симптоми [19, 20]. Крім того, для профілактики й усунення симптомів, пов'язаних із коливаннями атмосферних параметрів, успішно застосовуються адаптогени – засоби природного походження, що регулюють нейроендокринну систему та підвищують загальну опірність організму до стресових ситуацій [21-29]. В Україні віднедавна доступний Корвалтаб Метео® – засіб із п'ятикомпонентним складом, спеціально розроблений для швидкої нормалізації функції організму в умовах різних атмосферних коливань [30]. Отже, в пацієнтів, які звертаються до сімейного лікаря з неспецифічними соматичними скаргами (особливо якщо останні періодично повторюються й пов'язані зі змінами настрою), раціональною тактикою є скринінг на метеочутливість, що в багатьох випадках дасть змогу уникнути непотрібних обстежень або консультацій вузьких спеціалістів і призначити ефективне лікування.

Простим і найвивченішим інструментом для визначення метеочутливості є розроблений італійськими клініцистами опитувальник МЕТЕО-Q [31], що складається з двох груп пунктів для оцінки метеочутливості (1-5) і метеопатії (6-11), а також структурованого контрольного переліку, котрий дає змогу визначити соматичні та психологічні симптоми, пов'язані зі змінами атмосферних параметрів. Пункти й симптоми в контрольному переліку оцінюються за п'ятибальною шкалою Лікєрта від 0 (симптом відсутній) до 4 (тяжкий симптом). Опитувальник також диференціює «метеочутливість» і «метеопатію»: осіб, біологічно чутливих до впливу атмосферних подій на розум і тіло, визначають як метеочутливіх, тоді як осіб, у яких з'являються специфічні хворобливі симптоми чи погіршуються наявні захворювання, вважають метеопатичними. Опитувальник МЕТЕО-Q пройшов валідацію в дослідженні за участю 1099 пацієнтів (528 чоловіків, 571 жінка) та продемонстрував високу внутрішню

Опитувальник метеопатії (METEO-Q)

ПІБ _____ Дата народження _____ Дата обстеження _____

Оцініть кожний пункт від 0 до 3: 0 = відсутній, 1 = легкі, 2 = помірні, 3 = тяжкі

1) Зміни настрою залежно від зміни висоти над рівнем моря, географічної зони, перельоту на велику відстань ☐

Зазначте зумовлені зміни _____

2) Зміни настрою залежно від атмосферних змін (наприклад, коли починається чи припиняється дощ, сонячно чи похмуро) ☐

Зазначте зумовлені зміни _____

3) Зміни настрою залежно від яскравості неба (зокрема, коли подовжується чи скорочується світловий день відповідно до пори року) ☐

Зазначте зумовлені зміни _____

4) Зміни настрою, спричинені змінами температури (в тепліші чи холодніші дні) ☐

Зазначте зумовлені зміни _____

5) Зміни настрою, поява чи погіршення симптомів, спричинені зміною пори року ☐

Зазначте зумовлені зміни _____

6) Зазначте ступінь взаємозв'язку між симптомами та кліматичними чи атмосферними змінами ☐

7) Схильність симптомів зменшуватися чи зникати, коли пусковий фактор припиняє дію чи атмосферні умови змінюються на протилежні ☐

8) Збіг симптомів, спричинених атмосферними змінами, з іншими циклічними феноменами (наприклад, менструальним циклом) ☐

9) Наявність продромальних ознак (роздратованість, тривога тощо) за декілька днів до зміни атмосферних умов ☐

10) Негативний вплив симптомів, спричинених атмосферними змінами, на повсякденні справи ☐

11) Тривога, хвилювання, занепокоєння або інші неприємні відчуття, спричинені атмосферними змінами ☐

Контрольний перелік метеопатії

Зазначте симптоми, пов'язані з кліматичними, атмосферними, температурними змінами та/або змінами освітленості, котрі ви відзначаєте найчастіше.

Для кожного симптому позначте: 0 = відсутній, 1 = легкий, 2 = помірний, 3 = тяжкий

Лабільність настрою (коливання настрою протягом дня чи декількох днів)	0	1	2	3
Надмірне реагування на зовнішні події	0	1	2	3
Депресія	0	1	2	3
Тривога	0	1	2	3
Астенія (нервово-психічна слабкість, хронічна втома)	0	1	2	3
Ангедонія (зниження чи втрата здатності отримувати задоволення)	0	1	2	3
Роздратованість, нервозність	0	1	2	3
Невизначене відчуття нездужання	0	1	2	3
Біль без чіткої локалізації, біль у суглобах, м'язах	0	1	2	3
Вертиго (запаморочення)	0	1	2	3
Головний біль	0	1	2	3
Нудота	0	1	2	3
Аритмії (порушення серцевого ритму)	0	1	2	3
Труднощі з концентрацією уваги	0	1	2	3
Безсоння	0	1	2	3
Надмірна сонливість	0	1	2	3
Втрата апетиту	0	1	2	3
Надмірний апетит	0	1	2	3
Порушення травлення (метеоризм, здуття, відрижка, закреп/діарея, біль у животі тощо)	0	1	2	3
Зміни сексуальності (зменшення чи збільшення сексуального потягу)	0	1	2	3
Надмірна слабкість на роботі чи вдома	0	1	2	3
Інше _____	0	1	2	3

послідовність: альфа Кронбаха становила 0,81 і 0,87 для пунктів 1-5 і 6-11 відповідно [32].

Для визначення метеочутливості та метеопатії встановлено різні порогові значення (чоловіки: загальна оцінка МЕТЕО-Q >6 для метеочутливості, >9 для метеопатії; жінки: загальна оцінка >8 для метеочутливості, >11 для метеопатії) [33].

Запропоновані українські версії опитувальника й контрольного переліку можна завантажити (health-ua.com) і роздрукувати для практичного використання.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Олексій Терещенко

Сирдалуд®

тизанідин



ДОВЕДЕНА ЕФЕКТИВНІСТЬ В ЛІКУВАННІ БОЛІСНОГО М'ЯЗОВОГО СПАЗМУ^{1, 2, 3}

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу Сирдалуд® (Тизанідин). Склад. Діюча речовина: тизанідин; 1 таблетка містить 2,288 мг або 4,576 мг тизанідину гідрохлориду, що відповідає 2 мг або 4 мг тизанідину відповідно. Для детальної інформації див. повну інструкцію для медичного застосування. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Міорелаксанти центральної дії. Код АТХ МОЗВ Х02. **Клінічні характеристики. Показання.** Болісний м'язовий спазм, спастичність внаслідок розсіяного склерозу, спастичність внаслідок ушкоджень спинного мозку, спастичність внаслідок ушкоджень головного мозку. **Категорія відпуску. За рецептом.** РП № UA/1655/01/01 та UA/1655/01/02.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Сирдалуд®. **2.** European Guidelines for the management of acute nonspecific lowback pain in primary care? Eur Spine J (2006) 15 (Suppl. 2): 169 - 197. **3.** Melange GA et al. Tizanidine is Effective in the Treatment of Myofascial Pain Syndrome Pain Physical 2002; 5 (4): 422 - 432.

i Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитись з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або допомогою сайту: +380 44 389 39 30 (вартість дзвінків згідно з тарифами вашого оператора зв'язку), drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. ТОВ «Сандоз Україна», м. Київ, пр. С. Бандери, 28А (літ-Г).

М.М. Орос, д.м.н., Т.В. Кошмякова, ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

Таблетка чи ін'єкція: що та коли краще?

21 травня 2019 р. на сайті Міністерства охорони здоров'я України опубліковано проєкт наказу «Про затвердження Змін до деяких наказів Міністерства охорони здоров'я України» для громадського обговорення, в якому було зазначено, що відповідно до рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) в Україні пріоритетним буде застосування неін'єкційних (пероральних) форм лікарських засобів. У всіх випадках, коли таблетка й укол чинять рівнозначну дію, лікарі мають призначати саме таблетовані форми.



М.М. Орос

В усьому світі >50% усіх лікарських засобів прописуються, відпускаються чи продаються неналежно. Один із таких прикладів – надмірне використання ін'єкцій, коли доречніше приймати ліки перорально. Отже, міф про те, що уколи дієвіші за пігулки, поширений не лише в Україні. Насправді здебільшого не є важливим, в якій формі діюча речовина потрапить до організму. Лише в деяких ситуаціях рекомендовано саме ін'єкційну форму (невідкладні стани, знепритомнення пацієнта, введення інсуліну тощо) [2, 10]. Відповідно до рекомендацій ВООЗ (комплект методичних матеріалів щодо безпеки ін'єкцій і супутніх процедур 2011 р. та настанови ВООЗ щодо використання шприців із технікою безпеки для внутрішньом'язових, внутрішньошкірних і підшкірних ін'єкцій в установах охорони здоров'я 2016 р.) у світі віддаватиметься перевага неін'єкційним (пероральним) формам прийому лікарських засобів [3, 8, 11]. За результатами дослідження ВООЗ, у 2010 р. близько 1,7 млн населення у світі були інфіковані вірусом гепатиту С, а 33 800 осіб – ВІЛ у результаті використання ін'єкцій. У грудні 2014 р. >200 дітей і дорослих, які проживають поблизу Баттамбанга (друге за величиною місто в Камбоджі), виявилися позитивними на ВІЛ за результатами тестування. Цей спалах хвороби був спричинений небезпечною ін'єкційною практикою [7, 12, 15].

Щороку проводиться ≈16 млрд ін'єкцій; ≈5% із них призначені для імунізації дітей і дорослих, ще 5% – для інших процедур, як-от переливання крові та введення ін'єкційних контрацептивів. Решта 90% ін'єкцій використовуються для введення лікарських засобів у м'яз (внутрішньом'язові ін'єкції) чи шкіру (підшкірні чи внутрішньошкірні ін'єкції). Здебільшого такі ін'єкції не зумовлені необхідністю та можуть бути замінені на пероральні препарати як критично важливий захід для зниження ризиків інфікування населення. Зі слів директора Департаменту з доставки та безпеки медико-санітарних послуг, професора Едварда Келлі (Edward Kelley), однією з причин надмірного використання ін'єкційних лікарських форм є те, що в багатьох країнах люди прагнуть до отримання ін'єкцій, вважаючи їх найефективнішим лікуванням (ефект плацебо). Інша причина полягає в тому, що багато медичних працівників у країнах виконують ін'єкції приватно з метою додаткового заробтку, адже їхньої заробітної плати може не вистачати для утримання своїх сімей [4, 11].

Таблиця. Порівняльна характеристика різних шляхів введення препаратів		
Шлях введення	Переваги	Недоліки
Парентеральні шляхи введення		
Внутрішньовенний	Швидке настання ефекту Можна використовувати, коли пацієнт без свідомості Можна швидко змінювати та корегувати дозу Не відбувається подразнення ШКТ	Необхідно дотримуватися умов асептики/антисептики Гранично допустима точність дозування у зв'язку з можливим швидким наростанням концентрації в плазмі крові Можуть розвиватися тромбози, флебіти й емболії Потрібна допомога медперсоналу
Внутрішньом'язовий	Не відбувається подразнення ШКТ Створюється депо препаратів, чим зумовлюється пролонгація ефекту	Болісність Потрібна допомога медперсоналу
Підшкірний; водні розчини; розчини на масляній основі; нерозчинні суспензії; тверді таблетки	Надійність Можливість самостійного використання	Не можна вводити великий об'єм Не можна вводити речовини з подразнювальною дією За недостатності периферичного кровообігу абсорбція повільна та низька Може зумовлюватися ліпоатрофія
Інгаляційні: газові – гази для наркозу (закис азоту); аерозольні – β ₂ -міметики (частини речовини, що перебувають у газі в підвищеному стані, рідкі чи тверді); порошки для інгаляції – натрію кромоглікат	Гази швидко потрапляють в організм і виводяться Можна використовувати самостійно в більшості випадків Забезпечується висока локальна концентрація в бронхах Мінімальний системний ефект, хоча можна використовувати для системної дії (ерготамін)	Потрібна спеціальна апаратура чи портативні прилади Не можна використовувати при бронхообструкції, адже накопичується слиз Іноді можливі потрапляння в ШКТ і подразнення слизової шлунка
Місцеві аплікації на шкіру, очі, анальний канал, піхву	Висока місцева концентрація без значного системного ефекту Простота у використанні	При ушкодженні тканин всмоктування порушується та з'являється системна дія
Ентеральні шляхи введення		
Сублінгвальний	Швидке всмоктування через слизову оболонку порожнини рота Концентрація ліків є вищою, ніж у разі прийому <i>per os</i> , адже вони не метаболізуються в печінці, не руйнуються секретами ШКТ, не впливають на прийом їжі	Не можна призначати ліки неприємного смаку Не можна призначати ліки, що подразнюють слизову оболонку
Аплікація на слизову оболонку рота лікарської форми (в т. ч. полімерної плівки) – носій із нітрогліцерином наклеюють на ділянку ясен; використовують у разі прийому пролонгованих форм, а також, можливо, як заміну парентеральному шляху введення ліків	Швидке всмоктування через слизову оболонку порожнини рота Концентрація ліків є вищою, ніж у разі прийому <i>per os</i> , адже вони не метаболізуються в печінці, не руйнуються секретами ШКТ, не впливають на прийом їжі	Не можна призначати ліки неприємного смаку Не можна призначати ліки, що подразнюють слизову оболонку
Пероральний	Найзручніше, найекономічніше та найбезпечніше Не потрібна допомога медперсоналу	Всмоктування неповне: ліки можуть погано розчинятися, повільно абсорбуватися, руйнуватися ферментами ШКТ На дію ліків впливає прийом їжі Не можна використовувати при несвідомому стані пацієнта Ліки обов'язково проходять через систему <i>v. porta</i> ; це знижує активну концентрацію речовини Неможливо використовувати при блюваннях
Ректальний у вигляді супозиторіїв або клізм (50 мл)	Можна застосовувати у хворих із блюванням Можна застосовувати при несвідомому стані Можна застосовувати при застійних станах ШКТ, печінки Ліки не метаболізуються в печінці	Всмоктування нерегулярне та неповне Може спостерігатися подразнювальна дія на кишечник Білки, жири, полісахариди в товстому кишечнику не всмоктуються

Лікарські речовини можна вводити в організм різними шляхами: природним – інгаляційним, ентеральним, нашкірним, а також за допомогою певних пристосувань. Перший шлях базується на фізіологічній транспортній здатності слизової оболонки та шкіри, а другий реалізується за допомогою інвазивних втручань. Шляхи введення лікарських речовин розподіляють на ентеральний, парентеральний та інгаляційний. Ентеральний шлях передбачає введення медикаментів через шлунково-кишковий тракт (ШКТ). При сублінгвальному

(під язик) і суббукальному (защічно) шляхом препарат швидко абсорбується через слизову ротову порожнину безпосередньо в кров'яне русло, обминаючи дію печінкових трансаміназ і соляної кислоти в шлунку. Отже, це є методом вибору для препаратів швидкої дії в гострих станах (наприклад, нітрогліцерин), але препарат має перебувати в порожнині рота до повного розсмоктування; його ковтання зі слиною знижує абсорбцію та біодоступність. Часте

Продовження на стор. 42.

