#ПідтримуюЛікарів

Здоров'я нації — добробут держави

ISSN 2412-4451

Здоров'я України

XXI Сторіччя

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

№ 2 (495) січень 2021 р.
Передплатний індекс 35272

Health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ

Доктор медичних наук ***Любов Соколова***

Цукровий діабет і серцево-судинні захворювання: нові рекомендації щодо профілактики

Читайте в рубриці ***Ендокринологія*** *на сторінці* **43**

Доктор медичних наук, професор ***Сергій Дубров***

Актуальні питання нутритивної підтримки хворих на COVID-19

Читайте на сторінці **19**

Доктор медичних наук, професор ***Іван Тодуров***

Метаболічний синдром у міждисциплінарному аспекті: новий погляд на стару проблему

Читайте в рубриці ***Ендокринологія*** *на сторінці* **63**

Регулярне живлення для серця

ПОДВІЙНЕ ДОЗУВАННЯ
магнію та калію

ЗРУЧНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ
1 таблетка 3 рази на добу

ПІДВИЩЕННЯ ПРИХИЛЬНОСТІ ДО ЛІКУВАННЯ
дотримання пацієнтом рекомендацій лікаря

Коротка інструкція для медичного застосування препарату ПАНАНГІН ФОРТЕ

Склад: діючі речовини: магнію аспарагінат, калію аспарагінат; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить: 280 мг магнію аспарагінату (у вигляді 350 мг магнію аспарагінату тетрагідрату); 316 мг калію аспарагінату (у вигляді 332,6 мг калію аспарагінату гемігідрату). **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Мінеральні речовини. Препарати інших мінеральних речовин. Код АТХ А12С Х. **Показання.** Додаткова терапія при хронічних захворюваннях серця (при серцевій недостатності, пацієнтам у постінфарктний період) і порушеннях ритму серця (насамперед при шлуночкових аритміях), за рекомендацією лікаря. Додаткова терапія при лікуванні препаратами наперстянки, за рекомендацією лікаря. Як доповнення до дієти для збільшення рівнів магнію і калію в організмі. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Гостра або хронічна ниркова недостатність. Хвороба Аддісона. Атріовентрикулярна блокада III ступеня. Кардіогенний шок (артеріальний тиск < 90 мм рт. ст.). **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована добова доза становить 1 таблетку 3 рази на добу. Максимальна добова доза становить 1 таблетку 3 рази на добу. **Побічні реакції.** З боку шлунково-кишкового тракту: при застосуванні великих доз препарату можливе збільшення частоти випорожнень. За деякими даними, можуть виникати нудота, блювання і біль у животі. **Умови зберігання.** Зберігати за температури не вище 30 °С в оригінальній упаковці. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 15 таблеток у блістері. По 4 блістера у картонній упаковці. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник.** ВАТ «Гедеон Ріхтер». ТОВ «Гедеон Ріхтер Польща». Реєстраційне посвідчення № UA/18351/01/01 від 30.09.2020. Інструкція затверджена / Зміни внесені: Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 2220 від 30.09.2020.

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

GEDEON RICHTER

Представництво «Ріхтер Гедеон Нрт.» в Україні:
01054, м. Київ, вул. Тургенєвська, 17-Б.
Тел.: (044) 389-39-50 (-51), факс: (044) 389-39-52.
E-mail: ukraine@richter.kiev.ua | www.richter.com.ua

* Загальний наклад із 15.08.2014.

33 000 примірників*

Арлеверт®

Подвійна дія проти запаморочення[1]

Дименгідринат + цинаризин

№1 У НІМЕЧЧИНІ[2]

ПЕРША ЛІНІЯ
лікування запаморочення[4]

- *Швидка дія* [4,5,*]
- **№1** *у Німеччині* [2]
- *Ефективніший за бетагістин та інші препарати* [4]
- *Добре переноситься* [3,4]

По

1 таб.

3 рази на день[1]

* Вже протягом першого тижня.

1. За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату Арлеверт® №707 від 25.03.2020. Р.П. UA/14331/01/01.
2. Препарат №1 від запаморочення за рівнем продажу в Євро у Німеччині. IMS data MAT/06/2017
3. Shremmer D. Clin Drug Invest. 1999. Nov: 18 (5): 355-368.
4. Trinus K. F. Ukraine Health. Special Issue "Neurology, Psychiatry, Psychology". 2015. Dec: 4 (35): 3,6-8.
5. Scholtz et al., Clin Drug Investig, 2012; 32(6): 387-399

АРЛЕВЕРТ® . 1 таблетка містить цинаризину 20 мг та дименгідринату 40 мг;
Лікарська форма. Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Комбінований препарат цинаризину. Код АТС N07CA52. ***Показання.*** Симптоматичне лікування запаморочення різного генезу. ***Протипоказання.*** Алергічні реакції або гіперчутливість на будь-який із компонентів препарату. Тяжкі порушення функції нирок та печінки. Закритокутова глаукома. Судоми. Підозри на підвищений внутрішньочерепний тиск. Алкоголізм. Затримка сечі. ***Спосіб застосування та дози.*** По 1 таблетці 3 рази на добу. Тривалість застосування препарату 4 тижні. Рішення про більш тривале лікування повинен приймати лікар. ***Побічні реакції.*** Можливі сонливість, головний біль, сухість у роті, біль в животі, парестезія, та інші.
Категорія відпуску. За рецептом. **Виробник .**Хенніг Арцнаймиттель ГмбХ & Ко КГ. Лібігштрасе 1-2, 65439 Фльорсхайм-на-Майні, Німеччина.
За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату Арлеверт® №707 від 25.03.2020. Р.П. UA/14331/01/01.
Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»
Адреса: Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494 33 88.

Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів охорони здоров'я.

UA_Arl-01-2020_V1_Poster. Затверджено 03.04.2020.

BERLIN-CHEMIE MENARINI

Прамістар

прамірацетам

НООТРОП з АНТИДЕПРЕСИВНИМ ефектом БЕЗ протипоказань при АГ, ІХС, ЦД, СН[2]

По 1 таб.
2 рази на день[2]

- Довготривала та короткочасна пам'ять[1]
- Концентрація уваги та здатність до навчання[2]
- Підвищення контрольованості лікування[1]
- Стала безпечність при тривалому застосуванні[1]
- Антидепресивна дія та задоволеність результатами лікування пацієнта[1,2]

РП № UA/10837/01/01

Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів охорони здоров'я.
Прамістар. Прамірацетам**. Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Ноотропні засоби. Код АТХ N06B X16. **Рекомендоване дозування:** по 1 таблетці двічі на добу. Клінічно значущий ефект можна очікувати не раніше 4-8 тижнів лікування. **Показання.** Зниження здатності до концентрації уваги; розлади пам'яті дегенеративного або судинного характеру, особливо в осіб літнього віку. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини. Крововилив у мозок та інше. **Побічні реакції.** Сухість у роті, диспепсія, нудота, біль у ділянці шлунка, погіршення апетиту та інше. Застосовувати у дітей не рекомендується через відсутність даних. **Категорія відпуску.** За рецептом.
Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування, повним переліком побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування препарату Прамістар №1250 від 26.05.2020.

1. Бурчинский С.Г. Концепция множественной селективности в нейрофармакологии и клинический выбор ноотропного препарата // Новости медицины и фармации // №1(525) -2015, стр. 3-5.
2. Інструкція для медичного застосування препарату Прамістар №1250 від 26.05.2020.

BERLIN-CHEMIE MENARINI

Виробник: КОСМО С.П.А. Італія.
Адреса: Віа К. Коломбо 1 - 20020 Лайнате (МІ), Італія
Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ».
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494 33 88.

UA_PRA-05-2020_V1_Poster. Затв. 07.07.2020

Симптоматична гіперурикемія[1]*

Мультисистемне захворювання

Йти до мети. Щодня [2-4]

* Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Аденурік® від 22.02.2019 р. зі змінами від 20.07.2020.
2. Tausche AK, et al. Rheumatol Int 2014;34:101-9
3. Khanna D, et al. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012;64:1431-46
4. Richette P, et al. Ann Rheum Dis 2016;0:1–14

Пацієнтам із попередньо наявними основними серцево-судинними захворюваннями (наприклад інфарктом міокарда, інсультом або нестабільною стенокардією) слід уникати лікування фебуксостатом, за виключенням випадків, коли немає інших належних варіантів терапії.[1]

Склад: *діюча речовина:* 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить фебуксостату 80 мг або 120 мг; **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування подагри. Лікарські засоби, що пригнічують утворення сечової кислоти. Код АТХ М04А А03. ***Показання.*** АДЕНУРІК® 80 мг та АДЕНУРІК® 120 мг: Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі. АДЕНУРІК® показаний дорослим пацієнтам. ***Протипоказання.*** Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої іншої допоміжної речовини препарату, зазначеної у розділі «Склад». ***Спосіб застосування та дози.*** *Подагра.* Рекомендована доза АДЕНУРІКУ® становить 80 мг 1 раз на добу перорально, незалежно від прийому їжі. Якщо концентрація сечової кислоти в сироватці крові перевищує 6 мг/дл (357 мкмоль/л) після 2–4 тижнів лікування, слід розглянути підвищення дози АДЕНУРІКУ® до 120 мг 1 раз на добу. Ефект лікарського засобу виявляється досить швидко, що робить можливим повторне визначення концентрації сечової кислоти через 2 тижні. Метою лікування є зменшення концентрації сечової кислоти у сироватці та підтримка її на рівні менше 6 мг/дл (357 мкмоль/л). Тривалість профілактики нападів подагри рекомендована не менше 6 місяців. ***Ниркова недостатність*** - у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв) ефективність та безпеку лікарського засобу вивчено недостатньо. Пацієнтам із порушенням функції нирок легкого або помірного ступеня корекція дози не потрібна. ***Виведення.*** Фебуксостат виводиться з організму через печінку та нирками. Після перорального застосування ^{14}С-фебуксостату у дозі 80 мг приблизно 49 % виводилося із сечею. Крім ниркової екскреції, приблизно 45 % дози виводилося з калом. Фебуксостат не слід застосовувати під час вагітності. ***Побічні реакції.*** Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях (4072 пацієнти, що застосовували дозу від 10 мг до 300 мг) та в процесі постмаркетингового нагляду у пацієнтів з подагрою були загострення (напади) подагри, порушення функції печінки, діарея, нудота, головний біль, висипання та набряки. Ці побічні реакції мали у більшості випадків легкий або середній ступінь тяжкості. ***Категорія відпуску.*** За рецептом.

Виробник. Менаріні-Фон Хейден ГмбХ. Лейпцігер штрасе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

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

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною Інструкцією для медичного застосування (повний перелік побічних реакцій, протиповазань та особливостей застосування) препарату Аденурік®, затвердженої наказом МОЗ України №464 від 22.02.2019 зі змінами від 20.07.2020 №1637

Р. П. №UA/13527/01/01, №UA/13527/01/02.

Аденурік® є зареєстрованою торгівельною маркою «Teijin Limited» Tokyo, Japan

UA_Adn_12_2020_V1_Press. Затверджено до друку: 11.09.2020.

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

BERLIN-CHEMIE MENARINI

Гіперурикемія, коморбідна патологія та фебуксостат (за результатами міждисциплінарної дискусії)

Проведення медичних конференцій у форматі онлайн стало реальністю сьогодення, завдяки чому лікарі-спеціалісти мають змогу підвищити свій професійний рівень, незважаючи на карантинні обмеження. Нещодавно відбувся науковий симпозіум «Інноваційні технології в ревматології: основні напрями імплементації», що об'єднав в одній великій інтернет-аудиторії ревматологів, кардіологів, терапевтів і сімейних лікарів. У межах цього традиційного щорічного заходу, котрий тривав протягом 28-30 жовтня 2020 р., відбулася міждисциплінарна дискусія «Гіперурикемія як патогенетична платформа коморбідності». Активну участь в її проведенні взяли провідні вітчизняні експерти в галузі ревматології, кардіології, нефрології, котрі представили сучасні погляди щодо негативного впливу та корекції гіперурикемії (ГУ), лікування подагри з точки зору представників різноманітних спеціальностей.

Очолив проведення дискусії **завідувач відділу некоронарних хвороб серця, ревматології та терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), академік НАМН України, доктор медичних наук Володимир Миколайович Коваленко.** Доповідь провідного ревматолога на тему «ГУ як патогенетична платформа коморбідності» не тільки розкрила інформаційний привід зустрічі фахівців, а й задала тон подальшому обговоренню цього проблемного питання. Спікер підкреслив потенційну патогенетичну роль ГУ, зумовлену фізико-хімічними властивостями кристалів сечової кислоти (СК): вони здатні провокувати розвиток запального процесу, активувати синтез імунних медіаторів та ініціювати окисний стрес. Зазначені особливості СК створюють умови для розвитку не лише подагри, а й різноманітної коморбідної патології: ішемічної хвороби серця (ІХС), порушень мозкового кровообігу, артеріальної гіпертензії (АГ), метаболічного синдрому (МС), нейродегенеративних захворювань.

Установлено, що переважна більшість пацієнтів із ГУ (78%) мають надлишкову масу тіла, 57% хворих страждають на ожиріння: їхня маса (в середньому) на 30% перевищує нормативні значення. Подагра зазвичай асоціюється з порушенням вуглеводного обміну: перша стадія розвитку цукрового діабету (ЦД), а саме зниження толерантності до глюкози, спостерігається в 7-74% хворих. Зростання рівня СК також асоціюється з порушенням ліпідного обміну у вигляді гіперхолестеринемії, гіпертригліцеридемії (50-75% випадків), підвищенням артеріального тиску – АТ (25-50%) та ІХС. Аналіз смертності хворих на подагру свідчить, що причинами >50% летальних випадків є серцево-судинні захворювання (ССЗ).

МС являє собою досить розповсюджений коморбідний стан у ревматологічних пацієнтів, що є основною причиною раннього розвитку атеросклерозу в зазначеній категорії хворих. Провідну роль у розвитку абдомінального ожиріння за МС відводять дисрегуляції секреції адипокінів, токсичності неетерифікованих жирних кислот, порушенню регуляції жирового обміну на рівні центральної нервової системи. Спікер підкреслив, що протягом останніх років ГУ, подагру та подагричний артрит діагностують в онкологічних хворих. Установлено, що ГУ асоціюється з розвитком первинного пухлинного процесу, а рівень СК корелює з його вираженістю, ураженням печінки та гіперкальціємією. Зазвичай виражену ГУ спостерігають у хворих на пухлини крові; генез вторинної подагри при лімфопроліферативних захворюваннях пов'язують із надлишковою продукцією СК унаслідок підвищеного метаболізму нуклеїнових кислот.

Продовжила міждисциплінарну дискусію **керівниця Центру ревматології клінічної лікарні «Феофанія» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ірина Юріївна Головач**, яка приділила багато уваги клінічним особливостям подагри та перебігу ГУ на сучасному етапі. На відміну від минулих десятиліть нині ГУ та подагру переважно діагностують у молодих осіб, а також на тлі безконтрольного прийому діуретиків, аспірину, цитостатиків; зростає кількість випадків т. зв. класичної та медикаментозно-індукованої подагри. Сучасна класифікація ГУ виокремлює «нирковий» фенотип, до котрого відносять розвиток артеріолосклерозу, гломерулярної гіпертензії, гломерулосклерозу, інтерстиціальної хвороби нирок, а також т. зв. ненирковий фенотип (МС, неалкогольний стеатогепатит, АГ, ЦД).

Згідно зі всесвітніми статистичними даними, пацієнтам із подагрою властивий підвищений ризик смерті: порівняно із загальною популяцією показники смертності у хворих на подагру залишаються досить високими та майже незмінними з 1999 р., незважаючи на публікацію практичних настанов різноманітних міжнародних асоціацій. На думку спікерки, пояснити наведені дані можна низькою прихильністю хворих до лікування, в т. ч. до уратознижувальної терапії (УЗТ), недостатньою увагою до супутніх захворювань, тривалим існуванням ГУ до діагностування подагри, котра є відомим фактором ризику ССЗ, ЦД, хронічної хвороби нирок (ХХН), а також клінічною інертністю лікарів. За допомогою одного американського дослідження доведено, що лише 22% хворих на подагру отримують належну терапію. За даними загальнонаціонального британського дослідження, тільки 48% пацієнтів із ГУ, подагрою відвідали лікаря й отримали належну консультацію, а приймали УЗТ протягом року після встановлення діагнозу лише 27% хворих.

Основні проблеми терапії подагри пов'язані з поганою прихильністю пацієнтів до лікування, клінічною інертністю лікарів, які забувають титрувати дози уратознижувальних препаратів, рекомендувати регулярне вимірювання рівня СК. Спікерка підкреслила основну думку свого виступу: якість лікування подагри та ГУ залишається неоптимальною, тоді як саме час має велике значення для пацієнтів (інтервал від розвитку безсимптомної ГУ до маніфестації тофусної подагри варіює від 3 до 42 років і становить у середньому 11 років). Ірина Юріївна наголосила, що гіперпродукція СК разом із дієтичними похибками, зростанням тканинного рівня нуклеїнових кислот, активацією ендогенного синтезу пуринів, зниженням екскреції СК спричиняє виникнення ГУ. Надлишок СК відкладається в тканинах у вигляді кристалів, спричиняє розвиток подагри, ураження нирок, підвищує ймовірність появи серцево-судинних подій, смерті. Доповідачка підкреслила кореляційний зв'язок між концентрацією СК і смертністю від усіх причин, а також смертністю, пов'язаною з гіпертрофічною кардіоміопатією. Незалежним предиктором смерті у хворих на подагру визнана відсутність контролю над рівнем СК: утримання її вмісту <360 мкмоль/л сприятиме поліпшенню виживання пацієнтів.

Логічним продовженням міждисциплінарної дискусії став виступ **професора кафедри внутрішніх хвороб Запорізького державного медичного університету, доктора медичних наук Дмитра Геннадійовича Рекалова** з доповіддю «ГУ: плацдарм коморбідності». Насамперед спікер розглянув сучасну дефініцію подагри, що є загальним захворюванням організму, в основі котрого лежить порушення пуринового обміну з надлишковим відкладенням солей СК у тканинах; це зумовлює характерне ураження суглобів, нирок, а також інших внутрішніх органів. Нині ГУ (навіть без відкладання кристалів СК у тканинах) розглядають як дуже розповсюджену медичну проблему. Не завжди ГУ означає наявність гострого подагричного артриту, котрий діагностують на підставі появи характерних кристалічних уратів у суглобовій рідині, присутності тофусів, які містять кристалічні урати, підтверджених хімічно й поляризаційною мікроскопією, обтяженого анамнезу стосовно >1 атаки гострого артриту, запалення суглоба, що сягає максимуму в перший день хвороби.

Сучасність вимагає від лікарів змінити підходи до корекції ГУ: доведено, що популярні серед пацієнтів нефармакологічні підходи до терапії ГУ ефективні тільки до першого нападу подагри, а надалі їхня результативність значно знижується. У сучасних міжнародних настановах наполегливо рекомендовано одночасне призначення комбінації фармакологічних і нефармакологічних стратегій. Спікер підкреслив недостатню активність лікарів щодо лікування ГУ: через 5 років після верифікації підвищеного рівня СК 87% хворих мають показання для призначення УЗТ у зв'язку з повторними нападами подагри, наявністю тофусів, ураженням нирок, розвитком уролітіазу. Відсоток пацієнтів, які періодично отримували УЗТ, становить лише 57%, тоді як кількість хворих, які постійно приймають урикозуричні препарати, є ще нижчою та становить 30%.

Доповідач навів стислу порівняльну характеристику міжнародних рекомендацій різних авторитетних асоціацій щодо лікування подагри та підкреслив, що майже кожна настанова передбачає зниження рівня СК <6 мг/дл. Експерти EULAR наголошують, що терапію, спрямовану на зниження рівня СК, слід розглядати й обговорювати з кожним пацієнтом, якому встановлено діагноз подагри, вже на першому прийомі. Зволікання з початком терапії наражає хворих на ризик підвищеного відкладання кристалів СК, порушення метаболізму уратів, ураження серцево-судинної системи, нирок. Згідно з рекомендаціями EULAR, терапію загострень подагри необхідно розпочинати якомога раніше. Лікувальна тактика залежить від тяжкості захворювання, кількості уражених суглобів і тривалості атаки. Положення настанови EULAR передбачають призначення колхіцину, нестероїдних протизапальних засобів (НПЗП), преднізолону, комбіноване використання зазначених препаратів, а також внутрішньосуглобове введення кортикостероїдів. За наявності протипоказань до призначення колхіцину, НПЗП, стероїдів рекомендується розглянути доцільність застосування блокаторів інтерлейкіну-1. Спікер підкреслив, що слід уникати призначення колхіцину за тяжкої ниркової недостатності, супутнього прийому препаратів, що інгібують CYP3A4.

Знизити рівень СК можна шляхом відміни чи значного зменшення дози препаратів, які провокують її зростання (саліцилати, тіазидні та петльові діуретики), призначення блокаторів ренін-ангіотензинової системи та/або блокаторів кальцієвих каналів. Професор Д.Г. Рекалов підкреслив, що дотримання дієтичних рекомендацій не є достатнім для значущого зниження рівня СК і купірування нападу подагри, ГУ. Дієта може допомогти в курації ГУ-асоційованих коморбідних станів і залучити пацієнта до стратегії комбінованої терапії. Надаючи загальні дієтичні рекомендації хворим, лікарю слід підкреслити небезпечність уживання надмірної кількості їжі, м'яса, морепродуктів, алкогольних і солодких газованих напоїв, продуктів із високим умістом фруктози. Необхідно рекомендувати вживати нежирну їжу, приймати фолієву кислоту, рослинні продукти, вишню та вишневі екстракти; зазначені заходи дадуть змогу знизити рівень СК на 10-12%.

Спікер охарактеризував основні положення фармакотерапії подагри з позиції EULAR: європейські експерти передбачають призначення колхіцину 0,5-1 мг/добу чи НПЗП з метою профілактики загострень, рекомендують ініціювати УЗТ за допомогою алопуринолу (100 мг/добу), а за його непереносимості – шляхом призначення фебуксостату або урикозурика. Ця рекомендація заснована на даних доказової медицини: доведено, що пригнічення активності ксантиноксидази в пацієнтів із подагрою/ГУ та високим кардіоваскулярним ризиком сприяє поліпшенню ендотелій-залежної вазодилатації,

Продовження на стор. 6.

Гіперурикемія, коморбідна патологія та фебуксостат (за результатами міждисциплінарної дискусії)

Продовження. Початок на стор. 5.

контролю АТ, клінічного прогнозу за АГ, регресії гіпертрофії лівого шлуночка, поліпшенню/збереженню ренальної функції, нормалізації дисметаболічних порушень. Ефективність фебуксостату в корекції ГУ, подагри порівнювалася в багатьох систематичних оглядах і метааналізах, за допомогою котрих було підтверджено перевагу фебуксостату над алопуринолом.

Погляд кардіолога на проблему ГУ представила **керівниця експертно-консультативно-діагностичного й лікувального центру міокардиту та кардіоміопатій ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Олена Геннадіївна Несукай.** Презентація доповідачки «ГУ та ССЗ: лікувати не можна відкладати (роздуми кардіолога)» змусила аудиторію змінити погляди на ймовірність ураження серцево-судинної системи в пацієнтів із ГУ, подагрою. Насамперед лікар-кардіолог нагадала слухачам спектр лабораторних досліджень, які необхідно призначати хворим на АГ: перелік багатьох рутинних показників доповнює визначення вмісту СК, адже вона входить до списку факторів, які визначають серцево-судинний ризик у хворих на АГ поряд зі статтю, віком, курінням, рівнем загального холестерину, ЦД, надлишковою масою тіла й ожирінням.

Спікерка навела результати метааналізу, заснованого на даних 25 обсерваційних досліджень (n=97 824), за допомогою котрого доведено здатність ГУ підвищувати ризик АГ: імовірність розвитку захворювання зростає на 15% із кожним збільшенням рівня СК у сироватці крові на 1 мг/дл. Відомо, що разом зі зростанням базального вмісту СК підвищується ризик смерті та повторної госпіталізації щодо серцево-судинних подій, серцевої недостатності. Автори Роттердамського дослідження підтвердили, що СК є облігатним фактором ризику інфаркту міокарда й інсульту. Схожі дані отримано й у метааналізі 42 клінічних досліджень (n=584 771): зростання рівня СК асоційоване з підвищенням ризику летального випадку з будь-якої причини на 24%, а також зі збільшенням ризику серцево-судинної смертності на 37%.

О.Г. Несукай розглянула актуальне питання щодо несприятливого впливу антигіпертензивних засобів на рівень СК. Майже ⅓ пацієнтів (37%), які взяли участь у відомому дослідженні ARIC (n=5789), отримували діуретики; через 9 років спостереження в усіх цих хворих зафіксували зростання рівня СК. Автори дослідження ARIC проаналізували вплив низької дози діуретика індапаміду (за умови його щоденного прийому чи через добу) на рівень АТ і метаболічні показники. Встановлено, що щоденний прийом цього препарату провокує достовірне зростання концентрації СК порівняно з початковим рівнем, тоді як епізодичний прийом індапаміду не збільшує вмісту СК у сироватці крові. Отримані дані підкреслює відомий американський регуляторний орган: FDA попереджає медичних працівників, що при лікуванні індапамідом дозою 1,25 мг рівень СК у сироватці крові зростає в середньому на 0,69 мг/дл (41 мкмоль/л), у разі прийому індапаміду дозою 2,5 та 5 мг слід очікувати більш значного підвищення цього показника (в середньому на 1 мг/дл), тому погіршення перебігу подагри в деяких пацієнтів, які отримують індапамід, є закономірним. Отже, концентрацію СК у сироватці крові необхідно контролювати під час лікування індапамідом. На відміну від індапаміду прийом торасеміду (2-2,5 мг/добу) не тільки не провокує небажане зростання вмісту СК, а й сприяє її достовірному зниженню. Зазначену особливість торасеміду пояснюють його метаболічною нейтральністю.

Вчені аналізували також здатність β-блокаторів впливати на рівень СК. За результатами одного невеликого дослідження (n=102) встановлено, що прийом целіпрололу (100-200 мг/добу) та бісопрололу (2,5-5 мг/добу) асоціюється відповідно з тенденцією та достовірним зростанням рівня СК у сироватці крові. Цей факт дав змогу припустити, що β-адреноблокатори є неоднорідним класом із погляду метаболічної активності. Протягом останніх декількох років зросла кількість призначень β-блокаторів із вазодилатувальними властивостями (лабеталол, небіволол, целіпролол, карведилол). Ретельний аналіз властивостей небівололу продемонстрував, що цей препарат позитивно впливає на центральний АТ, жорсткість аорти, дисфункцію ендотелію та має задовільний метаболічний профіль: не провокує підвищення рівня СК, не спричиняє розвиток ЦД, добре переноситься порівняно з класичними β-блокаторами, не провокує появи сексуальної дисфункції.

Доповідачка нагадала онлайн-аудиторії положення сучасних міжнародних рекомендацій щодо призначення фармакотерапії за ГУ: високий рівень СК у сироватці крові (>480 мкмоль/л) є показанням для прийому медикаментів. Препаратом вибору для корекції ГУ може бути фебуксостат. Доведено, що призначення фебуксостату хворим віком ≥65 років із ГУ, які мали ≥1 фактор ризику розвитку церебральної патології, ССЗ, захворювань нирок (АГ, ЦД, ХХН), запобігає розвитку мозкових і кардіореваскулярних випадків. За даними метааналізу, тривалий прийом фебуксостату протягом 36 міс асоційований зі зменшенням імовірності досягнення композитної кінцевої точки (смерть від усіх причин, нефатальна ІХС, СН і ФП, що потребують госпіталізації, погіршення функції нирок) на 28,7%. Залежно від рівня СК добова доза фебуксостату може дорівнювати 80 або 120 мг. Одночасний прийом колхіцину, індометацину не є підставою для зміни дозування фебуксостату; призначення фебуксостату хворим похилого віку, пацієнтам із порушеною функцією нирок також не потребує корекції його добової дози. Додаткова перевага фебуксостату – відсутність впливу на показники згортання крові, а також на міжнародне нормалізоване відношення. Призначення алопуринолу (на відміну від фебуксостату) може зумовлювати реакцію гіперчутливості за одночасного прийому з інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту, а за комбінації з фуросемідом – спровокувати зростання рівня уратів і оксипуринолу.

Погляд нефролога на проблему ГУ представила **доцент кафедри нефрології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), кандидат медичних наук Стела Вікторівна Кушніренко.** Вона підкреслила, що нирки є органом-мішенню за ГУ та подагри через здатність кристалів СК уражати ниркові клубочки. Урикозурія спричиняє зміну кислотності сечі, утворення каменів, розвиток інфекційних ускладнень (пієлонефриту), ініціювання та формування латентного імунного запалення. Вчені довели провідну роль ГУ в прогресуванні хвороб нирок і визнали концентрацію СК основним кристалонезалежним механізмом розвитку ХХН. Завдяки неімунологічним ефектам СК стимулює ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, сприяє реабсорбції натрію, збільшує позаклітинний об'єм і зумовлює підвищення системного АТ. ГУ спричиняє появу гіпоксії, що посилює негативний вплив СК на клітини канальців, а це призводить до розвитку фіброзу й ушкодження органів-мішеней. Серед імунологічних ефектів СК особливе значення надають зростанню рівня прозапальних цитокінів, диференціюванню В-клітин у плазматичні клітини, що продукують антитіла. Доповідачка підкреслила, що подальшим кроком прогресування захворювання при безсимптомній ГУ є ураження нирок: уже через 4 роки існування ГУ формується нефропатія зі зниженням розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ), через 6 – розвивається АГ, через 10 – з'являються прояви серцевої недостатності, а через 11 років – перший напад гострої подагри. Найвідомішими позасуглобовими проявами подагри та ГУ є гостра сечокисла нефропатія, уратний нефролітіаз, хронічний тубулоінтерстиціальний нефрит, «губчаста» нирка, нефролітіаз.

Спікерка нагадала дефініцію ГУ в урологічній практиці (цей термін характеризує підвищення вмісту СК у сироватці крові >380 мкмоль/л), а також підкреслила, що виявлення цього стану потребує призначення фармакотерапії. Спочатку з цією метою використовували алопуринол, індометацин; згодом урикозуричний ефект відзначили в лозартану, фенофібрату, расбурикази. У 2009 р. FDA надало дозвіл на використання фебуксостату, колхіцину для лікування подагри, а з часом цей перелік доповнили пеглотиказа, анакінра, канакінумаб, топіроксостат, лезинурад. Увагу привертає такий урикозуричний препарат, як фебуксостат: за даними рандомізованих клінічних досліджень, 12-тижневий прийом цього препарату в комбінації з веринурадом дає змогу знизити рівень СК на 39% порівняно з плацебо. Доповідачка навела рекомендації Французького ревматологічного товариства з лікування подагри, згідно з якими вибір УЗТ залежить від функції нирок: якщо рШКФ перевищує >60 мл/хв/1,73 м^2, препаратом першої лінії є алопуринол; при рШКФ у межах 30-60 мл/хв/1,73 м^2 слід з обережністю застосовувати алопуринол і розглянути доцільність використання фебуксостату; при рШКФ <30 мл/хв/1,73 м^2 слід уникати застосування алопуринолу та віддавати перевагу фебуксостату (рівень доказів 1b).

Стела Вікторівна пояснила чинний алгоритм призначення УЗТ за ГУ. Виявлення безсимптомної ГУ потребує призначення УЗТ тільки за наявності кристалів уратів у сечовому осаді, ультразвукових ознак ушкодження суглобів. Якщо зазначені лабораторно-інструментальні дослідження дали негативний результат, потрібно через 6 міс перевірити рШКФ, концентрацію СК у сироватці крові, рівень протеїнурії. У разі виявлення лабораторних ознак прогресування ХХН слід розпочати УЗТ під контролем рШКФ, умісту СК; у разі зниження швидкості прогресії ХХН необхідно продовжити УЗТ, а за відсутності впливу на прогресію ХХН – зупинити її. Симптоматична ГУ є прямим показанням для призначення УЗТ. Згідно з рекомендаціями EAU (2020), при гіперурикозурії та рівні ГУ >380 мкмоль/л слід призначати лужний цитрат (9-12 г/добу) з алопуринолом (100-300 мг/добу) чи фебуксостатом (80-120 мг/добу). Виявлення лише гіперурикозурії >4 ммоль/добу – привід для використання лужного цитрату (9-12 г/добу) чи бікарбонату натрію (1,5 г 3 р/добу) з алопуринолом або без нього (100 мг/добу).

Доповідачка навела порівняльну характеристику основних препаратів для корекції ГУ та подагри. Фебуксостат – селективний інгібітор ксантиноксидази, що пригнічує відновлену й окислену форми цього ферменту, має подвійний шлях виведення (нирки, печінка), не потребує зменшення дози при призначенні пацієнтам похилого віку, хворим на ХХН. Алопуринол (на відміну від фебуксостату) є неселективним інгібітором ксантиноксидази, пригнічує тільки відновлену ксантиноксидазу, виводиться переважно нирками, тому необхідно корегувати його дозу в осіб похилого віку, при порушенні функції нирок; слід зауважити, що, згідно з рекомендаціями FDA, в США призначення фебуксостату (40 мг/добу) дозволене навіть за кліренсу креатиніну 15-29 мл/хв. Фебуксостат слід приймати незалежно від уживання їжі (1 р/добу), а одночасне використання НПЗП, гідрохлортіазиду, варфарину не потребує корегування його дози. Алопуринол необхідно приймати після їди, запиваючи великою кількістю рідини, його добову дозу (>300 мг) потрібно розподіляти на декілька прийомів. Відомо, що алопуринол може збільшувати ризик розвитку реакцій гіперчутливості та підсилювати ефекти коагулянтів. У систематичному огляді та метааналізі, в якому порівнювали ренопротекторну активність фебуксостату й алопуринолу, доведено, що фебуксостат перевищує препарат порівняння в здатності захищати нирки. У разі призначення алопуринолу слід контролювати функцію нирок за допомогою різноманітних формул, призначених для розрахунку рШКФ, тоді як терапія фебуксостатом не потребує такого прискіпливого контролю за функціональною нирковою активністю.

На думку Стели Вікторівни, дорожня карта щодо покращення глобальних результатів лікування ГУ/подагри полягає в уточненні стадії хвороби, покращенні курації ГУ-асоційованих станів, упровадженні оптимальної УЗТ та оптимізації цільових рівнів СК, розробленні прогностичних маркерів / показників активності подагри.

Лейтмотивом міждисциплінарної дискусії стала теза щодо своєчасної оцінки та контролю рівня СК за допомогою фебуксостату; зазначені заходи допоможуть запобігти розвитку та прогресуванню кардіоваскулярної патології, знизити ризик летальних випадків.

Підготувала ***Тетяна Можина***

ЗМІСТ

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Цукровий діабет і серцево-судинні захворювання: нові рекомендації з профілактики
Л.К. Соколова, О.Й. Жарінов, О.М. Барна 43-44

Нова парадигма лікування цукрового діабету 2 типу
Б.М. Маньковський, Л.К. Соколова, А.М. Урбанович та ін. 46-47

Довгострокова прихильність до прийому метформіну: висновки з дослідження DPPOS 49-50

Найцікавіші клінічні дослідження 2020 року в галузі ендокринології 51

Тіоктова кислота при цукровому діабеті: лікування полінейропатії та не тільки 52-53

Огрядний пацієнт на прийомі сімейного лікаря: що насправді ховається за «косметичною проблемою»
В.І. Паньків 54-55

Антиоксидантний захист щитоподібної залози – запорука здоров'я всього тіла 58-59

Автоімунний тиреоїдит у практиці сімейного лікаря: поради ендокринолога
Т.Ю. Юзвенко 61-62

Метаболічний синдром у міждисциплінарному аспекті: нові погляди на стару проблему
І.М. Тодуров, Б.М. Маньковський, І.М. Скрипник 63

Проблеми та можливості покращення контролю кардіометаболічних ризиків під час пандемії COVID-19
Л.К. Соколова 65-66

РЕВМАТОЛОГІЯ

Гіперурикемія, коморбідна патологія та фебуксостат (за результатами міждисциплінарної дискусії)
В.М. Коваленко, І.Ю. Головач, Д.Г. Рекалов та ін. 5-6

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Оперативно про головне 11

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

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

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

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

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

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

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

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

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

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»©®
Свідоцтво КВ № 15650-4122ПР від 03.09.2009
Передплатний індекс: 35272

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Тетяна Черкасова**

Головний редактор **В'ячеслав Килимчук**
Випусковий редактор **Галина Теркун**
Менеджер із реклами **Зоя Маймескул**

Літературне редагування / коректура: **Анастасія Божко, Ірина Колесник**
Дизайн/верстка: **Юлія Фітісова, Наталія Дехтяр-Дігузова**

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

Адреса для листування
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
Газету віддруковано в ТОВ «Глянець», м. Київ, вул. Олександра Довженка, 3.
Підписано до друку 08.02.2021.
Замовлення № 717470. 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).

Церезим® 400 ОД
іміглюцераза

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ЦЕРЕЗИМ® 400 ОД*

НАДБАННЯ МИНУЛОГО, ЩО ОСВІТЛЮЄ ШЛЯХ У МАЙБУТНЄ

Лікарський засіб Церезим® 400 ОД продемонстрував довгострокову ефективність, добре вивчений профіль безпеки і понад 20 років реального клінічного досвіду лікування хвороби Гоше.[1-3]

Інформація про лікарський засіб Церезим® 400 ОД

Склад: діюча речовина: imiglucerase; 1 флакон препарату містить 400 ОД іміглюцерази. **Лікарська форма.** Порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій. Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на травну систему та метаболічні процеси. Ензими. Код АТХ А16А В02. **Показання.** Церезим® 400 ОД (іміглюцераза) показаний для тривалої ферментозамісної терапії хворих з підтвердженим діагнозом хвороби Гоше ненейронопатичного типу (тип 1) або хронічного нейронопатичного типу (тип 3), які мають клінічно значущі неневрологічні прояви хвороби. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Досліджень щодо взаємодії з іншими лікарськими засобами не проводили. **Застосування у період вагітності або годування груддю. Вагітність.** Обмежені дані (насамперед отримані зі спонтанних повідомлень та опублікованих оглядів) стосовно понад 150 вагітних, які приймали Церезим® 400 ОД, показують, що застосування препарату доцільне для забезпечення контролю за хворобою Гоше під час вагітності. **Годування груддю.** Невідомо, чи потрапляє активна речовина препарату у грудне молоко жінки, однак ферменти, вірогідно, перетравлюються у шлунково-кишковому тракті дитини. Слід бути обережними при застосуванні препарату Церезим® 400 ОД жінкам, які годують груддю. **Спосіб застосування та дози.** Лікування пацієнта необхідно здійснювати під наглядом лікаря, який має достатній досвід та володіє знаннями щодо лікування хвороби Гоше. **Дозування.** Дозу препарату Церезим® 400 ОД визначають індивідуально для кожного хворого з урахуванням клінічних проявів захворювання. Була показана ефективність різних схем дозування щодо деяких або усіх неневрологічних проявів захворювання. Застосування початкової дози 60 ОД/кг 1 раз на 2 тижні призводить до покращення гематологічних та вісцеральних параметрів через 6 місяців від початку терапії, а подальше лікування препаратом Церезим® 400 ОД зупиняє прогресування або зменшує тяжкість уражень кісткової системи. Введення найменшої дози, яка становить 15 ОД/кг маси тіла 1 раз на 2 тижні, призводить до покращення гематологічних параметрів і зменшення проявів органомегалії, проте не впливає на кісткову симптоматику. Стандартною схемою лікування є одноразова внутрішньовенна інфузія препарату Церезим® 400 ОД кожні 2 тижні. **Побічні реакції.** Диспное, кашель, кропив'янка/ангіоневротичний набряк, свербіж, висипання, реакції підвищеної чутливості та інші побічні реакції (див. Інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску.** За рецептом.

Інформацію надано скорочено. Повна інформація знаходиться в Інструкції для медичного застосування препарату. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Церезим® 400 ОД, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій по 400 ОД. Р.П. № UA/8659/01/02. Наказ 2205 від 31.10.2019.

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

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Церезим® 400 ОД, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій по 400 ОД. Р.П. № UA/8659/01/02. Наказ № 2205 від 31.10.2019.

2. Mistry PK, Batista JL, Andersson HC, et al. Transformation in pretreatment manifestations of Gaucher disease type 1 during two decades of alglucerase/imiglucerase enzyme replacement therapy in the International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher Registry. Am J Hematol. 2017;92(9):929-939. doi:10.1002/ajh.24801.

3. Serratrice C, Carballo S, Serratrice J, Stirnemann J. Imiglucerase in the management of Gaucher disease type 1: an evidence-based review of its place in therapy. Core Evid. 2016;11:37-47.

*Лікарський засіб Церезим® 400 ОД, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій по 400 ОД, зареєстрований в Україні. Р.П. № UA/8659/01/02. Наказ МОЗ № 2205 від 31.10.2019.

MAT-UA-2001073
17.12.2020

SANOFI GENZYME

ЗМІСТ

КОРОНАВІРУСНА ХВОРОБА 2019

Порушення калій-магнієвого гомеостазу при COVID-19 і сучасні способи корекції 10-11

Актуальні питання нутритивної підтримки хворих на COVID-19
С.О. Дубров 19

«Третя хвиля»: когнітивні порушення в пацієнтів, які одужали від COVID-19, і роль дефіциту магнію 16-17

Раннє призначення бромгексину зменшує смертність при COVID-19 18

Мікронутрієнти при гострих респіраторних захворюваннях: імуномодуляція, органопротекція та покращення прогнозу 68

НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ

Холіну альфосцерат у лікуванні когнітивних порушень і деменції: сучасні клінічні дані 21-22

ГЕМАТОЛОГІЯ

Ельтромбопаг: нові горизонти в лікуванні апластичної анемії 27

ОРФАННІ ХВОРОБИ

Резолюція Ради експертів «Про взаємозамінність біологічних лікарських засобів на прикладі хвороби Гоше»
Н.О. Пічкур, С.В. Клименко, П. Містрі та ін 28-29

КАРДІОЛОГІЯ

Серцева недостатність: сучасні можливості діагностики та лікування
О.В. Курята 38-39

Пацієнт молодого віку з COVID-19: у фокусі – серцево-судинні ускладнення та реабілітація
М.М. Долженко 41-42

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Бета-блокатори при COVID-19: зменшення симпатичного овердрайву та його наслідків 35-36

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

ПЕРЕДПЛАТА НА 2021 РІК!

Шановні читачі!

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

Для редакційної передплати на видання необхідно:

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

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»
Нове в медицині та медичній практиці
Передплатний індекс – **35272**
Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік
Вартість редакційної передплати:
- на 1 місяць – 150 грн
- на 3 місяці – 450 грн
- на 6 місяців – 900 грн
- на 12 місяців – 1800 грн

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

Тематичні номери

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

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «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 «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

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

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

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

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

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

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

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

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

www.health-ua.com

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

Порушення калій-магнієвого гомеостазу при COVID-19 і сучасні способи корекції

Коронавірусна хвороба (COVID-19) спричиняє множинні патологічні реакції, як-от гіпертермія, гіпервентиляція, анорексія та гастроентерит, які, своєю чергою, призводять до порушення електролітного балансу в організмі. Гіпокаліємія та гіпомагніємія можуть обтяжувати перебіг коронавірусної інфекції, зумовлювати респіраторні, кардіоваскулярні, неврологічні й інші ускладнення.

Магній і калій (із натрієм і кальцієм) є базовими елементами людського організму, що підтримують гомеостаз і функціонування клітин [1]. У нормі концентрація магнію в сироватці крові становить 1,7-2,2 мг/дл (1,5-1,9 мЕкв/л, або 0,75-0,95 ммоль/л) незалежно від віку [2, 3]. Магній – основний внутрішньоклітинний катіон, кофактор >600 ферментів, який бере участь у біохімічних реакціях енергетичного обміну, синтезу білків і нуклеїнових кислот, а також має важливу роль у регуляції роботи імунної системи. Дефіцит магнію через недостатнє споживання з їжею в практично здорових людей є відносно рідкісним явищем, оскільки нирки дуже чутливо регулюють екскрецію магнію. Натомість у разі гострих і хронічних захворювань гіпомагніємія – надзвичайно поширений стан, який (за різними оцінками) спостерігається в 11-61% госпіталізованих пацієнтів, хоча часто залишається нерозпізнаним, адже рівень магнію рідко визначається в рутинній практиці [3].

Гіпокаліємія також часто трапляється в медичній практиці, особливо у хворих із загостреннями хронічних захворювань, які потребують інфузійної та діуретичної терапії. Калій утворює внутрішньоклітинну буферну систему, призначення котрої полягає в підтриманні кислотно-лужного балансу всередині клітин. У разі тяжких захворювань, отруєнь, травм, шоку буферна система до певної межі перешкоджає руйнуванню клітин. Окрім того, калій дуже важливий для нормальної роботи нервової системи та мускулатури, утворення глікогену й обміну білка. Зниження рівня калію до <3,5 мЕкв/л є потенційно небезпечним розладом, який може підвищувати ризик порушень серцевого ритму. Можливі причини розвитку гіпокаліємії в пацієнтів із COVID-19 включають патологічну активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), шлунково-кишкові втрати, вторинну анорексію, ураження тубулярного апарату нирок, зокрема через прямий цитотоксичний ефект вірусу SARS-CoV-2 [4, 5].

Ретроспективний аналіз 290 госпіталізованих пацієнтів із підтвердженою COVID-19 помірної тяжкості, котрі лікувалися в третинній клініці м. Модена (Італія), виявив гіпокаліємію в 119 осіб, що становило 41% вибірки [6]. Зниження концентрації калію було здебільшого помірним (3-3,4 мЕкв/л) і поєднувалося з гіпокальціємією та гіпомагніємією. Основними причинами електролітних розладів були діуретична терапія (53,4%) та кортикостероїди (23,3%). Автори дійшли висновку, що гіпокаліємія є поширеним порушенням серед пацієнтів із COVID-19 і найчастіше спричинена втратами калію із сечею. Хоча дефіцит калію був здебільшого помірним і не асоціювався з тяжким перебігом інфекції, італійські клініцисти вважають за потрібне призначати госпіталізованим пацієнтам препарати калію для профілактики потенційно небезпечних аритмій [6].

У пацієнтів із тяжким перебігом інфекції, котрі лікуються у відділенні інтенсивної терапії, електролітні порушення з'являються ще частіше. За повідомленнями з Китаю, гіпокаліємію виявили в 93% критично хворих на COVID-19 [5]. Близько половини пацієнтів із гіпокаліємією також мали знижений рівень магнію. Механізми регуляції обміну цих елементів взаємопов'язані. Низький рівень магнію перешкоджає компенсації гіпокаліємії через порушення функції натрій-калієвої АТФ-ази (що зумовлює виснаження внутрішньоклітинних запасів калію) та спричиняє втрату калію через дистальні канальці нирок [7, 8]. У китайському дослідженні деякі пацієнти потребували інфузійного введення до 3 г калію на добу [5]. Припинення надмірної втрати калію через підвищену ниркову екскрецію є важливим позитивним прогностичним фактором, який вказує на початок компенсації дисбалансу РААС і одужання критично хворих на COVID-19 [5].

Роль магнію в боротьбі з COVID-19

У медицині описані протизапальні, антиспастичні, вазодилатувальні та нейропротекторні властивості препаратів магнію [1]. Нові публікації розглядають ефекти магнію з погляду профілактики та лікування COVID-19.

Цитокіновий шторм та ураження легень. У контексті коронавірусної пневмонії гіпомагніємія асоціюється з т. зв. цитокіновим штормом – масовим вивільненням прозапальних медіаторів, яке спричиняє системну запальну реакцію та може зумовлювати критичне ураження легень й інших органів [3]. Численні маркери ендотеліальної дисфункції, окисного стресу та системного запалення (IL-6, TNF, розчинна молекула клітинної адгезії-1, С-реактивний білок) реагують підвищенням на низький рівень магнію [2]. Натомість у разі введення магнію ефект блокування кальцієвих каналів перешкоджає притоку кальцію в імунокомпетентні клітини, внаслідок чого обмежується активація ядерного фактора NF-κB і продукція прозапальних цитокінів, зокрема IL-6, який вважається ініціатором цитокінового шторму [1-3]. Нещодавні систематичні огляди рандомізованих контрольованих досліджень продемонстрували зворотний зв'язок між прийомом магнію, рівнями С-реактивного білка та вираженішим ефектом у пацієнтів із системним запаленням [9, 10]. На моделі гострого ураження легень уведення магнію зменшувало навколобронхіальну інфільтрацію клітинами запалення, альвеолярну септальну інфільтрацію й альвеолярний набряк [11].

Окрім того, магній широко відомий як антагоніст кальцію, що сприяє релаксації посмугованих м'язів бронхів, тому препарати магнію широко використовуються при респіраторних захворюваннях [1]. Отже, застосування магнію за рахунок протизапального, антиоксидантного ефектів і бронходилатації може сприяти кращому контролю респіраторних симптомів, а також запобігати розвитку цитокінового шторму при COVID-19 (рис.).

Контроль кардіоваскулярних симптомів. Магній інгібує вивільнення кальцію з ендоплазматичного ретикулуму, пригнічує скоротливість посмугованих м'язів судин, а тому діє як вазодилататор, знижує систолічний, діастолічний і середній артеріальний тиск [12]. Окрім того, механізми впливу магнію на функцію серцево-судинної системи можуть бути опосередковані ефектом активації калієвих каналів, що полегшує відтік іонів кальцію з клітини, підвищенням продукції оксиду азоту ендотелієм, а також блокуванням кальцієвих каналів N-типу, що зумовлює пригнічення вивільнення норадреналіну [13].

Доведено, що прийом препаратів магнію допомагає контролювати артеріальну гіпертензію, знижує ризик фібриляції передсердь, пом'якшує перебіг субклінічного атеросклерозу та запобігає іншим серцево-судинним захворюванням [12-14]. Ці результати обґрунтовують додатковий прийом магнію для значної частки пацієнтів із COVID-19 і коморбідними серцево-судинними захворюваннями.

COVID-19, захисний ефект вітаміну D та роль магнію. Вітамін D знижує ризик інфекцій через множинні механізми, зокрема індукцію кателіцидинів і дефензинів, які пригнічують реплікацію вірусів, а також деякі прозапальні цитокіни, що ініціюють запалення й ураження легень [15]. Активна форма вітаміну D (кальцитріол або 1,25-дигідроксихолекальциферол) за структурою є стероїдним гормоном і діє як модулятор імунної системи, пригнічуючи експресію медіаторів запалення та стимулюючи функцію макрофагів. Зростає кількість опублікованих ретроспективних досліджень, за допомогою яких було виявлено дефіцит вітаміну D серед пацієнтів із COVID-19 [3]. Окрім того, дослідження у 20 європейських країнах підтвердило зв'язок дефіциту вітаміну D зі смертністю від коронавірусної інфекції [16]. Призначення вітаміну D уже застосовується в практиці профілактики та лікування COVID-19, хоча й без надійного підкріплення контрольованими дослідженнями.

Магній відіграє важливу роль у процесах активації та реалізації фізіологічних функцій вітаміну D; за його дефіциту можуть порушуватися синтез і секреція паратиреоїдного гормона, а також зменшуватися кількість активних рецепторів до вітаміну D у цільових клітинах. Сироватковий рівень 1,25(OH)D часто залишається низьким у пацієнтів із недостатністю магнію, незважаючи на прийом препаратів вітаміну D [3].

Нещодавно в ретроспективному обсерваційному дослідженні продемонстровано статистично значуще зменшення потреби в кисневій терапії серед госпіталізованих пацієнтів із COVID-19, які щодня впродовж 2 тиж приймали 1000 МО вітаміну D_3, 150 мг магнію і 500 мкг вітаміну B_{12}, прийом яких був значущим протекторним

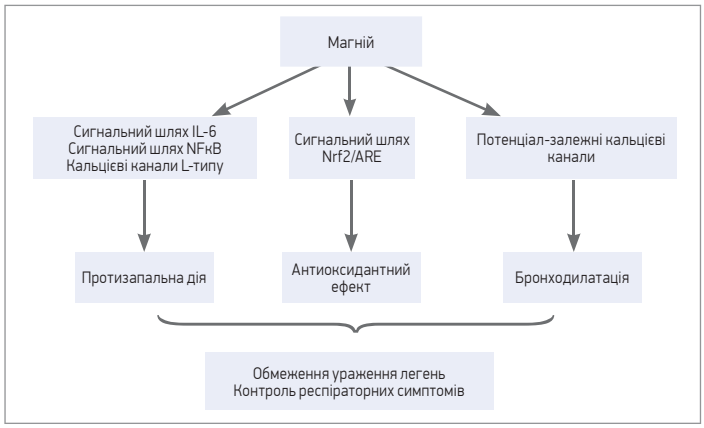


Рис. Можливі механізми впливу магнію на патогенез ураження легень при COVID-19 і клінічні ефекти [1]

ником проти погіршення перебігу інфекції після врахування віку, статі та впливу супутніх захворювань [17].

Роль калію в забезпеченні імунної відповіді

Калій діє синергічно з магнієм для забезпечення багатьох фізіологічних процесів, включно з реалізацією імунних реакцій [18-21]. Зокрема, в експериментальних роботах було встановлено, що при зниженні внутрішньоклітинної концентрації іонів калію лейкоцити втрачають здатність повноцінно виконувати свої функції [22]. Результати інших досліджень показали, що гіпокаліємія асоціюється з тяжчим перебігом інфекційних процесів та їх більш несприятливими наслідками [23-25]. Згодом з'ясувалося, що й інфекція, зумовлена вірусом SARS-CoV-2, не є винятком із цього правила. Ще на початку пандемії COVID-19 китайські вчені встановили, що в 93% пацієнтів із тяжким або дуже тяжким перебігом цього захворювання має місце гіпокаліємія [26].

Практичні рекомендації з корекції електролітних порушень при COVID-19

Внутрішньовенні інфузії магнію дають змогу швидко відновити рівень мікроелемента в невідкладних ситуаціях (наприклад, у разі цитокінового шторму). Поповнення запасів магнію за допомогою пероральних препаратів є доступним і потенційно корисним втручанням на ранніх стадіях захворювання, а також для профілактики.

Відповідно до актуальної редакції Дієтичних рекомендацій для американців (2015-2020), рекомендована щоденна норма споживання магнію становить 310-320 мг для дорослих жінок і 400-420 мг для чоловіків, що можна рекомендувати також для осіб із м'якими симптомами COVID-19 або з метою профілактики [1]. Особливо корисним додавання магнію є для пацієнтів із лабораторно підтвердженим помірним дефіцитом (сироваткова концентрація в межах 0,5-0,75 ммоль/л).

В умовах відділень інтенсивної терапії доцільно проводити інфузійне введення магнію пацієнтам із COVID-19, у яких розвиваються помірна/тяжка гіпокаліємія, цитокіновий шторм, а також у разі підозри на гіпомагніємію. Рекомендована доза для корекції гіпомагніємії становить 1 г (8 мЕкв) внутрішньовенно кожні 6 год до 4 інфузій за легкої гіпомагніємії чи 250 мг/кг упродовж 4 год у разі тяжкої гіпомагніємії. У критично хворих осіб із легкою та помірною гіпомагнезіємією введення 1 г (8 мЕкв) магнію підвищує сироваткову концентрацію на 0,15 мЕкв/л упродовж 18-30 год. За тяжчого дефіциту магнію може знадобитися терапія вищими дозами [3].

Як уже зазначалося, дефіцит магнію в критично хворих осіб часто поєднується з гіпокаліємією та гіпокальціємією. Крім того, дефіцит магнію робить гіпокаліємію рефрактерною до лікування інфузіями калію. Якщо в пацієнта підтверджується гіпомагніємія чи пограничні концентрація магнію на нижній межі норми, слід проводити одночасно корекцію й гіпомагніємії, й гіпокаліємії, щоби запобігти подальшому падінню рівня калію після припинення інфузії препаратів калію [3].

Висновки

- Дефіцит калію та магнію часто розвивається за COVID-19 і може погіршувати прогноз через підвищену сприйнятливість пацієнтів до системного запалення та несприятливих серцево-судинних ефектів.
- Пероральний прийом препаратів магнію в межах рекомендованого добового споживання можна рекомендувати пацієнтам із легкими симптомами COVID-19, а також із метою профілактики.
- У пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 інфузійну корекцію дефіциту магнію доцільно проводити одночасно з уведенням калію, оскільки механізми регуляції гомеостазу цих катіонів взаємопов'язані.

ДОВІДКА «ЗУ»

Добре відомим на українському ринку препаратом, який поєднує у своєму складі калієву та магнієву солі аспарагінової кислоти, є Панангін Форте. Цей препарат має широкий спектр кардіо-, ангіо- та церебропротекторних ефектів, завдяки чому може розглядатись як стандартний компонент медикаментозних схем базисної терапії в пацієнтів із кардіальною патологією, цукровим діабетом і різноманітними проявами ендотеліальної дисфункції.

