



#ПідтримуюЛікарів

Здоров'я нації — добробут держави

ISSN 2412-4451

Здоров'я України[®]

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

№ 5 (498) березень 2021 р.
Передплатний індекс 35272Health-ua.com[®]
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛДоктор медичних наук, професор
Людмила Хіміон**Коронавірусна інфекція:
ревматологічні прояви
й наслідки**Доктор медичних наук, професор
Ольга Голубовська**Основні помилки
в боротьбі з пандемією COVID-19
із погляду інфекціоніста**Доктор медичних наук, професор
Марта Джус**Ревматоїдний артрит у практиці
сімейного лікаря: ключові моменти
діагностики та лікування**Читайте в рубриці **Ревматологія**
на сторінці **59**Читайте на сторінці **13**Читайте в рубриці **Ревматологія**
на сторінці **70**

Низькодозова комбінація гемового і негемового заліза

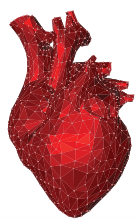
Для жінок репродуктивного віку

При підготовці до вагітності,
під час виношування дитини
та після пологів

Листок-вкладка до дієтичної добавки РІХТЕР ФерроБіо

Склад на одну порцію (1 таблетка): гемоглобін (Bovine Haemoglobin) — 519 мг; заліза сульфат (II) (Ferrous sulfate) — 81 мг. **Інші компоненти:** кальцію гідрофосфат, целюлоза мікрокристалічна, магнію стеарат, кремнію діоксид, полівінілполіпіролідон; **склад оболонки:** титану діоксид (E 171), гідроксипропілметилцелюлоза, заліза оксид червоний (E 172), заліза оксид чорний (E 172), OPADRY II white 85G58923 (спирт полівініловий, титану діоксид (E 171), тальк, поліетилентерфталат, лецитин, індигокармін (E 132)), OPADRY II 45U25141 red brownish (гідроксипропілметилцелюлоза, полідекстроза, заліза оксид червоний (E 172), тальк, міглітол (Miglyol®) 810). **Рекомендації щодо вживання:** приймати як додаткове джерело заліза. Дієтична добавка РІХТЕР ФерроБіо розроблена спеціально для використання в ситуаціях, коли звичайне харчування не дозволяє отримати достатню кількість заліза, яке необхідне для повноцінного функціонування організму людини. Саме за допомогою заліза, що входить до складу гемоглобіну, відбувається транспортування кисню та утилізація вуглекислого газу. В організмі людини залізо відіграє важливу роль в процесах метаболізму і вироблення енергії. Достатня кількість заліза необхідна для підтримки міцного здоров'я та гарного самопочуття. Організм людини не здатний самостійно виробляти залізо тому потребує регулярного постачання його з продуктами харчування. У деяких випадках організм не отримує достатньої кількості заліза зі звичайним харчуванням, що призводить до дефіциту цього мікроелемента з проявом таких симптомів як: втома, синдром неспокійних ніг, брак енергії, випадіння волосся, ламкість нігтів, головний біль, задишка, блідість, порушення імунної функції, зменшення фізичної та інтелектуальної працездатності у тому числі на роботі та в школі, знервованість, депресія, безсоння, прискорене серцебиття, відчуття холоду в руках/ногах, запаморочення та можливо недорозвинення пізнавальної діяльності (недорозвиненість різних функцій, у тому уповільненість, вузькість сприймання; неточність мовлення; порушення пам'яті та довільної уваги). Дієтичну добавку РІХТЕР ФерроБіо використовують у ситуаціях, коли існує підвищена потреба у залізі. РІХТЕР ФерроБіо особливо підходить вагітним жінкам, в стадії планування вагітності, жінкам у перименопаузі, при менструаціях або в інших випадках втрати крові; особам похилого віку, дітям у період активного росту, спортсменам, а також в ситуаціях, коли існують певні обмеження в харчуванні, наприклад, при втраті ваги або поганому апетиті в осіб, які отримують протипухлинне лікування. Перед споживанням рекомендована консультація лікаря. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** дорослим і дітям старше 12 років по 1–2 таблетки 1 раз на день, запиваючи склянкою води, незалежно від прийому їжі. Добова максимальна доза 2 таблетки. Мінімальний рекомендований курс споживання — три місяці. Можливість іншого дозування слід узгодити з лікарем. **Застереження:** не перевищувати рекомендовану кількість. У разі випадкового передозування слід негайно припинити застосування дієтичної добавки і звернутися по медичну допомогу. Продукт не є замінником для різноманітного та збалансованого харчування. Використовуйте тільки як доповнення до повноцінного раціону харчування. При вагітності та у період годування груддю потрібна консультація з лікарем. Вживання заліза може призвести до фарбування калу в темний або зелений відтінок, що є нормальним явищем і не повинно викликати занепокоєння. У разі розвитку будь-яких небажаних ефектів зверніться до свого лікаря чи фармацевта. РІХТЕР ФерроБіо можна приймати однією одночасно з лікарськими засобами. Щоб отримати докладні поради щодо застосування РІХТЕР ФерроБіо з лікарськими засобами, радимо звернутися до свого лікаря чи фармацевта. **Протипоказання:** індивідуальна чутливість до компонентів продукту, діти віком до 12 років. Анемія не пов'язана з дефіцитом заліза, надлишок заліза чи порушення засвоєння заліза. З обережністю людям які страждають на системний мастоцитоз, зі слабкою здатністю зв'язувати залізо і/або дефіцитом фолієвої кислоти. **Харчова цінність (поживна) (порція, 1 таблетка):** білки — 519,0 мг (мг); жири — 2,5 мг (мг); вуглеводи — 0,0 мг (мг). **Харчова цінність (поживна) g (г)/100 g (г):** білки — 57,67 g (г); жири — 0,28 mg (мг); вуглеводи — 0,0 mg (мг). **Енергетична цінність (калорійність) (порція, 1 таблетка):** 2,1 kcal (ккал) (8,8 kJ (кДж)). **Енергетична цінність (калорійність) (100 g (г):** 234 kcal (ккал) (978 kJ (кДж)). Форма випуску. Таблетки. Не є лікарським засобом. **Упаковка:** по 20 таблеток у блістері, по 2 блістери у картонній коробці. Дата виробництва або кінцева дата споживання «Прид. до»: див. на упаковці. **Умови зберігання:** зберігати при температурі 15–25 °C в прохолодному сухому місці. Зберігати в недоступному для дітей місці. **Строк придатності:** 36 місяців від дати виготовлення. **Номер серії:** див. на упаковці. **Знак для товарів та послуг (за наявності), штрих-код:** вказані на упаковці. **Виробник:** ГлобФер Інтіл, Шатенрозен ба Підрозділ 2, 2550 Контич, Бельгія. **Імпортер:** БАТ «Геден Ріхтер», Угорщина. Не є лікарським засобом. Рекламна дієтичної добавки.

Представництво «Ріхтер Геден Ріхтер» 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.uaРІХТЕР
ФерроБіо



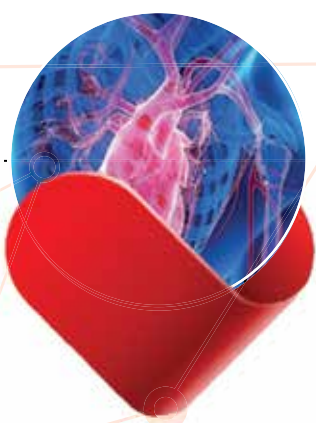
Тіара Соло

○ Валсартан

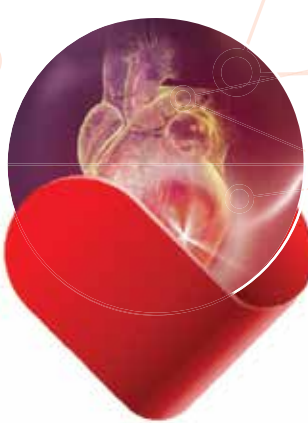
НОВИНКА



Покращення якості життя у пацієнтів з СН*



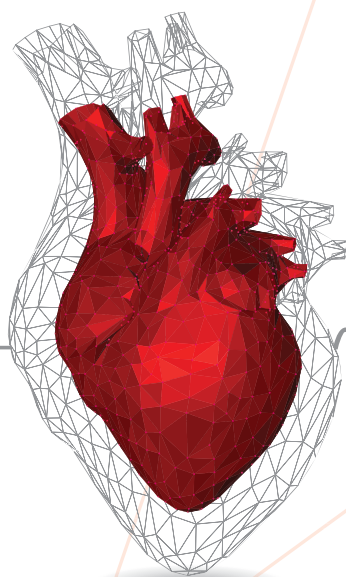
АРТЕРІАЛЬНА
ГІПЕРТЕНЗІЯ¹



СЕРЦЕВА
НЕДОСТАТНІСТЬ¹



ПОСТІНФАРКТНИЙ
СТАН¹



Тіара Соло. Р.П. № UA/18327/01/01, № UA/18327/01/02

Склад. Діюча речовина: 1 таблетка містить валсартану 80 або 160 мг. **Лікарська форма.** Таблетки круглої форми із двоопуклою поверхнею, вкриті болонкою рожевого кольору, з рискою.

Фармакотерапевтична група. Прості препарати антагоністів ангіотензину II. Валсартан. Код АТХ C09C A03. **Показання.** *Артеріальна гіпертензія.* Лікування артеріальної гіпертензії у дорослих та дітей віком від 6 років. *Постінфарктний стан.* Лікування клінічно стабільних дорослих пацієнтів із симптоматичною серцевою недостатністю або безсимптомною систолічною дисфункцією лівого шлуночка після нещодавно (12 год – 10 діб) перенесеного інфаркту міокарда. *Серцева недостатність.* Лікування симптоматичної серцевої недостатності у дорослих пацієнтів, коли не можна застосовувати інгібітори АПФ, або як допоміжна терапія з інгібіторами АПФ, коли не можна застосовувати β-блокатори. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до валсартану або будь-якої допоміжної речовини та ін. **Спосіб застосування та дози.** Лікарський засіб можна застосовувати незалежно від вживання їжі, таблетки слід запивати водою. Рекомендована початкова доза валсартану становить 80 мг 1 раз на добу. Антигіпертензивний ефект досягається протягом 2 тижнів, а максимальний – упродовж 4 тижнів. Деяким пацієнтам із неадекватно контрольованим артеріальним тиском дозу можна підвищити до 160 мг та до максимальної – 320 мг. **Діти.** Лікарський засіб Тіара Соло не рекомендований для застосування дітям до 6 років у зв'язку з тим, що безпека та ефективність валсартану для дітей від 1 до 6 років не встановлені. **Побічні реакції.** *З боку органів слуху та вестибулярного апарату:* нечасто – вертиго. *З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння:* нечасто – кашель. *З боку шлунково-кишкового тракту:* нечасто – діарея, біль у животі; дуже рідко – нудота, блювання. *З боку печінки та жовчовивідних шляхів:* невідомо – підвищення показників функції печінки, включно з підвищенням рівня білірубину в сироватці крові. *З боку обміну речовин, метаболізму:* нечасто – гіперкаліємія та інші. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі, не вищій за 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 80 чи 160 мг; по 14 таблеток у контурній чарунковій упаковці; по 2 контурні чарункові упаковки в паці. **Категорія відпуску.** За рецептом. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

* мається на увазі у пацієнтів з серцевою недостатністю згідно з інструкцією до лікарського засобу Тіара Соло

¹ Згідно з інструкцією до лікарського засобу Тіара Соло

Інформація, зазначена в даній резолюції, призначена виключно для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

 ДАРНИЦЯ

Постковідний синдром: новий мультидисциплінарний виклик

Під час конференції «Постковідний синдром: новий мультидисциплінарний виклик», яка відбулася 3-4 березня, обговорювали нове актуальне питання – ураження органів і систем організму, що є наслідком нової коронавірусної хвороби (COVID-19).



На початку своєї доповіді «Кардіологічний пацієнт в епоху COVID-19» **кардіолог Київського обласного кардіологічного диспансеру, кандидат медичних наук Юлія Іванівна Залізна** нагадала слухачам, що коронавірусна інфекція уражає всі органи та системи, в т. ч. серце та судини. Відомо, що

ризик інфікування і тяжкість перебігу COVID-19 у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) є значно вищими, ніж у загальній популяції. Проте важливими (остаточно не з'ясованими) питаннями залишаються вплив COVID-19 на подальший перебіг ССЗ, розвиток нових ССЗ після коронавірусної інфекції, необхідність тривалого прийому ліків кардіологічного профілю після COVID-19 (насамперед антикоагулянтів) і проблема тривалої персистенції кардіологічних симптомів у цих хворих.

Шляхами запобігання погіршенню стану пацієнтів із ССЗ у час коронавірусної епідемії є необхідність дотримання ізоляції, контроль прийому призначених препаратів і корекція стандартного режиму відвідувань лікаря та контролю лабораторних показників. Слід зауважити, що метааналіз, який включав понад 180 тис. учасників, виявив, що в самотніх і соціально ізольованих людей на 29% зростає ризик розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) та на 32% – інсульту.

Загалом перебіг COVID-19 у пацієнтів із ССЗ залежить не від наявності фонового ССЗ, а від того, в якій фазі (компенсації чи декомпенсації) пацієнт захворіє на коронавірусну інфекцію. Саме тому надзвичайно важливими є досягнення цільових показників артеріального тиску (АТ), контроль серцевої недостатності та стабілізація інших аспектів ССЗ.

Вплив COVID-19 на ССЗ – це не лише ефект безпосередньо самого вірусного захворювання, а й призначеного лікування (особливо при лікуванні в умовах стаціонару загалом і в умовах відділення інтенсивної терапії зокрема) та модифікації базисної терапії, наслідки тривалої іммобілізації, ймовірність розвитку внутрішньолікарняних інфекцій. Після перенесеної COVID-19 пацієнт із ССЗ має якнайшвидше повернутися до стандартної схеми лікування. Необхідно налагодити амбулаторний контроль АТ, частоти серцевих скорочень, балансу рідини, а також проконтролювати електрокардіограму (ЕКГ), насамперед інтервал QT, за можливості – й ехокардіограму (ЕхоКГ). Окрім того, слід оцінити необхідність застосування, призначені дози й ефективність антикоагулянтної терапії.

Нерідко постковідні пацієнти потребують призначення антигіпертензивної терапії *de novo*. За останніми рекомендаціями Європейського товариства кардіологів / Європейського товариства гіпертензії (2018), у більшості випадків антигіпертензивне лікування доцільно розпочинати з комбінації інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) або блокатора рецепторів до ангіотензину II (БРА) з блокатором кальцієвих каналів (БКК) або діуретиком. Монотерапія може застосовуватися в молодих пацієнтів із низьким кардіоваскулярним ризиком або в значно ослаблених пацієнтів похилого

та старечого віку. Якщо за допомогою подвійної комбінації досягти цільового АТ не вдається, призначається потрібна комбінація антигіпертензивних препаратів зазначених класів.

Блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) є одним із наріжних каменів лікування артеріальної гіпертензії (АГ), оскільки не лише забезпечує зниження АТ, а й має низку сприятливих плейотропних ефектів, як-от зменшення гіпертрофії та покращення скоротливості лівого шлуночка, збільшення коронарного й ниркового кровотоку, кардіо- й ренопротекція, зниження мікроальбумінурії та протеїнурії, покращення функції ендотелію, зменшення жорсткості артерій, запобігання атерогенезу.

Одним із найбільше застосовуваних препаратів, які забезпечують блокаду РААС, є валсартан, що має потужну доказову базу застосування в разі різних ССЗ, у т. ч. при хронічній серцевій недостатності (VAL-HeFT), порушеннях серцевого ритму (VAL-HeFT, VALUE), цукровому діабеті й ураженні нирок (MARVAL), гострому інфаркті міокарда (VALIANT), ІХС (VALPREST, VALVACE). На фармацевтичному ринку України увагу привертає вітчизняний валсартан – **Тіара Соло** (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»).

Декілька місяців тому в науково-медичних колах точилися дискусії щодо впливу ІАПФ і БРА на перебіг коронавірусної інфекції. Ці обговорення припинило дослідження BRACE CORONA, котре підтвердило, що в пацієнтів із легким і середньотяжким перебігом COVID-19 не потрібно відмінити ІАПФ і БРА, оскільки вони не погіршують виживаності.

Існують також суперечливі думки щодо статинів. На думку одних авторів, протизапальний ефект статинів може бути корисним в умовах активного запалення при COVID-19; на думку інших, вищий рівень смертності в пацієнтів із низьким рівнем ліпопротеїнів може асоціюватися з прийомом статинів. Хоча масштабних клінічних досліджень щодо цього питання наразі немає, вважається, що пацієнти, котрим показані статини, повинні приймати їх у попередньому режимі. Препаратом, який у найменшій дозі дає змогу досягти найвираженішого ефекту, є розувастатин, наприклад вітчизняний препарат **Превентор** (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»), для котрого була доведена біоеквівалентність оригінальному лікарському засобу.

Що стосується профілактики венозних тромбоемболій, то вона показана не всім пацієнтам, які перенесли COVID-19. Для оцінки доцільності продовження тромбопрофілактики під час виписки бажано зібрати лікарський консиліум. Якщо профілактику було визнано доцільною, рекомендовано застосовувати ривароксабан (31-39 днів) або еноксапарин (6-14 днів). Ризик венозної тромбоемболії оцінюють за шкалою Падуа: сума балів ≥ 4 вказує на високий ризик і потребу у фармакологічній тромбопрофілактиці. Також може застосовуватися шкала IMPROVE, за використання котрої пограничним значенням для високого ризику венозних тромбоемболій є показник ≥ 2 балів.

Етіологія та патофізіологія пізніх наслідків COVID-19 продовжують вивчатися. Несприятливими чинниками в цьому випадку є наслідки вірусного ураження органів, стійкий гіперзапальний стан, тривала вірусна активність і персистенція

вірусу в нервових гангліях, автоімунна реакція, тривала іммобілізація, загострення супутніх захворювань, психологічні наслідки хвороби чи вимушених змін способу життя. На прийомі в кардіолога пацієнти, котрі перенесли COVID-19, нерідко скаржаться на прискорене серцебиття, задишку, втомлюваність, зниження толерантності до фізичних навантажень, болі в грудній клітці. Ймовірними проблемами в такому разі є ушкодження міокарда / міокардити, аритмії та серцева недостатність. Обсяг необхідних досліджень включає ЕКГ та ЕхоКГ, добовий моніторинг ЕКГ, визначення тропоніну, мозкового натрійуретичного пептиду, антинуклеарних антитіл (у молодих жінок).



Директор навчально-наукового тренінгового центру сімейної медицини та долікарської допомоги Ужгородського національного університету, кандидат медичних наук Павло Олегович Колесник у своїй доповіді відповів на запитання «Життя після COVID-19: чи є місце профілактики?».

Як відомо, профілактика є надзвичайно важливою складовою роботи сімейного лікаря та розподіляється на декілька рівнів. Первинна профілактика передбачає виявлення факторів ризику, мотиваційне консультування, вакцинацію, вторинна – раннє виявлення найпоширеніших прихованих захворювань у популяції з метою своєчасного лікування (скринінг), третинна – лікування хронічних захворювань із метою профілактики ускладнень і збільшення тривалості життя. Однак існує ще один рівень – т. зв. четвертинна профілактика, метою котрої є захист пацієнта від гіпердіагностики та надмірного лікування хвороб.

Нині COVID-19 є не просто пандемією, а здебільшого синдемією, оскільки на тлі коронавірусного спалаху зростає кількість смертей від хронічних неінфекційних захворювань. Медична допомога таким пацієнтам у нестандартних умовах COVID-19 відходить на другий план, скринінг перестає бути пріоритетом медичної служби, інтенсивність вакцинації зменшується. Саме тому на цьому етапі не слід втрачати контроль над тими хворобами, що й до пандемії були провідними причинами смертності, тобто ССЗ і злоякісними новоутвореннями.

Кожен лікар загальної практики повинен задуматися, чи ефективно він виявляє фактори ризику хронічних хвороб у своїх пацієнтів, чи адекватно проводить консультування, чи повною мірою використовує доступні можливості вакцинації. Робочою групою Профілактичної служби США рекомендовано при кожній зустрічі сімейного лікаря з пацієнтом оцінювати такі фактори ризику, як гіподинамія, стрес, уживання алкоголю, нераціональне харчування, куріння, ожиріння, обтяжений сімейний анамнез. Прицільне мотиваційне консультування пацієнтів також є дуже важливим і навіть має належну доказову базу стосовно певних аспектів (уживання тютюну й алкоголю, грудне вигодовування, здорове харчування в дорослих із високим ступенем ризику). Дотримання рекомендованих методик прицільного консультування є способом досягнення високої прихильності пацієнта до лікування та співпраці з лікарем. Основні засади

Продовження на стор. 4.



Постковідний синдром: новий мультидисциплінарний виклик

Продовження. Початок на стор. 3.

консультування – емпатія, формування особистого контакту, відкриті запитання, рефлексивне слухання, підбиття підсумків наприкінці бесіди.

Своєю чергою, вторинна профілактика (скринінг) передбачає доказово ефективні та безпечні обстеження безсимптомних пацієнтів певного віку та статі, котрі вважають себе здоровими, з метою раннього виявлення найпоширеніших у популяції хвороб. Наразі диспансеризацію в Україні відмінено. Відповідно до формулювання наказу Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 26.01.2018 № 157, «надмірні радіологічні обстеження під час флюорографії органів грудної клітки (ФГ ОГК) є небезпечними для пацієнтів», а «значна кількість діагностичних і лабораторних досліджень спричиняє накопичення помилкових результатів і подальше непотрібне лікування». За сучасними поглядами, загальний аналіз крові не використовується як скринінг у загальній популяції, а призначається лише групам високого ризику, дітям віком до 9 міс і вагітним. Загальний аналіз сечі застосовується лише як скринінг безсимптомної бактеріурії у вагітних на терміні 12-15 тиж. ЕКГ також не рекомендується ані як скринінгове обстеження при ІХС, ані як засіб прогнозування коронарних подій у дорослій популяції. ФГ ОГК не рекомендовано призначати як метод масових скринінгових обстежень для виявлення раку легень у загальній популяції. Цей метод використовується виключно в групах високого ризику при позитивній пробі Манту. Натомість МОЗ України було оприлюднено наказ від 19.03.2018 № 504 «Про затвердження порядку надання первинної медичної допомоги», що містить додаток 2 «Перелік медичних втручань у межах первинної медичної допомоги для груп пацієнтів із підвищеним ризиком розвитку захворювань».

За визначенням експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я, ефективний скринінг – це динамічний процес. Важливими складовими оптимального скринінгу є охоплення високої частки населення (>70%), наявність належних ресурсів та інфраструктури, вибір прийняттого методу, забезпечення повноцінної діагностики й лікування виявлених під час скринінгу хворих, а також оцінка результативності скринінгу в динаміці. Для складання індивідуальної програми скринінгових обстежень можна пройти анонімне опитування за посиланням www.msa.inf.ua.

Павло Олегович завершив свій виступ клінічним випадком пацієнта віком 43 роки, підприємця, котрий не має виражених скарг, але періодично відзначає підвищення рівня АТ до 145/95 мм рт. ст. При обстеженні виявлено надлишкову масу тіла; жодних відхилень із боку серцево-судинної та дихальної систем не зафіксовано. Пацієнту показані оцінка факторів ризику та скринінг АГ, цукрового діабету, дисліпідемії, ВІЛ-інфекції, вірусних гепатитів і захворювань, які передаються статевим шляхом. У зв'язку із сімейним анамнезом передчасної серцевої смерті (батько помер від інфаркту міокарда в 49 років) і наявними факторами ризику в цього хворого спостерігається високий ризик ССЗ та смерті від серцево-судинних подій. Аналіз ліпідограми виявив значне підвищення холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) – 3,47 ммоль/л, тоді як для пацієнта високого кардіоваскулярного ризику цей показник не має перевищувати 1,8 ммоль/л. Тактика призначення статинів у такому разі передбачає визначення вихідного та цільового рівнів ХС ЛПНЩ, обрання напряму терапії (корекція способу життя, статинотерапія) й оптимального статину. Цьому пацієнту необхідно знизити рівень ХС ЛПНЩ на 35-40%, для чого

доцільно призначити розувастатин (Превентор, ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»). Важливо, що для Превентору була доведена біоеквівалентність оригінальному розувастатину.



Завідувачка кафедри терапії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, доктор медичних наук, професор Наталія Юрївна Осовська зупинилася на протиішемичній активності антигіпертензивного лікування.

АГ продовжує посідати одну з провідних позицій як у структурі ССЗ на рівні первинної медичної допомоги, так і в структурі серцево-судинної смертності. Рекомендації Міжнародного товариства гіпертензії (2020) розподіляють АТ на нормальний (120-129/80-84 мм рт. ст.), високий нормальний (130-139/85-89 мм рт. ст.), АГ 1 ступеня (140-159/90-99 мм рт. ст.) та АГ 2 ступеня ($\geq 160/100$ мм рт. ст.). АГ 3 ступеня й ізольована систолічна АГ у цій класифікації відсутні. Ймовірно, це раціонально, оскільки для ізольованої систолічної АГ і досі не винайдено специфічних медикаментозних засобів або особливих стратегій застосування відомих препаратів.

Офісне вимірювання АТ є досить ненадійним, оскільки результати можуть бути дуже варіабельними залежно від настрою пацієнта, його прихильності до лікаря, особливостей умов візиту. Своєю чергою, домашнє вимірювання є економічно доступним і достовірнішим методом. При діагностиці АГ й оцінці особливостей її перебігу значна увага також приділяється результатам добового моніторування АТ.

Що стосується лікування, то базовим заходом є зміна способу життя, котра показана всім пацієнтам з АГ. Медикаментозну терапію слід розглянути в пацієнтів із високим нормальним АТ і високим серцево-судинним ризиком, особливо за наявності ІХС. Хворим з АГ зазвичай медикаментозна терапія призначається відразу. При АТ $\geq 160/100$ мм рт. ст. цільового рівня необхідно досягти щонайбільше через 3 міс лікування. Знижувати АТ слід щонайменше на 20/10 мм рт. ст., ідеально – до $<140/90$ мм рт. ст. У пацієнтів віком ≥ 65 років за хорошої переносимості лікування цільовий АТ є аналогічним. У більшості хворих доцільно досягати АТ $<130/80$ мм рт. ст., але не $<120/70$ мм рт. ст.

Стартовим препаратом зазвичай є подвійна комбінація низьких доз препаратів (ІАПФ або БРА в поєднанні з дигідропіридиновим БКК); у разі відсутності ефекту слід збільшити дози до максимально переносимих. Подальшим кроком є додавання тіазидного чи тіазидоподібного діуретика. За резистентної АГ до потрібної комбінації додається спіронолактон. У разі наявності протипоказань до останнього можуть бути використані амilorид, доксазозин, еплеренон, клонідин або β -блокатор.

Прийом антигіпертензивних препаратів і домашній контроль рівня АТ мають бути постійними та безперервними. Варто також пояснити пацієнту, що саме потрібно робити в разі гіпертензивного кризу.

Сучасний антигіпертензивний препарат має забезпечувати не лише досягнення цільового АТ, а й органопротекцію (кардіо-, нефро-, ангіо- та психопротекцію) та, крім того, сприятливо впливати на прогноз, знижуючи ризик інфаркту міокарда, інсульту, серцево-судинної смерті, тривожних розладів, і бути метаболічно нейтральним. Цим вимогам відповідає препарат **Тіара Тріо**®

(ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»), котрий містить БРА валсартан, БКК амлодипін і діуретик гідрохлортіазид. За даними масштабних клінічних досліджень, амлодипін знижує ризик інсульту на 37%, ризик серцево-судинної смерті – на 29%; для валсартану зниження цих ризиків становлять 40 і 29%, а для гідрохлортіазиду – 36 і 22% відповідно. Отже, всі діючі речовини **Тіари Тріо** впливають на прогноз, істотно зменшуючи ризики найнебезпечніших ускладнень АГ.

У власному дослідженні було вивчено антиангінальну й антиішемичну ефективність **Тіари Тріо**, а також вплив цього препарату на процеси ремоделювання лівого шлуночка в пацієнтів високого кардіоваскулярного ризику з ІХС та АГ. У дослідженні взяли участь 76 пацієнтів (середній вік – $49,8 \pm 7,6$ року), котрих було розподілено на групи **Тіари Тріо** та будь-якої іншої антигіпертензивної терапії. Усі хворі отримували стандартну терапію ІХС (стати́ни, антиагреганти, блокатори РААС). Через 6 міс в обох групах було відзначено зменшення кінцевого систолічного та кінцевого діастолічного об'ємів лівого шлуночка, проте в групі **Тіари Тріо** кінцевий систолічний об'єм знизився на 15%, а в групі іншого лікування – лише на 5%, хоча ударний індекс зріс на однакову частку – 7%, що свідчить про вираженіше зменшення лівого шлуночка в групі **Тіари Тріо**. Хоча в обох групах фракція викиду істотно не змінилася, індексована маса міокарда лівого шлуночка в групі **Тіари Тріо** достовірно зменшилася, а в групі іншого лікування дещо зросла. Важливим позитивним зрушенням у групі **Тіари Тріо** було достовірне зменшення співвідношення швидкостей трансмітрального кровотоку Е та А в пацієнтів із діастолічною дисфункцією І типу, що є свідченням поліпшення розслаблення лівого шлуночка внаслідок зниження тиску в ньому та зменшення гіпертрофії.

Також було виявлено, що **Тіара Тріо**® чинить антиішемичну дію. Наприкінці лікування кількість епізодів за грудинного болю на добу в групі **Тіари Тріо** становила 0,4, тоді як у групі інших препаратів – 1,5. Аналогічна динаміка спостерігалася й щодо епізодів зміщення ST: після лікування в групі **Тіари Тріо** їхня кількість становила 0,4, а в групі інших ліків – 3,0. Сумарна тривалість ішемії до лікування становила 119 с/добу (показник обох груп). Після терапії **Тіарою Тріо** цей показник зменшився до 10 с, а після іншого лікування – лише до 50 с.

Родзинкою цього дослідження стало використання спекл-трекінг ЕхоКГ для оцінки антиангінальної й антиішемичної активності. За допомогою такого методу було виявлено на 23% більший приріст поздовжньої скоротливості лівого шлуночка в групі **Тіари Тріо**, ніж у групі порівняння. Цей ефект не залежав від антигіпертензивної активності терапії.

Автори дослідження дійшли таких висновків:

- 6-місячна терапія препаратом **Тіара Тріо**® в належній індивідуально підібраній дозі в пацієнтів високого кардіоваскулярного ризику не лише сприяє регресу гіпертрофії лівого шлуночка, а й має очевидні антиангінальний та антиішемичний ефекти, що підтверджується як клінічно (зменшення кількості больових нападів), так й інструментально (зменшення кількості та тривалості епізодів депресії інтервалу ST);

- достовірний приріст глобального поздовжнього стрейну на 23% після 6 міс лікування **Тіарою Тріо** свідчить про зменшення зон гіпокінезії в пацієнтів з АГ та стабільною ІХС із нормальною фракцією викиду.

Підготувала **Лариса Стрільчук**



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

Редакційна колегія

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ю.І. 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»^{С®}

Свідоцтво КВ № 15650-4122ПР від 03.09.2009

Передплатний індекс: 35272

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Тетяна Черкасова**

Головний редактор
Випусковий редактор
Менеджер із реклами

В'ячеслав Килимчук

Галина Теркун

Зоя Маймескул

Літературне редагування / коректура:

Анастасія Божко

Ірина Колесник

Юлія Фітисова

Наталія Дехтяр-Дігузова

Дизайн/верстка:

Контактні телефони

Редакція **+380 (44) 521-86-86**

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

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

Адреса для листування

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

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

Газету віддруковано в ТОВ «Глянец», м. Київ, вул. Олександра Довженка, 3.

Підписано до друку 30.03.2021.

Замовлення № 737750. 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).