Таблетка чи ін'єкція: що та коли краще?

Продовження. Початок на стор. 41.

застосування зумовлює подразнення слизової ротоглотки. Введення лікарських препаратів через рот (*per os*, перорально) є найприроднішим шляхом і передбачає ковтання та всмоктування в ШКТ. Всмоктування переважно відбувається в слаболужному середовищі тонкої кишки, дія препаратів спостерігається через 25-45 хв. Біотрансформація печінковими трансaminaзами (досистемний метаболізм) та/або вплив соляної кислоти шлунка при пероральному прийомі препаратів знижує їхню біодоступність в окремих випадках від 5 до 95%. Використання кишкоровозчинних оболонок для таблеток і капсул повністю нівелює вплив кислоти в шлунку. Введення лікарських засобів через рот неможливе або утруднене під час блювання, судом, у стані непритомності, а також за наявності патології шлунка та/або дванадцятипалої кишки. Ректальний шлях введення препаратів (через пряму кишку) дає можливість оминати печінку та дію печінкових трансaminaз і може бути використаний за наявності патології ШКТ (біодоступність є вищою, ніж у разі перорального прийому). Інгаляційний шлях – фізіологічний, вдихання аерозолів здебільшого використовується при захворюваннях дихальної системи, дія спостерігається швидко, біодоступність є високою через місцеву дію на дихальні шляхи; в більшості випадків резорбтивна дія мінімальна. Парентеральний шлях методом інвазивних ін'єкцій (внутрішньовенних, внутрішньом'язових і підшкірних) використовують із метою швидкого введення препаратів за невідкладних станів або тоді, коли інші шляхи введення неможливі. Топічний (у т. ч. трансдермальний) шлях доставки лікарських засобів шляхом всмоктування препарату через шкіру є одним із найперспективніших на сьогодні, що дає можливість самостійного використання пацієнтом медикаментів в амбулаторних умовах; дія спостерігається швидко за рахунок безпосереднього впливу в місці ураження (при запаленнях та/або травмах), чим значно підвищує комплаєнс пацієнтів. Проведені рандомізовані дослідження довели, що трансдермальний шлях доставки ліків має низку переваг над пероральним і парентеральним використанням: доставка діючої речовини безпосередньо до уражених клітин, розташованих у глибоких шарах епідермісу, дерми й субдермальних структурах, при порівняльній ефективності із системними препаратами зі збереженням біодоступності та з мінімальною чи відсутньою резорбтивною дією, що нівелює чи зводить до мінімуму побічні ефекти препаратів (топічні стероїди, трансдермальні пластирі з нітрогліцерином, нестероїдними протизапальними препаратами) [14]. Інтраартеріальний шлях введення лікарських засобів використовують при введенні тромболітиків, хіміопрепаратів, контрасту під час проведення візуалізаційних досліджень. Субарахноїдальний, субдуральний, субоципітальний шляхи застосовують для введення препаратів, які не проходять крізь гематоенцефалічний бар'єр (табл.) [1, 12].

Класифікація методів введення лікарських засобів за В. Карасиком:

- 1 Без порушення цілісності шкірних покривів – введення в усі природні отвори тіла: через рот, пряму кишку, інгаляційно, під язик, у порожнину носа, кон'юнктивальний мішок, уретру, сечовий міхур, піхву, отвори сальних залоз.
 - 2 Із порушенням цілісності шкірних покривів (ін'єкції) – внутрішньовенно, внутрішньом'язово, ендолімфатично й підшкірно, в порожнину плеври, суглоба, очеревини, в шлуночки мозку, в серце, абсцеси.
- Безпечна ін'єкція – інвазивна процедура введення лікарських засобів, яка:
- не завдає шкоди пацієнту;
 - не наражає особу, котра виконує цю процедуру, на ризик;
 - не зумовлює утворення відходів, небезпечних для інших людей [13, 16].

Ін'єкції можуть стати причиною передачі різних патогенних мікроорганізмів, включаючи віруси, бактерії, гриби та паразити; вони можуть також стати причиною ускладнень неінфекційного характеру, як-от абсцеси та токсичні реакції, що може зумовити пряме (через контамінацію обладнання) чи непряме (через контаміновані медичні пробірки) зараження пацієнтів патогенними мікроорганізмами. Ризики, пов'язані з практикою небезпечних ін'єкцій, були

підтверджені документально щодо вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ), вірусу гепатиту В (ВГВ) і вірусу гепатиту С (ВГС). На 2000 р. у результаті застосування практики небезпечних ін'єкцій щодо цих патогенних мікроорганізмів було виявлено 21 млн випадків захворювання на ВГВ (32% нових випадків захворювання на ВГВ), 2 млн випадків захворювання на ВГС (40% нових випадків захворювання на ВГС) і 260 тис. випадків захворювання на ВІЛ (5% нових випадків захворювання на ВІЛ), у т. ч. серед медперсоналу. Майже 4,4% випадків захворювання на ВІЛ і 39% випадків захворювання на ВГВ і ВГС були пов'язані з виробничими травмами. Серед уразливої групи медпрацівників ризик інфікування після травми від уколу голкою становив 23-62% із ВІЛ і 0-7% із ВГС. Інфекції можуть також передаватися (іншим медпрацівникам і пацієнтам) через перехресну контамінацію від рук медпрацівників, лікарських засобів, медичного обладнання й інструментарію чи поверхонь. Отже, належна методика та процедури проведення ін'єкцій підвищують безпеку як для пацієнтів, так і для медперсоналу. Якщо можна підібрати альтернативні методи лікування (оральні чи ректальні), то це є бажанішим, адже знижує ризик контакту з кров'ю й інфікованими препаратами, а отже, ризик інфікування. Вакцинація медпрацівників вакциною проти гепатиту В має важливу роль у захисті як медперсоналу, так і пацієнтів [10, 17].

Висновки

Обрання шляху введення лікарського засобу залежить не тільки від стану пацієнта; це має не завдати йому шкоди, а також не наражати особу, котра проводить цю процедуру, на невинуватий ризик, не спричиняти утворення відходів, небезпечних для інших людей. Парентеральне введення препаратів здійснюється за невідкладних станів, коли пацієнт без свідомості, при введенні інсуліну й інших препаратів, коли ентральний шлях не є можливим. У всіх інших випадках (за рекомендаціями ВООЗ) пріоритетним є пероральний прийом таблетованих форм лікарських засобів.

Чому краще застосовувати не ін'єкції, а таблетки?

Для пацієнтів

Особливими пацієнтами є діти, для котрих ін'єкційне болісне введення препаратів залишає надовго психологічну травму та породжує страх перед білим халатом. Перевагу в таких хворих слід віддавати безбольовим шляхам введення лікарських засобів. Часто перебування в умовах стаціонару зумовлено призначенням ін'єкційних форм препаратів, які комфортніше замінити на пероральні форми в амбулаторному режимі вдома під контролем закріпленого лікаря.

Для медпрацівників

Призначення пацієнтам перорального прийому препаратів не мінімізує, а повністю елімінує можливість інфікування ВІЛ, ВГВ, ВГС та іншими інфекційними захворюваннями, що мають гемоконтактний механізм передачі.

Для медичного закладу

Практикування ін'єкційних методів введення препаратів зумовлює значні економічні витрати – закупівля витратних матеріалів (шприци, голки, вата, антисептики та рукавички) й обкачування утилізації використаного біоматеріалу.

Для бюджету

Препарати для ін'єкційного введення розфасовуються в ампули та флакони, собівартість яких є значно вищою, ніж пероральних форм, тоді як кошти потрібні не лише на витратні матеріали (шприци, голки, вата, антисептики та рукавички), а й на оплату часу медичних працівників, які виконують такі ін'єкції.

Проблеми гастроентерології під час пандемії COVID-19

Нещодавно в м. Дніпро відбулася міжнародна науково-практична онлайн-конференція «VIII Наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній і клінічній гастроентерології». У ній узяли участь провідні гастроентерологи України й інших країн Європи. Доповіді науковців було присвячено патології органів травлення, в тому числі профілактиці, діагностиці й лікуванню захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ) під час пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19).



Відкрив конференцію доповіддю «Ушкодження шлунка та дванадцятипалої кишки у хворих на COVID-19» її науковий керівник, головний спеціаліст НАМН України з гастроентерології та дієтології, директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Юрій Миронович Степанов.

Він наголосив, що типовою для патогенезу COVID-19 є поліорганність ураження. Окрім «традиційних» органів, які страждають від ураження вірусом SARS-CoV-2 (легені, судини тощо), іноді мішенню можуть ставати органи ШКТ.

Одним із патогенетичних аспектів COVID-19 є зв'язування шипового білка з ангіотензинперетворювальним ферментом-2 (ACE2), що залежить від рівня його експресії в різних типах клітин. При цьому ураження верхніх відділів ШКТ зумовлено експресією ACE2 кератиноцитами стравоходу, епітеліальними клітинами шлунка.

Останні дані проведеного в Китаї багатоцентрового дослідження показали, що в структурі гастроінтестинального синдрому виділяють такі симптоми, як втрата апетиту (78,6%), діарея (34%), блювання (3,9%), абдомінальний біль (1,9%).

Оскільки, крім вказаних симптомів, нерідко спостерігаються «постковідні» гастроентерологічні прояви, зумовлені характером отриманого лікування (антибіотикотерапія тощо), лікарям-гастроентерологам, які мають справу з COVID-19, слід розглядати її клінічну картину у зв'язку як із патогенезом, так і з характером ведення хворих і перебігом захворювання.

Професор Ю.М. Степанов нагадав, яким саме чином SARS-CoV-2 інфікує органи ШКТ. Доведено, що вірус здатен до фекально-оральної трансмісії. Як демонструє імунофлуоресцентне забарвлення, переважна експресія рецептора SARS-CoV-2 – ACE2 відбувається в цитоплазмі залозистого епітелію шлунка, дванадцятипалої та прямої кишок.

У зазначених клітинах візуалізується вірусний нуклеокапсидний протеїн, а отже, наявний тест на COVID-19 має велике клінічне значення. На жаль, досі він використовується недостатньо активно. Доповідач висловив надію, що з часом важливість тесту буде оцінена багатьма лікарями й, можливо, його діагностичне значення навіть перевершить цінність інших методів діагностики COVID-19.

Оскільки шлункові, дуоденальні й ректальні залозисті епітеліальні клітини вразливі до SARS-CoV-2, механізм фекально-оральної трансмісії можна вважати однією з причин його поширення.

Існує припущення, що *Helicobacter pylori* може впливати на ймовірність інфікування вірусом SARS-CoV-2 і тяжкість перебігу. Як відомо, наявність токсигенних штамів *H. pylori* спричиняє CagA та VacA-індуковану гіпохлоридію, котра, своєю чергою, асоціюється з підвищеним ризиком приєднання вірусних інфекцій.

Також спостерігається взаємне потенціювання *H. pylori* та SARS-CoV-2. Важливим патогенетичним моментом у цьому є те, що при лікуванні хворих на COVID-19 часто застосовуються лікарські препарати, що негативно впливають на слизові оболонки органів травлення (антитромботична терапія, високі дози нестероїдних протизапальних препаратів). Тому важливо особливо уважно дотримуватися правильного алгоритму оцінки ризику кровотечі.

Доповідач зупинився на питаннях лікування захворювань ШКТ під час пандемії. На сьогодні основною лікуванням кислотозалежних захворювань ШКТ є терапія інгібіторами протонної помпи (ІППІ): вона вважається ефективною й безпечною. Проте результати нещодавніх досліджень указують на ймовірний зв'язок такого лікування з підвищеним ризиком інфекційних захворювань. Як показало загальнонаціональне опитування 3386 COVID-позитивних осіб, у разі прийому ІППІ 1 раз на добу ризик інфікування SARS-CoV-2 підвищується у 2,15 раза (відносний ризик (BP) 2,15; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,90-2,44), у разі прийому ІППІ 2 рази на добу – в 3,67 раза (BP 3,67; 95% ДІ 2,93-4,60).

Окрім того, ІППІ є фактором ризику тяжкого перебігу COVID-19. Корейське загальнонаціональне дослідження за участю більш ніж 132 тис. осіб показало, що прийом ІППІ на тлі COVID-19 підвищує ризик тяжкого перебігу на 79%, а якщо ІППІ почати приймати за 30 днів до інфікування, ризик тяжкого перебігу COVID-19 підвищується на 90%.

Проте залишається незаперечним той факт, що ІППІ мають першорядне значення в терапії НР-асоційованих кислотозалежних захворювань ШКТ завдяки здатності підвищувати рівень рН шлунка. Зважаючи на особливості антигелікобактерної терапії в умовах пандемії COVID-19, доцільно застосовувати ІППІ разом з антибактеріальними препаратами та пробіотиками.



Завідувач кафедри терапії, кардіології та сімейної медицини ФПО Дніпропетровської медичної академії МОЗ України, доктор медичних наук, професор Валерій Аркадійович Потабашний виступив із доповіддю «Що відомо про типи

гострого ураження печінки в пацієнтів із COVID-19», підготованою сумісно з кандидатом медичних наук Володимиром Івановичем Фесенком. Доповідач наголосив, що вірус SARS-CoV-2 пошкоджує клітини печінки. Як показують дослідження, експресія рецептора ангіотензину II 2 типу в кишечнику фіксується надто авідно. Тому при аліментарному шляху зараження клінічні маніфестації включають анорексію, блювання та діарею. Водночас у печінці експресія рецептора ангіотензину II 2 типу представлена значно менше та спостерігається переважно в холангіоцитах. І тому найбільш клінічно значущими змінами при COVID-19 є збільшення рівня печінкових ферментів.

Згадавши про випадки гострого ураження печінки, що відзначалися під час епідемії тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS) 2003 року, професор назвав такі їх характеристики:

- значніше підвищувався рівень АСТ, аніж АЛТ, що супроводжувалося також збільшенням вмісту ГГТ;
- профіль часто рееструвався при алкоголь-асоційованій хворобі печінки й ішемічному чи застійному ураженні печінки.

Отже, таке гостре ураження печінки при COVID-19 може відображати прямий вплив вірусу SARS-CoV-2. Проте слід розглянути інші потенційні чинники під час первинного обстеження, лікування та в разі прогресивного перебігу захворювання.

Спостереження показали, що ураження печінки при інфікуванні SARS-CoV-2 відзначалося під час першого отримання пацієнтом медичної допомоги. Це свідчить про «перший удар», який не пов'язаний із медикаментозним лікуванням, а вказує на пряму дію вірусу або є наслідком системного ефекту коронавірусної інфекції, оскільки на траєкторію ураження печінки при COVID-19 вірогідно впливають множинні фактори.