Панангін Форте:
- швидко відновлює рівні K та Mg в організмі;
- не має кумулятивного ефекту;
- покращує метаболічні процеси, зокрема в міокарді;
- чинить антиаритмічну дію;
- знижує ризик розвитку тромботичних ускладнень;
- може застосовуватись як із профілактичною метою, так і у відновлювальному періоді.

Список літератури знаходиться в редакції.

ОПЕРАТИВНО ПРО ГОЛОВНЕ

НОВИНИ FDA

FDA схвалено перший ін'єкційний препарат проти ВІЛ-інфекції тривалої дії

21 січня Управлінням із контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (US Food and Drug Administration, FDA) схвалено препарат Кабенува/Cabenuva (комбінація каботегравіру та рилпівірину) у формі ін'єкцій для лікування пацієнтів із вірусом імунодефіциту людини 1 типу (ВІЛ-1). Ін'єкції, що слід проводити 1 р/міс, можуть замінити стандартний щоденний прийом препаратів. FDA схвалено новий препарат для використання дорослими пацієнтами, в яких хвороба добре контролюється за допомогою звичайних препаратів проти ВІЛ і які не виявляли ознак вірусної стійкості до цих двох лікарських засобів.

FDA також затверджено Вокабрія/Vocabria (каботегравір, таблетований препарат), який слід приймати в комбінації з пероральним рилпівірином (Едурант/Edurant) протягом 1 міс до початку лікування Кабенувою, щоби забезпечити хорошу переносимість ліків перед переходом на ін'єкційний склад із пролонгованим вивільненням.

«Наразі стандарт допомоги хворим на ВІЛ включає щоденний прийом таблеток для достатнього контролю захворювання. Це схвалення дасть змогу деяким пацієнтам робити ін'єкції 1 р/міс замість щоденного прийому перорального лікування. Наявність такого лікування для деяких хворих є альтернативою в лікуванні цього хронічного стану», – повідомив директор Управління інфекційних хвороб Центру з оцінки та досліджень лікарських засобів FDA Джон Фарлі (John Farley). Безпека й ефективність препарату Кабенува встановлені за допомогою двох рандомізованих відкритих контрольованих клінічних випробувань із 1182 ВІЛ-інфікованими дорослими з вірусним навантаженням РНК ВІЛ-1 <50 копій/мл перед початком лікування Кабенувою. Пацієнти в обох дослідженнях продовжували демонструвати вірусологічне пригнічення на момент завершення кожного дослідження, при цьому клінічно значущих змін порівняно з початковими показниками кількості клітин $CD4^+$ не спостерігалося.

Найпоширенішими побічними реакціями при застосуванні Кабенуви були реакції на місці ін'єкції, лихоманка, втома, головний біль, м'язово-скелетний біль, нудота, порушення сну, запаморочення та висип. Кабенуву не слід застосовувати, якщо відома попередня реакція гіперчутливості до каботегравіру чи рилпівірину, або в пацієнтів, у котрих терапія не сприяє пригніченню вірусу (РНК ВІЛ-1 >50 копій/мл).

Каденува та Вокабрія отримали статус прискореного та пріоритетного розгляду. FDA надала схвалення Кабенуви та Вокабрії компанії ViiV Healthcare.

FDA затверджено першу ад'ювантну терапію для найпоширенішого типу раку легень

18 грудня FDA затверджено препарат Тагрісо/Tagrisso (озимертиніб) як перше допоміжне лікування для пацієнтів із недрібноклітинним раком легень зі специфічним типом генетичної мутації.

«Сьогоднішнє схвалення Тагрісо демонструє те, як додаткові дослідження терапії, затвердженій на пізніх стадіях раку, можуть урешті-решт покращити можливості лікування пацієнтів на ранніх стадіях. Тепер хворі можуть застосовувати таргетну терапію на більш ранній і потенційно такій, що краще піддається лікуванню, стадії недрібноклітинного раку легень», – стверджує директор Онкологічного центру FDA та виконувач обов'язків директора онкологічного підрозділу Центру з оцінки та дослідження лікарських засобів FDA Річард Паздур (Richard Pazdur). Рак легень є найпоширенішим типом раку й основною причиною смертності від раку в усьому світі. У США приблизно у 229 тис. дорослих діагностують рак легень (у 2020 році), з них 76% випадків належать до недрібноклітинного раку легень. Приблизно у 20% пацієнтів із недрібноклітинним раком легень спостерігатимуться мутації рецепторів епідермального фактора росту (EGFR), що є мутаціями білка, котрий спричиняє швидкий ріст клітин, а отже, допомагає поширенню раку. Хоча більшість хворих, яким діагностовано недрібноклітинний рак легень, мають неоперабельні пухлини, в 30% відзначається резектабельне захворювання; >10 тис. пацієнтів по всій країні щороку можуть бути кандидатами на препарат Тагрісо як допоміжну терапію після видалення пухлини. Тагрісо затверджено у 2018 році для лікування першої лінії пацієнтів із метастатичним недрібноклітинним раком легень, у пацієнтів із делецією екзону EGFR19 або мутацією екзону 21 L858R.

Ефективність Тагрісо оцінювали в рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні за участю 682 пацієнтів із ранніми стадіями недрібноклітинного раку легень і делецією екзону 19 EGFR або позитивними мутаціями екзону 21 L858R, яким було повністю видалено пухлину. Загалом 339 хворих отримували Тагрісо перорально 1 р/день, а 343 особам було призначено плацебо після одужання внаслідок операції та стандартної ад'ювантної хіміотерапії. Основний показник результату – час, необхідний для рецидиву раку чи смерті з будь-якої причини (виживання без хвороби). У загальній популяції досліджень у пацієнтів, які отримували Тагрісо, вірогідність рецидиву захворювання зменшилася на 80% порівняно з хворими, котрі отримували плацебо.

Найпоширеніші побічні ефекти Тагрісо – діарея, висип, м'язово-скелетний біль, сухість шкіри, запалення шкіри навколо нігтів, біль у роті, втома та кашель. Прийом Тагрісо слід припинити, якщо в пацієнтів з'являються симптоми інтерстиціальної хвороби легень, а також необхідно назавжди припинити лікування, якщо підтверджено інтерстиціальне захворювання легень. Тагрісо може впливати на провідну систему серця та спричинити такі проблеми, як серцева недостатність, тому слід проводити періодичний моніторинг електрокардіограми. Водночас Тагрісо може зумовити запалення рогівки, завдати шкоди плоду, якщо його вводити вагітній. За підозри на синдром Стівенса-Джонсона чи мультиформну еритему прийом препарату також слід припинити.

Тагрісо отримав статус препарату для лікування орфанних захворювань. Окрім того, регуляторний орган надав Тагрісо статус проривної терапії для лікування цього захворювання.

FDA надало схвалення Тагрісо компанії AstraZeneca.

Офіційний сайт FDA: www.fda.gov

Підготувала ***Ольга Татаренко***

«Третя хвиля»: когнітивні порушення в пацієнтів, які одужали від COVID-19, і роль дефіциту магнію

Із впровадженням соціального дистанціювання, відстеження контактних осіб, обов'язкового носіння масок, «локдаунів» і схожих заходів навесні – влітку минулого року вдалося вирівняти криву захворюваності на коронавірусну хворобу (COVID-19). Через кілька місяців, коли країни почали послаблювати протиепідемічні обмеження, а люди з оптимізмом готувалися відновити звичне життя, число випадків захворювання знову почало зростати швидкими темпами. Варто вважати це «другою хвилею» чи має місце продовження «першої»? На це запитання складно дати однозначну відповідь. У будь-якому разі очевидно, що пандемія ще далека від завершення. Зі збільшенням кількості інфікованих осіб одночасно зростає кількість тих, хто одужав; не всі з них повністю позбуваються симптомів. Багато пацієнтів продовжують страждати від утоми, головного болю, порушень серцевого ритму, запаморочення, безсоння тощо [1-5]. Значне занепокоєння спричиняє також негативний вплив COVID-19 на когнітивну функцію (навіть у пацієнтів із легкими симптомами) [6-9]. Ймовірно, можна очікувати на віддалені нейрокогнітивні наслідки COVID-19, які виявлятимуться найближчими місяцями чи роками [10].

Одне з наймасштабніших досліджень щодо взаємозв'язку COVID-19 і когнітивних порушень нещодавно опублікували вчені із США та Великої Британії [11]. Аналіз даних понад 84 тис. пацієнтів із передбачуваною чи підтвердженою COVID-19 засвідчив, що інфекція чинить виражений негативний вплив на когнітивну функцію, що зберігається після одужання. Найбільший когнітивний дефіцит спостерігався в пацієнтів, які перебували на механічній вентиляції; за розміром ефекту він був тяжчим, аніж у хворих після інсульту, а також еквівалентним середньому 10-річному віковому зниженню (-0,57 стандартного відхилення, або -8,5 бала за шкалою IQ). У пацієнтів із легким перебігом COVID-19, які лікувалися вдома, зниження когнітивної функції було меншим, але також статистично та клінічно значимим. Як зазначають дослідники, когнітивний дефіцит після перенесеної COVID-19 був широким – із залученням багатьох когнітивних доменів, як-от здатність розв'язувати проблеми, візуальна селективна увага, здатність до концентрації уваги, робоча пам'ять тощо. Особливо вираженим був дефіцит складніших когнітивних функцій, зокрема виконавчої функції.

Фактори ризику когнітивних порушень при COVID-19. Зв'язок із дефіцитом магнію

На розвиток нейрокогнітивних наслідків коронавірусної інфекції незалежно одне від одного та синергічно можуть впливати фактори ризику пацієнта, індуковане інфекцією запалення та клінічне ведення захворювання (рис.).

Важливими факторами ризику тяжкого перебігу COVID-10 є старший вік, артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет (ЦД), ожиріння та хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) [13-18]. Ці самі фактори є предикторами зниження когнітивної функції (т. зв. когнітивна крихкість) [19-24]; водночас вони асоціюються з дефіцитом магнію [25-33].

Вікове зниження рівнів магнію зумовлене дефіцитом Mg у раціоні, зниженням кишкової абсорбції, зменшенням запасів Mg у кістках, підвищеними втратами Mg із сечею, пов'язаними з віком супутніми захворюваннями (зокрема, ЦД 2 типу), застосуванням певних лікарських засобів тощо [34-39].

При АГ дефіцит Mg може бути як патогенетичним фактором підвищення артеріального тиску (магній зумовлює вазодилатацію) [40, 41], так і його наслідком через підвищену втрату із сечею, спричинену активацією симпатичної нервової системи та/або застосуванням діуретиків [42].

З інсуліном магній має реципрокний зв'язок: інсулін регулює транспорт Mg^{2+} із позаклітинного простору всередину клітин для використання в метаболізмі глюкози, а магній необхідний для збереження чутливості клітин до інсуліну [43].

Рис. Фактори, що спричиняють розвиток тривалих когнітивних і функціональних розладів у пацієнтів, які одужали від COVID-19 [12]

Таблиця. **Деякі лікарські препарати, що можуть зумовлювати гіпомагніємію [91]**

Група препаратів	Приклади	Механізм/ефект
Аналгетики/антипіретики	Парацетамол	Підвищена втрата Mg із сечею внаслідок нефротоксичності
Протидіабетичні препарати	Інсулін, інсуліноміметики	Взаємодія з Na^+/Mg^{2+} обмінником SLC41A1, підвищена втрата Mg із сечею
Протимікробні засоби	Аміноглікозиди (гентаміцин, тобраміцин, амікацин)	Блокування реабсорбції Mg у петлі Генле
	Противірусні засоби (фоскарнет тощо)	Хелатування Mg, нефротоксичність, підвищена втрата Mg із сечею
	Протигрибкові засоби (амфотерицин В тощо)	Підвищена втрата Mg із сечею внаслідок нефротоксичності
Бета-агоністи	Фенотерол, сальбутамол, теофілін	Підвищена екскреція із сечею, метаболічні порушення («зсув» Mg усередину клітин)
Діуретики	Тіазидні (гідрохлортіазид)	Знижена експресія TRPM6, підвищена втрата Mg із сечею, вторинний гіперальдостеронізм
	Петльові (фуросемід)	Знижена реабсорбція Mg, підвищена втрата Mg із сечею, вторинний гіперальдостеронізм
Серцеві глікозиди	Дигоксин	Знижена реабсорбція та підвищена втрата Mg із сечею
Інгібітори протонної помпи	Омепразол, пантопразол	Пригнічення активної абсорбції Mg унаслідок взаємодії з TRPM7 та TRPM7, підвищена втрата Mg із сечею
Інші препарати	Бісфосфонати (памідронат), хіміопрепарати (цисплатин), інгібітори EGFR (цетуксимаб), імуносупресанти (сиролімус, такролімус, мофетилу мікофенолат)	Знижена реабсорбція та підвищена втрата Mg із сечею

Це пояснює високу поширеність дефіциту магнію серед пацієнтів з ожирінням і ЦД 2 типу, для котрих характерна інсулінорезистентність [44, 45].

При захворюваннях легень магній має захисну роль завдяки бронходилатації, регуляції вивільнення нейрогуморальних медіаторів і мукоциліарного кліренсу, антихолінергічному, антигістамінному та протизапальному ефектам [46]. У пацієнтів із ХОЗЛ і бронхіальною астмою зниження сироваткового рівня магнію дуже поширене та є незалежним предиктором загострень [47-49].

Порушення цілісності альвеолярного ендотелію, набряк легень, стовщення стінки альвелол і геморагії при COVID-19 спричиняють гіпоксію, що є одним із факторів ризику когнітивної дисфункції [50]. Гіпоксію поглиблюють судинні порушення, як-от коагулопатія та тромбози, з потенційним розвитком енцефалопатії, «німих» або клінічних інфарктів головного мозку [51, 52]. Дефіцит магнію знижує стійкість клітин до гіпоксично-ішемічних пошкоджень, зумовлює протромботичний стан і коагулопатію [53, 54].

Вірус SARS-CoV-2 може прямо чи опосередковано пошкоджувати нейрони внаслідок порушення цілісності гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ), вазогенного набряку, окислювального стресу й активації мікроглії [55-57]. В експериментальних і клінічних дослідженнях установлено, що Mg зменшує набряк головного мозку, підтримує цілісність ГЕБ, зменшує нейрозапалення й забезпечує нейропротекторний ефект [58-61].

Дефіцит магнію в пацієнтів із COVID-19

У загальній популяції нестачу Mg мають понад ⅔ дорослих [62]. Досліджень, які систематично вивчали би поширеність дефіциту Mg у пацієнтів із COVID-19, на сьогодні немає. Водночас низка непрямих свідчень вказують на те, що дефіцит Mg часто супроводжує COVID-19 і може спричиняти розвиток ускладнень.

Зокрема, дані метааналізу Lippi та співавт. свідчать, що тяжкий перебіг COVID-19 асоціюється з низькими сироватковими концентраціями Mg [63].

Як було зазначено вище, супутні захворювання – важливі фактори ризику гіршого перебігу COVID-19 (АГ, ЦД 2 типу, ожиріння, хронічні запальні захворювання) характеризуються гіпомагніємією, що може погіршуватися при застосуванні лікарських засобів. Ще однією «підказкою» є те, що COVID-19 має особливо тяжкий перебіг і супроводжується високою летальністю в пацієнтів похилого віку, серед яких дефіцит Mg дуже поширений [64, 65].

Пандемія COVID-19 – потужний стресорний фактор; вона в багатьох людей уже спричинила різноманітні психічні проблеми, включно з тривогою, депресією, посттравматичним стресовим розладом та іншими порушеннями [66-79]. Пов'язані з COVID-19 стресори можна розподілити на травматичні (тяжке захворювання, госпіталізація, смерть близької чи знайомої людини, постійний інформаційний тиск) і загальні (соціальна ізоляція, втрата роботи / зменшення доходу, робота вдома з дітьми, догляд за іншими тощо) [80]. Доведено, що психічний стрес унаслідок автономної дисфункції підвищує елімінацію магнію з організму [81, 82], і навпаки: дефіцит магнію є фактором розвитку стресових і тривожних розладів [83-85].

Гормони стресу, як-от катехоламіни та кортикостероїди, зумовлюють «зсув» магнію з клітин у позаклітинний простір, що спричиняє підвищену екскрецію Mg із сечею й подальше зниження сироваткового рівня Mg; своєю чергою, це підвищує вивільнення катехоламінів, адренокортикотропного гормона й кортизолу – формується хибне коло зниженої стійкості до стресу та поглиблення дефіциту магнію [84]. З іншого боку, через зазначений механізм пацієнт, який перебуває в умовах стресу, може мати справжній дефіцит магнію за його нормальних сироваткових рівнів. Отже, визначення гіпомагніємії в таких осіб має ґрунтуватися на клінічних симптомах недостатності Mg (м'язові спазми, серцеві аритмії, головний біль, підвищена збудливість, тривога, запаморочення, зниження пам'яті й уваги, безсоння) та медичному анамнезі (АГ, ЦД 2 типу, ожиріння тощо) [84, 86-90]. Також варто зважати на те, що дефіцит магнію можуть зумовлювати певні лікарські препарати, котрі часто застосовуються для лікування COVID-19 і супутніх захворювань (табл.). Наприклад, підвищену втрату магнію внаслідок нефротоксичності може спричинити парацетамол, рекомендований для симптоматичної терапії COVID-19 [92].

Стрес і тривога як предиктори когнітивних наслідків COVID-19

Зв'язок когнітивної дисфункції з різними психічними розладами (зокрема, тривожними) – одна з найобговорюваніших проблем сучасної нейробіології [93, 94]. Між тривогою та когнітивними порушеннями спостерігається різноспрямована залежність. З одного боку, тривожні розлади зумовлюють погіршення когнітивної функції, за деякими даними, – розвиток або погіршення деменції [95, 96]. З іншого боку, самі когнітивні порушення є біологічним маркером і важливою ланкою патогенезу тривожних розладів [97].

За сучасними уявленнями, когнітивну функцію можна умовно розподілити на «гарячу» та «холодну» [98]. «Холодна» когнітивна функція позбавлена зв'язку з емоційним станом людини та відображає раціональне функціонування, зіставне з таким обчислювальних систем (пам'ять, увага, здатність до формулювання логічних умовиводів). «Гаряча» когнітивна функція зумовлена афективним станом людини та відображає здатність виокремлювати емоційно-значимі стимули, розрізняти емоції й формулювати ставлення до них. Установлено, що гострий стрес і тривога активують механізми, пов'язані з уникненням загрози, на різних рівнях «гарячої» когнітивної функції. За збереження тривоги спектр загрозливих стимулів розширюється (т. зв. генералізація стимулів); ці механізми стають дезадаптивними, при цьому також порушується «холодна» когнітивна функція [99]. Ця модель узгоджується з наявними даними щодо когнітивних порушень у пацієнтів, які перенесли COVID-19.

Корекція дефіциту Mg

Відомо, що при стресових і тривожних розладах з'являються порушення у сфері уваги та виконавчих функцій, пам'яті, когнітивний дефіцит, а також аномальні когнітивні й метакогнітивні установки [100]. При цьому лікування тривожних розладів за допомогою стандартних препаратів (антидепресантів, атипових нейролептиків, антиконвульсантів, транквілізаторів) не забезпечує значного покращення когнітивних функцій, а часто й зумовлює їх погіршення [101-104]. Раціональнішою є терапія препаратами магнію, що зменшує стрес і тривогу, а також, за даними експериментальних і клінічних досліджень, має здатність покращувати когнітивну функцію [105-111]. Крім того, додаткове надходження Mg може позитивно впливати на інші фактори ризику, пов'язані з тяжкістю COVID-19 і розвитком когнітивних ускладнень, зокрема сприяти зниженню артеріального тиску та покращенню чутливості до інсуліну [112-115]. Для корекції дефіциту магнію слід застосовувати пероральні препарати; парентеральна терапія має призначатися лише в окремих ситуаціях, коли гіпермагніємія індукується як терапевтичний принцип [84].

Сучасні пероральні препарати магнію містять одне з двох джерел елементарного Mg: неорганічні або органічні солі магнію [116]. Неорганічні солі (наприклад, магнію оксид) містять значну кількість елементарного Mg, але мають обмежену біодоступність. У разі застосування таких препаратів у кров всмоктується незначна частка Mg, при цьому надлишок магнію, що залишається в кишечнику, може порушувати абсорбцію інших нутрієнтів, зокрема кальцію, та спричиняти диспепсію [117]. З іншого боку, органічні солі магнію (наприклад, магнію оротат) містять відносно меншу кількість елементарного Mg, але мають вищу розчинність, кращу біодоступність і забезпечують вищі сироваткові рівні магнію порівняно з неорганічними солями [117]. Погана розчинність і біодоступність можуть спричиняти субоптимальну ефективність та/або підвищення частоти небажаних явищ (діареї тощо).

У нещодавньому дослідженні, проведеному бельгійськими вченими, було протестовано 15 комерційно доступних препаратів неорганічних й органічних солей Mg (оксид, карбонат, цитрат, лактат, оротат тощо) [118]. Дослідження складалося з двох етапів: симуляційного (з метою оцінки біодоступності в різних умовах шлунково-кишкового тракту) та клінічного за участю здорових добровольців. Результати першого етапу продемонстрували, що найвищий ступінь абсорбції має органічний магнію оротат дигідрат (Магнерот® виробництва Woerwag Pharma, Німеччина) – його біодоступність досягала 85-90%. Натомість біодоступність препаратів неорганічного магнію не перевищувала 30%, а в найгіршому випадку становила лише 4%. Під час клінічного тестування виявилося, що препарат неорганічної солі, котрий показав погану біодоступність на моделі, так само значно менше підвищував сироваткову концентрацію Mg, ніж препарат із високою біодоступністю. При цьому навіть дуже висока концентрація магнію в першому випадку не змогла компенсувати наслідки низької біодоступності неорганічної солі Mg.

Німецький Федеральний інститут оцінки ризиків (BfR) рекомендує, щоби максимальна добова кількість магнію становила 250 мг (слід розподілити на два прийоми). Саме таку дозу, що добре переноситься, містить Магнерот® [119]. Препарат призначають по 2 таблетки 3 р/добу протягом 7 днів, далі – по 1 таблетці 2-3 р/добу. Магнерот® можна застосовувати протягом тривалого періоду часу, при цьому курс лікування має становити не менш як 6 тиж.

Ключові висновки

- **У пацієнтів, які одужали від COVID-19, часто розвивається зниження когнітивних функцій, що може зберігатися протягом тривалого часу.**
- **Предиктори когнітивних розладів після перенесеної COVID-19 (старший вік, АГ, ЦД 2 типу) є зіставними з факторами ризику тяжкого перебігу інфекції й асоціюються з дефіцитом Mg.**
- **Когнітивні розлади також можуть бути наслідком стресу та тривоги, пов'язаних із COVID-19.**
- **У пацієнтів, які перебувають в умовах стресу, дефіцит магнію доцільно діагностувати за клінічними симптомами та медичним анамнезом з урахуванням потенційної ятрогенної недостатності Mg.**
- **Для профілактики та корекції COVID-19-асоційованих когнітивних розладів (особливо в пацієнтів із клінічними проявами чи факторами ризику гіпомагніємії) патогенетично обґрунтованою є пероральна терапія препаратами Mg, яка також може зменшувати прояви стресу та тривоги.**
- **Слід уникати застосування високих доз магнію, оскільки надлишок Mg^{2+} у кишечнику може зумовлювати побічні ефекти.**
- **Ефективно корегувати гіпомагніємію при застосуванні нижчих доз дають змогу лише препарати Mg із високою біодоступністю, як-от Магнерот®, що містить органічний магнію оротат.**

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував ***Олексій Терещенко***

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

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

WÖRWAG PHARMA

Представництво компанії «**Вьорвег Фарма ГмбХ і Ко.КГ**», Німеччина:
04112, Київ, вул. Дегтярівська, 62. E-mail: info@woerwagpharma.ua, www.woerwagpharma.ua.

Більш повна інформація на сайті
www.magnerot.com.ua

Раннє призначення бромгексину зменшує смертність при COVID-19

Захворювання, спричинене коронавірусом SARS-CoV-2, характеризується різноманітністю варіантів перебігу – від асимптомного носійства чи помірно виражених проявів інфекції дихальних шляхів до критичного стану, що зумовлений респіраторним дистрес-синдромом і гіперактивацією імунної відповіді. Надмірне виділення маси прозапальних цитокінів (т. зв. цитокіновий шторм) – один з основних механізмів, який спричиняє погіршення перебігу COVID-19 [1, 2]. Для лікування COVID-19 вивчалися численні засоби: протималярійні, противірусні, зокрема анти-ВІЛ-препарати, стероїдні гормони, проте результати досліджень були здебільшого нейтральними чи виявляли неприйнятні побічні ефекти. До сьогодні не було жодного засобу з доведеною здатністю знижувати смертність пацієнтів із COVID-19.

Вірус SARS-CoV-2 прикріплюється до рецептора ангіотензинперетворювального ферменту на поверхні клітин організму хазяїна, після чого є два шляхи проникнення всередину клітини – ендоцитоз і без ендоцитозу. Сучасні коронавіруси використовують переважно шлях без ендоцитозу, що контролюється трансмембранною сериновою протеазою TMPRSS2 [3]. Інгібітори цього шляху можуть бути перспективними засобами для лікування COVID-19 [4]. Серед відомих молекул зі здатністю пригнічувати TMPRSS2 можна виокремити бромгексин (рис.), що має достатньо високий об'єм розподілу в легеневій тканині [5]. Бромгексину гідрохлорид – добре відомий безрецептурний препарат, який застосовується як муколітичний засіб. Нещодавно іранські автори K. Ansarin і співавт. [6] опублікували перше клінічне дослідження ефективності та безпеки бромгексину при лікуванні пацієнтів із пневмонією COVID-19, в якому отримали вражаючі результати зменшення смертності, потреби в інтенсивній терапії та механічній вентиляції легень.

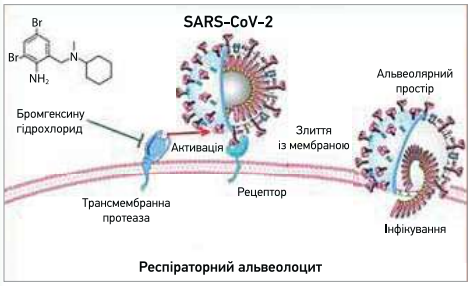


Рис. Бромгексин пригнічує трансмембранну протеазу TMPRSS2, яка допомагає проникненню вірусу SARS-CoV-2 до клітин людини

Матеріали та методи

Відкрите рандомізоване клінічне дослідження проводилося на базі університетської клініки. Набір пацієнтів здійснювався з 18 квітня по 19 травня 2020 року. Діагноз коронавірусної пневмонії установлював сертифікований пульмонолог, базуючись на клінічних симптомах та ознаках, а також на картині комп'ютерної томографії легень, якщо вона відповідала типовим ознакам COVID-19. Хоча тестування методом полімеразної ланцюгової реакції було доступним на той час, результат тесту не був обов'язковим для залучення до випробування, оскільки через затримку очікувалася висока частка хибнонегативних результатів.

Відповідно до критеріїв включення пацієнтів рандомізували у співвідношенні 1:1 на дві групи – дослідну та контрольну. Хворі контрольної групи отримували лікування згідно з Іранським національним протоколом COVID-19 й актуальними на той час настановами з найкращої практики. Зокрема, їм призначали гідроксихлорохін дозою 200 мг/день упродовж 2 тиж на додачу до підтримувальної та симптоматичної терапії. У дослідній групі додатково до стандартної терапії пацієнти приймали бромгексин по 8 мг 3 р/день упродовж 2 тиж після рандомізації.

Первинними кінцевими точками ефективності були частота переведень до відділення інтенсивної терапії (ВІТ), потреба в механічній вентиляції легень і 28-денна смертність. Вторинні клінічні наслідки, що оцінювалися в цьому дослідженні, – клінічне покращення (за такими симптомами, як лихоманка, задишка, слабкість), покращення лабораторних показників, зокрема С-реактивного білка (СРБ), лактатдегідрогенази (ЛДГ), співвідношення нейтрофіли/лімфоцити та тривалість перебування в стаціонарі. Клінічне покращення визначали як полегшення симптомів до такого рівня, що давав змогу виписати пацієнта та продовжувати лікування амбулаторно. Клінічні симптоми оцінювалися лікарем, якому не було відомо, до котрої групи належить пацієнт.

Щодня всім хворим вимірювали сатурацію крові киснем, а за потреби призначали рентгенографію грудної клітки. Критеріями виписки додому на самоізоляцію були клінічна стабільність і сатурація ≥90% при диханні кімнатним повітрям. Загальна тривалість спостереження становила 28 днів. Критерії переведення до ВІТ – погіршення респіраторного дистресу за оцінкою лікаря, нестабільна гемодинаміка, що потребувала призначення вазопресорних засобів, сатурація крові киснем <85%, що не покращувалася при диханні киснем із низькою швидкістю потоку.

Результати

Популяція дослідження налічувала 78 пацієнтів із діагнозом пневмонії COVID-19, яких порівну розподілили в дослідну та контрольну групи. Усі хворі отримували призначене лікування й без передчасного вибування завершили участь у випробуванні. За демографічними та клінічними характеристиками дослідна й контрольна групи не мали суттєвих відмінностей. Середній вік у дослідній групі становив 58,4±13,7 року, в контрольній – 61,1±16,1 року. Чоловіки становили 54,4% популяції. Групи не відрізнялися за поширеністю коморбідних станів, як-от цукровий діабет і гіпертензія, а також за затримкою від появи симптомів до госпіталізації, що становила 7,7±4,1 дня в дослідній групі та 8,3±5,8 дня в контрольній групі (p=0,632). Індекс маси тіла й оцінки за шкалою APACHE в обох групах були майже однаковими.

Первинні клінічні наслідки

Значиму різницю було отримано в показниках 28-денної смертності: в дослідній групі вижили всі, тоді як у контрольній 5 пацієнтів (12,8%) померли (p=0,027). У дослідній групі двох хворих (5,1%) перевели до ВІТ, у контрольній групі таку потребу мали 11 пацієнтів (28,2%). Ця різниця також була статистично значимою (p=0,006). У дослідній групі механічну вентиляцію легень проводили 1 пацієнту (2,6%), а в контрольній – 9 хворим (23,1%) зі статистично значимою різницею (p=0,007).

Вторинні клінічні наслідки

За більшістю вторинних критеріїв ефективності було отримано значимі відмінності між групами. Покращення основних респіраторних симптомів, як-от кашель і задишка, впродовж 2 тиж відзначалося в обох групах, але в дослідній групі після лікування задишка залишалася в 3,4% пацієнтів, а в контрольній – у 48,3% (p≤0,001); кашель – відповідно в 6,9 та 40,0% випадків (p=0,003). Про залишкову слабкість повідомили 6,9% хворих дослідної групи та 34,5% пацієнтів контрольної (p=0,010). На початку випробування не було значимої різниці між групами за такими симптомами, як лихоманка, головний біль, а також за симптомами з боку шлунково-кишкового тракту. У пацієнтів, які отримували бромгексин, порівняно з контрольною групою, відзначалося покращення лабораторних показників: ЛДГ (363,2±83,6 vs 445,3±115,2; p=0,056), співвідношення нейтрофіли/лімфоцити (1,7 (1,0) vs 3,0 (6,3); p=0,052) та СРБ (0 vs 81,8%; p<0,001). Не відзначалося суттєвої різниці за тривалістю перебування в стаціонарі (від рандомізації до виписки), що становила 7,6±3,5 дня в дослідній групі та 8,1±5,5 дня в контрольній (p=0,587). Під час дослідження не зафіксовано серйозних побічних ефектів терапії.

Обговорення та висновки

Результати випробування K. Ansarin і співавт. підтвердили, що раннє призначення бромгексину по 8 мг 3 р/день істотно зменшує переведення до ВІТ, потребу в інтубації, механічній вентиляції легень і знижує смертність серед госпіталізованих пацієнтів із COVID-19. Це дуже важливі результати, що мають пряму кореляцію з наслідками захворювання. Як показали клінічні спостереження, зазвичай стан пацієнтів із COVID-19 швидко погіршується в перші 24 год після інтубації та початку механічної вентиляції легень, що корелює з несприятливими наслідками [7, 8]. Це може спонукати лікарів-реаніматологів ретельніше визначати показання до інтубації. Переведення до ВІТ, інтубацію та механічну вентиляцію слід розцінювати радше як перехід пацієнта в небезпечну зону, ніж як міст до одужання. Отже, будь-яке лікувальне втручання, що запобігає переведенню пацієнтів до ВІТ, може чинити значний вплив на смертність. Різниця в кількості померлих між групами бромгексину (0) та контрольною (5 хворих, що становило 12,8% групи) є красномовним індикатором ефективності цього лікарського засобу.

Що стосується впливу на симптоми захворювання (кашель, слабкість, задишка), то застосування бромгексину також виявилося ефективнішим порівняно зі стандартною терапією. Ця різниця може відображати обмежене ураження легеневої тканини в групі пацієнтів, які приймали бромгексин. Вірус SARS-CoV-2 активує каскад вивільнення прозапальних цитокінів в організмі. СРБ є маркером запалення, що пропонується визначати для скринінгу за підозри на COVID-19. У дослідженні K. Ansarin і співавт. до початку будь-якого лікування СРБ був позитивним у 87,9 та 91,7% пацієнтів у дослідній і контрольній групах відповідно. Повторний аналіз через 2 тиж після лікування виявив повну нормалізацію СРБ у 100% пацієнтів, які приймали бромгексин, тоді як у 83,3% хворих контрольної групи СРБ залишався позитивним. Цей результат яскраво демонструє ефективність впливу бромгексину на запалення при COVID-19.

Отже, дослідження K. Ansarin і співавт. демонструє ефективність ранньої пероральної терапії бромгексином пацієнтів із COVID-19, що проявлялося насамперед у покращенні виживаності. Крім того, терапія бромгексином пом'якшувала перебіг захворювання й у такий спосіб зменшувала потребу в інтенсивній терапії, інтубації та механічній вентиляції легень. Повна нормалізація СРБ після лікування відображає потужний протизапальний ефект препарату. Бромгексин – дешевий, доступний і безпечний безрецептурний лікарський засіб, який може бути застосований у більшості країн світу, зокрема в регіонах, віддалених від центрів спеціалізованої медичної допомоги. Незважаючи на малий розмір вибірки дослідження та досвід одного клінічного центру, результати випробування K. Ansarin і співавт. є дуже обнадійливими та можуть стати початком прориву в лікуванні COVID-19. Звичайно, вони потребують підтвердження в більшому клінічному дослідженні. Утім, з огляду на темпи поширення пандемії та брак часу на пошук нових методів лікування, терапія бромгексином у найближчому майбутньому може змінити правила гри та стати дієвим чинником покращення прогнозу пацієнтів з інфекцією COVID-19.

Список літератури знаходиться в редакції.

За матеріалами: Ansarin K. et al. Effect of bromhexine on clinical outcomes and mortality in COVID-19 patients: a randomized clinical trial. Bioimpacts. 2020; 10 (4): 209-215.

Переклав з англ. ***Ігор Петренко***

Актуальні питання нутритивної підтримки хворих на COVID-19

С.О. Дубров

Пропонуємо до уваги читачів огляд доповіді президента Асоціації анестезіологів України, професора кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктора медичних наук Сергія Олександровича Дуброва, присвяченої нутритивній підтримці пацієнтів із COVID-19. Незважаючи на наявність добре відпрацьованого та чіткого протоколу, що регламентує принципи лікування пацієнтів із COVID-19, досі маємо велику кількість запитань щодо нутритивного забезпечення таких хворих (особливо тих, які переведені до відділення інтенсивної терапії та перебувають у тяжких і критичних станах). Саме тому у своєму виступі професор С.О. Дубров відповів на найактуальніші з цих запитань.

Чи відрізняються цільові рівні енергії білка у хворих на COVID-19 від аналогічних показників у інших пацієнтів в ургентних станах?

Практично не відрізняються. Рекомендації щодо нутритивного забезпечення пацієнтів із тяжким і критичним перебігом COVID-19 (як стосовно потреб білка, так і щодо потреб глюкози та ліпідів) майже цілком корелюють із рекомендаціями, ухваленими Європейською спілкою ентерального та парентерального харчування (ESPEN); відповідають їм і рекомендації Американської спілки ентерального та парентерального харчування (ASPEN).

На які настанови та клінічні протоколи слід орієнтуватися фахівцям охорони здоров'я при призначенні парентерального харчування пацієнтам із COVID-19?

Насамперед під час обрання типу нутритивного забезпечення хворих на COVID-19 слід пам'ятати про те, що за можливості харчуватися самостійно пацієнт має отримувати природніше ентеральне харчування. За недостатності такої підтримки призначається назогастральне харчування (в рідких випадках доцільним також є встановлення гастростоми). Неможливість забезпечити нутритивні потреби пацієнту шляхом ентерального харчування – показання до призначення комбінованого (ентерального та парентерального) харчування. Відповідно до рекомендацій ASPEN, за такого типу нутритивної підтримки більше уваги доцільно приділяти парентеральному харчуванню (особливо при веденні пацієнтів із COVID-19); це пояснюється тим, що воно дає змогу максимально зменшити ризик інфікування медичного персоналу.

Яка кількість пацієнтів із COVID-19, госпіталізованих до відділення інтенсивної терапії, потребує проведення саме парентерального харчування?

Це залежить від тяжкості стану та можливості ентерального харчування. Варто мати на увазі, що в Україні існують певні відділення інтенсивної терапії, де значна кількість пацієнтів перебуває не відповідно до реальних показань (тобто не в тяжкому та критичному станах). Очевидно, що такі пацієнти не потребують парентерального харчування. Проте, якщо пацієнт протягом 3-5 днів не може отримувати адекватного ентерального харчування, йому призначається комбіноване харчування. Важливо повністю визначити нутритивний статус хворого, а також забезпечити його нутритивні потреби (тобто мінімум 25 ккал/кг маси тіла) вже протягом першого тижня перебування у відділенні.

Яким має бути алгоритм призначення харчування пацієнтам із COVID-19?

Якщо шляхом ентерального харчування вдається забезпечити 80-90% енергетичних потреб хворого, питання призначення парентерального харчування не постає. Якщо протягом першого тижня перебування пацієнта у відділені не вдається досягти такого рівня, слід застосовувати комбіноване харчування.

В яких випадках і в яких об'ємах слід призначати парентеральне харчування пацієнтам, які отримують штучну вентиляцію легень?

Переважна більшість пацієнтів відділень інтенсивної терапії, хворих на COVID-19, отримують неінвазивну штучну вентиляцію легень, навіть якщо вони перебувають у тяжкому та критичному станах. Усі ці хворі (за можливості) мають отримувати ентеральне чи комбіноване харчування, тобто лише необхідність проведення інвазивної штучної вентиляції легень є очевидним показанням для призначення парентерального харчування.

Розчини для парентерального харчування внесені до номенклатури препаратів для лікування COVID-19, але вони відсутні в Національному переліку лікарських препаратів Міністерства охорони здоров'я України. Як лікарні можуть наразі закуповувати розчини для парентерального харчування коштом державного бюджету?

Національний перелік лікарських препаратів і Постанови Кабінету Міністрів України № 224, 225 від 20.03.2020 р. є різними документами; їх не слід ототожнювати. Крім того, протягом уже майже року лікувальні заклади можуть закуповувати суміші для ентерального харчування, оскільки за ініціативи Асоціації анестезіологів України, котра звернулася до міністра економіки, було змінено коди для закупівлі сумішей; сьогодні їх можна купувати абсолютно законно. Варто мати на увазі, що Протоколи ведення пацієнтів із COVID-19 включають обов'язкове забезпечення харчуванням (у т. ч. медичним) хворих. Постановами Кабінету Міністрів України № 224, 225 надано дозвіл на спрощені процедури (без оголошення тендера) придбання лікарських засобів, послуг та обладнання в контексті надання допомоги таким пацієнтам. Окрім того, нещодавно Постановою Кабінету Міністрів України від 28.10.2020 р. № 1033 внесено зміни до переліків, затверджених Постановами Кабінету Міністрів України № 224, 225, які дозволяють лікувальним закладам закуповувати за спрощеною процедурою як препарати для ентерального харчування, так і розчини для парентерального харчування.

Сергію Олександровичу, ви наголошуєте на тому, щоби за можливості мінімізувати обсяг парентеральної інфузії для пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19. Яка саме тактика є правильною в разі застосування парентерального харчування?

Насправді це ті самі рекомендації, що надають Всесвітня організація охорони здоров'я та Центри з контролю та профілактики захворювань США. Дійсно, в пацієнтів із коронавірусною інфекцією (особливо тих, які мають двобічну полісегментарну пневмонію) інфузійна (зокрема й т. зв. дезінтоксикаційна) терапія має бути максимально мінімізована. Перорально хворий має отримувати лише ті рідини, що необхідні для розведення фармакологічних препаратів.

Є повідомлення про випадки утворення преципітатів у легеневих судинах і розвиток респіраторного дистрес-синдрому в пацієнтів, які отримували парентеральне харчування. Яку тактику має обрати лікар у таких ситуаціях при веденні пацієнтів із тяжким і критичним перебігом COVID-19, коли легені й так уражені? Чи взагалі є виправданим застосування парентерального харчування в цих хворих?

Звичайно, воно є виправданим. По-перше, не слід забувати про більшу інфекційну безпечність такої тактики для медичного персоналу, по-друге, при проведенні парентерального харчування варто пам'ятати: якщо дотримуватися інструкції та термінів тривалості інфузійної терапії, знижується ризик ускладнень від застосування ліпідних емульсій (найчастіше вони з'являються саме через порушення швидкості введення).

Чи мають трикомпонентні препарати для парентерального харчування зі збільшеною концентрацією білка та низьким умістом глюкози переваги при застосуванні в пацієнтів із COVID-19?

Мають, адже вони містять велику кількість білка. За даними різних світових досліджень, трикомпонентні препарати є переважнішими для більшості пацієнтів (≈80%). В Україні, на жаль, наразі немає змоги готувати для кожного конкретного пацієнта таке індивідуальне харчування, що містило би необхідну кількість амінокислот, глюкози та ліпідних емульсій. Саме тому в наших реаліях використання сумішей «три в одному» є найоптимальнішим і найефективнішим. Проте варто пам'ятати, що для пацієнтів, які перебувають у критичних станах, уміст білка в цих сумішах може виявитися недостатнім (у середньому ця потреба становить ≈1,3 г/кг маси тіла), тому таким хворим може знадобитися його додаткове введення.

Поширена думка, що ліпідні емульсії взагалі протипоказані при пневмонії. Прокоментуйте, будь ласка.

Неправильно заявляти категорично, що це так. Слід шукати золоту середину між тяжким і критичним перебігом захворювання й неможливістю ентерального харчування. У цьому випадку шкідливішою для пацієнта, звісно, буде відсутність харчування. Також необхідно пам'ятати про важливість дотримання інструкції та правильного проведення інфузійної терапії. Отже, враховуючи це, а також керуючись рекомендаціями ASPEN та ESPEN, призначення ліпідних емульсій пацієнтам із COVID-19 варто вважати можливим.

Чи мають переваги імунонейтральні ліпідні емульсії у пацієнтів із COVID-19?

Незважаючи на те що світова медицина вже має значний досвід у лікуванні хворих на COVID-19, сьогодні в імунологів залишається ще багато запитань щодо тактики впливу на імунну систему: комусь імунітет потрібно стимулювати, а комусь, навпаки, пригнічувати, тобто думки дослідників щодо цього різняться. Слід мати на увазі, що в публікаціях останніх років, зроблених авторитетними вченими, заперечується наявність переваг імуномоделювального харчування й рекомендовано застосовувати імунонейтральні суміші.

Розчини для парентерального харчування слід з обережністю застосовувати в пацієнтів із порушенням згортання крові. Які ви маєте рекомендації щодо цього?

З огляду на високий ризик виникнення тромбозів у пацієнтів із COVID-19 (насамперед венозних тромбоемболічних ускладнень), таким хворим, звичайно, показані суворий контроль показників згортання та фармакологічна профілактика тромбозів.

Чи якось впливають на респіраторний статус вуглеводи, що призначаються в рекомендованих дозах?

Існують загальні правила для ведення пацієнтів із COVID-19. Звісно, що при проведенні харчування цих хворих слід підраховувати кількість глюкози, котра вводиться за добу. Є стандартні рекомендації, котрих слід дотримуватися. Перевищення дозування розчинів глюкози може супроводжуватися погіршенням показників функції зовнішнього дихання. Саме тому важливе проведення моніторингу рівня глюкози крові (особливо у хворих на цукровий діабет і в пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19, а також у тих, хто отримує кортикостероїди). Звичайно, слід уживати заходів щодо запобігання перевищенню введення глюкози в добовому раціоні.

Через який час після припинення ентерального харчування в пацієнта розвиваються катаболічні процеси в організмі та які шляхи подолання катаболізму?

Насамперед це залежить від стану пацієнта. У хворих, які перебувають у критичному стані, завжди відбувається гіперкатаболізм (тобто в організмі активуються функції нутритивного забезпечення). Саме тому дуже важливо протягом перших 5 днів забезпечити їм надходження енергії в добовому об'ємі 25-27 ккал/кг маси тіла, при цьому кількість уведеного білка має становити ≈1,3 г/кг маси тіла.

Після проведення повного лікування знижується сатурація та підвищується температура тіла. Якою в цьому випадку має бути тактика лікаря?

Так, досить часто у своїй практиці лікарі стикаються з тим, що через 2-3 тиж після перенесеної COVID-19 у пацієнтів спостерігається підвищення температури та/або зниження сатурації. Іноді може бути й так, що ці пацієнти після виписки зі стаціонару перебувають на доліковуванні вдома, де отримують кисневу суміш; протягом цього часу в них відбувається підвищення температури. У разі субфебрильної температури (37,2-37,4 °C) рекомендоване спостереження за хворим. За значнішого підвищення температури насамперед слід виключити можливе приєднання бактеріальної флори та за потреби вжити необхідних заходів. Варто пам'ятати, що захворювання на COVID-19 можуть супроводжувати й інші патологічні стани, тому необхідно приділяти увагу їх виключенню чи підтвердженню. Що стосується респіраторної підтримки таких пацієнтів, то потрібно не забувати, що критичний рівень сатурації становить 92%; у разі подальшого її зниження необхідні госпіталізація, а також повноцінна оксигенотерапія.

Підготував ***Олександр Соловйов***

АЛЬФАХОЛІН®

ХОЛІНУ АЛЬФОСЦЕРАТ

Лікує[4] ментальні розлади при травматичних, дегенеративних та судинних ураженнях ЦНС[1,3]

- Активує роботу мозку та корегує біохімічні ушкодження мембран[1]
- Покращує пам’ять та пізнавальні здібності[1]
- Позитивно впливає на показники емоційного стану і поведінки[1]

Усвідомлюй ясно, думай швидше, пам'ятай потрібне![2]

Розчин оральний, 600 мг/7мл, 7 мл, №10

Має апельсиновий смак. Приймати по 1 флакону розчину 2 рази на добу. Тривалість лікування лікар визначає індивідуально.

АЛЬФАХОЛІН® РОЗЧИН ОРАЛЬНИЙ. РП UA/17917/01/01. **Склад:** діюча речовина: choline alfoscerate; 7 мл препарату містять холіну альфосцерату 600 мг. **Лікарська форма.** Розчин оральний. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на нервову систему. Парасимпатоміметики. Холіну альфосцерат. Код АТХ N07AX02. **Фармакодинаміка.** Холіну альфосцерат є лікарським засобом, який належить до групи центральних холіноміметиків із переважним впливом на центральну нервову систему (ЦНС). Альфахолін® позитивно впливає на функцію пам’яті та пізнавальні здібності, а також на показники емоційного стану і поведінки, погіршення яких було зумовлене розвитком інволюційної патології головного мозку. Холіну альфосцерат як носій холіну і попередній агент фосфатидилхоліну має потенційну спроможність запобігати і коригувати біохімічні ушкодження, які мають особливе значення серед патогенних факторів психоорганічного інволюційного синдрому, тобто може впливати на знижений холінергічний тонус і змінений фосфоліпідний склад оболонок нервових клітин. Альфахолін® покращує церебральний кровоток, посилює метаболічні процеси в головному мозку, активує структури ретикулярної формації головного мозку і сприяє відновленню свідомості при травматичному ушкодженні головного мозку. **Показання.** Психоорганічний синдром на фоні інволюційних та дегенеративних процесів в головному мозку, наслідки цереброваскулярної недостатності або первинні та вторинні когнітивні порушення в літніх людей, які характеризуються порушенням пам’яті, сплутаністю свідомості, дезорієнтацією, зниженням мотивації та ініціативності, зниженням здатності до концентрації уваги. Порушення поведінки та афективної сфери в людей літнього віку: емоційна лабільність, підвищена дратівливість, байдужість до навколишнього середовища, псевдомеланхолія. **Протипоказання.** Гіперчутливість до компонентів лікарського засобу. Період вагітності або годування груддю. Вік пацієнта до 18 років (у зв’язку з відсутністю даних). Виражене психомоторне збудження в пацієнтів із психотичними розладами. **Спосіб застосування та дози.** Приймати по 1 флакону розчину орального 2 рази на добу. Вказана доза може бути збільшена лікарем. Діти. Досвід застосування дітям відсутній. **Побічні реакції.** Як правило, лікарський засіб добре переноситься навіть при тривалому застосуванні. На початку лікування можуть виникати такі прояви побічних реакцій: тривога, ажитація, безсоння. Ці симптоми є минущими і не потребують припинення лікування, але можливе тимчасове зниження дози. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

Розчин для ін’єкцій, 1000 мг/4 мл, 4 мл, № 5

Вводити внутрішньом’язово або внутрішньовенно (повільно) по 1 г (1 ампула) на добу 15-20 днів.

АЛЬФАХОЛІН® РОЗЧИН ДЛЯ ІН’ЄКЦІЙ. РП UA/17917/02/01 **Склад:** 1 ампула по 4 мл розчину містить холіну альфосцерату 1000 мг. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на нервову систему. Парасимпатоміметики. Холіну альфосцерат. Код АТХ N07A X02. **Фармакодинаміка.** Механізм дії ґрунтується на тому, що при потраплянні в організм холіну альфосцерат розщеплюється під дією ферментів на холін і гліцерофосфат: холін бере участь у біосинтезі ацетилхоліну – одного з основних медіаторів нервового збудження; гліцерофосфат є попередником фосфоліпідів (фосфатидилхоліну) нейронної мембрани. Таким чином, Альфахолін® покращує передачу нервових імпульсів у холінергічних нейронах; позитивно впливає на пластичність нейрональних мембран і функцію рецепторів. Альфахолін® покращує церебральний кровоток, посилює метаболічні процеси в головному мозку, активує структури ретикулярної формації головного мозку і відновлює свідомість при травматичному ушкодженні головного мозку. **Показання.** • Гострий період тяжкої черепно-мозкової травми з переважно стовбуровим рівнем ушкодження (порушення свідомості, коматозний стан, вогнищева пірамідна симптоматика, симптоми ушкодження стовбура мозку). • Дегенеративно-інволюційні мозкові психоорганічні синдроми або вторинні наслідки цереброваскулярної недостатності, тобто первинні та вторинні порушення розумової діяльності в людей літнього віку, які характеризуються порушенням пам’яті, сплутаністю свідомості, дезорієнтацією, зниженням мотивації та ініціативності, зниженням здатності до концентрації; зміни в емоційній сфері та сфері поведінки: емоційна нестабільність, дратівливість, байдужість до навколишнього середовища; псевдомеланхолія в людей літнього віку. **Протипоказання.** Гіперчутливість до лікарського засобу або до його компонентів. Психотичний синдром, при тяжкому психомоторному збудженні. Період вагітності або годування грудью. **Спосіб застосування та дози.** При гострих станах Альфахолін® вводити внутрішньом’язово або внутрішньовенно (повільно) по 1 г (1 ампула) на добу протягом від 15 до 20 днів. **Діти.** Досвід застосування препарату Альфахолін® дітям відсутній. **Побічні реакції.** Як правило, лікарський засіб добре переноситься навіть при тривалому застосуванні. Можливі реакції в місці введення. Протягом перших днів або тижнів лікування можуть виникати такі прояви побічних реакцій: тривога, ажитація, безсоння. Ці симптоми є тимчасовими і не потребують припинення лікування, але може знадобитися тимчасове зниження дози. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Альфахолін® р-н для ін’єкцій. 2. Цей вираз є рекламним слоганом. Мається на увазі описаний в інструкціях для медичного застосування лікарських засобів Альфахолін® р-н для ін’єкцій та Альфахолін® р-н для перорального застосування позитивний вплив на функцію пам’яті та пізнавальні здібності. 3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Альфахолін® р-н для перорального застосування. 4. Під словом «лікує» мається на увазі застосовується в лікуванні.

Інформація наведена в скороченому вигляді, повна інформація про лікарські засоби міститься в інструкціях для медичного застосування лікарських засобів.

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

ДАРНИЦЯ

Холіну альфосцерат у лікуванні когнітивних порушень і деменції: сучасні клінічні дані

Холінергічна система головного мозку критично необхідна для таких процесів, як увага, навчання, пам'ять, реакція на стрес, регулювання ритму сну та неспання [1]. Відхилення у функціонуванні холінергічної системи залучені до патогенезу багатьох форм деменції, в т. ч. хвороби Альцгеймера (ХА) [2-4]. Дослідження мозку в пацієнтів із ХА виявили помітну втрату ферменту холінацетилтрансферази, що бере участь у синтезі ацетилхоліну, та нікотинових холінергічних рецепторів [1-4]. Анатомічною основою холінергічного дефіциту є атрофія та дегенерація підкоркових холінергічних нейронів, зокрема в базальних ядрах лобної частки (наприклад, ядро Мейнерта), котрі забезпечують холінергічну іннервацію кори мозку.

Холін вважається однією з основних поживних речовин, необхідних для забезпечення когнітивних функцій [5-7]; він входить до складу універсального фосфоліпіду фосфатидилхоліну, що підтримує структуру та функції клітинних мембран. Холін також необхідний для транспортування жирів усередину клітин і є попередником нейротрансмітера ацетилхоліну. Застосування холінергічних попередників – науково обґрунтований підхід до лікування помірних когнітивних порушень і деменції в дорослих [8]. Першими холінергічними препаратами, запровадженими в терапію когнітивних порушень, були CDP-холін (цитиколін) і холіну альфосцерат* (L-альфа-гліцерофосфорилхолін, GPC) [6, 9]. Пізніше до лікування деменції були залучені симптоматичні засоби – інгібітори холінестерази (донепезил, галантамін і ривастигмін) і неконкурентний антагоніст N-метил-D-аспартатних рецепторів мемантин [26]. Незважаючи на появу нових препаратів для впливу на холінергічну систему, увага наукового світу до GPC при лікуванні ХА й інших форм деменції залишається високою. GPC має переконливу доказову базу сприятливого впливу на холінергічну систему, когнітивні функції та клінічний перебіг деменцій різного походження [6, 9-12].

Механізми впливу GPC на когнітивні функції

За даними експериментальних досліджень останніх 5 років, виявлено такі ефекти GPC у центральній нервовій системі: захисний ефект на судини головного мозку, зменшення запальних явищ, пов'язаних із процесами ішемії-реперфузії [14, 15]; стимуляція нейрогенезу в гіпокампі, захист від загибелі нейронів унаслідок епілептичних нападів і когнітивних порушень [16]; зменшення мозкового відкладення транстиретину, амілоїдогенного білка, що активує мікроглію та зумовлює нейрозапалення [17]; збереження експресії деяких генів мозку, що пов'язані з явищами довгострокового потенціювання для розвитку пам'яті та здатності до навчання [18].

Ці дослідження додали багато нових знахідок до результатів доклінічних робіт 1990-х і подальших років, які довели, наскільки GPC здатен покращувати процеси пам'яті та навчання, а також зменшувати вікові структурні зміни в лобній корі й гіпокампі [6, 9].

Останніми роками був установлений той факт, що GPC може підвищувати біодоступність холіну, а отже, сприяти синтезу ацетилхоліну на нейрональному рівні, покращувати спортивні показники людини, зокрема час реакції, відновлення після тренування, а також підвищувати пікову м'язову силу під час виконання ізометричних вправ [13]. Можливо, ці властивості будуть корисними для протидії саркопенії та зниженню сили, пов'язаних зі старінням, які значною мірою зумовлюють кволість і вразливість людей похилого віку.

Фармакокінетика

Кінетика та метаболізм GPC були вивчені в дослідженнях на тваринах і за участю людей. GPC, мічений радіоізотопом ^{14}C, вводили щурам внутрішньовенно та перорально. Встановлено, що GPC гідролізується фосфодіестеразою в слизовій оболонці кишечнику до кількох метаболітів, які мають різні кінетичні профілі. Серед них і холін, який досягає мозку та вбудовується у фосфоліпіди впродовж 24 год після введення дози GPC [19].