Здоров'я України^{С R}

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

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

«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

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

Здоров'я України

5

Цефдінір — новий антибіотик для лікування респіраторних інфекцій у дорослих і дітей

У сучасних клінічних настановах як емпіричну антибіотикотерапію нетяжких респіраторних інфекцій рекомендовано використовувати пероральні цефалоспорины III покоління [1-3]. Крім високої активності щодо передбачуваних збудників, цим препаратам властиві сприятливий профіль безпеки та хороша переносимість, здатність створювати високі концентрації в сироватці крові, а також у вогнищі запалення. Віднедавна на фармацевтичному ринку України представлений цефалоспорин III покоління цефдінір (3-ДІНІР, Корпорація «Артеріум») [4]; препарат доступний у формі капсул 300 мг для лікування дорослих і підлітків віком від 13 років, а вже незабаром з'явиться спеціальна дитяча форма – порошок для оральної суспензії, що призначений для використання в дітей від 6 міс до 12 років. Молекула цефдініру не широко представлена в Україні, тому цей антибіотик є новим не лише для лікарів і пацієнтів, а й для локальних інфекційних патогенів. Отже, в подальші роки можна сподіватися на низьку резистентність мікроорганізмів до цього препарату.

Антибактеріальна активність

Цефдінір є активним щодо більшості штамів таких мікроорганізмів *in vitro*, а також у разі клінічних інфекцій [5]:

- грампозитивні бактерії: *Staphylococcus aureus* (лише метицилінчутливі штами), *Streptococcus pneumoniae* (лише пеніцилінчутливі штами), *Streptococcus pyogenes*;
- грамнегативні бактерії: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*.

Окрім того, *in vitro* продемонстрована активність цефдініру проти *Staphylococcus epidermidis* (метицилінчутливих штамів), *Streptococcus agalactiae*, стептококів групи *Viridans*, *Citrobacter koseri*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* та *Proteus mirabilis*.

Молекула цефдініру містить аміногіазолову групу, що підвищує зв'язувальну здатність із РВР (бактеріальним пеніцилін-зв'язувальним білком) і покращує протимікробну активність, а також вінілову групу, що полегшує абсорбцію в разі перорального прийому. Афінітет цефдініру до РВР *S. aureus*, *H. influenzae* й *E. coli* є вищою порівняно з такою цефтіксу, цефаклору й цефалексину.

Цефдінір стійкий до гідролізу 13 основних β-лактамаз, включно з β-лактамазами TEM-1/TEM-2 *H. influenzae* та BRO-1/BRO-2 *M. catarrhalis* [6].

Антибактеріальна активність цефалоспоринов проти бактерій – продуцентів β-лактамаз

Бактерія	Цефалоспорины I покоління (цефалексин)	Цефалоспорины II покоління (цефуроксим)	Цефалоспорины III покоління (цефтіксим)	Цефалоспорины III покоління з розширеним спектром дії (цефдінір)
<i>Staphylococcus aureus</i>	Так	Так	Ні	Так
<i>Haemophilus influenzae</i>	Ні	Так	Так	Так
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Ні	Так	Так	Так

Цефдінір має високу активність проти більшості респіраторних патогенів із нижчими показниками МПК90 (мінімальної концентрації, котра пригнічує ріст 90% ізолятів) порівняно з іншими цефалоспориновими антибіотиками [7-10].

Активність *in vitro* цефалоспоринов проти грампозитивних і грамнегативних бактерій

	<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pyogenes</i>	<i>S. aureus</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>M. catarrhalis</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>E. coli</i>
Цефуроксим	0,25	0,12	2,0	2,0	2,0	16,0	8,0
Цефтибутен	8,0	2,0	32,0	0,12	4,0	0,25	0,25
Цефтіксим	4,0	0,094	16	0,25	0,5	0,5	2
Цефподоксим	0,12	0,032	6,0	1,0	2,0	2,0	0,5
Цефдінір	0,12	0,03	0,5	0,5	0,25	0,25	0,25

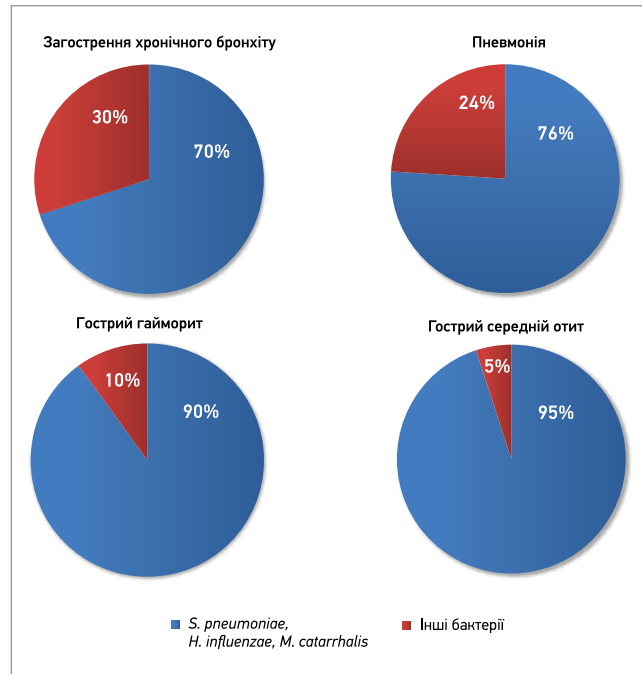
■ Найнижча МПК90 серед порівнюваних цефалоспоринов

Відповідно до інструкції [11], 3-ДІНІР показаний для лікування дітей і дорослих із легкими та помірно тяжкими інфекціями, спричиненими *H. influenzae/parainfluenzae* (включно зі штамами, що продукують β-лактамази), *S. pneumoniae* (лише пеніцилінчутливі штами) та *M. catarrhalis* (включно зі штамами, що продукують β-лактамази):

- негоспітальною пневмонією;
- загостренням хронічного бронхіту;

- гострим бактеріальним середнім отитом;
- гострим гайморитом.

Окрім того, 3-ДІНІР може застосовуватися для лікування фарингіту/тонзиліту, зумовленого *S. pyogenes*, і неускладнених інфекцій шкіри й м'яких тканин, спричинених *S. aureus* (включно зі штамами, що продукують β-лактамази) та *S. pyogenes* [11].



Частка *S. pneumoniae*, *H. influenzae* та *M. catarrhalis* в етіологічній структурі найчастіших інфекцій дихальних шляхів і ЛОР-органів [12-15]

Клінічна та бактеріологічна ефективність

У рандомізованих контрольованих дослідженнях цефдінір продемонстрував високі показники клінічного та бактеріологічного вилікування.

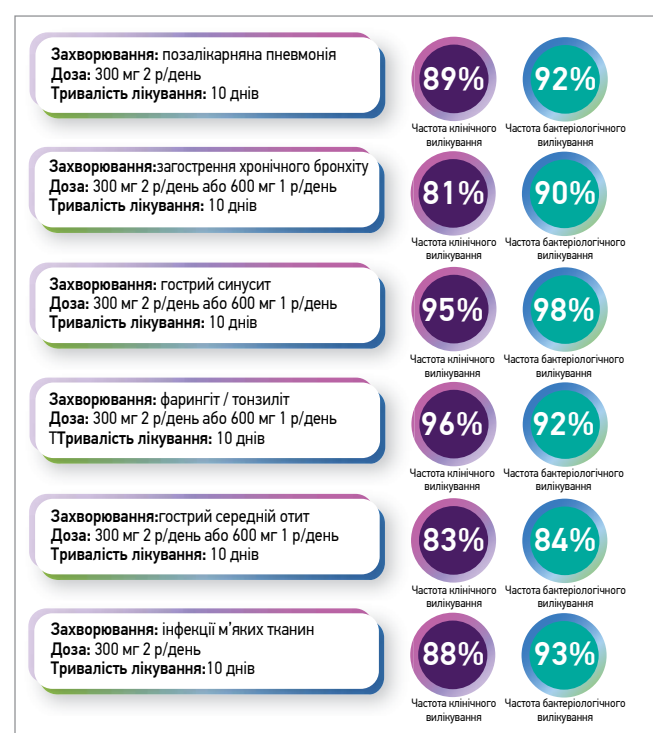
У випробуванні Drehsobl і співавт. цефдінір 300 мг 2 р/день і цефаклор 500 мг 3 р/день забезпечили мікробіологічну ерадикацію в >92% пацієнтів із позалікарняною пневмонією. Клінічна відповідь (вилікування + покращення) була досягнута у 89% групи цефдініру й у 86% групи цефаклору [16].

У дорослих пацієнтів із загостренням хронічного бронхіту цефдінір 300 мг 2 р/добу протягом 5 або 10 днів або 600 мг 1 р/добу протягом 10 днів забезпечив високу клінічну (74-81%) і бактеріологічну ефективність (85-90%) [17].

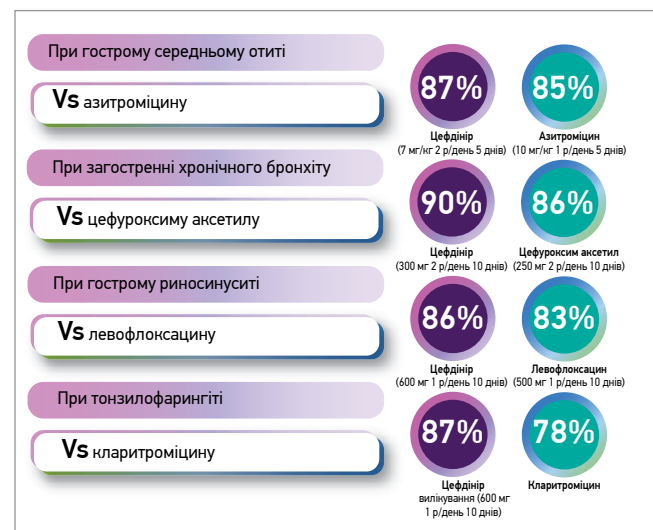
У пацієнтів із гострим бактеріальним верхньощелепним синуситом цефдінір 600 мг 1 р/день або 300 мг 2 р/день продемонстрував клінічну та бактеріологічну ефективність, зіставну з такою амоксициліну/клавуланату 500/125 мг 3 р/день (тривалість лікування в обох групах – 10 днів) [18].

У міжнародному дослідженні Henry та співавт. порівнювали 10-денні схеми застосування цефдініру 600 мг 1 р/добу та левофлоксацину 500 мг 1 р/добу в дорослих із гострим бактеріальним риносинуситом (ГБРС). Загальні показники клінічного одужання протягом 9-14 днів перевищили 83% без статистичних відмінностей між групами. Гнійні виділення з носа зникли чи зменшилися в 97% пацієнтів у кожній групі лікування [19].

У метааналізі J.A. Hadley та співавт. порівняли цефдінір 600 мг 1 р/день, цефдінір 300 мг 2 р/день й амоксицилін/клавуланат 500/125 мг 3 р/день у пацієнтів із ГБРС. Клінічна відповідь (відсутність ознак і симптомів синуситу) на 7-14-й день лікування була подібною для цефдініру 1 р/добу (90%), цефдініру 2 р/добу (87%) й амоксициліну/клавуланату (91%). Загальний показник ерадикації збудників становив 88% для цефдініру (1-2 р/день) і 85% для амоксициліну/клавуланату [20].



Цефдінір забезпечує високі показники клінічного й бактеріологічного вилікування [7, 16, 40-45]



Цефдінір має зіставну чи кращу клінічну ефективність порівняно з іншими антибіотиками [7, 42, 45]

клавуланату (91%). Загальний показник ерадикації збудників становив 88% для цефдініру (1-2 р/день) і 85% для амоксициліну/клавуланату [20].

У дослідженні Adler і співавт. у дітей із гострим середнім отитом 10-денна терапія цефдініром (7 мг/кг 2 р/добу чи 14 мг/кг 1 р/добу) була ефективнішою за лікування амоксициліном/клавуланатом. На 11-16-й день від початку лікування показник клінічного успіху становив 76,4% для цефдініру 1 р/день, 73,9% для цефдініру 2 р/день та 68,5% для амоксициліну/клавуланату [21].

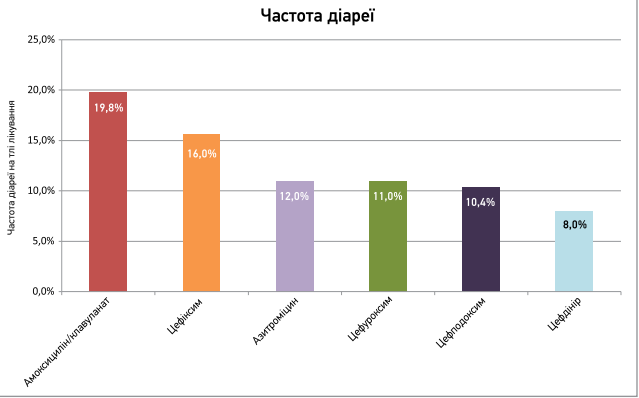
У дітей із фарингітом, спричиненим β-гемолітичним стрептококом групи А (*S. pyogenes*), цефдінір 14 мг/кг/добу (1 або 2 р/день) продемонстрував значно кращі результати лікування, ніж пеніцилін. Частота клінічного вилікування для цефдініру 1 р/день, цефдініру 2 р/день і пеніциліну становила 97,4; 96,0 та 86,3% відповідно, частота ерадикації *S. pyogenes* через 4-9 днів після завершення терапії – 94,3; 94,3 та 70,0% відповідно [22].

Можливість застосування в ступінчастій терапії

Цефдінір може призначатися перорально як протягом усього курсу антибіотикотерапії, так і на другому етапі ступінчастої терапії після стартового парентерального застосування цефалоспоринов. Стратегія ступінчастої терапії робить лікування комфортнішим за рахунок зменшення кількості ін'єкцій, дає змогу скоротити терміни перебування пацієнта в стаціонарі (а отже, й знизити ризик нозокоміальних інфекцій) і зменшити вартість лікування [23]. При проведенні ступінчастої терапії на тлі поліпшення клінічного стану пацієнта допускається перехід із парентерального введення одного антибіотика на пероральний прийом іншого, що належить до того самого класу та покоління [24]. Наприклад, після короткострокової парентеральної терапії цефалоспорином III покоління цефтріаксоном (який не випускається в лікарській формі для перорального прийому) можна перейти на пероральну терапію препаратом 3-ДІНІР, який також належить до цефалоспоринов III покоління й має схожий спектр антибактеріальної дії. У нещодавньому дослідженні ступінчаста терапія цефтріаксоном (у середньому 3 дні) та цефдініром (у середньому 7 днів) продемонструвала дуже високу ефективність – 99% [25].

Безпека та переносимість

Цефдінір має сприятливий профіль безпеки та переносимості в пацієнтів усіх вікових груп; більшість його побічних ефектів є легкими та минають самостійно. У клінічних дослідженнях лише 2% пацієнтів припинили прийом цефдініру через небажані реакції, потенційно пов'язані з лікуванням. Частота розвитку діареї при лікуванні цефдініром є зіставною з амоксициліном і значно нижчою порівняно з амоксициліном/клавуланатом [5].



Цефдінір практично не метаболізується й виводиться переважно нирками, при цьому корекція дози рекомендується лише хворим із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну <30 мл/хв). У пацієнтів із порушенням функції печінки, а також у хворих похилого віку зміна режиму дозування не потрібна [5].

На сьогоднішні випадків передозування цефдініром у людей не описано. В експериментальних дослідженнях гострої токсичності однократне пероральне введення цефдініру дозою 5600 мг/кг не спричиняло розвитку жодних побічних реакцій [5].

За класифікацією Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA), цефдінір має категорію безпеки під час вагітності В (як і амоксицилін чи азитроміцин) [5]. Після прийому цефдініру дозою 600 мг він не визначався в грудному молоці; отже, його застосування у вагітних і жінок, які годують грудним молоком, можна вважати безпечним [5].

Низка цефалоспоринів, які в структурі своїх молекул містять метилтіотріазоловий бічний ланцюг або метилтіодіокситриазинове кільце (цефоперазон, цефтріаксон, цефамандол тощо), в поєднанні з алкоголем можуть зумовлювати дисульфірам-подібні реакції (аж до летального наслідку). Молекула цефдініру не містить цих сполук, тому його застосування разом з алкоголем є безпечним [30].

Смакова привабливість педіатричної форми

Діти молодшого віку віддають перевагу тим продуктам харчування, що мають знайомий і солодкий смак [31]. Більшість препаратів, які застосовуються в педіатрії, мають незнайомий і гіркий смак, тому пройти повний курс лікування – складне завдання для дітей та їхніх батьків. Недотримання призначеної схеми антибіотикотерапії може погіршувати результати лікування, спричиняти ускладнення й підвищувати ризик селекції резистентних штамів мікроорганізмів [32].

Значення органолептичних властивостей педіатричних форм антибіотиків добре описане в медичній літературі [33, 34]. У дослідженні K. Sunakawa та співавт. опитування 192 родин виявило, що повний курс призначеної антибіотикотерапії не пройшла ¼ дітей, при цьому відмова дитини приймати препарат через неприємний смак була другою найчастішою причиною низького комплаєнсу (перша причина – рішення батьків, що дитині стало краще) [35]. У дослідженні al-Shammari та співавт. за участю 414 пацієнтів, які звернулися до сімейного лікаря (65,9% дітей), провідними причинами неприхильності до короткочасної антибіотикотерапії були швидке збільшення вираженості симптомів, гіркий смак препарату, забудькуватість і часте дозування [36]. У багатьох інших випробуваннях продемонстровано, що кращий смак антибіотиків достовірно корелює з вищим комплаєнсом.

Смак і запах цефдініру у формі суспензії вивчали в 6 рандомізованих сліпих перехресних дослідженнях порівняно з амоксициліном/клавуланатом, цефпрозілом і азитроміцином. Дітям віком від 4 до 8 років пропонували оцінити смак і запах кожного препарату за візуально-аналоговою шкалою зі «смайлами», вираз яких відповідав оцінці від 1 (дуже погано) до 5 (дуже добре). 3-поміж 715 учасників 85% оцінили смак цефдініру як «добрий» або «дуже добрий»; це був найкращий показник серед протестованих антибіотиків (у середньому 63%). Запах цефдініру як «добрий» або «дуже добрий» визначили 71% дітей проти 64% для амоксициліну/клавуланату, цефпрозілу й азитроміцину. Отже, ці дослідження довели, що діти сприймають смак і запах цефдініру краще, ніж такі інших антибіотиків.

Антибіотики у формі оральної суспензії: рейтинг смакової привабливості

1. Цефдінір
2. Цефіксим
3. Азитроміцин
4. Ципрофлоксацин
5. Триметоприм/сульфаметоксазол
6. Кларитроміцин
7. Триметоприм
8. Амоксицилін/клавуланат
9. Цефподоксим проксетил
10. Цефуроксим аксетил

Окрім смаку, важливим є смакове задоволення (англ. palatability, від palate – піднебіння), що формується в центральній нервовій системі за участю опіоїдних рецепторів [38]. Смакове задоволення залежить від багатьох факторів, як-от запах, смак, текстура й об'єм дози, а також від попереднього смакового досвіду. У дослідженні Steele та співавт., що проводилося в США серед лікарів, вивчали смакове задоволення для найчастіше застосовуваних антибіотиків у вигляді суспензії [39]. Для кожної суспензії за шкалою від 0 (найгірше) до 5 (найкраще) лікарі сліпим методом оцінювали запах, текстуру, смак і післясмак; сумарна оцінка визначала смакову задоволеність. У результаті цефдінір отримав значно кращі оцінки, ніж інші антибіотики.

Список літератури знаходиться в редакції.



! Ключові переваги цефдініру

- Стабільність щодо більшості β-лактамаз, унікальний профіль розподілу в тканинах
- Розширений спектр антибактеріальної активності, що охоплює всі основні респіраторні патогени
- Нижчі значення МПК90 порівняно з іншими цефалоспоринами
- Висока частота клінічного й бактеріологічного вилікування
- Сприятливий профіль безпеки в усіх вікових групах, можливість призначення під час вагітності й лактації
- Зручність застосування – 1 або 2 рази на добу, незалежно від уживання їжі
- Висока смакова привабливість педіатричної лікарської форми



3-ДІНІР (cefдинir); 1 капсула містить: цефдінір у перерахунку на суху речовину – 300 мг.
Лікарська форма. Капсули.
Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Інші бета-лактамі антибактеріальні засоби. Цефалоспорины третього покоління.
Цефдінір. Код АТХ J01D D15.
Показання. Для лікування інфекцій легкого та середнього ступеня, спричинених чутливими до цефдініру штамми мікроорганізмів, таких як: негоспітальна пневмонія, загострення хронічного бронхіту, гострий гайморит, фарингіт/тонзиліт, неускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин. Загальна добова доза для всіх інфекцій становить 600 мг. Дозування 1 раз на добу протягом 10 днів настільки ж ефективне, як і дозування 2 рази на добу.
Протипоказання. Підвищена чутливість до цефдініру або до будь-якого іншого антибіотика цефалоспоринового ряду. 3-Дінір у формі капсул не призначений для лікування дітей віком до 13 років.

Побічні реакції. сухість слизової рота, стоматит, метеоризм, біль у животі, нудота, діарея, відчуття задухи, гостра дихальна недостатність, головний біль, безсоння, сонливість, запаморочення, гранулоцитопенія, нейтропенія, печінкова недостатність, гострий гепатит, порушення функції нирок, токсична нефропатія, висипання, свербіж шкіри, анафілактичні реакції, кон'юнктивіт, гарячка, підвищення АСТ, амілази у крові, псевдопозитивний тест на вміст глюкози в сечі, вагінальний кандидоз, вагініт, схильність до кровотеч, кровотечі та крововиливи, біль у грудях, артеріальна гіпертензія, астенія.
Виробник. АТ «Київмедпрепарат» (пакування з in bulk фірми-виробника ФармаВіжн Санаі ве Тікарет А.С., Туреччина). Заявник. ТОВ «АРТЕРІУМ ЛТД», Україна. Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.
Категорія відпуску. За рецептом.
РП № 17823/01/01 від 17.12.2019 р. до 17.12.2024 р.
* Перший зареєстрований в Україні лікарський засіб з діючою речовиною цефдінір, що з'явився для продажу в Україні <http://www.drlz.com.ua/>

Інформацію наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкціях для медичного застосування лікарських засобів. Інформація призначена виключно для розміщення у виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників, а також у матеріалах, що розповсюджуються на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Виробник: АТ «Київмедпрепарат», Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.
Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 26.02.2021 р.

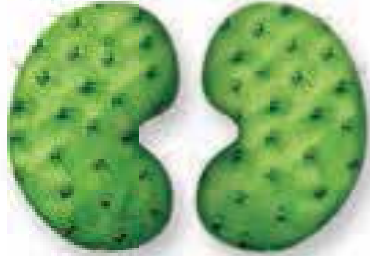
До складу Корпорації «Артеріум» входять АТ «Київмедпрепарат» та АТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua



Ближче до людей

Симптоматична гіперурикемія^{1*}



Мультисистемне захворювання Йти до мети. Щодня²⁻⁴

* 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

Склад: діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить фебуксостату 80 мг або 120 мг; **Лікарська форма.** Таблетки, вкріті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування подагри. Лікарські засоби, що пригнічують утворення сечової кислоти. Код АТХ M04A A03. **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 ¹⁴C-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 штрассе 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, протипоказань 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.



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

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

Адреса: м.Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Залізо, залізодефіцит, анемія: значення для жіночого здоров'я й не тільки...

16 лютого в онлайн-режимі відбувся вебінар «Залізо, залізодефіцит, анемія: значення для жіночого здоров'я й не тільки...», в рамках якого мали слово провідні вітчизняні фахівці, котрі займаються проблемами жіночого здоров'я. Учасники події мали змогу дізнатися про глобальну проблему залізодефіцитних станів у світі, значення заліза для жіночого організму, його надважливу роль у підготовці до здорової вагітності, вплив дефіциту заліза на функціонування жіночого організму під час вагітності, розвиток плода тощо. Пропонуємо нашим читачам ознайомитися з цими питаннями докладніше.



На початку заходу доповідь «Залізодефіцит – жіноча пандемія XXI століття» представив член-кореспондент НАМН України, керівник відділення внутрішньої патології вагітних ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Володимир Ісаакович Медведь.

Професор одразу зауважив, що поширеність залізодефіцитних станів є надто високими. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у світі ≈500 млн жінок страждають на анемію. Латентний залізодефіцит (рівень феритину <30 мкг/л) мають ≈40-55% жінок репродуктивного віку. Розповсюдженість анемії серед вагітних у країнах Європи становить ≈21-35% і досягає 80% у країнах, які розвиваються. Поширеність анемії серед вагітних в Україні, згідно з офіційними даними Міністерства охорони здоров'я України за 2019 р., становила ≈24,73%. Дефіцит заліза є основним і найпоширенішим наслідком порушення харчування у світі. Найрозповсюдженішим цей стан є серед дітей і жінок у країнах, які розвиваються.

Залізо та його функції

Залізо вважається одним із найнеобхідніших мікронутрієнтів для організму людини. Основна його функція (транспортування кисню) пов'язана зі здатністю брати участь у формуванні гемоглобіну, а в складі гемоглобіну зворотно зв'язувати кисень для його перенесення до всіх органів і тканин. Отже, дефіцит заліза спричиняє порушення цього процесу та провокує розвиток гіпоксії.

Залізо також бере безпосередню участь у формуванні міоглобіну, котрий має роль внутрішньоклітинного носія кисню та його депонування в м'язовій тканині. Саме міоглобін у значній кількості присутній у кардіоміоцитах і червоних волокнах скелетних м'язів, які спеціалізуються на роботі в умовах аеробного метаболізму. Крім того, залізо входить до складу білків, які регулюють процеси клітинного дихання, циклу Кребса, синтезу ДНК. Іони заліза беруть участь у функціонуванні нейронів та імунної системи. Отже, залізодефіцит негативно впливає на всі основні метаболічні процеси, включаючи синтез таких макроергічних сполук, як АТФ.

Єдиним джерелом надходження заліза є продукти харчування. Відомо, що залізо в природі існує у двох формах – дво- і тривалентний (гемове) та тривалентний (негемове). Гемове залізо міститься в продуктах тваринного походження – м'ясі, рибі, птиці. Саме воно має максимальну біодоступність (15-50%) для людини

та становить основну частину абсорбованого з ШКТ заліза. Засвоюваність гемового заліза зумовлена оптимальним для каталізації процесу білковим оточенням, завдяки якому залізо надходить до організму рівномірно. Натомість тривалентне (негемове) залізо, що міститься в продуктах рослинного походження та становить основну частину в раціоні людини, всмоктується гірше. Так, його біодоступність (порівняно з дво- і тривалентним залізом) є значно нижчою (від 1 до 10%) і залежить від наявності пригнічувальних або стимулювальних факторів. Пригнічення абсорбції негемового заліза притаманне деяким продуктам харчування (білок, яєць, молоко, соя) та медичним препаратам, а також таким речовинам, як оксалати, поліфеноли й кальцій.

Послідовність формування залізодефіцитних станів

Формування залізодефіцитної анемії (ЗДА) відбувається зазвичай поступово. Насамперед спостерігається втрата заліза з депо. Так, у разі недостатнього надходження заліза з їжею організм починає мобілізувати його з феритину. Концентрація феритину починає знижуватися ще за нормального вмісту гемоглобіну з подальшим формуванням прелатентного дефіциту. Подальше вичерпання ресурсів зумовлює виникнення залізодефіцитного еритропоезу, що характеризується зниженням концентрації гемоглобіну та зростанням кількості протопорфірину в еритроцитах. Розвивається латентний дефіцит заліза. Надалі страждає транспортний пул заліза – зменшується рівень трансферину та спостерігається зниження рівня гемоглобіну.

Анемічний синдром під час вагітності та його профілактика

Дефіцит заліза тією чи іншою мірою розвивається при кожній вагітності. Зникнення запасів заліза в депо зумовлене затратами на формування фетоплацентарного комплексу та перерозподілом його на користь плода. Всмоктування заліза також зростає зі збільшенням терміну вагітності, проте цей адаптаційний механізм не здатен компенсувати всі затрати, внаслідок чого в багатьох жінок до II триместру вагітності розвивається маніфестна форма ЗДА.

Доповідач підкреслив, що особливо вразливими є жінки з ожирінням та/або прееклампсією. Саме в цієї категорії прослідковуються активація прозапального цитокінового каскаду, підвищення вмісту гепсидину, ІЛ-6 і феритину в плазмі, при цьому середня концентрація гемоглобіну в еритроциті є нижчою (порівняно зі здоровими особами). Вже в II триместрі вагітності, що ускладнена надлишковою масою тіла чи ожирінням, концентрація гепсидину в крові матерів є достовірно

вищою (порівняно з жінками з нормальною масою тіла). Концентрація гепсидину – чіткий лабораторний маркер, який дає змогу прогнозувати ефективність пероральної феротерапії в пацієнток із ЗДА. Саме рівні гепсидину >200 пг/мл є свідченням неефективності пероральної терапії препаратами заліза.

Щонайменше в половині випадків анемію вагітних можна усунути застосуванням добавок заліза (згідно з документом «Рекомендації щодо надання допологової допомоги з метою формування позитивного досвіду вагітності», ВООЗ, 2017). Слід зазначити, що всі пацієнти з дефіцитом заліза мають потребу в препараті, котрий забезпечить високу ефективність задля швидкого поновлення запасів заліза з мінімальним ризиком появи побічних ефектів. Саме цим двом потребам відповідає дієтична добавка Ріхтер ФерроБіо виробництва компанії Gedeon Richter (Угорщина), що являє собою комбінацію гемового заліза та негемового заліза в низькій дозі. Ідея розробки Ріхтер ФерроБіо запропонована професором П. Райзенштайном (Каролінський інститут, м. Стокгольм, Швеція) та полягала в тому, що додавання невеликої кількості натурального гемового заліза сприятиме всмоктуванню й негемового заліза. Саме додавання порошкоподібного гемоглобіну дало змогу підвищити біодоступність сульфату заліза та наблизити всмоктування заліза до максимально можливого. Крім того, гемове залізо (незважаючи на те, що наявне в незначній кількості) є найзасвоюванішим природним джерелом заліза. Зазначена комбінація сполук заліза дає змогу мінімізувати розвиток побічних ефектів і забезпечує високу прихильність до її застосування.



Завідувачка кафебри акушерства, гінекології та медицини плода Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор Світлана

Іванівна Жук представила доповідь «Власні й оптимальні профілактичні заходи як запорука високого когнітивного потенціалу в дитини» (спеціальний проєкт для сімейних лікарів).

На початку виступу спікерка зазначила, що формування високого когнітивного потенціалу дитини є надзвичайно важливим і водночас складним інвестиційним проєктом. На жаль, успіх цього починання є часто непередбачуваним, а інколи й недосяжним (у разі генетичних порушень, дії несприятливих факторів у критичні періоди антенатального розвитку, грубих дефектів надання медичної допомоги тощо). Крім того, знизити розумові здібності дитини можуть і менш очевидні фактори, до яких сміливо можна віднести дефіцит мікронутрієнтів під час вагітності.

ЗДА та дитина: «Час працює проти нас»

Недостатність вітамінів і мікроелементів в організмі матері тривалий час може мати прихований характер. Однак для плода їх нестача лише протягом кількох тижнів може стати критичною, а наслідки – незворотними. Так, залізодефіцит на найбільш ранніх етапах антенатального розвитку здатен «перекреслити» всі подальші зусилля батьків у відновленні здоров'я дитини, адже задля повноцінного відновлення статусу заліза в дитини потрібні тижні та місяці. У разі невдачі чи несвоечасно розпочатих лікувальних заходів дитині, котра перенесла залізодефіцит іще до народження, може загрожувати пожиттєве зниження пізнавальних можливостей та якості життя.

Внутрішньоутробний дефіцит заліза підвищує ризик недоношеності (в 1,6 раза), перинатальної та неонатальної смертності (в 1,5 та 2,7 раза відповідно), психічних розладів у подальшому житті (зокрема, біполярного розладу й аутизму – в 3,08-5,78 раза), відставання розумового розвитку дітей (2,7), депресії, апатії та тривожності (2,17), розвитку синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю (1,67).

Оскільки повноцінне та координоване функціонування структур головного мозку є можливим лише при його достатній морфологічній зрілості, без вчасного усунення негативного впливу дефіциту заліза складно розраховувати на правильне формування ЦНС. Саме тому дуже пізні втручання не матиме позитивного впливу на прогноз когнітивного розвитку дитини.

Потреба в залізі у вагітних

Вагітність і лактація – це фізіологічні стани, що потребують додаткового надходження заліза. Так, із I по III триместр вагітності щоденна потреба в залізі поступово зростає з 0,8-1 до 7,5-7,7 мг. До фізіологічних потреб самої жінки (≈220 мг), що не пов'язані з вагітністю, додаються також витрати заліза на ріст плода (270-300 мг), збільшення обсягу еритроцитів циркулювальної крові (400 мг), формування плаценти та пуповини (90 мг), крововтрату під час пологів (200 мг) і втрати на лактацію (200 мг). Отже, під час вагітності, пологів і грудного вигодовування жінка втрачає загалом 1400 мг заліза.