Нещодавно опубліковано дані про взаємодію між мітохондріальними протеїнами та вірусом, що пояснює АСТ-домінувальний профіль ураження печінки. Також примітним є той факт, що при COVID-19 у печінці виявляється вірусна РНК, а прямий цитопатичний вірусний ефект пов'язаний із наявністю в печінці рецептора ACE2.

Виділяють такі типи гострого ураження печінки при COVID-19:

- застійна гепатопатія при гострій кардіоміопатії, тромбоемболії легеневої артерії та легеневої гіпертензії (часто супроводжується підвищеними рівнями аміноотрансфераз і ГГТ);
- тяжкий ішемічний гепатит (характеризується домінувальним вираженням збільшення рівня АСТ і може бути в пацієнтів із COVID-19, які перебувають у критичному стані);
- стан, за якого спостерігається збільшення рівня лужної фосфатази (при прогресуванні COVID-19, а також пов'язане з холестазом, сепсисом і гепатотоксичною дією ліків).

Серед препаратів, які часто використовуються при COVID-19 і мають гепатотоксичну дію, такі:

- парацетамол (характерним є гепатоцелюлярний тип гострого ураження печінки за умови застосування дози, що перевищує 4 г на добу, протягом тижня й більше);
- азитроміцин (холестатичний тип ураження переважає над гепатоцелюлярним);
- статини (гепатоцелюлярний тип ураження переважає над холестатичним);
- гідроксихлорохін (немає даних про виникнення ускладнень).

Наприкінці виступу професор В.А. Потабашний зробив такі висновки:

- при обстеженні пацієнтів із COVID-19 спостерігається велика кількість порушень рівня печінкових ферментів;
- ризик додаткового ураження печінки через ускладнення COVID-19 потребує моніторингування печінкових ферментів протягом захворювання;
- якщо біохімічні показники погіршуються під час прогресування COVID-19, слід визначити можливі чинники, як-от серцева дисфункція, ішемія, сепсис тощо.

Продовження на стор. 44.



Проблеми гастроентерології під час пандемії COVID-19

Продовження. Початок на стор. 43.



Член-кореспондент НАМН України, завідувачка кафедри гастроентерології, дієтології й ендоскопії Національної медичної академії післядипломної освіти (НМАПО) ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор Наталія В'ячеславівна Харченко

представила доповідь «Корекція функції печінки в період після COVID-19». Вона нагадала, що вірус SARS-CoV-2 взаємодіє з низкою рецепторів і здатний уражати декілька органів і систем. В основі захворювання лежить автоімунне запалення, що може перебігати по-різному, залежно від компенсаторних можливостей організму. За даними європейських дослідників, від безсимптомних носіїв здійснюються до 43% заражень. За наявності симптомів поширення SARS-CoV-2 зменшується, але ще 2 тиж після одужання, на думку більшості дослідників, вірус може виділятися зі слиною та калом.

Маркерами тяжкого перебігу COVID-19 є лімфопенія, збільшення рівнів лактатдегідрогенази, кортизолу, С-реактивного білка, залізовмісного феритину, зниження вмісту вітаміну D₃. Спостереження показали, що у 20-30% хворих на COVID-19 реєструється порушення печінкових проб (Xi L. et al., 2020). Порушення функції печінки в госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 відзначалося більш ніж у 75% випадків. При цьому протягом 2 тиж після госпіталізації у 21% пацієнтів було виявлено підвищення печінкових ферментів у ≥3 рази, що відповідає стану при пошкодженні печінки гепатоцелюлярного та змішаного типів.

Доповідачка озвучила деякі результати аналізу історій хвороби пацієнтів, які лікувалися стаціонарно з приводу COVID-19. Майже в 100% випадків спостерігалася зміна печінкових проб. При надходженні в стаціонар збільшення функціональних проб печінки відзначалося в 71% випадків. Водночас гепатити з вираженою активністю (тобто зі збільшенням АЛТ у понад 10 разів) траплялися вкрай рідко: зазвичай це були гепатити мінімального та помірного ступенів активності. Спостереження за цими хворими показало: крім збільшення печінкових проб, часто відзначалося підвищення ШОЕ, АЛТ, АСТ, білірубину та лужної фосфатази.



Доктор медичних наук, професор Андрій Едуардович Дорофєєв (кафедра терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика) висвітлює тему «Ведення пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника у умовах пандемії COVID-19». Запальні хвороби кишечника (ЗХК) пов'язані зі зміною імунної

відповіді, що підвищує ризик виникнення інфекцій, у тому числі вірусних. Лікування таких хворих часто пов'язане з імуносупресією, що відносить їх до групи ризику стосовно зараження COVID-19.

Серед потенційних факторів ризику інфікування в осіб із ЗХК варто виокремити такі: прийом імуносупресантів; активна стадія хвороби з недостатнім харчуванням; похилий вік; часте відвідування медичних закладів; такі супутні захворювання, як цукровий діабет і артеріальна гіпертензія; вагітність.

У разі ведення пацієнтів із ЗХК у умовах пандемії COVID-19 професор запропонував використовувати досвід італійських колег. Алгоритм лікування передбачає такі заходи:

- лікарняна аптека бере на себе обов'язки з організації доставки додому ліків для всіх пацієнтів, які отримують препарати для підшкірного введення;
- пацієнти, котрі живуть у віддалених районах і потребують інфузії, в разі загострення тимчасово направляються в найближчі відділення ЗХК;
- хворі, котрим призначено візит у клініку, мають залишитися вдома й заповнити анкету про симптоми ЗХК;
- щоб обмежити доступ до лікарні для проведення інвазивних процедур, рішення про їх проведення приймають на підставі результатів опитувальників, даних про рівень С-реактивного білка та кальпротектину;
- всі пацієнти повинні продовжувати терапію, особливо якщо вони перебувають у стадії ремісії;
- використання стероїдів на тлі COVID-19 є спірним, але низькі дози та короткострокове їх застосування можна вважати безпечними при лікуванні ЗХК;
- доцільно відкласти ініціацію нових методів лікування, якщо в пацієнтів немає загострення.

Як базисну терапію А.Е. Дорофєєв запропонував використовувати месалазин, збільшуючи за необхідності його дозу, та короткостероїди, моніторуючи побічні ефекти, а як імунобіологічну терапію – інфліксимаб або адалімумаб, при цьому порадив відмовитися від ініціації лікування тофацитинібом у зонах епідемії.



Завідувач кафедри інфекційних хвороб НМАПО, доктор медичних наук, професор Олександр Костянтинович Дуда виступив із доповіддю «Мікробіотика кишечника та COVID-19: можливий зв'язок і наслідки».

Професор приділив увагу проблемі розвитку на тлі коронавірусної інфекції ураження ШКТ і корекції можливих змін, які виникають у разі порушення мікробіоти кишечника при COVID-19. Передбачається, що вісь «кишечник – легені» є двонаправленою. Це означає, що ендотоксини та мікробні метаболіти можуть впливати на легені через кров, а коли в легенях виникає запалення, воно також може впливати на мікробіоту кишечника.

Численні експериментальні та клінічні спостереження показали, що мікробіота кишечника відіграє ключову роль у патогенезі сепсису й гострого респіраторного дистрес-синдрому. Також відомо, що сигнали кишкової мікробіоти налаштовують імунні клітини на про- та протизапальні реакції, тим самим впливаючи на сприйнятливість до різних захворювань. Водночас імунний гомеостаз дуже чутливий до змін балансу між протизапальними агентами, такими як Th17, і регуляторними Т-клітинами (Treg), які в підсумку контролюються коменсальними мікроорганізмами. Введення пробіотичних штамів здоровим добровольцям похилого віку сприяло значному збільшенню частки мононуклеарних лейкоцитів і протипухлинної активності NK-клітин.

У пацієнтів із COVID-19 спостерігалися значні зміни у фекальних мікробіомах порівняно з контролем, як-от зростання умовно-патогенних мікроорганізмів і виснаження корисних коменсалів протягом періоду госпіталізації. Виснажені симбіоти та дисбіоз кишечника зберігалися навіть після елімінації SARS-CoV-2 (визначено за мазками із зіва) та зникнення респіраторних симптомів. Базова чисельність *Coprobacillus*, *Clostridium ramosum* і *Clostridium hathewayi* корелювала з тяжкістю COVID-19; існує зворотний зв'язок між чисельністю *Faecalibacterium prausnitzii* (бактерії з протизапальною дією) й тяжкістю захворювання.

Особливу увагу доповідчач звернув на такі зміни мікробіому кишечника при COVID-19:

- SARS-CoV-2 вражає тканину кишечника;

- підвищується рівень прозапальних цитокінів IL-18, що може призводити до аномальних запальних реакцій;
- підвищується рівень IgA, що посилює тяжкість захворювання;
- стан мікробіоти залежить від IL-18 і специфічного до вірусу IgA.



Доктор медичних наук, професор Ольга Олександрівна Бондаренко (кафедра терапії №1, медичної діагностики, гематології та трансфузіології ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького) свою доповідь назвала «Між Сциллою та Харібдою. Лікарські взаємодії в пацієнтів із COVID-19. Поточні результати й можливі механізми».

Лікарські взаємодії характеризуються зміною фармакологічного ефекту одного чи декількох лікарських засобів (ЛЗ) при одночасному чи послідовному їх використанні. Ці взаємодії можна розподілити на такі:

- сенситизувальна дія: ефект одного ЛЗ посилюється впливом іншого;
- адитивна дія: ефект сумарного застосування препаратів перевищує їхню дію в режимі монотерапії, але є меншим за суму їхніх ефектів;
- сумація дії;
- потенціювання ефектів.

Існують три можливі схеми лікарських взаємодій: коли два ЛЗ, одне з яких є індуктором цитохрому (наприклад, фенобарбітал), призводять до прискорення метаболізму іншого ЛЗ;

- коли разом з одним ЛЗ пацієнт уживає інгібітор цитохрому (наприклад, фторхінолони), що призводить до уповільнення метаболізму;
- коли два ЛЗ метаболізуються тим самим ізоферментом CYP і відбувається уповільнення метаболізму обох ліків.

Нині відомо близько 250 різних видів ізоферментів CYP, із них приблизно 50 – в організмі людини, й тільки 6 (CYP1A2, CYP2A9, CYP2A19, CYP2D6, CYP2E1 і CYP3A4) відповідальні за метаболізм ЛЗ.

Деякі стани організму призводять до змін регуляції системи CYP. До них належать: інфекційні захворювання (включаючи вірусні інфекції); рак, цукровий діабет 1 типу, ревматоїдний артрит; ЗХК; вікові зміни; порушення обміну речовин; нейродегенеративні захворювання.

Завдяки дослідженням патогенезу COVID-19 виникла гіпотеза про те, що в пацієнтів, інфікованих вірусом SARS-CoV-2, у результаті взаємодії захворювання та ЛЗ відбувається зміна метаболічної здатності CYP і в підсумку лікарської реакції. Гіпотеза ґрунтується на висновках, зроблених на підставі наявних знань про COVID-19, зокрема даних про потенційну модуляцію активності CYP запальним середовищем, спровоковану вірусом SARS-CoV-2, і патологічне ураження печінки, що містить більшість ферментів метаболізму ліків. Також вважають, що ймовірність виникнення такої взаємодії збільшують певні особливості організму пацієнта.

Передбачають, що пацієнти з COVID-19 потенційно вразливі до поєднаного впливу самого захворювання й побічної дії ліків, тому для забезпечення оптимальних клінічних результатів необхідно застосовувати відповідні рекомендації щодо підбору та дозування препаратів. У разі одночасного прийому декількох ЛЗ ризик лікарської взаємодії збільшується, проте при COVID-19 очікується складніша взаємодія.

Вірус SARS-CoV-2 є причиною високої частоти госпіталізацій. Демографічний аналіз пацієнтів із COVID-19 показав, що люди похилого віку й особи з поліорганною недостатністю є найуразливішими категоріями хворих, оскільки більше схильні до лікарських взаємодій.

Підготував Олександр Соловійов



Сучасний підхід до діагностики целиакії

На VIII науковій сесії ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» під назвою «Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології» кандидат медичних наук, лікар-дієтолог Ольга Олександрівна Наумова представила свою доповідь «Сучасні алгоритми діагностики целиакії та принципи її дієтичної корекції», підготовлену спільно з медичною лабораторією «ДІЛА». Спікерка розповіла про методи діагностики целиакії, що наразі є найспецифічнішими та найефективнішими.

Целиакія (або глютеніна ентеопатія) – це захворювання, що характеризується розладом функції кишечника; супроводжується непереносимістю глютену – білка, який міститься в злакових культурах. Поширеність целиакії у країнах Європи становить близько 0,6% у морфологічно підтверджених випадках і 1% у серологічному скринінгу населення загалом. Целиакія може діагностуватися в будь-якому віці, в жінок трапляється у 2-3 рази частіше.

Діагноз целиакії ґрунтується на поєднанні клінічних симптомів, серологічних досліджень і даних біопсії (рис. 1, 2). Факторами, що спричиняють втрату толерантності до глютену, можуть бути шлунково-кишкові інфекції, вплив ліків і хірургічні втручання. Донедавна існувала широко поширена думка, що ризик

розвитку целиакії зменшує тривале грудне годування, а також раннє (у віці 4 міс) і пізнє (у 6-12 міс) введення глютену, проте ці припущення так і не були доведені.

В яких випадках лікар повинен запідозрити розвиток целиакії та провести необхідні обстеження?

Насамперед навести на думку про глютеніну ентеопатію мають характерні гастроінтестинальні й екстраінтестинальні прояви (табл.).