У людей після внутрішньом'язового введення GPC дозою 1 г рівень холіну в плазмі досягає максимуму 35,1 мкмоль/л через 30 хв, потім зменшується з періодом напіввиведення близько 2 год і повертається до початкових значень через 6-8 год [20]. Пероральний GPC гідролізується до рівня холіну в кишечнику, після чого холін повністю всмоктується з T_{max} приблизно 3,5-4 год і періодом напіввиведення приблизно 5-7 год [21, 22].

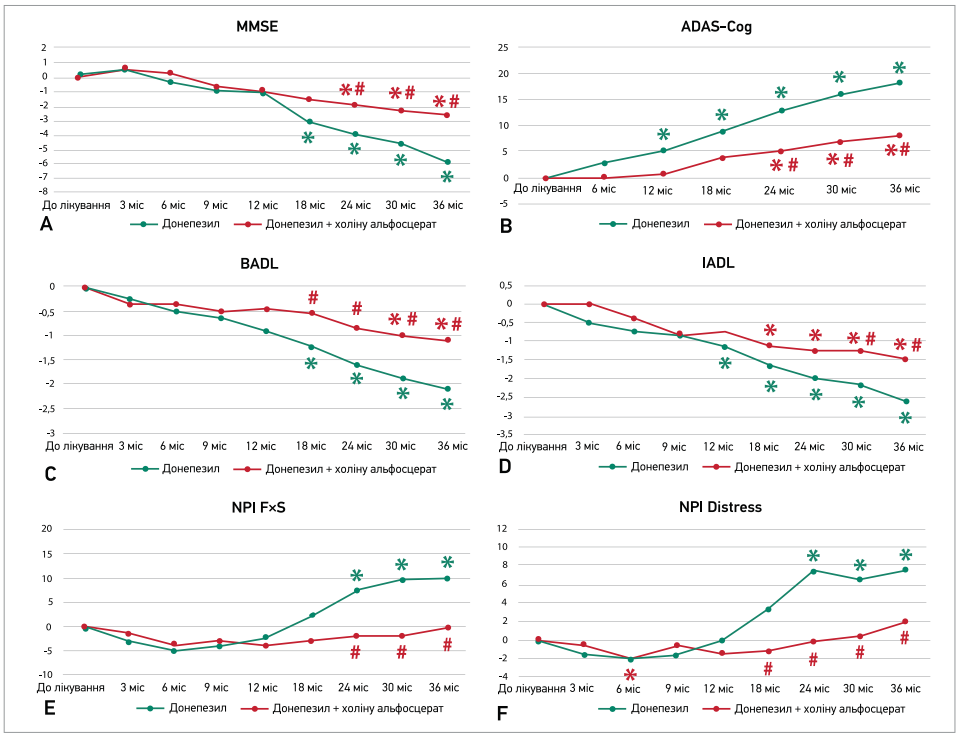


Рис. Результати динамічного оцінювання когнітивних функцій (MMSE, A; ADAS-cog, B), повсякденної активності пацієнтів (BADL, C; IADL, D) і поведінки (NPI-F, E; NPI-D, F) під час дослідження ASCOMALVA

*Примітки: *p<0,05 проти початкового значення; #p<0,05 донепезил + плацебо проти донепезил + холіну альфосцерат.*

Клінічні дослідження

У численних клінічних дослідженнях продемонстрована ефективність GPC при деменції різного походження. За даними систематичного огляду робіт, які були опубліковані до 2001 року, в 10 випробуваннях узяли участь загалом 1570 пацієнтів, 854 з яких були залучені до контрольованих досліджень із групами плацебо чи референтного препарату [6, 29]. Обстежені пацієнти страждали на деменцію дегенеративного, судинного чи комбінованого походження. Як виявили валідовані тести, як-от мінітест психічного стану (MMSE) при деменціях дегенеративного походження та геріатрична шкала клінічної оцінки при судинній деменції, терапія холіну альфосцератом істотно покращувала клінічний стан пацієнтів. Результати, отримані в групах GPC, були вищими або еквівалентними тим, які спостерігалися в контрольних групах з активним лікуванням, а також завжди перевершували результати, що спостерігалися в групах плацебо. Аналіз підкреслює чітку внутрішню узгодженість клінічних даних, зібраних у різних експериментальних умовах, щодо ефектів препарату, особливо на когнітивні функції, котрі характеризують клінічну картину деменції (пам'ять, увагу). Клінічно значуще полегшення когнітивних симптомів відрізняє GPC від холінергічних попередників, які використовувалися в минулому, як-от холін і лецитин. Окрім того, до огляду включили 3 неконтрольовані дослідження холіну альфосцерату при гострих мозкових інсультах і TIA (загалом за участю 2484 пацієнтів). Результати цих випробувань дають змогу припустити, що GPC сприяє функціональному одужанню пацієнтів після мозкового інсульту.

Слід зазначити, що GPC як холінергічний попередник здатен створювати вищі рівні холіну в плазмі крові [27]; він також має підвищену активність щодо процесів пам'яті й обробки інформації [28] порівняно з цитиколіном. У багатоцентровому порівняльному рандомізованому дослідженні за участю 112 пацієнтів із мультиінфарктною деменцією еквівалентні дози 1 г цитиколіну чи 1 г GPC уводили внутрішньом'язово впродовж 90 днів, після чого пацієнтів спостерігали ще 90 днів. У групі GPC було отримано достовірно кращі результати когнітивних і поведінкових тестів (за геріатричною шкалою клінічної оцінки, тестом Векслера тощо) як після завершення курсу лікування, так і наприкінці періоду спостереження [28].

Також заслуговують на увагу результати багатоцентрового рандомізованого подвійного сліпого дослідження за участю 261 пацієнта, котрі страждали на деменцію альцгеймерівського типу від легкого до помірного ступеня [30]. Протягом 180 днів 132 пацієнти отримували пероральний GPC дозою 1200 мг/добу, 129 хворих увійшли до групи плацебо. Середнє зниження оцінок за підшкалою когнітивних функцій шкали ХА (ADAS-Cog) у пацієнтів, які отримували GPC, становило 2,42 бала після 90 днів лікування та 3,20 бала наприкінці дослідження (p<0,001 проти початкового рівня для обох точок часу). Натомість у пацієнтів, які отримували плацебо, середнє збільшення бала ADAS-Cog становило 0,36 після 90 днів лікування та 2,90 бала після 180 днів лікування (p<0,001 проти початкового рівня), тобто в групі холіну

Продовження на стор. 22.

Добре відомим представником холіну альфосцерату в Україні є препарат **Альфахолін® виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Цей лікарський засіб присутній у вигляді кількох лікарських форм: **Альфахолін®** розчин для ін'єкцій 1000 мг / 4 мл № 5; **Альфахолін®** розчин для перорального застосування 600 мг / 7 мл № 10.*

Холіну альфосцерат у лікуванні когнітивних порушень і деменції: сучасні клінічні дані

Продовження. Початок на стор. 21.

альфосцерату спостерігали статистично значуще клінічне покращення, тоді як у пацієнтів групи плацебо деменція продовжувала прогресувати. За іншими параметрами (поведінкова підшкала ADAS, сумарна оцінка ADAS, MMSE, шкала загального клінічного враження CGI) результати пацієнтів групи GPC стабільно покращувалися через 90 та 180 днів порівняно з початковим рівнем, тоді як у групі плацебо вони залишалися незмінними чи погіршувалися [30].

Зазвичай пацієнтів і родичів турбує не лише погіршення когнітивних функцій на момент обстеження, а й прогноз на найближчі роки. Як довго триватиме ефект від призначеної терапії? На це запитання дають відповідь дослідження з подовженим періодом спостереження. Доклінічні випробування продемонстрували, що комбінація інгібітора холінестерази з холіновим попередником GPC підсилює холінергічну нейротрансмісію більшою мірою, ніж кожен із препаратів окремо. У багатоцентровому контрольованому рандомізованому подвійному сліпому дослідженні **ASCOMALVA** оцінювали клінічні ефекти комбінованої терапії інгібітором холінестерази донепезилом дозою 10 мг/добу та GPC дозою 1200 мг/добу в пацієнтів із ХА й супутніми ішемічними ураженнями мозку [31, 32]. Пацієнтів розподілили на 2 групи: донепезил + GPC (дослідна група D+GPC) або донепезил + плацебо (група контролю D+P). Когнітивні функції, повсякденну активність пацієнтів і поведінкові симптоми оцінювали за допомогою тесту MMSE, шкали ADAS-Cog, шкал базових та інструментальних щоденних активностей (BADL й IADL), а також нейропсихіатричного опитувальника NPI. Крім того, оцінювали рівень стресу осіб, які доглядали за пацієнтами, за допомогою шкал NPI-F і NPI-D. Спочатку протокол передбачав лікування протягом 24 міс. На основі обнадійливих результатів, які були отримані в проміжному аналізі [31], дослідження було продовжено ще на 2 роки. Наразі доступні попередні дані за 3 роки спостереження [32].

Когнітивні тести продемонстрували суттєву різницю між двома експериментальними групами (D+GPC та D+P). Зокрема, в групі D+P спостерігалося значне погіршення когнітивних функцій, виміряних за допомогою MMSE й ADAS-cog (порівняно з групою D+GPC), починаючи з 24-го місяця й до 3 років лікування. Функціональні оцінки підкреслили істотну різницю між групами: зокрема, в групі D+P показано значне погіршення балів BADL та IADL відповідно – з 18-го та 30-го місяця спостереження до 3 років лікування (порівняно з групою D+GPC). Результати оцінки поведінки за шкалою NPI продемонстрували значне зниження ступеня тяжкості симптомів (NPI-F) і стресу доглядальників (NPI-D) пацієнтів, які отримували D+GPC (порівняно з D+P), починаючи з 24-го місяця спостереження до 3 років лікування (рис.).

Частині пацієнтів проводили МРТ-дослідження для оцінки об'ємів мозкових структур. У результаті в групі D+GPC (n=29) атрофія сірої речовини на рівні лобової та скроневої часток, у гіпокампі й мигдалині була менш вираженою, ніж у групі D+P. Ці морфологічні дані узгоджуються з результатами нейропсихологічних тестів [32].

Наразі триває пілотне одноцентрове рандомізоване клінічне дослідження **CONIVaD**, спрямоване на оцінку того, чи є комбінація GPC та німодипіну ефективнішою, ніж лише німодипін (для стримування когнітивного зниження в пацієнтів з ішемічною енцефалопатією) [33].

Що стосується профілю безпеки, то доклінічні дослідження загалом довели низьку токсичність GPC [34]. У клінічних умовах GPC виявився безпечним; приблизно за 30 років досвіду його застосування повідомлялося лише про рідкісні побічні ефекти. У клінічних випробуваннях аналіз побічних реакцій продемонстрував, що їх частота була лише незначно більшою, ніж у групах плацебо; ці події були м'якими та ніколи не спричиняли переривання лікування. Порівняння GPC з інгібіторами холінестерази виявило сприятливий профіль безпеки GPC [6].

Висновки

Останніми роками відновлюється інтерес науковців і клініцистів до метаболічних попередників нейротрансмітерів, зокрема прекурсорів ацетилхоліну. Про це свідчать нові дослідження, що поглиблюють розуміння молекулярних механізмів дії та клінічних аспектів застосування таких молекул. Підбиваючи підсумки розглянутої доказової бази холіну альфосцерату (GPC), слід підкреслити узгодженість численних плацебо-контрольованих досліджень щодо ефективності та хорошої переносимості GPC при лікуванні ХА й інших форм деменції (особливо судинного походження). Нещодавно завершене дослідження високої методологічної якості з тривалістю спостереження до 3 років підтверджує раніше встановлені факти й обґрунтовує застосування GPC у комбінації з інгібітором холінестерази при когнітивних порушеннях нейродегенеративного та судинного походження.

Список літератури доступний в оригінальній публікації.
Реферативний огляд за матеріалами статті: De Negri F. Colina alfoscerato: attuali evidenze cliniche. Rivista SIMG. 2020; 27 (5): 64-69.
Відкритий доступ за посиланням: https://www.simg.it/Riviste/rivista_simg/2020/05_2020/12.pdf

Підготував ***Ігор Петренко***

Для пацієнтів з ІТП у яких захворювання рецидивує після терапії кортикостероїдами[1]*

Час поглянути за межі імуносупресивної терапії для досягнення стійкої відповіді[2-5]

Пероральна терапія один раз на день

РЕВОЛАД™

ельтромбопаг (у формі ельтромбопагу оламіну)

РЕВОЛАД™ (REVOLADE™)

Важливо: перед використанням слід ознайомитися з **І**нструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **Склад:** *діюча речовина:* ельтромбопаг; 1 таблетка містить 25 або 50 мг ельтромбопагу (у формі ельтромбопагу оламіну). **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антигеморагічні засоби, системні гемостатики. Код АТХ В02В Х05. **Клінічні характеристики.** ***Показання.*** Лікування пацієнтів із хронічною імунною (ідіопатичною) тромбоцитопенічною пурпурою (ІТП) ***віком від 1 року,*** які не піддаються лікуванню іншими лікарськими засобами (наприклад, кортикостероїдами, імуноглобулінами). Лікування тромбоцитопенії у дорослих пацієнтів із хронічним вірусним гепатитом С, якщо ступінь тромбоцитопенії є головним чинником, що заважає розпочати або обмежує можливість продовжувати оптимальну терапію на основі інтерферону. Лікування дорослих пацієнтів із набутою апластичною анемією тяжкого ступеня (ТАА), які не піддавалися попередній імуносупресивній терапії або важко піддавалися попередньому лікуванню та не підходять для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин. ***Протипоказання.*** Гіперчутливість до ельтромбопагу або будь-якого іншого компонента препарату. ***Особливості застосування.*** Застосування ельтромбопагу може спричиняти порушення функції печінки і проявляти серйозний токсичний вплив на печінку, що може бути небезпечним для життя. Під час клінічних досліджень лікування ІТП із застосуванням ельтромбопагу за участю пацієнтів спостерігалося підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) та непрямого білірубіну. Ці порушення були легкими (ступінь 1-2), мали зворотний характер та не супроводжувалися клінічно значущими симптомами, які свідчили б про порушення функції печінки. Слід вимірювати рівні сироваткових АЛТ, АСТ та білірубіну перед початком лікування ельтромбопагом, через кожні 2 тижні під час корекції дози та щомісячно після стабілізації дозового режиму. Пацієнтам з ІТП та ураженням печінки лікування ельтромбопагом слід починати зі зниженої дози. При призначенні пацієнтам з порушенням функції печінки необхідний ретельний моніторинг. Тромботичні/тромбоемболічні ускладнення (ТЕУ) включали як венозні, так і артеріальні події. Більшість ТЕУ були несерйозними, їх усунули до кінця дослідження. Не спостерігалося жодних специфічних зв'язків між часом початку лікування та розвитком ТЕУ. Після припинення лікування ельтромбопагом у пацієнтів з ІТП може повторно виникнути тромбоцитопенія. У разі припинення терапії ельтромбопагом лікування ІТП рекомендується відновити згідно з наявними клінічними рекомендаціями. Кількість тромбоцитів слід перевіряти щотижня протягом 4 тижнів після припинення лікування ельтромбопагом. Діти. Зазначені особливості застосування ельтромбопагу для лікування ІТП необхідно враховувати у разі призначення препарату дітям. **Спосіб застосування та дози.** Лікування ельтромбопагом потрібно починати та проводити під наглядом лікаря, який має досвід лікування гематологічних захворювань або хронічного гепатиту С та його ускладнень. Режим дозування є індивідуальним і базується на кількості тромбоцитів у кожного пацієнта. ***Лікування пацієнтів із хронічною ІТП.*** Для досягнення та підтримки кількості тромбоцитів ≥50 000/мкл необхідно застосовувати мінімальну ефективну дозу ельтромбопагу. Коригування дози базується на зміні кількості тромбоцитів. Не слід використовувати ельтромбопаг для нормалізації кількості тромбоцитів. У клінічних дослідженнях збільшення кількості тромбоцитів спостерігалося впродовж 1-2 тижнів терапії ельтромбопагом і зменшення їх кількості спостерігалося впродовж 1-2 тижнів після припинення застосування препарату. **Дорослі пацієнти та діти віком від 6 до 17 років.** Рекомендована початкова доза ельтромбопагу – 50 мг 1 раз на добу. Лікування пацієнтів східноазіатського походження слід розпочинати зі зменшеної дози – 25 мг 1 раз на добу. **Діти віком від 1 до 5 років.** Рекомендована початкова доза ельтромбопагу – 25 мг 1 раз на добу. *Моніторинг та коригування дози.* Після початку лікування ельтромбопагом дозу потрібно коригувати так, щоб досягнути рівня тромбоцитів ≥50 000/мкл та підтримувати його для зниження ризику виникнення кровотеч. Не слід перевищувати дозу 75 мг на добу. Під час лікування ельтромбопагом необхідно регулярно контролювати показники печінкових ферментів і гематологічні показники та коригувати дозу ельтромбопагу. Розгорнутий аналіз крові, включаючи підрахунок кількості тромбоцитів і мазок периферичної крові, потрібно проводити щотижня до встановлення сталого рівня тромбоцитів (≥50 000/мкл щонайменше впродовж 4 тижнів). Після цього розгорнутий аналіз крові проводиться щомісяця. Застосовується найменша ефективна доза препарату для підтримки необхідного рівня тромбоцитів. Ельтромбопаг можна застосовувати додатково до інших лікарських засобів для лікування ІТП. Відповідно до клінічного стану слід коригувати дозу супутніх лікарських засобів для лікування ІТП з метою уникнення надмірного збільшення кількості тромбоцитів під час лікування ельтромбопагом. Перед кожним новим коригуванням дози слід зачекати щонайменше 2 тижні після попереднього коригування дози для того, щоб побачити відповідь тромбоцитів пацієнта на лікування. Стандартною кількістю ельтромбопагу для збільшення або зменшення добової дози є 25 мг на добу. *Припинення лікування.* Застосування ельтромбопагу слід припинити, якщо рівень тромбоцитів не підвищився до достатнього для уникнення клінічно значущої кровотечі після 4 тижнів лікування ельтромбопагом у дозі 75 мг 1 раз на добу. Періодично потрібно проводити клінічне обстеження пацієнта та приймати рішення про продовження лікування на індивідуальній основі. У пацієнтів з інтактною селезінкою слід оцінити можливість проведення спленектомії. Після припинення лікування можлива повторна тромбоцитопенія. **Побічні реакції.** Найбільш частими побічними реакціями (перенесеними принаймні 10% пацієнтів) будь якого ступеня в дослідженнях лікування ІТП або вірусного гепатиту С були головний біль, анемія, зниження апетиту, безсоння, кашель, нудота, діарея, алопеція, свербіж, біль у м'язах, гіпертермія, втома, грипоподібні захворювання, астенія, озноб і периферичні набряки. ***При лікуванні ІТП.*** *Дуже часто:* назофарингіт, інфекції верхніх дихальних шляхів. *Часто:* риніт, парестезії, сухість очей, кашель, біль у ротоглотці, риноррея, нудота, діарея (*дуже часто – у дітей з ІТП*), виразковий стоматит, зубний біль, збільшення рівня АЛТ, АСТ та білірубіну крові, порушення функції печінки, висипання, алопеція, міалгія, судоми м'язів, біль у кістках, біль у спині, скелетно-м'язовий біль, менорагії, пієксія. ***При лікуванні ТАА.*** *Дуже часто:* безсоння, головний біль, запаморочення, кашель, задишка, біль у ротоглотці, риноррея, біль у животі, діарея, нудота, підвищений рівень трансаміназ, екхімоз, артралгія, м'язові спазми, біль у кінцівках, втома, фебрильна нейтропенія, пієксія. *Часто:* нейтропенія, інфаркт селезінки, перенасиченість залізом, знижений апетит, гіпоглікемія, підвищений апетит, неспокій, депресія, непритомність, сухість очей, свербіж очей, катаракта, жовтяниця очей, нечіткість зору, попрішення зору, плавають помутніння в склистому тілі, носова кровотеча, кровоточивість ясен, утворення пухирців на слизовій оболонці рота, блювання, дискомфорт у животі, біль у животі, запор, здуття живота, дисфагія, знебарвлення випорожнень, набряк язика, порушення моторики шлунково-кишкового тракту, метеоризм, підвищений рівень білірубіну крові (гіпербілірубінемія), жовтяниця, петехії, висипання, свербіж, кропив'янка, лущення шкіри, макульозні висипання, біль у спині, міалгія, біль у кістках, хроматурія, астенія, периферичні набряки, озноб, нездужання, підвищення рівня креатинінфосфокінази в крові. **Упаковка.** По 7 таблеток у блістері з поліаміду/алюмінієвої фольги/полівінілхлориду. По 4 блістери (для таблеток по 25 мг) або по 2 блістери (для таблеток по 50 мг) у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Револад Р.П.** UA/11300/01/01; UA/11300/01/02., Наказ МОЗ #2759 від 30.11.2020

* ІТП — імунна тромбоцитопенія.

Література: 1. Інструкція з медичного застосування лікарського засобу Револад. Інформація представлена в скороченому вигляді, повний обсяг міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Револад. **2.** Trotter P1,2, Hill QA3. Immune thrombocytopenia: improving quality of life and patient outcomes. Patient Relat Outcome Meas. 2018 Nov 27;9:369-384. **3.** Bohn JP1, Steurer M1. Current and evolving treatment strategies in adult immune thrombocytopenia. Memo. 2018;11(3):241-246. doi: 10.1007/s12254-018-0428-7 **4.** Wong RSM1, Saleh MN2, Khelif A3, Salama A4, Portella MSO5, Burgess P6, Bussel JB7. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. Blood. 2017 Dec 7;130(23):2527-2536. **5. http://www.revolade.com/**

Дана інформація призначена виключно для використання медичними та фармацевтичними працівниками. Дана інформація підлягає розповсюдженню в місцях медичних чи фармацевтичних виставок, семінарів, конференцій та інших заходів чи прямої передачі медичним та фармацевтичним працівникам. Розповсюдження інформації будь-яким іншим чином, який відкриває доступ до неї невизначеного кола осіб, заборонено. Матеріал підготовлено у відповідності до вимог локального законодавства, а також внутрішньої політики та процедур груп компаній Новартіс.

Використані зображення не є зображеннями реальних пацієнтів.

Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +38 (044) 389 39 33; drugs safety.ukraine@novartis.com; www.sandoz.ua.

Представництво компанії «Новартіс Фарма Сервісез АГ» в Україні. Адреса: 04073, пр-т. Степана Бандери 28-А (літера Г), тел.: +38 (044) 389 39 30, факс: +38 (044) 389 39 33

UA/REV/01.2021/1/145951

NOVARTIS

Ельтромбопаг: нові горизонти в лікуванні апластичної анемії

На сьогодні основним методом лікування апластичної анемії (АА) є імуносупресивна терапія (ІСТ), на яку відповідають приблизно дві третини пацієнтів. Однак у значної частки цих респондентів згодом розвивається рецидив, а третина хворих на АА взагалі не відповідає на ІСТ. Тривалий час медицина нічого не могла запропонувати таким пацієнтам, окрім трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин, аж доки не з'явилися дані щодо ефективності ельтромбопагу в лікуванні АА. Саме цьому препарату присвячено наш огляд.

Сучасні підходи до лікування АА

АА є захворюванням системи крові, що характеризується гіпо-/аплазією кісткового мозку та дефіцитом гемопоетичних стовбурових клітин. Найвизнаніша – імунна гіпотеза патогенезу цієї хвороби, що підтверджується як даними експериментальних досліджень на тваринних моделях, так і клінічною ефективністю ІСТ.

Основними засобами ІСТ при АА сьогодні є кінський антитимоцитарний глобулін (АТГ) і циклоспорин. Використання АТГ дає змогу досягти терапевтичної відповіді приблизно в 40-50% хворих, а додавання циклоспорину збільшує цей показник до 60-70%. Пацієнтам, які не відповідають на ІСТ, може бути проведена алогенна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин від HLA-сумісного родинного донора, що демонструє відмінні результати. На жаль, значна частка пацієнтів не мають відповідного донора для такої трансплантації, тоді як тяжка цитопенія завдає прямої загрози їхньому життю через ризик кровотеч та інфекцій. Лікування таких хворих десятиліттями залишалося складним викликом для медицини.

Однією з причин тривалої відсутності проривів у лікуванні тяжкої АА була зацикленість на імунній теорії патогенезу, а отже, пошуку нових препаратів для ІСТ. Для більшої імуносупресії намагалися використовувати циклофосфамід, кролячий АТГ, алемтузумаб, мофетилу мікофенолат, сиролімус. Виявилося, що додавання третього імуносупресивного засобу до АТГ і циклоспорину чи заміна одного з них уже істотно не підвищує ймовірності гематологічної відповіді та водночас має вищу токсичність. Отже, дійшли висновку, що ІСТ досягла своєї «стелі», тому стандартом лікування залишилася комбінація кінського АТГ і циклоспорину.

Паралельно з цим були спроби стимулювати клітини-попередники різноманітними факторами росту, зокрема еритропоетином, гранулоцитарним колонієстимулювальним фактором, фактором стовбурових клітин та інтерлейкінами, але вони також виявилися невдалими.

Ситуація змінилася на краще лише з відкриттям плейотропних ефектів у агоніста рецепторів тромбопоетину ельтромбопагу.

Механізм дії ельтромбопагу при АА

Спочатку ельтромбопаг розроблявся з метою лікування імунної тромбоцитопенії, тобто як засіб, що стимулює продукцію тромбоцитів; він взаємодіє з трансмембранним доменом рецепторів тромбопоетину людини й ініціює каскад сигналів, схожих на ті, що запускаються ендогенним тромбопоетином. Спочатку вважалося, що препарат діє переважно на мегакаріоцити, чим стимулює тромбоцитопоез. Але згодом стало відомо, що рецептори тромбопоетину містяться також на гемопоетичних стовбурових клітинах, тому ельтромбопаг здатний впливати не тільки на тромбоцитопоез, а й на всі лінії клітин крові (тромбоцити, еритроцити, лейкоцити).

Проте лише цим механізмом дії не можна пояснити ефективність ельтромбопагу при АА. За тяжкої АА часто спостерігається різке підвищення сироваткового рівня ендогенного тромбопоетину, що мав би стимулювати клітини-попередники. Саме тому вчені припускають наявність в ельтромбопагу й інших, не пов'язаних зі стимуляцією стовбурових клітин, механізмів дії. Серед них насамперед слід згадати імунорегуляторний вплив, а саме підвищення рівнів регуляторних В- і Т-лімфоцитів, стимуляцію секреції трансформувального фактора росту-β, пригнічення диференціації дендритних клітин, зменшення вивільнення γ-інтерферону та фактора некрозу пухлини. Ці ефекти препарату добре вивчені при імунній тромбоцитопенії; цілком логічним є їх існування за АА.

Доказова база ефективності ельтромбопагу в лікуванні АА

Рефрактерна тяжка АА

Перше клінічне випробування ельтромбопагу при АА проведено M.J. Olnes і співавт. у 2012 р. У цьому дослідженні II фази ельтромбопагом лікували 25 дорослих пацієнтів із тяжкою АА, котрі не відповіли на попередню ІСТ. До залучення в дослідження майже всі хворі потребували регулярного переливання тромбоцитарної та еритроцитарної маси. Дозу ельтромбопагу титрували зі стартової (50 мг) до максимальної (150 мг) зі збільшенням кожні 2 тиж на 25 мг, якщо кількість тромбоцитів залишалася <20×10⁹/л.

Первинною кінцевою точкою дослідження була гематологічна відповідь щонайменше за однією лінією клітин крові через 12 тиж; її досягли 44% пацієнтів (11/25). Із цих 11 респондентів у 4 пацієнтів була відповідь за двома клітинними лініями; а в 1 хворого – за всіма трьома. У деяких пацієнтів із потужною гематологічною відповіддю препарат відміняли зі швидким зменшенням дози; в більшості таких хворих рецидиву не відбувалося. Щодо 7 хворих, які в перші 12 тиж не досягли гематологічної відповіді, продовжували лікування протягом іще в середньому 16 міс; 6 із них досягли гематологічної відповіді за трьома клітинними лініями. Цікаво, що 1 пацієнт припинив терапію ельтромбопагом після 9 тиж лікування через підозру на катаракту; незважаючи на це, через 12 тиж у нього було зафіксовано відповідь із боку тромбоцитів, а згодом і потрійну відповідь, яка зберігалася протягом >21 міс.

Ельтромбопаг у цьому дослідженні добре переносився. У частки пацієнтів зафіксовано появу цитогенетичних аномалій у клітинах кісткового мозку, але добре відомо, що вони з'являються в приблизно 10-15% хворих на тяжку АА й без лікування.

Результати цього випробування стали підставою для схвалення ельтромбопагу з метою застосування в монотерапії пацієнтів із тяжкою АА та недостатньою відповіддю на ІСТ.

Ельтромбопаг у комбінації з ІСТ як перша лінія терапії тяжкої АА

Наступним етапом вивчення ельтромбопагу за тяжкої АА як першої лінії терапії стало дослідження D.M. Townsley та співавт. (2017), у якому його поєднували з ІСТ (кінським АТГ і циклоспорином). Частота гематологічної відповіді за використання цієї стратегії досягла 94%, що стало вражаючим показником порівняно з історичною верхньою межею 60-70% при застосуванні лише ІСТ. Окрім того, частота повної відповіді через півроку становила 58%, що в рази перевищувало відповідний показник ІСТ. Гематологічна відповідь асоціювалася з покращенням якості життя пацієнтів, зменшенням потреби в гемотрансфузіях і госпіталізаціях.

АА легкого та середнього ступенів тяжкості

W. Geng і співавт. (2018) повідомили про успішне застосування ельтромбопагу у 2 педіатричних пацієнтів із нетяжкою АА. Обидві дитини досягли гематологічної відповіді завдяки монотерапії ельтромбопагом.

Згодом X. Fan і співавт. (2020) провели проспективне дослідження II фази за участю 34 пацієнтів із легкою АА, але клінічно значущою цитопенією. Частка пацієнтів раніше отримувала ІСТ, інші – ні. Ельтромбопаг застосовували в дозах від 50 до 300 мг/добу. Гематологічну реакцію оцінювали через 16-20 тиж; її було отримано щонайменше за однією клітинною лінією в 17 пацієнтів. Значне поліпшення стану спостерігалося в пацієнта з анемією Даймонда-Блекфана. Ельтромбопаг добре переносився; у 2 із 34 хворих розвинулися цитогенетичні аномалії кісткового мозку, але без дисплазії чи збільшення рівня бластів.

Ельтромбопаг в умовах реальної клінічної практики

M. Ecsedi та співавт. (2019) провели ретроспективне опитування щодо використання ельтромбопагу за АА в умовах реальної клінічної практики в країнах Європи. Загалом було отримано дані щодо 134 пацієнтів, медіана спостереження котрих від початку лікування ельтромбопагом становила 15,3 міс. Загальна частота гематологічної відповіді в цій когорті дорівнювала 62%, що відповідає отриманим у клінічних дослідженнях результатам.

A. Konishi та співавт. (2019) провели ретроспективний аналіз застосування ельтромбопагу за АА в умовах реальної клінічної практики в Японії, за результатами якого отримали дуже схожі дані: частота гематологічної відповіді становила 55% (6/11, причому в 4 пацієнтів за всіма трьома клітинними лініями). Середній час відповіді після призначення лікування становив 8 тиж.

Схвалення ельтромбопагу регуляторними органами для лікування АА

У 2014 р. ельтромбопаг затверджено Управлінням із контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) для лікування тяжкої АА в пацієнтів, які належно не відреагували на щонайменше один режим ІСТ. У 2018 р. FDA розширило показання для застосування препарату, дозволивши використовувати його як терапію першої лінії в комбінації з ІСТ для дорослих і дітей віком від 2 років із тяжкою АА.

У Європейському Союзі ельтромбопаг дозволений для лікування АА з 2015 р. (для дорослих пацієнтів із тяжкою АА за недостатньої ефективності ІСТ і неможливості проведення трансплантації кісткового мозку).

В Україні зареєстровано оригінальний препарат ельтромбопагу Револад із такими показаннями:

- лікування пацієнтів із хронічною імунною (ідіопатичною) тромбоцитопенічною пурпурою віком від 1 року, котрі не піддаються лікуванню іншими лікарськими засобами (наприклад, кортикостероїдами, імуноглобулінами);
- лікування тромбоцитопенії в дорослих пацієнтів із хронічним вірусним гепатитом С, якщо ступінь тромбоцитопенії є головним чинником, що заважає розпочати чи обмежує можливість продовжувати оптимальну терапію на основі інтерферону;
- лікування дорослих пацієнтів із набутою АА тяжкого ступеня, котрі не піддавалися попередній ІСТ або складно піддавалися попередньому лікуванню та не підходять для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин.

Практичні аспекти застосування ельтромбопагу за АА

Ельтромбопаг – пероральний препарат, який необхідно приймати 1 р/день; його засвоєння знижується на тлі прийому їжі з високим умістом жирів або кальцію, тому ельтромбопаг варто приймати за 1 год до чи через 2 год після вживання їжі. Проміжок часу між прийомом ельтромбопагу й антацидів або харчових добавок, які містять полівалентні катіони, має становити не менше 4 год.

Терапію ельтромбопагом слід розпочинати з дози 50 мг. Для пацієнтів азійського походження та осіб із погіршеною функцією печінки початкова доза має бути вдвічі меншою.

Для отримання гематологічної відповіді більшість пацієнтів потребують титрування дози (зазвичай до 150 мг/добу). Дозу ельтромбопагу слід підвищувати на 50 мг кожні 2 тиж, якщо не досягнуто цільового рівня тромбоцитів (≥50×10⁹/л). Пацієнтам, які приймають 25 мг, спочатку слід збільшити дозу до 50 мг, а вже згодом підвищувати її з кроком 50 мг. Дозу в 150 мг/добу не можна перевищувати.

Зниження дози до 50 мг/добу протягом 2 тиж показано в будь-який період лікування, якщо кількість тромбоцитів збільшується до 200×10⁹/л і вище. Терапію слід припинити протягом 1 тиж, якщо кількість тромбоцитів перевищує 400×10⁹/л (із подальшим відновленням лікування дозою на 50 мг нижче, коли кількість тромбоцитів знизиться до <150×10⁹/л). Якщо кількість тромбоцитів залишається >400×10⁹/л після 2 тиж лікування при найнижчих дозах, терапію ельтромбопагом необхідно припинити.

У пацієнтів, які досягли стабільної (≥8 тиж) гематологічної відповіді щодо всіх трьох клітинних ліній, а також які не залежать від трансфузій, доза препарату може бути зменшена вдвічі. Якщо відповідь залишається стабільною при зменшеній дозі протягом 8 тиж, лікування може бути припинено. За подальшого рецидиву терапія ельтромбопагом може бути розпочата знову в знижених дозах.

Під час терапії ельтромбопагом потрібно регулярно контролювати гематологічні показники та рівень печінкових трансаміназ. Немає потреби в корекції дози у хворих із нирковою недостатністю.

Отже, ельтромбопаг є унікальною терапевтичною опцією для пацієнтів із тяжкою АА, резистентною до ІСТ. Навіть у цієї складної категорії хворих на тлі тривалої терапії ельтромбопагом вдавалося досягти стійкої відповіді щодо всіх трьох клітинних ліній.

Підготувала ***Наталя Александрук***

Резолюція Ради експертів «Про взаємозамінність біологічних лікарських засобів на прикладі хвороби Гоше»

3 грудня 2020 р. за підтримки ТОВ «Санофі-Авентіс Україна» відбулося засідання міжнародної експертної ради з орфанних метаболічних захворювань, до складу котрої увійшли провідні іноземні (США, Бразилія) й українські фахівці. Метою ради було визначити можливість взаємозамінності лікарських засобів, які належать до класу біологічних препаратів, окреслити особливості їх застосування для орфанних метаболічних захворювань. Також експерти обговорили питання біоеквівалентності біологічних лікарських засобів, які використовуються для лікування хвороби Гоше, та некоректність підходу, орієнтованого на ціну, щодо вибору біологічних лікарських засобів для лікування пацієнтів із цією хворобою. Пропонуємо ознайомитися з резолюцією, ухваленою учасниками за підсумками заходу.

Модератори:

Наталія Олександрівна Пічкур, к.м.н., завідувачка Центру орфанних захворювань Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України;

Сергій Вікторович Клименко, д.м.н., професор, завідувач відділу медичної генетики Інституту експериментальної радіології ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України»

Учасники:

Прамод Містрі (Pramod Mistry), бакалавр медицини та хірургії, доктор філософії, професор медицини (хвороби травного тракту) та педіатрії (гастроентерологія), професор клітинної та молекулярної фізіології; директор Єльського центру лізосомних хвороб і Центру лікування хвороби Гоше;

Чарльз Лоренцо (Charles Lourenco), д.м.н., доктор філософії, ад'юнкт-професор Університету Сан-Паулу Рібейран-Прету, лікар-консультант клініки нейрогенетики лікарні Рібейран-Прету, Університет Сан-Паулу (Бразилія), член відділення лізосомних хвороб;

Наталія Григорівна Горовенко, член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор, науковий керівник Центру орфанних захворювань Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України, завідувачка кафедри медичної та лабораторної генетики Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика;

Гаяне Рубенівна Акопян, д.м.н., професор кафедри педіатрії та неонатології Львівського національного медичного університету;

Леонід Ярославович Дубей, професор кафедри педіатрії та неонатології Львівського національного медичного університету;

Світлана Олексіївна Сівкович, д.м.н., професор, завідувачка відділення інтенсивної хіміотерапії, головний науковий співробітник Інституту гематології та трансфузіології НАМН України;

Наталія Іванівна Сінчук, к.м.н., доцент кафедри педіатрії Вінницького національного медичного університету;

Наталія Вікторівна Ольхович, д.б.н., завідувачка лабораторії медичної генетики Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України.

Проблема застосування біологічних препаратів для лікування орфанних метаболічних захворювань

Будь-яке захворювання з поширеністю серед населення не частіше ніж 1:2000 вважається орфанним (рідкісним); більшість із них має генетичну природу, хронічно прогресує та потребує пожиттєвого лікування. Якщо лікування не проводиться вчасно, орфанні хвороби знижують якість і тривалість життя людей, які на них страждають. В Україні проблему таких захворювань визнано на державному рівні з ухваленням відповідного закону у 2014 р., що гарантує пацієнтам отримання лікування.

Хвороба Гоше (ХГ) – одне з орфанних захворювань, яке належить до лізосомальних хвороб накопичення. Наразі в Україні налічується 70 пацієнтів із таким діагнозом. Прояви ХГ можуть значно відрізнятися: захворювання може маніфестувати в ранньому чи зрілому віці, супроводжуватися збільшенням селезінки та печінки або ураженням кісток, спричиняючи біль і переломи.

Патогенетичне лікування ХГ передбачає ферментнозамісну (ФЗТ) або субстраторедукувальну терапію. На сьогодні в Україні зареєстровані та використовуються 3 різні молекули ФЗТ. Іміглюцераза першою отримала схвалення для лікування ХГ в Україні (2004 р.), пізніше з'явилися таліглюцераза альфа (2015 р.) і велаглюцераза альфа (2017 р.).

Вибір оптимальної терапії для орфанних пацієнтів за наявності декількох варіантів є складним завданням, яке потребує глибокого розуміння природного та клінічного перебігу рідкісних захворювань, урахування різноманіття генотипів і фенотипів серед популяції орфанних пацієнтів, а також ґрунтовних знань щодо особливостей біологічних ліків. Саме до останніх належать усі препарати ФЗТ, які використовуються для лікування ХГ.

На відміну від низькомолекулярних ліків біологічні препарати – це великі, менш стабільні, імуногенні лікарські засоби, що мають складну структуру й обмежений розподіл. Такі суттєві відмінності між двома класами ліків пояснюють необхідність установлення різних правил їх використання та призначення з метою забезпечення максимальної ефективності й безпеки для пацієнтів.

Щоби привернути увагу лікарів й органів охорони здоров'я до проблеми призначення біологічних препаратів, а також із метою обговорення особливостей їх застосування, 3 грудня 2020 р. відбулася Рада експертів, до котрої долучилися провідні фахівці в галузі лікування ХГ з усієї України та спеціалісти із США та Бразилії.

Рада експертів дійшла згоди щодо наступного:

1. Біологічні лікарські засоби не є ідентичними через свою складну структуру, нелегкий процес біотехнологічного виробництва та різноманітність посттрансляційних модифікацій.

Біологічні лікарські засоби – терапевтичні продукти, що складаються чи виготовляються з використанням живих організмів. На противагу низькомолекулярним лікарським засобам біологічні лікарські засоби – це високомолекулярні продукти зі складною просторовою структурою, що визначає їхню біологічну активність, терапевтичний ефект, стабільність та імуногенність. Просторова структура біологічних лікарських засобів залежить від особливостей виробничого процесу. Навіть найменші зміни в процесі біотехнологічного виробництва, як-от використання різних клітинних ліній або інший профіль посттрансляційних модифікацій (ПТМ), можуть змінювати кінцевий продукт, який матиме іншу активність або непередбачувану імуногенність. Ураховуючи складність виробничого процесу, створити точну копію біологічного лікарського засобу практично неможливо. ПТМ є однією з причин неможливості виготовлення точної копії біологічного лікарського засобу.

Три засоби ФЗТ, які використовуються для лікування осіб із ХГ в Україні (іміглюцераза, велаглюцераза альфа та таліглюцераза альфа), містять однаковий білок, лікують одну й ту саму хворобу, мають схожі показники, проте відрізняються структурно. Різниця між цими трьома лікарськими засобами зумовлена клітинними лініями, з яких вони виробляються: іміглюцеразу отримують за допомогою клітинної лінії CHO (клітини яєчника китайського хом'яка), таліглюцеразу альфа – із суспензійної культури клітин моркви, тоді як для виробництва велаглюцерази альфа потрібні клітини фібросаркоми людини. У результаті ці білки проходять різний виробничий шлях, включаючи ПТМ, зокрема глікозилювання; їхні конформаційні структури схожі, але самі білки суттєво відрізняються за профілями глікозилювання, антигенності, а також за швидкістю сероконверсії. Безпосереднє порівняння транскриптомів із тканин, які зазнавали дії іміглюцерази чи велаглюцерази, також виявило суттєві відмінності в молекулярних відповідях.

Отже, три лікарські засоби ФЗТ, які наразі доступні для лікування ХГ в Україні, є різними; причина відмінності їхніх властивостей полягає в розбіжностях між процесами їх виробництва.

2. Імуногенність (здатність викликати імунну відповідь на лікарський засіб) негативно впливає на безпеку, ефективність і фармакокінетику лікарських засобів, тому є вирішальним моментом у питанні біоеквівалентності та взаємозамінності.

Імуногенність – це унікальна особливість біологічних лікарських засобів, яка полягає в здатності сприяти утворенню антитіл; вона зумовлює небажані реакції, спрямовані проти терапевтичного засобу, що спричиняє зниження ефективності, а іноді й небезпечні для життя анафілактичні реакції. Загалом зміни молекулярної структури біологічних лікарських засобів, їхнього профілю глікозилювання та ПТМ можуть зумовити клінічно значимі зміни імуногенності.

Зазвичай неможливо порівняти показники імуногенності двох лікарських засобів без аналізу, що має однакову підтверджену чутливість і специфічність для виявлення імунної відповіді на обидва лікарські засоби. На сьогодні неможливо стандартизувати результати аналізів імуногенності через відсутність центральної лабораторії, що вивчала би профілі антитіл у пацієнтів із ХГ, які отримують усі види ФЗТ. Результати аналізу імуногенності лікарського засобу значно залежать від чутливості та специфічності конкретного аналізу й можуть залежати від декількох факторів, тому порівнювати частоту виникнення антитіл до одного препарату ФЗТ із частотою появи антитіл до інших препаратів ФЗТ украй некоректно. Створення центральної системи для обміну даними про титри антитіл у плазмі крові пацієнтів із ХГ після застосування ФЗТ сприяло би заповненню прогалин у знаннях, але наразі такої можливості немає.

Імуногенність є найважливішим питанням для обговорення, коли йдеться про біологічні лікарські засоби, особливо щодо біоеквівалентності та взаємозамінності. Перехід з одного біологічного лікарського засобу на інший (особливо без медичної потреби) може зумовити збільшення титру антитіл до лікарського засобу, що, своєю чергою, може посилити негативний вплив на здоров'я пацієнтів і знизити ефективність будь-якого подальшого лікування.

Слід окремо підкреслити, що перехід від біологічного лікарського засобу до низькомолекулярного не пов'язаний із ризиками утворення антитіл. Це пов'язано безпосередньо з тим, що низькомолекулярні засоби є неімуногенними за своєю природою.

3. Довести біоеквівалентність двох біологічних лікарських засобів, особливо біологічних лікарських засобів, які використовуються для лікування рідкісних захворювань, майже неможливо. Без доведеної біоеквівалентності не можна бути впевненим у досягненні однакового терапевтичного ефекту, а отже, такі біологічні лікарські засоби не можна вважати взаємозамінними. Наявні біологічні лікарські засоби, що застосовуються для лікування ХГ, не є взаємозамінними.

Біоеквівалентність – це однакова ефективність, безпека та чистота, що доведені й підтверджені дослідженнями, ≥2 біологічних лікарських засобів. Два біологічні лікарські засоби з ідентичними діючими речовинами, що випускаються різними виробниками, можуть мати істотно відмінні профілі безпеки й ефективності. Для вичерпного вивчення ефективності, безпеки та чистоти лікарських засобів слід провести їх порівняльну оцінку, що потребує прямого порівняння ≥2 лікарських засобів у схожих умовах із залученням достатньо

схожих популяцій пацієнтів. Дослідження, що ґрунтуються на непрямих порівняннях, зазвичай є ненадійними через істотні методологічні обмеження.

Належна оцінка порівнянності біологічних лікарських засобів, які застосовуються в галузі лікування рідкісних захворювань, утруднена, оскільки необхідно враховувати, з одного боку, складну природу біологічних молекул з їхніми похідними (ефективність, безпека, імуногенність), а з іншого – особливості рідкісних захворювань (обмежена популяція пацієнтів, гетерогенність захворювання, неоднорідність клінічного перебігу), відповідно скореговані для обґрунтованого порівняння. Досліджувані лікарські засоби можна вважати біоеквівалентними лише тоді, коли під час порівняльних досліджень, які відповідають усім вищезазначеним критеріям, було продемонстровано еквівалентну ефективність, безпеку та чистоту.

Проте, на відміну від низькомолекулярних лікарських засобів, навіть доведена біоеквівалентність двох біологічних лікарських засобів усе ще не може гарантувати однакового терапевтичного ефекту останніх, а отже, їх взаємозамінності.

Наразі в США не існує біологічних лікарських засобів і біосимілярів, які були би визнані взаємозамінними Управлінням із контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів (FDA), адже це пов'язано з тим, що принципи порівняльної оцінки для цього типу лікарських засобів цілком відрізняються від принципів оцінки порівнянності низькомолекулярних засобів, особливо щодо взаємозамінності. Для низькомолекулярних лікарських засобів, отриманих шляхом хімічного синтезу, біоеквівалентність означатиме терапевтичну еквівалентність, а отже, можливість взаємозамінності. На противагу цьому, враховуючи складність структури біологічних препаратів і вплив біотехнологічного процесу, їхня біоеквівалентність не корелює зі взаємозамінністю. Наявні біологічні лікарські засоби, що використовуються для лікування ХГ, не є взаємозамінними.

Взаємозамінність – стандартна можливість при застосуванні генеричних низькомолекулярних засобів, тоді як щодо біологічних лікарських засобів ідеться про перехід з одного лікарського засобу на зовсім інший – процес, який регулюється й окреслюється в різних наявних політиках у всьому світі. Це означає, що перехід (switch) між біологічними лікарськими засобами має бути обґрунтованим із медичної точки зору та здійснюватися надзвичайно обережно, тобто згідно з рішенням лікаря спеціальної підкомісії МОЗ України з питань орфанних метаболічних захворювань і під їхнім спостереженням, а також за згоди пацієнта, тоді як заміна (substitution) одних біологічних лікарських засобів на інші взагалі не може застосовуватися до цього класу лікарських засобів.

4. Некоректно екстраполювати дані щодо безпеки й ефективності лікування, отримані в популяції однієї країни, через генетичну та фенотипову неоднорідність ХГ у різних популяціях.

ХГ – надзвичайно гетерогенне захворювання (як генотипово, так і фенотипово), що слід ураховувати при спробі екстраполювати закордонний досвід на Україну та визначити підходи до лікування.

Наприклад, ХГ в Ізраїлі здебільшого представлена в легкій формі, що асоціюється з мажорною мутацією N370S у гені GBA. Отже, багатьом пацієнтам в Ізраїлі діагноз установлюється в підлітковому чи дорослому віці. Проте мажорна мутація N370S наявна лише в ⅓ українських пацієнтів. ХГ в Україні представлена переважно помірною та тяжкою формами; розвивається в ранньому віці, тому значна частка української популяції пацієнтів складається з дітей із нульовими мутаціями. Отже, дані, отримані на популяції в Ізраїлі, не можна екстраполювати на українських пацієнтів. Через відмінності між популяціями підходи до вибору терапії, що використовуються в одній країні, не можна застосовувати в іншій без належного знання та розуміння генетичних особливостей популяції.

5. Перебіг ХГ є різним у кожного пацієнта, а отже, й лікування для окремого пацієнта слід підбирати індивідуально.

ХГ має різноманітні прояви. Навіть у відносно невеликій кількості пацієнтів в Україні (n=70) ми спостерігаємо значну варіабельність і різноманітність клінічних симптомів – від майже безсимптомного перебігу в пацієнтів старшого віку до немовлят, які помирають упродовж першого року життя. Особливістю ХГ є відсутність кореляції між тяжкістю ураження печінки, селезінки чи крові та ступенем ураження кісток. Навіть підтверджений певний генотип захворювання не дає 100% імовірності передбачити клінічний фенотип, зокрема розвиток органомегалії, цитопенії та тяжкість, особливості ураження кісток. З урахуванням такої клінічної варіабельності лікування кожного пацієнта біологічними лікарськими засобами слід підбирати індивідуально на основі клінічної оцінки його стану й особливостей перебігу захворювання.

6. Перехід з одного лікарського засобу на інший без терапевтичних показань зумовлює негативні наслідки для здоров'я пацієнта, впливає на стосунки між лікарем і пацієнтом і на дотримання режиму лікування.

Стосунки між пацієнтом і медичним працівником мають вирішальне значення для прийняття найкращих рішень щодо лікування, а отже, його клінічної ефективності для окремого пацієнта. Кожен лікар повинен забезпечити належне інформування пацієнтів щодо лікування. Неможливо досягти успішної дієвої терапії без повного її розуміння пацієнтом, а також за відсутності його згоди та підтримки. За наявності міцної довіри між лікарем і пацієнтом підвищується ступінь дотримання режиму лікування, а отже, його ефективність. Перехід з однієї терапії на іншу без медичної потреби впливає на цей зв'язок.

За даними Інституту забезпечення доступу для пацієнтів (Institute for Patient Access), перехід між лікарськими засобами без медичних потреб відбувається, коли хворим, які мають стабільний перебіг захворювання при застосуванні певного лікарського засобу, замінюють його з причин, не пов'язаних зі здоров'ям пацієнта. Немедичні переходи часто зумовлені політикою надання медичних послуг і відбуваються переважно з фінансових причин.

У дослідженні, проведеному в США, 75% лікарів повідомили про те, що умови договорів страхування, котрі змушують пацієнтів зі стабільним перебігом захворювання до немедичного переходу з одного біологічного лікарського засобу на інший, шкодить стосункам між лікарем і пацієнтом. Більшість лікарів (84%) не хотіли, щоби хворі зі стабільним перебігом захворювання здійснювали немедичний перехід на біосиміляр. Окрім того, значна частка лікарів очікували негативного впливу на психічне здоров'я пацієнта (59%), ефективність лікування (57%), безпеку хворого (53%), а отже, й підвищення навантаження на лікаря (60%).

В іншому дослідженні, з точки зору хворого, з'ясувалося, що 85% пацієнтів (загальна кількість учасників – 1696) побоювалися, що біосиміляри не лікуватимуть їхнє захворювання так якісно, як початковий лікарський засіб; 85% не хотіли переходити на біосиміляри, якщо їхній поточний біологічний лікарський засіб допомагав їм справлятися із захворюванням, і 83% турбувалися, що перехід може спричинити більше небажаних явищ. Отже, пацієнти висловлювали достатньо побоювань щодо немедичного переходу з одного біологічного лікарського засобу на інший і що це може вплинути на дотримання режимів лікування, а також знизити його ефективність.

Як доказ існує інший приклад того, як перехід між лікарськими засобами без медичної потреби впливає на результати лікування. Cote та Petersen провели дослідження за участю 569 лікарів, у якому 77 і 45% респондентів повідомили, що їхні пацієнти часто відчували зниження ефективності терапії та зростання кількості небажаних явищ після немедичного переходу, а понад половина лікарів повідомили про те, що пацієнти просили їх (щонайменше іноді) прописати нові лікарські засоби проти небажаних явищ, зумовлених немедичним переходом, упродовж попередніх 9 міс. Окрім того, 44% опитаних лікарів повідомили, що мають 1 пацієнта, котрий здійснив немедичний перехід і потребував повернення до початкового лікарського засобу.

Отже, немедичний перехід негативно впливає на дотримання режиму лікування, результати терапії та стосунки між лікарем і пацієнтом.

7. Медичні показання – єдине обґрунтування для переходу між біологічними лікарськими засобами.

Вартість лікування рідкісних захворювань може бути доволі високою й чинити тиск на систему охорони здоров'я, що може спричинити ухвалення неприйнятного рішення щодо переведення всіх пацієнтів на найдешевші лікарські засоби, при цьому жертвуючи їхнім здоров'ям і добробутом. Щоби запобігти цьому, всі рішення повинні мати медичне наукове підґрунтя й надійні докази.

Отже, лише медичні показання можуть слугувати виправданим підґрунтям для переходу з одного біологічного лікарського засобу на інший:

- переходи між біологічними лікарськими засобами можуть здійснюватися лише з терапевтичних причин, як-от підтверджена та точно встановлена неефективність або непереносимість лікарського засобу.

Крім того, для пацієнтів, які здійснюють перехід з одного лікарського засобу на інший, слід створити такі умови:

- перехід є медично обґрунтованим і доцільним;
- лікар і пацієнт погодилися на перехід;
- пацієнт завжди належно проінформований щодо причин зміни лікарського засобу й інших наявних терапевтичних опцій;
- за пацієнтом ретельно спостерігають перед переходом і після нього, включаючи належну клінічну оцінку до переходу та клінічний моніторинг і проведення відповідних аналізів після нього.

8. Перехід від біологічного лікарського засобу до низькомолекулярного є можливим і регулюється відповідно до інших рекомендацій, аніж перехід з одного біологічного лікарського засобу на інший.

Перехід від біологічного лікарського засобу до низькомолекулярного є особливо актуальним для ХГ, оскільки терапія низькомолекулярними засобами – один із можливих варіантів лікування пацієнтів із цим захворюванням у багатьох європейських країнах і США.

Істотною відмінністю між низькомолекулярним і біологічним лікарським засобом є нездатність першого зумовлювати утворення антитіл. Така особливість низькомолекулярних засобів нівелює імунологічні чинники зниження ефективності та розвитку анафілактичних реакцій.

Однак будь-яке рішення щодо переходу, призначення чи припинення застосування будь-якої терапії (як низькомолекулярними, так і біологічними лікарськими засобами) має приймати відповідна комісія лікарів.

9. Пацієнт є принципово важливим партнером у процесі прийняття рішень щодо лікування рідкісних захворювань.

Огляд літературних джерел доводить, що участь пацієнтів у прийнятті рішень щодо терапії пов'язана з покращенням результатів лікування. Хворі мають бути належно проінформованими щодо наявних варіантів лікування свого захворювання. Медичні працівники повинні забезпечувати розуміння пацієнтами переваг і ризиків кожної терапії з метою прийняття обґрунтованого рішення.

У США, якщо пацієнт не погоджується на певне лікування, його не мають права розпочинати. Лікарі можуть надавати лише рекомендації.

Пацієнтів слід розглядати як партнерів у процесі прийняття рішень і заохочувати їх брати активну участь у процесі лікування (особливо в галузі рідкісних захворювань).

10. Вартість лікування не має бути вирішальним чинником або фактором прийняття рішень щодо застосування біологічних лікарських засобів.

Щодо проблем із вартістю лікування, котрі регулярно з'являються в Україні, перехід з одного біологічного лікарського засобу на інший, особливо в разі засобів, які використовуються для лікування хронічних захворювань протягом усього життя, як-от ХГ, може вплинути на результати лікування пацієнта, режим прийому ліків і на обсяг використання медичних послуг.