Слід зауважити, що під час 16-20 тиж вагітності потреба в залізі різко зростає, оскільки розпочинається процес фетального кровотворення та збільшення об'єму крові в матері. До II триместру починає збільшуватися й кишечна абсорбція речовин в організмі жінки, але цей компенсаторний механізм не встигає самотужки забезпечити «апетит» плода та збільшені «затрати» самої вагітної. Саме тому від'ємне сальдо між надходженням і витратами мікроелемента надалі реалізується в прихований залізодефіцитний стан або клінічно виражену анемію.

Вплив залізодефіциту на розвиток ЦНС у плода

У I триместрі порушення нейроонтогенезу під впливом негативних факторів, зокрема значного дефіциту заліза, може виявитися несумісним із продовженням гестації, що пов'язано насамперед із високим ризиком порушення закладення

основних структур нервової системи та загибелі ембріона. У II триместрі (переважно з 20-го тижня) відбувається формування нервових центрів, які забезпечують функціонування основних життєво важливих органів. У III триместрі найінтенсивніше відбувається диференціювання на нейрони та гліальні клітини, продовжуються ріст і мієлінізація аксонів і дендритів нейронів, активно формуються синаптичні контакти. Порушення цього сценарію при ЗДА супроводжується спрощенням архітектоніки кори великих півкуль, функціональної неповноцінністю провідних шляхів і підвищенням часу проходження нервового імпульсу.

Щоб максимально убезпечити матір і плід від анемії, жінка до моменту зачаття має накопичити хоча б половину (700 мг заліза) від необхідної частки для сприятливої гестації. Нагомісти частку, що залишилася, необхідно отримати під час вагітності.

На жаль, дуже незначна кількість жінок мають збалансований статус заліза до моменту зачаття. Навіть у країнах Європи тільки у 20-35% майбутніх матерів запас заліза є достатнім, щоб завершити вагітність без додаткового прийому залізовмісних препаратів. Саме тому найбільшу увагу слід приділити тому факту, що жінкам із ЗДА вкрай небажано та навіть загрозово вагітніти раніше, ніж буде компенсована нестача мікроелемента.

Нааявність ЗДА під час вагітності спричиняє зростання ризику передчасних пологів, преєклампсії, гіпотонічної кровотечі та гнійно-септичних ускладнень майже в 1,6 раза. За даними ВООЗ, кожна п'ята материнська загибель так чи інакше пов'язана з анемією.

Залізодефіцит зумовлює також порушення фетального ферогенезу; це пов'язано насамперед з тим, що залізо є не лише складовою гемоглобіну, а й ко-фактором багатьох ферментів, незамінних для життєдіяльності клітини (наприклад, для мітозу клітин – попередників нейронів). Однак за прогресивного дефіциту «ферментний пул» вичерпується раніше за вміст гемоглобіну. Саме тому патологічні порушення, пов'язані з ензимною недостатністю в мозку плода, з'являються раніше, ніж у матері діагностують ЗДА. Отже, недостатня кількість заліза (навіть без анемії) може несприятливо вплинути на розвиток плода.

Недостатність заліза в матері в прегравідарному періоді та в I триместрі вагітності може зумовити драматичніші зміни в нервовій системі плода, ніж його недостатність у II та III триместрах. У зв'язку з цим ВООЗ рекомендує всім жінкам репродуктивного віку, котрі мають менструації (а також дівчатам-підліткам), приймати препарати заліза дозою 30-60 мг щодня протягом 3 міс 1 р/рік.

Спікерка нагадала про високу ефективність **Ріхтер ФерроБіо**, цитуючи Барбару Шенеман (FDA): «Будь-які добавки можуть бути корисними лише в тому разі, якщо вони заповнюють конкретний ідентифікований дефіцит, який неможливо заповнити в результаті прийому їжі». Ця дієтична добавка заліза рекомендована саме в тих ситуаціях, коли звичайне харчування не дає змоги отримати достатньої кількості заліза, необхідної для повноцінного функціонування організму людини.

На завершення свого виступу доповідка зазначила, що саме завчасне створення повноцінного депо необхідних мікроелементів до настання вагітності дасть можливість отримати позитивний результат її наслідків. Лише добре спланована прегравідарна підготовка дасть змогу уникнути серйозних проблем під час вагітності, пологів і в післяпологовому періоді.



У рамках заходу
«Поліпшення хар-
чування для здо-
ров'я та довголіття
людини / застосу-
вання дієтичних
добавок: коли, кому
та з якою метою?»
**асистент кафедри
ендокринології
Національного ме-
дичного університету ім. О.О. Бого-
мольця (м. Київ), кандидат медичних
наук Катерина Олексіївна Кондратюк**
представила доповідь «Залізодефіцит
і ЗДА. Як не припуститися помилок у су-
часних реаліях?». У своєму виступі допо-
відачка докладно розглянула як базові
поняття залізодефіцитних станів, так і су-
часні методи корекції.

В організмі дорослої людини в середньому міститься $\approx 3\text{--}4$ г заліза, що становить $\approx 0,0065\%$ маси тіла. Для чоловіків цей показник дорівнює 50 мг/кг, а для жінок – 40 мг/кг. Всмоктування заліза регулюється клітинами кишечника (ентероцитами). Абсорбція заліза з просвіту кишечника відбувається за допомогою специфічного білка – мукозного апотрансферину, що синтезується в печінці та потрапляє в еритроцити. Лише за добу у верхніх відділах тонкої кишки абсорбується $\approx 1\text{--}2$ мг заліза, що становить $\approx 8\text{--}15\%$ від того, який міститься в їжі. Процес всмоктування покращують аскорбінова кислота, фруктоза та пірвіноградна кислота.

Збереження заліза відбувається в депо у складі білків феритину та гемосидерину; саме вони є своєрідним резервним пулом, куди надходить залізо, не використане для синтезу гему в еритроцитах. Найбільша кількість феритину міститься в макрофагах печінки, селезінки, кісткового мозку, еритроцитах і в сироватці крові. Саме рівень феритину відображає кількість депонованого заліза. Гемосидерин – малорозчинна похідна феритину з вищою концентрацією заліза без апоферитинової оболонки, що накопичується в макрофагах кісткового мозку, селезінки, купферівських клітинах печінки.

ЗДА – патологічний стан, який характеризується порушенням синтезу гемоглобіну й еритропоезу внаслідок дефіциту в організмі заліза. У структурі всіх анемії ЗДА впевнено утримує лідерство за питомою вагою. За даними ВООЗ, у світі ≈ 2 млрд людей мають ЗДА, а в 3,6 млрд пацієнтів діагностують латентний (прихований) дефіцит заліза. Слід зауважити, що анемія пов'язана з підвищеним у 2,6 раза ризиком смерті за наявності хронічних обструктивних захворювань легень. Окрім того, в загальній популяції незалежно від статі й віку анемія пов'язана з підвищеними загальною смертністю та смертністю від ССЗ на 41 і 33% відповідно.

Варто підкреслити, що 2020 р. увійде в історію як рік, коли світова спільнота усвідомила крихкість людського здоров'я та взаємозалежність екосистеми, економіки й людства. На тлі пандемії COVID-19 уразливість людей (особливо осіб із погано контрольованими супутніми захворюваннями) під час надзвичайної ситуації у сфері охорони здоров'я стала очевидною.

Результати сучасних наукових досліджень свідчать про те, що в пацієнтів із COVID-19 за тяжкого перебігу спостерігається зниження рівня гемоглобіну, котре вказує на наявність анемії та патологічно підвищений рівень феритину. Анемія може бути результатом обмеженого залізом еритропоезу, спричиненого змінами метаболізму заліза. Підвищення рівня феритину може слугувати свідченням сильноної запальної реакції у відповідь на COVID-19 або бути пов'язаним із проникненням вірусу в організм людини та впливом COVID-19 на метаболізм заліза. Отже, метаболізм

заліза й анемія можуть відігравати важливу роль у синдромі поліорганної недостатності при COVID-19. У разі підтвердження такої наукової бази це матиме важливі наслідки для >1,62 млрд осіб, які страждають на анемію в усьому світі.

Лікування ЗДА передбачає насамперед усунення основної причини хвороби, відновлення запасів заліза в організмі (безпечна терапія насичення) та підтримувальну терапію для запобігання як дефіциту, так і перенавантаження організму залізом. Важливим також є раціональне харчування, що передбачає споживання підвищеної кількості білків (130-150 г/добу), обмеження кількості жирів (до 70-80 г/добу), вживання вуглеводів відповідно до фізіологічної норми

(400-500 г/добу). Тривалість насичення залізом у середньому становить 3-4 тиж. Ефект засвоювання препаратів заліза варто вважати позитивним у разі підвищення концентрації гемоглобіну в середньому на 1 г/добу (в межах 20 г/л/добу кожні 3 тиж).

На завершення виступу спікерка зазначила, що досягти швидкого та безпечного відновлення запасів заліза дає змогу сучасна дієтична добавка **Pixter ФерроБіо**, котра сьогодні доступна на ринку України. У дослідженнях продемонстрована її клінічна ефективність за мінімального ризику побічних ефектів. Саме тому **Pixter ФерроБіо** можна широко рекомендувати для профілактики залізодефіцитних станів у жінок репродуктивного віку.

Довідка «ЗУ»

Піхтер ФерроБіо виробництва компанії Gedeon Richter (Угорщина) – високо-ефективна та безпечна дієтична добавка заліза. 1 таблетка **Піхтер ФерроБіо** містить 18 мг елементарного заліза: сульфату заліза – 16,2 мг і гемоглобінового порошку (протеїн Hb) – 1,8 мг. **Піхтер ФерроБіо** довела свою ефективність у клінічних дослідженнях. Зокрема, в дослідженні, де її застосовували протягом 12 тиж у групах вагітних і невагітних, динаміка підвищення рівнів феритину та гемоглобіну була позитивною й достовірною (Danko J. et al.). Прийом **Піхтер ФерроБіо** сприяє швидкому підвищенню рівня гемоглобіну з мінімальним ризиком розвитку побічних явищ, як-от подразнення слизової оболонки ШКТ, дискомфорт у кишечнику, потемніння емалі зубів і відчуття металічного присмаку в ротовій порожнині. Це є особливо актуальним для жінок на етапі прегравідарної підготовки та вагітних.

Ріхтер ФерроБіо може бути рекомендована для профілактики ЗДА серед осіб із латентним залізодефіцитом. Мінімальний рекомендований курс застосування становить 3 міс.

Підготувала Лілія Нестеровська



ГОЛОВНІ ПОДІЇ У СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

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

HCM МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ
МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я

Х ЮВІЛЕЙНИЙ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС
ПРОПАГАЦІЯ СУЧАСНИХ ДОСЯГНЬ МЕДИЧНОЇ НАУКИ У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ІІ МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС
З ЛАБОРАТОРНОЇ МЕДИЦИНИ

За підтримки: Комітет Верховної Ради України з питань охорони здоров'я, медичної допомоги та медичного страхування; Міністерства охорони здоров'я України; Київської міської державної адміністрації

Генеральний партнер: **Canon**
Офіційний партнер:

25–27 травня 2021 року

Організатори: **УВАГА! НОВЕ МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ**
Виставковий Центр «КиївЕкспоПлаза»
Київська обл., с. Березівка
вул. Амстердамська, 1

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

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

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

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

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

WWW.MEDFORUM.IN.UA

Галицький Експозитум® 2021

Львівський медичний форум

12-14 травня
ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ (вул. Коперника, 17)

26 МЕДИЧНА ВИСТАВКА
«ГалиMED»

ТЕМАТИЧНІ РОЗДІЛИ ВИСТАВКИ:

- Акушерство, діагностичне та реабілітаційне обладнання;
- Медичні прилади та інструменти;
- Лабораторна медицина;
- Офтальмологічне обладнання та оптика;
- Фармацевтичні препарати;
- Сучасна клініка та послуги

В рамках виставки:

- У спеціалізовані експозиції «REABILITATION»

ОСНОВНІ ЗАХОДИ ФОРУМУ:

- 12 травня Науково-практична конференція «Неврологічна патологія – нові тенденції в діагностиці та лікуванні з позиції міждисциплінарного підходу»
- 12 травня Науково-практична конференція «Актуальні аспекти діяльності лабораторій в умовах реформування медичної галузі»
- 12 травня Міністерство охорони здоров'я України, обласне управління СРБ/БІС та використання зовнішнього автоматичного дефібрилятора AEDs
- 13 травня Фактори ризику «Репродуктивне здоров'я в віці А до Я»
- 13 травня Науково-практична конференція «Реабілітація патології опорно-рухового апарату»
- 14 травня Майстер-клас «Формування практичних складових комплексу неформальних послуг»

ПАРТНЕРИ ФОРУМУ: **A S PHILIPS** (usob)

ПАРТНЕР ВИСТАВКИ:

Інформаційні партнери: **Галицький Експозитум®**

Організатор форуму: **Гал-ЕКСПО**
АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО
Тел.: (032) 2549112, 2949113

www.galexpo.com.ua/galmed
www.facebook.com/Lviv.Medical.Forum/

ЗМІСТ

КАРДІОЛОГІЯ

Лікування пацієнтів із відкритим овальним вікном і профілактика вторинних інсультів.....	41
Помилки ведення пацієнтів з атріовентрикулярними блокадами С.М. Стаднік.....	42-43
Ступенева терапія артеріальної гіпертензії в розрізі доказової медицини В.К. Ташук, Г.І. Хребтій	45-46

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Залізо, залізодефіцит, анемія: значення для жіночого здоров'я й не тільки... В.І. Медведь, С.І. Жук, К.О. Кондратюк	10-11
Гіпомагніємія, індукована прийомом лікарських засобів.....	29

АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ

Цефдінір – новий антибіотик для лікування респіраторних інфекцій у дорослих і дітей	6-7
---	-----

АЛЕРГОЛОГІЯ

Особливості менеджменту алергологічної патології: у фокусі – доказова медицина С.М. Пухлік, І.В. Гогунська, Є.М. Дитятковська та ін.	25-27
---	-------

КОРОНАВІРУСНА ХВОРОБА 2019

Постковідний синдром: новий мультидисциплінарний виклик Ю.І. Залізна, П.О. Колесник.....	3-4
Основні помилки в боротьбі з пандемією COVID-19 із погляду інфекціоніста О.А. Голубовська.....	13
Антибактеріальна терапія при SARS-CoV-2-асоційованому ураженні легень: роль і місце азитроміцину	14
Постковідний синдром: мультидисциплінарний підхід до ведення хворих О.А. Голубовська, С.О. Дубров, Т.І. Негрич та ін.	15-16
Перші дані міжнародного багатоцентрового клінічного дослідження RheoSTAT-CPO698 щодо ефективності та безпеки інфузійного розчину Реосорбілакт® у комплексній терапії пневмонії Ю.І. Фещенко, М.І. Гуменюк, Л.М. Курик та ін.	18-21

НЕВРОЛОГІЯ

Ведення пацієнтів після гострого ішемічного інсульту на тлі COVID-19	34-36
Діабетична нейропатія: чому не можна обмежуватися лише контролем глікемії та симптоматичним лікуванням?	37
Місце нейролептиків у загальносоматичній практиці, в т. ч. можливості психофармакокорекції сформованого синдрому вигорання медичних працівників О.С. Чабан.....	38-39



Основні помилки в боротьбі з пандемією COVID-19 із погляду інфекціоніста

На III Міжнародній медичній міжсекторальній онлайн-конференції «Постковідний синдром. Демонстрація готовності», що відбулася 11-12 березня, обговорювалася проблематика ведення пацієнтів із коронавірусною хворобою (COVID-19) і постковідним синдромом. Порушуючи питання упущень і похибок у лікуванні цих хворих за період пандемії, з доповіддю «COVID-19: помилки року. Погляд інфекціоніста» виступила завідувачка кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ольга Анатоліївна Голубовська.



О.А. Голубовська

«Було би, звичайно, дивно, якби помилок у разі зіткнення з цим грізним і підступним захворюванням не припускалися, – так почала свою доповідь Ольга Анатоліївна, – та, хоч би якими були їх результати, дуже важливо об'єктивно оцінити й ретельно проаналізувати ці помилки, зробити правильні висновки та зуміти нівелювати їх негативні наслідки в майбутньому».

Нині світ входить у період різноманітних інфекційних захворювань, і ті їх збудники, що становлять загрозу, мають бути якнайретельніше вивчені. Патогенність деяких із них укрій висока, а летальність унаслідок захворювань, які спричиняються ними, сягає 70%.

Початком епідемії, зумовленої коронавірусом SARS-CoV-2, ймовірно, слід вважати грудень 2019 року, коли стали реєструватися перші випадки тяжкої пневмонії неуточної етіології. Початкове джерело інфекції точно не встановлено. Вважається, що перші випадки захворювання можуть бути пов'язані з відвідуванням ринку морепродуктів у місті Ухань (КНР), де продавалася домашня птиця, змії, кажани й інші тварини.

Уже 30 січня 2020 року, коли у світі було зафіксовано 9880 випадків інфікування, з них 231 випадок смерті, Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визнала спалах COVID-19 «надзвичайною ситуацією в системі охорони здоров'я, що має міжнародне значення».

Китай одразу вжив безпрецедентних заходів щодо стримування епідемії, й місія ВООЗ, яка приїхала в епіцентр, зазначала, що «сміливий підхід Китаю до стримування швидкого поширення цього нового респіраторного патогена змінив хід швидко наростаючої та смертельної епідемії», а «використання Китаєм нефармацевтичних заходів щодо стримування передачі вірусу в різних умовах дає життєво важливу науку для глобального реагування».

Чи допомогла ця інформація системам охорони здоров'я інших країн? Стежимо за подальшим розвитком подій.

Через 3 тиж після першої заяви ВООЗ, 19 лютого 2020 року, 40 тис. італійських уболівальників із Бергамо йдуть у Мілан дивитися 1/8 фіналу Ліги чемпіонів, після чого всю ніч святкують перемогу своєї збірної. Цю подію з усією відповідальністю можна назвати «біологічною бомбою», що дала різкий поштовх поширенню епідемії. Уже 20-21 лютого вмирають перші жертви в Ломбардії, починає збільшуватися кількість хворих. Після цих подій 23 лютого влада скасовує всі масові заходи. 8 березня в Ломбардії запроваджується карантин, а 9 березня він оголошується в усій Італії. Проте до 21 березня захворюваність різко зростає, а рівень смертності від COVID-19 досягає 14%. Щоб зупинити цей процес, 39,8% хворих госпіталізують, а 6,6% одразу спрямовують у відділення інтенсивної терапії. Хворих ведуть за принципом збереження максимальної кількості років життя, причому перевагу віддають пацієнтам 4-50 років. Посилено штат медпрацівників: 20 тис. фахівців пенсійного віку були повернуті на роботу.

Утім, незважаючи на всі вжиті зусилля, відбувається колапс системи охорони здоров'я, й епідемія остаточно виходить із-під контролю. За 8 тиж Італія з кількістю жителів у 23 рази меншою, ніж у Китаї, обганяє його за кількістю хворих. При цьому 46% із загального числа хворих мешкають у Ломбардії. У цей час, а саме 11 березня 2020 року, ВООЗ оголошує пандемію COVID-19. Натоді у світі вже було зафіксовано 76 367 хворих, із них близько 5 тис. осіб померли.

Майже через рік кількість інфікованих коронавірусом SARS-CoV-2 зростає до 117 559 697 випадків, а кількість померлих – до 2 607 257, що становить 2,22% від загального числа хворих. Станом на 8 березня 2021 року в Україні зареєстровано 1 406 800 інфікованих і 27 128 смертей (1,93%).

За помилки, допущені в прийнятті рішень, які стосуються глобального реагування на поширення пандемії, ВООЗ була піддана різкій критиці через невжиття рішучих заходів щодо повного припинення транспортного сполучення з Китаєм і відсутність аргументованих рекомендацій, адресованих системам охорони здоров'я світових держав.

Основними проблемами, з якими в ході пандемії зіткнулися більшість країн, були дефіцит фінансів і ресурсів (у тому числі людських); різке обмеження доступу до медичної допомоги пацієнтам з іншою патологією; труднощі з організацією логістики; фінансова криза; колапс систем охорони здоров'я в розвинених країнах.

Складність на початковому етапі пандемії також представляло визначення випадків COVID-19 для епідагляду через відсутність чітких рекомендацій. Станом на 25 лютого 2020 року в Європейському Союзі діяв алгоритм, у якому враховувалися такі епідеміологічні критерії, як тісний контакт із підтвердженим або ймовірним випадком COVID-19, перебування в районах із можливістю інфікування тощо. Інші складності, з якими зіткнулися лікарі: безсимптомний перебіг захворювання, негативний ПЛР-тест у разі тяжкої форми коронавірусної пневмонії у зв'язку з його низькою (63-67%) чутливістю, низька специфічність рентгенографії легень (до 44,4%).

У серпні 2020 року з'явилися рекомендації Центрів із контролю та профілактики захворювань США (CDC), які чітко визначили такі критерії:

- тестуванню підлягають пацієнти, котрі мають симптоми хвороби. Якщо симптоми виражені слабо, лікар може призначити тест. Якщо поруч із пацієнтом живуть люди з групи ризику, їх треба тестувати обов'язково;
- навіть якщо пацієнт був у контакті з хворим, у якого підтверджено COVID-19, проводити тест не потрібно. Водночас, якщо тестування проведено, а результат негативний, це не означає відсутність інфікування;
- якщо людина не хворіє та не мала контактів із хворими, але вирішила тестуватися, вона має самоізолюватися до отримання результатів;
- якщо був контакт із групою людей без масок і соціальної дистанціювання, тестуватися необхідно тільки особам із групи ризику;
- якщо пацієнт має слабкі симптоми хвороби й позитивний результат тестування, то необхідно самоізолюватися на термін 10 днів. Повторно здавати тести (до отримання негативних результатів) не треба. Нормалізація температури протягом 24 год без застосування жарознижувальних засобів – ознака одужання: повторно тестуватися не треба. Хворі з тяжкою формою COVID-19 повинні бути госпіталізовані; якщо ПЛР-тест у таких хворих позитивний, надалі повторювати його не треба.

З основних помилок, допущених на початковому етапі пандемії в Україні, професор О.А. Голубовська виокремила такі:

1. Перший нормативний документ з організації медичної допомоги з'явився лише 28 березня 2020 року.
2. У зв'язку з відсутністю нормативних документів госпіталізувалися всі хворі, в тому числі з безсимптомним перебігом, що швидко призвело до перевантаження системи охорони здоров'я.
3. Пацієнтів необґрунтовано масово спрямовували на комп'ютерну томографію легень.
4. Проводилося зайве тестування, результати котрого викликали сумніви та змушували перехворілих перебувати на самоізоляції невинувато довгий термін.

Згодом ці помилки були проаналізовані, зроблено відповідні висновки та розроблено стандартний підхід до ведення хворих із клінікою COVID-19. Що стосується лікування, то як етіотропну терапію застосовували препарати, котрі добре зарекомендували себе під час попередніх епідемій коронавірусу (SARS і MERS). Після виявлення перших випадків інфікування SARS-CoV-2 препаратами вибору стали противірусні засоби. Протоколи ведення передбачали антиретровірусну терапію (комбінація ритонавір + лопінавір: 2 стандартні дози в поєднанні з інгаляційним введенням інтерферону). Крім того, призначалися препарати з протигрипозною активністю.

Нині як препарат з етіотропною дією також розглядається ремдесивір, який виявив високу активність проти вірусів

SARS-CoV і MERS-CoV (в експериментах на тваринах). Це противірусний засіб широкої дії, що є синтетичним аналогом однієї з «літер» у складі нуклеїнових кислот. У випробуваннях він показав хороші результати: передбачається, що препарат змушує РНК-полімеразу здійснювати велику кількість помилок. Ремдесивір уже застосовується в деяких країнах. Тим часом ВООЗ поки що не вважає наявні докази достатніми для того, щоб рекомендувати цей лікарський засіб для призначення госпіталізованим пацієнтам із COVID-19 незалежно від тяжкості захворювання.

Проте треба пам'ятати, що рекомендації ВООЗ, особливо на початку пандемії, нерідко містили помилки, результатом яких було неправильне лікування хворих. Зокрема, в Тимчасових рекомендаціях щодо клінічного ведення тяжкої респіраторної інфекції за підозри на коронавірусну інфекцію від 13.03.2020 та Принципах лікування COVID-19 від 27.05.2020 не рекомендовалися системні кортикостероїди на регулярній основі для лікування вірусної пневмонії поза клінічних випробувань. Однак уже невдовзі досвід показав, що кортикостероїди все ж ефективні при лікуванні хворих із тяжкою та критичною формами захворювання, їх призначення в цих випадках є доцільним (що тепер відображено в Принципах лікування COVID-19, опублікованих ВООЗ 25.01.2021).

Тривалий час не рекомендовалося призначення повних доз антикоагулянтів, особливо хворим середнього ступеня тяжкості. Проте наприкінці 2020 року опубліковано результати трьох міжнародних досліджень (REMAP-CAP, ACTIV-4 й ATTACC), які підтвердили ефективність повних доз антикоагулянтів (порівняно з профілактичними) при лікуванні середньо- і тяжкохворих осіб, госпіталізованих із приводу COVID-19. Встановлено, що антикоагулянти в повній дозі не тільки знижували потребу у вентиляції легень у середньотяжких пацієнтів із COVID-19, а й сприяли зниженню смертності.

Не меншої шкоди, ніж помилкові та неточні рекомендації, завдавали проблеми, спричинені неправильним поданням інформації про ведення пацієнтів із COVID-19, як-от:

- зосередження уваги на результатах одного дослідження без порівняння з іншими;
- відсутність розуміння того, що окремі дослідження рідко дають змогу дійти остаточних висновків;
- надмірний акцент на певних результатах без вказівки на обмеження;
- повідомлення, засновані на неповних або нерецензованих звітах.

Наприклад, існує кілька протилежних авторитетних висновків про доцільність призначення ремдесивіру, про який йшлося вище. Те саме стосується використання дексаметазону: він пропонувався як один із шести можливих методів лікування COVID-19, що знижують рівень смертності, протестованих у рандомізованому дослідженні. ВООЗ навіть назвала дексаметазон «рятівним науковим проривом». Однак усі ці заяви робилися без посилань на рецензовані статті, лише на основі університетського пресрелізу, що не містив інформації про кількість і частку смертей у рандомізований групі. Не менше запитань викликає використання гідроксихлорохіну, розрекламоване колишнім американським президентом, який приймав його для профілактики. Надалі проводилися рандомізовані дослідження цього препарату, що показали суперечливі результати.

Аналіз цих фактів підтверджує, що стосовно нинішньої пандемії COVID-19 усі системи охорони здоров'я світу, за словами професора О.А. Голубовської, досі «перебувають у стані експерименту». Отже, продовжуючи боротьбу, треба максимально відповідально ставитися й до досвіду, отриманого в ході ведення хворих на COVID-19, і до аналізу наукових даних, і до офіційних заяв дослідних центрів і міжнародних організацій охорони здоров'я, й до методів поширення інформації.

Підготував **Олександр Соловійов**

Антибактеріальна терапія при SARS-CoV-2-асоційованому ураженні легень: роль і місце азитроміцину

Поява та швидке розповсюдження нового патогенного коронавірусу (SARS-CoV-2), пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19) стали причинами швидкого пошуку ефективних методів лікування тяжкої патології. Оскільки однією з провідних клінічних ознак COVID-19 є пневмонія з тяжким гострим респіраторним синдромом (ГРС) або без нього, багато вчених ретельно аналізували доцільність використання макролідного антибіотика азитроміцину.

Азитроміцин

Азитроміцин є відомим бактериостатичним засобом, який широко використовується в клінічній практиці проти багатьох грампозитивних (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*), грамнегативних (*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*) й атипичних (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*) видів бактерій, які зазвичай асоціюються з інфекційним ураженням різноманітних відділів дихальних шляхів, у т. ч. легень. Наукові дослідження переконливо доводять наявність у цього макроліда, крім антибактеріальної активності, додаткової імунomodulatory, протизапальної дії та противірусних властивостей.

Експериментальні дані щодо противірусної активності

Противірусна активність макролідного антибіотика зафіксована в лабораторних дослідженнях: в умовах *in vitro* в різноманітних культурах клітин (Vero, Huh7, A549, U87, Hela) азитроміцин виявляв активність щодо вірусів Зіка, Ебола, риновірусу, ентеровірусу, грипу (Tran D. et al., 2019; Iannetta M. et al., 2017; Li C. et al., 2019; Echeverría-Esnal D. et al., 2020). Залежно від дизайну дослідження вчені констатували інгібування реплікації зазначених вірусів або створення азитроміцином ефективних концентрацій EC50. Отримані дані дали науковцям змогу припустити, що

цей макролідний антибіотик може бути активним щодо SARS-CoV-2.

Згодом теоретичні припущення щодо наявності в азитроміцину протикоронавірусних властивостей отримали наукове підтвердження. Спочатку з'явилися дані щодо можливої прямої противірусної дії азитроміцину проти SARS-CoV-2 шляхом перешкоджання зв'язування патогена з рецепторами ангіотензинперетворювального ферменту-2 (АПФ-2), розташованими на поверхні деяких клітин організму людини. На думку J. Poschet і співавт. (2020), внутрішньоклітинне накопичення азитроміцину спричиняє збільшення pH, що асоціюється з порушенням функціонування апарату Гольджі, зміною глікозилювання АПФ-2 й інших білків, яке зрештою заважає зв'язуванню шипоподібного S-білка SARS-CoV-2 з клітинами організму-хазяїна. Існує думка щодо наявності в азитроміцину додаткового механізму прямої протикоронавірусної дії завдяки здатності макроліда перешкоджати прикріпленню S-білка SARS-CoV-2 до глікозиду GM1, розташованого на поверхні плазматичної мембрани клітин людини (Gautret P. et al., 2020). Сьогодні немає консолідованої рекомендації щодо призначення азитроміцину як противірусної терапії в разі COVID-19. Представлені дані становлять виключно науковий інтерес і потребують подальшого вивчення.

Імуномодуляторні та протизапальні властивості

Наразі переконливо доведено, що тяжкість перебігу COVID-19, імовірний розвиток різноманітних ускладнень, ризик летальних випадків зумовлені здебільшого т. зв. цитокиновим штормом (розвиток надмірної запальної реакції з гіперпродукцією цитокинів). Результати лабораторних досліджень довели здатність азитроміцину впливати на різні стадії запального процесу, модулювати функції клітин і сигнальні шляхи. В умовах *in vitro* зафіксоване зниження гіперсекреції прозапальних цитокинів і хемокинів пояснюють безпосереднім впливом цього макроліда на такі запальні клітини, як моноцити, макрофаги, фібробласти: внесення азитроміцину в культуру тканин сприяє зниженню концентрацій інтерлейкінів (ІЛ) 1β, 4, 5, 6, 8, 12, інтерферону-γ, фактора некрозу пухлини – ФНП (Andreani J. et al., 2020; Kanoh S. et al., 2010). У поодиноких дослідженнях отримано дані щодо здатності азитроміцину зменшувати активацію CD4⁺-Т-клітин (Ratzinger F. et al., 2014) та підвищувати рівень протизапальних цитокинів (ІЛ-10), що сприяє відновленню uszkodжених тканин (Echeverría-Esnal D. et al., 2020).

Окрім гіперпродукції цитокинів, перебіг COVID-19 ускладнюється активацією фіброгенезу, розвитком фіброзної тканини в легенях, що асоціюється зі значною дихальною недостатністю. Опубліковано результати лабораторних досліджень, які розкривають антифібротичні властивості азитроміцину: цей макролідний антибіотик в умовах *in vitro* інгібує проліферацію фібробластів і продукцію колагену, знижує концентрацію трансформувального фактора росту, пригнічує активність фіброгенезу та запобігає появі рестриктивних змін у легенях (Krempaska K. et al., 2020; Wuyts W. et al., 2010).

Установлено, що макроліди підтримують цілісність епітеліальних клітин дихальних шляхів, стабілізують їхню клітинну мембрану (Zimmermann P. et al., 2018) та знижують гіперсекрецію слизу, що сприяє поліпшенню мукоциліарного кліренсу (Shimizu T. et al., 2012).