Безпосередніми показаннями до проведення тестування на целиакію є:

- наявність симптомів і лабораторних даних, які вказують на мальабсорбцію;
- незрозуміле підвищення рівня трансферину в сироватці крові;

Таблиця. Прояви целиакії

Гастроінтестинальні прояви	Екстраінтестинальні прояви	Інше
• Хронічна чи інтермітуюча діарея (частий симптом) • Хронічні закрепи, що не відповідають на стандартну терапію • Хронічні абдомінальні болі • Збільшений розтягнутий живіт (частий симптом) • Періодична нудота та блювання • Відхилення в печінкових пробах	• Втрата маси тіла, відставання у фізичному розвитку (частий симптом) • Відтермінований пубертат, аменорея • Дратівливість, стомлюваність • Нейропатії • Артрити/артралгії • Хронічна залізодефіцитна анемія • Зниження мінералізації кісток (остеопенія/остеопороз) • Повторні переломи • Повторні афтози стоматити • Герпетичний дерматит • Дефекти зубної емалі	• Діти першої лінії сподіювання з целиакією • Аутоімунні стани: цукровий діабет 1 типу, аутоімунний тиреоїдит, аутоімунний гепатит • Синдром Дауна • Синдром Тернера • Синдром Вільямса-Бойрена

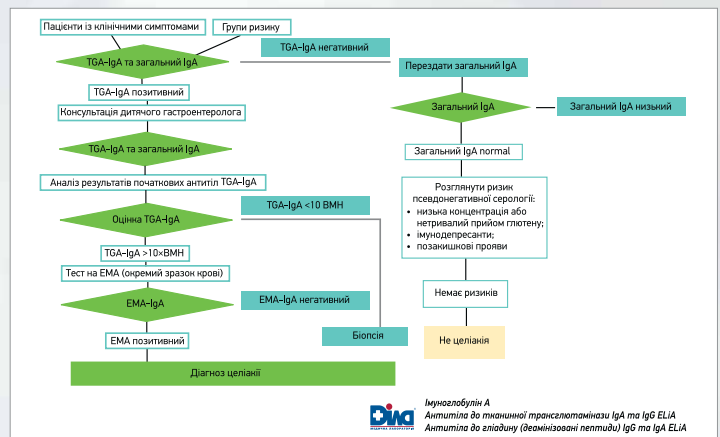


Рис. 1. Алгоритм діагностики целиакії, коли немає дефіциту загального IgA

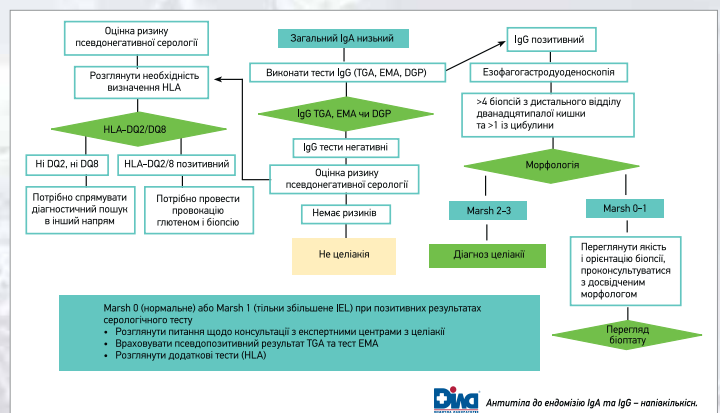


Рис. 2. Алгоритм діагностики целиакії, коли є дефіцит загального IgA

- наявність цукрового діабету 1 типу;

- обтяжений сімейний анамнез (у разі виявлення целиакії в родичів як тест першої лінії рекомендується проведення HLA-типіння).

Слід зазначити, що сьогодні найкращим (специфічним і найчутливішим) тестом для виявлення целиакії в будь-якому віці є визначення рівня тканинної трансглютамінази IgA (IgA-TG2). Тканинна трансглютаміназа – фермент, який каталізує процес утворення зв'язків між білковими молекулами, збагаченими глутаміном і лізином. Наявність антитіл до IgA-TG2 є достовірним клініко-лабораторним маркером целиакії. Наразі визначення антитіл до IgA-TG2 можна виконати виключно в медичній лабораторії «ДІЛА».

Велике значення в диференційній діагностиці целиакії мають серологічні тести: вони дають змогу відрізнити її від інших захворювань, які супроводжуються діареєю. Саме тому вимірювання рівня загального IgA проводиться одночасно із серологічним тестуванням. У пацієнтів із селективним загальним дефіцитом IgA тестування на основі IgG (IgG-DGP або Ig-TG2) слід проводити в ході діагностики та подальшого спостереження.

Важливе зауваження: під час проходження діагностичних серологічних тестів пацієнти повинні дотримуватися безглютенової дієти. Також необхідно врахувати, що проведення дослідження рівня антитіл до гліадину (AGA) не рекомендується для первинного виявлення целиакії.

Характерно, що у 2-3% пацієнтів із цим захворюванням розвивається дефіцит IgA. Проте при виявленні цієї ознаки насамперед необхідно виключити наявність у хворого інших захворювань, які спричиняють атрофію ворсинок слизової оболонки тонкого кишечника: лямбліозу, синдрому надлишкового бактеріального зростання чи загального варіабельного імунodefіциту.

Якщо в пацієнта виявлено антитіла до тканинної трансглютамінази IgA та результат тесту підкріплений відповідною біопсією, HLA-типіння не потрібне. При діагностиці

целиакії в дітей також можна обійтися без нього в разі значного збільшення антитіл (у ≥ 10 разів) і паралельного виявлення антитіл до ендомізію IgA.

Точне та високоякісне серологічне тестування в Україні забезпечує медична лабораторія «ДІЛА». Для діагностики целиакії медична лабораторія «ДІЛА» використовує інноваційне лабораторне обладнання та витратні матеріали від виробника Thermo Fisher Scientific (Фінляндія).

Лабораторія проводить серологічне дослідження на наявність:

- антитіл до тканинної трансглютамінази (tTG) IgA, IgG (Elia Celikey – IgG й IgA);
- антитіл до дезамінованих пептидів гліадину (DGP) IgA, IgG (Elia GliadinDP – IgG й IgA), очищений гліадин пшениці);
- антитіл до ендомізію (EMA) IgA, IgG (непряма імунофлюоресценція).

Також треба зазначити, що серед 6 тест-систем TGA-IgA, що були оцінені в міжнародному перспективному дослідженні ProCeDe та досягли PPV 100% при обстеженні без біопсії, єдиною автоматизованою була Elia™ Celikey™ IgA.

Elia™ Celikey™ має найкращу в своєму класі ефективність при целиакії, оскільки досягає PPV 99% при таких низьких рівнях, як $2 \times \text{ULN}$. Ця діагностична точність була показана як відмінна порівняно з іншими тестами.

Повністю автоматизоване автоімунне тестування Elia™ Celikey™ IgA доступне пацієнтам на території України в медичній лабораторії «ДІЛА».

Основною перевагою використання тестів Elia Celikey™ та Elia™ Gliadin є те, що при проведенні менш специфічного тесту кількість проведення біопсій пацієнтам без целиакії зростає в 5 разів. Усі тести Elia Celikey™ та Elia™ Gliadin мають високу специфічність й ефективність, що надає значну допомогу лікарям при встановленні діагнозу целиакії.

Підготував Олександр Соловйов



Доступна лабораторна діагностика для вирішення клінічних задач у реальній лікарській практиці

- Система менеджменту якості (TQM)
- Міжнародні стандарти ISO 9001; ISO 15189
- Міжнародні системи оцінки якості EQAS і RIQAS (Великобританія і США)
- Актуальні рішення клінічних задач
- Клінічна верифікація результатів
- Термінове повідомлення про критичні показники
- Індивідуальний професійний консалтинг 0 800 21 96 96, consult@dila.com.ua

- Інноваційні методики, передові технології
- Обладнання від світових лідерів: Siemens, Abbott, bioMérieux, Beckman Coulter
- Моніторинг виробничих процесів з матеріалами Randox, BIO-RAD, Siemens
- Єдина інформаційна служба 0 800 21 78 87, 0 800 75 21 80

www.dila.ua

Система управління якістю сертифікована відповідно до міжнародних стандартів ISO 9001:2015 та ISO 15189:2013. Атестація про адекватність відповідно до ДСТУ EN ISO 17025:2015 (EN ISO 17025:2017) та ДСТУ EN ISO 17026:2015 (EN ISO 17026:2017). Асертаційний сертифікат вищої категорії МОЗУ МЗ № 013558 від 25.02.2017. Ліцензія на медичну практику МОЗУ АД № 071280 від 22.11.2012

ОМЕЗ® ДСР

омепразол 20 мг домперидон 30 мг

на^Дійно у^Суває п^Роблеми*



сучасне лікування КЗЗ
(з нудотою, болем та важкістю
у шлунку) згідно клінічних
рекомендацій УГА¹**



**зручний режим прийому –
1 раз на добу²**



**технологія модифікованого
вивільнення²**

ВСЬОГО 1  **НА ДОБУ**



* Під «надійністю усунення проблем» мається на увазі ефективне усунення чи зменшення різного рівня симптомів ГЕРХ у пацієнтів з високою частотою супутніх симптомів диспепсії. В групі ОмеЗ ДСР® достовірно частіше порівняно з омепразолем спостерігали повне купірування рефлюксних симптомів через 8 тижнів лікування: 83,3 % порівняно з 43,3 % відповідно. Мараховський К.Ю. і соавт. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: сопоставительная оценка эффективности и безопасности омепразола в комбинации с домперидоном в сравнении с омепразолом. ЛЕЧЕБНОЕ ДЕЛО, No 2 (42), 2015 г., с 7-16

** КЗЗ - Кислотнозалежні захворювання.

1. Ткач С.М., Дорофеев А.Е. Необстежена диспепсія: практичні рекомендації Української гастроентерологічної асоціації та результати післямаркетингового дослідження Емпіріс ДСР. Здоров'я України. Гастроентерологія. №2 (36) 2020, с.21-22. 2. Інструкція з медичного застосування ОМЕЗ® ДСР (OMEZ DSR)

Витяг з інструкції з медичного застосування ОМЕЗ® ДСР (OMEZDSR) **Склад:** діючі речовини: omeprazole, domperidone; 1 капсула містить омепразолу 20 мг (у вигляді кишковорозчинних пелет), домперидону 30 мг (у вигляді пелет пролонгованої дії). Лікарська форма. Капсули з модифікованим вивільненням, тверді. **Фармакотерапевтична група.** Засоби для лікування кислотозалежних станів. Код АТХ А02Х. **Показання.** Короткочасне лікування кислотозалежних захворювань, що супроводжуються нудотою; – Лікування гастриту або гастроэзофагеальной рефлюксної хвороби, що супроводжуються блюванням. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату, підвищена чутливість до замінених бензimidazolів. Період вагітності та годування груддю, дитячий вік до 12 років. **Спосіб застосування та дози.** ОмеЗ® ДСР застосовувати внутрішньо по 1 капсулі на добу вранці, за 1 годину до прийому їжі. Капсули застосовувати цілими, не розжовуючи і не розжовуючи. Рекомендована максимальна доза для дорослих не повинна перевищувати 30 мг у розрахунку на домперидон (1 капсула). Курс лікування визначає лікар індивідуально залежно від характеру та перебігу захворювання. Максимальна тривалість прийому препарату ОмеЗ® ДСР не повинна перевищувати один тиждень. **Побічні реакції.** З боку печінки та жовчовивідних шляхів; метаболізму; центральної та периферичної нервової систем; з боку органів слуху та лабіринту; опорно-рухового апарату; алергічні реакції; з боку шкіри та підшкірних тканин; зміни лабораторних показників; з боку печінки; ендокринної системи; імунної системи; шлунково-кишкового тракту; серцево-судинної системи; психічні розлади; з боку репродуктивної системи та молочних залоз; опорно-рухової системи та сполучної тканини; сечовидільної системи; загальні порушення; інші побічні дії. Термін придатності. 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Упаковка. По 10 капсул у білестері. По 3 білестери в картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. Р.П. № UA/0235/02/01, Наказ МОЗ України №1315 від 13.07.2018 р.

Інформація про лікарський засіб, призначена для медичних і фармацевтичних працівників. Перед призначенням ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: ТОВ «Др. Редді'с Лабораторіс» Столичне шосе, 103, оф. 11-А, м. Київ, Україна, 03131, тел. +380444923173.

С.М. Ткач, д.м.н., професор, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

Наявні підходи до лікування необстеженої диспепсії в Україні: результати післямаркетингового дослідження ROMA IV 40 DSR

Диспепсія – один із найчастіших симптомокомплексів, які трапляються в практиці внутрішньої медицини; ця проблема є глобальною, проте її розповсюдженість істотно різниться залежно від географічного регіону. Систематичні огляди свідчать, що симптоми диспепсії в усьому світі має близько 20% населення; в різних країнах вони є причиною 4-10% усіх звернень по медичну допомогу. Загалом захворюваність на диспепсію є вищою в західних популяціях порівняно зі східними. Достовірних епідеміологічних даних щодо розповсюдженості диспепсії в Україні немає. Також донедавна в Україні не було даних щодо наявних підходів до ведення хворих із необстеженою диспепсією, що найчастіше застосовуються в загальнотерапевтичній практиці.



С.М. Ткач

Диспепсія не є специфічним синдромом; може траплятися за різної патології шлунково-кишкового тракту (ШКТ) – як органічної, так і функціональної. Приблизно в 60-70% пацієнтів із диспепсією будь-яких структурних змін із боку гастродуоденальної зони при ЕГДС не виявляється; такі хворі трактуються як ті, що страждають на функціональну диспепсію (ФД). ФД трапляється приблизно в 7-12% усього населення розвинених країн, причому значно частіше хворіють особи молодого та середнього віку. Приблизно в 30-40% хворих диспепсичні скарги зумовлені органічною патологією. У таких випадках ідеться про вторинну (органічну) диспепсію, основними причинами котрої є печинні виразки, гастро-езофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), біліарна та панкреатична патологія, пухлини ШКТ, прийом нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) та інших гастроотоксичних препаратів, а також змішані причини (цукровий діабет, гіпер- або гіпотиреоз, гіперпаратиреоз, електролітний дисбаланс (гіперкаліємія, гіперкальціємія), гастропарез чи інтестинальна псевдообструкція, синдром малабсорбції).

Відомо, що диспепсія частіше трапляється в жінок, курців, *H. pylori* (Hr)-позитивних осіб і пацієнтів, які приймають НПЗП. Хворі з цим синдромом мають нормальну тривалість життя, проте симптоми диспепсії негативно впливають на якість життя, що пов'язано з емоційним дистресом унаслідок постійних симптомів, необхідністю придбання ліків і зниженням працездатності. Хоча більша частина пацієнтів із диспепсією не звертаються по медичну допомогу, їх ведення пов'язано з істотними економічними витратами, оскільки особи з диспепсією використовують значно більше різних медичних ресурсів, ніж хворі з іншою гастроентерологічною патологією. Отже, діагностика, лікування та тривале ведення хворих на диспепсію є актуальною медичною проблемою в усьому світі (в т. ч. в Україні).

З огляду на актуальність проблеми Українська гастроентерологічна асоціація у 2020 році запропонувала та затвердила нові клінічні рекомендації з ведення хворих на диспепсію, що містять 6 тез і 15 практичних рекомендацій (див. Здоров'я України. Тематичний номер «Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія» № 2 (56) 2020 р.).

Варто підкреслити, що ухваленню вищезазначених рекомендацій передувало проведення великого післямаркетингового дослідження EMPIRIC DSR, що тривало з 1 квітня 2019 по 31 березня 2020 року. Це дослідження охопило 20 535 пацієнтів із необстеженою диспепсією в більшості регіонів України. Продовження цього вивчення стало новою післямаркетинговою дослідження ROMA IV 40 DSR, яке тривало з 1 квітня по 30 листопада 2020 року. Його суть полягає в однократному анкетуванні на основі digital-платформи амбулаторних дорослих пацієнтів, яким було призначено лікування фіксованою комбінацією омепразолу та домперидону (препарат Оmez ДСР і Оmez Д). Водночас вивчали частоту інфікування хворих інфекцією Hr та супутні захворювання, прийом аспіріну, клопідогрелю,

НПЗП, інгібіторів протонної помпи (ППП) й антихелікобактерних препаратів. Опитування проводили 216 лікарів загальної практики та 97 лікарів-гастроентерологів.