Рішення щодо лікування слід приймати, по-перше, на основі клінічного судження, по-друге, на основі особливостей окремого лікарського засобу. Лікування пацієнтів із ХГ має відбуватися згідно з медичними науковими даними та персоналізуватися на основі анамнезу хворого, клінічного стану й особливостей перебігу захворювання. Надання доступу лише до одного з наявних лікарських засобів для ФЗТ ХГ нівелює роль експертів і медичної комісії щодо рідкісних захворювань і негативно впливає на стосунки між лікарем і пацієнтом.

Окрім того, загальні витрати на лікування можуть бути збільшені в разі застосування дешевших лікарських засобів, оскільки заощадження нівелюються за рахунок появи спектра інших витрат, зокрема на додаткові госпіталізації, усунення неефективності лікування такими засобами та через збільшення кількості небажаних явищ.

Щоб уникнути необґрунтованих підходів до лікування, політики щодо використання біологічних лікарських засобів мають ураховувати індивідуалізований підхід до лікування ними, а також їхні унікальні характеристики, включати наявний спектр терапевтичних варіантів і можливість вибору лікування на розсуд лікаря.

Слід уникати дискримінаційних заходів та/або заходів пріоритетного лікування (зокрема, щодо ціноутворення та відшкодування, закупівлі біологічних лікарських засобів), які можуть обмежити доступ до різних терапевтичних опцій, а також впливатимуть на рішення лікаря й вибір пацієнта.

11. Слід переглянути й оновити національні протоколи лікування, включивши інформацію про неможливість переходу з одного біологічного лікарського засобу на інший без терапевтичної потреби та невзаємозамінність біологічних засобів.

Рідкісні захворювання – унікальна галузь медицини, до котрої впродовж останніх років значно зріс інтерес медичної наукової спільноти. Регулярно публікуються результати нових клінічних випробувань й актуальна інформація з наявних реєстрів, швидко розширюються дослідження в галузі ХГ.

«Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої медичної допомоги. Хвороба Гоше», що наразі є чинною настановою в Україні, затверджено у 2015 р. Відтоді спостерігаються урізноманітнення терапевтичних опцій, перегляд стратегій і підходів лікування. Реєстрація різних ФЗТ надала можливість унікального досвіду лікування різними терапевтичними засобами, але одночасно порушила питання застосування біологічних лікарських засобів, а також питання медичних показань як єдиного обґрунтування для переходу між препаратами в цьому класі лікарських засобів.

Саме тому слід переглянути й оновити національні рекомендації, включивши інформацію про можливість переходу з одного біологічного лікарського засобу на інший винятково за медичними показаннями та концепцію невзаємозамінності біологічних засобів.

Нікорель

Нікорандил 10 мг №60, 20 мг №60

- **Єдиний нікорандил на території України [1]**
- **Антиангінальний препарат з двома механізмами дії [2]**
- **Покращує прогноз ІХС [3]**

Реєстраційне посвідчення № UA/17691/01/01

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

Склад: діюча речовина: нікорандил; 1 таблетка містить 10 мг або 20 мг нікорандилу; **Фармакотерапевтична група.** Інші вазодилататори, що застосовуються при хворобах серця. Код АТХ С01D Х16. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до нікорандилу або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Пацієнти з шоком (включаючи кардіогенний шок), тяжкою гіпотензією або дисфункцією лівого шлуночка з низьким тиском наповнення або серцевою декомпенсацією. Застосування інгібіторів фосфодіестерази 5, оскільки це може призвести до серйозного падіння артеріального тиску (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Застосування розчинних стимуляторів гуанілатциклази (наприклад, ріоцигулату), оскільки це може призвести до серйозного падіння артеріального тиску (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Гіповолемія. Гострий набряк легенів. Діти віком до 18 років. Вагітність та період годування груддю. Гострий інфаркт міокарда. Колапс. Нестабільна стенокардія, в тому числі стенокардія Принцметала. Хронічна серцева недостатність III або IV класу за класифікацією NYHA. Виражена брадикардія (ЧСС менше 50 уд/хв). AV-блокада II та III ступеня. Виражена анемія. Рефрактерна гіперкаліємія. **Побічні реакції.** Головний біль, запаморочення, збільшення частоти серцевих скорочень, розширення судин шкіри з приливами жару, нудота, блювання, відчуття слабкості, ректальна кровотеча (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Дексель Лтд./Dexcel Ltd.

1. Згідно з даними PharmExplorer на 03.09.2020
2. Інструкція до препарату Нікорель UA/17691/01/01
3. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. Lancet. 2002 Apr 13;359(9314):1269-75.

acino

Конкор® Конкор® Кор

Бісопрололу фумарат

Працює на результат

- Надійний контроль АТ[1]
- Зменшення нападів ішемії та ризику коронарних подій у пацієнтів з ІХС[1, 3]
- Конкор Кор для індивідуального підбору дози у пацієнтів з ХСН[2]
- Покращує прогноз у пацієнтів із ХСН[1, 2, 4]

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.

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

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

Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Конкор, Конкор Кор

Склад: 1 таблетка містить 2,5 (Конкор Кор), 5 або 10 (Конкор) мг бісопрололу фумарату. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група:** селективні блокатори бета-адренорецепторів. **Показання.** Конкор Кор і Конкор: ХСН із систолічною дисфункцією лівого шлуночка в комбінації з інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту, діуретиками, при необхідності — серцевими глікозидами. Конкор: АГ, ІХС (стенокардія). **Фармакологічні властивості.** Селективний ß1-адреноблокатор. Чинить антиангінальну та гіпотензивну дію. Зменшує потребу міокарда в кисні завдяки зменшенню ЧСС і зменшенню серцевого викиду та зниженню артеріального тиску, збільшує постачання міокарда киснем за рахунок зменшення кінцево-діастолічного тиску і подовження діастоли. **Побічні реакції:** брадикардія, погіршення серцевої недостатності, відчуття холоду або оніміння кінцівок, артеріальна гіпотензія, запаморочення, головний біль, нудота, блювання, діарея, запор, астенія, втомлюваність. Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. П. МОЗ України:** №UA/3322/01/01, №UA/3322/01/02, №UA/3322/01/03. **Виробник:** Мерк КГаА, Німеччина/ Merck KGaA, Germany. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів.

UA-CONC-PUB-012021-034

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

MERCK

acino
Швейцарські стандарти якості

Бета-блокатори при COVID-19:
зменшення симпатичного овердрайву та його наслідків

Бета-блокатори (ББ) широко використовують у клінічній практиці для лікування артеріальної гіпертензії (АГ), ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності та порушень серцевого ритму. Нещодавно отримано докази, що лікування ББ, порівняно з іншими антигіпертензивними препаратами (АГП), може полегшувати перебіг коронавірусної хвороби (COVID-19). Імовірно, основним механізмом захисної дії ББ при COVID-19 є зменшення надмірної активації симпатичної нервової системи (СНС) – т. зв. симпатичний овердрайв, з яким асоціюється сама інфекція. Крім того, ББ можуть перешкоджати потраплянню вірусу SARS-CoV-2 до клітин, зменшувати цитокіновий шторм і запобігати розвитку аритмій. Деякі кардіоселективні ББ (наприклад, бісопролол) також здатні покращувати дихальну функцію.

ББ vs інші АГП при COVID-19

АГ виступає обтяжувальним фактором перебігу COVID-19 [1]. Існує думка, що це може бути зумовлено прийомом певних АГП [2]. Так, інгібітори ангіотензин-перетворювального ферменту (ІАПФ) і блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) збільшують кількість АПФ-2 (рецептора, котрий SARS-CoV-2 використовує для проникнення до клітин) на поверхні клітин і в такий спосіб можуть підвищувати ризик інфекції [2]; з іншого боку, АПФ-2 шляхом зменшення ефектів ангіотензину II також може захищати від тяжкого перебігу COVID-19 [3]. Наразі не підтверджено, що ІАПФ і БРА збільшують ризик інфікування чи погіршують перебіг COVID-19. Саме тому пацієнтам рекомендовано продовжувати приймати ці препарати, якщо вони були призначені раніше [4, 5].

Цікавим є порівняльний вплив АГП різних груп на перебіг COVID-19. Такі дані отримано в нещодавно опублікованому дослідженні за участю пацієнтів із підтвердженим діагнозом COVID-19 із 6 лікарень Мюнхена (Німеччина) та 4 медичних центрів Нідерландів [6].

Перебіг COVID-19 вважали легким, якщо пацієнта виписували протягом 10 днів і він не перебував у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ). Тяжкий перебіг визначали як будь-яке лікування у ВІТ або смерть.

У дослідженні взяли участь 880 пацієнтів, яких розподілили на групи тяжкого (n=415) та легкого перебігу (n=465). Загалом 414 (47%) хворих до госпіталізації отримували щонайменше один АГП. Виявилося, що гірший перебіг COVID-19 спостерігався у хворих, які отримували блокатори кальцієвих каналів і (меншою мірою) діуретики чи ІАПФ. Застосування БРА було нейтральним; натомість лікування ББ асоціювалося зі значно легшим перебігом (рис. 1).

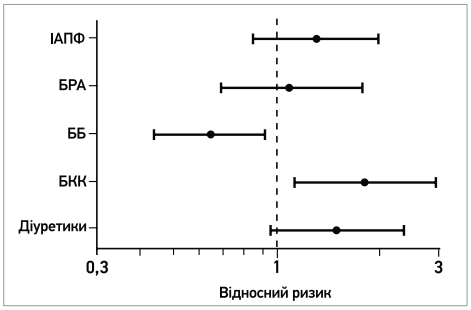


Рис. 1. Зв'язок між застосовуваними антигіпертензивними препаратами й ускладненим перебігом COVID-19

COVID-19 і симпатичний овердрайв

❶ Усі супутні захворювання, пов'язані з тяжким перебігом і вищою летальністю COVID-19, характеризуються симпатичним овердрайвом

Добре відомо, що підвищений симпатичний тонус асоціюється з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), синдромом обструктивного апное уві сні (СОАС), кардіоваскулярними захворюваннями (АГ, серцевою недостатністю), хворобами нирок і метаболічними розладами (діабетом, ожирінням, метаболічним синдромом) [7]. Основним механізмом стимуляції СНС при зазначених захворюваннях є підвищена периферична хемочутливість до гіпоксії [8-13], але можуть бути залучені й інші механізми.

ХОЗЛ і СОАС підвищують симпатичну активацію внаслідок хронічної інтермітувальної гіпоксії, що посилює периферичну хемочутливу відповідь [14, 15].

У разі серцевої недостатності підвищений тонус СНС зумовлений зниженим артеріальним і кардіопульмональним барорефлексом, підвищеними хемочутливістю та метаболічними рефлексами й корелює з прогресуванням і гіршим прогнозом захворювання [16-20].

Ураження нирок (наприклад, в експериментальних моделях ішемії-реперфузії) також асоціюється із симпатичним овердрайвом через активацію ниркових аферентних нервових закінчень і ренін-ангіотензинової системи [21].

Симпатичний овердрайв у разі ожиріння, цукрового діабету та метаболічного синдрому пов'язаний із високими рівнями інсуліну та лептину, що стимулюють СНС на центральному й периферичному рівнях, та/або хронічною інтермітувальною гіпоксією внаслідок СОАС [22, 23]. Надмірна симпатична активація, своєю чергою, погіршує інсулінорезистентність, що підтримує хибне коло [24].

У перших епідеміологічних дослідженнях повідомлялося про неочікувано низьку поширеність куріння серед госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 [25]. Згодом було доведено, що куріння асоціюється з вищою ймовірністю захворіти на COVID-19, тяжчим перебігом і тяжчими наслідками інфекції [26, 27]. Потенційна роль автономних ефектів також заслуговує на увагу, оскільки куріння підвищує симпатичний тонус і знижує барорефлекторну активність [28-32].

❷ Симпатичний овердрайв може негативно впливати на перебіг COVID-19

У пацієнтів із коронавірусною інфекцією підвищення симпатичної активності, зумовлене супутніми захворюваннями, може погіршувати легеневий, кардіоваскулярний, нирковий, метаболічний та імунно-запальний гомеостаз.

Кардіоваскулярні ускладнення COVID-19 (аритмії, міокардит, серцева недостатність й інфаркт міокарда) розвиваються досить часто [33]. Перелічені стани погіршуються внаслідок симпатичного овердрайву, що може пояснювати підвищення смертності від COVID-19 унаслідок активації СНС [7].

Пошкодження міокарда, за різними даними, спостерігається у 20-40% госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 [34-37]. Також описані випадки синдрому такоцубо (від япон. 蛸壺, такоцубо – пастка для восьминога) – стресової кардіоміопатії, за якої пошкодження міокарда опосередковується катехоламін-індукованим судинним спазмом та/або безпосередньою дією катехоламінів на міоцити [38-41]. Вважають, що при синдромі такоцубо в разі COVID-19 провідну роль відіграє вивільнення катехоламінів у відповідь на цитокіновий шторм та/або метаболічний і емоційний дистрес [38-41].

Гостре пошкодження нирок визначають у >20% тяжких або летальних випадків COVID-19, що також пов'язують із надмірною симпатичною активацією [42]. Автономна нервова система має модулювальний вплив на імунну систему; її потенційна роль у забезпеченні імунної відповіді при COVID-19 іще вивчається. Симпатичні волокна іннервують більшість лімфатичних органів (включно з кістковим мозком) [43], а адренергічні рецептори присутні на багатьох типах імунних клітин [44]. Вплив СНС на імунну систему є досить комплексним і залежить від стану диференціації імунних клітин. Утім, є докази прозапального ефекту активації СНС, отримані в експериментальних дослідженнях. Стимуляція блукального нерва забезпечувала зворотний протизапальний вплив. Імунно-запальні ефекти симпатико-парасимпатичного дисбалансу можуть брати участь у формуванні цитокінового шторму при COVID-19 [7].

Окрім того, підвищена симпатична активність може чинити специфічний негативний вплив на дихальну систему. Відомо, що симпатичний овердрайв відіграє провідну роль у прогресуванні легеневої гіпертензії [45-47]. Також установлено, що симпатична стимуляція підвищує проникність легеневих капілярів і спричиняє розвиток гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) [48-51]. У разі серцевої недостатності підвищена активність симпатичних нервів зменшує легеневу функцію, ймовірно, внаслідок інтерстиційного набряку легень [52].

❸ Старіння та чоловіча стать також пов'язані із симпатичною активацією

Ризик тяжкого перебігу та смерті від COVID-19 є вищим у пацієнтів похилого віку, а також у чоловіків (так само, як і симпатична активація). Встановлено, що м'язова симпатична нервова активність підвищується з віком як у чоловіків, так і в жінок, але в останніх у віці <50 років вона є дещо нижчою [53]. Як і в жінок, у дітей COVID-19 також має легший перебіг; очевидно, в цьому залучено декілька механізмів (зміни імунітету, що розвивається; нижча поширеність супутніх захворювань, вищий регенеративний потенціал легень), але не можна виключити й потенційну роль доволі складного симпатико-парасимпатичного балансу. Наприклад, рівень норадреналіну в плазмі, переважним джерелом якого є симпатичні нервові закінчення, підвищується з настанням статевого дозрівання в хлопчиків [54]. Також існують гендерні відмінності симпатичної активності, пов'язані з ожирінням. Наприклад, м'язова симпатична нервова активність у спокої позитивно корелює з індексом маси тіла в чоловіків, але не в жінок [55, 56]. Ця відмінність частково пояснюється тим, що симпатичний овердрайв більшою мірою залежить від абдомінального жиру, ніж від підшкірного. Отже, підвищена симпатична активація може (принаймні частково) пояснювати патофізіологічний зв'язок між старінням і чоловічою статтю, з одного боку, та тяжким перебігом і вищою смертністю від COVID-19 – з іншого.

❹ COVID-19 може підвищувати симпатичний овердрайв із формуванням зачарованого кола

СНС активується гіпоксичними та гіперкапнічними стимулами, характерними для дихальної дисфункції. Зокрема, доведено, що хронічна інтермітувальна гіпоксія збільшує симпатичну активність шляхом підвищення чутливості каротидних тілець. Зміни дихальної функції, спричинені COVID-19, можуть посилювати надмірну симпатичну активність (рис. 2) [7].

Продовження на стор. 36.

Бета-блокатори при COVID-19: зменшення симпатичного овердрайву та його наслідків

Продовження. Початок на стор. 35.

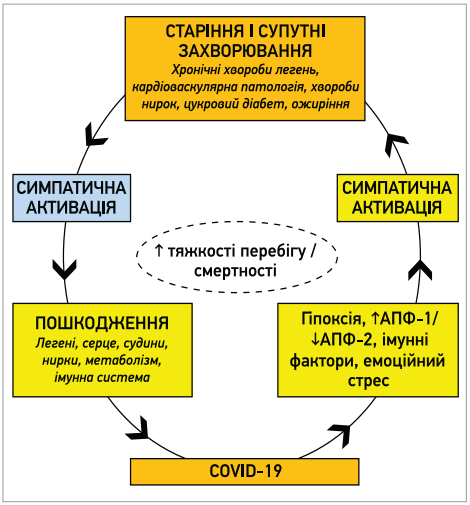


Рис. 2. Хибне коло між COVID-19 і супутніми захворюваннями, що підтримується симпатичним овердрайвом

COVID-19 також може активувати СНС унаслідок підвищення продукції та вивільнення ангіотензину II. Клітинний рецептор для входу до клітини для вірусів SARS-CoV і SARS-CoV-2 – АПФ-2, який у нормі є мембранним гомологом АПФ. АПФ-2 широко представлений не лише в легенях, а й в інших органах, зокрема в серці, головному мозку, нирках і кишечнику. АПФ-1 і АПФ-2 мають різні ензиматичні функції та чинять різні ефекти: АПФ-1 конвертує ангіотензин I в ангіотензин II; АПФ-2 перетворює ангіотензин I на ангіотензин(1-9), який згодом конвертується в ангіотензин(1-7), і також може перетворювати ангіотензин II на ангіотензин(1-7). Ангіотензин II опосередковує вазоконстрикцію, фіброз, гіпертрофію та запалення, а також підвищує симпатичний тонус; натомість ангіотензин(1-7) забезпечує вазодилатацію, зменшує фіброз і гіперплазію, чинить протизапальний ефект і зменшує активність СНС [7].

Отже, всі супутні захворювання, асоційовані з тяжчим перебігом і смертністю від COVID-19 (так само як старший вік і чоловіча стать), характеризуються надмірною активацією СНС. У пацієнтів із COVID-19 симпатичний овердрайв може зумовлювати ускладнення через негативний вплив на легені, серце, судини, нирки, метаболізм та імунну систему. Своєю чергою, COVID-19 може підвищувати симпатичну активність унаслідок зміни газового складу крові (інтермітувальні гіпоксія й гіперкапнія), дисбалансу АПФ-1/АПФ-2 і вивільнення цитокінів. Симпатичний овердрайв може бути механізмом формування хибного кола між COVID-19 і супутніми захворюваннями, а розірвати його допомагають ББ.

Інші потенційні механізми захисної дії ББ при COVID-19

У пацієнтів із COVID-19 розвивається пневмонія, що в тяжких випадках може ускладнюватися ГРДС, дихальною недостатністю й септичним шоком [58]. Нещодавні дослідження свідчать, що ББ знижують смертність пацієнтів із септичним шоком [59], покращують прогноз при ГРДС і дихальній недостатності [60, 61]. Шляхом інгібіторної дії на СНС ББ зменшують вивільнення реніну в нирках. Своєю чергою, зниження рівня реніну пригнічує активність обох ланок ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) і зменшує представленість рецепторів АПФ на поверхні клітин, що запобігає потраплянню вірусу SARS-CoV-2 до клітин (рис. 3) [62].

Кардіоселективні ББ можуть покращувати легеневу функцію. У дослідженні за участю пацієнтів із ХОЗЛ і серцевою недостатністю порівнювали бісопролол, метопролол і карведилол. Після 6 тиж лікування об'єм форсованого видиху за 1-шу секунду ($ОФВ_1$) був найнижчим у групі карведилолу та найвищим у групі бісопрололу [63]. В іншому рандомізованому контрольованому дослідженні з порівняння бісопрололу й карведилолу в схожій популяції пацієнтів спостерігали значне (приблизно на 138 мл) покращення $ОФВ_1$ у групі бісопрололу, але не в групі карведилолу [64]. Аналіз підгруп пацієнтів (n=2712), яким протягом 4 років періодично виконували спірометрію, продемонстрував відсутність негативного впливу на $ОФВ_1$ та форсовану життєву ємність при довгостроковому лікуванні ББ, при цьому 88% пацієнтів отримували кардіоселективні препарати [65]. Отже, застосування кардіоселективних ББ не погіршує легеневу функцію, а бісопролол навіть може її покращувати. Утім, слід зазначити: за останніми даними, головним механізмом гіпоксемії та ГРДС при COVID-19 є вазодилатація легеневих капілярів [66, 67]. Через це небезпечним може бути призначення кардіоселективного ББ небівололу, котрий, крім системного судинорозширювального ефекту, також спричиняє вазодилатацію в легенях [68, 69] і в такий спосіб може погіршувати гіпоксемію та призводити до тяжчого ГРДС при COVID-19.

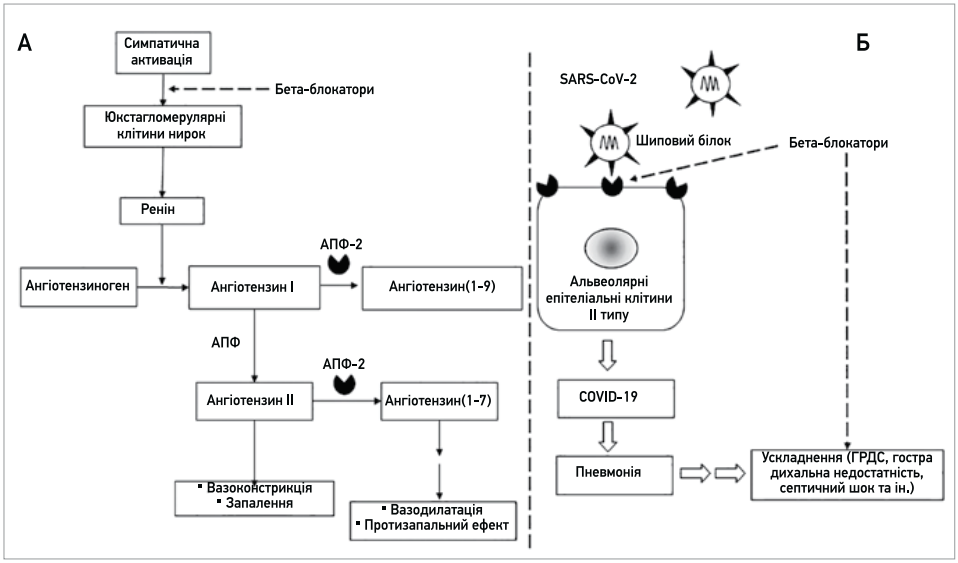


Рис. 3. Ефекти ББ на РААС і COVID-19

Шляхом інгібіторної дії на СНС ББ зменшують вивільнення реніну юкстагломерулярними клітинами в нирках; зниження рівня реніну зменшує активність обох гілок РААС і кількість АПФ-2 **(А)**. Зменшення кількості АПФ-2 заважає потраплянню SARS-CoV-2 у клітини, а отже, знижує вірусну інфекційність **(Б)**.

На початку пандемії протоколи лікування COVID-19 передбачали застосування гідроксихлорохіну й азитроміцину [70, 71]. Згодом виявилося, що ці препарати підвищують ризик пролонгації інтервалу QT із подальшим розвитком життєзагрозливих шлуночкових аритмій [72]. Подовжувати QT можуть також противірусні препарати, як-от лопінавір, ритонавір і ремдесивір [73]. Останні дослідження свідчать, що й сама COVID-19 є фактором розвитку синдрому подовженого QT (long QT syndrome, LQTS) і серцевих аритмій унаслідок гострого пошкодження міокарда, гіпоксії, метаболічних порушень, нейрогуморального й катехоламінергічного стресу, тяжкого системного запалення при гострій віремії [74]. Крім того, одним із важливих тригерів аритмії є підвищення симпатичного тонусу, котрому можуть запобігти ББ [75]. На додаток до позитивних тропних ефектів у відповідь на фізіологічні й патологічні стресори β-адренергічна стимуляція впливає на серцеву електрофізіологію та спричиняє порушення серцевого ритму (аж до фатальних аритмій) [76]. Препаратом вибору при LQTS може бути бісопролол [76].

Практичні міркування

Роль симпатичного овердрайву в патогенезі COVID-19 і супутніх захворювань, потенційна здатність ББ знижувати вірусне навантаження шляхом запобігання потраплянню SARS-CoV-2 до клітин, зменшувати цитокіновий шторм, аритмічні й інші ускладнення обґрунтовують застосування ББ у лікуванні COVID-19, що вже було запропоновано багатьма авторами. В умовах пандемії COVID-19 загострилася проблема тривожних розладів [77], тому доречним також буде потужний анксіолітичний ефект ББ [78]. Звісно, офіційні рекомендації потребують проведення відповідних досліджень. У всякому разі пацієнти, котрі вже приймають ББ за іншими показаннями та належать до групи ризику тяжкого перебігу COVID-19, із високою ймовірністю можуть отримати додаткову користь від ББ, а лікарі, котрі обирають між різними АГП для старту чи інтенсифікації антигіпертензивної терапії, мають іще один аргумент на користь ББ.

ББ – неоднорідна група препаратів, які відрізняються за селективністю до β_1-адренорецепторів, впливом на α-адренорецептори, наявністю чи відсутністю внутрішньої симпатоміметичної активності тощо. У пацієнтів із кардіоваскулярними захворюваннями корисні ефекти ББ забезпечуються блокадою β_1-рецепторів, а багато з небажаних реакцій зумовлені блокадою β_2-рецепторів [79]. Ось чому застосування β_1-селективного (або кардіоселективного) ББ бісопрололу характеризується нижчим ризиком побічних ефектів (включно з бронхоконстрикцією). Запобігання останній є дуже важливим у пацієнтів із COVID-19 з огляду на патогенез інфекції, а також на те, що бронхообструктивні стани, як-от ХОЗЛ, є фактором ризику тяжчого перебігу COVID-19 [80].

Головним нейротрансмітером СНС є норадреналін [81], який має вищу афінність до β_1-рецепторів порівняно з іншими β-рецепторами [82]. Отже, призначення ББ із метою зменшення симпатичного овердрайву передбачає вплив саме на β_1-рецептори. Порівняно з іншими представниками класу високу β_1-селективність має бісопролол [83], завдяки чому деякі автори вважають його препаратом вибору для лікування серцево-судинної патології в пацієнтів із COVID-19 [76].

Список літератури знаходиться в редакції.

UA-CONCO-00001

Серцева недостатність: сучасні можливості діагностики та лікування

Наскільки розширилися можливості діагностики й терапії серцевої недостатності (СН) упродовж останніх років? Чи можна застосовувати однакові схеми лікування в пацієнтів із СН зі зниженою та збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ)? Які групи препаратів експерти вважають перспективними й нині вивчають у клінічних дослідженнях?

О.В. Курята

Вичерпні відповіді на ці запитання надав **завідувач кафедри внутрішньої медицини 2 та фтизіатрії ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (м. Дніпро), доктор медичних наук, професор Олександр Вікторович Курята** під час виступу в рамках циклу науково-практичних семінарів із сучасних проблем внутрішньої медицини для лікарів-інтерністів і лікарів загальної практики (20 жовтня 2020 року).

– СН – проблема актуальна та багатогранна, котра постійно переосмислюється. Це підтверджує й той факт, що у 2020 році Європейське товариство кардіологів (ESC) підготувало два спеціальні випуски журналу, присвячених цій тематиці.

Змінюються визначення СН, підходи до встановлення діагнозу та стратегії лікування. У рекомендаціях ESC (2016) СН визначають як клінічний синдром, який характеризується типовими симптомами (задишка, набряки гомілок, слабкість) та може супроводжуватися об'єктивними ознаками (зростання тиску в яремній вені, легеневі хрипи, периферичні набряки), зумовленими структурною та/або функціональною патологією серця, що спричиняє зниження серцевого викиду та/або зростання внутрішньосерцевого тиску в спокої чи під час навантаження.

У 2016 році на конгресі в Римі було представлено рекомендації ESC, фахівці також презентували результати дослідження AGES-Reykjavik. Учені проаналізували ризики в популяції осіб похилого віку Ісландії та припустили, що частота випадків СН зросте приблизно в 2,3 раза до 2040 року, в 3 рази – до 2060 року (Danielsen R. et al., 2017).

У Європі частка серцево-судинних захворювань у структурі причин смертності поступово зменшується, онкопатології – зростає. Водночас кількість хворих на СН і госпіталізацій через СН є сталою (Cleland J.G.F. et al., 2019). У структурі кардіоваскулярної смертності простежуються такі тенденції: кількість пацієнтів, яких госпіталізують із гострим коронарним синдромом, незначно зменшується; кількість летальних випадків серед хворих із зупинкою серцевої діяльності, не пов'язаною з ішемічною хворобою серця (ІХС) й аритмогенними станами, зменшується; кількість смертей, асоційованих із фібриляцією передсердь (ФП), аритмогенними станами, збільшується, проте найвідчутніше зростання демонструє смертність, асоційована в т. ч. із СН.

Яким є типовий пацієнт із СН, котрий мешкає у Європейському регіоні? За даними EHFS II Registry (n=3580), це особа (частіше чоловік) похилого віку (≈70 років), 60% хворих страждають на артеріальну гіпертензію (АГ), 54% – на ІХС, у понад 33% виявляють цукровий діабет (ЦД), у 40% – ФП; досить часто трапляються дисфункція нирок і ниркова недостатність, анемії (Sliwa K., 2013).

Алгоритм діагностики в разі підозри на СН із негострим початком передбачає три етапи:

- збір анамнезу та фізикальне обстеження з метою виявлення специфічних ознак, асоційованих із затримкою рідини;
- визначення концентрації біомаркерів – натрійуретичного пептиду (>35 пг/мл), мозкового натрійуретичного пептиду (>125 нг/мл); на нинішньому етапі ці дослідження в Україні використовуються досить обмежено;
- ехокардіографія (ЕхоКГ) – обов'язково!

У деяких ситуаціях дозволяється з першого етапу діагностики переходити відразу на третій.

Виділяють різні фенотипи СН (табл.): зі зниженою ФВ (СН-знФВ), із проміжною ФВ (СН-прФВ) та зі збереженою ФВ (СН-збФВ).

Таблиця. **Визначення фенотипу СН***

Тип СН		СН-знФВ	СН-прФВ (midrange-діапазон)	СН-збФВ
Критерії	1	Симптоми ± ознаки[1]	Симптоми ± ознаки[1]	Симптоми ± ознаки[1]
	2	ФВ ЛШ <40%	ФВ ЛШ 40-49%	ФВ ЛШ ≥50%
	3		■ підвищений рівень натрійуретичного пептиду[2]; ■ щонайменше 1 додатковий критерій: - гіпертрофія лівого шлуночка та/або передсердя; - діастолічна дисфункція	■ підвищений рівень натрійуретичного пептиду[2]; ■ щонайменше 1 додатковий критерій: - гіпертрофія лівого шлуночка та/або передсердя; - діастолічна дисфункція

*Примітки: * адаптовано відповідно до Європейських рекомендацій із ХСН (2016); [1] ознаки можуть бути відсутні за початкової стадії СН (особливо за СН-збФВ) і в пацієнтів, які перебувають на терапії діуретиками; [2] натрійуретичний пептид >35 пг/мл та/або мозковий натрійуретичний пептид >125 пг/мл.*

Узгоджена позиція існує тільки щодо пацієнтів із СН-знФВ: для встановлення діагнозу достатньо клінічної маніфестації, даних ЕхоКГ і ФВ ЛШ <40%. Коли ФВ ЛШ >40%, доцільно зробити три діагностичні кроки; для верифікації діагнозу потрібні або виявлення структурних змін за даними ЕхоКГ, або підвищені показники натрійуретичного / мозкового натрійуретичного пептиду. Хворих на СН із діапазоном ФВ ЛШ 40-49% відносять до групи з проміжною ФВ. На мою думку, пацієнтів із СН-збФВ слід лікувати відповідно до рекомендацій для СН-знФВ.

У 2019 році Асоціація СН (HFA) й ESC оприлюднили спільні рекомендації щодо діагностики СН-збФВ (Pieske B. et al). Алгоритм передбачає три кроки: оцінку клінічних проявів, електрокардіографію в амбулаторних умовах (крок 1); лабораторні тести й ЕхоКГ із залученням кардіолога (крок 2); функціональне тестування з ехокардіографічними або інвазивними гемодинамічними навантажувальними тестами, зокрема тредміл-тест з ЕхоКГ, для підтвердження діастолічної дисфункції (крок 3).

У контексті обговорення фенотипів СН з'являються закономірні запитання. ФВ ЛШ і рівень смертності: де нижня межа ризику? Чи можна вважати відносно безпечним перебіг СН-збФВ (≥50%)? У дослідженні за участю понад 200 тис. пацієнтів G.J. Wehner і співавт. (2020) вивчали залежність рівня смертності від ФВ ЛШ, зіставляли показники в різних вікових, гендерних групах, намагаючись визначити нижню межу ризику. Значення ФВ ЛШ у діапазоні 60-65% асоціювалося з гіршими показниками виживання незалежно від віку, статі чи інших супутніх захворювань, як-от СН (у групах ФВ <35-40% і ФВ ≥70% показники виявилися зіставними). Це дослідникам дало змогу зробити припущення про існування ще одного фенотипу СН – із підвищеною ФВ ЛШ.

F.P. Brouwers і співавт. (2013) порівняли два фенотипи (СН-знФВ і СН-збФВ) за впливом на клінічні характеристики та прогноз. Результати дослідження PREVEND (n=8592) продемонстрували тенденцію до збільшення кількості хворих на СН-збФВ, зіставні показники частоти госпіталізацій між популяціями. Як зазначають L.H. Lund і співавт. (2017), рекомендації з лікування СН-знФВ імплементуються в практику швидше й демонструють кращі клінічні результати порівняно з лікуванням СН-збФВ.

Лікування СН: особливості та нюанси

Хочу наголосити, що універсального протоколу для лікування всіх фенотипів СН не існує.

Які ж немедикаментозні втручання слід застосовувати в комплексній терапії?

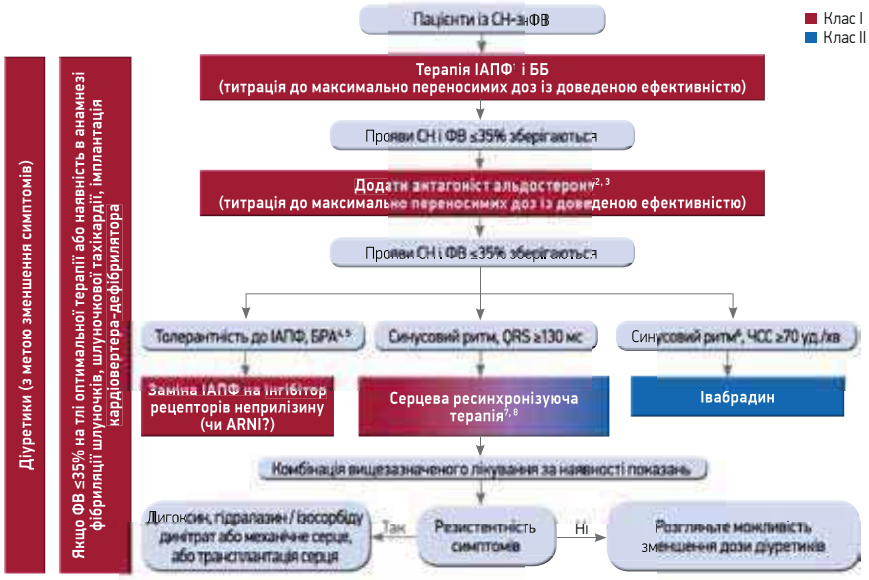
Насамперед це контроль артеріального тиску. Дорослим пацієнтам із СН-знФВ рекомендується зниження артеріального тиску <130/80 мм рт. ст. Чітких алгоритмів наразі не існує.

Також усім пацієнтам із СН радять дотримуватися фізичної активності: регулярні аеробні навантаження, ходьба (10-20 км/тиж). Це дієвий спосіб профілактики саркопенії, втрати м'язової маси й сили. Водночас не можу не згадати т. зв. парадокс маси тіла: кращі показники виживання фіксуються в когорті пацієнтів із СН, які мають підвищену масу тіла чи 1 ступінь ожиріння. Рекомендуючи хворим заходи для зниження маси тіла, слід переконатися, що воно відбувається не за рахунок остеопорозу, саркопенії, а забезпечується зменшенням жирових відкладень і проходить в умовах адекватних фізичних навантажень (пацієнт повинен рухатися, оскільки це покращує рівень виживання).

Більш адаптованим і структурованим є протокол лікування пацієнтів із СН-знФВ, який, на моє переконання, варто застосовувати в усіх хворих із ФВ ЛШ <50% (рис.). Цю гіпотезу підтверджує низка наукових робіт 2019 року, в рамках яких аналізували терапевтичну відповідь на застосування β-блокаторів (ББ): у популяціях пацієнтів із ФВ ЛШ <40 та <50% вона виявилася практично однаковою.

Сучасна фармакотерапія СН має комбінований характер (трикомпонентний).

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) додають до ББ для зниження ризику госпіталізації та смерті при порушеннях ритму, ішемії міокарда, постінфарктних станах; або ББ додають до ІАПФ (за наявності дилатаційної кардіопатії, міокардиту). Рекомендованими до застосування є антагоністи альдостерону, серед яких найбільшу доказову базу має еплеренон, котрий призначають



[1] БРА при непереносимості/протипоказаннях до ІАПФ
[2] БРА при непереносимості/протипоказаннях до антагоністів альдостерону
[3] Госпіталізація щодо СН упродовж 6 міс за підвищеного рівня натрійуретичного пептиду (≥250 пл/мл), мозкового натрійуретичного пептиду (≥500 пл/мл)
[4] Рівні натрійуретичного пептиду (≥150 пл/мл), мозкового натрійуретичного пептиду (≥500 пл/мл), якщо госпіталізація щодо СН упродовж 12 міс, то рівень натрійуретичного пептиду ≥100 пл/мл, мозкового натрійуретичного пептиду ≥400 пл/мл)
[5] У дозах, еквівалентних 10 мг еналаприлу
[6] Госпіталізація щодо СН у попередні роки
[7] Серцева ресинхронізуюча терапія рекомендована за QRS ≥130 мс і блокади лівої ніжки пучка Гіса
[8] Серцева ресинхронізуюча терапія може бути рекомендована за QRS ≥130 мс без блокади лівої ніжки пучка Гіса

Рис. Алгоритм лікування пацієнтів із СН-знФВ II-IV функціонального класу за NYHA

Адаптовано відповідно до Європейських рекомендацій із ХСН (2016)

додатково до ІАПФ і ББ для зменшення ризику госпіталізації та рівня смертності.

До протоколу внесено 5 препаратів ІАПФ: каптоприл, еналаприл, лізиноприл, раміприл (представлені на вітчизняному ринку), трандолаприл (не представлений в Україні).

5 правил щодо призначення ІАПФ

1. Стартувати з мінімальних доз (25-50% від рекомендованої хворим на АГ).
2. Розпочинати повільно.
3. Поступово підвищувати дозу до цільової.
4. Уникати гіпотензії.
5. Моніторувати функцію нирок.

! Упродовж 2 тиж після першого призначення ІАПФ слід щонайменше 1 раз визначити швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ): якщо вона буде зниженою більш ніж на 25%, терапію ІАПФ слід припинити.

Серед ІАПФ у лікуванні СН широко застосовується еналаприл. У разі СН і безсимптомної дисфункції ЛШ використовується схема: 1-3-й день – 2,5 мг 1 р/добу; 4-7-й день – 5 мг/добу в 2 прийоми; 2-й тиждень – 10 мг/добу в 1-2 прийоми; 3-4-й тиждень – 20 мг/добу в 1-2 прийоми. Режим 2 р/добу сприяє зменшенню ймовірності епізодів гіпотензії. На основі власного досвіду можу рекомендувати препарат Берліприл®, який забезпечує хороші клінічні результати та має широкий спектр дозувань (5, 10, 20 мг).

Обов'язкова складова терапії СН – ББ (карведилол, бісопролол, небіволол, метопрололу сукцинат). Серед ББ переконливу доказову базу в популяції хворих похилого віку з різними фенотипами СН має небіволол (Небілет®), який характеризується високою селективністю, позитивно впливає на дисфункцію ендотелію (вона прямо пов'язана з тубулярними змінами та натрійурезом). У дослідженні SENIORS небіволол зменшував частоту летальних наслідків і госпіталізацій (переважно за рахунок зменшення випадків раптової смерті). ББ запобігають раптовій смерті при СН, новим випадкам ішемії, кардіоваскулярним ускладненням, аритміям, але не забезпечують зменшення вираженості задишки. Із цією метою призначаються ІАПФ.

У європейських рекомендаціях із лікування правошлуночкової дисфункції при СН-збФВ оптимальним ББ вважається небіволол, який покращує результат тесту з 6-хвилинною ходьбою (функціональний стан серця), має вазодилатаційний ефект, є високоселективним. Як дуже перспективний у зазначеній когорті, експерти оцінили ранолазин, особливо при супутній стенокардії та легеневій гіпертензії.

При СН-збФВ, ЦД у пацієнтів із нирковою дисфункцією рекомендується застосування ліпофільних, а не гідрофільних ББ (European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association). Небіволол є саме ліпофільним ББ. Наші дані свідчать, що застосування небівололу (Небілету) протягом кількох місяців у пацієнтів із СН зі зниженою ШКФ сприяло покращенню функціонального стану нирок.

Що стосується третього компонента терапії СН (еплеренон), то в американських рекомендаціях зазначено про доцільність призначення препарату пацієнтам із СН із ФВ ≥45% (а не тільки хворим із СН-знФВ). Однак ШКФ має бути >30 мл/хв/1,73 м^2, а рівень калію <5 ммоль/л (через ризик затримки калію в осіб із нирковою недостатністю).

Чому трикомпонентна терапія замінила двокомпонентну? Після впровадження ІАПФ до схем лікування СН річний рівень смертності від цієї патології знизився приблизно на 3% (з 15,5 до 12,4%; SOLVD-T, 1991), ББ додатково до ІАПФ – на 4% (з 11,9 до 7,8%, CIBIS + MERIT-HF, 1999), антагоністів альдостерону як третьої складової – ще на 1% (із 7,06 до 6,09%; EMPHASIS-HF, 2011). Загалом за час імплементації трикомпонентної схеми річний рівень смертності внаслідок СН зменшився у 2,5 раза (з 15,6 до 6,09%).

Базуючись на результатах досліджень PARAGON/PARADIGM (інгібітор неприлізину сакубітрил/валсартан), TOPCAT (еплеренон, ББ), CHARM (кандесартан), можна зробити такий висновок: накопичена на сьогодні доказова база використання цих препаратів при СН із ФВ ЛШ до 55%. Саме тому пацієнтів із СН-збФВ та СН-прФВ потрібно лікувати за тими самими принципами, що й хворих на СН-знФВ.

На всіх етапах лікування СН на розсуд лікаря допускається застосування діуретиків. Очікувалося, що після переходу на трикомпонентну терапію кількість призначень діуретиків зменшиться, проте це так і не стало реальністю. Цікаво, що більша схильність до формування набряків, задишки, підвищення тиску в легеневій артерії спостерігається серед пацієнтів із СН-збФВ.

Зазвичай у практиці використовуються петльові діуретики – фуросемід і торасемід. Фуросемід раджу використовувати лише як ургентну допомогу, оскільки він характеризується низькою біодоступністю, знижує ШКФ при збільшенні діурезу, виводиться тільки нирками. Дослідження TORIC, де порівнювали фуросемід і торасемід, продемонструвало, що показник смертності (кардіоваскулярної та раптової) в групі використання фуросеміду значно вищий. Отже, перевагою торасеміду (Трифас®) є забезпечення кращої виживаності.

В якому режимі застосовувати та коли відміняти петльові діуретики? Чітких відповідей у спеціалістів немає. У 2019 році в Європі розпочалося клінічне дослідження, котре, як очікується, встановить, коли краще припиняти амбулаторне лікування діуретиками в стабільних пацієнтів з умовно контрольованою СН.

! Хворі на СН повинні мати вдома ваги та кожні 2-3 дні перевіряти показник маси тіла. Якщо спостерігається збільшення на ≥2 кг, слід задуматися про ймовірну затримку рідини й використання діуретиків.

У разі недостатньої ефективності фармакотерапії європейські рекомендації передбачають персоніфікований підхід (при синусовому ритмі та ЧСС ≥70 уд./хв – івабрадин, при блокаді лівої ніжки пучка Гіса – серцева ресинхронізуюча терапія; також серед можливих опцій – антагоністи неприлізину із сартанами, імплантація кардіовертера-дефібрилятора тощо).

Як допоміжні засоби застосовуються серцеві глікозиди, зокрема дигоксин (у мінімальних, адаптованих до пацієнта дозах, із постійним моніторингом стану та вкрай обережно в разі ниркової дисфункції). Використання дигоксину обмежене й виправдане лише при СН із ФП, а також у пацієнтів, які не дотримуються режиму фізичної активності, в т. ч. похилого віку.

Нітрати не рекомендуються Американським товариством кардіологів пацієнтам із СН-збФВ. Препарати цього класу підходять для хворих на СН-знФВ (<40%) і з підтвердженою ішемією.

У разі залізодефіцитної анемії в пацієнтів із СН призначення препаратів тривалентного заліза внутрішньовенно може бути доцільним і покращувати функціональний стан.

! Категорично не рекомендується пацієнтам із СН застосування піоглітазону (через імовірну затримку рідини) та нестероїдних протизапальних препаратів.

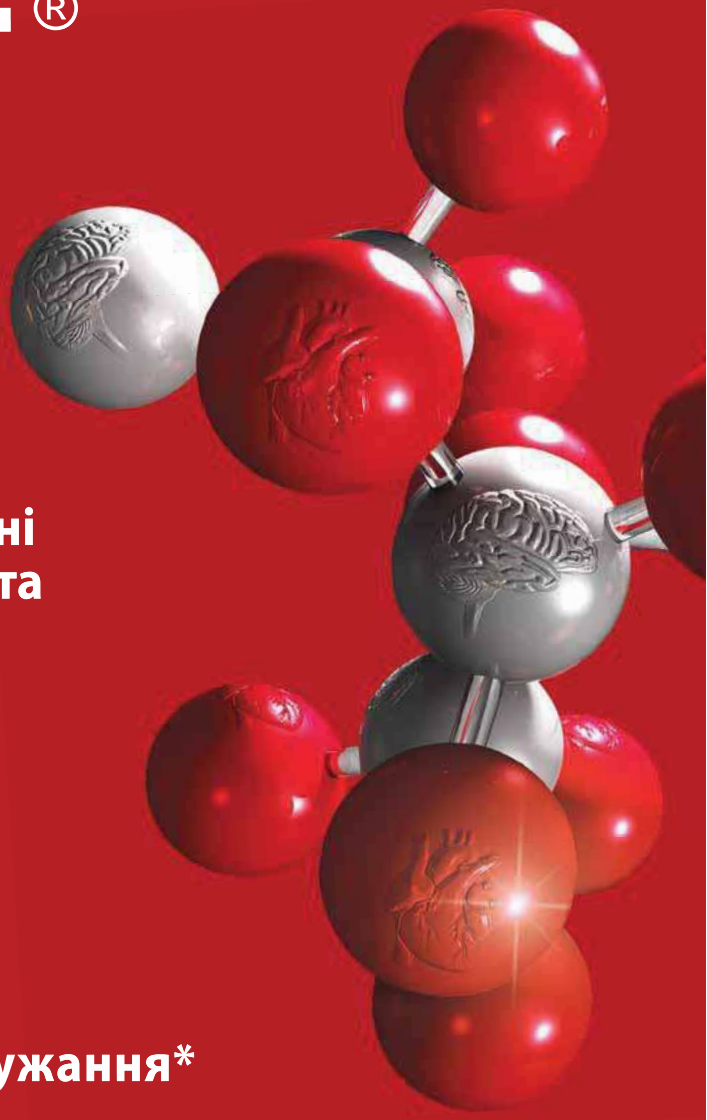
Багатообіцяльним варіантом лікування СН вважається дапагліфлозин, який підтвердив ефективність у терапії СН у пацієнтів із ЦД. На нього покладають великі надії, зокрема щодо застосування в популяції із СН, але без ЦД.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала ***Олександра Марченко***

МІЛДРОНАТ®

Meldonium



Стабільна стенокардія навантаження, хронічна серцева недостатність, кардіоміопатія, функціональні порушення діяльності серця та судинної системи*

Гострі та хронічні ішемічні порушення мозкового кровообігу*

Знижена працездатність, фізичне та психоемоційне перенапруження, період одужання*

Для серця, мозку та судин!

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу Мілдронат®.
Склад: *діюча речовина:* meldonium. **Лікарська форма.** Капсули тверді, розчин для ін'єкцій. **Код АТХ.** C01E B22. **Показання**. *У комплексній терапії в наступних випадках:* захворювання серця та судинної системи: стабільна стенокардія навантаження, хронічна серцева недостатність (NYHA I-III функціональний клас), кардіоміопатія, функціональні порушення діяльності серця та судинної системи; гострі та хронічні ішемічні порушення мозкового кровообігу; знижена працездатність, фізичне та психоемоційне перенапруження; у період одужання після цереброваскулярних порушень, травм голови та енцефаліту. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до мельдонію та/або до будь-якої допоміжної речовини препарату. **Спосіб застосування та дози.** Дорослі. Добова доза становить 500-1000 мг, можна застосовувати всю дозу за один прийом або розподілити її на 2 прийоми. Максимальна добова доза становить 1000 мг. **Побічні реакції.** Алергічні реакції, головні болі, інфекції дихальних шляхів, диспепсія. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** АТ «Гріндекс», Латвія. Р. П. UA/3419/01/01 від 02.07.2020; Р. П. UA/3419/02/02 від 08.07.2020.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Призначена для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. Перед застосуванням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією. За додатковою інформацією звертайтесь до Представництва «АС «Гріндекс» в Україні.

Представництво «АС «Гріндекс»:
03040, м. Київ, вул. Красилівська 11, оф. 3.
Телефон: (044) 498-42-32
E-mail: info@grindeks.ua
https://www.grindeks.ua

Grindex

©Grindeks, 2021

М.М. Долженко, д.м.н., професор, завідувач кафедри кардіології
Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Пацієнт молодого віку з COVID-19: у фокусі – серцево-судинні ускладнення та реабілітація

М.М. Долженко

Коронавірусна хвороба (COVID-19) і постковідний синдром (Long COVID) – проблема, з якою сьогодні прямо чи опосередковано вже стикався практично кожен представник медичної спільноти. Крім варіабельності клінічної картини патології, обмеженого арсеналу лікарських засобів і нормативних документів, роботу лікарів ускладнює низька доступність діагностичних тестів, особливо для осіб, які мешкають у сільській місцевості. Тому в рамках цієї публікації пропоную проаналізувати сучасні можливості в лікуванні та відновленні після COVID-19 на прикладі типової клінічної ситуації, а також акцентувати увагу колег на важливих практичних нюансах.

Слід зазначити, що сьогодні в медичній пресі дискутується питання щодо терміна «постковідний синдром». У Великій Британії група лікарів, які об'єдналися в спільноту Long COVID Group, виступає категорично проти цього терміна, пропонуючи Всесвітній організації охорони здоров'я (ВООЗ) замість нього запровадити поняття Long COVID. Вони піддають серйозній критиці «Настанови щодо стійкого впливу COVID-19 (тривалий COVID) на пацієнтів», розроблені Національним інститутом охорони здоров'я та підвищення кваліфікації (NICE), Шотландською міжвишівською мережею рекомендацій (SIGN) і Королівським коледжем лікарів загальної практики (RCGP), котрі було опубліковано 18 грудня 2020 р. Ця група лікарів наполягає на тому, що точна оцінка, діагностика, лікування та реабілітація особливо важливі з урахуванням зростання кількості свідоцтв патології й ураження органів у постковідних хворих. Тому питання, як називатиметься цей клінічний стан, залишається відкритим, але це не зменшує негативні прояви останнього.

Крім того, досить складно визначити саме типову клінічну картину COVID-19. Зазвичай спостерігаються численні порушення з боку різних органів і систем:

- лихоманка, кашель, які призводять до задишки, втоми, біль у горлі;
- втрата смаку та нюху, головний і м'язовий біль;
- висипання на шкірі, припухлість і гіперемія, подібні до вірусної екзантеми;
- сплутаність/втрата свідомості, судоми, синдром Гійєна-Барре;
- гастроінтестинальні симптоми (діарея, біль у животі, нудота, блювання);
- кон'юнктивіт;
- нежить;
- менінгіт;
- тромбози, «ковідні пальці», інсульти.

Коморбідні стани, котрі погіршують перебіг COVID-19 (ESC/ACC/AHA/CDC, 2020):

- хронічне захворювання легень;
- серцева недостатність – СН (III-IV функціонального класу за NYHA);
- потреба в проведенні кардіохірургічного втручання;
- імунодефіцит і необхідність трансплантації;
- артеріальна гіпертензія (АГ);
- ішемічна хвороба серця;
- цереброваскулярна патологія;
- цукровий діабет (ЦД);
- виражене ожиріння (індекс маси тіла >40 кг/м^2).

Коморбідність не тільки пов'язана з тяжчим перебігом COVID-19, а й істотно погіршує прогноз. Рівень смертності серед пацієнтів із COVID-19, які мають онкопатологію, – 5,6%, АГ – 6%, хронічне захворювання легень – 6,3%, ЦД – 7,3%, серцево-судинні захворювання (ССЗ) – 10,5%.

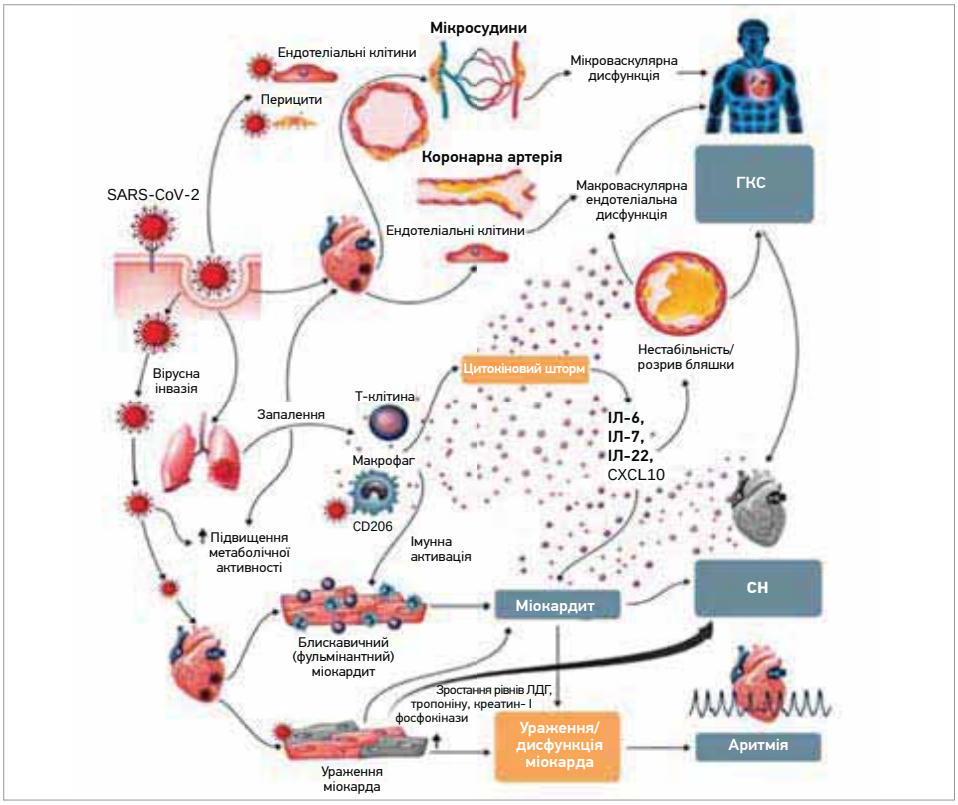


Рис. Кардіоваскулярні порушення при COVID-19: потенційні механізми розвитку (ESC, 2020)

Примітки: ІЛ – інтерлейкін; ЛДГ – лактатдегідрогеназа.

COVID-19 і серцево-судинні ускладнення в пацієнтів молодого віку: основні механізми та клінічні перспективи

У рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ESC, 2020) схематично представлено (рис.) механізм дії вірусу SARS-CoV-2, що спричиняє COVID-19, на різні органи та системи: легені (внаслідок чого виникає коронавірусна пневмонія), ураження ендотелію (зокрема, судин мікроциркуляторного русла, що призводить до мікроваскулярної дисфункції, зростання ймовірності гострого коронарного синдрому – ГКС).