Антибактеріальна терапія при COVID-19

Медична спільнота добре пам'ятає перші спроби лікування COVID-19 *ex juvantibus*, перші невдачі та розчарування, часті зміни схем лікування, проте прискіпливий аналіз властивостей патогена, особливостей перебігу захворювання та дії різноманітних ліків дав змогу досягти певного прогресу.

Наразі існує принципова позиція щодо розмежування SARS-CoV-2-асоційованого ураження легень (вірусної пневмонії) та вторинної бактеріальної пневмонії. Згідно з цією концепцією вірусна пневмонія може мати різний ступінь (навіть досягати гострого респіраторного дистрес-синдрому), але водночас не потребувати призначення масивної антибактеріальної терапії. Приєднання вторинної бактеріальної пневмонії потребує негайного призначення антибіотиків з урахуванням можливих збудників (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, чутливі та резистентні до метициліну штами *Staphylococcus aureus*). На сьогодні не існує єдиного критерію, за допомогою якого можна розмежувати SARS-CoV-2-асоційоване ураження легень і вторинну бактеріальну пневмонію. Нині необхідність призначення антибактеріальної терапії визначають на підставі комплексного аналізу результатів клінічних, лабораторних та інструментальних обстежень (комп'ютерної томографії). Велике значення надають зростанню абсолютної кількості лейкоцитів, підвищенню рівня нейтрофілів, паличкоядерного зсуву >10% і нейтрофільно-лімфоцитарному співвідношенню >20. На значну ймовірність приєднання

бактеріальної інфекції вказують високий рівень С-реактивного білка (за концентрації >100 мг імовірність бактеріальної пневмонії перевищує 90%), наростання концентрації прокальцитоніну протягом 48-72 год.

У сучасних рекомендаціях щодо лікування вторинної бактеріальної пневмонії у хворих на COVID-19 / за підозри на COVID-19 передбачено призначення раціональної антибактеріальної терапії з урахуванням імовірного спектра збудників, стратифікації наявності факторів ризику інфікування полірезистентними збудниками. За умови віднесення пацієнтів до 1 типу (позалікарняна пневмонія, відсутність звернень по медичну допомогу протягом останніх 3 міс, відсутність прийому антибіотиків протягом 90 днів і тяжкої коморбідної патології), незалежно від того, до якого відділення (терапевтичного профілю чи реанімації й інтенсивної терапії) госпіталізовано хворого, як альтернативний препарат стартової антибіотикотерапії може бути обраний азитроміцин. У разі задовільного стану хворого цей макролід призначається перорально дозою 500 мг 1 р/добу, при перебуванні у відділенні інтенсивної терапії – внутрішньовенно дозою 500 мг 1 р/добу («Алгоритм призначення антибактеріальної терапії при SARS-CoV-2-асоційованому пошкодженні легких у пацієнтів с COVID-19», 2020).

Зазначені рекомендації сформовані з огляду на дані доказової медицини: в багаточетровому дослідженні, під час якого спостерігали за хворими з гострим ураженням легень на тлі пневмонії (n=235), констатовано, що призначення макролідів асоційоване зі зменшенням часу до успішного завершення штучної вентиляції легень – ШВЛ (відношення шансів (ВШ) 1,93; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,18-3,17) і зниженням показників 180-денної смертності (ВШ 0,46; 95% ДІ 0,23-0,92) на відміну від фторхінолонів і цефалоспоринов (Walkey A. et al., 2012). Схожі дані отримали K. Kawamura та співавт. (2018): призначення азитроміцину хворим на гострий респіраторний дистрес-синдром на тлі пневмонії, сепсису (n=124) сприяло зменшенню часу до успішного припинення ШВЛ (ВШ 1,74; 95% ДІ 1,07-2,81) і зменшенню 90-денної смертності (ВШ 0,49; 95% ДІ 0,27-0,87). Вчені вважають, що ці переваги можуть бути екстрапольовані на пацієнтів із COVID-19, оскільки цитокиновий профіль (ІЛ-1β, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-18, ФНП) у хворих на COVID-19 достовірно не відрізняється від зазначених показників у хворих на ГРС, сепсис (Wilson J. et al., 2020).

Азитро Сандоз

Завдяки вищезазначеним властивостям азитроміцин широко застосовується в клінічній практиці. Серед багатьох генеричних препаратів азитроміцину слід виокремити Азитро Сандоз. Компанія Sandoz – світовий лідер із виробництва високоякісних генериків із застосуванням інноваційних підходів. Застосування інноваційних технологій, сучасне обладнання, відповідність міжнародним нормам є тими факторами, котрі високо оцінили FDA та його європейський аналог EDQM, схваливши заводи компанії. Азитро Сандоз, який виробляється відповідно до положень cGMP, уже добре відомий спеціалістам і хворим завдяки значній ефективності, хорошій переносимості, економічній доступності. Азитро Сандоз має пероральну форму випуску з різноманітними дозуваннями (250 і 500 мг), що дає змогу призначати його амбулаторним і стаціонарним хворим.

Антибіотикотерапія SARS-CoV-2-асоційованого ураження легень у хворих на COVID-19 потребує ретельного та зваженого підходу; за наявності показань для призначення антибіотиків препаратом стартової терапії може бути макролідний антибіотик (Азитро Сандоз).

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала Тетяна Можина

Інформація для спеціалістів охорони здоров'я.
4-19-АЗД-РЕЦ-0321



АЗИТРО САНДОЗ®

АЗИТРОМИЦИН

АЗИТРОМИЦИН – ПРЕПАРАТ ВИБОРУ ПРИ БАКТЕРІАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЯХ, ВИКЛИКАНИХ АТИПОВИМИ ЗБУДНИКАМИ¹



1. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах "Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антимікробна терапія та профілактика" Київ 2019

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ АЗИТРО САНДОЗ® (AZITHRO SANDOZ®)

Діюча речовина: азитроміцин; 1 таблетка містить азитроміцину 250 мг або 500 мг у формі азитроміцину дигідрату; 5 мл суспензії містять азитроміцину 100 мг або 200 мг у формі азитроміцину моногідрату.

Лікарська форма. Порошок для оральної суспензії; таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни. Азитроміцин. Код АТХ J01F A10.

Показання. Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину: інфекції ЛОР-органів (бактеріальний фарингіт/тонзиліт, синусит, середняк отит); інфекції дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, негоспітальна пневмонія); інфекції шкіри та м'яких тканин: мігруюча еритема (початкова стадія хвороби Лайма), бешкет, імпетиго, вторинні піодерматози, акне вульгаріс (вугрі звичайні) середнього ступеня тяжкості; інфекції, що передаються статевим шляхом: неускладнені генітальні інфекції, спричинені *Chlamydia trachomatis*.

Діти. Препарат у дозуванні 100 мг/5 мл застосовувати дітям з масою тіла від 5 до 15 кг. Препарат у дозуванні 200 мг/5 мл застосовувати дітям з масою тіла більше 15 кг та дорослим пацієнтам. Препарат у лікарській формі таблеток, вкриті плівковою оболонкою застосовувати дітям з масою тіла з 45 кг.

Категорія випуску. За рецептом.

РП № UA/4764/02/01; UA/4764/02/02; UA/11332/01/01; UA/11332/01/02.

¹Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватися з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника завантаж: +380 (44) 399 39 30 (вартість дзвінка згідно з тарифами вашого оператора зв'язку), drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. ТОВ «Сандоз Україна», м. Київ, пр. С. Бандери, 28А (ліг. 1).

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.

4-06-АЗД-АИГ-0220

SANDOZ A Novartis Division

Постковідний синдром: мультидисциплінарний підхід до ведення хворих

11-12 березня відбулася III Міжнародна медична міжсекторальна онлайн-конференція «Постковідний синдром. Демонстрація готовності», присвячена аналізуванню висновків за результатами року пандемії, що минув. У заході взяли участь провідні лікарі України й інших країн. Доповіді науковців стосувалися проблем, пов'язаних із веденням пацієнтів із постковідним синдромом; особливу увагу було зосереджено на його проявах і наслідках.



Завідувачка кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету (НМУ) ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ольга Анатоліївна Голубовська представила доповідь «Постковідний синдром: погляд інфекціоніста», розпочавши з констатації сумного факту: останнім часом спостерігається стійка тенденція до загострення проблем, пов'язаних із постковідним синдромом.

Саме тому сьогодні у світі з'являється дедалі більше публікацій щодо цієї теми. В Україні також створено робочу групу, що займається вивченням засобів вирішення цих питань; головне її завдання – окреслити зрозумілий шлях ведення пацієнтів із постковідним синдромом.

Актуальність проблеми полягає в масштабному поширенні цієї патології, зниженні якості життя пацієнтів, нестачі знань про частоту, особливості перебігу та причини віддалених наслідків постковідного синдрому, нечітких уявлень стосовно підходів до діагностики й терапії, а також відсутності нормативних документів щодо реабілітації таких хворих.

На сьогодні немає точного визначення терміна, що формулює цей патологічний стан. У 2020 році в журналі BMJ було запропоновано два варіанти термінів для визначення різних форм перебігу та стадій розвитку процесу:

- пост-COVID-19-синдром – мультисистемне захворювання, що іноді з'являється після відносно легкого перебігу COVID-19 і триває >3 тиж від моменту появи перших симптомів;
- хронічний COVID-19 – триває >12 тиж.

Однак прийнятнішою є термінологія, котру пропонує Національний інститут охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE):

- гострий COVID-19: ознаки та симптоми, що зберігаються до 4 тиж;
- тривалий симптомний COVID-19: ознаки та симптоми зберігаються від 4 до 12 тиж;
- пост-COVID-19-синдром: ознаки та симптоми, що зберігаються під час і після інфекційного захворювання (>12 тиж) і не мають альтернативного діагнозу.

Серед причин, які зумовлюють розвиток постковідного синдрому, насамперед слід виокремити такі:

- стійка вірусемія через слабку чи відсутню відповідь анти-тіл, рецидиви чи повторне інфікування;
- запальні або інші імунні реакції;
- психічні чинники, як-от посттравматичний стрес;
- наявність супутніх хвороб.

Основний патоморфологічний процес, який спричиняє клініку COVID-19, – ендотеліт, який з'являється в результаті прямого інфікування вірусом SARS-CoV-2 ендотеліальних клітин; водночас він є й пусковим механізмом постковідного синдрому. Пряме ураження ендотеліоцитів (або опосередковане – цитокинами та вільними радикалами через імунні реакції) зумовлює розвиток генералізованої ендотеліальної дисфункції, котра, своєю чергою, спричиняє порушення мікроциркуляції, вазоконстрикцію (з подальшим розвитком ішемії органів), запалення й набряк тканин, а також зумовлює перехід системного фонового «тліючого» запалення в постковідний синдром. Ендотеліальна дисфункція та хронічне запалення супроводжуються гіперкоагуляцією, підвищенням рівня фібриногену та зниженням фібринолізу.

Після перенесеної COVID-19 (у результаті ендотеліальної дисфункції) на 25% підвищується ризик виникнення тромбоемболії, розвивається вазоконстрикція, з'являється ризик розвитку аритмії (у зв'язку з ураженням міокарда), на 22% підвищується ризик появи інфарктів.

Основою патоморфогенезу пневмонії при COVID-19 є дисрегуляторна активація моноцитарних фагоцитів, розвиток генералізованого тромбозу, прогресуючий внутрішньоальвеолярний та інтерстиціальний фіброз. У відповідь на проникнення вірусу SARS-CoV-2 в ексудативній і проліферативній стадіях переважають реакції Т-клітинного імунітету. У стадії фіброзу легень загальна кількість Т-лімфоцитів різко знижена, тоді як клітини гуморального імунітету не виявляються. Переважання CD8 над CD4-лімфоцитами дає підставу припускати аутоімунну природу ураження.

У 40% пацієнтів із COVID-19 розвивається гострий респіраторний дистрес-синдром, а у 20% він перебігає в тяжкій формі. Поширеність фіброзу після COVID-19 стає очевидною згодом,

але ранній аналіз пацієнтів із COVID-19 під час виписки передбачає, що більш ніж у ½ пацієнтів, які видужали, розвиваються фіброзні аномалії. У 4% хворих із тривалістю захворювання <1 тиж, у 24% пацієнтів із тривалістю захворювання від 1 до 3 тиж і в 61% хворих із тривалістю захворювання >3 тиж розвивається фіброз.

Як ефективна терапія доцільним є застосування низьких доз кортикостероїдів (чинять антифібротичну дію) й антифібротичних препаратів, як-от пірфенідон і нінтеданіб (можна використовувати навіть у гострій фазі).

Слід пам'ятати, що у хворих можуть зберігатися запалення головного мозку низької інтенсивності, зниження кровопостачання й аутоімунне ураження головного мозку. Накопичення прозапальних цитокінів спричиняє дисрегуляцію центральних структур і вегетативну дисфункцію (підвищення температури, порушення сну, когнітивні порушення, підвищення стомлюваності), розвиток астеничного синдрому та неврологічних наслідків, які теж потребують своєчасного лікування.

Як препарати, що є доцільними для призначення в разі вищезазначеного стану, згідно з протоколом лікування пост-COVID-19 (EVMS COVID-19 Management Protocol), професор О.А. Голубовська рекомендувала івермектин, омега-3-поліненасичені жирні кислоти, аторвастатин, мелатонін і мультивітаміни з достатньою кількістю вітаміну D.



Професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця, доктор медичних наук Сергій Олександрович Дубров виступив із доповіддю «Постковідний синдром: погляд анестезіолога», насамперед наголосивши, що постковідний синдром – сукупність різних скарг, які спостерігаються >3-4 тиж у тих пацієнтів, які перенесли інфекцію, зумовлену SARS-CoV-2.

Ознаки та симптоми, що розвиваються під час або після COVID-19, тривають >12 тиж і не пояснюються альтернативним діагнозом. Зазвичай цей стан являє собою скупчення симптомів, які можуть змінюватися з часом і впливати на будь-яку систему органів.

На думку експертів NICE, час відновлення після перенесеної COVID-19 є різним, але для більшості людей симптоми зникають у термін до 12 тиж. Імовірність розвитку синдрому COVID-19 або пост-COVID-19, як вважається, не пов'язана з тяжкістю перенесення гострої COVID-19 (включаючи те, чи були вони госпіталізовані до лікарні, чи лікувалися амбулаторно).

Найпоширенішим симптомом постковідного синдрому є втома. До інших його проявів належать:

- утруднення дихання;
- болі в суглобах;
- біль у грудях;
- нездатність зосередитися;
- порушення пам'яті;
- втрата смаку та/або запаху;
- проблеми зі сном;
- головний біль.

Є декілька важливих запитань, на які варто відповісти насамперед:

❶ які фактори ризику постковідного синдрому?

Відомо, що в більшості випадків він уражає пацієнтів віком >50 років із супутніми хронічними патологіями (особливо з наявною хронічною патологією з боку серцево-легеневої системи), а також хворих на гіпертонічну хворобу, діабет, ожиріння;

❷ який патогенез постковідного синдрому? Із чим він пов'язаний (із гіпоксією або ушкодженням нервової системи)?

Так, тривала гіпоксія й зумовлені нею зміни з боку серцево-судинної та нервової систем (у зв'язку з нейротропістю вірусу SARS-CoV-2) є причинами розвитку характерних проявів постковідного синдрому;

❸ чи правда, що фіброз легень у хворих після COVID-19 – зворотний процес?

На жаль, наразі дуже складно чітко відповісти на це запитання у зв'язку з недостатнім досвідом ведення пацієнтів із постковідним синдромом і спостереження за його перебігом. Однак, якщо згадати, яким був перебіг відновлення фіброзу легень у пацієнтів після перенесеного грипу типу А(H1N1) епідемічних

сезонів 2009-2010 і 2015-2016 років, стає зрозумілим, що фіброзні зміни на комп'ютерній томограмі органів грудної порожнини можуть зберігатися досить тривало.

Крім того, актуальною проблемою при постковідному синдромі є тривалий кашель. Тривалим вважається такий кашель (зазвичай сухий), який зберігається >1 міс від початку захворювання. Як вести таких пацієнтів? За відомою причиною (наприклад, бактеріальна інфекція) тактика лікування має відповідати рекомендаціям щодо цього захворювання; в інших випадках доцільним є виконання хворими дихальних вправ (техніка контролю дихання). Варто мати на увазі, що методика «контролю дихання» спрямована на нормалізацію дихальних патернів і підвищення ефективності дихальних м'язів (включаючи діафрагму), а отже, й на зниження втрати енергії, зменшення подразнення дихальних шляхів і зменшення відчуття задишки, кашлю та втоми. Пацієнтів, які повідомляють про постійну чи періодичну задишку, слід додатково перевірити на приховану гіпоксію. Пацієнт може контролювати сатурацію (SpO₂) за допомогою пульсоксиметра.

Зниження сатурації на 3% свідчить про порушення й потребує подальшої пульмонологічної діагностики. Під час цього тесту також рекомендується виміряти пульс і оцінити тяжкість задишки. Особам із симптомами, що свідчать про синдром постуральної ортостатичної тахікардії, наприклад серцебиття чи запаморочення при стоянні, слід виміряти артеріальний тиск і пульс у положенні стоячи.

Нерідко буває актуальним і таке запитання: якою має бути частота проведення КТ-контролю змін у легенях? На це професор С.О. Дубров ставить контрзапитання: чому відразу КТ? Річ у тім, що в багатьох випадках стан пацієнта поліпшується клінічно, але на рентгенографії чи КТ органів грудної клітки все ще можна спостерігати стійкі патологічні зміни, котрі потребують подальшої оцінки. У такому разі варто розглянути можливість організації подальшої рентгенографії ОГК через 6-8 тиж для оцінки динаміки за допомогою дистанційного чи віртуального оцінювання лікарем.

Якщо Ro ОГК динаміка є негативною чи в пацієнта тривають симптоми розладу дихання, рекомендовано пройти повне тестування легеневої функції – тест на ходьбу з оцінкою насичення крові киснем (SpO₂), ЕхоКГ, бактеріологічне дослідження мокротиння (за його наявності), виключення легеневої емболії, інтерстиціальної хвороби легень й емболії легеневих артерій.

Є й таке запитання: чи доцільне використання глюкокортикоїдів (ГК) для лікування фіброзу легень? Метааналіз 21 350 пацієнтів із COVID-19 продемонстрував, що загальна смертність була більшою серед хворих, які отримували ГК, ніж серед пацієнтів, які їх не отримували. Саме тому ГК у хворих на постковідний синдром варто використовувати розумно, враховуючи співвідношення ризик/користь, як короткотривалий (до 10 днів) терапевтичний засіб у певної групи пацієнтів із COVID-19, які мають переваги щодо їх уживання.



Завідувачка кафедри неврології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктор медичних наук, професор Тетяна Іванівна Негрич під час своєї доповіді «Постковідний синдром: погляд невролога» нагадала, що ступінь тяжкості ураження легень унаслідок дії вірусу SARS-CoV-2 не завжди корелює з тяжкістю неврологічних ускладнень.

Неврологічні ускладнення коронавірусної інфекції, описані на сьогодні

в літературі, включають:

- енцефалопатію (Helms et al., 2020);
- менінгоенцефаліт (Moriguchi et al., 2020);
- ішемічний інсульт (Beyrouiti et al., 2020);
- гостру некротизуючу енцефалопатію (Poyiadji et al., 2020);
- синдром Гієна-Барре (Toscano et al., 2020).

Радіологічні скани виявили:

- інфаркти;
- мікрогеморагії;
- ознаки синдрому задньої зворотної енцефалопатії;
- потовщення нервових корінців (Franceschi et al., 2020; Mahammedi et al., 2020);
- демієлінізацію центральної нервової системи (ЦНС) (Zanin et al., 2020).

Механізми різних неврологічних синдромів можуть включати (як окремо, так і в поєднанні):

- пряме вірусне ураження нейронів (Zubair et al., 2020);
- вторинний синдром гіперзапалення (Mehta et al., 2020);
- пара- та постінфекційні запальні чи імуноопосередковані розлади;
- наслідки тяжкого системного розладу з неврологічними наслідками сепсису, гіперпірексії, гіпоксії та гіперкоагуляції.

Продовження на стор. 16.



Постковідний синдром: мультидисциплінарний підхід до ведення хворих

Продовження. Початок на стор. 15.

Хоча COVID-19 вважається респіраторним захворюванням, SARS-CoV-2 уражає безліч систем та органів (у т. ч. ЦНС). Щоправда, на сьогодні немає єдиної думки щодо того, чи може відбуватися пряме ураження мозку. Е. Song і співавт. дослідили три незалежні можливі шляхи ураження мозку SARS-CoV-2:

1 вивчаючи органоїди мозку людини, дослідники спостерігали чіткі докази зараження із супутніми метаболічними змінами в уражених і сусідніх нейронах, але жодних доказів реакції на інтерферон 1 типу не виявлено;

2 продемонстровано, що нейроінфекції можна запобігти чи блокуванням ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ-2), чи введенням ЦСР від пацієнта із COVID-19. Окрім того, експерименти з мишами, котрі надмірно експресують АПФ-2 людини, продемонстрували *in vivo*, що не респіраторна інфекція, а нейроінвазія SARS-CoV-2 є причиною смерті;

3 при автопсії мозку пацієнтів, які померли від COVID-19, виявлено SARS-CoV-2 в нейронах кори й ознаки інфекції з мінімальними інфільтраціями імунних клітин. Це доводить здатність SARS-CoV-2 до нейроінвазії та пояснює наслідки прямого зараження нейронів цим вірусом.

Повідомлення про вірусну інфільтрацію стовбура мозку SARS-CoV-2 обмежено кількістю досліджуваних зразків і відкрило дискусію про неврологічні особливості інфекції та потенційну безпосередню здатність до нейроінвазії. Проте на сьогодні ця гіпотеза не підтверджена та потребує подальшого вивчення.

Як часто у світі вивчають неврологічні розлади в пацієнтів із COVID-19? Ретроспективний аналіз 214 випадків пацієнтів із SARS-CoV-2 в м. Ухань (із них 41% тяжких) виявив, що 78 пацієнтів (36%) мали неврологічні розлади. Наприклад, у 17% випадків спостерігалася запаморочення. У пацієнтів із тяжкою формою захворювання відзначалися ознаки неврологічних порушень, як-от ушкодження скелетних м'язів (19%), порушення свідомості (15%) та гостра цереброваскулярна хвороба (6%).

Проспективне багаточентрове дослідження госпіталізованих дорослих пацієнтів м. Нью-Йорк із підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2 надало такі результати:

> з 4491 пацієнта з COVID-19, які були госпіталізовані протягом періоду дослідження, в 606 (13,5%) з'явився неврологічний розлад у середньому через 2 дні від початку проявів COVID-19;

> найпоширенішими розладами були токсична/метаболічна енцефалопатія (6,8%), судоми (1,6%), інсульт (1,9%) та гіпоксичні/ішемічні ушкодження (1,4%);

> жоден пацієнт не мав менінгіту/енцефаліту чи мієлопатії/мієліту, що асоціювалися би з ГРВІ-CoV-2, а зразки ліквору у 18 з 18 випадків мали негативний результат ПЛР на SARS-CoV-2;

> пацієнти з неврологічними розладами – особи старшого віку (частіше), чоловіки, білі, котрі мали артеріальну гіпертензію, цукровий діабет, були інкубовані та в яких спостерігалися вищі показники оцінки наслідкової органної недостатності (SOFA) (всі $p < 0,05$);

> пацієнти з COVID-19 і неврологічними розладами мали підвищений ризик внутрішньолікарняної смертності та зниження ймовірності виписки додому. Більшість спостережуваних неврологічних розладів можуть бути наслідками тяжких системних захворювань.

Британське дослідження 153 пацієнтів із COVID-19 продемонструвало, що в 77 (62%) зі 125 пацієнтів спостерігалися цереброваскулярні події, з них 57 (74%) перенесли ішемічний інсульт, 9 (12%) – внутрішньомозковий крововилив і 1 (1%) – васкуліт ЦНС. У 39 (31%) зі 125 хворих був змінений психічний статус, у т. ч. 9 (23%) мали неуточнену енцефалопатію та 7 (18%) – енцефаліт. Решта 23 (59%) хворих зі зміненим психічним станом відповідали вимогам для встановлення психіатричних діагнозів, із них 21 (92%) діагноз встановлено вперше (43% – психоз, 26% – нейрокогнітивний синдром, 17% – афективний розлад).

Найтипівішими неврологічними розладами у хворих на COVID-19 є:

> за легкого та помірно тяжкого перебігу – головний біль, гіпо-/аносмія, біль у м'язах;

> за тяжкого перебігу – делірій, порушення свідомості, пірамідні симптоми й ушкодження м'язів із підвищенням рівня креатинінази.



Академік Академії наук вищої освіти України, завідувач кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії медико-психологічного факультету НМУ ім. О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор Олег Созонтович Чабан у своїй доповіді «Постковідний синдром: погляд психіатра» підкреслив, що Всесвітня організація охорони здоров'я вже давно б'є на сполох щодо психіатричних наслідків перенесеної COVID-19, тому наразі з'являється дедалі більше робіт, які стосуються порушення психічного здоров'я у хворих

із постковідним синдромом. Експерти передбачають «цунамі психічних захворювань» після пандемії COVID-19 з її довгостроковим впливом на психічне здоров'я. Очікується, що поширеність психічних розладів зросте в період після пандемії в результаті її довгострокових наслідків, обмежувальних заходів, як-от соціальне дистанціювання та карантин, а також соціально-економічних наслідків.

З огляду на досвід боротьби з COVID-19 з'явився новий термін, який може замінити термін «пандемія», – синдемія COVID-19, який поєднує в собі слова «синергія» та «пандемія». Такі захворювання, як COVID-19, не слід розглядати окремо від асоційованих із ним патологій. З одного боку, є SARS-CoV-2, з іншого боку, спостерігається низка хронічних хвороб, які супроводжують основне захворювання; ці два елементи взаємодіють у контексті глибокої соціальної нерівності. Як висловився головний редактор журналу *Current Psychiatry* H.A. Nasrallah, вірусна пандемія створила паралельну епідемію тривоги.

До найчастіших проявів постковідних психічних розладів належать:

- > розлади сну;
- > тривога та/або депресія;
- > астенія.

Такі симптоми мають ¼ перехворілих, а близько ¾ пацієнтів із COVID-19 після виписки з лікарні з негативним тестом ПЛР ще близько півроку мають як мінімум один із симптомів перенесеної інфекції.

У британському дослідженні клінічної картини COVID-19 гострі зміни особистості, поведінки, пізнання та свідомості зазначалися другим найпоширенішим після респіраторного комплексу проявом, який часто спостерігається в молодших пацієнтів. Майже половина цих пацієнтів уперше демонструвала психоз, а решта мала прояви когнітивного дефіциту або афективні розлади.

Якими є нейропсихічні наслідки ураження COV-вірусного ряду, на що можна очікувати, якщо провести прогностичні порівняння даних минулих епідемій? Систематичний огляд і метааналіз нейропсихічних наслідків SARS-CoV і MERS-CoV продемонстрував, що в гострому періоді цих вірусних інфекцій виявлялися:

- > сплутаність свідомості – 27,9% випадків;
- > погіршення настрою – 32,6% випадків;
- > когнітивний дефіцит (зниження пам'яті) – 34,1% випадків;
- > тривога – 35,7% випадків;
- > порушення сну – 41,9% випадків.

Одним із найнебезпечніших наслідків вірусної інфекції є загострення схильності до самогубства. Так, у США пандемія іспанського грипу 1918-1919 років різко збільшила рівень самогубств. Не так давно (у 2003 році) в Гонконгу епідемія атипової пневмонії спричинила вибухове зростання самогубств серед літніх людей: +15% в осіб віком >65 років; причинами цього став страх заразитися, стати тягарем для своєї родини й (особливо) тривала ізоляція. У 2020 році в Японії щомісячна кількість суїцидів була більшою, ніж померлих від COVID-19.

Психологічний вплив карантину вже було продемонстровано під час попередніх епідемій (атипова пневмонія, Ебола тощо). Відзначалося посилення посттравматичного стресу, тривоги та депресії, котрі зазвичай тривали до 3 років після епідемії, особливо серед медичного персоналу в людей, які перебували на карантині.

За даними дослідження нейропсихіатричних наслідків SARS-CoV-1, під час повторного обстеження хворих через 31-50 міс після гострої інфекції були виявлені такі постковідні психічні порушення:

- > ознаки посттравматичного стресового розладу – в 39% випадків;
- > ознаки депресивного розладу – в 36,4%;
- > ознаки обсесивно-компульсивного розладу – в 15,6%;
- > ознаки панічного розладу – в 15,6%.



Завідувач кафедри нефрології Національного університету охорони здоров'я України (НУОЗУ) ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Дмитро Дмитрович Іванов виступив із доповіддю «Постковідний синдром: погляд нефролога», насамперед наголосивши, що постковідний синдром уже віднесено до МКХ-10. Від 10 до 20% людей, які перенесли коронавірусну інфекцію, страждають від довгострокових симптомів, які тривають до 12 тиж, а у 2,3% випадків – довше.

Постковідний синдром можна охарактеризувати як стан, що проявляється довготривалими наслідками коронавірусної інфекції, котрі зберігаються після типового періоду реконвалесценції COVID-19. Він має багато клінічних симптомів:

- > паралізуюча слабкість, задишка, неповний вдих, апное, тяжкість за грудиною;
- > головні болі, міалгії, суглобові болі;
- > втрата нюху, фантомія, спотворення запаху чи смаку;

- > втрата волосся, випадіння зубів, кістозні створення в порожнині щелеп;
- > судинні та васкулітні прояви на шкірі;
- > різкі стрибки тиску та пульсу;
- > розлад шлунково-кишкового тракту тощо.

Вірус SARS-CoV-2 проникає в клітину через рецептори АПФ-2 і фури, які присутні в альвеолярних клітинах легень 2 типу, епітеліальних клітинах стравоходу, ентероцитах товстої кишки, холангіоцитах, міокарді, а також у клубочках і проксимальних канальцях нирок і в сечовому міхурі.

Ураження нирок може відбуватися двома шляхами – безпосереднє ураження й ураження, пов'язані з порушенням судинної регуляції (COVID-нефропатія). Також виокремлюють два типи ураження, спричинені ГРВІ-CoV-2: внаслідок ГРВІ (гломеруло-нефрит, COVID-нефропатія) та на тлі лікування COVID-19 (гостре ураження нирок у пацієнтів без хронічної хвороби нирок і з хронічною хворобою нирок). Єдине порушення, що трактується як постковідний синдром із боку нирок, – підвищення концентрації креатиніну крові (зниження швидкості клубочкової фільтрації – ШКФ).

Алгоритм дії при підвищенні креатиніну крові в пацієнтів, які перенесли COVID-19:

1 визначити ступінь підвищення креатиніну та рШКФ. Якщо падіння ШКФ <25%, показане спостереження; за 25-50% – тимчасове зниження доз інгібіторів РААС; понад 50% – потрібна консультація нефролога;

2 повторне визначення показників (проводиться тричі з інтервалом 2 тиж);

3 подальше керування процесом (диспансерне спостереження – 1 рік + консультація нефролога).



Завідувачка кафедри інфекційних хвороб і дитячої імунології НУОЗУ ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Алла Петрівна Волоха виступила з доповіддю «Постковідний синдром: погляд імунолога» та звернула увагу слухачів на патофізіологію постковідного синдрому, основними моментами якої є:

> ураження органів у фазі гострої інфекції (Ngai J.C., 2010);

> прояви стійкого гіперзапального стану (Tay M.Z., 2020; Yende S., 2019);

> тривала вірусна активність, пов'язана з вірусним резервуаром господаря (Hartley C., 2020);

> неадекватна відповідь антитіл (Wu F., 2020);

> фізичне обмеження на початку захворювання чи після його тривалого перебігу (Gemelli, 2020; Thornton, 2020);

> супутні захворювання до COVID-19 (O'Keefe, 2020);

> психологічні наслідки після тривалого чи тяжкого перебігу захворювання (Yende S., 2019);

> зміни способу життя внаслідок пандемії (Galea S., 2020).

Імовірно, стійкі наслідки COVID-19 являють собою множинні синдроми, що з'являються внаслідок різних патофізіологічних процесів у спектрі захворювання. До віддалених наслідків COVID-19 та інших коронавірусних інфекцій найчастіше належать пульмонарні (дифузні ураження легень), кардіоваскулярні та неврологічні порушення, при цьому в багатьох органах і тканинах спостерігалася експресія рецептора АПФ-2 до SARS-CoV-2. Серед пацієнтів, які одужали від SARS- та MERS-інфекцій, спостерігалися порушення сатурації O₂ та зниження фізичної активності впродовж 6 міс після одужання, а також посттравматичні стресові розлади тощо.