Усього було проанкетовано 16 727 пацієнтів: 7783 чоловіків (46,5%) і 8944 жінок (53,5%). Більша частина хворих належала до вікового діапазону 25-44 роки (5443 пацієнти, 32,5%) і 45-59 років (5434 пацієнти, 32,5%), менша частина мала вік 18-24 роки (3171 пацієнт, 19%) і >60 років (2689 хворих, 16%). На наявність інфекції Hr були протестовані 5704 пацієнти (34,1%), з яких були інфікованими 1071 пацієнт (18,8%), а ерадикаційна терапія проводилася в 633 хворих (59,1%). Після ендоскопічного дообстеження хворих виявилось, що як діагноз у 37% випадків фігурувала ФД, у 28% – ГЕРХ, а у 23% – хронічний гастрит. 3118 хворих (18,6%) на диспепсію мали супутні захворювання опорно-рухового апарату у вигляді остеохондрозу хребта (1886 хворих), остеоартрозу (715 пацієнтів) або поєднання остеохондрозу й остеоартрозу (517 хворих), щодо яких вони приймали НПЗП (селективні та не селективні) впродовж 7 днів поспіль і довше. Про супутній тривалий прийом низьких доз аспіріну та/або клопідогрелю звітували 1352 пацієнти (8,1%), з яких 983 хворих (72,7%) одночасно приймали будь-який ППП (омепразол, пантопразол, рабепразол тощо).

Абсолютна більшість хворих (16 615 пацієнтів, 99,3%) щодо диспепсичних симптомів приймали фіксовану комбінацію омепразолу 20 мг + домперидону 30 мг (препарат Оmez ДСР у капсулах) 1 р/день (15 687 хворих, 89,7%),

невелика частина хворих (112 пацієнтів, 0,7%) – фіксовану комбінацію омепразолу 10 мг + домперидону 10 мг (препарат Оmez Д) 3 р/день. Також більшість хворих приймали Оmez ДСР протягом 28 та 7 днів (відповідно 9389 (56,1%) та 4180 (25%) пацієнтів). Протягом 3 днів препарат приймали 1527 хворих, 14 дів – 614 пацієнтів, 20 дів – 605 осіб, 56 дів – 414 хворих, а на вимогу – 266 пацієнтів.

Також у частини хворих була оцінена ефективність препарату Оmez ДСР. Анкетування продемонструвало, що прийом препарату Оmez ДСР протягом 28 днів був ефективним у повному усуненні симптомів диспепсії у 2850 із 4540 хворих (62,8%), а протягом 7 днів – у 2340 пацієнтів (56%). Будь-яких значущих побічних ефектів зафіксовано не було. Водночас безпосередній клінічний ефект у вигляді повного усунення диспепсичної симптоматики при проведенні антихелікобактерної терапії спостерігався тільки в 93 із 633 хворих (14,7%), при цьому різноманітні легкі побічні ефекти зафіксовано в 186 пацієнтів (29,4%), а в 6 хворих (0,9%) спостерігалися серйозні побічні ефекти у вигляді алергічних реакцій, які потребували госпіталізації.

Коментуючи отримані результати, перше, слід нагадати, що згідно із сучасними міжнародними уявленнями та рекомендаціями Української гастроентерологічної асоціації основною стратегією ведення хворих на необстежену диспепсію є стратегія test and treat, яка полягає в тестуванні хворих на інфекцію Hr, а за її наявності – в проведенні антихелікобактерної терапії. У Hr-негативних

випадках або в тих випадках, коли тестування на Hr не проводилося, рекомендується емпіричне призначення ППП або комбінації ППП із прокінетиком.

Отримані результати свідчать про те, що тестування на Hr на первинній ланці надання медичної допомоги було проведено лише в понад ½ (34,1%), частка інфікованих несподівано виявилася досить низькою (18,8%), а антихелікобактерна терапія була призначена в 59,1% випадків (3,8% серед усіх хворих на диспепсію). Водночас абсолютна більшість лікарів при веденні хворих на необстежену диспепсію віддавала перевагу не стратегії test and treat Hr, а емпіричному призначенню фіксованої комбінації омепразолу 20 мг + домперидону 30 мг (препарат Оmez ДСР у капсулах) 1 р/день протягом 4 тиж (56,1% усіх випадків) або 7 днів (25%), що сприяло повному усуненню симптоматики відповідно в 62,8 та 56% випадків. Це, за клінічними даними, було набагато ефективнішим, ніж проведення ерадикаційної антихелікобактерної терапії, що забезпечила безпосередній клінічний ефект тільки в 14,7% випадків, супроводжувачись при цьому в 3,3% випадків побічними ефектами.

Отже, з практичної точки зору та для отримання безпосереднього клінічного ефекту емпіричне призначення фіксованої комбінації омепразолу 20 мг + домперидону 30 мг (препарат Оmez ДСР у капсулах) 1 р/день протягом 28 або 7 днів є доцільнішим за призначення ерадикаційної антихелікобактерної терапії. Проте ці результати аж ніяк не ставлять під сумнів доцільність стратегії test and treat, адже вдала ерадикація інфекції Hr дає змогу отримувати бажані довготривалі результати у вигляді суттєвого зменшення ризику розвитку структурної патології гастродуоденальної зони, включаючи пептичні виразки та рак шлунка (в майбутньому).

Література

- Camilleri M., Stanghellini V. Current management strategies and emerging treatments for functional dyspepsia. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2013; 10: 187-194.
- Drossman D.A. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. Gastroenterology. 2016; vol. 150, № 6: 1262-1279.
- Ford A., Marwaha A., Sood R., Moayyedi P. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. Gut. 2015; 64: 1049.
- Gisbert J.P., Calvet X. *Helicobacter pylori* "test-and-treat" strategy for management of dyspepsia: a comprehensive review. Clin. Transl. Gastroenterol. 2013; 4: e32.
- Jaafar M., Safi S., Tan M. et al. Efficacy of rebamipide in organic and functional dyspepsia: a systematic review and meta-analysis. Digestive Diseases and Sciences. https://doi.org/10.1007/s10620-017-4871-9.
- Koretz R., Rotblatt M. Complementary and alternative medicine in gastroenterology: the good, the bad, and the ugly. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2004; 2: 957.
- Lacy B.E., Talley N.J., Locke G.R. 3rd et al. Review article: current treatment options and management of functional dyspepsia. Aliment. Pharmacol. Ther. 2012; 36: 3.
- Lan L., Zeng F., Liu G. et al. Acupuncture for functional dyspepsia. Cochrane Database Syst. Rev. 2014; CD008487.
- Malferrtheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. European *Helicobacter* and Microbiota Study Group and Consensus Panel. Gut. 2017; Jan; 66 (1): 6-30.
- Mazzoleni L.E., Sander G.B., Francesconi C.F. et al. *Helicobacter pylori* eradication in functional dyspepsia: HEROES trial. Arch. Intern. Med. 2011; 171: 1929.
- Moayyedi P.M., Lacy B.E., Andrews C.N. et al. ACG and CAG Clinical Guideline: management of dyspepsia. Am. J. Gastroenterol. 2017; 112: 988.
- Moayyedi P. *Helicobacter pylori* eradication for functional dyspepsia: what are we treating? comment on "*Helicobacter pylori* eradication in functional dyspepsia". Arch. Intern. Med. 2011; 171: 1936.
- Palsson O.S., Van Tiburg M.A., Spiege B.M. et al. Uninvestigated dyspepsia in the US general population results from the Rome Normative Gastrointestinal Symptoms Survey. Gastroenterol. 2014; 146: S179.
- Pike B., Porter C., Sorrell T., Riddle M. Acute gastroenteritis and the risk of functional dyspepsia: a systematic review and meta-analysis. Am. J. Gastroenterol. 2013; 108: 1558.
- Quigley E.M., Lacy B.E. Overlap of functional dyspepsia and GERD-diagnostic and treatment implications. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2013; 10: 175.
- Stanghellini V., Chan F., Hasler W. et al. Gastroduodenal disorders. Gastroenterology. 2016; 150: 1380.
- Sugano K., Tack J., Kuipers E. et al. Kyoto global consensus report on management of *Helicobacter pylori* gastritis. Gut. 2015; 64: 1353-1367.
- Tack J., Janssen P., Masaoka T. et al. Efficacy of buspirone, a fundus-relaxing drug, in patients with functional dyspepsia. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2012; 10: 1239.
- Tack J., Ly H., Carbone F. et al. Efficacy of mirtazapine in patients with functional dyspepsia and weight loss. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2016; 14: 385.
- Talley N.J., Ford A.C. Functional dyspepsia. N. Engl. J. Med. 2015; 373: 1853.
- Talley N.J., American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: evaluation of dyspepsia. Gastroenterology. 2005; 129: 1753.
- Talley N.J., Locke G.R., Saito Y.A. et al. Effect of amitriptyline and escitalopram on functional dyspepsia: a multicenter, randomized controlled study. Gastroenterology. 2015; 149: 340.
- Vanheel H., Carbone F., Valvickens L. et al. Pathophysiological abnormalities in functional dyspepsia subgroups according to the Rome III criteria. Am. J. Gastroenterol. 2017; 112: 132.
- Wang W.H., Huang J.Q., Zheng G.F. et al. Effects of proton-pump inhibitors on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2007; 5: 178.
- Wu J.C., Cheong P.K., Chan Y.C. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of low dose imipramine for treatment of refractory functional dyspepsia (FD) (abstract #216). Gastroenterology. 2011; 140: S50.
- Yang J., Chang S., Gwang H. et al. Prokinetics for the treatment of functional dyspepsia: Bayesian network meta-analysis. BMC Gastroenterology. 2017; 17: 83. DOI: 10.1186/s12876-017-0639-0.
- Zhao B., Zhao J., Cheng W.F. et al. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized controlled studies with 12-month follow-up. J. Clin. Gastroenterol. 2014; 48: 241-247.

О.М. Радченко, д.м.н., професор, О.Й. Номариця, к.м.н., Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Сучасні погляди на стеатоз печінки: ігнорувати чи лікувати?

Печінка належить до найважливіших органів людини, про що відомо ще з прадавніх часів. У Стародавньому Єгипті для зберігання печінки під час виготовлення мумії використовували спеціальну ємність – канопу, котру, на відміну від інших подібних пристосувань, прикрашала голова бога Амсета – сина бога Гора (рис. 1). Особливу увагу в сучасній медицині привертає стеатоз печінки (СП) – акумуляція ліпідів у гепатоцита [1], що триває безсимптомно роками, але невідомо, коли та чому може спричинити гепатит, цироз і гепатоцелюлярну карциному. Англomовна база наукової літератури PubMed містить посилання на >4 тис. монографій, 213 тис. статей, а також ≈600 робіт про генетичні основи СП; кількість таких публікацій постійно зростає. Тільки впродовж останнього року оприлюднено >24 тис. статей про СП, проте зацікавлення науковців цією проблемою не зменшується. Підставою для цього є те, що печінка часто зумовлює ефективність лікування всіх інших хвороб людини, адже метаболізм переважної більшості препаратів здійснюється саме в ній.

СП є початковою формою жирової хвороби печінки, що розподіляється на неалкогольну (НАЖХП) й алкогольну (МКХ-10: K70.0 – алко-гольна жирова інфільтрація печінки; K76.0 – жирова печінка, неklasифікована в інших рубриках). Однак слід пам'ятати, що в клініці такий розподіл є досить умовним, адже інформацію про вживання алкогольних напоїв ми отримуємо зі слів пацієнтів, які можуть бути недостатньо відвертими та щирими щодо цього питання з різних міркувань. Окрім того, навіть серед ¼ пацієнтів, які зловживають алкоголем, не встановлено ураження печінки (хоча, можливо, це зумовлено недостатньою настороженістю лікарів і скринінговим обстеженням із певними обмеженнями). Отже, розподіл жирової хвороби печінки на неалкогольну й алкогольну в реальній практиці є певною мірою досить умовним, про що слід пам'ятати практичному лікарю.

Поширеність

Поширеність СП залишається остаточно невизначеною, оскільки лише в прицілних дослідженнях недоказової медицини проводилося її вивчення. Зокрема, серед 224 осіб без значимих хронічних хвороб віком ≈40 років, які загинули внаслідок неопікової травми, в 48,2% було діагностовано СП, а у 2,7% – стеатогепатит [2]. Вважається, що НАЖХП уражає ¼-½ населення розвинутих країн [3-5]. У сучасних умовах в епоху пандемії коронавірусної інфекції зростає актуальність вивчення СП, адже вищою є частота СП у пацієнтів із COVID-19, аніж у загальній популяції (50% [6], 53% [5, 7], 60% [8]), а також вищою є частота тяжкого перебігу COVID-19 за НАЖХП у 4 рази, тоді як за супутнього ізолюваного цукрового діабету (ЦД) 2 типу – лише в 3 рази [5, 9].

Етіологія

Етіологія СП є багатофакторною та включає етнічні, генетичні, метаболічні фактори, вплив довкілля (характер харчування, харчові добавки й заміники, малорухомих спосіб життя тощо) та стан мікробіоти кишків [1]. Дискусійною ми вважаємо наявність первинного СП, зумовленого множинними екзогенними й ендогенними причинами. До ендогенних факторів СП належать переважно метаболічні порушення (метаболічний синдром, дефіцит α-антитрипсину, ідіопатичний гемохроматоз, хвороба Вільсона-Коновалова, ліподистрофія). Проте з урахуванням первинності зазначених метаболічних процесів такий СП за суттю та генезом також є вторинним. Особливо ця теза стосується СП як наслідку метаболічного синдрому,



Рис. 1. Канопи

ожиріння / надлишкової маси тіла та ЦД 2 типу, поширеність яких є пандемічною.