При ураженні міокарда вірусом SARS-CoV-2 підвищуються рівні кардіомаркерів – тропоніну I, ЛДГ, розвиваються аритмії, міокардит, СН, асоційовані з COVID-19. Цитокіновий шторм, який виникає через дисбаланс активації Т-клітин із порушенням регуляції вивільнення ІЛ-6, ІЛ-7 та інших цитокінів, може спричиняти ССЗ під час COVID-19. Активація імунної системи в поєднанні з імунометаболічними порушеннями здатні спровокувати нестабільність бляшок і ГКС (насамперед в осіб молодого віку).

Доведено, що для потрапляння в клітину шипоподібний S-білок вірусу SARS-CoV-2 зв'язується з рецепторами ангіотензинперетворювального ферменту-2 (АПФ-2) на поверхні клітини хазяїна. Високим рівнем експресії АПФ-2, що є основним компонентом ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), задіяної в патофізіології кардіоваскулярних захворювань, відрізняються легені, серце, судини, нирки, шлунково-кишковий тракт.

ССЗ, асоційовані з COVID-19, імовірно, спричинені порушенням регуляції РААС/АПФ-2 через інфікування SARS-CoV-2 й супутню патологію, наприклад АГ. ССЗ у разі COVID-19 можуть бути як первинними, так і вторинними відносно гострого ураження легень, що призводить до збільшення навантаження на серце та є потенційно небезпечним для хворих із наявною СН.

Усіх пацієнтів із проявами гострої респіраторної вірусної інфекції (ГРВІ) варто сприймати як потенційних хворих на COVID-19.

COVID-19: щоденник молодого пацієнта

На щастя, в більшості пацієнтів молодого віку COVID-19 має легкий або середньотяжкий перебіг. Пропоную розглянути типовий клінічний випадок і тактику ведення такої категорії хворих.

Продовження на стор. 42.

М.М. Долженко, д.м.н., професор, завідувач кафедри кардіології
Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Пацієнт молодого віку з COVID-19: у фокусі – серцево-судинні ускладнення та реабілітація

Продовження. Початок на стор. 41.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Пацієнт Р. 41 року звернувся до сімейного лікаря зі скаргами на головний біль, підвищення температури тіла до 37,6 °С, слабкість, пирхоту в горлі, нежить, неприємні відчуття в ділянці серця та перебої в його роботі.

Об'єктивно: шкірні покриви вологі, температура тіла – 37,2 °С, збільшення мигдаликів, гіперемія дужок зіва, артеріальний тиск (АТ) – 160 мм рт. ст., тони серця звучні, аритмічні (поодинока екстрасистолія), частота серцевих скорочень (ЧСС) – 84/хв. У легенях – везикулярне дихання, хрипи відсутні. Живіт без особливостей, симптом поколочування негативний, набряків немає.

Анамнез: погіршення самопочуття відчув уранці; виникла слабкість, яка поступово посилювалася, під час робочого дня з'явилася пирхота в горлі, підвищилася температура. Покинувши робоче місце, прибув на консультацію до лікаря. Підтверджених контактів із хворими на COVID-19 не було, проте ймовірність інфікування висока, оскільки пацієнт щоденно користується громадським транспортом.

Сімейний анамнез: обтяжений щодо АГ із боку матері. Стосовно підвищення АТ раніше не обстежувався.

Попередній діагноз: ГРВІ.

Тактика: відкрито лікарняний лист, призначені ПЛР-тест на COVID-19, електрокардіографія (ЕКГ), моніторинг АТ у домашніх умовах.

Результати додаткових обстежень. На ЕКГ: ритм синусовий, нерегулярний, ЧСС – 86/хв, нормальне положення електричної осі серця, проте реєструвалися поодинокі шлуночкові екстрасистоли.

Рекомендації: напівліжковий режим; повноцінне харчування, збагачене мікроелементами та вітамінами, з обмеженим до 3-6 г умістом солі; споживання рідини, в т. ч. лужної, до 2-3 л/добу, полоскання горла.

Тактика в разі аритмій (ESC, 2020):

- у госпіталізованих пацієнтів із фібриляцією/тріпотінням передсердь без гемодинамічної нестабільності припинення використання протиаритмічних засобів і початок терапії контролю ЧСС із метою створення умов для безпечного використання гідроксихлорохіну та/або азитроміцину як противірусного препарату є розумним терапевтичним рішенням;
- варто брати до уваги взаємодію противірусних, протиаритмічних засобів і антикоагулянтів (https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker).
- у тяжкохворих осіб із гемодинамічною нестабільністю внаслідок рецидивних гемодинамічно нестабільних фібриляції/тріпотіння шлуночків або фібриляції/тріпотіння передсердь препарат вибору – аміодарон внутрішньовенно.

Слід зауважити, що на сьогодні ВООЗ відмовилася від використання гідроксихлорохіну та/або азитроміцину (Mehra M.R., Desai S.S, Ruschitzka F., 2020).

Питання про госпіталізацію хворого не розглядалося, він перебував на самоізоляції й підтримував телефонний зв'язок із сімейним лікарем.

Коли ж пацієнтів із COVID-19 обов'язково треба госпіталізувати? Якщо вони належать до групи ризику, тобто за наявності таких станів:

- тяжкі хронічні захворювання легень / ССЗ;
- ниркова недостатність;
- імуносупресивні стани;
- тяжкі алергічні порушення;
- автоімунні захворювання;
- тяжкий перебіг коронавірусної інфекції;
- порушення психічного стану.

Вибір антигіпертензивної терапії (АГТ) базується на показниках АТ і наявності у хворого ураження органів-мішеней. Пацієнт з АГ 1 ступеня без ураження органів-мішеней – кандидат на монотерапію. Якщо у хворого на АГ і COVID-19 наявні епізоди гіпотензії, гостре ураження нирок, то відповідно до рекомендацій ESC передбачені госпіталізація, моніторинг аритмій, гіпокаліємії, адже в цій популяції рівень смертності сягає 6%.

У клінічній ситуації, що розглядається, для АГТ вибрали інгібітор АПФ з огляду на його здатність впливати на органи-мішені: серце, судини, нирки, а також надниркові залози, синапси нейронів. Призначили периндоприл, який забезпечує ефективний 24-годинний контроль АТ і зменшення ризику інфарктів, інсультів, рівня кардіоваскулярної смертності, має зручний режим прийому.

Як було наголошено, використання вітамінів С, D та цинку є призначенням поза показаннями в протоколі МОЗ України. Проте певне наукове обґрунтування ця тактика має: вітаміни С та D, препарати цинку й ацетилсаліцилова кислота (АСК) унесені до протоколів лікування FLCCC Alliance (MATH+ and I-MASK+ Protocols, 2020) й оцінюються як перспективні в профілактиці та лікуванні COVID-19.

Наразі рекомендації щодо лікування COVID-19 поповнюються й удосконалюються, проте вони базуються на чітких лабораторних показниках, що не завжди можливо в українських реаліях. Вибір лікувальної тактики «всліпу», без підкріплення даними лабораторних тестів, нині не рідкість, особливо в сільській місцевості через відсутність доступу до сучасної діагностики. Тому рекомендовано зважувати користь/ризики та, коли це виправдано, виходити за рамки протоколів.

В українських рекомендаціях із лікування COVID-19 АСК відсутня: рекомендується відразу призначати НМГ. Проте препарат має додаткові переваги: є дані, що АСК завдяки впливу на циклооксигеназу-2, NF-κB, НО-1 забезпечує опосередковану противірусну дію щодо SARS-CoV-2. Переконливо доведена здатність АСК запобігати тромбоутворенню. У пацієнтів із COVID-19, які отримували АСК, ризик потрапити до відділень реанімації / інтенсивної терапії зменшувався на 43%, на штучну вентиляцію легень – на 44%. Рівень внутрішньолікарняної смертності знижувався на 47%.

У разі використання АСК у кишковорозчинній формі антитромбоцитарний ефект низьких доз препарату може зменшуватися, тому слід застосовувати не 75 мг, а 100 мг. Бажано моніторувати рівень тромбоцитів, щоб уникнути тромбоцитопенії.

Динаміка. На 2-й день з'явилося часткове порушення нюху (різкі інтенсивні запахи розрізнялися, помірні – ні). Зафіксовано підвищення АТ (135/90-140/100 мм рт. ст., що відповідає критеріям для встановлення діагнозу АГ за показником домашнього АТ ≥135/85 мм рт. ст.).

На 3-й день хворого продовжували турбувати слабкість, лихоманка, інтенсивний головний біль. Надійшов позитивний результат ПЛР-тесту на COVID-19. Хворому призначили вітамін С (1000 мг/добу), вітамін D (2000 мг/добу), полівітаміни з цинком (усі призначення – поза показаннями), периндоприл 4 мг 1 р/добу (вранці).

Динаміка. На 4-5-й день стан пацієнта Р. оцінювали як стабільний, турбували виражена слабкість і підвищення температури тіла до 37,4 °С, АТ – 120/80-130/80 мм рт. ст.

На 6-й день спостерігалося погіршення самопочуття: з'явилися сухий кашель і задишка, посилилася слабкість, температура тіла підвищилася до 38,5 °С, АТ – 120/80-130/85 мм рт. ст., сатурація – 95-96%.

Рекомендовано: КТ органів грудної порожнини, ЗАК, визначення рівнів D-димеру, прокальцитоніну та СРБ.

На 7-й день зберігалися сухий кашель і задишка, посилилася слабкість, виникла пітливість, температура тіла – 37,8 °С, АТ і сатурація – без змін. Проведено лабораторні дослідження.

На 8-й день отримано результати лабораторних тестів: за даними ЗАК, швидкість осідання еритроцитів становила 12 мм/г, D-димер – 780 нг/мл, СРБ – 10 мг/л. На КТ – ознаки двобічної полісегментарної пневмонії (CO-RADS5), уражено 10-15% паренхіми легень.

На 9-й день пацієнту додатково призначили АСК.

Динаміка. На 10-12-й день від появи симптомів стан хворого оцінювали як задовільний. Продовжували турбувати сухий кашель (поступово зменшувався), задишка, слабкість, пітливість, температура тіла – 37,5 °С, АТ – 120/80-130/80 мм рт. ст.

На 13-й день пацієнт здійснив візит до лікаря.

Спостерігалася позитивна динаміка: зменшилися сухий кашель, задишка, пітливість, температура тіла підвищувалася лише у вечірній час (до 37,2 °С), але зберігалася слабкість.

Об'єктивно: стан задовільний, температура тіла – 36,7 °С, шкірні покриви вологі, лімфатичні вузли не збільшені. У легенях – жорстке дихання, хрипи відсутні. Тони серця звучні, ритмічні. ЧСС – 72/хв. АТ – 120/80 мм рт. ст. Живіт без особливостей, симптом поколочування негативний. Рекомендовано продовжити лікування.

Повторний ПЛР-тест на COVID-19 негативний.

З огляду на наявність у пацієнта АГ й аритмії йому рекомендовані ехокардіографія, добове моніторування АТ, холтер-ЕКГ, біохімічний аналіз крові, консультація кардіолога.

Реабілітація після COVID-19: далі буде

Сьогодні перед лікарями постало питання, як відновлювати працездатність хворих, як проводити реабілітацію постковідного синдрому. Однією з найпоширеніших скарг у хворих після перенесеної COVID-19 є астенія. Так, у нещодавньому великому 6-місячному дослідженні взяли участь 1733 хворі, котрі перенесли COVID-19. Середній вік пацієнтів становив 57,0 року. Втома чи м'язова слабкість (63%) і труднощі зі сном (26%) були найпоширенішими симптомами. Тривога чи депресія були зареєстровані у 23% пацієнтів. (Chaolin Huang, Lixue Huang, Yeming Wang et al., 2021). Проблема м'язової слабкості, астенії, відчуття втоми є вагомою причиною зниження працездатності.

Варто зазначити, що в усуненні цієї проблеми ефективно допомагає призначення мельдонію (Мілдронат®, «Гріндекс»).

За даними відкритого постреєстраційного дослідження препарату Мілдронат® у пацієнтів із хронічною СН і COVID-19, ускладненою пневмонією, його застосування сприяло статистично достовірному зменшенню тривалості госпіталізації: 16,2 vs 11,2 дня (Верткін А.Л. і співавт., 2020). Крім того, на тлі терапії препаратом Мілдронат® зменшувалися рівні маркерів запалення: СРБ (-55,8%) і D-димеру (-15,7%). Якість життя в пацієнтів, які додатково до базисної терапії отримували Мілдронат®, згідно з показниками опитувальника EQ-5D покращувалася, як і задоволеність станом власного здоров'я. Зафіксовано кращу клінічну динаміку в осіб із хронічною СН, які вживали Мілдронат®. Через 3 міс ці відмінності досягали рівня статистичної достовірності.

У дослідженні А.Л. Верткіна та співавт. Мілдронат® призначався за такою схемою: 1 г/добу внутрішньовенно струменево протягом періоду госпіталізації з подальшим переходом на пероральний прийом під час амбулаторного лікування в дозі 500 мг 2 р/добу курсом 2 тиж.

У пацієнтів із хронічною СН і COVID-19, ускладненою пневмонією, Мілдронат® сприяв:

- скороченню періоду госпіталізації;
- зниженню рівнів маркерів запалення та тромботичних ускладнень;
- покращенню якості життя за опитувальником EQ-5D;
- збільшенню задоволеності станом власного здоров'я;
- покращенню клінічного стану;
- зменшенню вираженості астенії за шкалою MFI-20.

Важливий нюанс, який слід ураховувати при веденні пацієнтів із ССЗ, – мельдоній може підсилювати дію препаратів, які містять гліцерилтринітрат, ніфедипін, β-адреноблокатори й інші гіпотензивні засоби та периферичні вазодилататори.

Мілдронат® – препарат, який свого часу розроблявся для впливу на енергетичний обмін у спортсменів, нині дуже успішно застосовується не тільки в лікуванні ССЗ, а й у відновленні після COVID-19 у пацієнтів з астенією, в осіб, які перенесли грип та ін. Досить ефективним і безпечним є пероральне застосування мельдонію в дозі 500 мг двічі на день (уранці й увечері), тривалість курсу становить 4-6 тиж.

Цукровий діабет і серцево-судинні захворювання: нові рекомендації з профілактики

Л.К. Соколова

О.Й. Жарінов

О.М. Барна

У грудні минулого року відбувся онлайн-семінар «Дискусійний клуб «Серцево-судинна профілактика при цукровому діабеті», в якому взяли участь керівник відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка» НАМН України, доктор медичних наук Любов Костянтинівна Соколова та доктор медичних наук, професор Олег Йосипович Жарінов. Як модератор і ведуча мала слово завідувачка кафедри загальної практики (сімейної медицини) Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор Ольга Миколаївна Барна.

Патогенетичний зв'язок між серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) та цукровим діабетом (ЦД) давно відомий лікарям і підтверджений Фремінгемським дослідженням серця, що виявило у хворих на діабет підвищений ризик ішемічної хвороби серця (ІХС), стенокардії, інфаркту міокарда, серцевої недостатності, коронарної смерті тощо. Підкресливши це, професор О.М. Барна звернулася до доктора Л.К. Соколової з таким запитанням: чому саме діабет є таким «зручним підґрунтям» для розвитку ССЗ?

Насамперед Любов Костянтинівна зазначила, що проблема зростання захворюваності на ЦД є вкрай актуальною та викликає серйозну занепокоєність як у ендокринологів, так і в інших лікарів; нинішній час навіть можна назвати епохою ЦД. За прогнозами Міжнародної федерації діабету, до 2030 року кількість хворих на діабет зросте до 0,5 млрд (і це ще не межа). Наявність такої значної кількості людей із порушенням вуглеводного обміну та високою ймовірністю розвитку серцево-судинних і ниркових ускладнень, безумовно, негативно вплине на статистику загальної захворюваності та смертності.

Провідну роль у патогенезі ССЗ у хворих на ЦД 2 типу має атеросклеротичне ураження судин (рис.). Чому так відбувається? Насамперед на швидке прогресування атеросклерозу в діабетиків впливають генетичні й епігенетичні (пов'язані зі зміною експресії генів або фенотипу) фактори (як-от ожиріння та гіподинамія).

Вищезазначені патогенні фактори зумовлюють розвиток інсулінорезистентності та гіперінсулінемії, котрі є тригерами, що спричиняють розвиток усіх подальших метаболічних розладів (порушення метаболізму глюкози, дисліпідемія, для котрої характерні підвищення тригліцеридів і зниження холестерину ліпопротеїнів високої щільності, а також підвищення холестерину ліпопротеїнів низької щільності – ХС ЛПНЩ) та порушень гемодинаміки й гемостазу. Всі ці негативні зміни призводять до розвитку ендотеліальної дисфункції, гіпертензії та тромбозу, що стають причиною коронарної хвороби серця.

З огляду на особливості поєднання ланок цього механізму та стану здоров'я хворих, із 2019 року в рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ESC) із ведення пацієнтів із діабетом, прediабетом і ССЗ пропонується ранжування хворих за рівнем серцево-судинного ризику: помірний, високий і дуже високий, причому переважна більшість (майже 90%) осіб з усіх хворих на ЦД 2 типу належать до груп високого й дуже високого ризику.

Спостереження довели, що ризик розвитку серцево-судинних ускладнень є однаковим в осіб із діабетом і в пацієнтів із ССЗ, тому останнім часом ЦД дедалі частіше умовно відносять до серцево-судинної патології. Також ЦД розглядають як патогенетичну ланку загальніших порушень стану організму, тому вважається, що контроль лише глікемії недостатньо знижує ризик ІХС при ЦД. Згідно із сучасними рекомендаціями, комплексна корекція глікемії, гіперліпідемії й артеріальної гіпертензії (АГ) є основною мішенню терапії, спрямованої на зниження ризику розвитку ІХС у хворих на ЦД.

Дослідження ісландських учених продемонстрували, що зниження ступеня впливу на населення різних факторів ризику ССЗ (як-от куріння, високий рівень холестерину (ХС) у крові, високий систолічний артеріальний тиск (АТ), низька фізична активність), яке спостерігається протягом останніх десятиліть, позитивно вплинуло на зниження смертності від ССЗ. Проте фактори ризику, як-от індекс маси тіла та захворюваність на діабет, продовжують зростати й негативно впливати на динаміку смертності.

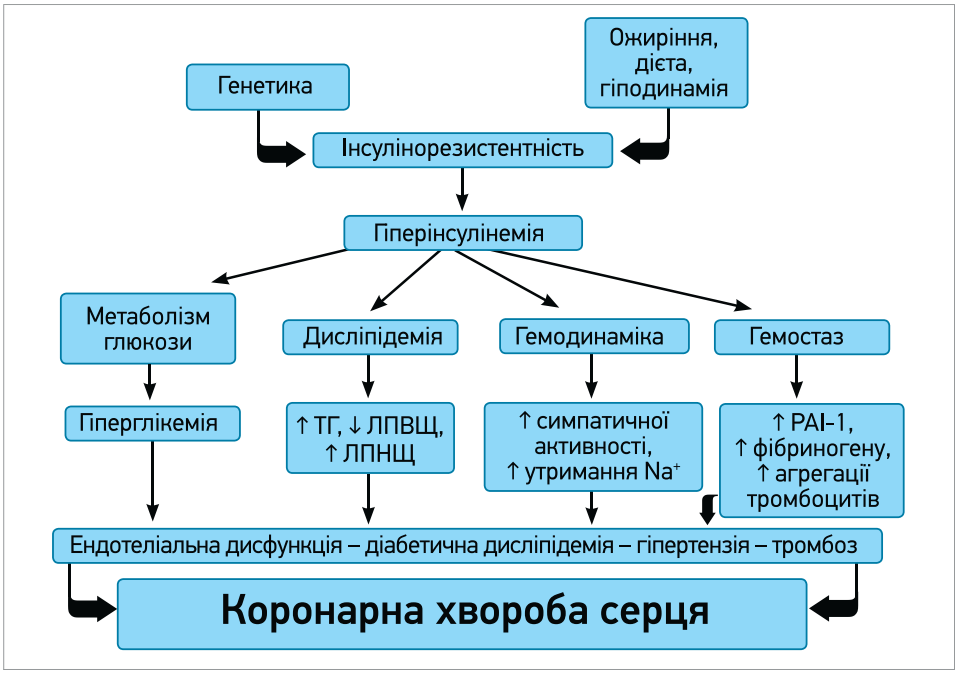


Рис. Механізми атеросклеротичного ураження судин за ЦД 2 типу

Друге запитання, на яке відповіла Л.К. Соколова, стосувалося антигіпертензивної терапії в пацієнтів із ЦД. Доповідачка зауважила, що під час обрання препаратів важливо враховувати особливості патофізіологічних механізмів розвитку АГ. Здебільшого основним тригером розвитку факторів ризику серцево-судинних ускладнень при ЦД є інсулінорезистентність й гіперінсулінемія, що зумовлюють активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) і підвищення активності симпатичної нервової системи; це, своєю чергою, впливає на розвиток АГ. Другою складовою цього патогенезу є підвищення реабсорбції Na та води. Крім того, відбуваються гальмування іонних насосів, затримка Na та Ca в гладком'язових клітинах судин, підвищення тонусу судин і збільшення чутливості до пресорних впливів. На всі ці процеси й має спрямовуватися комплексна антигіпертензивна терапія.

Водночас при обранні медикаментозної антигіпертензивної терапії в пацієнтів з АГ та ЦД слід звертати увагу на наявні рекомендації з лікування АГ, серед яких насамперед варто виокремити блокатори РААС (інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту та блокатори рецепторів ангіотензину), ефективність яких має найвищий рівень доказів (ІА); вони рекомендовані пацієнтам з АГ та діабетом як препарати першої лінії, особливо за наявності мікроальбумінурії, протеїнурії чи гіпертрофії лівого шлуночка. Розпочинати терапію рекомендовано з комбінації блокатора РААС із блокатором кальцієвих каналів або тіазидним/тіазидоподібним діуретиком. Щодо пацієнтів із прediабетом потрібно віддати перевагу блокаторам РААС перед β-блокаторами та діуретиками для зниження ризику розвитку ЦД. Також потрібно враховувати вплив на АТ агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 й інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу.

ESC у 2018 році визначило цілі лікування хворих на АГ і щодо цього надало такі загальні рекомендації:

- перша мета лікування має полягати в зниженні АТ до 140/90 мм рт. ст. або нижче в усіх хворих (рівень доказів ІА);
- якщо лікування добре переноситься, для більшої частки пацієнтів його слід спрямувати на 130/80 мм рт. ст. або нижче (ІА);
- цільовий діастолічний АТ <80 мм рт. ст. для всіх хворих на АГ незалежно від рівня та ризику супутніх захворювань (ІІВ).

Наступне запитання семінару стосувалося розгляду особливостей гіполідемічної терапії в пацієнтів із ЦД. Любов Костянтинівна підкреслила, що невід'ємною складовою лікування хворих на ЦД 2 типу є статини. За непризначення статинів лікування вважатиметься недостатнім і таким, що не впливає на прогноз захворювання (навіть у разі повного компенсування за показниками вуглеводного обміну та при досягненні цільового рівня глікованого гемоглобіну).

Продовження на стор. 44.

Цукровий діабет і серцево-судинні захворювання: нові рекомендації з профілактики

Продовження. Початок на стор. 43.

Таблиця. **Категорії серцево-судинного ризику в пацієнтів із ЦД**

Дуже високий	ЦД та сформоване ССЗ або інші органні ураження*, або ≥3 факторів ризику**, або ранній початок ЦД 1 типу тривалістю >20 років
Високий	ЦД тривалістю >10 років без органних уражень або додаткових факторів ризику
Помірний	Молоді пацієнти (з ЦД 1 типу віком <35 років або з ЦД 2 типу віком <50 років) із тривалістю ЦД <10 років без інших факторів ризику

*Примітки: * протеїнурія, дисфункція нирок, гіпертрофія лівого шлуночка чи ретинопатія; ** вік, АГ, дилатація лівого передсердя, куріння, ожиріння.*

За рекомендаціями ESC для ведення пацієнтів із дисліпідемією, ліпідознижувальні засоби призначають:

• хворим на ЦД 2 типу з помірним серцево-судинним ризиком; рекомендований показник ХС ЛПНЩ <2,5 ммоль/л (<100 мг/дл);

• хворим на ЦД 2 типу та високим серцево-судинним ризиком; рекомендований показник ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл) або зниження рівня ХС ЛПНЩ щонайменше на 50%;

• хворим на ЦД 2 типу та дуже високим серцево-судинним ризиком; рекомендований показник ХС ЛПНЩ <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл) або зниження рівня ХС ЛПНЩ щонайменше на 50%.

Також на семінарі постало питання щодо використання статинів у складі гіполідемічної терапії пацієнтів із ЦД, які перебувають у групі ризику серцево-судинних ускладнень або вже перенесли інфаркт міокарда. Відповідь на це запитання надав професор О.Й. Жарінов, акцентувавши увагу на клінічних характеристиках пацієнта з ЦД, який звертається до кардіолога. Досить часто в такого хворого замість симптомів типової стенокардії виявляють ознаки множинного коронарного атеросклерозу. Також під час обрання лікування несподівано виявляється, що замість стентування однієї судини цьому хворому слід проводити велику операцію та ставити одночасно 3-4 шунти (тобто в пацієнтів з АГ на тлі ЦД досягти цільового рівня АТ значно складніше, ніж у пацієнтів без ЦД). Особливо проблематичним є лікування тих хворих, у яких розвинулася дисфункція нирок.

Професор зауважив: на жаль, останнім часом кількість таких пацієнтів у кардіологів і кардіохірургів збільшується. Це стосується не лише України, а й інших держав, включаючи країни з дуже розвиненою економікою та медициною, про що свідчать дані, оприлюднені торік ESC. Саме тому наразі ЦД залишається однією з центральних тем останніх кардіологічних конгресів, а питання застосування протидіабетичних засобів як складової кардіоваскулярної фармакотерапії є ледь не ключовим у наукових доповідях і обговореннях.

Спостереження доводять, що у хворих із ЦД без ІХС частота появи інфаркту міокарда схожа на таку в пацієнтів без діабету з ІХС в анамнезі. Проте, незважаючи на те що останнім часом ЦД умовно називають «еквівалентом» ІХС, цей погляд є досить спрощеним. Доповідач звернув увагу на рекомендації, оприлюднені у 2019 році, де чітко визначено рівні серцево-судинного ризику в пацієнтів із ЦД (табл.).

Характерно, що класифікації 10-річного серцево-судинного ризику при АГ серед факторів як високого, так і дуже високого ризику містять ЦД; також він фігурує в схемі завдань зниження ХС ЛПНЩ, бажаною метою яких є зниження ХС до 1,4 ммоль/л (55 мг/дл) (альтернативною метою також може бути зниження ХС ЛПНЩ до 1,8 ммоль/л (високий рівень ризику), до 2,5 ммоль/л (дуже високий рівень ризику) чи щонайменше на 50%). Саме від цієї мети залежить вибір лікування.

Зниження ХС ЛПНЩ на 50% і більше досягається використанням достатніх доз статинів високоінтенсивної дії. Величину цих доз слід розглядати в разі здійснення вторинної профілактики (тобто при лікуванні пацієнта з явними клінічними ознаками атеросклеротичної серцево-судинної патології чи після перенесеного ускладнення).

На жаль, більшість пацієнтів з ІХС, згідно з даними дослідження EUROASPIRE V (із профілактики ССЗ та діабету), не досягають цільових рівнів ліпідів. Зокрема, в Україні кількість пацієнтів з ІХС, у яких рівень ХС ЛПНЩ знижується до 1,8 ммоль/л, дорівнює лише 17% (для порівняння: в Польщі ця величина становить 33%, у Швеції – 40%, в Іспанії – 49%). Саме тому вкрай важливо (особливо в разі вторинної профілактики) обирати адекватну та високоефективну терапію, котра включає максимально високі дози статинів, при цьому не менш важливим є проведення ретельного контролю ліпідного профілю, що є зручним інструментом для моніторингу ефективності гіполіпідемічної терапії.

Нещодавно оприлюднене дослідження, котре проводилося в Словенії, продемонструвало, що в реальній клінічній практиці терапія статинами в пацієнтів із різним рівнем серцево-судинного ризику розпочинається з призначення приблизно однакових доз; це зумовлює те, що в пацієнтів із груп високого та дуже високого ризику серцево-судинних ускладнень відсоток досягнення адекватного гіполіпідемічного ефекту виявляється недостатнім. Водночас за помірного ризику понад половина пацієнтів досягають цільового рівня ХС ЛПНЩ. Отже, висновок однозначний: пацієнтам із груп високого та дуже високого ризику серцево-судинних ускладнень (тобто в разі здійснення вторинної профілактики) вже на початку лікування слід рішуче призначати високі дози статинів.

Наступні два запитання були адресовані Л.К. Соколовій і стосувалися використання фібратів: наскільки важливим є контроль рівня тригліцеридів у пацієнтів із ЦД та що є ефективнішим для зниження тригліцеридів: статини чи фібрати?

Любов Костянтинівна підтвердила, що контроль рівня тригліцеридів під час гіполіпідемічної терапії хворих на ЦД 2 типу є актуальним завданням, оскільки гіпертригліцеридемія – дуже часте порушення ліпідного обміну в цієї категорії пацієнтів. Що стосується пріоритету в обранні ліпідознижувальних засобів, то, за наявними рекомендаціями, лікування необхідно розпочинати зі статинів, які потрібно титрувати до максимальних доз і прагнути до зниження ХС ЛПНЩ більш ніж на 50% (первинна мета). Водночас слід проводити поглиблений аналіз усіх можливих причин підвищення тригліцеридів (виключити специфічні патології печінки, хронічний алкоголізм, технічно неправильно зданий аналіз тощо), щоб упевнитися в необхідності додатково призначити фібрати. Вирішальним показанням до їх призначення буде недостатній рівень зниження ХС ЛПНЩ (тобто >2,6 ммоль/л).

Професор О.М. Барна поставила таке запитання: за яким алгоритмом потрібно змінювати терапію хворого з одного препарату на інший (ефективніший), якщо є така потреба? Професор О.Й. Жарінов зазначив, що титрування дози статину необхідно проводити з урахуванням рівня інтенсивності його властивостей і під контролем ліпідного профілю. Згідно з рекомендаціями ESC із ведення пацієнтів із діабетом, прediабетом і ССЗ, у пацієнтів із ЦД 2 типу з високим рівнем ХС ЛПНЩ вибір статину залежить від профілю ризику та цільового рівня.

Слід мати на увазі, що для призначення статинів немає ані гендерних, ані вікових обмежень як при первинній, так і при вторинній профілактиці.

Підкреслюючи важливість статинотерапії в пацієнтів із діабетом, доповідач додав, що ефективність статинів у запобіганні серцево-судинним ускладненням є багаторазово доведеною. Зокрема, за даними останніх досліджень, вона дає змогу знизити ризик загальної смертності на 27%, ризик гострих коронарних подій – на 36%, а ризик інсульту – на 24%. Саме тому статини є препаратами першого та безальтернативного вибору. Слід також пам'ятати: крім ліпідознижувального ефекту, вони мають низку неліпідних ефектів. Насамперед до них належать плейотропні ефекти (покращення ендотеліальної функції, збільшення розтяжності та зниження жорсткості судинної стінки, зменшення оксидації ХС ЛПНЩ, протизапальна й антитромботична дії), що сприяють стабілізації атеросклеротичної бляшки, запобігаючи її розриву. Це є ключовим моментом профілактики інфаркту, інсульту та прогресування периферичного атеросклерозу. Дослідження, проведені за участю 5910 пацієнтів з ІХС, довели, що високі дози статинів, які приймали протягом тривалого часу (>17 міс), здатні забезпечити навіть значний регрес коронарного атеросклерозу.

Що стосується часу призначення статинів, то тут немає чітких рекомендацій. Незважаючи на те що було проведене невелике дослідження, котре продемонструвало більшу доцільність приймання статинів увечері, прямих доказів необхідності призначення їх для прийому в певні години не існує.

Також професор О.Й. Жарінов зупинився на темі використання ацетилсаліцилової кислоти (АСК) як засобу первинної профілактики серцево-судинних ускладнень, які останнім часом набули широкого розповсюдження. За словами професора, велика популярність АСК пояснюється її активною рекламою на телебаченні та в інших засобах масової інформації (на противагу доволі обмеженому поширенню інформації про терапевтичну цінність статинів). За словами професора, насправді сьогодні немає досить переконливих доказів високої ефективності АСК.

Далі слово мала Л.К. Соколова, котра відповіла на таке запитання: чи рівною мірою рекомендації ESC поширюються як на лікування пацієнтів із ЦД 2 типу, так і на лікування пацієнтів із ЦД 1 типу? Вибір препаратів у таких випадках залежить від тривалості та характеру перебігу діабету. Пацієнти з ЦД 1 типу, котрі захворіли в молодому віці та мають нетривалу історію хвороби, належать до групи помірного серцево-судинного ризику, а такі самі хворі з історією хвороби, тривалість якої перевищує 10 років, належать, залежно від стану та наявності ускладнень (наприклад, із боку нирок), до групи високого чи дуже високого серцево-судинного ризику. Саме тому підхід до призначення статинів (і агресивності як гіполіпідемічної, так і антигіпертензивної терапії) щодо таких хворих не відрізняється від підходу до лікування пацієнтів із ЦД 2 типу.

Наступним запитанням до Любові Костянтинівни було таке: коли слід розпочинати ренопротекцію пацієнтів із ЦД 1 типу без АГ? Доповідачка зауважила, що майже 40% пацієнтів із ЦД як 1, так і 2 типу (за дуже ретельного обстеження цей відсоток буде ще вищим) мають хронічну хворобу нирок. Під останньою розуміють стан, коли швидкість клубочкової фільтрації знижується до 60 мл/хв і нижче. Саме цей стан і є підставою для початку ренопротекції. Також її слід призначати пацієнтам віком 18-49 років зі швидкістю клубочкової фільтрації <60 мл/хв за наявності одного з таких захворювань: ІХС, ЦД, ішемічний інсульт, високий ризик атеросклеротичних ССЗ (>10%).

Якщо швидкість клубочкової фільтрації становить 45 мл/хв і нижче та за наявності альбумінурії (що свідчить про початок термінальної стадії хвороби нирок), проводити ефективну ренопротекцію вже пізно. Отже, лише раннє призначення адекватної гіпертензивної терапії та лікування статинами є сприятливим підґрунтям для призначення ренопротекції.

Якщо говорити про доцільність обрання статинів у пацієнтів із хронічною хворобою нирок, то слід мати на увазі, що завдяки багатьом ефектам (як-от вплив на ХС ЛПНЩ і плейотропні ефекти) вони забезпечують запобігання розвитку дисфункції нирок майже на всіх етапах хвороби. Проте якщо такі пацієнти наразі вже перебувають на діалізі, але приймали статини у складі попереднього лікування, доцільно продовжити статинотерапію. В інших випадках ініціювати статинотерапію не рекомендовано.

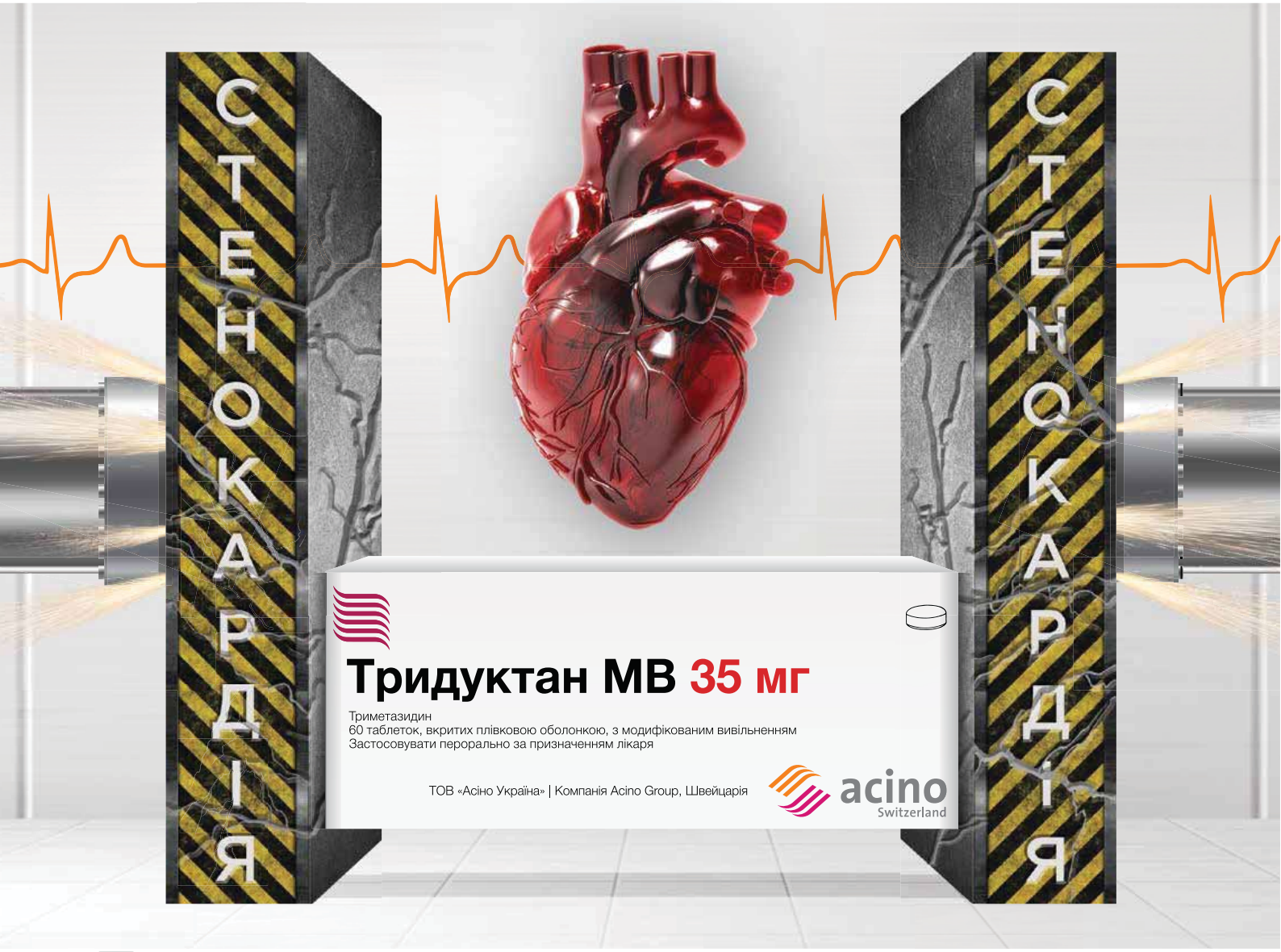
Останнє запитання, адресоване О.Й. Жарінову, стосувалося проблеми лікування ЦД в умовах пандемії COVID-19: чи є виправданим призначення збільшених доз статинів пацієнтам із ЦД у разі захворювання на COVID-19? На жаль, на сьогодні немає достатньої доказової бази для формування єдиної думки щодо цього. Проте наявні деякі дослідження, що в сукупності свідчать про сприятливі ефекти статинів за їх використання у складі лікування COVID-19, а саме про їхню здатність впливати на тяжкість перебігу коронавірусної інфекції та її прогноз. Зокрема, є дані про зниження ризику смерті від серцево-судинних ускладнень COVID-19 на 30% у пацієнтів, які приймали статини.

Підготував ***Олександр Соловйов***

Триметазидин Модифікованого Вивільнення • 35 мг

Тридуктан МВ

ДОВЕДЕНА ЕФЕКТИВНІСТЬ У ПАЦІЄНТІВ З ІХС



3 міс.

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

Сидорова Н.Н. Результаты многоцентрового наблюдательного неинтервенционного исследования приверженности лечению пролонгированными формами триметазидина пациентов со стабильной стенокардией напряжения **II–III** функционального класса. УМЧ 4 (132), Т. 1 – VI/VII 2019.

ТРИДУКТАН МВ. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з модифікованим вивільненням по 35 мг № 60 (20х3) у блістерах у пачці. Склад: 1 таблетка містить триметазидину дигідрохлориду 35 мг. Фармакотерапевтична група. Кардіологічні препарати. Триметазидин. Код АТС С01Е В15. Фармакологічна дія. Триметазидин попереджає зменшення внутрішньоклітинного рівня АТФ, забезпечуючи тим самим належне функціонування іонних насосів і трансмембранного натрієво-калієвого потоку при збереженні клітинного гомеостазу. Триметазидин гальмує β-окислення жирних кислот, блокуючи довголанцюгову 3-кетоацил-КоА-тіолазу (3-КАТ), що підвищує окислення глюкози. Посилення процесу окислення глюкози оптимізує енергетичні процеси в клітинах і підтримує метаболізм енергії в умовах ішемії. Показання. Для симптоматичного лікування дорослих пацієнтів зі стабільною стенокардією за умови недостатньої ефективності або непереносимості антиангінальних лікарських засобів першої лінії. Побічні ефекти. Головний біль, запаморочення, абдомінальний біль, діарея, диспепсія, нудота і блювота, висип, астенія. Умови відпуску. За рецептом. Р.П. МОЗ України № UA/5030/01/01. Виробник: ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, г. Київ, бульвар І. Лепсе, 8. ТОВ «Асіно Україна» входить до групи компаній ACINO (Швейцарія). Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. UA-TRID-IMI-072020-032

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

acino

Нова парадигма лікування цукрового діабету 2 типу

15 січня в онлайн-режимі відбулася експертна нарада, присвячена питанням оптимізації та безпеки лікування пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу. Провідні вітчизняні ендокринологи обговорили стан контролю ЦД 2 типу в Україні та світі, основні причини недосягнення цільових глікемічних показників і можливі варіанти покращення ситуації.

Розпочав роботу заходу **член-кореспондент НАМН України, заслужений діяч науки і техніки України, завідувач кафедри діабетології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор Борис Микитович Маньковський**, який присвятив свою доповідь розгляду альтернативних варіантів базисно-болюсної інсулінотерапії в пацієнтів із ЦД 2 типу.

Цілі лікування ЦД як 1 типу, так і 2 типу добре відомі лікарям і не потребують додаткових коментарів. Зокрема, згідно з останніми рекомендаціями Американської діабетичної асоціації (ADA, 2021), рекомендований рівень HbA_{1c} має становити <7%, глікемія натще – 4,4-7,2 ммоль/л, пікова глікемія після прийому їжі – не більш ніж 10 ммоль/л.

Значний внесок у визначення цільових рівнів глікемічного контролю зробило дослідження UKPDS, що продемонструвало чітку залежність частоти розвитку ускладнень діабету від рівня HbA_{1c}. Виявилося, що за показників HbA_{1c} >7% ризик розвитку ускладнень починає стрімко зростати.

Утім, незважаючи на велику кількість сучасних цукрознижувальних препаратів, досягти цільових показників глікемічного контролю досить непросто. Оскільки ЦД 2 типу є захворюванням, яке постійно прогресує та супроводжується неухильним зниженням функції β-клітин підшлункової залози, пацієнти потребують своєчасного посилення цукрознижувальної терапії, включно з інсулінотерапією. Проте, як виявляється на практиці, призначення інсуліну – вагомий бар'єр як для пацієнта, так і для лікаря. Так, за даними міжнародних досліджень, пацієнтам із ЦД 2 типу починають призначати інсулін досить пізно, коли рівень HbA_{1c} становить у середньому 9,8% (Smith et al., 2006).

Проте навіть призначення інсуліну геть не гарантує належного контролю ЦД 2 типу.

Після застосування інсулінотерапії показники HbA_{1c} у більшості пацієнтів знижуються приблизно до 8,4% і продовжують залишатися в межах цього значення протягом багатьох років.

В Україні серед пацієнтів із ЦД 2 типу у 2018 році, котрі отримували інсулін і проводили аналіз HbA_{1c}, лише приблизно 20% мали рівень HbA_{1c} ≤7%, а в >55% цей показник дорівнював ≥8%.

Чому так відбувається? По-перше, дуже складно вмовити пацієнта з ЦД 2 типу розпочати застосовувати інсулін. Якщо лікарю вдається це зробити, він вважає своє завдання виконаним. Однак призначити інсулін – половина справи. Надалі на пацієнта очікує складний шлях підбору дози інсуліну з усіма ризиками та незручностями інсулінотерапії. Насамперед це ризик гіпоглікемії, розвиток якої в пацієнтів похилого віку, а також у хворих із супутніми серцево-судинними захворюваннями, є вкрай небезпечним. Також не слід забувати про таке ускладнення інсулінотерапії, як збільшення маси тіла (особливо при базисно-болюсному режимі інсулінотерапії), що підсилює інсулінорезистентність і погіршує перебіг ЦД 2 типу. Хворі на ЦД 2 типу – переважно особи літнього віку, котрі мають когнітивні розлади різного ступеня вираженості; й що складнішою є схема лікування, то меншою буде ймовірність того, що хворий її дотримуватиметься.

З'являється потреба в альтернативних варіантах інтенсифікації терапії базальним інсуліном для пацієнтів із ЦД 2 типу, й такі варіанти є.

На сьогодні встановлено 8 різних патогенетичних механізмів ЦД 2 типу, що дістали назву «смертельний октет»: зниження секреції інсуліну β-клітинами підшлункової залози, підвищення секреції глюкагону α-клітинами, погіршення утилізації глюкози периферичними тканинами, підвищення її продукції в печінці та реабсорбції в нирках, зниження інкретинового ефекту, посилення ліполізу, дисфункція нейротрансмітерів.

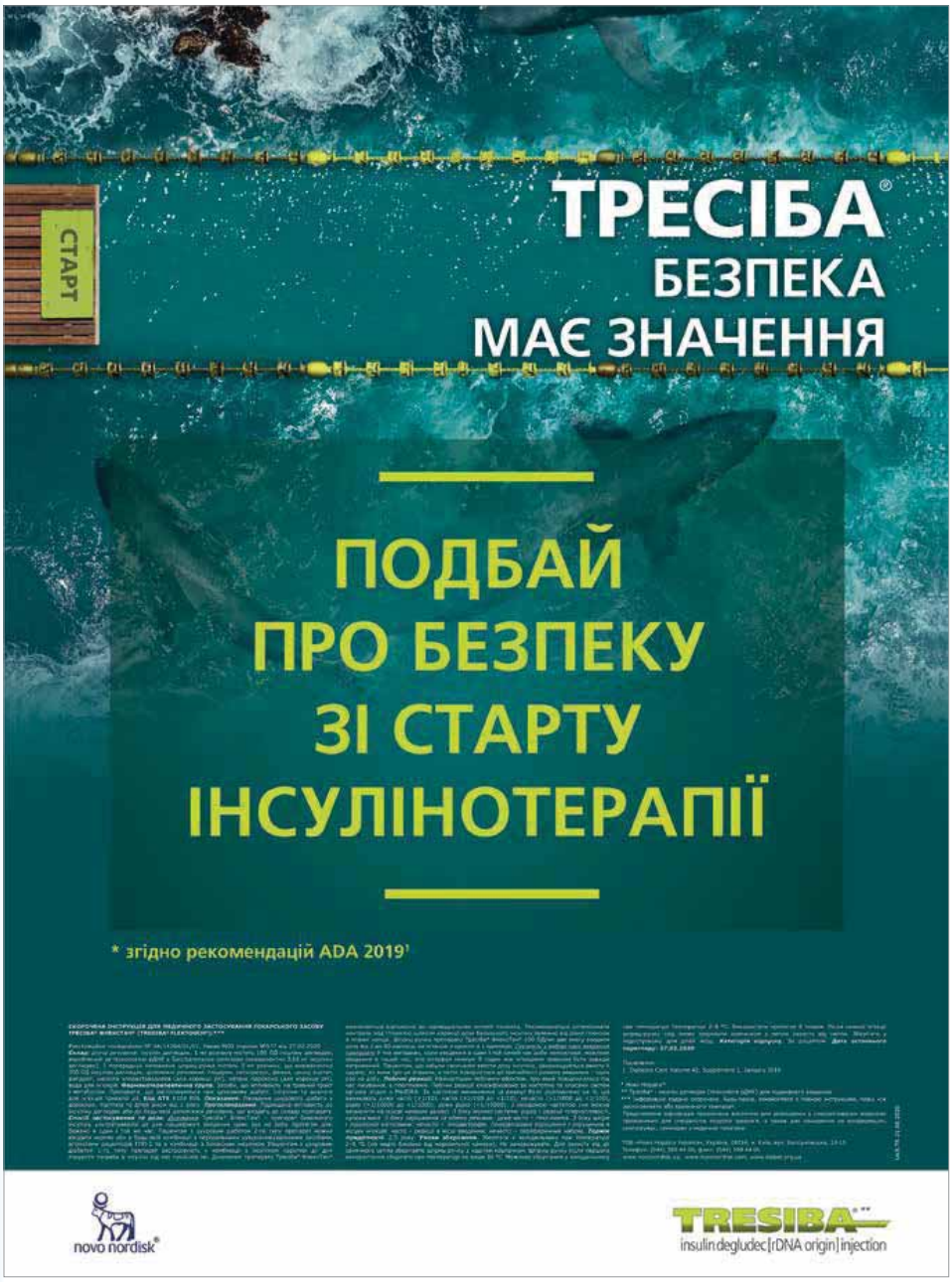
Саме тому сьогодні дедалі частіше говорять про необхідність проведення комбінованої терапії ЦД 2 типу зі включенням препаратів із різними механізмами дії.

Згідно зі спільними рекомендаціями ADA й EASD, виданими ще у 2018 році, в пацієнтів, які не досягають контролю ЦД 2 типу за допомогою пероральних цукрознижувальних препаратів, була запропонована стартова ін'єкційна терапія агоністом рецепторів ГПП-1 (арГПП-1). На жаль, в Україні така стратегія використовується дуже рідко, й зазвичай таким пацієнтам призначається базальний інсулін. Що ж робити, коли й базальний інсулін не допомагає досягнути компенсації діабету? Згідно з оновленими рекомендаціями ADA (2021), рекомендовано додавання до інсуліну арГПП-1 або застосування фіксованої комбінації цих препаратів. Іншим варіантом інтенсифікації терапії є додавання до базального інсуліну болюсного, тобто перехід на базисно-болюсний режим інсулінотерапії. І задачею наради експертів було з'ясувати, який із цих варіантів інтенсифікації є кращим.

Професор Б.М. Маньковський нагадав експертам, що сумарна дія інсуліну й арГПП-1 дає змогу забезпечити цільову дію майже на всі органи-мішені, залучені до патогенезу ЦД, та навів результати дослідження застосування фіксованої комбінації аналога ГПП-1 ліраглутиду й аналога базального інсуліну деглюдек у порівнянні із застосуванням базисно-болюсної інсулінотерапії в пацієнтів із ЦД 2 типу (DUAL VII).

Зокрема, арГПП-1 впливає на:

- головний мозок (зменшення споживання калорій і підвищення відчуття насичення);



- підшлункову залозу (глюкозозалежна секреція інсуліну та глюкагону, синтез інсуліну);
- шлунково-кишковий тракт (сповільнює евакуацію вмісту шлунка до дванадцятипалої кишки);
- печінку (пригнічення глікогенолізу та глюконеогенезу).

Базальний інсулін впливає на:

- жирову тканину (активація рецепторів інсуліну);
- скелетні м'язи (підвищення утилізації глюкози);
- печінку (пригнічення глікогенолізу та глюконеогенезу).

Згідно з результатами дослідження DUAL VII, фіксована комбінація інсуліну деглюдек і ліраглутиду забезпечує зниження HbA_{1c}, що не поступається базисно-болюсному режиму, але при цьому пацієнт не наражається на ризики, притаманні базисно-болюсному режиму, а саме гіпоглікемії та збільшенню ваги. Отже, альтернатива базисно-болюсній терапії у вигляді фіксованої комбінації інсуліну деглюдек і ліраглутиду безпечніше для пацієнта та сприяє кращому дотриманню режиму лікування, оскільки замість 4-5 ін'єкцій інсуліну на день, йому потрібна лише одна.

Щоби вирішити, який варіант інтенсифікації терапії за неефективності базального інсуліну є найкращим, група експертів у складі **Л.К. Соколової, доктора медичних наук, завідувачки відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», А.М. Урбанович, доктора медичних наук, професора, завідувачки кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, Н.О. Кравчун, доктора медичних наук, професора, заслуженого лікаря України, медичного директора багатопрофільного медичного центру LifePark, М.В. Власенко, доктора медичних наук, професора, завідувачки кафедри ендокринології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, й О.В. Зінич, доктора медичних наук, керівника відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»**, обговорили переваги та недоліки цих варіантів на прикладах реальних пацієнтів.

М.В. Власенко та **Н.О. Кравчун** представили пацієнтів, яким лікування було інтенсифіковано шляхом додавання болюсного інсуліну. Доповідачки зазначили, що такий варіант інтенсифікації не завжди дає змогу досягти адекватного контролю діабету, дотримання такого режиму є складним для пацієнта за рахунок збільшення кількості ін'єкцій на день і має недоліки у вигляді вищого ризику гіпоглікемії та збільшення маси тіла.

Л.К. Соколова навела історію пацієнтки, котрій до базального інсуліну було додано аналог ГПП-1. Серед переваг такого варіанта – покращення контролю глікемії за рахунок сумарного впливу інсуліну й аналога ГПП-1, але ця схема має й недоліки, а саме збільшення кількості ін'єкцій і вартості лікування, що може вплинути на можливість пацієнтки застосовувати зазначений режим тривалий час.

А.М. Урбанович та **О.В. Зінич** навели приклади пацієнтів, яким вони призначили би фіксовану комбінацію аналогів ГПП-1 і базального інсуліну. Експертки зазначили, що такий варіант інтенсифікації зручніший для пацієнта, оскільки забезпечує досягнення оптимального глікемічного контролю без гіпоглікемій і з більшою комплаєнтністю пацієнта. О.В. Зінич також звернула увагу на необхідність роз'яснення лікарям практичних аспектів застосування фіксованої комбінації.

Логічним продовженням засідання робочої групи було створення резолюції Національної наради експертів «Нова парадигма лікування цукрового діабету 2 типу», котру ми представляємо до уваги читачів.

Підготував ***В'ячеслав Килимчук***

РЕЗОЛЮЦІЯ НАЦІОНАЛЬНОЇ НАРАДИ ЕКСПЕРТІВ «НОВА ПАРАДИГМА ЛІКУВАННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ»

1. Враховуючи, що ключовими ланками патогенезу ЦД 2 типу є не лише порушення функції β-клітин підшлункової залози й інсулінорезистентність, а й наявність інкретинового дефекту, застосування фіксованої комбінації базального інсуліну ультратривалої дії та аналога ГПП-1 забезпечує комплексний вплив майже на всі складові патофізіологічного процесу.

2. У разі призначення базисно-болюсної інсулінотерапії хворому на ЦД 2 типу й лікар, і пацієнт мають низку проблем. Із боку лікаря – збільшення часу на навчання пацієнта відповідному режиму харчування та фізичного навантаження, необхідність виконання додаткового контролю цукру крові з урахуванням можливості розвитку прихованих і явних гіпоглікемій, а також імовірне набрання додаткової маси тіла внаслідок додавання болюсного інсуліну. З боку пацієнта – незручна й обтяжлива схема лікування, що не відповідає його ритму життя внаслідок збільшення кількості ін'єкцій і частоти самоконтролю рівня глюкози, набрання додаткової маси тіла, підвищення ризику гіпоглікемії.

3. На відміну від використання комбінації базального та болюсного інсулінів у складі базисно-болюсної інсулінотерапії, призначення фіксованої комбінації базального інсуліну ультратривалої дії, а також аналога ГПП-1 асоціюється з меншим ризиком гіпоглікемії та забезпечує більшу комплаєнтність пацієнтів за рахунок зменшення кількості ін'єкцій. Додатково цукрознижувальний ефект фіксованої комбінації базального інсуліну ультратривалої дії та аналога ГПП-1 не поступається базисно-болюсній інсулінотерапії при застосуванні меншої дози інсуліну.

4. Призначення фіксованої комбінації базального інсуліну й аналога ГПП-1 може бути першою лінією інтенсифікації терапії, коли базального інсуліну недостатньо для контролю діабету. Така комбінація дасть змогу вплинути на ключові патогенетичні ланки прогресування ЦД 2 типу та його ускладнень. Окрім того, такий варіант лікування пов'язаний із меншою кількістю ін'єкцій і меншим ризиком гіпоглікемій порівняно з вільною комбінацією аналога ГПП-1, базального інсуліну та з базисно-болюсною інсулінотерапією.

5. Імплементація цього варіанта інтенсифікації лікування ЦД 2 типу в Україні потребує проведення науково-практичних семінарів, присвячених потребі покращення контролю глікемії в лікуванні ЦД 2 типу, та розроблення методичних рекомендацій із практичних аспектів застосування фіксованої комбінації базального інсуліну ультратривалої дії та аналога ГПП-1.