Проспективне обсерваційне когортне дослідження наслідків ураження легень і кісткової системи серед медичних працівників, інфікованих SARS у 2003 році (проводилося протягом 15 років), продемонструвало, що:

> частка ураження легень варіювала від 9,4 до 3,2% на першому році спостереження; згодом відбулася стабілізація показників;

> частка остеонекротичних змін головки стегнової кістки на МР знизилася суттєво в перший рік спостереження з 38,8 до 30,4%; згодом спостерігалася подальше поступове зниження;

> найпоширенішою динамікою спостерігалася в перші 2 роки після перенесеної хвороби.

Характерно, що половина хворих із постковідним синдромом, які звертаються по допомогу, мають ознаки респіраторного дистресу (порівняно з пацієнтами, котрі по неї не звертаються); в них частіше трапляються хронічне обструктивне захворювання легень (6,88 проти 2,9%) та артеріальна гіпертензія (36 проти 22,1%) (за даними проспективного когортного дослідження в пацієнтів із підтвердженою COVID-19, м. Нью-Йорк).

Інше проспективне дослідження 100 пацієнтів із COVID-19, яким було проведено кардіоваскулярне МРТ через 70 днів після встановлення діагнозу (Університетська клініка, м. Франкфурт), продемонструвало, що аномальні знахідки спостерігалися в 78% пацієнтів, ознаки міокардиту – в 60%. Водночас відзначалися зниження фракції викиду лівого шлуночка та збільшення його об'єму. Для контролю цих патологічних станів Алла Петрівна порекомендувала через 12 тиж після гострої COVID-19 проводити рентгенографію тим пацієнтам, у яких утримуються респіраторні симптоми. Також спікерка нагадала про необхідність мультидисциплінарного підходу при веденні таких хворих.

Підготував **Олександр Соловійов**

Кашель? Бронхіт? **Бронхипрет® Розчин**

**Знову в
Україні!**



синергізм*

висока концентрація**



Бронхипрет®. Показання: лікування запальних захворювань верхніх та нижніх дихальних шляхів, зокрема гострого та хронічного бронхіту, що супроводжується утворенням мокротиння та кашлем. Протипоказання: підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Особливості застосування: не рекомендується застосовувати під час вагітності та годування груддю. Побічні ефекти: у поодиноких випадках підвищена чутливість шкіри, шлункові розлади та алергічні реакції.
Бронхипрет® розчин. Р.П. № UA/8673/01/01 від 23.10.2018, зі змінами від 09.04.2020 № 824

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

* Wagner U. Thymian-Efeu-Kombination nutzt SynergieEffekte in Wirkung und Wissenschaft. Pharm. Unserer Zeit, 1/2009 (38), 83-85.

** концентрація фітоекстрактів, мг/мл, в порівнянні з Бронхипрет® сироп

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

Ю.І. Фещенко, М.І. Гуменюк, Л.М. Курик. Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України, м. Київ; С. Берідзе, JSC EVEX Medical Corporation / Batumi State University named after Sh. Rustaveli, Georgia; Дінь Тхі Хоа, 198 Hospital Hanoi, Vietnam; В.Є. Молодцов, міська лікарня № 1, м. Миколаїв; Н. Гогореліані, JSC EVEX Medical Corporation / Kutaisi Referral Hospital, Georgia; Х.І. Саттаров, Republican Scientific Center of Emergency Medical Aid, Tashkent, Uzbekistan; Н. Емұхварі, Israel Georgian Medical Research Clinic HEL SI Core LLC LTD, Tbilisi, Georgia; Г. Лупу, Municipal Clinical Hospital Sfanta Treime, Chisinau, Moldova; Ю.М. Мостовой, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, міська клінічна лікарня № 1, м. Вінниця; Нгуєн Тхі Тху Ань, Thai Binh University of Medicine and Pharmacy, Thái Bình, Vietnam

Перші результати міжнародного багаточентрового клінічного дослідження RheoSTAT-CPO698 щодо ефективності та безпеки інфузійного розчину Реосорбілакт® у комплексній терапії пневмонії

Незважаючи на значні успіхи в діагностиці та лікуванні, показники летальності від пневмонії за останні 30 років істотно не змінилися [1]. Від 5 до 15% госпіталізованих пацієнтів помирають упродовж 30 днів [2], а у відділеннях інтенсивної терапії (ВІТ) смертність сягає 17-48% [3]. Адекватне й ефективне лікування пневмонії тяжкого перебігу особливо актуальне в умовах сьогодення, при цьому найпроблемнішими є питання інфузійної терапії.

Здебільшого лихоманка й інтенсивніша перспірація успішно корегуються оральним введенням рідини, проте за тяжкого стану пацієнта це не завжди можливо, що спричиняє гіповолемію. На додаток у відповідь на бактеріальні екзо- й ендотоксини, а також під впливом ендогенних цитокінів і гістаміну з'являється вазоплегічна вазодилатація, що зумовлює артеріальну гіпотензію та септичний шок, адже пневмонія – це найчастіша причина сепсису [4]. За даними нещодавнього багаточентрового дослідження, сепсис і септичний шок ускладнюють перебіг у 1/3 пацієнтів, госпіталізованих щодо пневмонії [5]. Системну гіповолемію спричиняє також феномен «витоку з капілярів», зумовлений дисфункцією ендотелію та підвищеною проникністю судинної стінки через ушкодження глікокаліксу. Ендотеліальний глікокалікс – це матриця зв'язаних із мембраною глікопротеїнів і протеогліканів на внутрішній поверхні ендотеліоцитів розміром від 0,2 до 8 мкм, що утримує (як губка) від 700 до 1500 мл внутрішньосудинної рідини [6]. У капілярах глікокаліксний шар відіграє роль напівпроникного бар'єра, що запобігає проникненню великих молекул, зокрема альбуміну, через щілини між ендотеліальними клітинами. Саме глікокалікс відповідає за встановлення онкотичного градієнта, котрий чинить опір гідростатичному тиску. Відповідно до перегляду принципу Старлінга з урахуванням моделі ендотеліального глікокаліксу, підвищення онкотичного тиску плазми протидіє фільтрації рідини з внутрішньосудинного до інтерстиційного простору, але не спричиняє повернення рідини назад до судини [7]. Здебільшого вода з позаклітинного матриксу повертається у внутрішньосудинний простір через лімфатичну систему [8]. У разі тяжких інфекцій і сепсису фактор некрозу пухлини зумовлює активацію ядерного чинника κВ та ушкодження ендотелію, а ліпополісахариди за механізмом окисного стресу ушкоджують глікокалікс [9, 10]. Ушкодження глікокаліксу можливе в разі низки хронічних захворювань, зокрема при цукровому діабеті [11], а коморбідність, як відомо, є одним із позалегенових чинників, які визначають тяжкість пневмонії.

Отже, рідка частина крові переміщується в інтерстиційний позаклітинний

простір. На цьому етапі запускається хибне коло: порушується транспорт кисню в самих легенях, зумовлюючи або поглиблюючи респіраторний дистрес, посилюються гіповолемія та гіперфузія органів і тканин, що спричиняє чи підсилює поліорганну недостатність [7, 12, 13]. На додачу внутрішньоклітинний набряк порушує низку біохімічних процесів, як-от метаболізм глюкози, скоротливість кардіоміоцитів, запальні реакції, ендогенну протимікробну активність плазми тощо [7].

За цих умов основою патогенетичного лікування є внутрішньовенна інфузійна терапія. У настановах здебільшого акцентується увага на етіотропному лікуванні пневмонії, тоді як питання патогенетичної терапії висвітлені лише концептуально. Зазначено, що інфузії слід поєднувати з ранньою респіраторною підтримкою та суворим моніторингом клініко-лабораторних показників – середнього артеріального тиску, центрального венозного тиску (ЦВТ) і саутурації центральної венозної крові в умовах ВІТ. За септичної гіпотензії рекомендовано нетривалу початкову рідинну ресусцитацію з переважним застосуванням збалансованих кристалоїдних розчинів і раннє призначення низьких або середніх доз вазопресорів – адреналін початковою дозою 0,2-0,5 мкг/кг/хв, у разі серцевої недостатності – норадреналін або добутамін [14]. Цей принцип, відомий як «рання цілеспрямована терапія» (early goal-directed therapy, EGDT), було запроваджено в клінічну практику ще 2001 р. після того, як E. Rivers і співавт. продемонстрували, що оптимізація гемодинаміки в пацієнтів із септичним шоком (серед них 39% із пневмонією) зменшує лікарняну смертність на 16% [15].

Як критерії ініціації EGDT запропоновано такі:

- 1) неможливість утримання середнього артеріального тиску ≥ 65 мм рт. ст. без вазопресорів;
- 2) рівень лактату в сироватці крові ≥ 2 ммоль/л (18 мг/дл) за відсутності гіповолемії;
- 3) ≥ 2 балів за шкалою quick SOFA, тобто наявність щонайменше двох із таких ознак: частота дихання ≥ 22 р/хв, систолічний артеріальний тиск ≤ 100 мм рт. ст., порушення свідомості на рівні ≤ 14 балів за шкалою коми Глазго [16].

Після стабілізації гемодинамічних показників (тобто досягнення рівня середнього артеріального тиску в межах від 65 до 90 мм рт. ст.) або за відсутності шоку рекомендовано застосовувати рестриктивний тип інфузійної терапії [14], адже надмірний об'єм інфузії може посилити набряк легень і гіпоксемію, асоціюється з подовженням часу перебування у ВІТ або на механічній вентиляції легень і значно вищим ризиком смерті [17-19]. Доведено також, що об'єм внутрішньовенних рідин, які вводяться шляхом інфузії, незалежно пов'язаний зі ступенем деградації глікокаліксу, що вказує на можливість ятрогенного ушкодження ендотелію за неправильної стратегії інфузійної терапії [10]. Дослідники висловлюють гіпотезу, що рідина, котра вводиться внутрішньовенно, здатна спричинити пряме ушкодження та злизування ендотелію (незалежно від балансу рідини) [10]. За наявності медіаторів запалення раптове розтягнення судин від рідинних болюсів стимулює ендотеліальну експресію металопротеїназ і сприяє активації катепсину L та ендотеліальної гепаранази, котрі зумовлюють злизування глікокаліксу. Введення ізотонічних розчинів сприяє активації циркулювальних лейкоцитів і виділенню ними еластази, що також може ушкоджувати глікокалікс [10]. Окрім того, переваження рідиною спричиняє внутрішньочеревну гіпертензію з явищами стискання внутрішніх органів, що зумовлює їхню дисфункцію [18, 20], а також сповільнює відновлення функції нирок або збільшує ризик їхнього гострого ушкодження [21-23]. Усі негативні впливи наведено в таблиці 1 [7, 12, 13].

Як клініцистам балансувати між користю та шкодою? Як обрати адекватний інфузійний розчин? Яка доказовість стратегії та тактики інфузійної терапії в пацієнтів із тяжким перебігом пневмонії? Ці запитання аргументують доцільність нашого дослідження, що мало на меті з'ясувати доказовість щодо інфузійної терапії за тяжкої пневмонії.

Матеріали та методи

Проведено електронний пошук у базах даних PubMed, MEDLINE та Cochrane Library за останні 20 років, використовуючи чутливу стратегію без мовних обмежень за такими ключовими словами: «пневмонія», «сепсис», «септичний

Таблиця 1. Наслідки переважання рідиною за умов інфузійної терапії

Системи	Прояви
Центральна нервова	Порушення когнітивних функцій, делірій, гіперфузія й набряк мозку, підвищення внутрішньочерепного тиску, компартмент-синдром
Дихальна	Набряк легень, плевральний випіт, порушення еластичності легень і грудної стінки, гіпоксемія, гіперкапнія, зменшення легенових об'ємів, подовження часу перебування на механічній вентиляції легень або тяжче відлучення від вентилятора
Серцево-судинна	Набряк міокарда, порушення провідності, скоротливості, діастолічна дисфункція, підвищення ЦВТ, зменшення ударного об'єму, серцевого викиду та фракції викиду лівого шлуночка, перикардальний випіт
Шлунково-кишковий тракт	Набряк кишечника, асцит, мальабсорбція, зменшення скоротливості кишечника, непрохідність, підвищена проникність стінки кишечника, транслокація бактерій
Печінка	Застій, порушення синтетичної функції, посилення холестази, зниження активності цитохрому P450, компартмент-синдром
Нирки	Інтерстиційний набряк, підвищення венозного тиску та резистентності судин, сповільнення кровотоку, затримка солі й води, посилення уремії, зменшення швидкості клубочкової фільтрації, компартмент-синдром

шок», «гострий респіраторний дистрес-синдром», «гіпоксемія», «смертність», «рання цілеспрямована терапія», «рідинна терапія», «рідинна ресусцитація», «рестриктивний тип інфузійної терапії», «вибір інфузійного розчину», «рандомізоване контрольоване дослідження», «огляд», «метааналіз». Для даних щодо сепсису, септичного шоку та гострого респіраторного дистрес-синдрому з'ясовувалася частка пацієнтів із пневмонією та включалися лише ті дослідження, де не менше 1/3 пацієнтів мали пневмонію.

Проведено також огляд результатів нещодавно завершеного міжнародного багаточентрового відкритого із засліпленою оцінкою кінцевих точок ефективності рандомізованого контрольованого дослідження (РКД) III-IV фази RheoSTAT на підставі звіту, наданого компанією «Юрія-Фарм».

Дослідження тривало з 01.09.2017 до 28.02.2020, здійснювалося контрактною дослідницькою організацією відповідно до принципу Належної клінічної практики (ICH GCP), етичних норм Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації та національних стандартів і внесене до Кокранівської бібліотеки [24] – однієї з найавторитетніших електронних баз даних із доказової медицини, що вказує на високий рівень доказовості.

Загалом РКД RheoSTAT включало 628 пацієнтів із сепсисом, перитонітом, опіковою хворобою та пневмонією, котрі

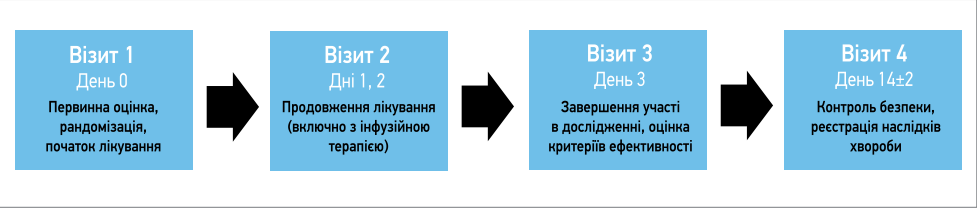


Рис. 1. Схема дизайну дослідження RheoSTAT-CP0698

лікувалися в 44 клінічних центрах 7 країн. У субдослідженні RheoSTAT-CP0698 брали участь 150 пацієнтів із 12 клінічних центрів 6 країн – України, Молдови, Грузії, Узбекистану, Казахстану та В'єтнаму.

Обов'язкові критерії включення до субдослідження RheoSTAT-CP0698 – вік 18-60 років, підтверджений діагноз негоспітальної пневмонії з класом ризику IV або вище за індексом PSI/PORT за умови, що період від початку антибактеріальної терапії не перевищував 48 год; підписана пацієнтом інформована згода на участь у дослідженні; початкова оцінка за шкалою SOFA ≥ 2 балів; рівень рН крові $< 7,45$, рівень калію крові $< 5,1$ ммоль/л і рівень натрію крові < 145 ммоль/л.

Середній вік учасників дослідження становив 41,3 року (62% – чоловіки), серед них 33% мали супутні хвороби (12% – артеріальну гіпертензію, 21% – інші). Пацієнти були рандомізовані в основну групу (n=78) та групу контролю (n=72). Учасники основної групи впродовж 3 днів отримували інфузійний розчин Реосорбілакт® шляхом внутрішньовенної інфузії дозою 200-400 мл/добу. На 3-й день у них оцінювали критерії ефективності, а через 14±2 дні контролювали безпеку та наслідки хвороби (рис. 1).

Варто відзначити ретельну й об'єктивну оцінку ефективності та безпеки досліджуваного препарату, котра здійснювалася на підставі численних оцінювальних шкал і клініко-лабораторних показників, зазначених у таблиці 2.

Таблиця 2. Критерії оцінки ефективності та безпеки в дослідженні RheoSTAT-CP0698
Оцінка ефективності проводилася шляхом порівняння початкових показників під час госпіталізації та показників на 3-й день терапії
Основний параметр: зміна загального бала за шкалою SOFA. Вторинні параметри: • зміна загального бала за шкалами APACHE II, SAPS II, MODS і CURB-65; • зміна індексу тяжкості пневмонії за шкалою PSI/PORT; • оцінка змін ультразвукових параметрів плевральної порожнини: кількість рідини, тип випоту, товщина плеври; • оцінка ендогенної інтоксикації на підставі: – біохімічних маркерів: концентрації в сироватці крові глюкози, натрію, калію, сечовини, креатиніну, загального білірубину, аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), гамма-глутамілтрансферази, лужної фосфатази, лактат-дегідрогенази, креатинфосфокінази, прокальцитоніну, альбумінової фракції, надлишку основ (base excess – BE), стандартного бікарбонату (standard bicarbonate – SB) та лактату; – імунологічних критеріїв: кількісний уміст лейкоцитів, лімфоцитів, тромбоцитів із розрахунком лейкоцитарного, ядерного та гематологічного індексів інтоксикації (II), співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів, концентрація С-реактивного протеїну, імуноглобулінів, інтерлейкінів 1 і 2, компонентів комплексу 3 та 4; – клінічних ознак (адинамія, апатія, слабкість, порушення пам'яті, сну, дратівливість, анорексія), параметрів електрокардіограми, показників центральної гемодинаміки й оцінки свідомості за шкалою Глазго
Оцінка безпеки • загальна частота небажаних явищ (НЯ); • частота серйозних НЯ; • частота НЯ, пов'язаних із застосуванням досліджуваного препарату; • частота появи плеврального випоту за даними ультразвукографії; • частота НЯ, що спричинили вибування пацієнта з дослідження; • частота НЯ, раніше не описаних в інструкції з використання досліджуваного препарату; • частота виникнення поліорганної недостатності; • загальне виживання пацієнтів (%) під час подальшого спостереження (день 14±2)

Результати й обговорення

Існують два основні класи інфузійних засобів – колоїди та кристалоїди. До колоїдів належать альбумін, гідроксиетилкрохмаль і желатин. Завдяки онкотичній активності колоїди теоретично мали би сповільнювати капілярний витік. Однак у пацієнтів із тяжкою інфекцією цей ефект доволі нетривалий через ушкодження глікокаліксу

[8, 13]. Порівняно з кристалоїдами колоїди мають дещо довший період напіввиведення з внутрішньосудинного простору, хоча капілярний витік впливає на обидва класи [25]. Інші гіпотетичні переваги колоїдів включають протизапальний ефект і здатність до поглинання оксиду азоту, але це стосується тільки альбуміну [26]. На сьогодні немає жодного великого РКД, яке доводило би чітку різницю в смертності між інфузійною терапією за допомогою кристалоїдів або колоїдів у разі пневмонії чи сепсису. Доволі великим було РКД SAFE, яке включало критично хворих дорослих і порівнювало 0,9% розчин хлориду натрію й альбумін як засоби рідинної ресусцитації. Незважаючи на відсутність значущої

різниці у 28-денній смертності в загальній групі, спостерігалися кращі результати при використанні альбуміну в пацієнтів із тяжким сепсисом і гострим респіраторним дистрес-синдромом, але гірші – в пацієнтів із тяжким травматичним ураженням мозку [27, 28]. Розчини гідроксиетилкрохмалю пов'язують із гострим ушкодженням нирок у критично хворих осіб, у зв'язку з чим їх визнано небезпечними в США та Європі [29, 30]. В останніх міжнародних настановах щодо ведення сепсису не рекомендують використовувати колоїди як початковий розчин для рідинної ресусцитації через відсутність переваг і надмірні витрати [31].

Продовження на стор. 20.

РЕОСОРБІЛАКТ® – ПРЕПАРАТ №1 ДЛЯ
ДЕЗІНТОКСИКАЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ

Має виражену дезінтоксикаційну дію та покращує мікроциркуляцію за рахунок:

- ✓ Гіперосмолярності розчину
- ✓ Покращення перфузії тканин та вимивання токсинів
- ✓ Корекції водно-електролітного балансу
- ✓ Відкриття спазмованих прекапілярних сфінктерів



Розрахунок дози Реосорбілакту для
дезінтоксикаційного ефекту



до 60 кг
200 мл





більше 60 кг
400 мл



курс терапії 7-10 днів

Ю.І. Фещенко, М.І. Гуменюк, Л.М. Нурик. Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України, м. Київ; С. Берідзе, JSC EVEX Medical Corporation / Batumi State University named after Sh. Rustaveli, Georgia; Дінь Тхі Хоа, 198 Hospital Hanoi, Vietnam; В.Є. Молодцов, міська лікарня № 1, м. Миколаїв; Н. Гогореліані, JSC EVEX Medical Corporation / Kutaisi Referral Hospital, Georgia; Х.І. Саттаров, Republican Scientific Center of Emergency Medical Aid, Tashkent, Uzbekistan; Н. Емухварі, Israel Georgian Medical Research Clinic HELSI Core LLC LTD, Tbilisi, Georgia; Г. Лупу, Municipal Clinical Hospital Sfanta Treime, Chisinau, Moldova; Ю.М. Мостовой, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, міська клінічна лікарня № 1, м. Вінниця; Нгуєн Тхі Тху Ань, Thai Binh University of Medicine and Pharmacy, Thái Bình, Vietnam

Перші результати міжнародного багатоцентрового клінічного дослідження
RheoSTAT-CPO698 щодо ефективності та безпеки інфузійного розчину
Реосорбілакт® у комплексній терапії пневмонії

Продовження. Початок на стор. 18.

Серед кристалоїдів можна виокремити небуферні розчини (ізотонічний розчин натрію хлориду) та буферні мультиелектролітні розчини, що різняться за своїм складом, концентрацією хлоридів, рН та осмолярністю, але більш наближені до плазми, ніж ізотонічний розчин хлориду натрію. Ресусcitaція із застосуванням 0,9% розчину хлориду натрію пов'язана з виникненням гіперхлоремічного метаболічного ацидозу, гострого ушкодження нирок і небезпечних функціональних порушень із боку життєво важливих органів [32-35]. Незважаючи на це, ізотонічний розчин хлориду натрію на сьогодні залишається найуживанішим кристалоїдним розчином [36], який також найчастіше використовують як розчинник для внутрішньовенного введення різних лікарських засобів [33]. Два нещодавні РКД SALT-ED і SMART вказують на явні переваги збалансованих буферних розчинів над ізотонічним розчином натрію хлориду. Хоча різниці в короткотривалій смертності не було, введення 0,9% розчину хлориду натрію асоціювалося з вищим ризиком гострого ушкодження нирок, включно зі смертю, потребою в діалізі чи тривалим порушенням функції нирок [34, 35].

На особливу увагу заслуговують інфузійні розчини, що містять багатомісцеві спирти, насамперед сорбітол, який має низку переваг:

- 1) завдяки повільнішому перетворенню на моносахариди утилізується краще, ніж глюкоза, й не спричиняє вуглеводного перевантаження;
- 2) після введення швидко включається в загальний метаболізм (80% утилізується печінкою, 5% відкладається в тканинах мозку, міокарді та скелетних м'язах, решта виділяється із сечею чи використовується для невідкладних енергетичних потреб);
- 3) усуває зумовлений ацетилхоліном спазм кишечника, стимулює перистальтику без різкого її посилення, що обґрунтовує його використання в післяопераційному періоді;
- 4) в гіпертонічній концентрації має значну протинабрякову дію, зокрема сприяє зворотному розвитку набряку легень, характеризується осмотичним діуретичним ефектом, що важливо за олігоанурії та гострого ушкодження нирок;
- 5) завдяки потужній холецистокінетичній і холеретичній дії сприяє відновленню нормальної функції травної системи, має доведений терапевтичний ефект у разі гострих і хронічних гепатитів, а також токсичних уражень печінки;
- 6) в ізотонічній концентрації діє як дезагрегант, покращуючи мікроциркуляцію та перфузію тканин.

Серед сорбітоловмісних засобів варто виокремити комплексний інфузійний препарат поліфункціональної дії Реосорбілакт® виробництва компанії «Юрія-Фарм» (Україна). Крім сорбітолу він містить інші важливі електроліти – калій, кальцій і магній, але вміст хлоридів у ньому лише 112,7 ммоль/л, що зменшує ризик гіперхлоремічного ацидозу. Іншим важливим компонентом Реосорбілакту є натрію лактат, який забезпечує олюжнювальний вплив, підвищує резервну й титровану лужність крові, корегує метаболічний ацидоз, який часто ускладнює тяжкі інфекції, сепсис, перитоніт, кишкову непрохідність, ниркову недостатність, опіки, шок, хронічну гіпоксію тощо; позитивно впливає на роботу серця, регенерацію та дихальну функцію крові, стимулює функції системи мононуклеарних фагоцитів, має дезінтоксикаційну дію, посилює діурез, покращує роботу нирок і печінки. Концентрація натрію лактату в Реосорбілакті в 5-6 разів вища (160-180 ммоль/л), ніж у більшості інфузійних розчинів, що забезпечує потужний лікувальний ефект.

Наявність у складі Реосорбілакту двох середників із синергічною дезінтоксикаційною дією та здатністю корекції кислотно-лужного й водно-електролітного балансу ставить цей препарат в один ряд із найпотужнішими дезінтоксикаційними засобами [37]. Успішний досвід застосування Реосорбілакту для дезінтоксикації та нормалізації реології крові в пацієнтів із такими тяжкими гнійно-запальними хворобами, як перитоніт [38], деструктивний панкреатит [39], синдром діабетичної стопи [40], дає змогу припускати покращення клінічних наслідків у разі пневмонії.

Таблиця 3. Параметри оцінки ефективності Реосорбілакту до та після терапії*							
Показники, одиниці	Початкові			На 3-й день			p
	n	Me	МКД	n	Me	МКД	
Сума балів за шкалою							
SOFA	73	2	2-3	73	1	0-1	<0,001
APACHE II	73	9	7-12	73	3	2-6	<0,001
SAPS II	73	24	20-27	73	13	12-18	<0,001
MODS	73	3	2-5	73	2	0-4	<0,001
CURB-65	73	2	1-3	73	0	0-0	<0,001
PSI/PORT	73	100	94-106	73	4	31-60	<0,001
Температура тіла, °C	73	40,1	38,7-40,1	73	36,8	36,6-36,9	<0,001
Частота серцевих скорочень, уд./хв	73	103	90-126	73	78	70-84	<0,001
Систолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.	73	88	85-120	73	120	115-125	<0,001
Діастолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.	73	59	50-80	73	75	70-80	<0,001
ЦВТ, мм вод. ст.	73	52	41-54	73	61	54-68	<0,05
Частота дихання за 1 хв	73	31	31-32	73	20	19-22	<0,001
Сатурація, %	67	93	90-96,5	45	98	96-98	<0,001
Сечовина, ммоль/л	78	7,6	5,1-9,2	78	4,2	3,6-5,0	<0,001
Креатинін, мкмоль/л	78	86,0	71,0-102,0	78	76,7	67,0-91,0	<0,001
Загальний білірубін, мкмоль/л	78	12,0	9,0-14,9	78	8,0	6,0-10,2	<0,001
АЛТ, МО/л	78	24,0	20,0-43,0	78	26,0	20,0-45,0	>0,05
АСТ, МО/л	78	25,0	21,3-38,0	78	25,0	22,0-40,0	>0,05
Лактатдегідрогеназа, Од/л	78	300	223-463	78	300	206-396	>0,05
Лужна фосфатаза, Од/л	76	82	66-101	78	80	62-97	>0,05
Гамма-глутамілтрансфераза, Од/л	77	29,0	20,0-50,0	78	35,0	20,0-68,0	>0,05
Альбумінова фракція, %	30	60,2	57,5-62,4	29	60,1	58,1-61,8	>0,05
Глюкоза, ммоль/л	78	6,1	4,8-14,0	76	5,3	4,6-8,3	<0,05
С-реактивний протеїн, мг/л	77	16,5	3,5-43,4	77	8,0	2,0-24,0	<0,001
Прокальцитонін, нг/мл	31	0,05	0,04-0,39	33	0,04	0,02-0,40	>0,05
Тромбоцити, ×10 ⁹ /л	73	210	194-273	73	242	202-287	>0,05
Лейкоцити, ×10 ⁹ /л	73	9,20	6,48-11,00	73	6,80	4,97-8,00	<0,001
Ядерний II	22	0,07	0,05-0,08	23	0,06	0,03-0,08	>0,05
Лейкоцитарний II	22	4,22	2,57-4,29	22	2,45	1,95-2,50	0,004
Гематологічний II	22	4,00	2,70-4,00	22	2,33	2,33-2,42	0,003
Індекс нейтрофілі/лімфоцити	22	4,00	3,36-4,44	22	3,50	2,50-3,50	0,011
pH крові	73	7,41	7,38-7,44	73	7,40	7,37-7,44	>0,05
PaCO ₂ , мм рт. ст.	73	35,6	33,1-39,9	73	36,6	32,4-40,2	>0,05
PaO ₂ , мм рт. ст.	73	70,3	61,8-80,4	73	80,6	67,9-86,9	<0,05
Надлишок основ, ммоль/л	73	-0,70	-2,20-0,26	73	-1,40	-4,0-1,20	>0,05
Стандартний бікарбонат, ммоль/л	73	23,5	22,4-24,5	73	23,0	21,1-25,0	>0,05
Лактат, ммоль/л	36	1,14	0,98-1,68	33	1,60	1,18-1,90	>0,05

Примітки: *дані зі звіту про результати РКД RheoSTAT-CPO698, наданого компанією «Юрія-Фарм»; n – кількість спостережень; Me (МКД) – медіана (міжквартильний діапазон).



Рис. 2. Відсоток відхилень показників функції елімінаційних органів, глюкози й електролітів крові до та після 3-денного курсу лікування Реосорбілактом

На додачу в одному з клінічних досліджень встановлено, що введення Реосорбілакту хворим на пневмонію сприяє ранній нормалізації температури тіла, зникненню проявів астеновегетативного синдрому та скороченню середньої тривалості госпіталізації, стабілізації кислотно-основного стану й показників коагулограми [41].

Крім того, Реосорбілакт® пройшов випробування в РКД RheoSTAT-CP0698, що забезпечує високий рівень доказовості саме в пацієнтів із пневмонією. За результатами дослідження, введення Реосорбілакту шляхом внутрішньовенної інфузії дозою 200-400 мл/добу ефективно покращує загальний стан, зменшує прояви (полі-) органної недостатності й ендогенної інтоксикації за більшістю аналізованих показників. Уже на 3-й день терапії в більшості пацієнтів спостерігалася нормалізація температури тіла, частоти дихання, показників сатурації та газового складу крові, функції нирок, що суттєво покращувало оцінку за всіма шкалами оцінки тяжкості пневмонії та критичних станів, які використовувалися в дослідженні (табл. 3).

Малооб’ємна інфузійна терапія розчином Реосорбілакт забезпечує збільшення об’єму циркулювальної крові, на що вказують істотне підвищення ЦВТ і стабілізація показників артеріального тиску й частоти серцевих скорочень. З іншого боку, після 3-денного курсу інфузій показники ЦВТ не підвищилися до критично високих рівнів, які, згідно з даними досліджень, асоціюються з несприятливим прогнозом і вищим ризиком смерті [42]. Такий режим терапії дає змогу зменшити загальний обсяг інфузії, необхідної для досягнення терапевтичного ефекту без ризику гіпергідратації та перевантаження рідиною, що особливо важливо в пацієнтів старшого віку з коморбідністю чи при критичних станах, які мають особливо несприятливий прогноз у разі пневмонії [1, 7, 12, 13].

Введення Реосорбілакту в комплексній терапії сприяло істотному зниженню рівня лейкоцитів, лейкоцитарного та гематологічного ІІ й нормалізації співвідношення нейтрофіли/лімфоцити, що вказує на здатність зменшувати прояви ендогенної інтоксикації на тлі інфекції. Спостерігалися також істотне зменшення С-реактивного протеїну та певне покращення показників кислотно-лужної рівноваги.