У цьому аспекті варто знову згадати про доведений міжпандемічний глобальний зв'язок COVID-19 з ожирінням і ЦД. На тлі пандемії коронавірусу 2019-2020 рр. особливої уваги набуває вірусне походження метаболічного ураження печінки. Так, у вересні 2020 р. опубліковано роботу сингапурських дослідників Н.Х.Х. Lin і V.М. Aravamudan «Метаболічно-асоційована хвороба печінки та COVID-19: подвійний удар?» (Singapore Medical, 2020), де для НАЖХП застосовується новий термін – «метаболічно-асоційована хвороба печінки» [5]. У 96,8% випадків зміни печінки в разі COVID-19 проявляються підвищенням трансамінз [6] та їх відношення (індексу де Рітиса). Метааналіз 24 досліджень за участю 12 882 пацієнтів довів, що підвищення аспартат-амінотрансферази (АСТ) спостерігалось в 41%, аланінамінотрансферази (АЛТ) – у 29,1%, а ушкодження печінки на тлі COVID-19 зі збільшенням трансамінз статистично значимо асоціювалося з несприятливим наслідком COVID-19 [8]. Схожі



О.М. Радченко

результати описані в метааналізі 31 дослідження за участю 4862 пацієнтів [10] з акцентом на АЛТ, а також у бельгійському метааналізі 11 випробувань із залученням 793 учасників [11], в якому, крім підвищення трансамінз, відзначено збільшення рівня білірубину (5,5%), зміну альбуміну сироватки (78,9%), зростання тромбоцитів (20,0%). Отже, якщо говорити про тип ураження печінки при коронавірусній інфекції, то його, найімовірніше, можна визначити як вірус-індукований гепатит, але при цьому значення СП потребує подальшого вивчення.

Екзогенні фактори первинного СП, до котрих належать швидке схуднення та тривале парентеральне харчування, нечасто трапляються в клінічній практиці, проте їх патогенетичну основу також становлять метаболічні порушення. Отже, СП за своїм генезом завжди є вторинним станом, що зумовлює клінічно значимі зміни у стратегії й тактиці лікування.

Патогенез

Механізми розвитку наразі досліджуються. Насамперед вивчаються генетичні основи СП. Зокрема, описано, що генетично детерміновані вищі рівні печінкового Х-рецептора та фарнезоїд-Х-рецептора в периферичних мононуклеарах і знижена кількість дуоденального протеїну Німана-Піка спричиняють СП, а мутації генів обох транспортерів холестерину (NPC1L1 й ABCG8) достеменно пов'язані з холестазом і холелітазмом [12]. Особливого значення науковці надають ядерним рецепторам PPAR, які впливають на запалення, вуглеводний і ліпідний метаболізм [1].

На друге місце серед причин можна поставити зміни жирового й вуглеводного метаболізму та процесів окислення. Під впливом змін регуляції інсуліном і глюкозою в гепатоцитах відбувається підвищення синтезу жирних кислот, що зумовлює підвищення кількості тригліцеридів (ТГ) у цитоплазмі гепатоцитів і зниження вивільнення з них ліпопротеїнів дуже низької щільності з подальшим порушенням β-окислення жирних кислот й активацією їх перекисного окислення [4]. Якщо за НАЖХП метаболічні порушення сприяють зміни окисних процесів, то за алкогольного ураження печінки особливо сильно індукуються окисні процеси під впливом етанолу, що зумовлює подальші метаболічні зміни, тобто фактично це є перестановкою доданків. Надалі патогенез неалкогольного й алкогольного жирового ураження печінки відбувається однаково: процеси дисметаболізму та надокислення зумовлюють мітохондріальну дисфункцію гепатоцитів та їхню загибель, активацію клітин Купфера, гіперпродукцію цитокінів, колагену, лептину, резистину, адипонектину, ядерного фактора транскрипції та фактора некрозу пухлини в макрофагах печінки [4]. Це ще раз вказує на відносність розподілу жирової хвороби печінки на неалкогольну й алкогольну в клініці. Отже, первинні метаболічні зміни в тканині печінки й окисний

стрес є пусковими ланками та підтримувальними факторами запалення в печінці, наслідком чого стає загибель клітин й утворення сполучної тканини, що клінічно проявляється як гепатит (стеатогепатит), цироз печінки, а також гепатоцелюлярна карцинома.

Механізми ураження печінки при інфекції COVID-19 також залишаються гіпотетичними. Насамперед ідеться про безпосереднє uszkodження вірусом, який інфікує клітини через рецептори ангіотензинперетворювального ферменту-2 (АПФ-2). Ці рецептори найширше представлені на ендотеліоцитах і м'язових клітинах артерій, у легенях, нирках, стравоході, тонкій кишці й серці, тоді як на клітинах печінки експресія таких рецепторів є відносно низькою. Проте коронавірус переважно надходить до ретикуло-ендотеліальної системи печінки через тонку кишку [13, 14], що дало змогу дослідникам називати це кишково-печінковою віссю [14]. Після його проникнення відбувається активація клітин Купфера, котрі починають продукувати потужні цитокіни (інтерлейкін-6), що запускають каскадне запалення в печінці та жировій тканині [5]. Інша гіпотеза вказує на зумовлений коронавірусом дисбаланс у макрофагах зі зсувом від прозапальних макрофагів M1 у бік імуносупресивних M2 [15], що спричиняє зменшення продукції універсального регулятора адипонектину [5], який звичайно продукується жировою клітинкою. Водночас до механізмів ураження печінки на тлі COVID-19 належать гепатотоксичність застосованих препаратів для лікування, їхні масивні дози, а також гіперперфузія й ішемія печінки внаслідок легеневої (пневмонічної) гіпоксії [5].

Дискусійним питанням, яке потребує уваги морфологів, є визначення зворотності змін у печінці, що зумовлюватиме практичні зусилля лікарів. Чи всі морфологічні прояви СП можуть зникати без наслідків? На нашу думку, сумнівом є те, що жирові депозити й особливо жирова дистрофія можуть зникнути безслідно, а клітина стане абсолютно структурно та функціонально нормальною. Слід зазначити, що більшість пускових ланок цього процесу не може бути припиненою одномоментно, а корекція метаболічних порушень навіть в успішних випадках потребує тривалого часу та наполегливих зусиль.

Діагностика

Діагностику СП часто взагалі не проводять, адже клінічно він проявляється лише тоді, коли ліпідами інфільтровано понад ⅓ гепатоцитів [3], а сам патологічний стан переважно є знахідкою звичайного сонографічного обстеження печінки. Сьогодні стандартом діагностики СП вважають ультразвукове дослідження (УЗД) печінки у В-режимі (специфічність – 84%; чутливість – 94%). Цей неінвазивний, доступний і повторувальний дешевий метод рекомендовано сьогодні європейськими асоціаціями з вивчення печінки, діабету й ожиріння. Ехогенність печінки порівнюється з ехогенністю нирки, та здійснюється оцінка внутрішньопечінкових судин, паренхіми, діафрагми [3].

Основні сонографічні ознаки НАЖХП:

- неоднорідність паренхіми (насамперед за рахунок дистального загасання ультразвуку на тлі підвищення її акустичної щільності та збільшення розмірів печінки);
- рівні та недеформовані контури печінки;
- розширення селезінкової (82,3%) та ворітної (94,1%) вен, погана візуалізація центральних судин унаслідок їх компресії переважаною жиром паренхімою;
- збільшена площа селезінки (91,2%);
- зменшення показників васкуляризації об'ємної гістограми та підвищення щільності за спеціальною шкалою [3].

Проте слід пам'ятати, що чутливість і специфічність В-режиму УЗД печінки для діагностики першого початкового ступеня СП є невисокими (60-65%), тоді як для діагностики помірного СП (2 ступінь) чутливість методу УЗД уже збігається з чутливістю магнітно-резонансної томографії [3]. Факторами, котрі знижують сонографічну візуалізацію СП, є повітря в кишках, ожиріння, фіброз печінки.

Наразі проводяться спроби стандартизувати УЗД-методику діагностики СП, для чого запропоновано певні розрахунки (Hamaguchi score, US-FLI score, hepatorenal index, BSC, CAP, UGAP). За індексом Хамагучі (Hamaguchi M. et al., 2007), із сумарним значенням його від 0 до 3, оцінюються 4 показники: гепаторенальний ехоконтраст, яскравість печінки, глибоке загасання сигналу, нечіткість судин. За ультразвуковим індексом фіброзу печінки (US-FLI score, значення від 2 до 8) враховуються гепаторенальний ехоконтраст, загасання сигналу, погана судинна та діафрагмальна візуалізація, наявність жирових ділянок. Гепаторенальний індекс СП (значення >1,34), запропонований M. Webb і співавт. у 2009 р. як співвідношення ехогенності печінки та кори нирок, має 95% чутливості і 82% специфічності.

Сучасними цифровими системами (наприклад, FibroScan system, Echosens, Франція; Aplio i800 US system Canon Medical Systems, Tochigi, Японія; EUB-8500 US system, Hitachi Ltd., Японія; General Electric Healthcare Wauwatosa, WI, США) проводиться автоматичний аналіз радіочастотних сигналів проведення, що дає змогу вирахувати коефіцієнт розсіювання та контрольований параметр затухання (від 100 до 400 дБ/м), а АПІ-техніки (attenuation imaging) визначають параметр кількісного затухання ехо-сигналу (ultrasound-guided attenuation parameter, UGAP). Окрім того, жорсткість печінки як критерій фіброзу визначається за ультразвуковою чи магнітно-резонансною еластографією печінки [16], стан печінкових судин – за доплерографією печінки [17], а анти-токсична функція печінки – за метациетиновим дихальним тестом.

Найдостовірніше діагноз СП дає змогу підтвердити гістологічне дослідження біоптату печінки, в т. ч. під контролем ультразвуку: за його допомогою можна розрізнити 3 ступені активності та 4 стадії СП. Утім, стандартні показання до проведення біопсії печінки не включають стеатозу, а отримані результати значною мірою залежать від навичок і технічних можливостей [18, 19]. Кількісна гістологічна характеристика стадій стеатозу базується на пропорції гепатоцитів із візуалізованими краплинами жиру (СП немає – 0%, 1 стадія – <5%; 2 стадія – 5-33%; 3 стадія – 34-66%; 4 стадія – >66%) із визначенням ознак запалення та балонних змін [20].

Не менш важливе значення для діагностики СП мають лабораторні показники (параметри функції печінки, вуглеводного та ліпідного метаболізму, запалення, ендогенної інтоксикації) (табл. 1). Саме нормальні значення трансаміназ і гострофазові показники запалення дають змогу відіфренціювати СП від стеатогепатиту [21]. Крім того, лабораторне обстеження дає змогу встановити метаболічний фон, зміни котрого і є пусковою ланкою розвитку чи прогресування СП. Згідно з результатами досліджень нашої кафедри, за лабораторними параметрами можна визначити етіологічний варіант СП: метаболічний, алкогольний або вірус-індукований. Зокрема, маркерами метаболічного варіанту СП є підвищені величини ТГ крові, нормальний або незначно підвищений уміст загального холестерину, зміни вуглеводного обміну й інсулінорезистентності (за НОМА-індексом); на алкогольний генез СП вказують підвищення загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності та ТГ; водночас вірус-індукований СП

незалежно від генотипу вірусу характеризується низькими величинами загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності та ТГ [22].

Таблиця 1. Додаткові дослідження для уточнення характеру та ступеня уражень печінки [24]

- Гемоглобін, еритроцити, ретикулоцити, лейкоцити з формулою, тромбоцити, ШОЕ.
- Білірубін, АСТ, АЛТ, коефіцієнт АСТ/АЛТ (маркери некрозу та запалення гепатоцитів), альбумін, лужна фосфатаза, γ-глутаміл-транспептидаза (маркери холестази й алкогольної залежності).
- Глюкоза натще та з навантаженням, глікований гемоглобін, індекс НОМА.
- Загальний холестерин і (за можливості) повна ліпідограма.
- Протромбінний час/індекс.
- Скринінгові маркери вірусних гепатитів, спочатку – HBsAg, anti-HCV.
- Імуноглобуліни: IgA (зростає за значного зловживання алкоголем), IgG (>30 мг/л характерний для аутоімунного гепатиту).
- Додаткове сонографічне дослідження органів черевної порожнини для виключення супутніх уражень жовчного міхура (холестерит, біліарний сладж, поліпи, холелітази, деформації та перегиби, пухлини), підшлункової залози (стеатоз, фіброз, ознаки запалення, кисти, пухлини) тощо

Таблиця 2. Базові напрями оцінки індивідуального сукупного ризику уражень печінки

НАПРЯМ 1
Аналіз анамнестичних даних щодо можливості інфікування вірусами гепатитів з акцентом на такі запитання, позитивні відповіді на котрі дають змогу запідозрити хронічний інфекційний гепатит: ✓ тривалість діагностованої хвороби печінки (для хронічного гепатиту >6 міс); ✓ початок і перебіг діагностованої хвороби печінки; ✓ професія пацієнта (для вірусних гепатитів – стоматолог, хірург, акушер, травматолог, реаніматолог, медичний персонал відділень ендоскопії, працівники відділень, у яких лікуються пацієнти з гепатитами та цирозами печінки, лабораторії; медичний персонал станцій переливання крові; військові, працівники поліції чи рятувальних служб, які можуть контактувати з пораненими; ✓ для токсичних гепатитів – працівники хімічної промисловості); ✓ перенесені оперативні втручання та їх дати, інвазивні стоматологічні маніпуляції (екстракції, протезування, імпланти тощо); ✓ гемотрансфузії в минулому та введення ліків парентерально; ✓ гомосексуальні контакти чоловіків; ✓ прийом ін'єкційних наркотиків; ✓ фонові хвороби й (особливо) гемофілія та хронічна ниркова недостатність із гемодіалізом; ✓ наявність у родині хворого на гепатит (дружина, чоловік)
НАПРЯМ 2
Оцінити зловживання алкоголем з акцентом на такі запитання, позитивна відповідь хоча б на одне з яких дає змогу запідозрити зловживання: ✓ чи маєте ви відчуття, що мусять обміняти кількість алкоголю чи ліків? ✓ чи з'являється у вас роздратування під час натягів, які стосуються вживання алкоголю? ✓ чи з'являється у вас відчуття провини щодо зловживання алкоголем? ✓ чи вживаєте ви алкоголь зранку для усунення симптомів похмілля? У наших пацієнтів думке складно визначити дозу алкоголю, котру вони вживають, а також реальну частоту його вживання, оскільки пацієнти часто приховують факт вживання, тим паче зловживання алкоголем. Окрім того, часто можуть траплятися поєднані ураження печінки (вірусні + алкогольні, медикаментозні + алкогольні тощо). Слід пам'ятати, що негативні результати тестового обстеження на алкогольне зловживання не виключають його наявності
НАПРЯМ 3
З'ясувати, які ліки (як часто, з якого приводу) приймає пацієнт, точно визначити рекомендовані та застосовані дози медикаментів: ✓ додатково для жінок – які контрацептиви та як довго; ✓ додатково для спортсменів – андрогени, анаболічні гормони; ✓ особливу увагу слід приділяти пацієнтам із хворобами серцево-судинної системи, котрі тривалий час або постійно приймають низку препаратів

Лікування

Досить дискусійним залишається питання лікування СП, оскільки в пацієнтів із СП не виявляється ні «печінкових» скарг, ні об'єктивних «печінкових» змін; найголовніше, що немає лабораторно доведених порушень функцій печінки. Перед лікарем постають такі запитання: чи ігнорувати випадково виявлені сонографічні зміни; чи потребувати такі пацієнти медикаментозного втручання, враховуючи чутливість печінки до ксенобіотиків і переважної кількості лікарських засобів? Однозначної відповіді на ці запитання наразі не маємо [4, 23]. На нашу думку, ігнорувати СП не можна ні пацієнту, ні лікарю; однозначно, що необхідно діяти, оскільки жирові депозити в гепатоцитах ініціюють і підтримують асептичне запалення, а також зумовлюють фіброзування тканини з розвитком гепатитів, цирозів або гепатоцелюлярної карциноми. Проте не слід розпочинати з медикаментозної терапії, адже вона має бути ініційована лише після здійснення перших двох тактичних напрямів.