VICTOZA®
ВІКТОЗА® ліраглутид

Доведені переваги для пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу[1,2]

Істотне зниження маси тіла[2]

Глюкозозалежне зниження HbA1c[2]

Зниження ризиків серцево-судинних катастроф[1,2]*

Для пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу 2019 ADA***/EASD консенсус рекомендує арГПП-1 з доведеним серцево-судинними перевагами[3]

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу Вікторза® (VICTOZA®)#

Реєстраційне посвідчення UA/12124/01/01, Наказ МОЗ України № 341 від 29.03.2017. **Склад:** діюча речовина: liraglutide; 1 мл розчину містить 6 мг ліраглутиду — аналога людського глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), виробленого за допомогою технології рекомбінантної ДНК з Saccharomyces cerevisiae. Одна попередньо заповнена шприц-ручка містить 18 мг ліраглутиду в 3 мл; допоміжні речовини: натрію гідрофосфат дигідрат, пропіленгліколь, фенол, натрію гідроксид, кислота хлористоводнева, вода для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті, аналоги глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1). Код АТХ A10BJ02. **Показання.** Препарат Вікторза® застосовують для лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету II типу у дорослих як доповнення до дієти та фізичних вправ: - у монотерапії, коли застосування метформіну вважається недоцільним через непереносимість або протипоказання; - у комбінації з іншими засобами для лікування діабету. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до інших компонентів препарату, які вказані у списку допоміжних речовин. **Спосіб застосування та дози.** Для поліпшення переносимості з боку шлунково-кишкового тракту початкова доза — 0,6 мг ліраглутиду на добу. Через як мінімум 1 тиждень дозу слід підвищити до 1,2 мг. У деяких пацієнтів очікується поліпшення після збільшення дози з 1,2 мг до 1,8 мг і, грунтуючись на відповіді на лікування, для подальшого поліпшення контролю глікемії через як мінімум 1 тиждень лікування дозу можна підвищити до 1,8 мг. Добова доза вище 1,8 мг не рекомендується. Лікарський засіб Вікторза® можна застосовувати додатково до вже застосовуваної терапії метформіном або комбінацією метформіну і тіазолідиндіону. При цьому доза метформіну і тіазолідиндіону, що застосовуються, можуть залишатися незмінними. Препарат Вікторза® можна застосовувати додатково до вже застосовуваної терапії сульфонілсечовиною, комбінацією метформіну і сульфонілсечовини або інсуліном. При одночасному застосуванні Вікторзи® та сульфонілсечовини або інсуліну дозу сульфонілсечовини або інсуліну слід зменшити для того, щоб знизити ризик розвитку гіпоглікемії. **Спосіб введення.** Вікторза® не можна вводити внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Препарат Вікторза® вводять 1 раз на добу у будь-який час незалежно від прийому їжі. Його можна ввести підшкірно в ділянку передньої черевної стінки, стегна або плеча. Місце і час ін'єкцій можна змінювати без корекції дози. Проте бажано вводити препарат Вікторза® приблизно в один і той же найбільш зручний час дня. **Побічні реакції.** У ході п'яти великих тривалих клінічних досліджень фази 3а більше 2500 пацієнтів отримували препарат Вікторза® окремо або його комбінацію з метформіном, з тіазолідиндіон (з метформіном або без), сульфонілсечовиною (з метформіном або без) або з метформіном + роземіглітазоном. Найбільш частими побічними ефектами протягом клінічних досліджень були розлади органів травлення, серед яких дуже часто зустрічалися нудота і діарея, часто — блювання, запор, біль у черевній порожнині і диспепсія. На початку лікування шлунково-кишкові розлади зустрічаються частіше, проте при продовженні лікування їх вираженість протягом декількох днів або тижнів зазвичай знижується. Також часто відзначалися головний біль і назофарингіт. Крім того, часто виникала гіпоглікемія, а при лікуванні препаратом Вікторза® одночасно з сульфонілсечовиною — дуже часто. Випадки тяжкої гіпоглікемії перш за все спостерігалися при комбінованому лікуванні з сульфонілсечовиною. Дані наведено перелік побічних реакцій, зареєстрованих протягом довготривалих клінічних досліджень фази 3а дослідження LEADER® (довготривале кардіоваскулярне дослідження), а також як основні спонтанних повідомлень, одержаних після виведення препарату на ринок. Частоту всіх побічних реакцій розраховано згідно з частотою поширеності в клінічних дослідженнях фази 3а. Оцінку частоти виникнення побічних ефектів проводили за такою шкалою: дуже часто (≥ 1/10), часто (від ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (від ≥ 1/1000 до < 1/100), рідко (від ≥ 1/10000 до < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000), невідомо (не можна оцінити на підставі наявних даних). У кожній групі побічні ефекти наведені в порядку зниження їх серйозності. Порушення метаболізму і живлення: часто — гіпоглікемія, анорексія, зниження апетиту; нечасто — зневоднення*. Розлади нервової системи: часто — головний біль, запаморочення. Розлади травної системи: дуже часто — нудота, діарея; часто — блювання, диспепсія, біль у верхньому відділі черевної порожнини, запор, гастрит, метеоризм, здуття живота, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, дискомфорт у шлунку, зубний біль, рідко — кишкова непрохідність; дуже рідко — (панкреатит, в тому числі некротичний панкреатит). Розлади серцево-судинної системи: часто — підвищення частоти серцевих скорочень (ЧСС). Розлади імунної системи: рідко — анафілактичні реакції. Інфекції та інвазії: часто — назофарингіт, бронхіт. Загальні розлади та стан місця введення: часто — втома, реакції в місцях ін'єкцій; нечасто — нездужання. Розлади функції нирок та сечовивідних шляхів: нечасто — гостра ниркова недостатність, порушення функції нирок. Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин: часто — висипання; нечасто — кропив'янка, свербіж. Розлади з боку печінки та жовчних проток: нечасто — жовчнокам'яна хвороба, холецистит. Лабораторні дослідження: часто — підвищений рівень ліпази*, підвищений рівень амілази*. *Дані клінічних досліджень фази 3b то 4, в яких вони вимірювались. **Термін придатності.** 30 місяців. Після першого застосування —1 місяць. **Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати в холодильнику (2°С – 8°С) подалі від морозильної камери. Не заморожувати. Після першого застосування зберігати при температурі нижче 30°С або в холодильнику (2°С – 8°С). Не заморожувати. Для запобігання дії світла зберігати шприц-ручку в закритому ковпачком. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** А/Т Ново Нордіск, Данія / Novo Nordisk A/S, Denmark. Дата останнього перегляду 30.01.2019. # Інформацію подано скорочено. Будь-ласка, ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу перш ніж застосовувати або призначити препарат. Представлена інформація призначена виключно для спеціалістів охорони здоров'я, а також для поширення на конференціях, симпозіумах, семінарах з медичної тематики.

Література

1. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al; LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):311-322.
2. Інструкція з медичного застосування препарату Вікторза®.
3. Buse, John B., et al. "2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)." Diabetologia (2019): 1-8.

* У хворих на цукровий діабет 2 типу. ** Ново Нордіск. *** Вікторза® – ліраглутид – аналог людського глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1)

ТОВ «Ново Нордіск Україна», Україна, 01014, м. Київ, вул. Болсуновська, 13–15. Телефон: (044) 389 44 00, факс: (044) 389 44 01.

novo nordisk®***

VICTOZA®*** ВІКТОЗА® ліраглутид

UKR-NC-10.10.2019

Глюкофаж® Глюкофаж®XR

Метформіну гідрохлорид

Профілактика
ЦД 2 типу

Багатогранність ефектів у терапії ЦД 2 типу

- Ефективний контроль рівня глюкози крові[1, 2]
- Розширення можливостей застосування у пацієнтів із супутніми стабільною ХСН і ХХН (I, II та IIIA)[3, 4]
- Доведене зниження ризику серцево-судинних ускладнень і смертності[5]
- Низький ризик розвитку диспепсії[4, 6]
- **Знижує ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу на 31%[7]**

UA-GLUC-PIM-092019-026 RUS-CIS/GLUP/0520/0037

Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Глюкофаж®, Глюкофаж® XR
Діюча речовина: metformin hydrochloride. **Лікарська форма.** Глюкофаж®: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, по 500 мг, 850 мг, 1000 мг. Глюкофаж® XR: 1 таблетка пролонгованої дії по 500 мг, 1000 мг. **Фармакотерапевтична група.** Пероральні гіпоглікемічні засоби, за виключенням інсулінів. **Фармакологічні властивості.** Метформін – бігуанід з антигіперглікемічним ефектом. Знижує рівень глюкози в плазмі крові як натще, так і після прийому їжі. Не стимулює секрецію інсуліну і не спричиняє гіпоглікемічного ефекту, опосередкованого цим механізмом. **Показання.** Глюкофаж®, Глюкофаж® XR: цукровий діабет 2 типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у хворих із надлишковою масою тіла. Глюкофаж®: для зменшення ускладнень діабету в дорослих пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії. Глюкофаж® XR: зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу в дорослих пацієнтів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до метформіну або до будь-якого іншого компонента препарату; будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (наприклад лактоацидоз, діабетичний кетоацидоз); діабетична прекома; ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв); гострі стани, що протікають з ризиком розвитку порушень функції нирок, такі як: зневоднення організму, тяжкі інфекційні захворювання, шок; захворювання, що можуть призводити до розвитку гіпоксії тканин (особливо гострі захворювання або загострення хронічної хвороби): декомпенсована серцева недостатність, дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок; печінкова недостатність, гостре отруєння алкоголем, алкоголізм. **Побічні реакції.** Порушення смаку, розлади з боку травної системи, такі як нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту (розділ скорочено, для детальної інформації див. Інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску:** за рецептом. **Р.п. МОЗ України.** Глюкофаж®: № UA/3994/01/01, № UA/3994/01/02, № UA/3994/01/03. Глюкофаж® XR: № UA/3994/02/01, № UA/3994/02/02. **Виробник:** Мерк Санте, Франція / Merck Sante, France. Мерк, СЛ, Іспанія / Merck, SL, Spain. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Фарма Старт». Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до Групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах із медичної тематики. ХСН – хронічна серцева недостатність, ХХН – хронічна хвороба нирок, ЦД – цукровий діабет.

1. Garber A. et al. Am J Med 1997; 103 (6): 6491-6497. 2. Fujioka K.et al. Clin Ther. 2003 Feb; 25 (2): 515-529. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж®. Р. п. МОЗ України: № UA/3994/01/01, № UA/3994/01/02, № UA/3994/01/03. 4. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж® XR: № UA/3994/02/01, № UA/3994/02/02. 5. UKPDS Group. Lancet 1998; 352: 854-865. 6. Blonde L. et al. Submitted to Curr Med Res Opin, November 2003. 7. Diabetes Prevention Program Research Group. N Engl J Med, 2002; 346: 393-403.

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

MERCK acino

Довгострокова прихильність до прийому метформіну: висновки з дослідження DPPOS

Вважається, що люди з хронічними захворюваннями часто мають внутрішню мотивацію дотримуватися призначеного режиму прийому лікарських засобів, аби полегшити наявну симптоматику чи сповільнити прогресування хвороби. Проте багато досліджень свідчать про те, що прихильність до лікування, призначеного щодо того чи іншого захворювання (в т. ч. цукрового діабету (ЦД) 2 типу), в реальності не є оптимальною (DiMatteo M., 2004; Iglay K. et al., 2015; Polonsky W.H., Henry R.R., 2016). Водночас про прихильність до прийому препаратів, призначених особам із групи ризику для запобігання захворюванню чи сповільнення його розвитку, відомо набагато менше.

Первинна профілактика ЦД 2 типу потребує довгострокової прихильності до зміни способу життя та/або прийому лікарських засобів. Безпека, ефективність і хороша переносимість профілактичного застосування метформіну були доведені під час Програми профілактики діабету (Diabetes Prevention Program (DPP), 1996-2002) (Knowler W.C. et al., 2002), а згодом – під час дослідження з оцінки її результатів (Diabetes Prevention Program Outcomes Study, DPPOS), 2002-2013; Diabetes Prevention Program Research Group, 2015). Наразі метформін рекомендований у стандартах медичної допомоги для профілактики ЦД 2 типу в осіб із прediабетом (Moin T. et al., 2015; Schmittdiel J. et al., 2014). Проте для розширення застосування метформіну як профілактичного засобу велике значення має поглиблене розуміння факторів, пов'язаних із прихильністю пацієнта до прийому метформіну в тривалій часовій перспективі.

Під час перших 3 років реалізації DPP сукупна прихильність до метформіну (визначена як частка візитів, на момент яких учасники прийняли >80% призначених їм доз метформіну) становила 71%. У тих учасників, які дотримувалися призначеного режиму прийому метформіну, ризик розвитку ЦД 2 типу був приблизно на 25% нижчим, аніж у тих, хто не демонстрував належної прихильності до прийому препарату (Walker E.A. et al., 2006).

Довгострокова прихильність до прийому метформіну протягом 11 років спостереження під час дослідження DPPOS (із 2002 по 2013 рік), її соціально-демографічні предиктори, основні бар'єри та стратегії їх подолання докладно проаналізовані в роботі E.A. Walker і співавт. (2020), яка нещодавно була надрукована на сторінках BMJ Open Diabetes Research & Care. На підставі попередніх доказів, отриманих при різних хронічних захворюваннях, автори цієї публікації висунули гіпотезу про те, що гірший стан фізичного та психічного здоров'я, наявність депресії та тривожності (DiMatteo M.R. et al., 2000; Gonzalez J.S. et al., 2008; Ryan R. et al., 2014), а також прийом більшої кількості супутніх лікарських засобів пов'язані з нижчою довгостроковою прихильністю до прийому метформіну впродовж подальшого спостереження. Крім того, очікувалося, що з нижчою прихильністю до прийому метформіну асоціюватиметься й раннє недотримання призначеного режиму лікування під час DPP.

Дизайн і методи

DPP являло собою рандомізоване клінічне дослідження з оцінки втручань, спрямованих на профілактику чи сповільнення розвитку ЦД 2 типу в осіб із групи високого ризику (Knowler W.C. et al., 2002). У 27 клінічних центрах США було здійснено набір 3234 учасників; ≈45% із них були представниками етнічних або расових меншин, а 20% становили особи віком ≥60 років. Критерії залучення до випробування: вік ≥25 років, індекс маси тіла ≥24 кг/м^2 (≥22 кг/м^2 в американців азіатського походження), рівень глюкози плазми натще (ГПН) у діапазоні 95-125 мг/дл і порушена толерантність до глюкози (рівень глюкози крові через 2 год після навантаження 75 г глюкози – 140-199 мг/дл). Залучені до дослідження учасники отримували стандартні рекомендації щодо здорового харчування та фізичної активності, були рандомізовані до груп інтенсивної модифікації способу життя, прийому метформіну дозою 850 мг 2 р/добу чи плацебо.

На момент завершення основного дослідження DPP у 2001 році (середня тривалість періоду подальшого спостереження – 2,8 року) кожний учасник із групи прийому метформіну проходив період «відмивання» тривалістю 1-2 тиж, після котрого їм було запропоновано взяти участь у відкритому дослідженні метформіну (Diabetes Prevention Program Research Group, 2003). Під час цього 13-місячного перехідного періоду між протоколами DPP та DPPOS усім учасникам було запропоновано групове втручання зі зміни способу життя; їх запросили зареєструватися в DPPOS для здійснення планових візитів 2 р/рік (Diabetes Prevention Program Research Group, Knowler W.C., Fowler S.E. et al., 2009). Учасники групи продовження прийому метформіну (включаючи осіб із діагнозом діабету, але рівнем ГПН <140 мг/дл під час DPP або рівнем HbA$_{1c}$ <7% під час DPPOS) продовжували отримувати метформін у форматі відкритого дослідження (рис.).

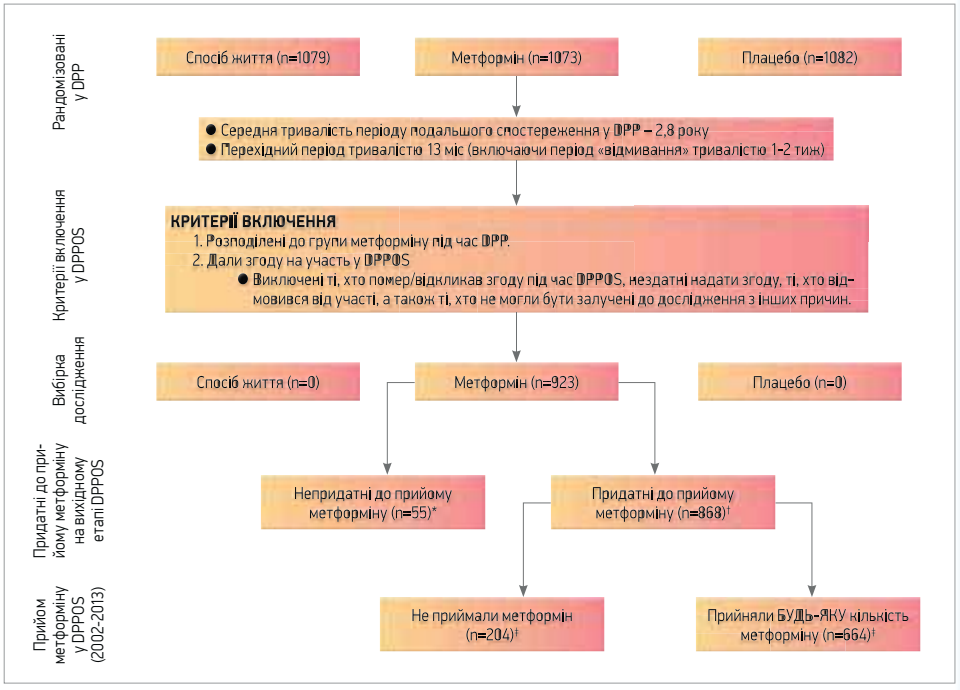


Рис. Схема дослідження для групи метформіну

*Примітки: * стійке припинення прийому метформіну під час DPP через підвищення рівня глюкози плазми крові натще ≥140 мг/дл або через порушення протоколу, а отже, – непридатність до прийому досліджуваного метформіну;*
† включає 216 учасників, у яких під час DPP був діагностований ЦД, але при рівнях глюкози плазми натще <140 мг/дл;
‡ серед тих, хто був придатний до прийому досліджуваного метформіну на вихідному етапі дослідження DPPOS (n=868), у 216 (24,9%) осіб діагностований ЦД під час DPP, а ще 235 особам (27,1%) такий діагноз був установлений під час періоду подальшого спостереження під час DPPOS. Серед тих, хто ніколи не приймав метформін під час дослідження DPPOS (n=204), у 59 (28,9%) осіб ЦД діагностований під час DPP, тоді як іще 48 (23,5%) особам цей діагноз був установлений під час DPPOS. Серед тих, хто приймав метформін і підтвердив це на одному чи більшій кількості візитів під час дослідження DPPOS (n=664), у 157 (23,6%) осіб ЦД діагностований під час DPP, тоді як іще у 187 (28,2%) – під час DPPOS.

Контроль прийому метформіну в дослідженні DPPOS здійснювався менш інтенсивно, ніж у програмі DPP, і передбачав стисле структуроване опитування під час візитів 1 раз на півроку. Учасники також періодично отримували поштою картки з нагадуваннями, котрі містили мотиваційні повідомлення для підвищення прихильності до терапії метформіном. Для оцінки прихильності пацієнта до терапіїї метформіном використовувся опитувальник, в якому учасники самостійно повідомляли про складнощі в дотриманні призначеного режиму прийому препарату, а також про заплановані кроки для покращення ситуації. На поставлені запитання відповідали лише учасники, котрі прийняли під час дослідження будь-яку кількість метформіну з моменту останнього візиту, а також ті, хто підтвердив наявність проблем із прийомом метформіну згідно з призначенням. Учасники отримували символічні заохочення за прийом метформіну (наприклад, подарункову карту на 10 доларів на рік). Упродовж цього довгострокового випробування метформін відпускався учасникам під час візитів у двох великих контейнерах, у кожному з яких містився 3-місячний запас препарату.

Учасників відносили до категорії «тимчасово припинили участь у дослідженні метформіну», якщо вони могли повторно розпочати прийом цього препарату пізніше. Причини «тимчасового» припинення участі у випробуванні включали особистий вибір, проблеми з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) та госпіталізацію. Протоколом дослідження було визначено критерії, за якими пацієнти припиняли в ньому участь, а саме погіршення перебігу ЦД, що потребувало лікування (наприклад, HbA$_{1c}$ ≥7%), і медичні протипоказання. Результати досліджень цих пацієнтів не підлягали подальшому аналізу. Прихильність характеризувалася за критерієм прийому ≥80% або <80% призначеної дози препарату.

Дослідники оцінювали прихильність до прийому метформіну на візитах, які відбувалися раз на півроку, за кількістю наявних у пацієнта таблеток. Прихильність оцінювалась як дихотомічна змінна (тобто <80% порівняно з ≥80% призначених таблеток метформіну, прийнятих із моменту останнього візиту).

Сумарний показник прихильності протягом 11 років був розрахований шляхом визначення кількості візитів, між якими учасник дотримувався рекомендованого режиму прийому препарату (тобто прийняв ≥80% виданих йому таблеток метформіну), й подальшого ділення цього числа на загальну кількість придатних для оцінки візитів. Саме цей показник і відображав частку візитів з адекватною прихильністю до прийому метформіну.

Час до діагностування ЦД оцінювали в пацієнтів, визнаних придатними для прийому метформіну на момент включення в дослідження DPPOS, але з аналізу були виключені ті, в кого ЦД 2 типу розвинувся вже під час

Продовження на стор. 50.

Довгострокова прихильність до прийому метформіну: висновки з дослідження DPPOS

Продовження. Початок на стор. 49.

дослідження DPP. Час до дебюту ЦД 2 типу вимірювався з моменту початку дослідження DPPOS до дати встановлення діагнозу, визначеного як виміряний у дослідженні рівень глюкози крові ≥126 мг/дл або ≥200 мг/дл через 2 год після навантаження глюкозою, підтверджений повторними тестами протягом 6 тиж після першого тесту.

Результати

Загалом із 1073 учасників, рандомізованих до групи метформіну в рамках програми DPP, 923 (86%) були згодом залучені до випробування DPPOS. Із-поміж цих 923 включених 868 (94%) були визнані придатними для прийому метформіну впродовж дослідження DPPOS, із них 664 (76%), згідно з даними, отриманими під час ≥1 візиту впродовж DPPOS, прийняли певну кількість таблеток метформіну. Інші 204 (24%) учасники не приймали метформін, як було встановлено на етапі подальшого спостереження в ході дослідження DPPOS.

Первинні причини відмови від продовження прийому метформіну під час DPPOS включали припинення прийому препарату протягом 1-2 тиж періоду «відмивання» після завершення DPP, а також проблеми з боку ШКТ. Основна увага в цьому звіті приділена 664 учасникам, які прийняли щонайменше певну кількість таблеток метформіну в ході дослідження DPPOS, і тій підгрупі (n=478), у якій були зібрані дані щодо прихильності до лікування за допомогою структурованого опитування.

Розподіл вибраних характеристик серед 868 учасників, визнаних придатними для прийому метформіну на момент початку DPPOS, виявився зіставним у пацієнтів, які прийняли будь-яку кількість метформіну (n=664), та хворих, які взагалі не приймали його (n=204) під час 11-річного періоду подальшого спостереження. Було відзначено декілька достовірних відмінностей між групами, включаючи ранню прихильність до метформіну в DPP (p<0,001), вищий вихідний дохід на початку участі в DPP (p=0,02), а також більшу медіану кількості супутніх препаратів під час дослідження DPPOS (p=0,04).

Загалом за 11 років дослідження DPPOS показник сукупної прихильності до прийому метформіну становив 60%. Із вищою прихильністю до прийому метформіну в ході DPPOS були асоційовані рання прихильність у DPP (p<0,001), менша медіана бальної оцінки депресії в DPPOS (p=0,001) і вище середнє значення бальної оцінки фізичного компонента за шкалою SF-36 під час DPPOS (p=0,028). Парні порівняння продемонстрували, що показники бальної оцінки депресії під час DPPOS були достовірно нижчими в тих, хто досяг порогу прихильності до прийому препарату для ≥80% візитів у рамках DPPOS, аніж у тих, хто досяг цього порогу для ≤80% візитів. Учасники, котрі досягли порогу прихильності для ≥80% візитів, мали найвищі середні показники оцінки фізичного компонента за шкалою SF-36; інші парні порівняння виявилися недостовірними. Також було відзначено достовірні загальні відмінності залежно від расової/етнічної приналежності (p=0,004). Лише 31% афроамериканців демонстрували прихильність до препарату на ≥80% візитів порівняно з представниками європеоїдної раси (47%) та латиноамериканцями (48%). Латиноамериканці мали найнижчу частоту відмови від прийому досліджуваного метформіну в DPPOS (20%). Вихідний статус професійної зайнятості в дослідженні DPPOS асоціювався з вищою прихильністю до прийому препарату (p=0,003).

Серед 72% (478/664) учасників, які повідомляли про ті чи інші складнощі з дотриманням належного режиму прийому метформіну під час DPPOS, найчастіше йшлося про забування прийняти препарат. Другими за частотою були численні скарги з боку ШКТ із достовірною тенденцією до зменшення цих скарг протягом 11 років спостереження. Запланованими (проспективними) заходами з покращення прихильності, про котрі повідомлялося найчастіше, були:

- прийом метформіну разом з іншими рутинними справами (наприклад, прийом разом з іншими препаратами 2 р/добу щодня);
- встановлення конкретного часу прийому препарату (наприклад, прийом о 08:00);
- застосування пристроїв для нагадування про необхідність прийому препарату (наприклад, 7-денний контейнер для таблеток).

Планування щонайменше одного заходу, спрямованого на належне дотримання режиму прийому препарату, достовірно асоціювалося з покращенням прихильності; при цьому рання прихильність до прийому метформіну в ході DPP виявилася достовірним (p=0,053) предиктором вищої прихильності впродовж DPPOS. Показники відношення шансів (ВШ) для прихильності до прийому метформіну були нижчими в афроамериканців і в тих, хто повідомляв про наявність більш ніж однієї перепони для дотримання призначеного режиму прийому препарату. Повідомлення про наявність численних перепон знижувало прихильність до прийому метформіну, водночас повідомлення про проблеми з боку ШКТ як про єдину наявну перешкоду підвищувало цей показник (кожний фактор – гранично зі значенням p=0,05). Кожний тип заходів достовірно підвищував імовірність прихильності.

Ризик розвитку діабету був достовірно знижений в осіб із сукупною прихильністю до прийому метформіну під час DPPOS ≥80% порівняно з показником <80% (ВШ 0,72; p=0,04). Приналежність до негроїдної раси була достовірно асоційована з підвищеним ризиком розвитку ЦД 2 типу, освіта – зі зниженням цього ризику.

Обговорення

Результати оцінки прихильності до прийому лікарських засобів під час дослідження DPPOS є унікальними, оскільки відображають 11-річний період подальшого спостереження у форматі когортного та відкритого випробування, проведеного після отримання позитивних результатів щодо запобігання чи стримання розвитку ЦД 2 типу на тлі застосування метформіну. Звіт про довгострокову безпеку та переносимість метформіну в ході реалізації програми DPP та в перші 7 років дослідження DPPOS (Diabetes Prevention Program Research Group, 2012) продемонстрував, що зниження маси тіла асоціювалося з кращою прихильністю до метформіну, а також те, що довгострокове застосування метформіну було безпечним і добре переносилося.

Серед учасників DPPOS, відібраних для терапії метформіном, пацієнти, котрі прийняли хоча би певну кількість препарату, були більш комплаєнтними в ранній фазі DPP, мали вищий дохід і вживали більшу кількість супутніх ліків, аніж ті, хто не приймав метформін. Важливий висновок із програми DPP щодо прихильності до прийому лікарських засобів: рання прихильність до прийому препарату була предиктором прихильності через 1 і 3 роки (Walker E.A. et al., 2006), а також сукупної прихильності протягом 11 років проведення DPPOS. Цей виявлений у ході DPP вплив раннього рівня прихильності був очевидним і значущим в аналізах, у яких категорії учасників групувалися залежно від їхнього рівня прихильності під час DPPOS, а також в аналізах, які прогнозували показники ймовірності досягнення порогу прихильності в тривалій часовій перспективі.

Результати аналізів, у яких учасників групували залежно від рівнів прихильності до прийому препарату в ході спостереження, також підтвердили гіпотезу, що пов'язує низькі показники оцінки симптомів депресії та вищі показники оцінки фізичного компонента за шкалою SF-36 із кращою прихильністю до медикаментозного лікування. Достовірні відмінності між категоріями расової/етнічної приналежності учасників DPPOS залежно від категорій прихильності мають розглядатися з обережністю через невеликі розміри деяких кластерів. Особи, котрі вийшли на пенсію на момент початку дослідження DPPOS, мали вищу ймовірність стабільно високих рівнів прихильності, можливо, через те, що вони склали для себе рутинний режим прийому метформіну.

Порівняно з показником сукупної прихильності до метформіну 71%, виявленим упродовж 3 років реалізації програми DPP (Walker E.A. et al., 2006), протягом 11 років DPPOS цей показник становив 60%. Хоча прихильність до прийому метформіну була пріоритетом для дослідників під час DPPOS, деякі потенційні пояснення її зниження включають старіння учасників, менший час для особистого контакту з лікарями-дослідниками, ніж у ході DPP; втома персоналу чи учасників дослідження й інші невимірювані змінні.

Більшість учасників (від 72 до 84% із плином часу), котрі прийняли будь-яку кількість метформіну, повідомили про відсутність будь-яких проблем із дотриманням призначеного режиму прийому препарату. Серед тих, хто повідомляв про перепони, найчастішим явищем виявилося забування прийняти метформін (аналогічно зі звітами, отриманими під час DPP) (Walker E.A. et al., 2006).

Стабільність прихильності до прийому метформіну протягом >11 років дослідження DPPOS може пояснюватися помірними поведінковими втручаннями в поєднанні із застосуванням додаткових пристроїв нагадування. Більшість бар'єрів, про які повідомлялося в дослідженні, достовірно послаблювалися з плином часу, можливо, внаслідок застосування рутинних практик, спрямованих на подолання цих бар'єрів. Заплановані стратегії покращення прихильності до прийому метформіну були варіабельними протягом 11 років дослідження DPPOS, при цьому частота використання пристроїв для нагадування достовірно зменшилася, а стратегій, пов'язаних із рутинною діяльністю, – збільшилася.

Що стосується предикторів прихильності до прийому метформіну в цьому довгостроковому дослідженні, то рання прихильність під час DPP підвищувала ймовірність прихильності в DPPOS. Рання прихильність до метформіну була потужним предиктором прихильності через 1 і 3 роки в ході DPP; ця сама змінна продовжувала бути предиктором прихильності й у рамках DPPOS. Саме тому вкрай важливо планувати заходи, спрямовані на забезпечення прихильності до прийому профілактичного препарату, починаючи вже з першої його дози, а не чекати появи проблем і втрачати час. Повідомлення про численні бар'єри знижує ймовірність дотримання режиму лікування, а про численні заплановані заходи – підвищує її.

Оскільки забування прийняти метформін було найчастіше згадуваним бар'єром як у DPP, так і в DPPOS, в осіб із прediабетом мають упроваджуватися нові шляхи відповіді на цей виклик, включаючи поведінкові втручання, здійснені вже на початку прийому препарату. У контексті забезпечення довгострокової прихильності слід зробити акцент на інноваційні технології; зокрема, очевидною є можливість використання цифрових нагадувачів про час прийому препарату в смартфонах (Thakkar J. et al., 2016).

Уроки, винесені з дослідження DPPOS, можуть допомогти розробити втручання, спрямовані на покращення прихильності до прийому метформіну як профілактичного засобу в реальних умовах. Очевидно, що досягнення ранньої прихильності до прийому препарату залишається важливою метою як у реальній клінічній практиці, так і в дослідженнях. Упровадження довгострокових й ефективних стратегій стимулювання прихильності до профілактичного прийому метформіну є важливим елементом вирішення завдання профілактики розвитку ЦД 2 типу.

ДОВІДКА «ЗУ»

В Україні зареєстрований оригінальний метформін Глюкофаж®, а також метформін пролонгованої дії Глюкофаж® XR (компанія Aciпo Group, Швейцарія). Висока клінічна ефективність, сприятливий профіль безпеки, хороша переносимість, позитивні плейотропні ефекти (в т. ч. зниження маси тіла) та доступна вартість метформіну дають цьому препарату змогу протягом багатьох років утримувати провідні позиції в лікуванні пацієнтів із ЦД 2 типу. Водночас наразі дедалі більшу увагу привертають можливості призначення метформіну з метою зниження ризику розвитку ЦД 2 типу в осіб із прediабетом. Під час досліджень DPP та DPPOS достовірне зниження ризику розвитку ЦД 2 типу було переконливо підтверджено на тлі застосування саме оригінального метформіну Глюкофаж®. Важливо, що в Україні серед препаратів метформіну лише Глюкофаж® XR офіційно може призначатися з метою профілактики ЦД 2 типу.

За матеріалами: Walker E.A., Gonzalez J.S., Tripputi M.T. et al. Long-term metformin adherence in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. BMJ Open Diab. Res. Care. 2020; 8: e001537. doi: 10.1136/bmjdrc-2020-001537.

Підготувала ***Ірина Горобець***

UA-GLUC-PUB-012021-068

Найцікавіші клінічні дослідження в галузі ендокринології 2020 року

Через пандемію коронавірусної хвороби (COVID-19) 2020 рік став справжнім випробуванням для людства, особливо для глобальної системи охорони здоров'я. З огляду на нові умови вражає те, що медична наука не взяла минулого року паузу. Незважаючи на численні перепони, клінічні дослідження проводилися, а після їх завершення результати озвучувалися на віртуальних конгресах і конференціях. До уваги читачів пропонуємо стислий огляд 10 ендокринологічних клінічних досліджень, які найактивніше обговорювалися торік медичною спільнотою й можуть найближчим часом суттєво змінити клінічну практику.

EMPEROR-Reduced і SOLOIST-WHF: цукрознижувальні препарати посилюють позиції в арсеналі кардіологів

Віднедавна інгібітори найтрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (іНЗКТГ-2) – це не тільки цукрознижувальні засоби для пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу, а й один із найперспективніших нових класів препаратів для лікування серцевої недостатності (СН). Позаминулого року дуже обнадійливі результати в лікуванні СН показав дапагліфлозин у дослідженні DAPA-HF, а у 2020 році лікарів порадували результати досліджень EMPEROR-Reduce з емпагліфлозином і SOLOIST-WHF із сотагліфлозином.

У масштабному багатоцентровому рандомізованому плацебо-контрольованому випробуванні EMPEROR-Reduced брали участь понад 3730 хворих на СН із ЦД або без діабету. У цьому дослідженні емпагліфлозин достовірно знизив комбіновану первинну кінцеву точку (серцево-судинна смерть або госпіталізація з приводу погіршення СН) порівняно з плацебо (ВР 0,75; 95% ДІ 0,65-0,86; p<0,001).

Найновішим представником цього класу препаратів є сотагліфлозин, який представляє собою подвійний інгібітор НЗКТГ-1 і НЗКТГ-2. Він добре показав себе в рандомізованому контрольованому випробуванні SOLOIST-WHF, до якого було залучено 1222 пацієнти з ЦД та загостренням СН. Дослідження виявило очевидні переваги сотагліфлозину стосовно комбінованої первинної кінцевої точки – зменшення смертності, частоти повторної госпіталізації чи термінового відвідування лікаря з приводу СН (ВР 0,67; 95% ДІ 0,52-0,85; p=0,0009). До речі, це було перше масштабне дослідження, котре вивчало можливість призначення іНЗКТГ одразу після загострення СН.

DAPA-CKD та CREDENCE: іНЗКТГ-2 ефективні при хронічній хворобі нирок і безпечні при нирковій недостатності

Велике зацікавлення іНЗКТГ-2 викликають не тільки в ендокринологів і кардіологів, а й у нефрологів. Нові дані свідчать про те, що ці препарати можуть бути безпечними при тяжкій хронічній нирковій недостатності, а також стримувати прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН).

Масштабне рандомізоване клінічне випробування DAPA-CKD проводилося за участю понад 4 тис. пацієнтів із ХХН на базі 300 медичних центрів у 34 країнах. Практично всі учасники (97%) до початку дослідження отримували лікування з доведеною ефективністю для сповільнення прогресування ХХН – інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту чи блокатор рецепторів ангіотензину, до яких додавали дапагліфлозин або плацебо. Первинною кінцевою точкою випробування була сукупна частота серцево-судинної смерті, ниркової смерті, прогресування ХХН до кінцевої стадії ниркової недостатності чи зниження розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) щонайменше на 50% від вихідного рівня. Це сталося в 14,5% пацієнтів, які отримували плацебо, та в 9,2% учасників групи дапагліфлозину за 2,4 року спостереження; отже, відносний ризик був зменшений на 39%. Показник NNT (кількість пацієнтів, яких необхідно пролікувати для запобігання одній небажаній події протягом 2,4 року) становив усього 19, що значно менше, ніж для блокаторів ренін-ангіотензинової системи. Лікування дапагліфлозином істотно знижувало ризик прогресування ХХН і загальну смертність як у хворих на ЦД 2 типу, так і в пацієнтів без діабету. Відтак, цей препарат невдовзі може посісти гідне місце в лікуванні пацієнтів із ХХН без діабету.

Крім того, дослідження DAPA-CKD показало, що дапагліфлозин може безпечно використовуватися в частини пацієнтів із IV стадією ХХН, які мають рШКФ 25-29 мл/хв/1,73 м^2. Досі загальновизнаним найнижчим рівнем рШКФ для призначення іНЗКТГ-2 був показник 30 мл/хв/1,73 м^2. Ці дані підтверджуються й новим post-hoc аналізом дослідження CREDENCE, що був представлений у грудні 2020 року. Раніше це випробування показало ефективність канафліглозину в скороченні ризику ниркової недостатності та серцево-судинних подій у пацієнтів із ЦД 2 типу та ХХН. Новий post-hoc аналіз показав, що канафліглозин ефективний і безпечний у пацієнтів із рШКФ <30 мл/хв/1,73 м^2. Можливо, настав час знизити рівень рШКФ для ініціювання іНЗКТГ-2 до 25 мл/хв/1,73 м^2, вважає чимало експертів.

DAPA-HF: ще й профілактика ЦД 2 типу

На додачу до вражаючої ефективності в лікуванні хворих на СН і ХХН дапагліфлозин здивував здатністю зменшувати ризик розвитку ЦД 2 типу. Влітку 2020 року було представлено результати заздалегідь спланованого субаналізу дослідження DAPA-HF, присвяченого оцінці ефективності цього іНЗКТГ у профілактиці ЦД 2 типу в осіб із СН без діабету на момент початку дослідження (Inzucchi S. et al.). Лікування дапагліфлозином 10 мг 1 р/день зменшило ризик розвитку ЦД 2 типу на 32% (ВР 0,68; 95% ДІ 0,50-0,94; p=0,019). Цікаво, що зниження рівня глікованого гемоглобіну (HbA$_{1c}$) при цьому було мінімальним порівняно з таким у групі плацебо; отже, це не було маскуванням діабету цукрознижувальною терапією.

І хоча основна роль дапагліфлозину в пацієнтів із СН і зниженою фракцією викиду полягає в зменшенні ризику серцево-судинної смерті та прогресування СН, зниження частоти ЦД 2 типу може розглядатись як суттєва додаткова користь, зазначають автори дослідження.

VERTIS-CV ставить під сумнів наявність класового кардіопротекторного ефекту в іНЗКТГ-2

Утім, не все так добре в «датському королівстві» іНЗКТГ-2. Певним розчаруванням торік стало масштабне рандомізоване контрольоване дослідження VERTIS-CV. У цьому випробуванні ще один іНЗКТГ ертугліфлозин підтвердив кардіоваскулярну безпеку, проте не зміг продемонструвати позитивного впливу на серцево-судинні наслідки. Частота серйозних кардіоваскулярних подій була однаковою в групах досліджуваного препарату та плацебо (ВР 0,97; 95% ДІ 0,85-1,11; p <0,001 для non-inferiority). Такі самі результати були й за окремими компонентами первинної кінцевої точки – серцево-судинній смертності, частоті нефатального інфаркту міокарда та нефатального інсульту. Із позитивних моментів слід відзначити достовірне зниження ризику госпіталізації з приводу СН (ВР 0,70; 95% ДІ 0,54-0,90; p=0,006).

Раніше всі затверджені іНЗКТГ-2 (канагліфлозин, емпагліфлозин і дапагліфлозин) продемонстрували значне зниження ризику серцево-судинних подій у дорослих пацієнтів із ЦД 2 типу. Чому такий ефект не показав ертугліфлозин? Результати VERTIS-CV змусили експертів засумніватися в класовому ефекті іНЗКТГ-2. Можливо, різниця в дизайні досліджень? Найімовірніше, ні. VERTIS-CV багато в чому схоже на випробування EMPA-REG, яке довело кардіопротекторну ефективність емпагліфлозину. Натомість експерти припускають, що за останні роки змінилися підходи до лікування ЦД 2 типу. Зокрема, сьогодні дедалі частіше використовують агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1, які також ефективні в серцево-судинній профілактиці. За часів, коли проводилося дослідження EMPA-REG, цей клас препаратів застосувався значно рідше. Крім того, були деякі відмінності за частотою дострокового припинення лікування, етнічним складом і розміром вибірок у дослідженнях VERTIS-CV та EMPA-REG. Можливо й таке, що різні молекули мають різні плейотропні ефекти. Так чи інакше це все поки що гіпотези. Вченим іще доведеться з'ясовувати справжні причини відмінностей усередині класу іНЗКТГ-2.

Інсулін 1 раз на тиждень скоро може стати реальністю лікування ЦД 2 типу

Результати рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження II фази, проведеного J. Rosenstock і співавт., підтвердили ефективність і безпеку нового пролонгованого інсуліну ікодек, який може застосовуватися для лікування ЦД 2 типу лише 1 раз на тиждень. У порівнянні з інсуліном гларгін U100 1 раз на добу інсулін ікодек 1 раз на тиждень забезпечив зіставне зниження рівня HbA$_{1c}$ через 26 тиж (зниження на 1,15% та 1,33% відповідно; 95% ДІ від -0,38 до 0,02; p=0,08). Рівня HbA$_{1c}$ <7% було досягнуто в 72% учасників групи інсуліну ікодек і в 68% хворих із групи інсуліну гларгін U100; цілі <6,5% досягли 49 і 39% пацієнтів відповідно. Частота гіпоглікемії була низькою в обох групах (0,53 та 0,46 гіпоглікемічної події на одного пацієнта на рік відповідно).

Багато людей із ЦД 2 типу неохоче розпочинають інсулінотерапію через необхідність щоденних ін'єкцій. Якщо хворі матимуть змогу зменшити кількість ін'єкцій до 1 разу на тиждень без шкоди для контролю захворювання, це матиме позитивний вплив на прихильність до лікування, переконані дослідники.

REDUCE-IT DIABETES: у хворих на ЦД прийом ейкозапентаєнової кислоти знижує серцево-судинний ризик

Дуже активно у 2020 році обговорювали доцільність використання ω-3 поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) для кардіоваскулярної профілактики. Позаминулого року клініцистів порадували результати масштабного дослідження REDUCE-IT, у якому прийом ейкозапентаєнової кислоти (ЕПК) пацієнтами з підвищеним рівнем тригліцеридів крові сприяв істотному зниженню частоти серцево-судинних подій. Однак геть інші результати показало масштабне клінічне випробування STRENGTH, результати котрого було представлено восени 2020 року. Препарат, який досліджувався в цьому випробуванні, містив ЕПК і докозагексаєнову кислоту (ДГК). Він не продемонстрував зменшення частоти серцево-судинних подій (ВР 0,99; 95% ДІ 0,90-1,09; p=0,84). Така вражаюча різниця між результатами досліджень REDUCE-IT і STRENGTH викликала жваві дискусії. Експерти припустили, що найімовірнішим поясненням є різний склад діючих речовин – тільки ЕПК у REDUCE-IT та ЕПК/ДГК у STRENGTH. Сьогодні є дані про те, що ДГК може перешкоджати прояву певних переваг ЕПК. Зокрема, встановлено, що ДГК підвищує рівень «поганого» окисленого холестерину ліпопротеїнів низької щільності.

На користь цієї гіпотези свідчить і нове дослідження REDUCE-IT DIABETES, яке було представлене у 2020 році. У цьому випробуванні використання ЕПК хворими на ЦД було пов'язане з істотним зниженням ризику серйозних несприятливих серцево-судинних подій. Відносний ризик первинної кінцевої точки, що включала серцево-судинну смерть, інфаркт міокарда, інсульт, коронарну реваскуляризацію чи нестабільну стенокардію, знизився на 23% порівняно з групою плацебо (ВР 0,77; 95% ДІ 0,66-0,88). Отже, не всі препарати ω-3 ПНЖК однаково корисні, але на сьогодні є всі підстави для призначення ЕПК пацієнтам із високим серцево-судинним ризиком, у тому числі хворим на діабет.

Підготувала ***Наталя Александрук***

Тіоктова кислота при цукровому діабеті: лікування полінейропатії та не тільки

Сучасні можливості патогенетичного лікування діабетичної полінейропатії (ДПН) досить обмежені: препарати з адекватною доказовою базою, без перебільшень, можна перерахувати на пальцях однієї руки. Серед них безумовним лідером є тіоктова кислота, котра має солідне патофізіологічне обґрунтування та потужну доказову базу ефективності й безпеки. Ба більше, тіоктова кислота чинить низку корисних додаткових ефектів, тому заслуговує на максимально широке застосування при цукровому діабеті (ЦД). Огляд найновіших наукових даних щодо тіоктової кислоти та практичні міркування стосовно оптимального способу її застосування під час пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19) пропонуємо до уваги читачів.

Актуальність проблеми ДПН: нехтувати неможливо

ДПН є найчастішим хронічним ускладненням ЦД 1 та 2 типів. Свіжі дані щодо розповсюдженості ДПН було опубліковано торік німецькими дослідниками (Pfannkuche A. et al., 2020; рис.). За їхніми даними, загальна поширеність ДПН серед хворих на ЦД перевищує 40%, при цьому пацієнти з ЦД 2 типу страждають на зазначене ускладнення частіше, ніж хворі на ЦД 1 типу (42,2% та 29,1% відповідно). Поширеність ДПН зростає з віком і тривалістю діабету, але в осіб із ЦД 2 типу її досить часто (35% випадків) виявляють уже на момент встановлення діагнозу діабету. У пацієнтів із ЦД 1 типу основними факторами ризику розвитку ДПН є старший вік і тяжкі епізоди гіпоглікемії в анамнезі, у хворих на ЦД 2 типу – старший вік і несприятливий кардіометаболічний профіль (ожиріння, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія тощо). Частота інших судинних ускладнень ЦД тісно корелює з частотою ДПН.

Окрім надзвичайно високої поширеності, актуальність ДПН зумовлена також украй негативним впливом на якість життя пацієнта. Нейропатичний біль і парестезії, що часто супроводжують ДПН, виснажують пацієнтів, призводять до розвитку депресії та зловживання знеболювальними засобами. Водночас таке ускладнення, як синдром діабетичної стопи, не лише є інвалідизувальним патологічним станом, а й несе пряму загрозу життю пацієнта. Крім того, ДПН асоціюється з ризиком розвитку безбольової форми інфаркту міокарда, фатальних аритмій й інших загрозливих для життя ускладнень. У підсумку ДПН призводить до зниження/втрати працездатності, скорочення тривалості життя та колосальних економічних витрат (Boulton A., 2014; Bowling F. et al., 2015; Tesfaye S. et al., 2005; Tesfaye S. et al., 2011). На жаль, зворотний розвиток ураження нервів при ДПН практично неможливий, тому необхідність профілактики, своєчасного й адекватного лікування цього ускладнення не викликає сумнівів.

Тіоктова кислота – потужний антиоксидант

Похідне тіоктової кислоти – ліпоїл-лізин (його ще називають зв'язаною тіоктовою кислотою) – є ендогенною сполукою в організмі людини та слугує кофактором для низки ферментів.

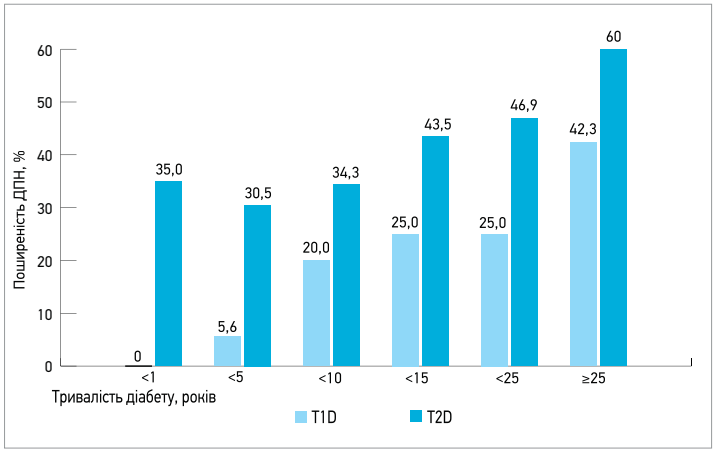


Рис. Поширеність ДПН у пацієнтів із ЦД 1 та 2 типів залежно від тривалості діабету

Адекватний рівень цієї сполуки необхідний для нормального вуглеводного, білкового, ліпідного й енергетичного обміну. Проте за низки патологічних умов ендогенне утворення ліпоїл-ферментів знижується, що потребує додаткового прийому тіоктової кислоти.

Утім, найбільше терапевтичний ефект тіоктової кислоти при ДПН пояснюється її антиоксидантними властивостями, адже добре відомо, що окислювальний стрес відіграє ключову роль у патогенезі цього діабетичного ускладнення. Тіоктова кислота є потужним прямим антиоксидантом, який безпосередньо інактивує вільні радикали, потенціює дію інших ендогенних антиоксидантів, таких як глутатіон, вітаміни С та Е, а також є хелатором металів.

До важливих властивостей тіоктової кислоти відносять протизапальний й імуномодулювальний ефекти, підвищення чутливості до інсуліну, інгібування утворення кінцевих продуктів посиленого глікування, підтримання NO-опосередкованої вазодилатації (Hu Q.-F., Sun A.-J., 2020; Kaczor T., 2020).

Ефективність тіоктової кислоти в лікуванні ДПН: доказів достатньо

Як уже зазначалося, тіоктова кислота є одним з основних засобів патогенетичної терапії ДПН. Лікарям, які ведуть пацієнтів із ЦД, добре відомі контрольовані клінічні дослідження ALADIN, SYDNEY, NATHAN, ORPIL, DEKAN та ін., що чітко продемонстрували ефективність тіоктової кислоти при ДПН у великих вибірках.

У деяких із цих випробувань тіоктова кислота показала здатність зменшувати не лише позитивну симптоматику (біль і парестезії), а й неврологічний дефіцит. Метааналіз D. Ziegler і співавт. (2004), що об'єднав чотири дослідження (ALADIN I, ALADIN III, SYDNEY, NATHAN II) за участю загалом 1258 пацієнтів, виявив поліпшення показника NIS-LL (шкала оцінки неврологічного дефіциту) на 16% порівняно з плацебо всього через 3 тиж терапії тіоктовою кислотою (в дозі 600 мг/добу внутрішньовенно).

У метааналізі G.S. Mijnhout і співавт. (2012) було підтверджено високу ефективність як парентеральної, так і пероральної форми тіоктової кислоти в зменшенні симптомів ДПН (-1,78 бала за шкалою TSS; p=0,00001 та -2,81 бала за шкалою TSS; p=0,0001 відповідно).

У свіжішому систематичному огляді N. Cakici та співавт. (2016) зазначають, що тіоктова кислота, опіоїди, ботулотоксин А, мексидол, рефлексотерапія й тайський масаж мають сприятливий вплив на перебіг ДПН нижніх кінцівок. Водночас ці науковці визнають, що з-поміж перелічених засобів лише тіоктова кислота має надійні докази.

До скарбнички доказової бази тіоктової кислоти нещодавно додалося рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження M.R. El-Nahas і співавт. (2020). Вони оцінювали ефективність перорального прийому 600 мг тіоктової кислоти двічі на день протягом 6 міс у лікуванні 200 пацієнтів із ДПН. Хворі, котрі отримували тіоктову кислоту, досягли значно кращих результатів майже за всіма кінцевими точками (інтенсивність больового синдрому, позитивні неврологічні симптоми, неврологічний дефіцит, вібраційна чутливість).

Безпека тіоктової кислоти: жодних підстав для хвилювання

Восени 2020 року F. Fogacci та співавт. було опубліковано систематичний огляд і метааналіз рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних досліджень, присвячений оцінці безпеки тіоктової кислоти. Критеріями виключення були відсутність рандомізації для розподілу лікування, відсутність групи плацебо, відсутність достатньої інформації про поширеність і характер побічних явищ. До аналізу увійшло 71 дослідження за участю загалом 4749 пацієнтів. Прийнятні дослідження були опубліковані в період між 1982 і 2020 роками та проводилися в різних країнах на всіх континентах. Тривалість спостереження становила від 8 днів до 4 років. У включених до аналізу випробуваннях було протестовано кілька схем застосування тіоктової кислоти. Якість доказів була визнана високою.

Метааналіз показав, що прийом тіоктової кислоти не асоціювався з підвищеним ризиком будь-яких небажаних явищ:

- з боку шлунково-кишкового тракту (ВР 1,32; 95% ДІ від 0,97 до 1,78; p=0,073; I^2=0%);
- з боку серцево-судинної системи (ВР 1,25; 95% ДІ від 0,84 до 1,85; p=0,276; I^2=15,8%);
- з боку опорно-рухового апарату (ВР 0,76; 95% ДІ від 0,22 до 2,64; p=0,666; I^2=0%);
- з боку нервової системи (ВР 1,53; 95% ДІ від 0,88 до 2,63; p=0,129; I^2=0%);
- психічних розладів (ВР 1,13; 95% ДІ від 0,64 до 1,99; p=0,668; I^2=0%);
- шкірних проявів (ВР 1,13; 95% ДІ від 0,82 до 1,56; p=0,469; I^2=33,6%);
- інфекцій (ВР 0,93; 95% ДІ від 0,18 до 4,65; p=0,925; I^2=0%);
- госпіталізації (ВР 5,66; 95% ДІ від 0,64 до 49,85; p=0,119; I^2=0%);
- смерті (ВР 0,56; 95% ДІ від 0,21 до 1,48; p=0,242; I^2=0%).

Підгруповий аналіз у різних категорій пацієнтів також не дав підстав для сумнівів щодо безпеки.

Автори дійшли висновку, що прийом тіоктової кислоти цілком безпечний, у тому числі в таких підгрупах пацієнтів, як вагітні, діти та підлітки, курці, особи з діабетом, серцево-судинними, неврологічними та ревматичними захворюваннями, тяжкою нирковою недостатністю.

Тіоктова кислота в лікуванні пацієнтів із діабетом: не тільки терапія ДПН

Той факт, що тіоктова кислота є потужним антиоксидантом, визначає її широкий терапевтичний потенціал, адже окислювальний стрес – важлива ланка патогенезу великої кількості захворювань.

Свіжий огляд літератури, виконаний Q.-F. Hu й A.-J. Sun (2020), був присвячений

кардіопротекторним властивостям тіоктової кислоти. Автори зазначають, що завдяки антиоксидантним і протизапальним властивостям тіоктова кислота може зменшувати ендотеліальну дисфункцію, уповільнювати атеросклеротичний процес, захищати міокард в умовах ішемії та реперфузійної травми, а також знижувати артеріальний тиск при гіпертензії.

Досить давно дослідження *in vitro* показали, що тіоктова кислота здатна покращувати чутливість до інсуліну. Згодом у низці клінічних досліджень була доведена її ефективність у покращенні вуглеводного та ліпідного обміну. Результати цих випробувань підсумовані M. Akbari та співавт. у систематичному огляді та метааналізі (2018). До аналізу було включено 24 рандомізовані контрольовані дослідження. Автори встановили, що прийом тіоктової кислоти пацієнтами з метаболічними захворюваннями суттєво знижував рівні глюкози натще (p=0,003), інсуліну (p=0,006), показника HOMA (p<0,001), глікозильованого гемоглобіну (p=0,002), тригліцеридів (p=0,006), загального холестерину (p=0,001), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (p=0,008). До речі, середнє зниження рівня глікозильованого гемоглобіну становило 1,22%, що зіставно з таким на тлі застосування цукрознижувальних препаратів. Загалом цей метааналіз продемонстрував, що прийом тіоктової кислоти покращує показники гомеостазу глюкози та ліпідний профіль.