Що стосується профілю безпеки, то в основній групі загалом зареєстровано 296 НЯ в 43,6% пацієнтів, що статистично не відрізнялося від групи контролю (304 НЯ в 50,0% пацієнтів). Більшість відхилень не мали клінічної значимості, серйозних небажаних ефектів у дослідженні не зареєстровано. Нових сигналів щодо безпеки досліджуваного препарату не одержано. Відповідно до результатів аналізу препарат Реосорбілакт® має сприятливий профіль безпеки.

Екзогенний лактат у складі розчину Реосорбілакт не впливає на рівень ендогенного лактату, підвищення котрого асоціюється з несприятливим прогнозом у разі сепсису та пневмонії [16, 43]. Це доводить безпечність застосування розчину в пацієнтів із пневмонією.

Потрібно зауважити, що вже на 3-й день терапії в учасників основної групи виявлено зменшення відсотка відхилень лабораторних показників

функції елімінаційних органів, рівнів глюкози й електролітів крові, в т. ч. клінічно значимих (рис. 2).

У пацієнтів основної групи не виявлено жодного випадку набряку легень або появи плеврального випоту після проведення інфузійної терапії (табл. 4).

Таблиця 4. Кількість пацієнтів, у яких зареєстровано появу рідини за даними ультразвукового дослідження (популяція безпеки)				
Група		Поява випоту		
Основна (n=53)	Так	0 (0,00%) (0,00-6,72)	Ні	53 (100,00%) (93,28-100,00)
Порівняння (n=52)	Так	3 (5,77%) (1,21-15,95)	Ні	49 (94,23%) (84,05-98,79)
Міжгрупове значення p=0,118				

Література

1. GBD2016 Lower Respiratory Infections Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect. Dis.* 2018 Nov; 18 (11): 1191-1210. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30310-4.

2. Chalmers J., Campling J., Ellsbury G., Hawkey P., Madhava H., Slack M. Community-acquired pneumonia in the United Kingdom: a call to action. *Pneumonia (Nathan)*. 2017 Oct 5; 9: 15.

3. Phua J., Dean N.C., Guo Q., Kuan W.S., Lim H.F., Lim T.K. Severe community-acquired pneumonia: timely management measures in the first 24 hours. *Crit. Care*. 2016; 20 (1): 237. Published 2016 Aug 28. doi: 10.1186/s13054-016-1414-2.

4. Angus D.C., Linde-Zwirble W.T., Lidicker J., Clermont G., Carcillo J., Pinsky M.R. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit. Care Med.* 2001; 29: 1303-1310. doi: 10.1097/00003246-200107000-00002.

5. Montull B., Menendez R., Torres A., Reyes S., Mendez R., Zalacain R. et al. Predictors of severe sepsis among patients hospitalized for community-acquired pneumonia. *PLoS One*. 2016; 11: e0145929. doi: 10.1371/journal.pone.0145929.

6. Woodcock T.E., Woodcock T.M. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br. J. Anaesth.* 2012; 108 (3): 384-394.

7. Chang R., Holcomb J. Choice of fluid therapy in the initial management of sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Shock*. 2016 Jul; 46 (1): 17-26. doi: 10.1097/SHK.0000000000000577.

8. Best M.W., Jabaley C.S. Fluid management in septic shock: a review of physiology, goal-directed therapy, fluid dose, and selection. *Curr. Anesthesiol. Rep.* 2019; 9: 151-157. <https://doi.org/10.1007/s40140-019-00330-3>.

9. Liang Y., Li X., Zhang X., Li Z., Wang L., Sun Y., Liu Z., Ma X. Elevated levels of plasma TNF- α are associated with microvascular endothelial dysfunction in patients with sepsis through activating the NF- κ B and p38 mitogen-activated protein kinase in endothelial cells. *Shock*. 2014; 41 (4): 275-281.

10. Hippensteel J.A., Uchimido R., Tyler P.D., Burke R.C., Han X., Zhang F. et al. Intravenous fluid resuscitation is associated with septic endothelial glycocalyx degradation. *Crit. Care*. 2019; 23 (259). <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2534-2>.

11. Nieuwdorp M., Mooij H.L., Kroon J., Atasever B., Spaan J.A., Ince C., Holleman F., Diamant M., Heine R.J., Hoekstra J.B. et al. Endothelial glycocalyx damage coincides with microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2006; 55 (4): 1127-1132.

12. Malbrain M.L.N.G., Van Regenmortel N., Saugel B., De Tavernier B., Van Gaal P.J., Joannes-Boyau O., Teboul J.L., Rice T.W., Mythen M., Monnet X. Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider the four D's and the four phases of fluid therapy. *Ann. Intensive Care*. 2018 May 22; 8 (1): 66. doi: 10.1186/s13613-018-0402-x.

13. Marik P., Bellomo R. A rational approach to fluid therapy in sepsis. *Br. J. Anaesth.* 2016; 116 (3): 339.

14. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антимікробна терапія та профілактика. Укладачі: Фещенко Ю.І., Белослудцева К.О., Голубовська О.А та ін. – К.: НАМН України, 2019. – 94 с.

15. Rivers E., Nguyen B., Havstad S., Ressler J., Muzzin A., Knoblich B. et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1368-1377. doi: 10.1056/NEJMoa010307.

16. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315: 801-10.

17. Koonrangsesomboon W., Khwannimit B. Impact of positive fluid balance on mortality and length of stay in septic shock patients. *Indian J. Crit. Care Med.* 2015 Dec; 19 (12): 708-13.

18. Cordemans C., De Laet I., Van Regenmortel N., Schoonheydt K., Dits H., Huber W. et al. Fluid management in critically ill patients: the role of extravascular lung water, abdominal hypertension, capillary leak, and fluid balance. *Ann. Intensive Care*. 2012; 2: S1.

19. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Wiedemann H.P., Wheeler A.P., Bernard G.R. et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 2564-75.

20. Malbrain M.L., Marik P.E., Witters I., Cordemans C., Kirkpatrick A.W., Roberts D.J. et al. Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice. *Anaesthesiol. Intensive Ther.* 2014; 46: 361-80.

21. Heung M., Wolfgram D.F., Kommareddi M., Hu Y., Song P.X., Ojo A.O. Fluid overload at initiation of renal replacement therapy is associated with lack of renal recovery in patients with acute kidney injury. *Nephrol. Dial Transplant.* 2012; 27: 956-61.

Висновки

Наявна на сьогодні доказова база та сучасні настанови віддають перевагу збалансованим кристалоїдним інфузійним розчинам як патогенетичній терапії тяжкої пневмонії та сепсису. Склад Реосорбілакту забезпечує суттєві переваги в пацієнтів із тяжкими інфекціями, в т. ч. інфекціями дихальних шляхів. Як свідчать результати відкритого із засліпленою оцінкою РКД RheoSTAT-CP0698, введення пацієнтам із пневмонією Реосорбілакту шляхом внутрішньовенної інфузії дозою 200-400 мл/добу впродовж 3 днів значно покращує клінічний стан, зменшує прояви (полі-) органної недостатності й ендогенної інтоксикації. Малооб’ємна інфузійна терапія сприяє швидкій нормалізації об’єму циркулювальної крові, стабілізації показників гемодинаміки, кислотно-лужного, електролітного й газового складу крові, суттєво покращує сатурацію та зменшує тахіпное. Встановлено позитивний вплив терапії на показники функції нирок і прояви запалення. Введення препарату в такому режимі має сприятливий профіль безпеки: не спричиняє перевантаження рідиною, набряку легень, плеврального випоту чи інших серйозних небажаних ефектів, а також не зумовлює клінічно значимого підвищення ендогенного лактату крові. Дослідження RheoSTAT-CP0698 обґрунтовує доцільність застосування препарату Реосорбілакт® у комплексній терапії пневмонії.

22. Bouchard J., Soroko S.B., Chertow G.M., Himmelfarb J., Ikizler T.A., Paganini E.P. et al. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int.* 2009; 76: 422-7.

23. Stein A., de Souza L.V., Beletini C.R., Menegazzo W.R., Viégas J.R., Costa Pereira E.M. et al. Fluid overload and changes in serum creatinine after cardiac surgery: predictors of mortality and longer intensive care stay. A prospective cohort study. *Crit. Care*. 2012; 16: R99.

24. Efficacy and Safety of Rheosorbilact® Solution for Infusion, in a Complex Therapy of Pneumonia. NCT03824457. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). 2019. Issue 3. Available at: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03824457>.

25. Hahn R.G., Lyons G. The half-life of infusion fluids: an educational review. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2016; 33 (7): 475-82.

26. Caironi P., Tognoni G., Masson S., Fumagalli R., Pesenti A., Romero M. et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (15): 1412-21.

27. Finfer S., Bellomo R., Boyce N., French J., Myburgh J., Norton R. et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350 (22): 2247-56.

28. SAFE Study Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group; Australian Red Cross Blood Service; George Institute for International Health, Myburgh J., Cooper D., Finfer S., Bellomo R., Norton R., Bishop N., Kai Lo S., Vallance S. Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *N. Engl. J. Med.* 2007 Aug 30; 357 (9): 874-84. doi: 10.1056/NEJMoa067514.

29. Myburgh J.A., Finfer S., Bellomo R., Billot L., Cass A., Gattas D. et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367 (20): 1901-11.

30. Perner A., Haase N., Guttormsen A.B., Tenhunen J., Klemenzson G., Åneman A. et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367 (2): 124-34.

31. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., Levy M.M., Antonelli M., Ferrer R. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit. Care Med.* 2017; 45 (3): 486-552.

32. MacDonald N., Pearse R. Are we close to the ideal intravenous fluid? *Br. J. Anaesth.* 2017; 119 (suppl. 1): i63-71.

33. Magee C.A., Bastin M.L.T., Laine M.E., Bissell B.D., Howington G.T., Moran P.R. et al. Insidious harm of medication diluents as a contributor to cumulative volume and hyperchloremia: a prospective, open-label, sequential period pilot study. *Crit. Care Med.* 2018; 46 (8): 1217-23.

34. Self W.H., Semler M.W., Wanderer J.P., Wang L., Byrne D.W., Collins S.P. et al. Balanced crystalloids versus saline in noncritically ill adults. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (9): 819-28.

35. Semler M.W., Self W.H., Wanderer J.P., Ehrenfeld J.M., Wang L., Byrne D.W. et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (9): 829-39.

36. Dalton C. Why did sterile salt water become the IV fluid of choice? NPR. 2018. Available at: <https://www.npr.org/sections/health-shots/2018/03/31/597666140/why-did-sterile-salt-water-become-the-iv-fluid-of-choice>. accessed 2/4/2018.

37. Кондрацкий Б., Новак В. Опыт применения в клинической практике комплексного инфузионного препарата Реосорбилакта. Мистецтво лікування. 2006; № 1: с. 34-36.

38. Хамидов Д.Б., Косимов З.К., Хомидов Д.Д., Киямов С.Э. Комплексный полифункциональный раствор Реосорбилакт в интенсивной терапии эндогенной интоксикации у больных острым перитонитом. Научно-практический журнал ТИПМК. 2011; № 2: с. 77-79.

39. Алиев Н.А., Бобиев А.Б., Хамидов Д.Б., Баротов Э.Д., Буриев Т.Н., Курбанов Д.А. и др. Реосорбилакт и Латрен в коррекции эндогенной интоксикации и оксидантного стресса у больных острым деструктивным панкреатитом. Медицина неотложных состояний. 2015; том 64, № 1: с. 57-59.

40. Проничев В., Стяжкина С., Михайлов А. Эффективность лечения Реосорбилактом пациентов с синдромом диабетической стопы. Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. 2016; № 2: с. 30-32.

41. Рижко О.О. Инфузійна терапія Реосорбілактом. Укр. пульмонологічний журнал. 2002; № 1: с. 94-96.

42. Semler M.W., Wheeler A.P., Thompson B.T. et al. Impact of initial central venous pressure on outcomes of conservative versus liberal fluid management in acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med.* 2016; 44 (4): 782-789.

43. Demirel B. Lactate levels and pneumonia severity index are good predictors of in-hospital mortality in pneumonia. *Clin. Respir. J.* 2018 Mar; 12 (3): 991-995.



ЕРІУС®. НАУКА ПРОТИ АЛЕРГІЇ

ЕРІУС® - ОРИГІНАЛЬНИЙ ДЕЗЛОРАТАДИН, АКТИВНИЙ МЕТАБОЛІТ ОСТАННЬОГО ПОКОЛІННЯ З ДОВЕДЕНОЮ ЕФЕКТИВНІСТЮ¹ ПРОТИ ОСНОВНИХ СИМПТОМІВ АЛЕРГІЇ.



ПОЧИНАЄ ДІЯТИ
ЗА 30 ХВИЛИН



ДІЄ 24 ГОДИНИ



НЕ ВПЛИВАЄ НА
КОНЦЕНТРАЦІЮ
УВАГИ²



*зовнішній вигляд упаковки може відрізнятися

1. BACHERT C, MAURER M. SAFETY AND EFFICACY OF DESLORATADINE IN SUBJECTS WITH SEASONAL ALLERGIC RHINITIS OR CHRONIC URTICARIA: RESULTS OF FOUR POSTMARKETING SURVEILLANCE STUDIES. CLIN DRUG INVESTIG. 2010;30(2):109-22. DOI: 10.2165/11530930-000000000-00000.

2. AGRAWAL DK. PHARMACOLOGY AND CLINICAL EFFICACY OF DESLORATADINE AS AN ANTI-ALLERGIC AND ANTI-INFLAMMATORY DRUG. EXPERT OPIN INVESTIG DRUGS. 2001 MAR;10(3):547-60. DOI: 10.1517/13543784.10.3.547.

Особливості менеджменту алергологічної патології: у фокусі — доказова медицина

Поширеність алергічних захворювань у світі, як-от алергічного риніту (АР), бронхіальної астми (БА), кропив'янки, алергічного дерматиту (зокрема, контактного – АКД), зростає катастрофічно швидко. Останні досягнення в їх діагностиці й лікуванні, доказові дані стосовно використання антигістамінних препаратів (АГП) у різних вікових групах, положення настанов регулярно стають темою для обговорення авторитетними експертами у сфері алергопатології.

**«Три кити» лікування АР:
сучасні стандарти та важливі нюанси**



На сучасних можливостях лікування АР зосередив увагу **завідувач кафедри отоларингології Одеського державного медичного університету, доктор медичних наук, професор Сергій Михайлович Пухлік**.
– За даними експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я, АР є однією з глобальних медичних проблем; його поширеність у світовій популяції оцінюють у 10-20%, що дає підстави називати його найрозповсюдженішим хронічним неінфекційним захворюванням (O'cal R. et al., 2019). Що 10 років кількість хворих на АР зростає вдвічі (Ciprandi G. et al., 1996). Міжнародне дослідження астми й алергії в дітей (ISAAC; Strachan D. et al., 1997) продемонструвало, що поширеність АР серед дітей віком 6-7 років – 0,8-14,9%, 13-14 років – 1,4-39,7%.
АР – запальне захворювання слизової оболонки носа, що з'являється внаслідок дії алергенів навколишнього середовища (пилку дерев і трав, пліснявих грибів, побутових алергенів тощо). У відповідь на їхній вплив

вивільняється імуноглобулін Е, що активує опасисті клітини та базофіли, зумовлюючи синтез вазоактивних медіаторів включно з гістаміном; вони, своєю чергою, запускають каскад запалення (Weber R.W., 2008). Підвищується проникність судин, посилюється продукція слизу, спостерігається подразнення нервових закінчень, що зумовлює появу патологічних симптомів.
Типова клінічна картина захворювання поєднує назальні (закладеність носа, ринорея, свербіння, чхання, утруднене носове дихання, печіння) й очні (свербіння, почервоніння, слезотеча) симптоми. До непрямих ознак АР належать темні кола під очима, ротове дихання, часті спроби прочистити горло, поперечна зморшка на перенісці («алергічний салют»), відкритий прикус. У багатьох хворих простежується сезонність проявів.
За частотою симптомів АР розподіляють на інтермітуючий (симптоми тривають ≤4 днів/тиж або ≤4 тиж/рік) і персистуючий (≥4 днів/тиж або ≥4 тиж/рік). На тлі тривалої експозиції алергену посилюється синтез прозапальних цитокінів, що збільшує вираженість запалення. **У результаті нейрогенного запалення внаслідок АР слизова оболонка носа стає гіперреактивною й починає реагувати на неспецифічні (не пов'язані з дією алергену) стимули, як-от холодне повітря чи сигаретний дим.**

Прояви АР істотно погіршують сон, працездатність, щоденну активність хворих, здатність до навчання, зумовлюють депресію.
Хочу виокремити декілька проблем, асоційованих із виявленням і лікуванням АР. **Оскільки симптоми АР є неспецифічними, вони можуть ховатися за клінічними масками рецидивних гострих респіраторних вірусних інфекцій, аденоїдиту (особливо в дітей). АР часто залишається недіагностованим.**
Пацієнти недооцінюють серйозність хвороби та рідко звертаються по кваліфіковану допомогу, обмежуючись самолікуванням. Зазвичай за порадою провізора чи Google епізодично застосовують деконгестанти, котрі швидко зумовлюють звикання, ушкоджують слизову оболонку, негативно впливають на кардіоваскулярну систему. Серед інших «дієвих» схем лікування на власний розсуд – прийом різних АГП без урахування ефективності та профілю безпеки, не дотримуючись ані режиму, ані рекомендованої тривалості курсу; безконтрольне використання кортикостероїдів (КС) пролонгованої дії; вибір гомеопатичних та інших засобів, які не довели свою ефективність; неготовність дотримуватися призначень лікаря (Bousquet J. et al., 2018; Price D. et al., 2015).

Якими ж є типові помилки лікарів? Наприклад, при персистуючому АР у разі викривлення носової перегородки чи гіпертрофії нижніх носових раковин фахівці відразу віддають перевагу оперативному лікуванню (хоча адекватна фармакотерапія має бути пріоритетом!), а деколи призначають для терапії АР лише інтраназальні засоби, забуваючи про необхідність корекції системних порушень (навіть за наявності множинних назальних поліпів, що сигналізує про потребу алергологічного обстеження, після оперативних втручань не завжди застосовується протиалергічна терапія). **Відсутність адекватного своєчасного лікування спричиняє погіршення перебігу АР і появу ускладнень і коморбідності: у 20-40% пацієнтів з АР з'являється БА, в 70% – алергічний кон'юнктивіт, у 10% – atopічний дерматит.**

«Три кити», на яких засноване лікування АР, – мінімізація контакту з алергенами (зокрема, такими простими способами, як тримати вікна зачиненими, використовувати пиłosоси з НЕРА-фільтрами тощо), симптоматична фармакотерапія й алергеноспецифічна імунотерапія (АСІТ).

Відповідно до Міжнародного консенсусу в галузі алергії та ринології з лікування АР (International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis, ICAR: AR, 2018) для контролю симптомів хвороби можуть використовуватися декілька класів лікарських засобів, провідне місце серед яких мають системні АГП (табл. 1).

Новий перегляд рекомендацій ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma, 2019) акцентує увагу на можливостях мобільних цифрових технологій у прийнятті рішень щодо ведення хворих на АР та АР/БА, а також на необхідності дотримання стратегій MASK (Mobile Airways Sentinel Network) і заснованого на показнику візуально-аналогової шкали алгоритму, котрий наведено на рисунку 1 (Bousquet J. et al., 2015, 2016).

Остаточних висновків стосовно порівняльної ефективності пероральних й інтраназальних Н₁-АГП, доцільності комбінації пероральних Н₁-АГП та ІнКС ученими не зроблено. Ці класи препаратів продемонстрували ефективність у лікуванні хворих із легким/помірним перебігом АР (при цьому пацієнти віддавали перевагу пероральним формам). Використання Н₁-АГП I покоління не рекомендується через потенційний седативний ефект.

АР (інтермітуючий і персистуючий) – одне з основних показань для призначення Н₁-АГП II покоління (Bousquet J. et al., 2001, 2008; Brozek J. et al., 2010); вони ефективно впливають на основні симптоми захворювання: швидко усувають ринорею, чхання, свербіння в носі й очні прояви.

Таблиця 1. Препарати, що можуть застосовуватися в лікуванні АР				
Клас препаратів	Кількість досліджень	Рівень доказовості	Сила рекомендацій	Коментар
Пероральні Н ₁ -АГП	21	A	Сильна	Пероральні блокатори Н ₁ -рецепторів гістаміну нового покоління (без седативного ефекту) наполегливо рекомендуються для терапії АР
Пероральні Н ₂ -АГП	6	B	Не рекомендовані	Наявні на сьогодні дані не дають змоги зробити чіткий висновок стосовно безпеки застосування пероральних Н ₂ -АГП при АР
Інтраназальні АГП	44	A	Рекомендовані	Можуть використовуватися як перша та друга лінії терапії АР
Пероральні КС	9	B	Не рекомендовані	З огляду на можливі ризики та наявність інших терапевтичних опцій не рекомендовані для рутинного лікування АР
Ін'єкційні КС	13	B	Не рекомендовані	З огляду на можливі ризики та наявність інших терапевтичних опцій не рекомендовані для рутинного лікування АР
Інтраназальні КС (ІнКС)	35	A	Сильна	Слід використовувати як першу лінію терапії АР

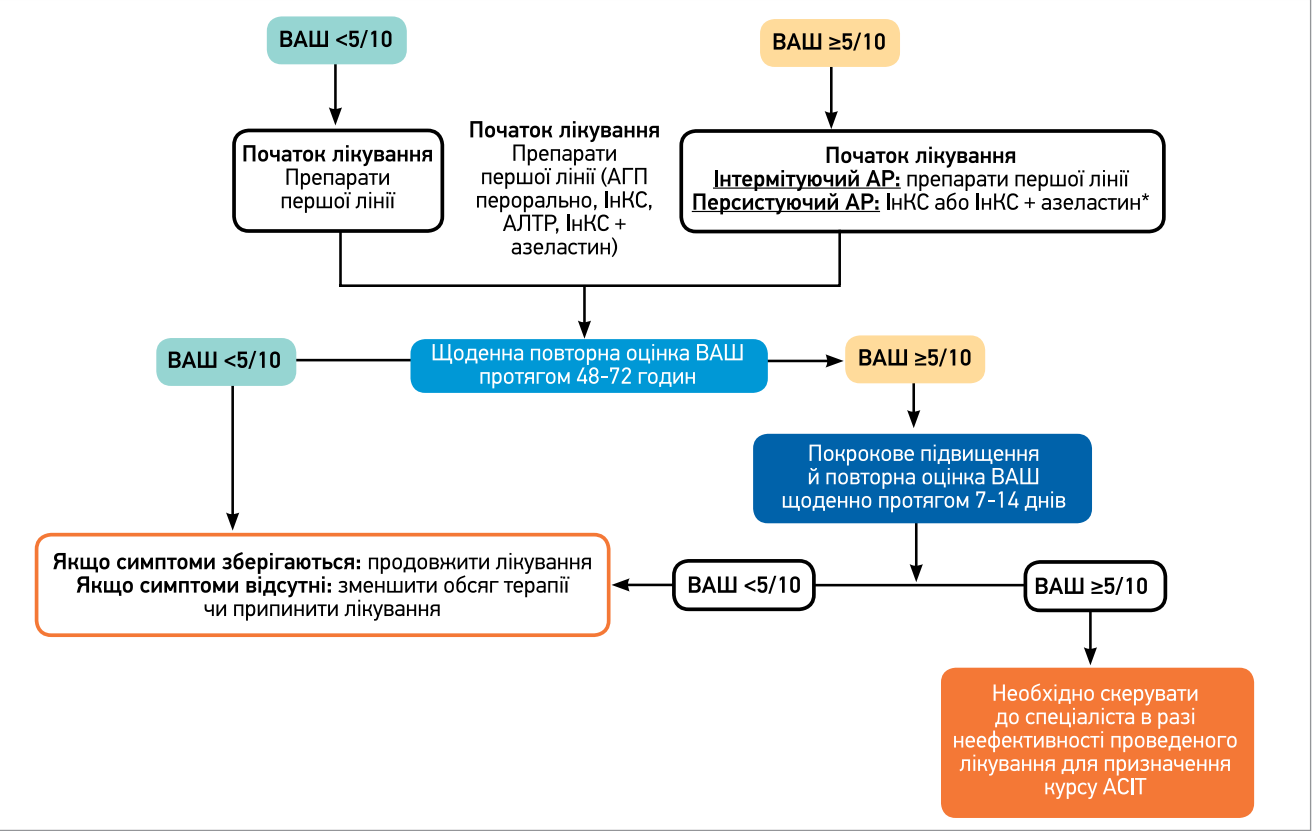


Рис. 1. Алгоритм MASK для лікування АР у підлітків і дорослих, які раніше не отримували терапію щодо АР
Примітки: АЛТР – антагоністи лейкотрієнових рецепторів; * розглянути можливість призначення ІнКС + азеластин; якщо очні симптоми зберігаються після початку лікування, додати засоби для терапії алергічного кон'юнктивіту.

Продовження на стор. 26.

Особливості менеджменту алергологічної патології: у фокусі — доказова медицина

Продовження. Початок на стор. 25.

Таблиця 2. Рекомендований режим застосування препарату Еріус® при АР залежно від віку

Показання	Дорослі та діти віком від 12 років	Діти віком від 12 міс до 12 років
Інтермітуючий АР	Таблетована форма (5 мг): по 1 таблетці 1 р/день незалежно від прийому їжі Сироп (0,5 мг / 1 мл): 10 мл 1 р/день незалежно від прийому їжі Припинити використання препарату після усунення симптомів і відновити прийом після повторної їх появи (стосується обох форм)	Таблетована форма (5 мг): не застосовується Сироп (0,5 мг / 1 мл): 6-11 міс – по 2 мл 1 р/день; 1-5 років – по 2,5 мл 1 р/день; 6-11 років – по 5 мл 1 р/день
Персистуючий АР	Таблетована форма (5 мг): по 1 таблетці 1 р/день незалежно від прийому їжі Сироп (0,5 мг / 1 мл): 10 мл 1 р/день незалежно від прийому їжі Використовувати протягом усього періоду очікуваного контакту з алергеном (стосується обох форм)	

Таблиця 3. Сполуки, котрі найчастіше є причиною АКД

Група сполук	Джерела контакту	Група ризику
Метали	Нікель, кобальт, хром, алюміній	Працівники виробництв (шкіра, цемент, фарби), люди, котрі полюбують носити біжутерію
Лікарські засоби для місцевого застосування	Антибіотики, анестетики, КС, формальдегід та інші консерванти, ланолін, олії	Пацієнти із захворюваннями шкіри, медичний персонал тощо
Косметика та парфумерія	Перуанський бальзам, алкоголь, жири, стабілізатори, консерванти	Жінки (частіше порівняно з чоловіками)
Детергенти, мило, мийні засоби, консерванти	Хімічні речовини, в т. ч. формальдегід	Прибиральниці, домогосподарки, працівники лабораторій, медичний персонал
Рослини	Отруйний плющ, первоцвіт, хризантема та деякі інші рослини сімейства складноцвіті	Садівники, фермери, квітникарі, особи, котрі застосовують косметику чи ліки, що містять ці рослини
Гума та гумові вироби	Латексні рукавички, взуття, шини, іграшки, презервативи	Працівники промислових виробництв, медичні працівники, всі, хто користується гумовими виробами
Фарби для волосся, лаки	Парафенілєндіамін, сульфат і хлорид кобальту	Перукарі
Синтетичний клей, адгезиви	Епоксидний клей, смоли	Працівники промислових виробництв

Відповідно до вітчизняного протоколу лікування АР (2019), за легкого перебігу інтермітуючого АР призначаються пероральні чи інтраназальні H_1 -АГП та/або деконгестанти чи АЛТР. За середньотяжкого/тяжкого перебігу інтермітуючого АР і легкого перебігу персистуючого АР показані пероральні чи інтраназальні H_1 -АГП та/або деконгестанти, або ІнКС, або АЛТР. За персистуючого АР середньотяжкого/тяжкого перебігу – ІнКС; системні H_1 -АГП або АЛТР. У разі неефективності лікування можна здійснити такі кроки: підвищити дозу ІнКС; при свербінні/чханні – додати H_1 -АГП; при ринореї – іпратропій; при закладеності носа – деконгестанти; за неефективності – скерувати до отоларинголога для хірургічного лікування, розглянути проведення АСИТ. Пероральні H_1 -АГП II покоління є препаратами першого вибору (крім персистуючого АР із тяжким/середньотяжким перебігом). H_1 -АГП I покоління не рекомендують застосовувати через несприятливе співвідношення ефективності та безпеки.

Вимогам до сучасних АГП, окресленим експертами ARIA та Європейською академією алергології та клінічної імунології (EAACI/ARIA), повністю відповідає дезлоратадин (активний метаболіт лоратадину), що є безпечним для дітей віком від 6 міс і літніх пацієнтів. Фармакокінетика дезлоратадину в дорослих і дітей відрізняється незначно (Gupta S. et al., 2007).

Період активного вивчення дезлоратадину припав на 2000-2010 рр., у результаті чого була накопичена переконлива доказова база застосування препарату за різних форм АР й інших видів алергопатології.

Метою дослідження С. Bachert і М. Maurer (2010) було оцінити безпеку, переносимість і ефективність дезлоратадину 5 мг 1 р/день у 4 постмаркетингових спостереженнях в осіб із сезонним АР або хронічною спонтанною кропив'янкою (ХСК) у майже 78 тис. пацієнтів в умовах реальної клінічної практики. Переносимість оцінили як відмінну/хорошу 99,1% дослідників і 98,5% хворих. Терапія дезлоратадином значно зменшила вираженість назальних і очних симптомів, свербіння та пухирів, порушення сну й активності. Ефективність дезлоратадину назвали значно вищою 59,4-88,0% осіб, які раніше отримували монотерапію цетиризином, фексофенадином, лоратадином або мізоластином.

За допомогою низки робіт вивчено ефективність дезлоратадину в педіатричній популяції: в дітей віком 6-11 років із сезонним АР регулярне застосування дезлоратадину (як і використання за потреби) забезпечувало хороший контроль симптомів, але в разі реактивності дихальних шляхів перевагу має постійний прийом

препарату (Dizdar E.A. et al., 2007); терапія дезлоратадином продемонструвала ефективність і безпечність у підлітків віком 12-17 років з АР (Bousquet J. et al., 2009).

Оригінальний засіб дезлоратадину – Еріус® (Bayer). Рекомендовані схеми прийому препарату Еріус® при АР описано в таблиці 2.

Клінічні маски та сучасні методи контролю АКД

Рівень захворюваності на АКД в Україні оцінюють в 1-3%, а його поширеність у популяції – у 5-10% (Феденко О.С. і співавт., 2016), у дітей – у 20% (Tam I. et al., 2020). АКД являє собою реакцію гіперчутливості сповільненого типу на алергени зовнішнього середовища.



Як чинники зумовлюють появу АКД і як нормалізувати стан хворих? Вичерпні відповіді на ці запитання надала заступник керівника Центру алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук Інна Володимирівна Гогунська.

– Сполук, здатних зумовлювати АКД, є надзвичайно багато (табл. 3).

Клінічні прояви АКД – свербіння, почервоніння, набряклість шкіри, поява дрібних пухирців і великих пухирів, наповнених рідиною, які локалізуються в місці безпосереднього контакту шкіри з алергеном. Іноді такі пухирці зливаються, лопаються, утворюючи великі вогнища, що мокнуть, і можуть нагноюватися внаслідок приєднання вторинної інфекції. У тяжких випадках ураження мають генералізований характер.

За системного контактного дерматиту спостерігається локалізоване/генералізоване запалення шкіри при системній реакції на алергену. Відзначаються загострення процесу в місцях попередньої локалізації АКД і поява нових вогнищ: везикулярні висипання на кистях рук, дерматит у ліктьових і підколінних згинах, неспецифічні макулопапулезні висипання, васкуліти з пурпурою, т. зв. синдром бабуїна, а також системні розлади (головний біль, артралгії, слабкість, нудота та блювання, діарея).

В основі лікування АКД лежать уникнення взаємодії з алергеном і фармакотерапія (Gonzalez M.E., 2019; Феденко О.С. і співавт., 2016). У схемах фармакотерапії

застосовують місцево КС, призначені для використання в дерматології (флутиказон, триамцінолон, клобетазол, бетаметазон, мометазон); антибіотики (з метою профілактики вторинної інфекції); за відсутності покращення – топічні інгібітори кальциневрину (такролімус, пімекролімус), КС системно, ультрафіолетову терапію, імуносупресанти.