Продовження на стор. 50.

Сучасні погляди на стеатоз печінки: ігнорувати чи лікувати?

Продовження. Початок на стор. 48.

Стратегію щодо СП на сьогодні можна визначити так: навіть найменші зміни у структурі чи функції печінки потребують корекційних заходів. У плані СП – це єдиний час для вчасного проведення повноцінної профілактики уражень печінки, котрі ми докладно описали в роботі «Профілактика уражень печінки в практиці сімейного лікаря» [24]. Пацієнти з ознаками СП належать до осіб із високим ризиком ураження печінки, тому це не можна ігнорувати; щодо них потрібно планувати та здійснювати індивідуальні профілактичні заходи.

Оцінка індивідуального сукупного ризику уражень печінки має проводитися за 3 основними обов'язковими напрямками:

1) визначення ймовірності інфікування вірусами гепатитів;

2) встановлення фактів уживання алкоголю (навіть не зловживання ним!);

3) загального медикаментозного навантаження на пацієнта – які ліки (як часто, з якого приводу, в яких дозах), додатково для жінок – контрацептиви, додатково для спортсменів – андрогени, анаболічні гормони (табл. 2).

Особливу увагу слід приділяти пацієнтам високого кардіоваскулярного ризику, котрі дуже часто мають метаболічний синдром, позитивно приймають низку препаратів, мають старший вік і низку супутніх хвороб, тому в них варто прицільно перевіряти рекомендовані та застосовані дози всіх медикаментів.

Тактику дій лікаря за умови виявленого в пацієнта СП можна розподілити на 3 однаково важливі моменти:

1) активна модифікація стилю життя пацієнта;

2) інтенсивна корекція причинного стану, що зумовив такі зміни печінки: зменшення надмірної маси тіла / ожиріння, усунення порушень ліпідного та/або вуглеводного обміну, адекватне лікування ЦД у співпраці з ендокринологом; діагностика та лікування хронічних хвороб системи травлення у співпраці з гастроентерологом, ліквідація чи хоча би зменшення проявів метаболічного синдрому й інших метаболічних порушень;

3) медикаментозна терапія (рис. 2).

Активна модифікація способу життя пацієнта

Обов'язковим базисом корекції стану печінки має бути активна модифікація стилю життя – повна відмова від алкоголю, повноцінне різноманітне харчування зі зменшеною калорійністю, низьким умістом жирів і вуглеводів, збагачене поліненасиченими жирними кислотами та вітамінами; зменшення маси тіла й регулярні фізичні вправи. Описано, що зі зменшенням калорійності харчування спостерігається зменшення рівня ліпідів у печінці за магнітною резонансною спектроскопією, але без зменшення вмісту ТГ, ліпопротеїнів високої щільності й АЛТ [25]. Дієта, збагачена поліненасиченими жирними кислотами – лігандами рецептора PPAR, в експерименті підвищувала чутливість до інсуліну, зменшувала акумуляцію жирів у печінці [26], проте клінічно ці дані підтверджені лише в невеликих дослідженнях. Розглядається користь припинення куріння, пряма дія котрого на печінку не встановлена, хоча значення цього заходу для первинного запобігання метаболічному синдрому та зменшення кардіоваскулярного ризику не підлягає сумніву.

Проте власна практика доводить, що шлях активної модифікації способу життя не приваблює ні лікарів, ні пацієнтів, адже потребує ретельної тривалої роботи й об'єднаних зусиль. Єдиним винятком можна вважати алкоголізм і зловживання алкоголем, шкоду котрих розуміють усі, проте за незначного вираження клінічних симптомів алкоголізму та відсутності явних клінічних і лабораторних ознак ураження печінки повної абстиненції досягти досить складно. Крім того, навіть у ґрунтовних наукових та освітніх роботах, присвячених НАЖХП, такий основний напрям терапії залишається поза увагою.

Інтенсивна корекція причинного стану

Корекція причинного стану, що зумовив СП, дає реальний, а не уявний результат, хоча зазвичай повністю її практично не можна здійснити. Крім того, це потребує наполегливої тривалої співпраці команди лікарів і пацієнта та значно залежить від характеру причини. Так, разом із кардіологом слід активно виявляти та лікувати хвороби системи кровообігу (з контролем рекомендованих і реально застосованих доз препаратів);

з ендокринологом – ЦД, метаболічний синдром, інші порушення вуглеводного обміну та гіпотиреоз; із гастроентерологом – панкреатит (стеатоз підшлункової залози), біліарний сладж і холецистит, холелітіаз, кишковий дисбіоз, хронічний ентерит; із психіатром – депресивні розлади, що часто спричиняють збільшення маси тіла, алкоголізм; із хірургом – холелітіаз, морбідне ожиріння тощо, причому всі гепатотоксичні препарати мають бути вилучені з лікування, дози застосованих засобів ретельно вивірені, а кількість медикаментів, які пацієнт приймає постійно чи тривало, має бути зменшена до мінімуму.

Медикаментозна терапія

Медикаментозна лікування СП дотепер залишається не менш дискусійним питанням, оскільки методів прицільного впливу на жирові депозити в гепатоцитах і процеси жирової дистрофії печінки ми не маємо, а кількість медикаментів, які негативно впливають на печінку, є досить значною. Крім того, на практиці часто не враховується конкуренція препаратів за ферменти метаболізму в гепатоцитах.

Для медикаментозного лікування СП нині запропоновано агоністи PPAR (фібрати); препарати, що зменшують інсулінорезистентність і підвищують чутливість до інсуліну (метформін, тіазолідиніони, блокатори рецепторів ангіотензину II); урсодезоксихолева кислота (УДХК), гепатопротектори, антиоксиданти (рис. 3). Власна практика доводить, що лікарі мало звертають уваги на необхідність корекції дисліпідемії й інсулінорезистентності, що поряд із покращенням обміну жовчних кислот може вважатися патогенетичною терапією. За потреби розглядається також доцільність застосування засобів для зменшення маси тіла, антидепресантів, гормонозамісної та ферментозамісної терапії, пробіотиків тощо.

Особливе значення для науковців має активізація ядерних рецепторів PPAR, що впливає на запалення, вуглеводний і ліпідний метаболізм [1], оскільки перша генерація агоністів PPAR (фенофібрати) наразі надала нові перспективи лікування СП. Описано, що фібрати зменшують експресію та секрецію фактора некрозу пухлини й інтерлейкіну-6 через сигнальний шлях NF- κ B, що зменшує запалення в паренхімі печінки [27]. Фібрати належать до PPAR- α -лігандної терапії; особливо показані за холестазу [28].

Для корекції інсулінорезистентності запропоновано метформін, тіазолідиніони та блокатори рецепторів ангіотензину II. Слід нагадати, що в такому разі йдеться не про лікування супутнього ЦД, а про патогенетичне лікування СП. Метформін – бігуанід із класу гіпоглікемічних засобів, препарат першої лінії лікування ЦД 2 типу, що діє через зменшення викиду глюкози печінкою, збільшення утилізації глюкози в периферичних тканинах, яка регулюється інсуліном, зменшує концентрацію вільних жирних кислот у сироватці. Важливими властивостями препарату є те, що він зумовлює зменшення маси тіла (на відміну від інших гіпоглікемічних засобів) і не так часто спричиняє гіпоглікемію. Експериментальні дослідження довели, що метформін зменшує гепатомегалію, прояви СП і нормалізує печінкові проби [5]. У відкритому рандомізованому дослідженні 110 пацієнтів із НАЖХП без ЦД метформін зумовлював більше зменшення АЛТ, покращення гістології печінки та збільшення чутливості до інсуліну, ніж за умови лікування вітаміном Е та зменшення маси тіла [29].



Рис. 2. Тактика дій лікаря за виявленого СП

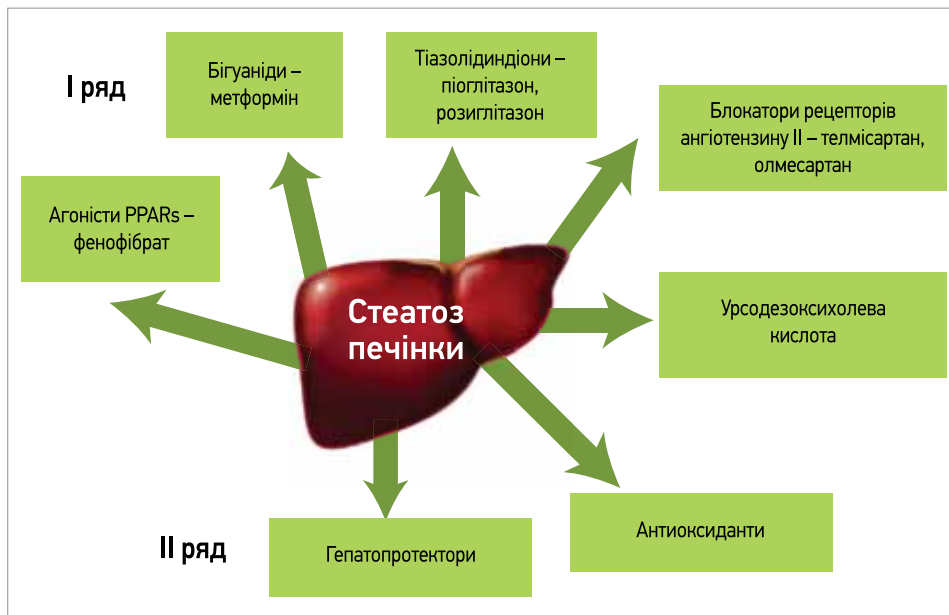


Рис. 3. Медикаментозні засоби, котрі застосовуються для лікування СП

Тіазолідиндіони (піоглітазон, розиглітазон) підвищують чутливість до інсуліну в еуглікемічних і діабетичних пацієнтів шляхом активації рецептора PPAR-γ. В експериментах продемонстровано, що захисний ефект піоглітазону за НАЖХП залежить від регуляції адипонектину й істотного зниження білка SREBP-1c (sterol regulatory element-binding protein 1c), який контролює експресію майже всіх генів, відповідальних за синтез жирних кислот і ТГ [30]. Адипонектин нині вважається первинним медіатором ефекту тіазолідиндіонів на гомеостаз глюкози, чутливість до інсуліну та ліпідний метаболізм; він підвищує рівень окислення жирних кислот у м'язах, зменшує вміст ліпідів у гепатоцитах, має антифібротичні та протизапальні властивості [31]. В експериментах на тваринах піоглітазон і розиглітазон запобігали активації зірчастих клітин печінки, що зменшувало фіброз; навіть тиждень застосування піоглітазону сприяло значному зменшенню вмісту ТГ у печінці та рівня фактора некрозу пухлини, а після 4 тиж застосування препарату було зафіксовано зменшення ступеня фіброзу печінки зі зниженням умістів проколагену, α-актину та фактора росту пухлини-β [32]. Схожі ефекти отримано в клінічних дослідженнях [33].

Суттєву роль у розвитку інсулінорезистентності має ренін-ангіотензин-альдостеронова система, що впливає на внутрішньоклітинну інсулінову регуляцію через активацію PPAR-γ, нормалізує продукцію адипонектину та запобігає активації зірчастих клітин печінки, що в комплексі зменшує запалення та фіброгенез у паренхімі печінки [34]. Зважаючи на потенційну гепатотоксичність інгібіторів АПФ, препаратами вибору є блокатори рецепторів ангіотензину II. На думку науковців, телмісартан та олімесартан покращують інсуліночутливість, тому можуть бути використані як гепатопротектори [34]. Експериментальні дослідження продемонстрували, що застосування телмісартану впродовж 3 міс зменшувало експресію PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1), що може запобігти жировій хворобі печінки [35], а використання лосартану у хворих на артеріальну гіпертензію з НАЖХП зумовлювало зменшення рівня маркерів фіброзу в сироватці та покращення мікроскопії печінки після однорічного застосування [36].

Досить перспективним є застосування УДХК – гідрофільної жовчної кислоти, що сповільнює апоптоз, зменшує токсичність жовчних кислот, зменшує окисний стрес, має холеретичний,

гіполіпідемічний, імуномодельований, протипухлинний, протизапальний, цитопротекторний ефекти [37]. За НАЖХП її ефективність була доведена лише в невеликих дослідженнях, але клінічні симптоми вказують на покращення стану пацієнтів. За іншими даними, не виявлено структурних змін печінки в 166 біоптатах печінки після дворічного застосування УДХК [38]. Для підвищення ефективності УДХК запропоновано комбінувати її з антиоксидантом – вітаміном Е [39].

Користь щодо ліквідації СП, яка викликає найбільші дискусії, на наш погляд, мають гепатопротектори, котрі найчастіше призначаються таким пацієнтам. Незважаючи на те що вони нормалізують функціональну активність печінки, мають антиоксидантну, антигіпоксичну та протифібротичну дію, стабілізують мембрани клітин, позитивно впливають на енергозабезпечення гепатоцитів, підвищують резистентність печінки до ушкодження [40], конкретні показання до їх застосування остаточно не встановлено, а наявність на фармацевтичному ринку гепатопротекторів різного складу лише ускладнює раціональний вибір, хоча основну увагу привертають есенціальні фосфоліпіди, котрі відновлюють структуру ушкоджених мембран гепатоцитів, а також їхню фізіологічну активність, але (як і силімарин) протипоказані за внутрішньо-печінкового холестазау [40].

Серед антиоксидантів у лікуванні НАЖХП чільне місце посідає вітамін Е, що стабілізує біологічні мембрани шляхом захисту ненасичених жирних кислот від ліпідної пероксидації та дії радикалів. Описано, що застосування вітаміну Е впродовж

1 року (300 мг/добу) пригнічувало експресію гена TGF-β₁ і регулювало цитокінову стимуляцію зірчастих клітин, що було показано на біоптатах печінки [41]. За іншими даними, застосування вітаміну Е в утричі вищій дозі (1000 мг/добу) впродовж півроку не супроводжувалося зменшенням ступеня СП, хоча було виявлено покращення [42]. Отже, вітаміну Е недостатньо для пригнічення прогресії СП без інших заходів.