Дуже важливою для пацієнтів із ЦД 2 типу є здатність тіоктової кислоти сприяти зниженню ваги. Нещодавній систематичний огляд із метааналізом, проведений M. Vajdi та співавт. (2020), був присвячений оцінці ефективності тіоктової кислоти в осіб із зайвою вагою й ожирінням. До аналізу було включено тільки рандомізовані плацебо-контрольовані клінічні випробування, в тому числі 18 із вивчення впливу на вагу, 21 – на індекс маси тіла, 8 – на окружність талії. З'ясувалося, що тіоктова кислота забезпечує суттєве зниження ваги (-2,29 кг; 95% ДІ від -2,98 до -1,60; p<0,01) та індексу маси тіла (-0,49 кг/м^2; 95% ДІ від -0,83 до -0,15; p=0,005). Статистично значимого зменшення окружності талії зафіксовано не було, але було показано, що тривалість лікування тіоктовою кислотою є важливим фактором, який впливає на зниження цього показника. Отже, загалом метааналіз підтвердив здатність тіоктової кислоти зменшувати вагу й індекс маси тіла.

Крім того, є чимало даних на користь застосування тіоктової кислоти при низці інших захворювань, як-от розсіяний склероз, когнітивні порушення, катаракта, ретинопатія, неалкогольний стеатогепатит тощо (Kaczor T., 2020).

Лікарська форма тіоктової кислоти: пандемія COVID-19 диктує умови

Тіоктова кислота представлена як у парентеральній (наприклад, Тіогама® Турбо, розчин для інфузій), так і в пероральній формі (Тіогама® таблетки). Кожна з них має свої переваги.

Зокрема, парентеральна форма забезпечує швидкий ефект, тому є оптимальним вибором при тяжких формах захворювання. Пероральна форма значно зручніша для амбулаторного лікування. За нинішніх обставин, коли лікарні переповнені хворими на COVID-19 і є обмеження для планового стаціонарного лікування, на перший план, безумовно, виходить пероральна форма.

Якщо лікування пацієнта розпочинають у стаціонарі чи існує можливість виконання інфузій амбулаторно, Тіогаму Турбо призначають по 600 мг внутрішньовенно крапельно 1 р/добу протягом 2 тиж. Потім пацієнта переводять на тривалий пероральний прийом Тіогами по 1 таблетці 600 мг 1 р/добу. Якщо можливості для проведення інфузій немає, відразу призначають Тіогама® таблетки 600 мг 1 р/добу. Тривалість курсу лікування становить щонайменше 2-4 міс. Пероральний препарат тіоктової кислоти найкраще приймати натще. Найнижча доза, котра продемонструвала зменшення симптомів ДПН, дорівнює 600 мг/добу, а найдовша тривалість дослідження при використанні цієї дози становила 4 роки (NATHAN 1).

Для підвищення ефективності тіоктову кислоту варто застосовувати в комбінації з бенфотіаміном (Бенфогама® 300, по 1 таблетці 1 р/добу тривало). За даними О.О. Сергієнка та співавт. (2007), комбіноване лікування пацієнтів із ЦД 2 типу з проявами діабетичної автономної нейропатії серця та ДПН препаратами Тіогама® та Бенфогама® супроводжувалося вираженішим покращенням вібраційної чутливості, зменшенням та/або зникненням болю в нижніх кінцівках, парестезій і загального стану хворих порівняно з монотерапією.

Підготував ***В'ячеслав Килимчук***

В.І. Паньків, д.м.н., професор, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

Огрядний пацієнт на прийомі сімейного лікаря: що насправді ховається за «косметичною проблемою»

В.І. Паньків

Згідно з даними ВООЗ, на ожиріння страждають понад 650 млн мешканців нашої планети, що дає змогу говорити про новітню неінфекційну пандемію. Надмірна кількість жирової тканини асоціюється з багатьма патологічними станами та їхніми ускладненнями, включно з артеріальною гіпертензією, ішемічною хворобою серця, цукровим діабетом тощо. Нормалізація ваги здатна суттєво покращити стан здоров'я пацієнтів і привести до норми основні фізіологічні константи. Приміром, за даними J.E. Neter і співавт., зниження маси тіла на 1 кг супроводжується зменшенням рівня систолічного й діастолічного артеріального тиску приблизно на 1 мм рт. ст. У дослідженні ADDITION-Cambridge (n=725; на момент включення учасники мали середні масу тіла й індекс маси тіла (ІМТ) 94,6 кг і 33,4 кг/м^2 відповідно) було показано, що зниження маси тіла на ≥5% протягом 1 року забезпечувало зниження 10-літнього ризику інфаркту міокарда й інсульту на 48%. Отже, ожиріння є надто серйозною проблемою, щоб її ігнорувати.

В узагальненому аналізі даних трьох проспективних когортних досліджень (Nurses' Health Study I та II і Health Professionals Follow-Up Study; n=225 072) з'ясувалося, що особам із надлишковою масою тіла (НМТ; ІМТ – 25,0-29,9 кг/м^2) й ожирінням 1 та 2 ступеня (ІМТ – 30-34,9 кг/м^2 та 35,0-39,9 кг/м^2) був притаманний на 20, 60 і 170% вищий ризик кардіоваскулярної смерті відповідно порівняно з людьми з нормальною масою тіла (ІМТ дорівнює 18,5-24,9 кг/м^2) (Yu E. et al., 2017). Загальноєвропейське дослідження EPIC-CVD продемонструвало, що в осіб із НМТ та ожирінням спостерігається на 26 і 28% відповідно вищий ризик ішемічної хвороби серця, ніж в осіб із нормальною масою тіла (Lassale C. et al., 2018). Відоме дослідження INTERHEART виявило зв'язок абдомінального ожиріння (співвідношення окружності талії та стегон >0,90 у чоловіків і >0,83 у жінок) і несприятливих серцево-судинних подій (Riaz H. et al., 2018).

За ожиріння важливими ланками патогенезу ССЗ є наявність вісцерального жиру й інсулінорезистентність (Longo M. et al., 2019). При ожирінні спостерігаються дисфункція та надмірне накопичення білої жирової тканини, що асоціюється з місцевою гіпоксією, змінами секреції адипокінів, розвитком запалення та фіброзу (Carobbio S. et al., 2017). Крім того, розвиваються ектопічні відкладення жиру в м'язах, печінці та підшлунковій залозі. Це явище має назву «ліпотоксичність» й асоціюється з інсулінорезистентністю м'язів і печінки, а також із дисфункцією β-клітин підшлункової залози, що підвищує ризик розвитку ЦД 2 типу (Wilding P., Jacob S., 2020).

Паралельно з накопиченням жирової тканини відбуваються зміни структури серця, зростають об'єм циркулюючої крові та серцевий викид, оскільки ці показники мають відповідати підвищеним метаболічним потребам. Отже, зростає й венозне повернення крові до шлуночків, що зумовлює їх дилатацію та посилення тиску на стінки камер серця (Poirier P. et al., 2006). Описані явища призводять до гіпертрофії лівого шлуночка, що може стати причиною систолічної дисфункції. За ожиріння можливий також розвиток діастолічної дисфункції та серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду (Poirier P. et al., 2006).

Оскільки надмірна жирова маса є чинником розвитку ССЗ, її зниження супроводжується зменшенням кардіоваскулярного ризику, що підтверджено в обсерваційних дослідженнях (Williamson D. et al., 2000; Harrington M. et al., 2009). Зокрема, зниження маси тіла в осіб з ІМТ ≥27 кг/м^2 і ЦД 2 типу супроводжувалося зменшенням загальної смертності на 25% (Williamson D. et al., 2000). Цікаво, що зменшення маси тіла на 5-10% знижувало ризик ССЗ навіть тоді, коли пацієнт усе одно залишався в межах ожиріння (Stevens V. et al., 2001; Wing R., 2010; Goldstein D., 1992; Vidal J., 2002; Knowler W. et al., 2002).

У програмі досліджень Trials of Hypertension Prevention середнє зниження маси тіла за 18 міс дорівнювало 3,9 кг і супроводжувалося достовірним зменшенням систолічного та діастолічного артеріального тиску (АТ) у нормотензивних осіб із НМТ порівняно з групою контролю (Stevens V.J. et al., 1993). Систематичний огляд виявив, що зменшення маси тіла на 10 кг асоціювалося зі зниженням діастолічного АТ на 3,6 мм рт. ст., а зменшення на 10% – зі зменшенням систолічного АТ на 6,1 мм рт. ст. (Avenell A. et al., 2004; Mertens I.L., Van Gaal L.F., 2000).

Зниження маси тіла супроводжується також покращенням вуглеводного обміну. У дослідженні R.R. Wing і співавт. (1998), у якому взяли участь 154 особи з НМТ і сімейним анамнезом ЦД, втрата ваги в межах 4,5 кг знижувала ризик розвитку ЦД 2 типу на 30% порівняно з пацієнтами, котрі не схудли. Така перевага не залежала від способу, за допомогою якого було досягнуто цього результату: зменшення калорійності раціону, фізичні навантаження або їх комбінація.

Схожі результати отримано й у фінському дослідженні Finnish Diabetes Prevention Study (n=522). Через 3,2 року спостереження середня втрата маси тіла становила 4,2 кг у групі зміни способу життя (зменшення вживання жирів, збільшення вживання клітковини, фізична активність) та 0,8 кг у групі контролю. Кумулятивна поширеність діабету через 4 роки становила 11 і 23% відповідно. Крім того, зниження маси тіла супроводжувалося зменшенням концентрації тригліцеридів і підвищенням умісту холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) (Tuomilehto J. et al., 2001). Зниження маси тіла на ≈10 кг упродовж 1 року сприяло зменшенню вмісту глікованого гемоглобіну на 1,1%, глюкози плазми натще – на 1,6 ммоль/л, тригліцеридів – на 0,5 ммоль/л, а також підвищенню ХС ЛПВЩ на 0,1 ммоль/л (Wing R.R. et al., 1987). Загалом зменшення маси тіла сприятливо впливає на ліпідний профіль: втрата 5-10% від початкової маси тіла може забезпечити зниження холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) на ≈15%, тригліцеридів – на 20-30%, одночасно підвищуючи ХС ЛПВЩ на ≈8-10% (Van Gaal L.F. et al., 1997).

Ретроспективний аналіз даних 604 дорослих пацієнтів із середнім ІМТ 35,1 кг/м^2, маса тіла котрих зменшилася в середньому на 9,26 кг, виявив покращення показників глюкози крові натще, тригліцеридів, загального ХС, ХС ЛПНЩ і ХС ЛПВЩ. Ступінь покращення цих показників корелював із часткою зменшення маси тіла (Brown J.D. et al., 2016).

Безумовно, ожиріння слід визнавати хворобою; його необхідно лікувати як прогресуючий хронічний рецидивуючий патологічний стан (Rippe J.M. et al., 2012; Hill J.O., 1998). На жаль, незважаючи на роль ожиріння в розвитку низки хвороб, лікарі приділяють цьому стану недостатньо уваги. Лише 42% із 12 838 дорослих з ожирінням, які взяли участь в опитуванні, повідомили, що отримували пораду лікаря зменшити масу тіла (Galuska D.A. et al., 1999). Причинами небажання лікарів розцінювати ожиріння як хворобу та надавати пацієнтам відповідні поради є сприйняття ожиріння як винятково косметичного дефекту, а також як наслідку свідомого неправильного способу життя, надзвичайно велика кількість пацієнтів з ожирінням, неналежний рівень знань лікарів щодо харчування, фізичних навантажень і ведення таких хворих (Rippe J.M. et al., 2012).

Рекомендації щодо зниження маси тіла добре відомі. Це збалансоване харчування з дефіцитом калорійності раціону на рівні 500-1000 ккал/добу та достатня фізична активність.

Здавалося би, рекомендації досить прості, але дотримуватися їх геть непросто. У результаті бачимо зростання попиту на баріатричні хірургічні втручання. Проте чи всі можливості використовуються на шляху до нормалізації ваги? Мабуть, ні.

Утім, досить простим способом зменшення калорійності споживаної їжі є включення до харчового раціону достатньої кількості так званих баластних речовин, до яких насамперед належить клітковина. Харчування сучасної людини в переважній більшості випадків є висококалорійним і надто бідним на клітковину, тому висока поширеність надлишкової ваги й ожиріння є цілком закономірним явищем. За рекомендаціями Ради з питань продовольства та харчування (FNB) Інституту медицини США, адекватний добовий рівень уживання клітковини для дорослих жінок і чоловіків має становити 21-29 і 30-38 г відповідно.

Поширеною харчовою добавкою клітковини є **гуарова камедь*** (ГК).

ГК являє собою натуральну харчову клітковину, котру отримують із гуарових бобів (Cyamopsis tetragonoloba). При вживанні всередину ГК збільшується в об'ємі, нормалізуючи функцію кишечнику. ГК абсорбує глюкозу й ліпіди в кишечнику, зменшуючи їх усмоктування та знижуючи рівень глюкози крові за рахунок сповільнення доставки вуглеводів до тонкого кишечнику та підвищення печінкової екстракції інсуліну (Free M. et al., 2020).

Дослідження показують, що додавання ГК до нефармакологічних програм схуднення достовірно покращує прихильність до гіпокалорійної дієти за рахунок зменшення відчуття голоду, підсилення відчуття насичення та погіршення всмоктування певних нутрієнтів, зокрема жирів (Wadden T.A. et al., 2005). При регулярному вживанні ГК відзначається позитивний вплив на зменшення апетиту та формування правильних харчових звичок, що, своєю чергою, допомагає поступовому зменшенню маси тіла. Завдяки пребіотичним властивостям ГК сприяє нормалізації мікрофлори кишечнику та виведенню шкідливих речовин з організму.

Вплив ГК на зниження маси тіла

ГК сприяє зменшенню маси тіла в середньому на 2,5 кг/міс у зв'язку з підсиленням відчуття насичення та нормалізацією мікрофлори кишечнику (Free M. et al., 2020). Продемонстровано, що вживання ГК дозою 10 г 2 р/добу протягом 8 тиж зменшувало масу тіла на 4,3 кг (Clemens R. et al., 2012, Ou S. et al., 2001, Krotkiewski M., 1984). Схожі результати було отримано й за умови призначення ГК дозою 3,5 г 3 р/добу протягом 6 міс (Cicero A.F. et al., 2007).

ГК підвищує в'язкість умісту тонкого кишечнику, перешкоджає дифузії глюкози, зменшує концентрацію доступної для метаболізму глюкози в тонкому кишечнику, знижує активність α-амілази, котра сприяє виробленню глюкози (Ou S. et al., 2001). Усі ці ефекти є підґрунтям для зниження маси тіла.

** На українському фармацевтичному ринку ГК представлена у вигляді дієтичної добавки Інгуар виробництва ТОВ «Геолік Фарм Маркетинг Груп».*

Зменшення апетиту на тлі ГК

ГК здатна зменшувати апетит приблизно на 10% за рахунок сповільнення швидкості травлення й подовження відчуття насичення до 8 год. Збільшення об'єму калових мас також сприяє зменшенню апетиту (Free M. et al., 2020).

Уживання добавок ГК (40 г/добу) впродовж 1 тиж сприяло зменшенню калорійності вжитої їжі на 310 ккал/добу (Pasman W. et al., 1997), що відповідає 9300 ккал або схудненню на 2,4 кг/міс. За прийому дозою 10 г/добу до їди чи 2,5 г/добу разом із напівтвердою стравою ГК зменшує апетит на 10% і знижує калорійність спожитої їжі на 200 ккал/добу, що відповідає зменшенню маси тіла на 450 г протягом 18 днів (Kovacs E. et al., 2001, 2002). Подовження відчуття насичення за рахунок спорожнення шлунка на тлі прийому ГК 2-12 г/добу дає змогу покращити прихильність до дотримання дієти, а також зменшити сумарну калорійність раціону (French S., Read N., 1994). Одним із механізмів зменшення апетиту на тлі вживання ГК є зниження постпрандіального рівня глюкози й інсуліну (Lavin J., Read N., 1995).

Нормалізація кишкового мікробіому при вживанні ГК

ГК як потужний пребіотик покращує склад мікрофлори кишечнику, відновлюючи метаболічні процеси, порушені внаслідок ожиріння, наприклад процес насичення та контроль глюкози крові (Free M. et al., 2020; Tuohy K. et al., 2007; Roberfroid M. et al., 2010). Вживання ГК дозою від 6 до 21 г/добу збільшує вміст у кишечнику корисних бактерій, як-от *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Clostridium coccoides*, *Roseburia / Eubacterium rectale*, *Eubacterium hallii*, *Akkermansia muciniphila*, а також бутиратопродукуючих штамів на 100-1000%, одночасно сприяючи зниженню вмісту глюкози крові та зменшенню маси тіла (Fak F. et al., 2015; Ohashi Y. et al., 2015; Berger K. et al., 2014).

Усунення неконтрольованого потягу до їжі за допомогою ГК

ГК усуває неконтрольований потяг до їжі за рахунок подовження перебування їжі в шлунку та зменшення концентрації глюкози крові на 44-56% і ліпідів на 21%, що сприяє підвищенню інсуліночутливості (Free M. et al., 2020; Clemens R. et al., 2012; Jenkins D. et al., 1978). Вищезазначена нормалізація кишкового мікробіому також сприяє усуненню неконтрольованого потягу до вживання солодкої їжі (Slavin J., 2013; Waitzberg D. et al., 2012). На тлі вживання ГК час транзиту їжі кишечником зростає на 25%, унаслідок чого гальмується вивільнення гормонів греліну та серотоніну, здатних підсилювати голод і потяг до їжі (Faris A., Sgarbieri V., 1998).

Сприятливий вплив ГК на перебіг діабету

За рахунок сповільнення всмоктування глюкози ГК обмежує постпрандіальне підвищення її концентрації (Faris A., Sgarbieri V., 1998). Повільний метаболізм вуглеводів запобігає формуванню різких піків умісту глюкози в крові. Крім того, ГК знижує максимальне підвищення сироваткового інсуліну на 43-59% і покращує інсуліночутливість (Jenkins D. et al., 1978; Clemens R. et al., 2012; Ou S. et al., 2001). Доведено, що застосування ГК дозою 15 г/добу протягом 48 тиж покращує глікемічний контроль і постпрандіальну толерантність до глюкози (Groop P. et al., 1993; Chuang L. et al., 1992). Сприятливі ефекти властиві ГК і за умови меншої тривалості вживання: прийом 5 г ГК 4 р/добу протягом 6 тиж знижував рівень глюкози крові натще та після їди, глікований гемоглобін і потребу в інсуліні в пацієнтів із ЦД 1 типу (Ebeling P. et al., 1988; Vuorinen-Markkola H. et al., 1992).

Висновки

Отже, ожиріння є серйозною медичною проблемою, тому його виявлення та корекція мають бути невід'ємною частиною роботи лікаря первинної ланки. Сімейний лікар обов'язково повинен пояснити пацієнту, які небезпеки приховує ожиріння та за рахунок чого корекція ваги знижує ризик розвитку цукрового діабету, артеріальної гіпертензії та кардіоваскулярних ускладнень.

Пацієнту необхідно надавати чіткі та реалістичні рекомендації стосовно зниження ваги тіла. Безумовно, це має бути комплексний підхід, який включає поведінкову терапію, фізичні навантаження, нормалізацію калорійності раціону, підвищене споживання клітковини. Харчовою добавкою, котра містить натуральну клітковину, є гуарова камедь. Доведено, що вживання гуарової камеді пов'язане зі зменшенням всмоктування глюкози й ліпідів, підсиленням відчуття насичення та зниження апетиту, нормалізацією мікрофлори кишечнику та зменшенням маси тіла.

Антиоксидантний захист щитоподібної залози – запорука здоров'я всього тіла

Щитоподібна залоза (ЩЗ) – унікальний ендокринний орган, який впливає на кожну клітину організму. Тиреоїдні гормони підтримують нормальну роботу травної, кардіоваскулярної, нервової, кістково-м'язової, репродуктивної та імунної систем, а в разі зміни рівнів можуть порушувати їх функціонування [1-5]. Особливістю ЩЗ є найвищий серед усіх внутрішніх органів уміст йоду та селену [6], а також високий рівень фізіологічних окислювальних реакцій і водночас висока сприйнятливість до окислювального пошкодження [7]. Зниження рівнів антиоксидантів й окислювальний стрес, які погіршуються за дефіциту селену, можуть пошкоджувати тканину ЩЗ із подальшою появою клінічного гіпер- або гіпотиреозу, розвитком супутніх захворювань і погіршенням якості життя [8-11].

Як окислювальний стрес пошкоджує ЩЗ?

Окислювальні реакції відбуваються в усіх органах і тканинах, але в ЩЗ вони є необхідними для синтезу гормонів [12]. Установлено, що в ЩЗ фізіологічно утворюється величезна кількість активних форм кисню (АФК), особливо перекису водню (H_2O_2); це пояснює вислів про те, що ЩЗ є органом «окисної природи» [13, 14]. Крім H_2O_2, в синтезі гормонів ЩЗ беруть участь також інші вільні радикали та реакційно активні речовини, утворені із залишків йоду чи тирозину [15, 16]. У фізіологічних умовах існує баланс між утворенням і детоксикацією вільних радикалів. Для підтримання цього балансу ЩЗ еволюційно виробила ефективні захисні механізми, що включають антиоксидантні молекули та процес компартменталізації потенційно токсичних молекул [17]. Однак за окислювального стресу, спричиненого екзогенними чи ендогенними прооксидантами (іонізуючим випромінюванням, дефіцитом антиоксидантів тощо), відбувається підвищене пошкодження макромолекул ЩЗ, що може зумовити різні захворювання ЩЗ (включно з раком) [18-21].

Окислювальний стрес ЩЗ невід'ємно пов'язаний із запаленням цього органа. АФК й інші вільні радикали чинять прозапальний ефект на ЩЗ, а також, навпаки, запалення внаслідок зміни рівнів тиреоїдних гормонів і цитокінів зумовлює окислювальний стрес, порушує функцію ЩЗ і пригнічує гіпофізарно-тиреоїдну вісь [22, 23]. На тканинному рівні гіпотиреоз підсилює окислювальний стрес, що, своєю чергою, погіршує гіпотиреоз через інгібування дейодиназ, тобто утворюється хибне коло (рис. 1) [24].

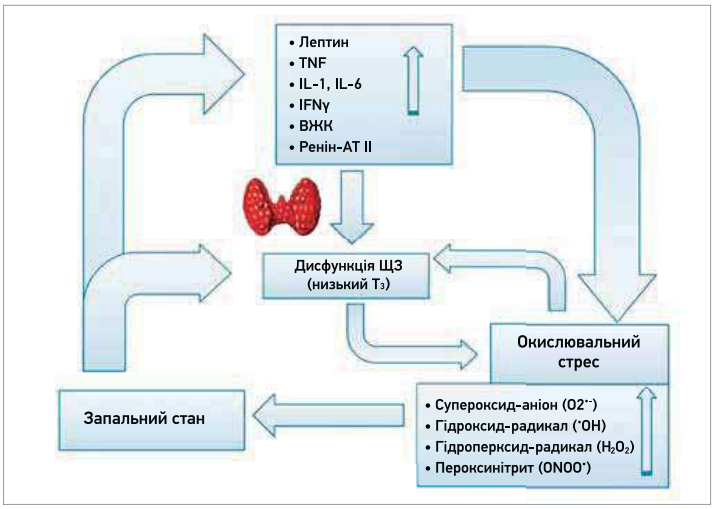


Рис. 1. Модель взаємозв'язку між окислювальним стресом, запаленням і порушенням функції ЩЗ

Примітки: АТ – ангіотензин; ВЖК – вільні жирні кислоти; IFN – інтерферон; IL – інтерлейкін; TNF – фактор некрозу пухлини.

Дефіцит селену

Окремим фактором окислювального стресу ЩЗ є дефіцит селену (Se) [25-27]. Селенопротеїни мають вирішальне значення для антиоксидантного захисту ЩЗ, синтезу тиреоїдних гормонів і глобальної цілісності тироцитів, оскільки вони присутні в антиоксидантних ферментах, як-от глутатіонпероксидаза, тіоредоксинредуктаза й дейодиназа. За експериментального виснаження селенопротеїнів у ЩЗ очікувано з'являлося підвищене окислювальне пошкодження мембранних ліпідів, білків і ДНК [28].

Головна причина селенодефіцитних станів – недостатнє надходження цього мікроелемента з їжею через його низький уміст у ґрунті сільськогосподарських угідь [29]. Слід зазначити, що проблема дефіциту селену (як і йоду) характерна для всіх територій нашої планети, віддалених від Світового океану, що пов'язано з вимиванням цих мікроелементів із верхніх шарів ґрунту під час танення льодовиків [30]. Установлено, що в деяких регіонах із тяжким йододефіцитом супутній дефіцит Se підвищує тяжкість гіпотиреозу та спричиняє мікседематозний кретинізм [31, 32]. Водночас показано, що адекватне забезпечення Se захищає ЩЗ від пошкодження на тлі надлишку призначеного йоду в умовах співіснування обох дефіцитів [33, 34].

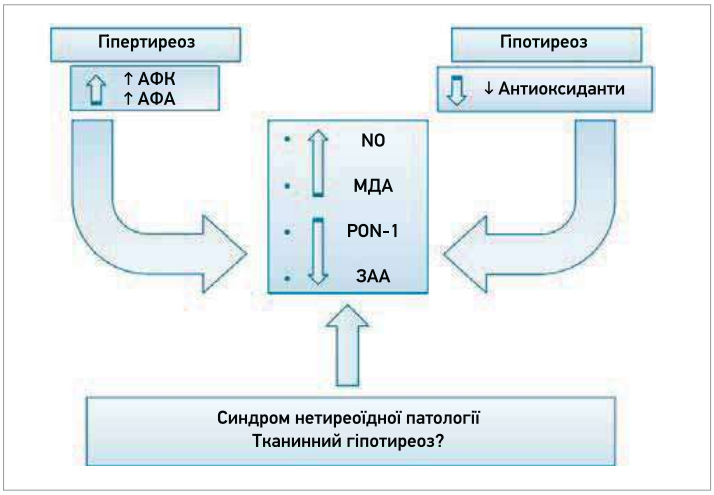


Рис. 2. Як гіпер-, так і гіпотиреоз можуть зумовлювати оксилювальний стрес із різними механізмами

Примітки: АФК – активні форми кисню; АФА – активні форми азоту; NO – оксид азоту; МДА – малоновий діальдегід; PON-1 – параоксоназа-1; ЗАА – загальна антиоксидантна активність.

Таблиця. **Компоненти дієтичної добавки Оксилік: уміст в 1 капсулі та норми вживання**

Компонент	Вміст в 1 капсулі (добова доза)	% від рекомендованого добового вживання		Верхня межа безпечного добового вживання[1]
		США[1]	Європа[2]	
Вітаміни				
Вітамін А (у формі β-каротину)	333 мкг RE (2,0 мг)	37% (чоловіки) 47% (жінки)	44% (чоловіки) 51% (жінки)	3000 мкг RE
Вітамін С (L-аскорбінова кислота)	300 мг	333% (чоловіки) 400% (жінки)	333% (чоловіки) 375% (жінки)	2000 мг
Вітамін Е (у формі α-токоферолу)	36 мг	240%	277%	1000 мг
Мінерали				
Селен	50 мкг	91%	71%	400 мкг
Інші речовини				
Лікопін (у формі томатного екстракту)	2,0 мг	–	–	–

Примітки: RE – ретиноловий еквівалент; [1] рекомендації Ради з питань продовольства та харчування (FNB) Інституту медицини (ІОМ) США; [2] рекомендації Європейського агентства з безпеки харчових продуктів (EFSA).

В Україні недостатнє забезпечення Se зареєстровано практично в усіх регіонах, але найвираженіший дефіцит спостерігають у Волинській, Сумській, Харківській і Київській областях [29, 35]. З огляду на це особливої актуальності набуває проблема забруднення довкілля. Зокрема, доведено, що підвищений вплив деяких токсикантів (свинець, кадмій, ртуть, миш'як, алюміній) спричиняє дефіцит Se через порушення його всмоктування (зокрема, в ланцюгу живлення ґрунт – рослина – тварина) [36]. Останнім часом дефіцит цього мікроелемента пов'язують також зі зміною структури харчування українців, меншим споживанням м'яса, риби й інших морських продуктів, які разом із зерновими є основним джерелом Se [37]. При цьому внаслідок технологічної переробки продуктів дефіцит Se в них посилюється [38].

Дефіцит антиоксидантних вітамінів

Доведено, що за більшості хвороб ЩЗ спостерігають низькі рівні антиоксидантних вітамінів А, С, Е [39].

Вітамін А є потужним антиоксидантом і діє як поглинач вільних радикалів (самостійно, а також у складі великої ферментної системи). Дефіцит вітаміну А чинить негативний вплив на функцію ЩЗ, зокрема може спричиняти розвиток гіпертиреозу – гіперметаболічного стану, що супроводжується збільшенням загального споживання кисню, утворенню АФК, а також інших вільних радикалів [40, 41].

Знижений рівень вітаміну Е при захворюваннях ЩЗ зумовлений його використанням для запобігання пошкодженню вільними радикалами, вираженому в пацієнтів із дисфункцією ЩЗ [42]. Також установлено, що вітамін Е діє як поглинач АФК при дисфункції фолікулярних клітин ЩЗ [43]. Інші дослідження продемонстрували, що АФК пригнічують активність ферменту, відповідального за перетворення T_4 на активний гормон T_3, і що достатній рівень вітаміну Е може пом'якшити цей ефект [44, 45].

Вітамін С – потужний природний антиоксидант, здатний знешкоджувати АФК шляхом їх відновлення до стабільніших сполук [46]. За окислювального стресу (особливо при гіпертиреозі) вітамін С надмірно окислюється та втрачає свої антиоксидантні властивості [40].

Синдром низького T_3

Сьогодні дедалі більшу увагу науковців привертає т. зв. еутиреоїдний хворобливий синдром, або синдром низького T_3 (CHT_3), – стан, який характеризується зниженою периферичною конверсією T_4 у T_3 за нормальної секреції тиреоїдних гормонів [24]. CHT_3 асоціюється з такими станами, як голодування, ожиріння, стресові розлади, синдром хронічної втоми, надмірні фізичні навантаження, депресія тощо [46-50]. CHT_3 також можуть зумовлювати певні лікарські засоби, зокрема кортикостероїди, естрогени, оральні контрацептиви, ацетилсаліцилова кислота тощо [51-53].

Згідно із сучасною концепцією, за своєю суттю CHT_3 є гіпотиреозом на тканинному рівні, спричиненим внутрішньоклітинним і системним окислювальним стресом (рис. 2).

Оскільки тиреоїдні гормони підвищують продукцію АФК, при гострому окислювальному пошкодженні CHT_3 може бути адаптивним механізмом. Але якщо окислювальний

стрес триває, $СНТ_3$ швидко стає дезадаптивним і підтримує дисфункцію ЩЗ. На відміну від справжнього гіпотиреозу при $СНТ_3$ замісна гормональна терапія зазвичай не потрібна, натомість доцільним є застосування вітамінно-мінеральних комплексів із Se [24].

Синергічна дія Se й антиоксидантних вітамінів

Завдяки визнанню ключової ролі окислювального стресу в патології ЩЗ останніми роками в тиреоїдології широко застосовують спеціальні дієтичні добавки – вітамінно-мінеральні комплекси, що містять Se, вітаміни-антиоксиданти (A, C, E) й інші речовини, для захисту клітин ЩЗ, профілактики автоімунних порушень, гіпота гіпертиреозу, онкопатології ЩЗ [54]. Установлено, що за вираженого окислювального стресу Se-вмісні ферменти працюють на межі своїх можливостей; призначення Se не завжди забезпечує подальше підвищення їхньої активності. Водночас додавання до Se антиоксидантних вітамінів створює сприятливий «клімат» на рівні ферментів і в цей спосіб потенціює дію Se [55]. Крім того, вітамін E разом із Se-вмісним ферментом глутатіонпероксидазою підтримує цілісність клітинних мембран і бере участь у відновлювальних реакціях із глутатіоном [56].

У нещодавньому дослідженні також було продемонстровано, що комбінація лікопіну (каротиноїд томатів), вітаміну E, вітаміну C та β-каротину (провітаміну A) має антиоксидантні властивості, котрі перевищують такі арифметичної суми окремих компонентів, тобто досягається виражений синергічний ефект [57].

Додаткові джерела Se – органічні чи неорганічні?

У природі та живих організмах Se присутній в органічній і неорганічний формах; його головними органічними формами є селенометіонін і селеноцистеїн [58]. Неорганічні форми представлені селенітом, селенідом, селенатом і елементарним Se.

Серед харчових продуктів найбільше Se містять бразильські горіхи (6-8 горіхів = 989% добової норми), морепродукти (тунець, сардина, устриці), м'ясні субпродукти та яйця; менша кількість Se також присутня в інших горіхах, м'ясі (свинина, яловичина, курятина), цільнозернових і молочних продуктах, бобових [59-63]. Питна вода не є значущим джерелом Se в більшості регіонів світу [64, 65].

У західних країнах дуже популярними є дієтичні добавки із Se; наприклад, у США їх уживають 18-19% дорослих і дітей [66]. Ці добавки можуть містити органічний Se (часто у формі селенометіоніну чи збагачених Se дріжджів) або неорганічні солі Se – селенат або селеніт натрію. Вважають, що органічні форми Se всмоктуються краще, ніж неорганічні, проте наукові дані щодо порівняльної біодоступності різних форм Se в людини досить обмежені [67]. За даними Ради з питань продовольства та харчування Інституту медицини США (FNB), біодоступність селенометіоніну становить >90%, селеніту натрію – >50%, селенату натрію – близько 100% [68]. Водночас селенометіонін і селеніт натрію більшою мірою утримуються в організмі, а селенат натрію легше виводиться із сечею.

Se є мікроелементом із вузьким «терапевтичним вікном», що може нести як користь (за вживання в адекватних кількостях), так і шкоду (в разі перевищення дози чи накопичення в організмі) [69]. З огляду на це органічні форми Se можуть бути менш безпечними через ризик кумуляції. Ще однією проблемою є те, що зазвичай джерело селенометіоніну в дієтичних добавках – дріжджі, котрі вирощують у збагаченому Se середовищі [70].

У нещодавньому дослідженні в селенових дріжджах, окрім селенометіоніну, було виявлено додатково понад 60 різних Se-вмісних сполук, зокрема >20 метаболітів, про котрі раніше не повідомлялося [71]. Невідомо, які біологічні ефекти матимуть ці сполуки при вживанні людиною. Крім того, характер накопичення Se в різних штамах дріжджів дуже різний, тому продукти на їхній основі можуть значно відрізнятися за низкою параметрів, як-от термін зберігання, біодоступність і токсичність, і їх практично неможливо стандартизувати [70]. Загалом регуляторні органи, зокрема FNB [72] та EFSA (Європейський Союз) [73], у рекомендаціях щодо вживання Se не зазначають переваг певної форми, але з огляду на вищенаведені дані неорганічні форми (особливо селенат натрію) можна вважати безпечнішими. Між іншим, дитячі молочні суміші в більшості країн містять саме неорганічні форми Se [74].

Оксилік – антиоксидантна формула для захисту ЩЗ і всього організму

Дієтична добавка Оксилік – унікальний продукт німецької компанії Woerwag Pharma, спеціально розроблений для захисту клітин організму від окислювального стресу [75]. Оксилік містить Se (у формі селенату натрію), посилений іншими потужними антиоксидантами – вітамінами A, C, E й лікопіном, завдяки чому захищає від окислювального стресу ЩЗ, підтримує природну захисну систему та сприяє здоров'ю всього тіла.

Дози компонентів Оксиліку підібрані для максимальної безпеки й за умови застосування відповідно до інструкції є значно нижчими від верхньої межі безпечного добового вживання (табл.). Форма Se (селенат натрію) характеризується високою біодоступністю й низьким ризиком кумуляції, а стандартизована доза цього мінералу (50 мкг, 71-91% від добової потреби) підібрана так, щоби забезпечувати організм Se з урахуванням Se, що надходить з їжею. Підвищені дози вітамінів C та E узгоджуються з даними досліджень [76-79], у яких було продемонстровано позитивний вплив таких доз на функцію ЩЗ, і при цьому є цілком безпечними. Формула Оксиліку посилена лікопіном – найпотужнішим серед відомих каротиноїдів антиоксидантом із нейропротекторними, протипухлинними, протизапальними, гіпохолестеринемічними та прокогнітивними властивостями [80].

Оксилік рекомендовано вживати дорослим по 1 капсулі 1 р/добу під час прийому їжі, тривалість курсу становить 1-3 міс або за порадою лікаря.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував ***Олексій Терещенко***

Еутирокс®

Левотироксин натрію

Оптимальний **підбір** дози до індивідуальних потреб

- Єдиний в Україні левотироксин у 6 дозуваннях[1]
- Оригінальний левотироксин європейської якості[2]
- Індивідуальний підхід до лікування гіпотиреозу[3]
- Сприятливий профіль безпеки[4]

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Еутирокс®

Діюча речовина: левотироксин натрію; 1 таблетка містить левотироксину натрію 25 мкг, або 50 мкг, або 75 мкг, або 100 мкг, або 125 мкг, або 150 мкг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Препарати гормонів для системного застосування (за винятком статевих гормонів та інсуліну). Препарати для лікування захворювань щитоподібної залози. Тиреоїдні препарати. Левотироксин натрію. **Фармакологічні властивості.** Синтетичний левотироксин, який міститься у препараті Еутирокс®, виявляє ефекти, ідентичні тим, які має гормон, що секретується щитоподібною залозою. Немає різниці між функціями ендогенного гормону і екзогенного левотироксину. **Показання. Еутирокс® 25-200 мкг.** Лікування доброякісних захворювань щитоподібної залози. Профілактика рецидив ів після оперативного лікування еутиреоїдного зоба. Як замісна терапія при гіпотиреозі. Супресивна терапія раку щитовидної залози. **Еутирокс® 25-100 мкг.** Як допоміжний препарат під час проведення антитиреоїдної терапії при гіпертиреозі. **Еутирокс® 100/150/200 мкг.** Як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до будь-якого компонента препарату; недостатність надниркових залоз, гіпофізарна недостатність, тиреотоксикоз, які не лікувалися; гострий інфаркт міокарда, гострий міокардит, гострий панкардит; комбінована терапія левотироксином та антитиреоїдними засобами у період вагітності не призначається. **Побічні реакції.** Серцеві аритмії (миготлива аритмія, екстрасистолія), тахікардія, стенокардія, відчуття серцебиття, приливи, головний біль, безсоння, відчуття тривоги, псевдотумор мозку, тремор, блювання, діарея, зменшення маси тіла, підвищена пітливість, м'язова слабкість та судоми, підвищення температури тіла, розлади менструального циклу (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску.** За рецептом. Р. п. МОЗ України: №UA/8388/01/01, №UA/8388/0l/02, №UA/8388/01/03, №UA/8388/01/04, №UA/8388/01/05, №UA/8388/01/06. **Виробник.** Мерк КГаА, Німеччина/Merck KGaA, Germany. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Асіно Україна» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Державний реєстр лікарських засобів України http:/ /www.drlz.com.ua/. 2. Р. п. МОЗ України: №UA/8388/01/0l, №UA/8388/01/02, №UA/8388/01/03, №UA/8388/01/04, №UA/8388/0l/05, №UA/8388/0l/06. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Еутирокс. Р. п. МОЗ України: №UA/8388/01/01, №UA/8388/01/02, №UA/8388/01/03, №UA/8388/01/04, №UA/8388/01/05, №UA/8388/01/06. 4. ATA (2014): Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism (Jonklaas J. et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement. Thyroid. 2014;24 (12):1670-1751.

UA-EUTH-IMI-05202O-012
RUS-CIS/EUT/0520/0007

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

MERCK acino

Автоімунний тиреоїдит у практиці сімейного лікаря: поради ендокринолога

Т.Ю. Юзвенко

За останні 20 років поширеність патології щитоподібної залози (ЩЗ) в Україні зросла більш ніж у 2,5 раза. Як свідчить офіційна статистика, під спостереженням ендокринологів перебувають 4,7 млн пацієнтів, які страждають на захворювання ЩЗ. Однак експерти вважають, що ці дані не є об'єктивними через гіподіагностику (Вернигородський В.С.). Водночас у лікарів первинної ланки чимало питань щодо раннього виявлення та лікування гіпо- й гіпертиреозу, автоімунного тиреоїдиту (АІТ), ведення вагітності за наявності патології ЩЗ, необхідності терапії в разі субклінічних порушень тиреоїдної функції.

28 листопада 2020 року під час онлайн-консиліуму фахівців із питання коморбідних станів у рамках WebCardio.Academy досвідом і корисними порадами з колегами поділилася **заступник директора з наукових питань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України (м. Київ), доктор медичних наук, професор Тетяна Юріївна Юзвенко**.

Обстеження пацієнтів із патологією ЩЗ включає:
- збір анамнезу;
- пальпацію ЩЗ;
- ультразвукове дослідження (УЗД) – золотий стандарт діагностики порушень структури ЩЗ, розмірів новоутворень ЩЗ, динамічного спостереження;
- оцінку тиреоїдного статусу – рівня тиреотропного гормона (ТТГ) – в усіх, при гіпертиреозі – T_3 вільного, T_4 вільного, визначення антитіл до рецепторів ТТГ; при гіпотиреозі – рівня T_4 вільного; за підозри на АІТ – визначення антитіл до тиреопероксидази (АТПО), антитіл до тиреоглобуліну (АТТГ);
- при вузлових формах – за потреби тонкоголкову аспіраційну пункційну біопсію (ТАПБ).

Автоімунний тиреоїдит

АІТ (хронічний лімфоцитарний тиреоїдит) описаний у 1912 році японським ученим Хакару Хашимото. Наразі це є найпоширенішою патологією ЩЗ у світі – її мають приблизно 4% населення. Частота АІТ серед дітей – 0,1-1,2%. Поширеність серед жінок віком >60 років – 6-10%. Співвідношення жінок і чоловіків серед хворих на АІТ – 8:1. АІТ у пацієнтів без порушення функції ЩЗ потребує тільки спостереження, але не лікування. Якщо АІТ (до речі, такий стан – одна з найчастіших причин зниження функції ЩЗ) супроводжується гіпотиреозом, необхідна фармакокорекція (Мохорт Т.В.).

Діагностика гіпотиреозу

1. Норма ТТГ – 0,4-4,0 мкМО/мл (у більшості лабораторій).
2. Тест повторюють двічі, оскільки рівень гормона коливається (крім вагітних):
   - якщо значення T_3 вільного та T_4 вільного нормальні, а рівень ТТГ дорівнює 4-10 мкМО/мл, – субклінічний гіпотиреоз;
   - >10 мкМО/мл – маніфестний гіпотиреоз (зазвичай значення T_3 вільного та T_4 вільного знижені).
3. Якщо виявляється підвищення рівня антитіл (АТПО – 0-34 МО/мл, АТТГ – 0-115 МО/мл), встановлюється діагноз АІТ, а потім зазначаються наявність гіпотиреозу та його стадія.

Частіше трапляється субклінічний гіпотиреоз (Hollowell J.G. et al., 2002), алгоритм лікування якого наведено на рисунку.

Симптоми, характерні для гіпотиреозу, наведено в таблиці 1 (Фадєєв В.В., 2013).

Таблиця 1. **Порушення з боку різних органів і систем, характерні для гіпотиреозу**

Симптоми гіпотиреозу	
Нервова система	Млявість, сонливість, депресія, погіршення пам'яті
Серцево-судинна система	Сповільнення пульсу, діастолічна гіпертензія, атеросклероз
Травна система	Закрепи
Шкіра, волосся, жирова тканина	Випадіння волосся, ламкість нігтів, збільшення маси тіла, сухість шкіри
Печінка	Високий рівень холестерину, дискінезія жовчних шляхів, конкременти в жовчних протоках
Опорно-руховий апарат	М'язова слабкість, судоми, біль у суглобах
Сечовидільна система	Затримка рідини, набряки
Репродуктивна система	Зниження лібідо, порушення еректії та менструального циклу, кровотечі, невиношування вагітності

У групі ризику щодо гіпотиреозу – жінки віком ≥40 років; жінки в перші 6 міс після пологів; пацієнти з порушеннями ліпідного обміну; особи з обтяженим анамнезом / сімейним анамнезом щодо патології ЩЗ; хворі, котрим проводилася променева терапія голови та шиї, а також ті, хто має автоімунні порушення (цукровий діабет 1 типу, системний червоний вовчак, вітиліго, ревматоїдний артрит, хворобу Аддісона) чи збільшення ЩЗ.

Рекомендації щодо скринінгу гіпотиреозу в дорослих пацієнтів без симптомів із боку ЩЗ суттєво відрізняються: наприклад, Американська тиреоїдна асоціація (АТА) радить проводити його кожні 5 років особам віком від 35 років; Американська асоціація клінічних ендокринологів – тільки літнім пацієнтам (особливо жінкам); Американська академія сімейних лікарів – особам віком ≥60 років; на думку окремих товариств, проведення скринінгу не є доцільним.

Вагітність і гіпотиреоз

Тактика планування вагітності при гіпотиреозі (АТА, 2017):
- при плануванні вагітності необхідно заздалегідь оцінити рівень ТТГ і скорегувати дозу левотироксину з урахуванням цільового рівня ТТГ <2,5 мкМО/мл;
- за настання вагітності (під час терапії левотироксином) потрібно самостійно збільшити дозу препарату на 20-30% і поінформувати про це свого лікаря.

Наслідки некомпенсованого гіпотиреозу під час вагітності досить небезпечні: у вагітної можуть з'являтися невиношування, анемія, прееклампсія, відшарування плаценти, післяродова кровотеча; в плода зростає ризик летальних наслідків, передчасного народження, низької маси тіла при народженні, респіраторного дистрес-синдрому, порушень розвитку, синдрому дефіциту уваги та гіперактивності, аутизму (Абдулхабірова Ф.М., 2014). Некомпенсований гіпотиреоз під час вагітності асоціюється зі збільшенням ризику внутрішньоутробної загибелі плода в 9 разів (Allan W.C., Haddow J.E. et al., 2000). Саме тому визначення тиреоїдного статусу під час планування/настання вагітності й компенсація порушень є обов'язковими.

Замісна терапія: мета, підходи та контроль

Мета замісної терапії левотироксином – забезпечити зменшення вираженості клінічних проявів гіпотиреозу, нормалізувати тиреоїдний статус (насамперед рівень ТТГ), запобігти передозуванню й ускладненням, особливо у хворих старшої вікової групи, чітко визначивши оптимальну дозу препарату.

Згідно з рекомендаціями АТА, початкову дозу левотироксину в різних категорій пацієнтів слід розраховувати за такою схемою (табл. 2).

Таблиця 2. **Обрання початкової дози левотироксину**

Категорія пацієнтів	Початкова доза левотироксину	Контроль рівня ТТГ
Вагітні	Повна розрахункова доза – 2,3 мкг/кг	Кожні 4-6 тиж
Пацієнти із ССЗ	12,5-25 мкг/добу	Кожні 4-6 тиж до нормалізації ТТГ, згодом – кожні 6 міс
Пацієнти віком >50 років без ССЗ	25-50 мкг/добу	Кожні 8 тиж до нормалізації ТТГ, згодом – кожні 6 міс
Пацієнти віком <50 років без ССЗ	Повна чи близька до повної розрахункова доза: 1,0 мкг/кг – у разі субклінічного гіпотиреозу; 1,6-1,8 мкг/кг – у разі маніфестного гіпотиреозу	Кожні 8 тиж до нормалізації ТТГ, згодом – кожні 6-12 міс

Примітка: ССЗ – серцево-судинні захворювання.

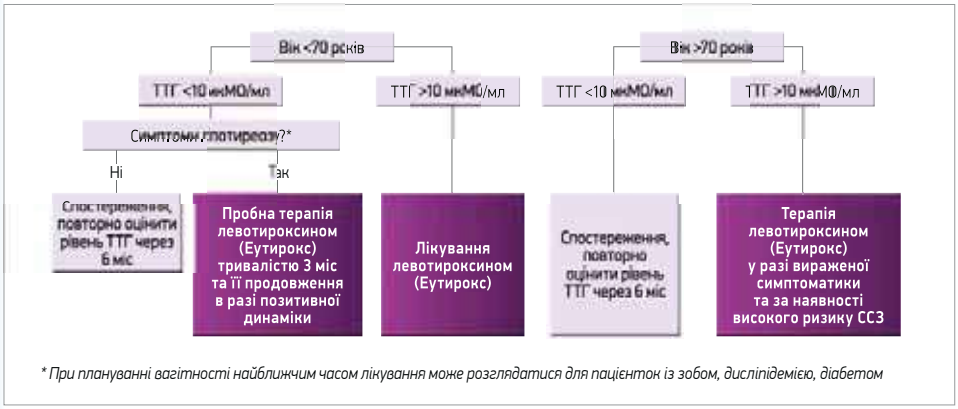
Наприклад, стартова добова доза левотироксину для дорослого пацієнта з маніфестним гіпотиреозом і масою тіла 60 кг становитиме 96-108 мкг. У такому випадку можна призначити 1 таблетку левотироксину в дозуванні 100 мкг. Для пацієнта з масою тіла 70 кг добова доза дорівнюватиме 112-126 мкг/кг, тобто можна призначити 1 таблетку левотироксину в дозуванні 125 мкг або 1 таблетку 100 мкг + ½ таблетки 25 мкг (12,5 мкг).

Препарат має вузький терапевтичний діапазон. При передозуванні з'являються симптоми медикаментозного тиреотоксикозу, зростає ризик фібриляції передсердь, остеопорозу, когнітивних порушень, можливі летальні наслідки внаслідок ССЗ.

Продовження на стор. 62.

Автоімунний тиреоїдит у практиці сімейного лікаря: поради ендокринолога

Продовження. Початок на стор. 61.



** При плануванні вагітності найближчим часом лікування може розглядатися для пацієнток із зобом, дислипідемією, діабетом*

Рис. Алгоритм лікування дорослих пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом

Саме тому дуже важливо правильно титрувати левотироксин (крок – 12,5 мкг).

Загальні правила терапії

- ✓ Терапію проводять пожиттєво!
- ✓ Їжа знижує абсорбцію левотироксину, тому його приймають за 30 хв до сніданку.
- ✓ Препарат характеризується вузьким терапевтичним діапазоном, інтервал між недостатньою дозою (ТТГ підвищений) і надлишковою (ТТГ різко знижений) деколи становить лише 12,5-25 мкг.
- ✓ Правильне обрання дози є критично важливим.

Норми дозування левотироксину для лікування маніфестного гіпотиреозу під час вагітності (Abalovich M. et al., 2013):

- ТТГ >10 мкМО/мл – 2,33 мкг/кг/добу;
- ТТГ 4,2-10 мкМО/мл – 1,42 мкг/кг/добу;
- ТТГ <4,2 мкМО/мл – 1,20 мкг/кг/добу.

Мета лікування – підтримання рівня ТТГ у межах референтних значень (табл. 3).

Таблиця 3. **Безпечні значення ТТГ під час вагітності на тлі прийому левотироксину**

Період вагітності	Рівень ТТГ у крові		Одиниці виміру
	АТА	Європейська тиреоїдна асоціація	
I триместр	0,1-2,5	0,1-2,5	мМО/л, мкМО/мл
II триместр	0,2-3,0	0,2-3,0	
III триместр	0,3-3,0	0,3-3,5	

Коли потрібно лікувати вагітних із субклінічним гіпотиреозом?

Згідно з рекомендаціями АТА, терапія левотироксином рекомендована:

– АТПО-позитивним жінкам, значення ТТГ у яких перевищує рекомендований для вагітних діапазон (сильна рекомендація, середній рівень доказів);

– АТПО-негативним жінкам із ТТГ >10,0 мкМО/мл (сильна рекомендація, низький рівень доказів).

Терапія левотироксином може розглядатися для:

– АТПО-позитивних жінок із ТТГ >2,5 мкМО/мл і нижче верхньої межі рекомендованого для вагітних діапазону (слабка рекомендація, середній рівень доказів);

– АТПО-негативних жінок і АТПО-негативних жінок із ТТГ, що перевищує рекомендований для вагітних діапазон, але <10,0 мкМО/мл (слабка рекомендація, низький рівень доказів).

Терапія левотироксином не рекомендується:

– АТПО-негативним жінкам, у яких ТТГ у межах норми: діапазону для вагітних або <4,0 мкМО/мл (сильна рекомендація, високий рівень доказів).

Контроль терапії гіпотиреозу у вагітних здійснюється так: рівень ТТГ оцінюють кожні 4 тиж до середини вагітності та мінімум іще 1 раз приблизно на 30-му тижні.

Після пологів слід зменшити дозу левотироксину до тієї, що застосовувалася до настання вагітності. Якщо левотироксин був уперше призначений під час вагітності чи в жінки під час вагітності виявили субклінічний гіпотиреоз, є ймовірність, що після пологів з'явиться шанс відмінити терапію. Рівень ТТГ визначають для контролю тиреоїдного статусу через 6 тиж після пологів, а потім через 3 або 6 міс залежно від клінічної симптоматики.

Терапія в пацієнтів похилого віку та хворих на ССЗ

У пацієнтів похилого віку прийом левотироксину розпочинають із низьких доз із повільною титрацією під контролем рівня ТТГ: наприклад, із дози 6,25 або 12,5 мкг/добу з поступовим її збільшенням на 12,5 мкг/добу 1 раз на 2 тиж.

! При вперше виявленому підвищеному рівні ТТГ на тлі нормальних значень T_4 вільного слід через 2-3 міс повторити дослідження (ТТГ, T_4 вільного, АТПО), оскільки супутні захворювання можуть спровокувати транзиторне підвищення рівня ТТГ.

Принципи спостереження пацієнтів, яким призначена замісна терапія (Pearce S.H. et al., 2013):

- через 2 міс після початку лікування визначають рівень ТТГ і за потреби корегують дозу;
- для більшості дорослих пацієнтів і дітей метою терапії є стійке підтримання рівня ТТГ у межах 0,4-2,5 мкМО/мл;
- у пацієнтів похилого віку (70-75 років) допускаються вищі цільові рівні (1-5 мкМО/мл);
- пацієнтам із субклінічним гіпотиреозом, які приймають левотироксин, слід визначати рівень ТТГ щонайменше 1 р/рік.

Під час дискусії, що відбулася після завершення доповіді, спікерка відповіла на запитання слухачів.

? В який час доби краще здавати кров для оцінки рівнів гормонів ЩЗ?

Рівень ТТГ коливається протягом дня. Бажано здавати аналіз у ранковий час натще (після 8 год сну та 12-годинної перерви після їжі).

? У жінки не виходить завагітніти: на чому варто сфокусуватися на думку лікаря-ендокринолога?

Необхідно оцінити гормональний статус (насамперед рівні гормонів ЩЗ, ТТГ, АТПО, концентрацію глюкози й наявність інсулінорезистентності, виконати УЗД ЩЗ). Якщо діагностовано гіпотиреоз, терапія левотироксином є обов'язковою.

? У пацієнта – безсимптомний АІТ, рівень ТТГ – 4 мкМО/мл. Як діяти?

Якщо титр антитіл підвищений і водночас відсутній дисбаланс із боку ТТГ, варто віддати перевагу тактиці спостереження, також необхідно оцінити рівень вітаміну D (у разі дефіциту – призначити препарати вітаміну D), а через 3 міс повторно визначити концентрацію ТТГ і на основі отриманих результатів прийняти рішення щодо необхідності терапії.

Моніторувати варто тільки рівень ТТГ і, за необхідності, T_4 вільного: титр антитіл, якщо він був підвищений, до нормальних значень не повертається (може спостерігатися тільки коливання показника).

? У хворого діагностовані АІТ, гіпотиреоз, вузловий зоб. На що звернути увагу?

У такому разі призначається лікування гіпотиреозу (рекомендований рівень ТТГ – до 2,5 мкМО/мл). З огляду на високу ймовірність переродження вузлів необхідно зберігати онконастороженість. За наявності показань виконують ТАПБ, після чого зважують ризики й вирішують питання щодо того, чи продовжити спостереження або здійснити оперативне втручання.

? Чи може сімейний лікар призначати замісну терапію самостійно (без консультації ендокринолога)?

Теоретично так. Однак, оскільки вітчизняні протоколи лікування патології ЩЗ наразі, на жаль, відсутні, потрібне глибоке знання рекомендацій АТА, інших профільних організацій, тактики щодо обрання дози замісної терапії.

На мою думку, кращий варіант для сімейного лікаря – скерувати пацієнта на первинну консультацію до ендокринолога, що допоможе уникнути гіподіагностики, підібрати оптимальну дозу левотироксину й об'єктивно оцінити показники УЗД ЩЗ.

? Еутирокс та інші препарати левотироксину: чи є різниця?

На українському фармацевтичному ринку представлені різні препарати на основі левотироксину. У власній практиці частіше використовую препарат Еутирокс (Acino). Я дуже задоволена результатами лікування та показниками ТТГ, яких вдається досягти; на тлі застосування цього засобу значно покращується самопочуття пацієнтів. Саме тому мій вибір – Еутирокс.