За тяжкого, поширеного та системного АКД необхідна системна терапія. Для зменшення інтенсивності свербіння призначають системні H_1 -АГП, як-от дезлоратадин, левоцетиризин, фексофенадин та ін., що є активними метаболітами останнього покоління, відрізняються хорошим профілем безпеки та відсутністю седативного впливу, дають змогу зберігати повсякденну активність.

Підходи до лікування АКД у дітей такі самі, як і в дорослих (тільки з корегуванням дози препаратів залежно від віку та тяжкості симптомів). Як вторинну профілактику застосовують зволожувальні та пом'якшувальні креми, емоменти типу «олія у воді».

Нові виклики, з якими довелось зіткнутися у 2020 р., – АКД, спричинений використанням медичних масок і антисептиків. Як зазначає С. Bailey (2020), схожі випадки спостерігалися й у 2002 р. під час пандемії атипової пневмонії. Клінічний розбір АКД унаслідок носіння масок активно обговорюється на заходах American College of Allergy, Asthma and Immunology (Dhamija Y., 2020). Описані випадки ефективного лікування АКД, індукованого носінням медичної маски під час епідемії COVID-19, за допомогою дезлоратадину (Xie Z. et al., 2020).

Кропив'янка – складне рівняння з багатьма невідомими



Кропив'янка – поширене дерматологічне захворювання, що зумовлює відчутне погіршення якості життя; клінічні прояви її різних підтипів надзвичайно варіабельні. Крім того, в одного хворого можуть поєднуватися декілька варіантів захворювання. Про підходи до лікування кропив'янки та ролі в ньому АГП розповіла професор кафедри професійних хвороб і клінічної імунології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», доктор медичних наук Євгенія Михайлівна Дитятковська.

– Відповідно до рекомендацій EAACI/GA²LEN/EDF/WAO (2018) терміном «гостра кропив'янка» (ГК) називають появу пухирів та/або ангіоневротичного набряку тривалістю до 6 тиж (буває спонтанна й індукована), «хронічна кропив'янка» (ХК) – понад 6 тиж.

Існують два підтипи ХК:

- 1) ХСК (не вдається виокремити специфічний фактор, який провокує появу захворювання);
- 2) хронічна індукована кропив'янка – симптоматичний дермографізм, холодова кропив'янка, кропив'янка сповільненого типу від тиску, сонячна кропив'янка, теплова кропив'янка, вібраційний ангіоневротичний набряк, холінергічна кропив'янка, контактна кропив'янка, аквагенна кропив'янка.

Як свідчать епідеміологічні дослідження, вона належить до найпоширеніших захворювань: різні варіанти хвороби трапляються в 15-25% популяції, приблизно у ¼ хворих виявляється ХК (Zuberbier T. et al., 2018; Maurer M. et al., 2011; Ruggeri M. et al., 2013). Частіше ХК з'являється в жінок віком 20-40 років, у переважній більшості випадків діагностують ХСК. Середня тривалість ХСК становить 1-5 років. У 50% випадків симптоми зникають протягом 6 міс, у 20% – 3 років, у 20% – 3-5 років (і навіть більше), а в поодиноких випадках – зберігаються десятиліттями (Смельянов О.В., 2015; Toubi E. et al., 2004).

Що стосується педіатричної популяції, то кожна 5-та дитина переносить ГК. У дітей її найчастіше спричиняють інфекційні агенти (віруси, бактерії, паразити), лікарські засоби, значно рідше – продукти харчування, іноді – вода. У віці до 6 міс появу хвороби зазвичай провокує білок коров'ячого молока, від 6 міс до 2 років – ліки й інфекції; майже половина педіатричних пацієнтів мають атопію (Legrain V. et al., 1993). Дані щодо поширеності ХК серед дітей обмежені, здебільшого її оцінюють в 0,8-1%

(Caffarelli C. et al., 2019). У 30-50% дітей із ХСК протягом 3-5 років настає ремісія.

Терапевтичний підхід за ХК має бути комплексним і включати елімінацію причинних факторів та уникнення взаємодії з ними, індукцію толерантності та/або фармакотерапію; також він передбачає співпрацю сімейного лікаря, дерматолога, педіатра (за потреби) й алерголога.

Попри те що останнім часом досягнуто покращення в розумінні автоімунного генезу захворювання, призначається лише симптоматична терапія, основою якої є безперервне застосування H_1 -АГП (доступні дані стосовно безпеки за постійного прийому цих препаратів упродовж декількох років).

До речі, в разі деяких варіантів фізичної кропив'янки (зокрема, холодової) замість безперервного лікування доцільніше використовувати АГП за потреби. Прийом АГП за 2 год до очікуваної дії тригера (наприклад, плавання в холодній воді влітку) запобігає появі симптомів.

За наявності кропив'янки без анафілаксії (й на основі власного досвіду, й керуючись положеннями авторитетних настанов) раджу віддавати перевагу H_1 -АГП II покоління як препаратам першої лінії замість H_1 -АГП I покоління. При зіставній ефективності АГП II покоління є безпечнішими, вони не спричиняють холодно-блокувальної дії, звикання; їхні результативність і безпечність за ХСК у пацієнтів віком менш як 12 років доведені в роботі Н. Cornillier і співавт. (2018).

Алгоритм лікування ХСК має етапний характер (рис. 2). Якщо рекомендована доза H_1 -АГП II покоління не забезпечує покращення та контролю симптомів, її дозволяється підвищити у 2-4 рази. У дитячій популяції така стратегія ретельно не вивчена та може застосовуватися тільки за сприятливого співвідношення «користь/ризик» (Nieto A. et al., 2020) зі врахуванням віку й маси тіла дитини (Ki Min T., Saini S.S., 2019). Стосовно H_1 -АГП I покоління тактика чотирикратного збільшення дози не підходить, оскільки асоціюється зі зростанням ризику побічних ефектів.

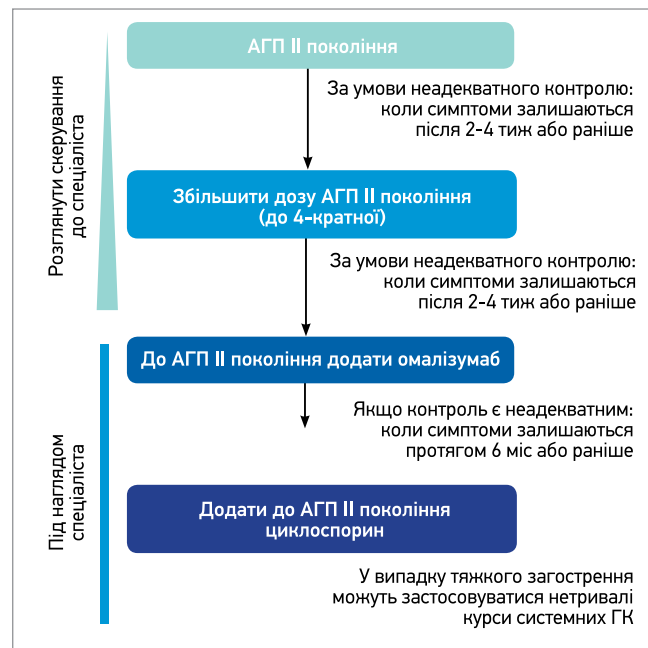


Рис. 2. Алгоритм лікування ХСК

У тяжких випадках ХК застосовують системні КС нетривалим курсом до 10 днів (хоча доказові дані щодо цього підходу є обмеженими). Альтернативні засоби – H_2 -блокатори, АЛТР, дапсон тощо.

Переконавши доказову базу щодо ефективності за ГК і ХК має дезлоратадин (Еріус®, Bayer). В огляді, присвяченому оцінці клінічної ефективності дезлоратадину за ХСК, Lawrence DuBuske (2007) наголошує на його численних перевагах: швидкому полегшенні симптомів різного ступеня тяжкості; профілі безпеки, зіставному з плацебо, в популяції віком від 6 міс до 12 років, у підлітків і дорослих; відсутності лікарських взаємодій і зв'язку з прийомом їжі; швидкості та тривалості дії; зручному режимі використання.

Доведені беззаперечні переваги дезлоратадину щодо ефективності та безпеки при застосуванні дозою 5 мг/добу порівняно з H_1 -АГП I покоління (Nettis E., 2020). Застосування дезлоратадину дозою 5 мг/добу покращувало контроль симптомів ХСК (свербіння тощо), повсякденну активність, сон

і не супроводжувалося побічними ефектами (Ring J. et al. 2001). За даними багатоцентрового подвійного сліпого рандомізованого дослідження J. Ring (2002), дезлоратадин, окрім потужної протиалергічної дії, забезпечував додатковий інгібувальний вплив на медіатори запалення (цитокіни та молекули адгезії), сприяв покращенню контролю симптомів кропив'янки, зменшував кількість і розмір висипань, добре переносився.

Схожі дані отримав і J.P. Ortonne (2007), який відзначив швидкий ефект від застосування дезлоратадину (в 1-й день прийому). У 2010 р. у Німеччині провели проспективне дослідження (приблизно 77 800 учасників) результативності використання дезлоратадину за ХК й АР. 98,5% хворих оцінили переносимість препарату як відмінну/хорошу. Більш ніж половина учасників акцентували увагу на швидшому настанні ефекту при терапії дезлоратадином порівняно з іншими H_1 -АГП II покоління (Bachert C., 2010).

В експериментальній роботі китайських учених J. Wang і співавт. (2019) дезлоратадин ефективно зменшував тяжкість ХК, нормалізував Th1/Th2, рівень медіаторів запалення, інгібував дію хемокінів.

Підвищення дози дезлоратадину в 4 рази покращувало контроль симптомів у 75% пацієнтів із ХК, які тяжко піддавалися лікуванню, та не спричиняло проблем, пов'язаних із безпекою терапії (Staevska M. et al., 2010).

У пошуках ідеалу: на що звертати увагу, обираючи H_1 -АГП?



Чи існує «ідеальний» АГП? На які параметри орієнтуватися, щоб не помилитися у виборі? На етапах еволюції АГП і ключових характеристиках класу докладно зупинився завідувач кафебри клінічної фармакології та клінічної фармації Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Микола Валентинович Хайтович.

– Початком епохи боротьби з алергією й розроблення АГП можна вважати дату відкриття гістаміну та його ролі у виникненні алергічних реакцій – 1910 р. (Cataldi M. et al., 2014). У 1937 р. французькі вчені A. Staub і D. Bouvet з Інституту Пастера (м. Париж) синтезували сполуки, що мали виражену протиалергічну активність, але застосування експериментальних молекул у клінічній практиці унеможливила висока токсичність. За 5 років на ринку з'явився перший протиалергічний засіб – фенбензамін (Ємельянов А.В., 2016). Наразі вдалося ідентифікувати 4 типи гістамінових рецепторів – H_1 , H_2 , H_3 та H_4 .

Залежно від проникнення крізь гематоенцефалічний бар'єр H_1 -АГП розподіляють на препарати I (мають седативний, гіпотензивний ефекти; пригнічують когнітивні функції, як-от пам'ять, концентрацію уваги, координацію рухів; характеризуються неселективністю дії, зокрема супроводжуються сухістю в роті, тахікардією, затримкою сечі, закрепамі; стимулюють апетит і асоціюються зі збільшенням маси тіла) та II покоління (не провокують вищезазначені побічні ефекти та позбавлені недоліків H_1 -АГП I покоління).

До H_1 -АГП I покоління належать дифенгідрамін, клемастин, гідроксизин, хлорфенірамін тощо, до H_2 -АГП II покоління – лоратадин, дезлоратадин (активний метаболіт лоратадину), цетиризин, левоцетиризин, акривастин тощо. H_1 -АГП II покоління поповнили арсенал лікарів у 80-х рр. минулого століття.

1993 р., коли до клінічного використання був схвалений лоратадин, теж можна назвати знаковим. Завдяки високій клінічній ефективності, тривалій дії, хорошій переносимості препарат не раз отримував звання найпопулярнішого за частотою призначень, його досі використовують як референтний у рамках порівняльних досліджень нових молекул класу АГП. Новою розробкою, синтезованою в 1998 р., став дезлоратадин. З огляду на вдосконалені характеристики його тривалий час виокремлювали в групу т. зв. H_1 -АГП III покоління, що можуть використовуватися одночасно з блокаторами цитохрому P450 і мають сприятливіший профіль безпеки.

Дезлоратадин – активний метаболіт лоратадину, що є конкурентним антагоністом H_1 -рецепторів і за антигістамінною активністю істотно (в 10-50 разів) перевершує лоратадин, терфенадин, фексофенадин тощо. Спорідненість до H_1 -рецепторів у дезлоратадину є значно вищою, ніж в інших представників групи, а афінність до H_2 - та мускаринових рецепторів, навпаки, є меншою в 15-50 разів, що дає змогу вважати препарат селективним. Додаткові протиалергічні ефекти дезлоратадину не пов'язані з дією на H_1 -рецептори.

Дезлоратадин майже не проникає в центральну нервову систему. При застосуванні в рекомендованій дозі для дорослих (5 мг) підвищення частоти сонливості порівняно з групою плацебо не зафіксовано. У клінічних дослідженнях дезлоратадин добовою дозою 7,5 мг (одноразово) не впливав на психомоторну активність.

Оригінальним препаратом дезлоратадину, що має найбільшу доказову базу, є Еріус® (Bayer). Засіб представлений у двох лікарських формах: таблетках, укритих плівкою, по 5 мг і у вигляді сиропу 0,5 мг/мл. Сироп дозволений до застосування в дітей віком від 6 міс, таблетована форма препарату – в дітей віком від 12 років і дорослих.

Еріус® відрізняється швидким ефектом: після перорального застосування препарат виявляється в плазмі вже через 28 хв, що збігається з початком дії; максимальний ефект спостерігається через 1-2 год, терапевтичний потенціал препарату реалізується протягом 24 год (Anthes J.C. et al., 2002); він має лінійну дозозалежну фармакокінетику. Період напіввиведення препарату – 27 год, що дає змогу застосовувати його 1 р/добу. На метаболізм дезлоратадину не впливають ні вік, ні стать, ні раса пацієнта (Limon L., Kockler D., 2003; Geha R.S., Meltzer E.O., 2001).

Клінічні переваги та сприятливий профіль безпеки препарату Еріус® неодноразово були підтверджені даними наукових робіт і масштабних метааналізів. Препарат широко застосовується для симптоматичної терапії АР, ГК, ХК, хронічних дерматозів, асоційованих зі свербінням.

Препарат не спричиняє негативних змін у роботі серцево-судинної системи й інших органів; не чинить седативного впливу та не пригнічує когнітивні функції; може застосовуватися в пацієнтів із порушеннями з боку нирок/печінки (Kazmi F. et al., 2015).

Наразі науковці вивчають його вплив на специфічні когорті пацієнтів і нові можливості застосування. Група вчених із Данії (Andersson N.W. et al., 2020) оцінила ризики, пов'язані з використанням дезлоратадину, для здоров'я плода. Проаналізувавши дані про майже 1 млн 300 тис. вагітностей, вони зробили висновок про відсутність статистично значущого підвищення ймовірності несприятливих наслідків, як-от вроджені дефекти, самовільне переривання вагітності, передчасні пологи, народження з низькою масою тіла, мертвородження (порівняно з аналогічними показниками для лоратадину). Профіль безпеки дезлоратадину відповідав такому H_1 -АГП II покоління, рекомендованих у разі вагітності.

Нещодавно всебічно досліджений (на перший погляд) дезлоратадин приголомшив науковців результатами клінічного застосування: в дослідженнях I. Fritz і співавт. (2020) дезлоратадин і лоратадин покращували показники виживання в пацієнтів із меланою, раком грудної залози (незалежно від віку, стадії, варіанта хвороби). Вчені розцінили отримані результати як перспективні та наголосили на необхідності подальшого клінічного пошуку в цьому напрямі. Позитивний вплив дезлоратадину простежувався в популяції хворих на рак сечового міхура в роботі J. Ma та співавт. (2020).

Це вкотре підтверджує: терапевтичний потенціал препарату є надзвичайно високим – як у площині лікування алергопатології, так і поза її межами.

Підготувала **Олександра Марченко**



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.

Гіпомагніємія, індукована прийомом лікарських засобів

Магній і калій (разом із натрієм і кальцієм) є базовими елементами людського організму, що підтримують гомеостаз і функціонування клітин. Внутрішньоклітинний магній – кофактор >600 ферментів, бере участь у біохімічних реакціях енергетичного обміну, синтезу білків і нуклеїнових кислот. За участю іонів магнію реалізується м'язова та нейрональна діяльність, здійснюється передача сигналу в тканинах, які мають електричну активність, відбувається синтез білків, регулюються частота серцевих скорочень, рівень артеріального тиску, судинний тонус, контролюється концентрація глюкози в крові [1]. Крім того, магній бере участь у контролюванні балансу внутрішньоклітинного калію, тому гіпомагніємія є однією з причин розвитку гіпокаліємії [2, 3]. Дефіцит магнію досить часто трапляється навіть у здорових осіб, однак у пацієнтів із гострими та хронічними захворюваннями його поширеність істотно зростає. За різними оцінками, гіпомагніємію виявляють в 11-61% госпіталізованих пацієнтів, але вона часто залишається нерозпізнаною, оскільки визначення рівня магнію в рутинній практиці здійснюється досить рідко [1]. Проте не слід забувати, що гіпомагніємія та гіпокаліємія можуть обтяжувати перебіг багатьох захворювань, спричиняти кардіоваскулярні, неврологічні, метаболічні й інші ускладнення.

У визначенні терміна «гіпомагніємія» існують деякі розбіжності. Так, одні автори під гіпомагніємією мають на увазі стан, за якого рівень магнію в сироватці крові знижується до <0,65 ммоль/л, інші вважають, що до 0,76 ммоль/л (і навіть нижче – до 0,70 ммоль/л) [1, 5, 6]. Слід зазначити, що гіпомагніємія не відображає повною мірою дефіцит магнію в організмі, оскільки більша його частина перебуває в тканинах, а не в плазмі крові. У зв'язку з цим навіть в осіб із нормальним умістом магнію в крові може бути його дефіцит на рівні організму [1, 5].

Загалом поширеність гіпомагніємії в загальній популяції варіює в межах 2,5-15% [6]; до основних причин її розвитку належать недостатнє надходження магнію з їжею та захворювання кишечника, що супроводжується порушенням його всмоктування (хвороба Крона, виразковий коліт, цeliacія, синдром короткої кишки). Втім, досить часто дефіцит магнію розвивається на тлі прийому лікарських засобів (ЛЗ) [6]. На сьогодні відомо ≈50 препаратів, здатних індукувати гіпомагніємію [8].

Петльові діуретики

Точна поширеність гіпомагніємії, індукованої прийомом петльових діуретиків, вивчена недостатньо. Є дані, що при застосуванні фуросеміду цей показник може досягати 50% [10]. Близько 70% магнію, що фільтрується в нирках, піддається реабсорбції у висхідному коліні петлі Генле [1]. Захоплення іонів магнію відбувається пасивно за рахунок електрохімічного градієнта, створеного натрій-калій-хлоридним котранспортером (розташований в апікальній зоні ниркових каналців). При застосуванні петльових діуретиків відбувається блокада натрій-калій-хлоридного котранспортера, а отже, не відбувається формування електрохімічного градієнта між порожниною просвіту каналців і перитубулярним простором. Магній не піддається реабсорбції, тому починає посилено виводитися із сечею [1].

Слід зазначити, що навіть нетривалий прийом петльових діуретиків здатен спричинити відчутне зниження рівня магнію в сироватці крові. За наявності вихідного дефіциту магнію навіть одноразове застосування діуретиків може супроводжуватися зниженням показників магніємії нижче критичного рівня (0,5 ммоль/л), за якого підвищується ризик загрозливих для життя порушень серцевого ритму та гострих коронарних подій [11].

Необхідно пам'ятати, що навіть в умовах нормомагніємії тривала терапія діуретиками зумовлює формування порушення електролітного гомеостазу й розвиток тканинного дефіциту магнію та калію [11].

Тіазидоподібні діуретики

Серед тіазидоподібних діуретиків найчастіше в клінічній практиці застосовують індапамід і хлорталідон. У доступній літературі випадків виникнення гіпомагніємії, асоційованої з прийомом індапаміду, не описано, тому це питання потребує подальшого вивчення.

Здатність хлорталідону посилювати виведення магнію добре відома. Механізми розвитку гіпомагніємії на тлі прийому хлорталідону включають безпосереднє посилення виведення іона магнію нирками, а також розвиток вторинного гіперальдостеронізму, що також підвищує екскрецію магнію та калію [34].

Уявлення про поширеність хлорталідон-асоційованої гіпомагніємії в реальній клінічній практиці дають результати дослідження LEGEND, в якому аналізували бази даних медичного страхування, порівнюючи ефективність і безпеку хлорталідону та гідрохлортіазиду як антигіпертензивної терапії першої лінії. Клінічно значуща гіпомагніємія на тлі застосування хлорталідону спостерігалася в 112 із 36 760 пацієнтів.

В іншій роботі порівнювали ефекти двох режимів антигіпертензивної терапії: монотерапії β-блокаторами та їхніми комбінаціями з хлорталідоном у дозах 12,5-50 мг протягом року. У групі терапії β-блокаторами концентрація магнію наприкінці дослідження не змінилася, тоді як у групі комбінованої терапії спостерігалася тенденція до зниження рівня цього катіона.

Тіазидні діуретики

Прийом тіазидних діуретиків асоціюється зі зниженням рівня магнію в крові на 5-10% [5]. До 50% пацієнтів, які отримують ці препарати, мають дефіцит внутрішньоклітинної фракції магнію, незважаючи на його нормальний уміст у крові [5]. Утім, цей вплив є опосередкованим.

Спочатку на тлі застосування тіазидних діуретиків відбувається збільшення екскреції хлориду натрію за рахунок пригнічення відповідного насоса, що в нормі забезпечує його реабсорбцію; це зумовлює збільшення виведення первинної сечі та розвиток гіповолемії з подальшою активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Надлишок альдостерону спричиняє розвиток гіпокаліємії та метаболічного алкалозу. Одним з ефектів гіпокаліємії є швидке зменшення реабсорбції магнію в дистальних каналцях. Механізми такого зв'язку вивчені недостатньо [1].

Отже, клініцисту важливо знати, чи має пацієнт із гіпокаліємією супутню гіпомагніємію. Якщо так, то дефіцит магнію необхідно обов'язково корегувати одночасно з дефіцитом калію. В іншому випадку може з'явитися рефрактерна до лікування гіпокаліємія. Це стосується також і корекції інших електролітних порушень (гіпокальціємія, гіпофосфатемія, гіпонатріємія) що з'являються на тлі індукованої тіазидними діуретиками гіпомагніємії [5].

Інгібітори протонної помпи (ІПП)

До розвитку гіпомагніємії може призвести тривалий прийом ІПП [5]. За даними Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA), гіпомагніємія спостерігається в 1% усіх небажаних лікарських реакцій, зумовлених ІПП, причому найбільший ризик розвитку дефіциту магнію мають хворі віком ≥65 років (р<0,001). Дві третини випадків гіпомагніємії пов'язані з прийомом омепразолу й езомепразолу [43].

Експерти FDA наголошують, що в дорослих пацієнтів гіпомагніємія може з'являтися вже після 3 міс використання ІПП, однак у більшості випадків вона трапляється протягом ≥1 року терапії цими препаратами. Приблизно у 25% пацієнтів гіпомагніємія потребує відміни ІПП і призначення препаратів магнію. У низці випадків після припинення прийому ІПП гіпомагніємія минає, проте відновлення їх використання знову супроводжується формуванням дефіциту магнію в організмі. Період, протягом якого знову розвивається гіпомагніємія після повторного прийому ІПП, набагато коротший і в середньому становить 2 тиж. Утім, після відміни ІПП і відновлення нормомагніємії лікування цими представниками ІПП зазвичай не продовжують.

Препарати інсуліну

Частота розвитку гіпомагніємії, асоційованої із застосуванням препаратів, достеменно невідома. За допомогою низки досліджень було продемонстровано, що інсулін може спричиняти зниження концентрації магнію в крові [22, 23]. Припускають, що зазначені ефекти реалізуються через блокування інсуліном мембранних Na⁺/Mg²⁺-каналів, а також прискорення раннього ефлюксу іонів магнію з мітохондрій та інших органел у цитоплазму клітини [5]. Інсулін-індукована гіпомагніємія в більшості випадків має перерозподільний характер, оскільки катіони магнію

переходять із крові у внутрішньоклітинне середовище за рахунок підвищення експресії тих самих магнієвих мембранних каналів на рівні організму [1, 21]. Особливо виражена схильність до гіпомагніємії спостерігається в пацієнтів із діабетичним кетоацидозом, можливо, у зв'язку із супутнім зсувом pH внутрішнього середовища [1].

Варто враховувати, що гіпомагніємія пригнічує секрецію інсуліну, оскільки магній бере безпосередню участь у секретції інсуліну в β-клітинах підшлункової залози [21]. Отже, дефіцит магнію може спричиняти погіршення контролю цукрового діабету 2 типу.

Аміноглікозиди

Аміноглікозиди більш ніж у 30% випадків зумовлюють порушення кислотно-основного стану та балансу електролітів крові [1]. Зазвичай на тлі прийому аміноглікозидів спостерігаються гіпокаліємія, метаболічний алкалоз, гіпомагніємія та гіпокальціємія [1].

Основним патогенетичним механізмом розвитку гіпомагніємії при застосуванні аміноглікозидів є активація кальцій-чутливого рецептора (calcium-sensing receptor, CaSR), який експресується на апікальній мембрані проксимальних каналців, базолатеральній мембрані епітеліоцитів висхідного коліна петлі Генле та дистальних звивистих каналців. Стимуляція CaSR пригнічує транспорт двовалентних іонів (Mg²⁺ і Ca²⁺) із просвіту каналців у кров [1].

Протипухлинні засоби

У пацієнтів онкологічного профілю гіпомагніємія часто зумовлена прийомом протипухлинних ЛЗ [20]. Найзначніший вплив на зниження рівня магнію в крові чинять препарати платини та моноклональні антитіла до рецепторів епідермального фактора росту [1, 20]. Найтипівішим механізмом розвитку гіпомагніємії на тлі застосування протипухлинних препаратів є посилення втрати магнію із сечею [20]. Ризик індукованої протипухлинними препаратами гіпомагніємії зростає за наявності супутнього цукрового діабету, гіперфункції щитоподібної та парашитоподібної залоз, тяжкої хронічної хвороби нирок, гемодіалізу [20]. Крім того, ризик дефіциту магнію підвищується при одночасному прийомі з протипухлинними препаратами діуретиків, антибіотиків, β-агоністів, амфотерицину В.

Частота гіпомагніємії, індукованої цисплатином, варіює від 56 до 90% [19]. Препарат має нефротоксичні властивості, що проявляються у вигляді гострого ушкодження нирок, електролітних порушень (гіпомагніємія, гіпокаліємія), ацидозу дистальних каналців, кумуляції в нирках, синдрому Фанконі, хронічної хвороби нирок [1, 19, 20]. Некроз епітеліоцитів дистальних каналців (зон реабсорбції магнію) спричиняє магнійурію та гіпомагніємію [1].

Лікування гіпомагніємії

У разі розвитку гіпомагніємії, спричиненої прийомом ЛЗ, необхідно насамперед розглянути можливість відміни препарату, що зумовив її появу, чи хоча би зниження його дози за неможливості відміни [25]. Слід зазначити, що гіпомагніємія після відміни препарату-індуктора може існувати тривалий час, що потрібно враховувати при корекції цього стану [8].

Тяжка гіпомагніємія (<0,50 ммоль/л) потребує негайного внутрішньовенного введення препаратів магнію. Такий спосіб корекції рекомендується розглянути в осіб із захворюваннями шлунково-кишкового тракту, що супроводжуються порушенням всмоктування магнію в шлунково-кишковому тракті [8].

У разі помірної гіпомагніємії (0,50-0,65 ммоль/л) доцільним є призначення пероральних препаратів магнію [8]. Слід урахувати, що гіпомагніємія часто супроводжується розвитком гіпокаліємії (переважно за рахунок збільшення ниркових втрат калію).

У зв'язку з цим раціональним підходом до лікування гіпомагніємії вважається одночасне призначення сполук магнію та калію. Добре відомим на українському ринку препаратом, який поєднує у своєму складі калієву та магнієву солі аспарагінової кислоти, є Панангін Форте. Аспарагінат магнію має високий ступінь розчинності у воді, що забезпечує повніше його всмоктування (порівняно з іншими солями магнію). Такі властивості Панангіну Форте дають змогу розраховувати на швидке відновлення нормальних показників магніємії й утримання їх на високому рівні. Слід урахувати, що Панангін Форте чинить сприятливий вплив на перебіг багатьох захворювань і патологічних станів, як-от серцево-судинні захворювання, цукровий діабет, ендотеліальна дисфункція.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував **В'ячеслав Килимчук**

Корекція зовнішньосекреторної недостатності у хворих на цукровий діабет: особливості вибору ферментативного препарату

Завершився лютий, який порадував фахівців різних спеціальностей численними конгресами та конференціями. Серед онлайн-заходів одну з найбільших Інтернет-аудиторій зібрала науково-практична конференція з міжнародною участю «Дні гастроентерології в Чернігові», що відбулася 25-26 лютого.



В.І. Катеренчук

Широка наукова програма заходу охоплювала нюанси діагностики та лікування запальних і функціональних захворювань кишечника, кислотозалежної патології, захворювань печінки й підшлункової залози (ПЗ). Особливу увагу спікери приділили необхідності корекції зовнішньосекреторної недостатності ПЗ (ЗНПЗ) за наявності такої супутньої патології, як цукровий діабет (ЦД).

Доповідь доцента кафедри ендокринології з дитячими інфекційними хворобами ВДНЗ «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України (м. Полтава), кандидата медичних наук Віталія Івановича Катеренчука «Клінічні ефекти корекції ЗНПЗ у хворих на ЦД» була присвячена впливу ЦД на екзокринну активність ПЗ. Спікер підкреслив, що кожний тип ЦД (1, 2, панкреатогенний тощо) супроводжується формуванням фіброзу в тканині ПЗ; його вираженість коливається від середнього до значного (іноді навіть за відсутності гістопатологічних доказів хронічного панкреатиту, але з розвитком клінічних проявів – щонайменше помірного ЗНПЗ). Це явище дістало назву діабетичної екзокринної панкреатопатії.

Причинами uszkodження екзокринних клітин за ЦД 1 типу є відсутність трофічної дії інсуліну (можливо, глюкагону та соматостатину) на ацинарні клітини ПЗ, руйнівний вплив аутоімунного процесу на острівцеві клітини, вегетативна діабетична нейропатія, що спричиняє порушення ентеропанкреатичного рефлексу та гіпоксичного ураження екзокринної тканини ПЗ унаслідок uszkodження мікросудин. Результати клінічних досліджень підтверджують ураження острівців у разі ЦД 1 типу: за даними шотландських учених, лімфатична інфільтрація екзокринної частини ПЗ спостерігається в 9% пацієнтів, тоді як, на думку японських дослідників, вона становить 46,8%. Згідно з результатами автопсичного дослідження, проведеного в Данії, поширеність запалення екзокринної частини ПЗ у хворих на ЦД дорівнює 19%, тоді як у пацієнтів без цього метаболічного порушення вона становить 7%.

Перебіг ЦД 2 типу по-іншому впливає на стан ПЗ: залоза може мати нормальні, дещо зменшені чи збільшені розміри, але в усіх випадках визначаються явища фіброзу. Із часом ураження прогресує: з'являються зміни в секретії інкретинів / інкретиновій відповіді, розвиваються дисліпідемія, стеатоз печінки та ПЗ, змінюється моторика травного тракту, що позначається на всмоктуванні гіпоглікемічних препаратів (метформін, акарбоза, агоністи GLP-1, інгібітори DPP-4). Спікер підкреслив роль інкретинів за ЦД 2 типу: зменшення рівня інкретину зумовлює зниження секретії гормонів шлунково-кишкового тракту, що сприяють посиленню секретії інсуліну. Перебіг ЦД 2 типу супроводжується недостатньою секрецією глюкозо-залежного інсулінотропного поліпептиду та стійкістю до глюкагоноподібного пептиду. Саме тому в значній кількості пацієнтів із хронічним панкреатитом розвивається ЗНПЗ, а порушення всмоктування поживних речовин спричиняє, своєю чергою, зменшення інкретинової реакції на їжу, зниження секретії інсуліну в постпрандальний період.