Останнім напрямом медикаментозного впливу при СП є корекція інших метаболічних, причинних або супутніх станів – ліпідного дисметаболізму в пацієнтів високого кардіоваскулярного ризику, ожиріння, кишкового дисбіозу, депресії, котрі обираються за додатковими показаннями зі врахуванням доцільності, гепатотоксичності та шляхів елімінації. У такій роботі неможливо всі їх розглянути, тому зупинимося лише на певних важливих положеннях.

Зокрема, в пацієнтів високого кардіоваскулярного ризику гіполіпідемічна терапія статинами й езетимібом, на нашу думку, має розглядатися лише після недостатньої ефективності фібраторів щодо зниження ліпідів. Хоча за умов застосування статинів не виявлено покращення мікроскопічного стану печінки [31], описано запобігання розвитку фіброзу печінки під їх впливом [43], але таке положення потребує подальших досліджень. Додаткова проблема – потенційна гепатотоксичність статинів, яку деякі фірми наразі пропонують ігнорувати, хоча існує достатньо доказів, що стандартне застосування статинів є безпечним для пацієнтів із базовими хворобами печінки навіть із підвищенням амінотрансфераз з акцентом на використання гідрофільних засобів (правастатин) [44]. У метааналізі доцента нашого університету Л.М. Стрільчук доведена ефективність комбінованого застосування езетимібу (інгібітора абсорбції холестерину) й акарбози (інгібітора α-глюкозидази) впродовж 6 міс на збільшення експресії мітосомального ТГ-транспортного протеїну та PPAR-α в печінці, а отже, покращення ліпідного обміну [45].

За збільшення індексу маси тіла >30 розглядається доцільність призначення медикаментів для зменшення маси тіла, для чого рекомендовано анорексичні засоби центральної дії (сібутрамін), які є специфічними інгібіторами захоплення норепінефрину, серотоніну та дофаміну в нервових закінченнях, що зумовлює підвищення відчуття насиченості [46]. Застосовувати ці препарати слід обережно, оскільки вони спричиняють транзиторне підвищення печінкових ферментів. Перевагу варто віддавати засобам із периферичною дією (орлістат), які пригнічують шлунково-кишкові ліпази [47].

Що стосується застосування антидепресантів, то слід пам'ятати, що більшість із них мають гепатотоксичну дію та спричиняють внутрішньо-печінковий холестаз, тому мають призначатися за конкретними показаннями.

Висновки

1. СП – пускова ланка ланцюгового ушкодження печінки, часто є коморбідним обтяжувальним тлом інших хвороб, впливає на ефективність будь-якого лікування, добре та легко діагностується; має завжди бути у фокусі уваги клініцистів.
2. Основа лікування – модифікація стилю життя (зменшення маси тіла, харчування зі зменшенням калорій і збачанням поліненасиченими жирними кислотами, регулярна фізична активність, повна відмова від алкоголю), а також корекція причинного стану.
3. До препаратів патогенетичної терапії СП належать активатори ядерних рецепторів PPAR (фібратори), засоби, що зменшують інсулінорезистентність і підвищують чутливість до інсуліну (метформін, тіазолідиндіони, блокатори рецепторів до ангіотензину II), УДХК, антиоксиданти; гепатопротектори мають другорядне значення.
4. Уся медикаментозна терапія має бути ретельно виваженою з визначенням показань до призначення, доз і тривалості лікування.

Хронобіологічна стратегія фармакотерапії депресії: можливості та перспективи



С.Г. Бурчинський

Проблема розроблення та впровадження в клінічну практику нових високоефективних і безпечних антидепресантів наразі є однією з найактуальніших не лише для психіатрії, а й для медицини та суспільства загалом [1, 4, 13, 28, 37]. Це визначається значимістю депресивних розладів із медичної, медико-соціальної й економічної точок зору. Сьогодні, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (неповними), понад 4% населення світу страждають на ті чи інші форми депресивних розладів, при цьому лише за 10 років (2005–2015 рр.) кількість діагностованих випадків депресії збільшилася майже на 20% [8]. Депресії є однією з найважливіших причин втрати працездатності, підвищення захворюваності та збільшення ризику смертності. Саме тому пошук ефективних і безпечних інструментів для лікування зазначеної патології привертає особливу увагу як дослідників-фармакологів, так і практичних лікарів.

Антидепресанти – найбільший (а також такий, що найстрімкіше розвивається) сегмент фармацевтичного ринку психотропних засобів; вони посідають третє місце (після анальгетиків і антибіотиків) серед усіх груп лікувальних засобів і перше – серед усіх нейро- та психотропних препаратів за частотою призначення [31]. Широкий вибір оригінальних і генеричних засобів цієї групи, здавалося би, має задовольнити запити сучасної медицини щодо обрання оптимального інструменту фармакотерапії депресивних розладів різного генезу.

Проте сьогодні спостерігається досить високий рівень незадоволеності лікуванням депресії як серед клініцистів, так і серед пацієнтів [28], пов'язаний із такими факторами:

- 1) наявність досить значної (близько 30%) популяції пацієнтів, резистентних до терапії відомими препаратами антидепресантів;
- 2) наявність значної затримки в часі (2–4 тиж) розвитку клінічних ефектів цих препаратів;
- 3) наявність значимих із клінічної точки зору побічних ефектів практично в усіх засобів цієї групи [13, 16].

Результатом цього є досить низький ступінь комплаєнсу в процесі фармакотерапії антидепресантами. Виявлено, що $\approx 1/3$ пацієнтів, яким прописувалися препарати антидепресантів, не дотримуються рекомендованої схеми лікування, а ще $\approx 1/3$ хворих припиняють прийом препарату протягом першого місяця (переважно внаслідок розвитку побічних ефектів) [28]. Окрім того, з огляду на дані більшості мета-аналізів [6] антидепресанти мають загалом злішавну клінічну ефективність (що аж ніяк не суперечить ранжуванню цих препаратів при оцінці доцільності їх застосування в рамках окремих клінічних форм депресивних розладів). Саме тому, на думку Американської психіатричної асоціації, головними критеріями обрання конкретного препарату є безпека, вибір пацієнтів і вартість [11].

Отже, значні вимоги до поєднання ефективності та безпеки фармакотерапії депресії дедалі помітніше суперечать можливостям сьогодишнього вибору конкретних антидепресантів. Проте до зазначеного переліку причин актуальності пошуку нових засобів цієї групи варто додати ще одну, пов'язану з прогресом знань у галузі нейрохімії депресії і механізмів дії антидепресантів [5, 37].

Останнім часом стало зрозумілим, що селективність або потужність впливу на конкретну ланку нейромедіації (насамперед на зворотне захоплення серотоніну та/або норадреналіну) сама собою не є гарантією ефективності та/або безпеки конкретного препарату. Наприклад, досить загадками нездоволеність у низці випадків (особливо за тяжких ендогенних форм) щодо високоселективного та досить безпечного інгібітора зворотного захоплення серотоніну (СИЗС) циталопраму й істотний ризик розвитку побічних ефектів при застосуванні такого потужного й високоефективного препарату СИЗС, як пароксетин [18]. Концепція, згідно з якою оптимальною є, з одного боку, селективність дії препарату на конкретну ланку синаптичної передачі (система зворотного захоплення, постсинаптичні рецептори), а з іншого – залучення до цієї дії різних нейромедіаторних систем, стала основою для створення іншої групи препаратів – інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (ІЗСН) – венлафаксину, дулоксетину, мілнаципрану. З огляду на ефективність ці препарати в певних ситуаціях перевершують СИЗС, а за терапії резистентних форм – і трициклічні антидепресанти (ТЦА). Проте (за критерієм безпеки та переносимості) препарати ІЗСН, які поєднують потенціал розвитку побічних

ефектів, пов'язаних із гіперактивацією серотонінової системи (головний біль, запаморочення, порушення сну, тремор, тривожність, диспепсія, сексуальні розлади, а за передозування – серотоніновий синдром), і адренергічних впливів (артеріальна гіпертензія, закрепи тощо), поступаються навіть препаратам СИЗС. Саме тому їх застосування не можна вважати оптимальним вибором у всіх категорій пацієнтів із депресією [9].

Отже, з'явилася парадоксальна ситуація (коли, незважаючи на значну кількість антидепресантів, реальний вибір конкретного препарату для клініциста є досить складним завданням), що зумовила необхідність створення нових препаратів із принципово іншим механізмом дії, котрі дадуть змогу досягти оптимального поєднання ефективності та безпеки.

Результат упровадження такого підходу – створення антидепресанту нового покоління – агомелатину, що змінив усталене уявлення про дію препаратів цієї групи.

Досить давно дослідникам стало зрозуміло, що у своєму класичному вигляді моноамінергічна теорія розвитку депресії не дає повною мірою пояснити ні патогенез депресивних станів, ні механізми дії антидепресантів. У міру вивчення динаміки рецепторного зв'язування та рецептор-ефекторних реакцій сформувалося уявлення про депресії як про прояв комплексного дисбалансу різних нейромедіаторних систем [35]. Згодом почала розвиватися концепція нейропластичності, що розглядає порушення нейрогенезу та нейротрофічних механізмів як кінцевий структурно-функціональний феномен реалізації згаданого дисбалансу, безпосередньо пов'язаний із клінічною симптоматикою [2, 30].

Набула популярності та визнання точка зору, згідно з якою антидепресант «нового покоління» повинен мати (за можливості) мультимодальну дію, тобто він має впливати не лише на нейромедіаторні механізми розвитку депресії, а й на процеси нейропластичності, а також на інші фундаментальні процеси в центральній нервовій системі (ЦНС), залучені до системи психоемоційної регуляції та порушені при депресії. Ідеться про біологічні ритми, роль яких у патогенезі депресивних розладів привертає дедалі більшу увагу [7, 16, 38, 40].

Відомо, що депресія супроводжується комплексом змін фізіологічних процесів, які забезпечуються циркадними ритмами. До них можна віднести коливання температури тіла, рівнів гормонів (насамперед кортикостероїдів) і порушення сну. Саме порушення сну розглядають останнім часом не лише як найважливіший компонент клінічної картини депресії, що має істотну роль у суб'єктивній оцінці пацієнтом тяжкості свого стану, а згодом і оцінці якості життя, а й значимий патогенетичний фактор.

Основним регулятором біоритмів в організмі є супрахізматичне ядро гіпоталамусу (СХЯ), де також виявлено найвищу концентрацію серотоніну в ЦНС [29]. Через складну систему регуляторних провідних шляхів СХЯ пов'язане з епіфізом, де секретується гормон мелатонін. Вечірня активація секреції мелатоніну зумовлює настання фази сну, а ранкове зниження активності цього гормону сприяє появі фази неспання [22].

Порушення сну при депресії – одна з найтипівіших діагностичних ознак цієї патології [16], що спостерігається у 80–90% депресивних пацієнтів; до них належать порушення засинання та пробудження, дезорганізація структури сну, що поєднується зі зниженням секреції мелатоніну [7, 22]. Хоча наразі залишаються дискусійними

питання щодо того, якою мірою порушення мелатоніно-залежної регуляції циклу сон-неспання (можливо, й інших циркадних процесів) слугують тригерним механізмом розвитку нейромедіаторного дисбалансу при депресії, а також щодо того, якою мірою відображають уже наявні первинно зрушення в інших нейромедіаторних системах, не підлягає сумніву те, що адекватна корекція порушень сну у хворих на депресії може бути набагато значимішим лікувальним фактором, аніж просто симптоматична терапія [18, 40].

Відомо, що багато антидепресантів мають той чи інший вплив на сон [10]. Наприклад, на початкових стадіях фармакотерапії амітриптілін прискорює засинання, а флуоксетин і венлафаксин – ускладнюють [22]. Однак практично всі препарати антидепресантів порушують структуру сну, сприяючи сепіді та денній сонливості чи посилюючи прояви інсомнії; водночас з'являються кошмарні сновидіння тощо. При цьому спроби екзогенного введення мелатоніну як потенційного антидепресанту не виправдали сподівань.

Отже, з'явилася нагальна потреба у вирішенні в рамках антидепресивної терапії таких проблем:

- нормалізація циклу сон-неспання (ширше – біологічних ритмів загалом) у хворих із депресіями;
- можливість одномоментної реалізації тимоаналептичної й анксіолітичної дії, а також регуляції циркадних ритмів;
- поєднання вищезазначених ефектів із підвищенням безпеки фармакотерапії депресії.

Вирішення перелічених проблем стало можливим із появою агомелатину.

Агомелатин відрізняється унікальним фармакологічним спектром дії на нейромедіаторні системи мозку, а також має властивості селективного агоніста специфічних мелатонінових MT-1 і MT-2-рецепторів; селективного антагоніста серотонінових 5-HT_{2C}-рецепторів [12, 26].

За допомогою нещодавно проведених досліджень виявлено провідну роль мелатонінових рецепторів (MT-1 і MT-2) у патогенезі депресії. Так, у мишей із генетичним дефектом синтезу зазначених рецепторів у СХЯ гіпоталамуса розвивається класична депресивна симптоматика за використання всіх відомих експериментальних моделей депресії. Крім того, в них відзначається порушення процесів нейропластичності, зокрема ослаблення нейрогенезу в гіпокампі, що чітко корелює з тяжкістю симптомів [23, 39].

Під впливом агомелатину на всіх експериментальних моделях депресії виявляється чітко виражена антидепресивна дія, що поєднується з нормалізацією циркадних ритмів, структури сну та показників ЕЕГ, а також температури тіла й секреції кортизолу, гормону росту та тиреотропного гормону [10, 18, 38], причому цю дію за виразністю можна порівняти з «еталонним» антидепресантом іміпраміном.

Що стосується 5-HT_{2C}-рецепторів, то відомо, що вони концентруються в кортико-лімбічних структурах, залучених до регуляції психоемоційних і когнітивних функцій, а їхня щільність істотно зростає в пацієнтів із депресією [32]; саме це підтверджує важливу роль цього типу рецепторів у патогенезі афективних розладів. Окрім того, виявлено кореляцію між виразністю блокади 5-HT_{2C}-рецепторів під впливом антидепресантів і клінічною ефективністю цих засобів [34].

Більшість антидепресантів (ТЦА, ІМАО, низка СИЗС) мають блокувальну дію щодо 5-HT_{2C}-рецепторів, але водночас вони також блокують й інший тип серотонінових рецепторів – 5-HT_{1A}, з чим насамперед пов'язують розвиток побічних ефектів у зазначених препаратах, у т. ч. сексуальної дисфункції, шлунково-кишкових ускладнень, порушень сну.

Агомелатин має селективний вплив тільки на 5-HT_{2C}-рецептори, що передбачає поєднання ефективної антидепресивної дії та високого рівня безпеки. У результаті комплексного впливу на всі типи зазначених рецепторів (MT-1, MT-2 та 5-HT_{2C}) відбуваються ресинхронізація циркадних ритмів, а також вибірково збільшення вивільнення норадреналіну та дофаміну в лобній корі головного мозку.