Підготувала ***Олександра Марченко***

UA-EUTH-PUB-012021-019

Метаболічний синдром у міждисциплінарному аспекті: нові погляди на стару проблему

Наприкінці минулого року відбулася науково-практична онлайн-конференція з міжнародною участю «Метаболічний синдром у міждисциплінарному аспекті: нові погляди на стару проблему». Свою думку щодо проблем метаболічного синдрому (МС) та ожиріння представили провідні фахівці різних спеціальностей, яким доводиться мати справу з такими пацієнтами.

Директор ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Іван Михайлович Тодуров розповів про ускладнення МС і підходи до їх профілактики.

На початку доповіді професор зазначив, що в міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10) діагноз МС відсутній, тому в історії хвороби лікарі відзначають окремі складові цього симптомокомплексу. Вважається, що МС є сукупністю патологічних змін, які включають ожиріння, артеріальну гіпертензію, цукровий діабет (ЦД) 2 типу, гіперхолестеринемію й інші порушення обміну. Добре відомо, що наявність МС збільшує ризик серцево-судинних захворювань, ЦД 2 типу, неалкогольного стеатогепатозу, порушення репродуктивної функції (як у жінок, так і в чоловіків), псоріазу та низки онкологічних захворювань, але це ще не весь перелік. Ключову роль у патогенезі цих змін відводять саме надлишковій вазі й ожирінню.

Коли йдеться про ожиріння, слід згадати, що люди з надлишковою масою тіла ведуть малорухливий спосіб життя, що зумовлює розвиток лімфостазу в нижніх кінцівках, венозного застою, а отже, підвищення ризику тромбоутворення. Тромботичні зміни при цьому ще більше посилюють лімфостаз – утворюється хибне коло.

Ще одним з ускладнень ожиріння є розвиток і прогресування дихальної недостатності. У результаті накопичення в черевній порожнині надлишкового вісцерального жиру відбувається зміщення її органів у бік діафрагми, що спричиняє значне зменшення екскурсії діафрагми та легень (особливо їхніх нижніх відділів), розвиток венозного застою в легенях і збільшення їхньої сприйнятливості до ураження інфекційними агентами.

У хворих на ожиріння часто спостерігається нічне апное (тимчасова зупинка дихання під час сну), в результаті чого вони піддаються тривалій кисневій недостатності. Це погіршує функціонування головного мозку, а інколи зумовлює випадки раптової смерті уві сні.

У світі майже 2 млрд людей страждають на ожиріння, з яких близько третини мають ЦД 2 типу. Ступінь ризику ЦД 2 типу є прямо пропорційним ступеню ожиріння. Відомо, що гормон інсулін сприяє накопиченню жирової тканини в організмі та її збереженню, а її надлишок спричиняє подальше зростання інсулінорезистентності. Це хибне коло ендокринологи намагаються розірвати медикаментозними засобами, що здатні відновлювати чутливість клітин до інсуліну. Зробити це досить складно, а інколи неможливо.

Порушення ліпідного обміну у хворих на ожиріння зумовлює розвиток атерогенної дисліпідемії та підвищення в крові концентрації вільних жирних кислот і холестерину ліпопротеїнів низької щільності. Ці зміни спричиняють прогресування атеросклерозу й підвищують ризик розвитку таких ускладнень, як інфаркт та інсульт.

В умовах пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19) проблема МС набула особливого значення. ЦД як один з основних факторів ризику респіраторного дистрес-синдрому у хворих на COVID-19 підвищує ймовірність летального наслідку втричі. ЦД пов'язаний зі зниженням експресії ангіотензинперетворювального ферменту-2 (АПФ-2) насамперед у клітинах легень, жирової тканини, β-клітинах підшлункової залози, тому прояви цитокінового шторму з вираженими запальними ознаками мають найбільшу вираженість саме в цих тканинах. Також доведено, що в пацієнтів із ЦД COVID-19 частіше зумовлює фатальні тромбоемболії.

Пацієнти з ожирінням мають значно знижені дихальні резерви, тому вірусна пневмонія в них нерідко супроводжується розвитком тяжкої дихальної недостатності.

Перелічені факти переконливо свідчать, що лікування ожиріння та пов'язаного з ним МС і ЦД 2 типу є дієвим способом збільшення тривалості життя й покращення його якості, тому нормалізація маси тіла наразі розглядається як першочергове завдання охорони здоров'я. Свідченням цього є збільшення попиту на баріатричні операції в країнах Європи та США, котрий за останні роки зріс майже на 20%.

COVID-19 стала каталізатором розвитку критичних станів у хворих на МС, тому нормалізацію маси тіла розглядають як реальний спосіб зниження летальності від коронавірусної інфекції.

Проте МС і без COVID-19 продовжує залишатися серйозною проблемою, що досить складно піддається корекції. Можливим способом поліпшення лікування таких пацієнтів є створення мультидисциплінарної команди фахівців із різних галузей медицини, котрі спільно займатимуться цією проблемою. Найближчим часом планується розробити програму державної підтримки та надання медичної допомоги таким пацієнтам. Іван Михайлович висловив сподівання, що створена Українська асоціація метаболічної медицини зможе відпрацювати оптимальний алгоритм ведення таких хворих.

Погляд ендокринолога на проблему МС представив **член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор Борис Микитович Маньковський**.

Доповідач звернув увагу, що основними причинами сучасної неінфекційної епідемії (ЦД 2 типу) є МС та ожиріння. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у 2019 р. кількість хворих на ЦД 2 типу перевищила 460 млн. Про тісний зв'язок ЦД 2 типу й ожиріння відомо досить давно, тому цілком закономірно, що зростання поширеності ожиріння в усьому світі досить швидко спричиняє збільшення захворюваності на діабет. У 2015 р. зареєстровано близько 260 млн чоловіків і понад 350 млн жінок з індексом маси тіла (ІМТ) ≥30 кг/м^2, тобто з ожирінням різного ступеня вираженості. Показник ІМТ тісно пов'язаний із тривалістю життя. За ІМТ у межах нормальних значень шанс дожити до 70 років становить близько 0,8; за ІМТ 35-40 кг/м^2 – 0,6; за ІМТ >40 кг/м^2 – 0,5 (Berrington de Gonzalez A. et al., 2010).

Ожиріння є незалежним прогностичним фактором ускладненого перебігу COVID-19. Згідно з результатами британського метааналізу, що включив понад 400 тис. пацієнтів, госпіталізованих у зв'язку з тяжким перебігом COVID-19, 44% з них мали ожиріння та 34% – надлишкову масу тіла (Celis-Morales C.A. et al., 2020). Після аналізу всіх факторів ризику (включаючи супутні захворювання) ризик смерті від COVID-19 був на 27% вищим за ІМТ 30-35 кг/м^2 і більш ніж удвічі вищим за ІМТ >40 кг/м^2.

Наразі загальноприйнятими є кілька теорій, які пояснюють тяжкий перебіг COVID-19 в осіб з ожирінням. Відомо, що жирова тканина містить значно більшу кількість рецепторів АПФ, через які відбувається інвазія вірусу до клітини. Отже, зі збільшенням умісту жирової тканини зростає здатність вірусу до проникнення в клітини організму, що дає змогу більшій кількості вірусних часток потрапити до організму одночасно; це збільшує вірусне навантаження й обтяжує перебіг інфекції.

Крім того, адипоцити здатні продукувати прозапальні медіатори – цитокіни. За тяжкого перебігу COVID-19 спостерігається масивний викид значної кількості цитокінів (т. зв. цитокіновий шторм). Оскільки жирова тканина є місцем синтезу цитокінів, ризик розвитку цитокінового шторму в осіб з ожирінням значно зростає.

Не слід забувати, що ожиріння (особливо абдомінальне) суттєво обмежує екскурсію діафрагми. Це погіршує вентиляцію легень і спричиняє розвиток дихальної недостатності. Отже, особи з ожирінням мають не тільки вищий ризик госпіталізації до відділення реанімації й інтенсивної терапії, а й вищий ризик інтубації.

Про зв'язок неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) із МС і підходи до її лікування розповів **президент Української гастроентерологічної асоціації, доктор медичних наук, професор Ігор Миколайович Скрипник.**

НАЖХП мають близько 20-30% загальної популяції, проте лише в деяких пацієнтів вона прогресує до серйозніших захворювань печінки. Приблизно у 20% пацієнтів із НАЖХП розвивається неалкогольний стеатогепатит (НАСГ). За даними деяких дослідників, кількість випадків НАСГ до 2030 р. прогнозовано зросте на 43% (Castera L., 2019). НАСГ супроводжується розвитком фіброзу печінки різного ступеня. Виражений фіброз спричиняє зростання ризику смерті, гепатоцелюлярної карциноми, варикозного розширення вен стравоходу, трансплантацій печінки.

Типовими супутніми патологіями, асоційованими з НАЖХП, є гіперліпідемія (82%), гіпертензія (70%), МС (76%), ожиріння (82%), ЦД 2 типу (48%). Поширеність НАЖХП зростає з ожирінням і ЦД 2 типу, перевищуючи 70% за ІМТ 35-39,9 кг/м^2.

Не є рідкістю розвиток НАЖХП і в пацієнтів із нормальною й навіть недостатньою масою тіла, проте в такому випадку зазвичай спостерігається інсулінорезистентність. Цікаво, що загальна смертність і захворюваність серед худих пацієнтів із НАЖХП настільки ж високі, як і в пацієнтів з ожирінням, тоді як у пацієнтів із надлишковою масою тіла ці показники істотно нижчі. Основною причиною смерті в пацієнтів із НАЖХП, які мають ожиріння, є серцево-судинні катастрофи, тоді як у худих пацієнтів із НАЖХП – захворювання з боку печінки.

До того ж НАЖХП є фактором розвитку інших метаболічних порушень. Зокрема, в пацієнтів без абдомінального ожиріння та з жировою інфільтрацією печінки ризик розвитку ЦД 2 типу є приблизно вдвічі більшим серед чоловіків і майже втричі більшим серед жінок (George G., 2019).

Результати останніх досліджень вказують, що однією з причин НАЖХП є порушення кишкової мікробіоти. Зокрема, тривале існування *Klebsiella pneumoniae*, що здатна продукувати алкоголь, може зумовити розвиток цієї патології.

Згідно з клінічними рекомендаціями EASL/EASD/EASO (2016), головною причиною розвитку та прогресування НАЖХП є нездоровий спосіб життя, тому оцінка режиму харчування й фізичної активності вважається важливою складовою комплексного скринінгу захворювання.

При НАЖХП доцільно використовувати структуровані програми, спрямовані на зміну способу життя, дотримання здорового харчування та фізичної активності. У пацієнтів із НАЖХП і надлишковою масою тіла метою більшості лікувальних програм є зниження маси тіла на 7-10%, що в більшості випадків сприяє нормалізації рівня печінкових ферментів і гістологічних показників.

Пацієнтам без НАСГ або фіброзу рекомендовані лише здорове харчування та достатня фізична активність без фармакотерапії. Дієтичні рекомендації мають включати обмеження енергетичної цінності раціону, виключення консервованих харчових продуктів, а також продуктів і напоїв із високим умістом фруктози.

Аеробні вправи та силові тренування ефективно знижують уміст жиру в печінці. Вправи слід обирати індивідуально з урахуванням уподобань пацієнта, щоб підвищити прихильність до навантажень.

Корисним при НАЖХП може бути вживання кави. Так, за даними дослідження Rotterdam Study, вживання понад 3 чашок кави на день зменшувало ризик розвитку фіброзу (за даними фібротесту) в пацієнтів зі встановленим діагнозом НАЖХП. За даними ретроспективних досліджень, при хронічних захворюваннях печінки регулярне вживання кави супроводжувалося зниженням ризику розвитку цирозу, зниженням смертності при цирозі печінки, зниженням тяжкості НАСГ, зменшенням частоти розвитку гепатоцелюлярної карциноми.

Фармакотерапія показана для пацієнтів із НАСГ, які мають виражений фіброз (F2 та вище), а також особам без вираженого фіброзу, але з високим ризиком прогресування НАЖХП (супутній ЦД, МС, висока активність запально-некротичних процесів).

Із лікувальною метою рекомендується використовувати піоглітазон або вітамін Е (чи їх комбінацію). Оптимальна тривалість лікування не встановлена. У хворих із початково високими значеннями трансаміназ лікування варто припинити, якщо не вдалося досягти зниження їхнього рівня через 6 міс терапії. Утім, багато експертів вважають, що цілком достатньо навіть і 2 міс, аби оцінити ефективність лікування, а в разі неефективності – переглянути діагноз або саму терапію. Для хворих із початково нормальним рівнем трансаміназ фармакологічні лікувальні рекомендації не розроблені.

Підготував ***В'ячеслав Килимчук***

VICTOZA®

ВІКТОЗА® ліраглутид

Доведені переваги для пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу[1,2]

- **Істотне зниження маси тіла[2]**
- **Глюкозозалежне зниження HbA1c[2]**
- **Зниження ризиків серцево-судинних катастроф[1,2]***

Для пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу 2019 ADA***/EASD консенсус рекомендує арГПП-1 з доведеним серцево-судинними перевагами[3]

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу Віктоза® (VICTOZA®)#

Реєстраційне посвідчення UA/12124/01/01, Наказ МОЗ України № 341 від 29.03.2017. **Склад:** діюча речовина: liraglutide; 1 мл розчину містить 6 мг ліраглутиду — аналога людського глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), виробленого за допомогою технології рекомбінантної ДНК в Saccharomyces cerevisiae. Одна попередньо заповнена шприц-ручка містить 18 мг ліраглутиду в 3 мл; допоміжні речовини: натрію гідрофосфат дигідрат, пропіленгліколь, фенол, натрію гідроксид, кислота хлористоводнева, вода для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті, аналоги глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1). Код АТХ A10BJ02. **Показання.** Препарат Віктоза® застосовують для лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету II типу у дорослих як доповнення до дієти та фізичних вправ: - у монотерапії, коли застосування метформіну вважається недоцільним через непереносимість або протипоказання; - у комбінації з іншими засобами для лікування діабету. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до інших компонентів препарату, які вказані у списку допоміжних речовин. **Спосіб застосування та дози.** Для поліпшення переносимості з боку шлунково-кишкового тракту початкова доза — 0,6 мг ліраглутиду на добу. Через як мінімум 1 тиждень дозу слід підвищити до 1,2 мг. У деяких пацієнтів очікується поліпшення після збільшення дози з 1,2 мг до 1,8 мг і, грунтуючись на відповіді на лікування, для подальшого поліпшення контролю глікемії через як мінімум 1 тиждень лікування дозу можна підвищити до 1,8 мг. Добова доза вище 1,8 мг не рекомендується. Лікарський засіб Віктоза® можна застосовувати додатково до вже застосовуваної терапії метформіном або комбінацією метформіну і тіазолідиндіону. При цьому дози метформіну і тіазолідиндіону, що застосовуються, можуть залишатися незмінними. Препарат Віктоза® можна застосовувати додатково до вже застосовуваної терапії сульфонілсечовиною, комбінацією метформіну і сульфонілсечовини або інсуліном. При одночасному застосуванні Віктози® та сульфонілсечовини або інсуліну дозу сульфонілсечовини або інсуліну слід зменшити для того, щоб знизити ризик розвитку гіпоглікемії. **Спосіб введення.** Віктозу® не можна вводити внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Препарат Віктоза® вводять 1 раз на добу у будь-який час незалежно від прийому їжі. Його можна ввести підшкірно в ділянку передньої черевної стінки, стегна або плеча. Місце і час ін'єкцій можна змінювати без корекції дози. Проте бажано вводити препарат Віктоза® приблизно в один і той же найбільш зручний час дня. **Побічні реакції.** У ході п'яти великих тривалих клінічних досліджень фази 3а більше 2500 пацієнтів отримували препарат Віктоза® окремо або його комбінацію з метформіном, з глімепіридом (з метформіном або без), сульфонілсечовиною (з метформіном або без) або з метформіном + розиглітазоном. Найбільш частими побічними ефектами протягом клінічних досліджень були розлади органів травлення, серед яких дуже часто зустрічалися нудота і діарея, часто – блювання, запор, біль у черевній порожнині і диспепсія. На початку лікування шлунково-кишкові розлади зустрічаються частіше, проте при продовженні лікування їх вираженість протягом декількох днів або тижнів зазвичай знижується. Також часто відзначалися головний біль і назофарингіт. Крім того, часто виникала гіпоглікемія, а при лікуванні препаратом Віктоза® одночасно з сульфонілсечовиною – дуже часто. Випадки тяжкої гіпоглікемії перш за все спостерігалися при комбінованому лікуванні з сульфонілсечовиною. Далі наведено перелік побічних реакцій, зареєстрованих протягом довготривалих клінічних досліджень фази 3а дослідження LEADER® (довготривале кардіоваскулярне дослідження), а також на основі спонтанних повідомлень, одержаних після виведення препарату на ринок. Частоту всіх побічних реакцій розраховано згідно з частотою поширеності в клінічних дослідженнях фази 3а. Оцінку частоти виникнення побічних ефектів проводили за такою шкалою: дуже часто (≥ 1/10), часто (від ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (від ≥ 1/1000 до < 1/100), рідко (від ≥ 1/10000 до < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000), невідомо (не можна оцінити на підставі наявних даних). У кожній групі побічні ефекти наведені в порядку зниження їх серйозності. Порушення метаболізму і живлення: часто – гіпоглікемія, анорексія, зниження апетиту; нечасто – зневоднення*. Розлади нервової системи: часто – головний біль, запаморочення. Розлади травної системи: дуже часто – нудота, діарея; часто – блювання, диспепсія, біль у верхньому відділі черевної порожнини, запор, гастрит, метеоризм, здуття живота, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, дискомфорт у шлунку, зубний біль, рідко – кишкова непрохідність; дуже рідко – (панкреатит, в тому числі некротичний панкреатит). Розлади серцево-судинної системи: часто – підвищення частоти серцевих скорочень (ЧСС). Розлади імунної системи: рідко – анафілактичні реакції. Інфекції та інвазії: часто – назофарингіт, бронхіт. Загальні розлади та стан місця введення: часто – втома, реакції в місцях ін'єкцій; нечасто – нездужання. Розлади функції нирок та сечовивідних шляхів: нечасто – гостра ниркова недостатність, порушення функції нирок. Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин: часто – висипання; нечасто – кропив'янка, свербіж. Розлади з боку печінки та жовчних проток: нечасто – жовчнокам'яна хвороба, холецистит. Лабораторні дослідження: часто – підвищений рівень ліпази*, підвищений рівень амілази*. *Дані клінічних досліджень фази 3b та 4, в яких вони вимірювались. **Термін придатності.** 30 місяців. Після першого застосування –1 місяць. **Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати в холодильнику (2°C – 8°C) подалі від морозильної камери. Не заморожувати. Після першого застосування зберігати при температурі нижче 30°C або в холодильнику (2°C – 8°C). Не заморожувати. Для запобігання дії світла зберігати шприц-ручку із закритим ковпачком. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** А/Т Ново Нордіск, Данія / Novo Nordisk A/S, Denmark. Дата останнього перегляду 30.01.2019. # Інформацію подано скорочено. Будь-ласка, ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу перш ніж застосовувати або призначити препарат. Представлена інформація призначена виключно для спеціалістів охорони здоров'я, а також для поширення на конференціях, симпозіумах, семінарах з медичної тематики.

Література

1. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al; LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):311-322.
2. Інструкція з медичного застосування препарату Віктоза®.
3. Buse, John B., et al. "2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)." Diabetologia (2019): 1-8.

* У хворих на цукровий діабет 2 типу.**Ново Нордіск.*** Віктоза® – ліраглутид – аналог людського глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1)

ТОВ «Ново Нордіск Україна», Україна, 01014, м. Київ, вул. Болсуновська, 13-15. Телефон: (044) 389 44 00, факс: (044) 389 44 01.

UKR.VIC.10.10.2019

novo nordisk®**

VICTOZA®*** ВІКТОЗА® ліраглутид

Л.К. Соколова, д.м.н., керівник відділу діабетології
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ

Проблеми та можливості покращення контролю кардіометаболічних ризиків під час пандемії COVID-19

Л.К. Соколова

Пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19) кидає виклик системам охорони здоров'я в усьому світі, потребує безпрецедентних зусиль медичної спільноти та мобілізації всіх ресурсів для щоденного порятунку життів. Тим часом тягар хронічних неінфекційних захворювань, зокрема серцево-судинних (ССЗ), стає ще важчим для суспільства через двобічні зв'язки з коронавірусною інфекцією [1]. Кардіометаболічна хвороба та її клінічні форми, зокрема ішемічна хвороба серця та цукровий діабет (ЦД) 2 типу, й до пандемії були провідними причинами втрати працездатності й передчасної смерті, а під час пандемії вони також спричиняють тяжчий перебіг захворювання та смерть від COVID-19.

Наразі умови для своєчасної діагностики, профілактики й лікування артеріальної гіпертензії, ожиріння, дисліпідемії та дисглікемії суттєво погіршилися через перепрофілювання медичних закладів, вимушену самоізоляцію, а також обмежений доступ населення до фахівців. Наявні докази свідчать про несприятливий перебіг COVID-19 у пацієнтів із зазначеними факторами ризику. З іншого боку, описані механізми негативного впливу вірусу SARS-CoV-2 на ренін-ангіотензинову систему (РАС) та інші ланки ендокринної регуляції [1, 2].

Коронавірус і кардіометаболічний синдром

Нещодавно в журналі Американської колегії кардіологів було опубліковано матеріали спеціального семінару, присвяченого епідеміологічним і патофізіологічним зв'язкам коронавірусу з компонентами кардіометаболічного синдрому [2].

Ожиріння. За даними низки досліджень, хворі на COVID-19 та ожиріння частіше потрапляли до відділення інтенсивної терапії (ВІТ) і мали вищі показники смертності, ніж пацієнти без ожиріння. В одному з досліджень за участю 3615 хворих на COVID-19 госпіталізація та частота переведень до ВІТ пацієнтів з ожирінням були вищими у віковій групі <60 років порівняно з >60 років [3]. Отже, навіть у молодшій віковій групі надмірна маса тіла є значущим фактором ризику тяжкого перебігу COVID-19. Можливі механізми цього факту включають порушення регуляції імунної відповіді з високими співвідношеннями лептин/адипонектин, малорухливість, підвищену експресію ангіотензинперетворювального ферменту-2 (АПФ-2) в жировій тканині епікарда, супутні серцево-легеневі захворювання та ліпотоксичність.

Дисглікемія. COVID-19 асоційована з гіршими клінічними наслідками в пацієнтів із ЦД 2 типу. Потенційні механізми зв'язку коронавірусу з глікемічним контролем включають цитокін-опосередковане посилення інсулінорезистентності периферичних тканин і стан гіперкоагуляції; підвищену експресію АПФ-2 під дією інгібіторів РАС; пряму дію вірусу на панкреатичний АПФ-2, що спричиняє зниження резерву β-клітин; глікозиляцію вірусного шипового білка й АПФ-2, що полегшує прикріплення та проникнення вірусу до клітин.

Дисліпідемія. Частота COVID-асоційованих уражень серця та смертність є вищими серед пацієнтів старшого віку із супутніми захворюваннями та факторами ризику, як-от гіпертензія, ЦД, хронічні захворювання нирок, атеросклеротичні ССЗ і хронічна серцева недостатність (СН). Вірусні захворювання супроводжуються системною запальною відповіддю, що спричиняє ушкодження власних тканин і дисфункцію органів. У пацієнтів із COVID-19 ураження серця асоціюється з лейкоцитозом, підвищеними рівнями прокальцитоніну та С-реактивного білка. Статини мають, крім холестеринознижувального ефекту, протизапальні властивості, що разом зменшують серцево-судинний ризик. Більшість пацієнтів із ССЗ належать до категорії дуже високого ризику розвитку серцево-судинних подій; їм показана профілактична терапія статинами. Хоча багато пацієнтів із COVID-19 приймають статини, їх використання спеціально для лікування вірусних захворювань залишається невивченим [2].

Гіпертензія. Поширеність гіпертензії серед дорослого населення США у 2015-2016 роках становила 44,1% за критеріями Американської колегії кардіологів та Американської асоціації серця. Серед осіб із підвищеним кров'яним тиском 49,5% мали ожиріння, 63,2% – гіперхолестеринемію, 27,2% – ЦД. Однією з центральних ланок РАС є АПФ-2 – фермент, який перетворює ангіотензин I та ангіотензин II на ангіотензин(1-9) й ангіотензин(1-7) відповідно, з яких останній має кардіопротекторні властивості. Пригнічення АПФ-2, що відбувається після прикріплення вірусу SARS-CoV-2, порушує кардіопротекцію через контррегуляцію РАС. У популяції пацієнтів із COVID-19 гіпертензія асоціювалася із супутніми ССЗ (24,3%), діабетом (15,2%) і вищою смертністю [4]. За даними іншого дослідження, гіпертензія у 2,5 раза підвищувала ризик тяжкого перебігу COVID-19 і летального наслідку (переважно серед пацієнтів віком >60 років) [5]. Саме тому під час пандемії COVID-19 профілактика та своєчасне виявлення кардіометаболічних порушень є дуже актуальними.

Кардіометаболічна профілактика на рівні первинної ланки. Ефективна стратегія – цілеспрямоване виявлення пацієнтів високого ризику

Близько 80% кардіометаболічних захворювань (КМЗ) пов'язані з факторами ризику, що піддаються корекції, зокрема гіперхолестеринемія, підвищений кров'яний тиск, куріння, ожиріння, малорухливість, нездорове харчування та зловживання алкоголем. Втручання в спосіб життя продемонструвало можливість контролю зазначених чинників і зменшення ризику КМЗ у пацієнтів із початковим високим ризиком. Отже, первинною метою системи охорони здоров'я має бути виявлення та корекція несприятливих факторів у пацієнтів із високим ризиком для запобігання клінічній маніфестації КМЗ. Слід орієнтуватися на те, що більша частина популяції високого ризику досі не знає про свій ризикований статус. Саме тому заслуговує на увагу стратегія систематичного оцінювання ризиків для ідентифікації осіб із підвищеним ризиком КМЗ у щоденній практиці первинної ланки медичної служби. Як демонструють нові дослідження, саме такий систематичний підхід дає змогу суттєво підвищити виявлення окремих значущих факторів ризику й охоплення населення первинною профілактикою.

Зокрема, в рандомізованому контрольованому дослідженні INTEGRATE, що проводилося в Нідерландах із квітня 2014 по квітень 2017 року [6], вивчали ефективність покрокової стратегії профілактики КМЗ на первинній ланці (загалом 37 амбулаторій загальної практики). Для участі у випробуванні відбирали пацієнтів віком 45-70 років, які не мали КМЗ або факторів ризику КМЗ за даними медичних записів. Першим кроком у досліджуваній стратегії первинної профілактики було визначення індивідуального ризику КМЗ за допомогою опитувальника (онлайн або в паперовій формі), що містив усього 7 запитань щодо статі, віку, статусу куріння, індексу маси тіла (маса та зріст), окружності талії та сімейної історії передчасних ССЗ (у віці <65 років) або ЦД 2 типу. Подальшим кроком для пацієнтів із підвищеним ризиком КМЗ було запрошення відвідати лікаря для додаткового профілювання ризиків, що включало вимірювання артеріального тиску та лабораторні тести на холестерин, ліпопротеїни й рівень глюкози натще. На третьому кроці пацієнтам давали поради щодо модифікації способу життя та за наявності показань призначали відповідне лікування для корекції виявлених факторів ризику згідно з національним клінічним протоколом. У контрольній групі пацієнти заповнювали стандартний опитувальник здоров'я; в них не обчислювали персональний ризик КМЗ і не давали їм індивідуальних порад із модифікації способу життя. Упродовж року спостереження пацієнти отримували рутинне лікування.

Загалом дослідження налічувало 30 934 учасників. Імплементація структурованої покрокової програми профілактики КМЗ забезпечила виявлення у 2-3 рази більше пацієнтів із високим ризиком і суттєве зниження розрахункового 10-річного ризику смерті від ССЗ упродовж року після проведення відповідних профілактичних втручань. Утричі більше антигіпертензивних і ліпідознижувальних препаратів було призначено в дослідній групі, що зумовило суттєве зниження систолічного артеріального тиску (в середньому – 2,26 мм рт. ст.) та ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) (-0,16 ммоль/л) за рік порівняно з контрольною групою.

Отже, ці результати підтверджують доцільність упровадження програм цілеспрямованого виявлення пацієнтів високого ризику й індивідуалізованого підходу до корекції способу життя для профілактики КМЗ [6].

Нова модель кардіометаболічно зумовленого хронічного захворювання як основа для розроблення стратегії ефективної профілактики

У більшості випадків лікування ССЗ розпочинається після гострої клінічної маніфестації у вигляді стенокардії, гострого коронарного синдрому, інсульту, застійної СН. Водночас відомо, що ССЗ являє собою тривалий процес, який розпочинається в ранні періоди життя з успадкованих і набутих факторів ризику. Важливо, що деякі з них, зокрема надмірна маса тіла та дисглікемія, піддаються корекції. ЦД 2 типу й ожиріння водночас можуть бути як проявами, так і рушіями (драйверами) цього хронічного процесу. З урахуванням цих двобічних зв'язків сформульовано нову концепцію кардіометаболічно зумовленого хронічного захворювання (КМЗХЗ), у прогресуванні котрого центральну роль має інсулінорезистентність (рис. 1, 2). Саме з резистентністю тканин до дії інсуліну пов'язують залишковий ризик після терапії статинами [7].

У моделі КМЗХЗ виокремлюють 3 первинні (генетика, середовище, поведінка) та 2 метаболічні рушії (ожиріння й дисглікемія), що спричиняють настання 3 серцево-судинних подій – розвитку ішемічної хвороби серця, СН і фібриляції передсердь. Описані специфічні механізми, що пов'язують ранні первинні рушії з подальшим розвитком ожиріння, інсулінорезистентності, дисфункції β-клітин і метаболічного синдрому, що, своєю чергою, зумовлюють розвиток ССЗ. Практичним призначенням моделі КМЗХЗ є пошук дієвих терапевтичних мішеней для профілактики ССЗ. У першому огляді, присвяченому цій проблемі, автори фокусують увагу на таких чинниках розвитку ССЗ, як відхилення жирового метаболізму та дисглікемія [7]. На думку авторів, «хронічне захворювання, спричинене відхиленнями жирового метаболізму» (adiposity-based chronic disease, ABCD) є більш науково точним, дієвим і менш стигматизувальним діагностичним терміном, аніж «ожиріння» [7]. ABCD – складне хронічне прогресивне захворювання, що включає відхилення в кількості, розподілі та функції жирової тканини, характеризується кардіометаболічними, біомеханічними чи психологічними ускладненнями, котрі спричиняють захворюваність і смертність. Термін ABCD ухвалено Американською асоціацією клінічних ендокринологів і Європейською асоціацією з вивчення ожиріння [8, 9]. Водночас запропоновано термін «хронічне захворювання, спричинене дисглікемією»

Продовження на стор. 66.

Л.К. Соколова, д.м.н., керівник відділу діабетології
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ

Проблеми та можливості покращення контролю кардіометаболічних ризиків під час пандемії COVID-19

Продовження. Початок на стор. 65.

Рис. 1. Проміжні ролі інсулінорезистентності та метаболічного синдрому в розвитку кардіометаболічно зумовленого хронічного захворювання. Адаптовано за [7]

(dysglicemia-based chronic disease, DBCD), який може бути коректнішим за термін «діабет» для позначення спектра патофізіологічних подій на шляху від інсулінорезистентності та прediабету до ЦД 2 типу та ССЗ. Дисглікемія є загальним терміном, який об'єднує всі форми діабету та прediабету, включно зі станами підвищеного ризику розвитку ЦД 2 типу, як-от інсулінорезистентність. Основні прояви інсулінорезистентності – нормоглікемія чи гіперглікемія з гіперінсулінемією. Термін DBCD ухвалено Американською асоціацією клінічних ендокринологів [10].

Інсулінорезистентність і ССЗ

Вплив інсулінорезистентності на судинну систему включає:

1) дефекти глюкозного гомеостазу, окислення субстратів, мітохондріальної функції;

2) підвищений рівень запалення й окислювальний стрес;

3) аномалії ліпідів і ліпопротеїнів;

4) порушення накопичення ліпідів в адипоцитах через дефекти ліполізу та синтезу тригліцеридів;

5) порушення регуляції судинного тонусу через зниження активності ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS) і продукції NO [7].

Дисліпідемія, пов'язана з інсулінорезистентністю, характеризується:

1) надмірною постпрандіальною хіломікронемією;

2) підвищеним умістом тригліцеридів у плазмі;

3) низьким рівнем ліпопротеїнів високої щільності;

4) підвищеною концентрацією ЛПНЩ.

У стані інсулінорезистентності ті самі процеси, що порушують дію інсуліну в скелетних м'язах, відбуваються й у міокарді. У кардіоміоцитах накопичуються ектопічні ліпіди, що спричиняє міокардіальну ліпотоксичність. Порушення утилізації субстратів у поєднанні з аномальною активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, ендотеліальною дисфункцією, активацією симпатичної нервової системи, оксидативним стресом і запаленням спричиняють структурні зміни в серці. Втрата кардіоміоцитів і порушення роботи скоротливих білків зумовлюють розвиток фіброзу. Підвищена жорсткість міокарда порушує діастолічну релаксацію й наповнення шлуночка перед систолою. У результаті розвивається СН зі збереженою фракцією викиду, що супроводжується розширенням лівого передсердя, збільшенням маси лівого шлуночка та розвитком діастолічної дисфункції. З часом діастолічна дисфункція може прогресувати до систолічної дисфункції, тобто розвивається СН зі зниженою фракцією викиду [7].

Інсулінорезистентність (навіть на тлі нормоглікемії) може спричиняти прискорений розвиток атеросклерозу, міокардіальну дисфункцію, а також підвищує ризик виникнення серцево-судинних подій. Сукупність відхилень, включаючи запалення, збільшення передсердь, діастолічну та систолічну дисфункцію шлуночків, пов'язана з підвищеним ризиком розвитку миготливої аритмії. Дослідження IRAS (Insulin Resistance Atherosclerosis Study) та BIP (Bezafibrate Infarction Prevention Trial) чітко продемонстрували, що інсулінорезистентність асоціюється з розвитком серцево-судинних подій [11, 12].

Отже, запропонована концепція КМЗХЗ фокусує увагу на двох основних факторах ризику – порушенні жирового метаболізму та дисглікемії, котрі є рушіями розвитку серцево-судинних проблем і мають стати важливими мішенями профілактичної терапії [7].

Сучасні можливості медикаментозної корекції ожиріння та дисглікемії

У рамках концепції раннього виявлення та профілактики КМЗ набуває популярності інноваційний терапевтичний підхід до лікування ЦД 2 типу – інкретинова терапія, що включає призначення агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1). Цей клас протидіабетичних засобів покращує глюкозний гомеостаз шляхом стимуляції секреції інсуліну, інгібування секреції глюкагону, прямої та непрямої супресії ендогенної продукції глюкози, пригнічення апетиту за рахунок регуляції вивільнення греліну, підвищення чутливості тканин до інсуліну через зниження маси тіла, а також зменшення запального ушкодження β-клітин. Важливою перевагою арГПП-1 є низький ризик розвитку гіпоглікемії [13].

Дані, отримані в клінічних дослідженнях і на практиці, вказують на наявність у арГПП-1 сприятливих серцево-судинних ефектів поза регуляцією обміну глюкози. Так, екзенатид і ліраглутид виявили здатність знижувати рівень артеріального тиску, масу тіла й концентрацію атерогенних фракцій ліпідів. Ліраглутид у дослідженнях *in vitro* й *in vivo* покращував циркуляцію крові, підвищуючи рівень оксиду азоту та пригнічуючи адгезію прокоагулянтних факторів. Водночас ліраглутид продемонстрував сприятливий вплив на ремоделювання серця після інфаркту міокарда [13, 14].

У масштабних клінічних дослідженнях зазначені ефекти реалізувалися в істотне зменшення частоти серцево-судинних подій і смертності. Зокрема, в дослідженні LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of CV Outcome Results) за участю 9340 пацієнтів зі встановленим атеросклеротичним ССЗ або з факторами його ризику оцінювали ефекти ліраглутиду за трикомпонентною кінцевою точкою – серцево-судинна смерть, нефатальний інфаркт міокарда та нефатальний інсульт. У результаті лікування частота настання подій кінцевої точки була меншою на 13% у групі ліраглутиду (відносний ризик (ВР) 0,87; 95% довірчий інтервал (ДІ) від 0,78 до 0,97) порівняно з групою плацебо. Смертність від усіх причин зменшилася на 15% (ВР 0,85; 95% ДІ від 0,74 до 0,97) переважно за рахунок серцево-судинної смертності [15].

Впровадження арГПП-1 уже стало поворотним моментом у лікуванні ЦД. Цей клас препаратів дає змогу індивідуально адаптувати лікування до потреб конкретного пацієнта для досягнення кращого метаболічного контролю та зниження ризику ССЗ [13]. Наразі арГПП-1 рекомендовані профільними діабетичними товариствами для лікування пацієнтів із ЦД 2 типу як перша лінія терапії, а також на пізніших стадіях його прогресування в поєднанні з інсуліном. В експертному консенсусі Американської колегії кардіологів 2020 року рекомендовано застосування двох нових класів цукрознижувальних засобів – інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу й арГПП-1 усім хворим із ЦД 2 типу й атеросклеротичним ССЗ задля зниження серцево-судинних ризиків [16]. За ключовими словами cardiovascular disease and GLP-1 RAs у базі даних клінічних випробувань ClinicalTrials.gov знайдено 46 досліджень, 22 з яких завершені, а 2 мають опубліковані попередні результати; це свідчить про підвищений інтерес до серцево-судинних ефектів арГПП-1 та їх практичного застосування.

Список літератури знаходиться в редакції.

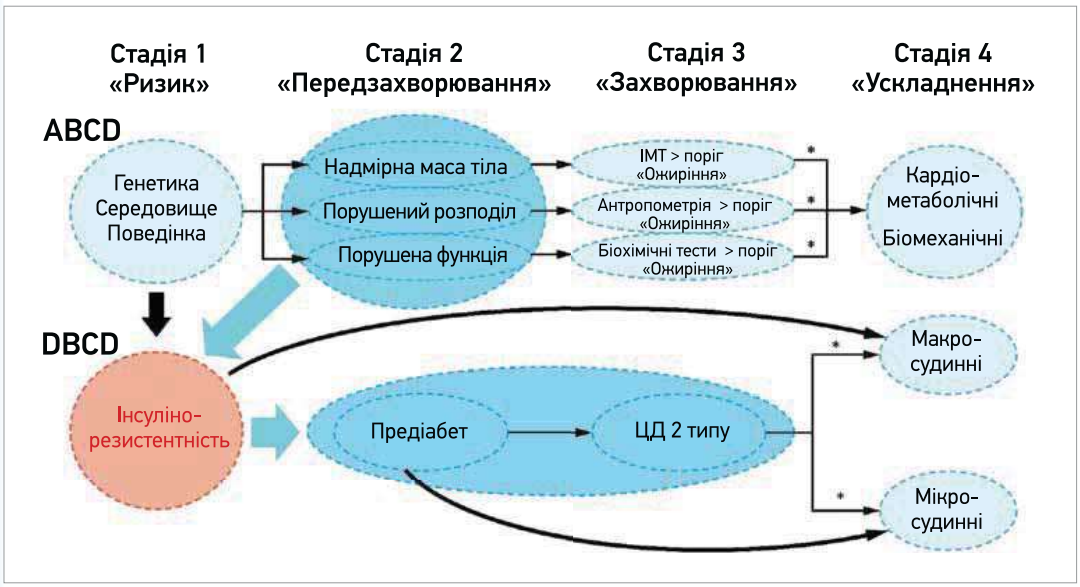


Рис. 2. Інсулінорезистентність на перехресті шляхів ABCD та DBCD. Адаптовано за [7]

Примітки: зафарбовані блоки та стрілки показують головні причинно-наслідкові зв'язки: від порушення жирового метаболізму через інсулінорезистентність до дисглікемії. Астериски позначають вплив інших шляхів метаболічного синдрому; ABCD (Adiposity-Based Chronic Disease) – хронічне захворювання, спричинене відхиленнями жирового метаболізму; DBCD (Dysglicemia-Based Chronic Disease) – хронічне захворювання, спричинене дисглікемією; ІМТ – індекс маси тіла.

Мікронутрієнти при гострих респіраторних захворюваннях: імуномодуляція, органопротекція та покращення прогнозу

На тлі пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19) зараз у розпалі сезон грипу й інших гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ), тож актуальними залишаються прості профілактичні заходи: миття рук, носіння масок і соціальне дистанціювання [1]. Знову варто наголосити на тому, що, за винятком грипу [2], специфічних противірусних препаратів для лікування ГРВІ не існує, крім того, жоден із «противірусних засобів з імуномодулювальними властивостями», «індукторів інтерферону», а також гомеопатичних засобів не має надійних доказів щодо ефективності в профілактиці чи лікуванні ГРВІ. З іншого боку, добре відомо, що для підтримання імунітету необхідне раціональне харчування [3-7]. Деякі мікронутрієнти відіграють провідну роль в імуномодуляції, і їх дефіцит підвищує індивідуальну сприйнятливість до вірусних інфекцій зі схильністю до тяжчого клінічного перебігу.

Магній

Протягом останніх років значно зріс науковий інтерес до магнію (Mg) як функціонального регулятора організму [8, 9]. Це один із найважливіших есенціальних мікронутрієнтів, який бере участь у понад 600 біохімічних реакцій і необхідний для нормальної роботи імунної системи – як уродженої, так і набутої [10-12].

Встановлено, що дефіцит Mg супроводжується підвищенням рівнів субстанції Р та запальних цитокінів, передусім IL-6 і TNF, зниженням активності поліморфноядерних клітин й апоптозом В-лімфоцитів [13, 14]. В умовах дефіциту Mg порушуються синтез IgG та клітинно-опосередкований імунітет [15]; водночас підвищуються рівні IgE, вивільнення гістаміну та кількість еозинофілів [16]. Тривала недостатність Mg супроводжується схильністю до алергії, хронічних грибкових і вірусних інфекцій [17-19].

У нещодавньому дослідженні в пацієнтів з XMEN-синдромом (зчеплений з Х-хромосомою імунодефіцит із дефектом Mg^{2+}, інфекцією вірусу Епштейна-Барр і неоплазіями) було доведено, що внутрішньоклітинний вільний Mg^{2+} є необхідним для реалізації цитотоксичної активності Т-лімфоцитів і противірусного імунітету [17].

Для зниження ризику інфікування коронавірусом деякі автори рекомендують уживати вітамін D у високих дозах [18-20]. Застосування високих доз вітаміну D також вважають доцільною терапевтичною стратегією в осіб, які захворіли на COVID-19 [21, 22]. Але слід пам'ятати, що дефіцит Mg – а він присутній у близько 70% дорослих [23] – робить лікування вітаміном D марним [24-27]. Магній підвищує абсорбцію вітаміну D у кишечнику, є есенціальним кофактором для його синтезу й активації [28, 29]. Дослідження свідчать, що без адекватних рівнів Mg лікування вітаміном D не є ані ефективним, ані безпечним [30]. Отже, прийом вітаміну D, особливо у високих дозах, доцільно доповнювати застосуванням магнію.

Магній є антагоністом кальцію, завдяки чому сприяє бронходилатації [31]. Крім того, Mg зменшує запалення в легенях шляхом інгібування сигнальних шляхів IL-6, NF-κB та кальцієвих каналів L-типу [32]. Ці властивості магнію визначають його участь у полегшенні легеневих симптомів ГРВІ.

З огляду на важливу роль Mg в імунітеті й регуляції легеневої функції експерти пропонують застосовувати пероральні магнійумісні засоби для профілактики та підтримувальної терапії COVID-19 [33-35]. Магній допомагає контролювати фактори ризику тяжкої COVID-19, зокрема зменшує гіперглікемію в пацієнтів із цукровим діабетом, а також може запобігати кардіоваскулярним і неврологічним ускладненням [36, 37]. Зрештою, магній зменшує стрес і тривогу, сприяючи збереженню психічного здоров'я та покращенню самопочуття в умовах пандемії [38-41].

Калій

Як головний внутрішньоклітинний катіон калій (K) відіграє життєво важливу роль на рівні клітин [42]. Гіпокаліємія, що є найчастішим електролітним розладом у клінічній практиці, може призводити до тяжких ускладнень аж до летального наслідку [43, 44]. У багатьох фізіологічних процесах калій діє синергічно з магнієм, і дефіцит Mg часто супроводжується дефіцитом K [45-47].

Роль калію в імунології почали активно вивчати у 2000-х роках, коли було продемонстровано зниження смертності критично хворих при введенні калійумісних розчинів, особливо значне в пацієнтів із поліорганною недостатністю внаслідок септичного шоку [48]. Надалі було встановлено, що при зниженні внутрішньоклітинних рівнів калію лейкоцити втрачають здатність трансформуватися, ділитися та виконувати свої ензиматичні функції [49]. Результати інших досліджень показали, що гіпокаліємія асоціюється зі зниженням легеневої функції та тяжчими наслідками інфекцій [50-52].

Ще на початку пандемії нової коронавірусної інфекції китайські вчені встановили, що гіпокаліємія присутня в 93% пацієнтів із тяжким або дуже тяжким перебігом COVID-19 [53]. Як відомо, вірус SARS-CoV-2 потрапляє в людські клітини шляхом зв'язування з ангіотензин-перетворювальним ферментом 2 типу (ACE2) на клітинних мембранах [54]. ACE2 присутній у багатьох життєво важливих органах, як-от серце, печінка, нирки та легені [55]. ACE2 вважають головним контррегуляторним механізмом ренін-ангіотензинової системи (РАС), який є ключовим гравцем у контролі артеріального тиску й електролітного балансу [55]. Зв'язуючись з ACE2, вірус посилює деградацію ACE2 і таким чином зменшує його контррегуляторну дію на РАС. Зрештою це призводить до посилення реабсорбції натрію та води, підвищення артеріального тиску й екскреції K^+ із сечею [56]. Додаткові механізми втрати калію – діарея та блювання, що є гастроінтестинальними проявами COVID-19 [57]. Гіпокаліємія спричиняє гіперполяризацію клітин у спокої та прискорює деполяризацію клітин серця й легень, що може ініціювати шлуночкові аритмії та дихальну недостатність; з іншого боку, припинення втрати K^+ із сечею є індикатором хорошого прогнозу [55].

Коензим Q_{10}

Коензим Q_{10} (убіхінон) – мітохондріальний фермент і потужний антиоксидант, який бере участь в енергетичних процесах, ефективно захищає ліпіди біологічних мембран, ДНК і білки організму від перекисного окислення [56-60]. Коензим Q_{10} синтезується в організмі та надходить з їжею [57]. Його рівень знижується з віком, а також в умовах стресу та під час гострих респіраторних захворювань [59]. Приміром, у дослідженні 2019 року було встановлено, що пацієнти з грипом порівняно з контролем значно частіше мають низькі рівні коензиму Q_{10}, що корелює з підвищеними рівнями запальних маркерів [60].

Вірус грипу, як і новий коронавірус SARS-CoV-2, може зумовлювати надмірну імунну відповідь – так званий цитокіновий шторм, який вважають головною патогенетичною ланкою тяжкого перебігу й летальності [61, 62]. Нещодавній метааналіз клінічних досліджень, у яких застосовувався коензим Q_{10}, свідчить про важливу роль цього мікронутрієнта в регулюванні гострої запальної відповіді та запобіганні цитокіновому шторму: порівняно з плацебо пероральне призначення коензиму Q_{10} знижувало рівні запальних маркерів (TNF, IL-2, IL-6 та ін.) і зменшувало надмірне запалення [63].

У пацієнтів із пневмонією застосування коензиму Q_{10} прискорює одужання, зменшує потребу в госпіталізації та ризик невдачі лікування [64].

У численних рандомізованих контрольованих дослідженнях продемонстровано здатність коензиму Q_{10} протидіяти факторам ризику тяжкого перебігу COVID-19 завдяки гіпотензивному й гіпоглікемічному ефектам [65-70]. На думку багатьох авторів, коензим Q_{10} є цінним доповненням терапії гострих респіраторних інфекцій, що знижує вартість лікування, зменшує тяжкість симптомів і зрештою покращує якість життя пацієнтів [71-74]. Дієтичні добавки з коензимом Q_{10} також рекомендують як засіб профілактики інфікування й полегшення перебігу COVID-19 [75].

Вітамін Р

Кверцетин, рутин та інші флавоноїди, відомі як вітамін Р, мають широкий спектр біологічної активності, зокрема чинять протизапальну, противірусну й антиоксидантну дії, зменшують перекисне окислення ліпідів, агрегацію тромбоцитів і капілярну проникність [76-80]. Цінним джерелом вітаміну Р є софора японська, висушені бутони котрої містять до 20% рутину та кверцетину [81].

У дослідженнях *in vitro* та *in vivo* встановлено, що вітамін Р зменшує продукцію запальних цитокінів (TNF, IL-1α), запальних ферментів (циклооксигенази, ліпооксигенази) й молекули клітинної адгезії VCAM-1, збільшує вироблення інтерферону-γ Т-хелперами 1 типу та пригнічує продукцію IL-4 Т-хелперами 2 типу [82-86].

Прямий противірусний ефект вітаміну Р продемонстровано проти широкого спектра респіраторних вірусів, зокрема проти риновірусів, аденовірусів і коронавірусів (SARS, MERS) [87-92]. У рандомізованому контрольованому дослідженні за участю пацієнтів з інфекціями верхніх дихальних шляхів пероральне застосування вітаміну Р значно зменшувало тяжкість симптомів і тривалість захворювання [93]. В іншому подвійному сліпому дослідженні вживання кверцетину протягом зимового періоду значно знижувало захворюваність на гострі респіраторні інфекції в загалом здорових осіб [94].

Скринінг 83 сполук із відомою активністю проти РНК-залежної РНК-полімерази показав, що біофлавоноїди групи вітаміну Р мають здатність запобігати зв'язуванню SARS-CoV-2 з клітинами макроорганізму [95]. Було встановлено, що вітамін Р може пригнічувати реплікацію SARS-CoV-2, порушуючи зв'язок між вірусним S-протеїном та ACE2 [96]. Нещодавно група вчених із США виявила, що вітамін Р збільшує експресію сиртуїну SIRT2 – білка, котрий пригнічує складання інфламасоми NLRP3, залученої до патогенезу COVID-19 [97].

З огляду на ці результати, а також на наявність у вітаміну Р протизапальних, антитромботичних властивостей і з урахуванням його високої безпеки експерти вважають за доцільне вживання дієтичних добавок із кверцетином із метою профілактики й ад'ювантної терапії COVID-19, грипу й інших ГРВІ [98-102]. Слід зазначити, що вітамін Р має відносно низьку біодоступність, тому ефективнішим може бути тривалий профілактичний прийом для достатньої акумуляції в організмі [101].

Загалом вітамін Р має потужну цитопротекторну активність стосовно клітин шлунково-кишкового тракту, завдяки чому робить безпечнішим лікування нестероїдними протизапальними препаратами, котрі слугують основою симптоматичного ведення ГРВІ [102].

КОРАМАГ® – вітамінно-мінеральний комплекс, який може бути рекомендований для доповнення до раціону харчування як додаткове джерело калію, магнію, коензиму Q_{10} і вітамінів Р та Е для підтримання нормального метаболізму в клітинах органів і тканин, сприяння нормальному обміну речовин [103]. Компоненти дієтичної добавки КОРАМАГ® мають природне походження, є безпечними та виявляють комплексну синергічну дію. Експериментальні та клінічні дослідження обґрунтовують застосування калію, магнію, коензиму Q_{10} і вітаміну Р у профілактиці й лікуванні COVID-19, грипу й інших ГРВІ з метою імуномодуляції, захисту органів-мішеней і покращення прогнозу.

КОРАМАГ® рекомендовано приймати дорослим внутрішньо, до їди, не розжовуючи та запиваючи достатньою кількістю води. Добова доза становить по 2 капсули 2-3 рази на день або за рекомендацією лікаря.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував ***Олексій Терещенко***

Корамаг®

зручне поєднання в ОДНІЙ КАПСУЛІ

ПІД ЧАС ПРИЙОМУ ДІУРЕТИКІВ

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ дієтичної добавки КОРАМАГ®

Склад: хлорид калію, карбонат магнію, коензим Q10; наповнювач: целюлоза мікрокристалічна; екстракт софори японської (джерело вітаміну Р); антизлежувач: діоксид кремнію; D-альфа-токоферол (вітамін Е); наповнювач: магнію стеарат; оболонка капсули: желатин.1 капсула містить: хлорид калію – 286 мг, карбонат магнію – 99 мг, коензим Q10 – 10 мг, екстракт софори японської – 22 мг, D-альфа-токоферол (вітамін Е) – 1 мг. **Лікарська форма.** Капсули. **Рекомендації до споживання:** КОРАМАГ® може бути рекомендований в якості дієтичної добавки до раціону харчування, як додаткове джерело калію, магнію, коензиму Q10, вітамінів Р та Е з метою підтримки нормального функціонально стану серцево-судинної систем. Збалансоване поєднання калію і магнію сприяє нормальній роботі нервової системи, підтриманню в нормі кров'яного тиску, тонусу м'язів та зменшенню втомлюваності; Коензим Q10 підтримує енергетичний метаболізм, сприяє покращенню якості життя в осіб із ускладненнями роботи серцево-судинної системи; Рутін та коензим Q10 мають науково підтвердженні антиоксидантні властивості, беруть участь в окисно-відновних процесах, сприяють захисту організму від шкідливого впливу вільних радикалів, зниженню проникності та ламкості капілярів, зміцненню судинної стінки, зменшенню агрегації тромбоцитів. ***Перед застосуванням необхідно проконсультуватися з лікарем!*** **Протипоказання:** індивідуальна чутливість до компонентів дієтичної добавки, подагра, гіперурикемія, дитячий вік до 18 років, та під час вагітності та лактації. **Категорія відпуску.** Без рецепту.

Найменування та місце знаходження виробника: ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8, тел.: +38 (044) 281-23-33.

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

1. Склад згідно листку-вкладишу. 2. Один з популярних препаратів Калію/Магнію на ринку України UA/7315/01/01. 3. О.М. БАРНА. Можливості коензиму Q_{10} в кардіологічній практиці: від корекції окислювального стресу до кардіологічного континууму. Ліки України №6 (172) / 2013. С.19-25.

UA-KORA-IMI-042020-002

Берліприл®

еналаприлу малеат

- **Лікування артеріальної гіпертензії[1]**
- **Лікування серцевої недостатності з наявними симптомами[1]**
- **Профілактика симптоматичної серцевої недостатності у хворих із безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду ≤35 %)[1]**

Скорочена ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

БЕРЛІПРИЛ®

Склад.
1 таблетка містить еналаприлу малеату 5 мг, 10 мг, 20 мг;
Фармакотерапевтична група.
Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, монокомпонентні. Код АТХ С09А А02.
Показання.
- Лікування артеріальної гіпертензії.
- Лікування серцевої недостатності з наявними симптомами.
- Профілактика симптоматичної серцевої недостатності у хворих із безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка (фракція вигнання ≤35 %).

Протипоказання.
- Підвищена чутливість до еналаприлу малеату, до будь-якої із допоміжних речовин або інших інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ).
- Наявність в анамнезі ангіонабряку, який розвинувся внаслідок призначення терапії інгібіторами АПФ.
- Спадковий або ідіопатичний ангіонабряк.
- Протипоказано вагітним та жінкам, що планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Протипоказано призначати Берліприл одночасно з препаратами, що містять алскірен, пацієнтам з цукровим діабетом та порушенням функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м^2).

Побічні реакції.
Кашель, анемія, ортостатична гіпотензія, нудота, діарея, біль у животі, та інші.
Спосіб застосування.
Дозу препарату слід підбирати індивідуально залежно від стану пацієнта та від дії препарату на артеріальний тиск. Прийом їжі не впливає на процес всмоктування Берліприлу.

*Еналаприл – єдиний ІАПФ в списку життєво необхідних препаратів для лікування артеріальної гіпертензії та серцевої недостатності [2, *]*

[1] Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Берліприл 5, Наказ № 2854 від 10.12.2020, Берліприл 10, Наказ №90 від 20.01.2021, Берліприл 20, Наказ №1186 від 28.05.2019;
[2] WHO Model List of Essential Medicines 21th List (2019) http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/
** як монопрепарат*

Виробник. Берлін-Хемі АГ.
Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.
Адреса Представництва «Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ» Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89

Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів у галузі охорони здоров'я. За додатковою інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування препарату Берліприл 5, Р.П. МОЗ України № UA/7553/01/03,Наказ № 2854 від 10.12.2020; Берліприл 10, Р.П. МОЗ України № UA/7553/01/01 № 90 від 20.01.2021; Берліприл 20, Р.П. МОЗ України № UA/7553/01/02, Наказ № 1186 від 28.05.2019

UA_Ber-01-2021_V1_press. Затверджено до друку 01.02.2021.

BERLIN-CHEMIE MENARINI