Вторинний панкреатогенний ЦД інколи пропонують розглядати як ЦД 3 типу; його поширеність у Західному світі становить 5-10%; близько 80% пацієнтів із вторинним панкреатогенним ЦД страждають на хронічний панкреатит. На жаль, наразі відсутні чіткі алгоритми діагностики вторинного панкреатогенного ЦД, але вже підкреслюється необхідність комплексного лікування таких хворих. ЗНПЗ за ЦД 3 типу розвивається внаслідок деструкції острівців через запалення тканини залози. Додаткова харчова мальдигестія зумовлює порушення інкретинової секретії, а отже, зниження секретії інсуліну. На відміну від ЦД 1 типу за вторинного діабету відбувається руйнація також і α -клітин, що призводить до комплексних змін метаболічної регуляції. Виокремлюють декілька діагностичних критеріїв панкреатогенного ЦД: до основних належать наявність ЗНПЗ (яку підтверджують моноклональний фекальний тест на еластазу-1 або прямі функціональні тести), результати візуалізаційних досліджень ПЗ (ендоскопічне ультразвукове дослідження, МРТ, КТ), відсутність аутоімунних маркерів ЦД 1 типу. Малими критеріями є низький рівень поліпептиду, порушення секретії інкретину, відсутність надмірної резистентності до інсуліну (НОМА-IR), зміни функції β -клітин (співвідношення НОМА-В,

С-пептид/глюкоза). Лікування вторинного ЦД передбачає призначення препаратів першої лінії (метформін, інсулін), допускається застосування похідних сульфонілсечовини, тiazолідиндіонів, але призначення агоністів GLP-1, інгібіторів DPP-4 вважається недоречним.

Отже, ЗНПЗ супроводжує будь-який тип ЦД; факторами ризику її розвитку вважають перенесений панкреатит, зловживання алкоголем, куріння, операції на шлунку та тонкій кишці, ожиріння, ЦД 2 типу. Виникнення ЗНПЗ на тлі ЦД пояснюють декількома механізмами. По-перше, інсулін чинить трофічний ефект на тканину ПЗ, а його нестача зумовлює атрофію залози. По-друге, гормони острівців ПЗ мають регуляторний вплив на екзокринну тканину, котра може погіршуватися на тлі ЦД. Діабетична автономна нейропатія ускладнює проведення нервових імпульсів, а діабетична ангіопатія створює умови для погіршення кровопостачання ПЗ і спричиняє розвиток фіброзу/атрофії. Зростання концентрації гормонів і пептидів, зокрема глюкагону та соматостатину, може пригнічувати екзокринну функцію ПЗ. Слід пам'ятати про можливість одночасного вірусного, аутоімунного чи генетично-опосередкованого ураження екзокринної й ендокринної тканин ПЗ.

Клінічні прояви ЗНПЗ добре відомі: стеаторея, метеоризм і здуття живота, біль, діарея, втрата маси тіла чи її недостатність, зниження м'язової маси та сили, затримка росту, гіпопротейнемія й набряки, остеопороз, гіповітаміноз. Наявність ЗНПЗ негативно впливає на перебіг ЦД через нерівномірність усмоктування нутрієнтів і недостатню здатність перетравлювати жири. Панкреатогенна діарея може помилково розцінюватися як прояв вісцеральної нейропатії, тоді як втрата поживних речовин спричиняє лабілізацію перебігу ЦД і може провокувати розвиток гіпоглікемії.

Компенсація ЗНПЗ у хворих на ЦД здійснюється за допомогою замісної ферментної терапії (ЗФТ) шляхом призначення якісних ферментних препаратів (ФП). Згідно із сучасними вимогами до ФП, вони мають бути тваринного (переважно свинячого) походження та містити достатню кількість ферментів (кількість ліпази на один прийом їжі становить 20000-40000 МО) для забезпечення повного гідролізу нутрієнтів у порожнині дванадцятипалої кишки (ДПК). Ознаками сучасних ФП є наявність спеціальної оболонки для захисту ферментів від перетравлювання шлунковим соком і невеликий розмір (діаметр мінітаблеток не має перевищувати 2 мм), що сприятиме їх рівномірному та швидкому змішуванню, одночасному пасажу з їжею через воротар у ДПК. Хороші ФП не містять жовчних кислот; вони здатні швидко звільняти ферменти у верхніх відділах і мають довести свою безпечність і нетоксичність.

Згідно з чинними європейськими рекомендаціями, при проведенні ЗФТ слід дотримуватися таких правил: на один прийом їжі доза ліпази має становити 40000-50000 ОД, для перекусів – 20000-25000 ОД. Приймати ФП необхідно разом з їжею, а не до чи після неї. Слід урахувати тривалість дії ферментів (близько 1 год), співвідношення ферментів та їхню кількість, кишковорозчинність, стійкість до дії шлункового соку, а також призначати ФП у правильній формі випуску.

На думку спікера, сучасним ФП, який відповідає всім вищезазначеним вимогам, є Мезим капсули 10000/25000 МО. Капсули препарату забезпечують своєчасне вивільнення панкреатичних ферментів саме в тому місці, де це потрібно (ДПК). Під впливом шлункового вмісту капсула Мезиму розчиняється, з неї швидко вивільняються кислотостійкі

монорозмірні мінітаблетки; невеликий розмір забезпечує рівномірне перемішування з їжею й одночасну евакуацію мінітаблеток і хімусу з нього. У порожнині ДПК відбувається швидке та повне вивільнення панкреатичних ферментів із монорозмірних мінітаблеток. В.І. Катеренчук підкреслив, що мінітаблетки препарату Мезим капсули виготовлені за інноваційною технологією Eurand Minitabs®, завдяки чому мають однаковий розмір і вкриті функціональною мембраною. Ця особливість забезпечує контроль швидкості вивільнення ліпази, рівномірність перемішування з їжею й оптимальну активацію ферментів. Технологія Eurand Minitabs® надає мінітаблеткам Мезиму кращу кислотостійкість, а спеціальна функціональна мембрана сприяє активації ферментів тільки в кишечнику. Крім того, у складі капсул відсутні такі небезпечні речовини, як фталати, лаурил сульфат; капсули можна відкривати.

Призначення ЗФТ потребує періодичної оцінки її ефективності. В ідеалі моніторинг результативності ЗФТ має базуватися на об'єктивних параметрах, як-от нормалізація травної функції, що вимірюється за допомогою коефіцієнтів абсорбції жиру та фекальної екскреції жиру, результатів ^{13}C -тригліцеридного дихального тесту чи стандартизованого дослідження нутритивного статусу пацієнта. Підтверджують ефективність ЗФТ також припинення втрати маси тіла, а також її збільшення, зменшення/зникнення діареї та нормалізація консистенції калових мас, зменшення вираженості диспепсії, здуття, абдомінального болю, поліпшення результатів копрограми.

Ефективна ЗФТ дає змогу забезпечити належне внутрішньопросвітне засвоєння жирів і протеїнів, покращити консистенцію випорожнень, а також нормалізувати їхню частоту, запобігти втраті мікронутрієнтів і вітамінів. Окрім того, за наявності супутнього ЦД ЗФТ сприяє нормалізації глікемії (насамперед постпрандальної), за тривалого застосування – зменшенню рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}), зниженню частоти гіпоглікемій, збільшенню маси тіла за ЦД 1 типу, поліпшенню секретії інкретинів та інкретинової відповіді за ЦД 2 типу. У рамках проспективного дослідження, в якому брали участь хворі з інсулінозалежним ЦД і тяжкою ЗНПЗ, доведено, що ЗФТ покращувала симптоми стеатореї та мальабсорбції, не чинила негативного впливу на профіль глюкози, потребу в інсуліні та рівень HbA_{1c} . ЗФТ достовірно зменшувала метеоризм, біль у животі, діарею, сприяла нормалізації самопочуття та зростанню індексу маси тіла порівняно з пацієнтами, котрі отримували плацебо, тобто призначення ЗФТ хворим на ЦД дає змогу поліпшити глікемічний контроль, знизити частоту гіпоглікемій, нормалізувати секретію інкретинів.

Причинами невдачі при ЗФТ можуть бути неправильно встановлений діагноз, неправильний вибір ФП, призначення недостатньої дози ферментів, поганий комплаєнс (надмірне вживання жирів, нерегулярний прийом, споживання не з їжею), інактивація ферментів соляною кислотою, супутня патологія тонкої кишки, що спричиняє стеаторею (лямбліоз, надмірний бактеріальний ріст), десинхронізація транзиту ФП із хімусом (за гастропарезу, великого розміру частинок ФП), втрата активності ФП на тлі застосування прострочених ліків. На думку спікера, основною причиною неефективності ЗФТ є недотримання пацієнтом режиму лікування. В.І. Катеренчук підкреслив важливість правильного вибору ФП, який може забезпечити надходження достатньої дози ліпази з основним прийомом їжі (25000-50000 МО) та перекусами.

ЗНПЗ розвивається не лише при панкреатогенному ЦД, а й спостерігається за ЦД 1 та 2 типів. Незважаючи на різноманітний патогенез, ЗНПЗ має однакові клінічні прояви та наслідки, але симптоматика екзокринної недостатності часто залишається поза увагою пацієнтів і лікарів. Недостатня компенсація ЦД зумовлює посилення ЗНПЗ, а ЗНПЗ, своєю чергою, спричиняє погіршення компенсації ЦД, негативно впливає на перебіг діабетичних ускладнень. Застосування ЗФТ за різних типів ЦД сприяє поліпшенню якості глікемічного контролю, зменшенню частоти епізодів гіпоглікемій; призначення ФП у складі ЗФТ не лише дає змогу скорегувати ЗНПЗ, а також створює умови для покращення контролю над перебігом ЦД. Запорукою ефективності ЗФТ є правильний вибір ФП (Мезим капсули) та вчасне призначення ефективних доз.

Підготувала Тетяна Можина

С.М. Ткач, д.м.н., профессор, Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МОЗ Украины, г. Киев

Современные подходы к ведению больных с синдромом избыточного бактериального роста

По материалам последнего клинического руководства Американской коллегии гастроэнтерологии (2020)

Синдром избыточного бактериального роста (СИБР) как определенный медицинский феномен известен уже на протяжении многих десятилетий. Хотя его дефиниция до сих пор вызывает дискуссии, принципиальное положение заключается в том, что в норме в тонкой кишке микробная колонизация должна быть значительно меньше, чем в толстой кишке. При СИБР нормальный баланс кишечной микробиоты (КМ) значительно нарушается, количество бактерий в тонкой кишке увеличивается (более 10^3 колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 мл), что является причиной появления гастроэнтерологической симптоматики. СИБР в типичных случаях формируется за счет увеличения преимущественно грамотрицательных аэробных и анаэробных бактерий, ферментирующих поступающие с пищей углеводы, продуцирующих кишечные газы и вызывающих вздутие живота [1].

После установления важнейшей роли КМ в здоровье человека в конце 1990-х гг. количество исследований клинической роли СИБР значительно увеличилось [2]. Появилось большое число научных статей о связи СИБР с синдромом раздраженной кишки (СРК) [3,4], воспалительными заболеваниями кишечника [5], склеродермией и рассеянным склерозом [6], нарушениями моторики [7,8], циррозом [9], неалкогольной жировой болезнью печени [10], постгастрэктомическим синдромом [11] и многими другими заболеваниями и состояниями.

В настоящее время назрела необходимость в установлении силы и качества доказательных исследований в области СИБР, пересмотре критериев его диагностики и установлении оптимальных методов лечения [12]. Именно этому посвящены новые клинические рекомендации Американской коллегии гастроэнтерологии (АКГ), опубликованные в этом году [13]. В процессе разработки данного руководства АКГ применялись подход GRADE и принципы лучшей клинической практики [12]. Ниже приведены основные рекомендации и ключевые положения нового клинического руководства АКГ в отношении ведения больных с СИБР (табл. 1, 2).

Определение

СИБР может быть определен как клинический синдром с гастроинтестинальными (ГИ) симптомами, вызванными наличием избыточного количества бактерий в тонкой кишке. Это определение предполагает, что избыточный бактериальный рост (ИБР) в тонкой кишке можно измерить и он сопровождается появлением специфических ГИ признаков и симптомов. Например, патологическая ферментация нутриентов, которые обычно полностью абсорбируются в тонкой кишке, может приводить к избыточной продукции газов и вздутию живота.

Измерение количества бактерий в тонкой кишке изначально осуществлялось путем посева аспиратов из проксимальных отделов тонкой кишки и получения культуры [14]. Тем не менее пороговые количественные значения ИБР, получаемые в культуре, долгое время предметом споров среди экспертов в этой области и оставались противоречивыми в научной литературе. В последнем Североамериканском консенсусе сделан вывод, что для диагностики ИБР необходимо

наличие 10^3 КОЕ/мл в аспирате из двенадцатиперстной или проксимального отдела тонкой кишки [14].

Альтернативным методом диагностики СИБР является количественное измерение водорода в выдыхаемом воздухе после приема фиксированного количества углеводных субстратов, таких как глюкоза или лактулоза [15, 16]. Хотя дыхательные тесты (ДТ) широко распространены, они являются непрямыми методами оценки ИБР в тонкой кишке. Относительно пороговых диагностических значений ДТ для выявления ИБР и техники их выполнения в научной литературе также продолжается дискуссия. Принимая во внимание наиболее свежие данные, рекомендуется в качестве диагностического критерия СИБР использовать подъем уровня водорода в выдыхаемом воздухе более 20 ppm выше базовой линии в течение 90 минут после перорального приема 75 г глюкозы или 10 мг лактулозы [13].

Клинические признаки и/или симптомы СИБР возникают вследствие мальабсорбции нутриентов, нарушения кишечной проницаемости, воспаления и/или иммунной активации, которые появляются при патологической бактериальной ферментации в тонкой кишке [17]. Основными симптомами СИБР являются тошнота, вздутие живота, флатуленция, чувство растяжения в животе, абдоминальная боль, диарея и/или запор, которые встречаются примерно у 70% больных. Реже может отмечаться стеаторея, потеря массы тела, дефицит железа и анемия, дефицит жирорастворимых витаминов (D и B₁₂) и/или воспаление слизистой тонкой кишки [17, 18]. Эти симптомы обычно ассоциируются с экстраординарными причинами СИБР, такими как постхирургический синдром слепой петли или склеродермия [19]. У некоторых больных отмечается немотивированная усталость и ухудшение концентрации внимания [20]. Тем



С.М. Ткач

не менее нет ни одного симптома, патогномоничного для СИБР. Симптоматика СИБР часто «маскируется» за такими диагнозами, как СРК, функциональная диарея, функциональная диспепсия или вздутие. Симптомы этих заболеваний могут быть частью СИБР, но существует также достаточно много факторов риска, способствующих развитию СИБР. Например, у пациента с хроническим панкреатитом трудно определить, является ли диарея следствием экзокринной панкреатической недостаточности или сопутствующего СИБР. Так же и при болезни Крона тяжело установить, являются ли абдоминальная боль, вздутие и диарея следствием активного воспаления, мальабсорбции желчных кислот, послеоперационных стриктур или они связаны с СИБР.

Диагностика Дыхательные тесты

Количественное измерение водорода и/или метана в выдыхаемом воздухе является относительно недорогим неинвазивным, легко выполнимым и широко распространенным методом диагностики СИБР. Принцип теста заключается в том, что человеческие клетки не способны продуцировать водород или метан. Следовательно, если эти газы определяются в выдыхаемом воздухе, должны быть другие источники их продукции, такие как ферментация углеводов кишечными бактериями. Поэтому, когда мы перорально вводим такие углеводные субстраты, как глюкоза и лактулоза, они быстро ферментируются кишечными бактериями, при этом продуцируется водород, который всасывается в кровь и может быть определен в выдыхаемом воздухе. Чем больше бактерий в тонкой кишке, тем больше водорода продуцируется и, соответственно, выше показатели ДТ. Метаногенные археи (прокариоты, лишенные ДНК-содержащего ядра), наоборот, используют водород как субстрат для продукции метана [16, 21]. Если повышение концентрации водорода в дыхательных пробах косвенно свидетельствует о СИБР, то, согласно Североамериканскому консенсусу, повышение уровня метана на 10 ppm дает основания предполагать избыточный рост архей, продуцирующих метан. Поэтому в настоящее время предложен новый термин – «синдром избыточного метаногенного роста» (СИМР) [13]. До проведения ДТ пациент должен избегать приема антибиотиков в течение 1 месяца, прокинетики или слабительных в течение 1 недели. За день до ДТ исключается ферментируемая пища, а исследование проводится натощак через 8-12 часов после приема еды. Во время проведения ДТ нельзя курить и активно двигаться [16].

Независимо от номенклатуры, если изменение концентрации водорода или метана не превышает пороговых значений, это свидетельствует о негативном результате. Когда в качестве субстрата используется лактулоза, обычно фиксируются два пика повышения концентрации водорода (первый связан с ИБР в тонкой кишке, а второй отражает бактериальную ферментацию в толстой кишке). Согласно положениям нового консенсуса, для диагностики ИБР второй пик не учитывается, однако первый должен отмечаться в течение первых 90 минут после приема 10 г лактулозы. Согласно систематическому обзору Khoshini и соавт. [14], чувствительность лактулозного водородного теста в диагностике СИБР колеблется от 31 до 68%, а специфичность – от 44 до 100%, в то время как чувствительность глюкозного теста колеблется от 20 до 93%, а специфичность – от 30 до 86%, когда сравниваются аналогичные показатели культурального теста.

Аспирация тонкой кишки и получение культуры

Аспират тонкой кишки и культуральное исследование рассматриваются как золотой стандарт диагностики СИБР. К сожалению, стандартизация техники забора содержимого тонкой кишки разработана недостаточно, результаты посевов могут отличаться в зависимости от расположения катетера для забора аспирата и его количества. Также довольно сложно соблюдать асептические условия при заборе материала. В настоящее время практикуется методика получения аспирата из нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки (3-5 мл) во время проведения верхней эндоскопии, что позволяет свести к минимуму перекрестную контаминацию материала бактериальным содержимым желудка и полости рта. Ранее пороговым положительным результатом для диагностики СИБР считали показатель 10^5 КОЕ/мл и выше. Однако последние результаты показали, что этот показатель завышен и для диагностики СИБР достаточно получить показатель выше 10^3 КОЕ/мл [13, 15].

Таблица 2. СИБР: ключевые положения [13]

1. Наиболее характерным и частым симптомом СИБР является вздутие живота
2. Дефицит витаминов при СИБР встречается нечасто и обычно выявляется у пациентов с ятрогенным или структурным повреждением тонкой кишки (например, синдромом слепой кишки)
3. Уровень фолатов при СИБР может быть повышен (бактерии продуцируют фолаты)
4. Причины СИБР различны и могут способствовать его рецидивированию
5. ДТ полезны для неинвазивного выявления СИБР до назначения антибиотиков
6. Во время проведения ДТ следует использовать стандартные дозы глюкозы (75 г) или лактулозы (10 мг)
7. Наиболее точным методом выявления СИБР является выявление более 10^3 КОЕ/мл в дуоденальном содержимом (при культивировании)
8. Избыточное выделение метана при ДТ указывает не на СИБР, а на избыточный метаногенный рост (метан продуцируют археи)
9. Ключевым продуцентом метана является <i>Methanobrevibacter smithii</i>
10. Повышенная продукция метана и наличие <i>Methanobrevibacter smithii</i> в кале часто ассоциируются с запором
11. Целевое лечение метаногенов может уменьшить продукцию метана и запор
12. Количество пациентов с СРК и сопутствующим СИБР зависит от метода диагностики
13. В настоящее время недостаточно данных для рекомендаций по применению пробиотиков или проведению трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ) при СИБР
14. Для профилактики рецидивов СИБР важно избегать назначения повторных курсов антибиотиков (за исключением рифаксимина), а делать упор на лечение лежащих причин
15. Нормализация результатов ДТ после лечения коррелирует с улучшением симптоматики

Таблица 1. СИБР: сила ключевых рекомендаций [13]

Диагноз СИБР
- Для диагностики СИБР у больных СРК рекомендуется проведение водородных ДТ (глюкозного или лактулозного); <i>условная рекомендация, очень низкий уровень доказательств</i> - Эти же тесты рекомендуются для диагностики СИБР у больных с предполагаемыми нарушениями моторики; <i>условная рекомендация, очень низкий уровень доказательств</i> - Эти же тесты для диагностики СИБР рекомендуется проводить пациентам с симптомами (абдоминальная боль, метеоризм, вздутие и/или диарея) после абдоминального оперативного вмешательства; <i>условная рекомендация, очень низкий уровень доказательств</i>
Другие состояния, ассоциированные с СИБР
- Не рекомендуется проведение ДТ бессимптомным пациентам, принимающим ИПП; <i>условная рекомендация, очень низкий уровень доказательств</i> - У симптоматических пациентов с запором рекомендуется выявление метан-продуцирующих микроорганизмов при помощи метанового ДТ; <i>условная рекомендация, очень низкий уровень доказательств</i>
Лечение СИБР
У пациентов с СИБР и наличием симптомов для его эрадикации и разрешения симптоматики рекомендуется лечение антибиотиками; <i>условная рекомендация, очень низкий уровень доказательств</i>

В настоящее время растет число исследований, использующих для диагностики СИБР секвенирование 16S-рибосомальной РНК в дуоденальном содержимом. При этом у больных с СРК и сопутствующим СИБР выявляли увеличение соотношения *Escherichia/Shigella* (p=0,005), количества *Aeromonas* (p=0,051) и *Pseudomonas*, а также уменьшение количества *Acinetobacter* (p=0,024), *Citrobacter* (p=0,031) и *Microvirgula* (p=0,036) [22, 23].

Новые техники

Поскольку доступные ДТ имеют сравнительно невысокую чувствительность и специфичность, продолжается поиск новых стандартных методов диагностики СИБР, в частности, создание уникальной капсульной технологии, способной in vivo измерять концентрацию водорода и CO₂ [24, 25].

Практические рекомендации
Диагностика СИБР

Рекомендация 1. Для диагностики СИБР у больных СРК рекомендуется проведение водородных ДТ (глюкозного или лактулозного)
Условная рекомендация, очень низкий уровень доказательств.

СРК является довольно распространенным заболеванием, при котором наличие СИБР определяют чаще всего. Хотя частота СИБР при СРК является предметом дискуссии, считается, что она может достигать 78% [26]. Эти данные основаны как на результатах молекулярно-генетического тестирования больных СРК [23, 27, 28], так и на результатах исследований TARGET 1, 2 и 3, подтверждающих эффективность неабсорбируемого селективного кишечного антибиотика рифаксими́на при СРК [29]. Высокая эффективность рифаксими́на позволила Управлению по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) официально рекомендовать его для лечения больных с СРК с диареей. Сравнительно недавнее исследование показало, что положительные результаты лактулозного ДТ позволяют предсказать ответ пациентов с СРК на рифаксимин. По факту, 76% пациентов с положительным лактулозным ДТ были определены как респондеры, продемонстрировавшие эрадикацию СИБР и клиническое улучшение после курсового применения рифаксими́на (1200 мг/сутки в течение 14 дней) [30].

Рекомендация 2. Водородные ДТ (глюкозный, лактулозный) рекомендуются для диагностики СИБР у больных с предполагаемыми нарушениями моторики.
Условная рекомендация, очень низкий уровень доказательств.

Рекомендация 3. Водородные ДТ (глюкозный, лактулозный) для диагностики СИБР рекомендуется проводить пациентам с наличием симптомов (абдоминальная боль, метеоризм, вздутие и/или диарея) после абдоминального оперативного вмешательства.
Условная рекомендация, очень низкий уровень доказательств.

Другие состояния,
ассоциированные с СИБР

Имеется довольно много механизмов, обеспечивающих относительно низкую бактериальную контаминацию тонкой кишки (табл. 3). Недостаточность или прорыв одного или более из этих механизмов могут приводить к ИБР в тонкой кишке. В таблице 4 представлены основные состояния, традиционно ассоциирующиеся с СИБР.

СИБР может не только ассоциироваться с этими состояниями, но и быть непосредственной причиной мальабсорбции, дефицита витаминов и других проблем. Следует сказать, что многие из состояний, ассоциирующихся с СИБР, определены эмпирическим путем. Доказательных исследований высокого уровня, касающихся диагностики и лечения СИБР, явно недостаточно, и их следует продолжать.

Таблица 3. Механизмы поддержания экологического гомеостаза в тонкой кишке	
Механизм	Комментарий
Кислота желудка	Большинство проглоченных с пищей бактерий не выживают в кислотной среде желудка
Панкреатические ферменты	Панкреатические ферменты в проксимальных отделах тонкой кишки могут расщеплять бактериальные продукты. Эффективное переваривание нутриентов оставляет меньше субстратов для бактерий
Желчные кислоты	Действуют как детергенты и могут оказывать эффект на бактериальные мембраны
Моторика тонкой кишки	Мигрирующий моторный комплекс и другие компоненты очищают тонкую кишку от продуктов распада во время пищеварения
Илеоцекальный клапан (баугиниева заслонка)	Защищает тонкую кишку от ретроградного поступления толстокишечной микрофлоры
Иммунная система	Иммунитет слизистой важен для поддержания стабильности микробиоты в просвете тонкой кишки

Желудочная кислотность и ингибиторы протонной помпы

Рекомендация 4. Не рекомендуется проведение ДТ у бессимптомных пациентов, принимающих ингибиторы протонной помпы (ИПП).
Условная рекомендация, очень низкий уровень доказательств.

Желудочная кислотность играет важнейшую роль как сдерживающий фактор, препятствующий развитию СИБР. Пациенты с гипохлоргидрией или ахлоргидрией вследствие аутоиммунного гастрита или после резекции/гастрэктомии имеют повышенный риск развития СИБР [11, 31]. ИПП, являющиеся основными препаратами для лечения кислотозависимой патологии, могут давать непонятные ГИ-симптомы. Spiegel и соавт. описали ассоциацию между приемом ИПП и развитием СИБР, как и многие другие исследования, показавшие высокий риск развития СИБР у ИПП-пользователей [32-34]. По данным недавнего метаанализа 19 исследований, охвативших более 7000 больных, предполагается, что риск развития СИБР у ИПП-пользователей повышен в 3 раза [35]. Тем не менее в том же метаанализе указывается, что невозможно точно определить, способствуют ли доза, продолжительность лечения и тип ИПП развитию СИБР, поскольку не хватает доказательных исследований высокого качества [35].

Продукция метана и избыточный метаногенный рост

Рекомендация 5. У симптоматических пациентов с запором рекомендуется выявление метанопродуцирующих микроорганизмов при помощи метанового ДТ.
Условная рекомендация, очень низкий уровень доказательств.

Один из аспектов клинического применения ДТ является интригующим и касается роли метана. Несколько исследований и 1 метаанализ показали, что позитивный метановый ДТ ассоциируется с запорами (отношение шансов (ОШ) 3,51, доверительный интервал (ДИ) 2,00-6,16) и что уровень метана в выдыхаемом воздухе коррелирует с выраженностью запора [36-39]. Метан продуцируется не бактериями, а археями – безъядерными прокариотическими организмами, представляющими форму жизни, отличную от бактерий и эукариот. У людей избыточная продукция метана осуществляется в основном *Methanobrevibacter smithii* [40]. Избыточная продукция метана вызвана не ИБР, а чрезмерным ростом архей. Поэтому в этих случаях целесообразно употреблять не термин СИБР, а «метановый СИБР» или «синдром избыточного метаногенного роста» (СИМР).

Лечение
Антибиотики

Рекомендация 6. Пациентам с СИБР и наличием симптомов с целью его эрадикации и разрешения симптоматики рекомендуется лечение антибиотиками.
Условная рекомендация, очень низкий уровень доказательств.

Применение антибиотиков является краеугольным камнем в лечении СИБР. Более того, давно сложилась практика эмпирического применения антибиотиков при наличии факторов риска и клинических признаков, подозрительных в отношении СИБР. К сожалению, негативные последствия антибиотикотерапии усиливаются, включая развитие резистентности к антибиотикам, побочных эффектов и рост оппортунистических инфекций, таких как *Clostridioides difficile*. Поэтому перед назначением антибиотиков желательно установить наличие СИБР.

Одним из наиболее эффективных антибактериальных препаратов при СИБР является селективный невсасывающийся кишечный антибиотик рифаксимин-α. Метаанализ 32 клинических исследований показал его эффективность и безопасность при СИБР [41]. Анализ включил 7 рандомизированных клинических исследований, 24 когортных исследования и 1 перекрестное исследование, охватившие в общей

Таблица 4. Состояния, ассоциирующиеся с СИБР	
Категория	Специфические состояния
Механические причины	Опухоль тонкой кишки Вальвулит Кишечная непроходимость Последствия хирургии
Системные болезни	Диабет Склеродермия Амилоидоз
Нарушения моторики	СРК Псевдообструкция Висцеральная миопатия Митохондриальные болезни
Медикаменты	Опиаты Антисекреторные препараты (потенциально)
Мальабсорбция	Хронический панкреатит с экзокринной панкреатической недостаточностью Цирроз печени Другие состояния с мальабсорбцией
Иммуно-опосредованные состояния	ВИЧ Комбинированный переменный иммунодефицит Дефицит IgA
Другие	Возраст (у пожилых людей) Дивертикулез тонкой кишки

сложности 1221 пациента с СИБР. Несмотря на высокую гетерогенность исследований (дозы и продолжительность лечения существенно варьировали), средняя общая эффективность рифаксими́на-α в эрадикации ИБР составила 70,8% (ДИ 61,4-78,2), а незначительные побочные эффекты наблюдались только в 4,6% случаев. Еще в 2 исследованиях эффективность применения рифаксими́на-α в эрадикации ИБР в дозе от 600 до 1200 мг в сутки в течение 7 дней составила 76-78% [42, 43]. Рифаксимин-α в настоящее время является одним из основных препаратов для лечения СРК без запора, особенно в сочетании с СИБР. Согласно нескольким РКИ и метаанализам, рифаксимин-α достоверно уменьшал симптоматику СРК, в связи с чем в 2015 году был утвержден FDA для лечения СРК с диареей. Такое решение основано на данных 3 клинических исследований III фазы – TARGET 1, TARGET 2 и TARGET 3 – с участием более 3 000 пациентов. Пациенты, получавшие рифаксимин-α в дозе 1200 мг/сутки в течение 2 недель, отмечали значительное облегчение всех симптомов СРК по сравнению с плацебо (52 против 44%; p=0,03) и уменьшение вздутия (46 против 40%; p=0,04). В течение 12 недель наблюдения количество пациентов с облегчением симптомов и вздутия после приема рифаксими́на-α увеличивалось до 62 и 59% соответственно (p<0,05 по сравнению с плацебо). В каждом исследовании рифаксимин-α хорошо переносился с общей частотой побочных эффектов не более, чем при применении плацебо. Повторные курсы лечения рифаксими́ном-α у пациентов с СРК с диареей были так же безопасны и эффективны, как и первоначальный, поскольку его действие на нормальную кишечную микрофлору ограничивается периодом применения и он не вызывает развития резистентности. Кроме того, в последние годы установлено, что рифаксимин обладает собственными пробиотическими свойствами, в частности, увеличивает количество полезных *Lactobacillus*. Поэтому в последнее время рифаксимин-α рассматривается даже не как селективный кишечный антибиотик, а как кишечный зубиотик.

В других исследованиях разного качества при СИБР изучалась эффективность амоксициллина-клавуланата, хлортетрациклина, ципрофлоксацина, доксициклина, метронидазола, неомицина, норфлоксацина, рифаксими́на и триметоприм-сульфаметаксазола (табл. 5) [44-46].

Таблица 5. Антибиотики, применяющиеся для лечения СИБР		
Антибиотик	Рекомендуемая доза	Эффективность
Невсасывающиеся антибиотики		
Рифаксимин	550 мг 3 р/д	61-78%
Всасывающиеся (системные) антибиотики		
Амоксициллин-клавуланат	875 мг 2 р/д	50%
Ципрофлоксацин	500 мг 2 р/д	43-100%
Доксициклин	100 мг 1-2 р/д	–
Метронидазол	250 мг 3 р/д	43-87%
Неомицин	500 мг 2 р/д	33-50%
Норфлоксацин	400 мг 3 р/д	30-100%
Тетрациклин	250 мг 4 р/д	87,5%
Триметоприм-сульфаметоксазол	160/800 мг 2 р/д	95%

Известны также единичные исследования эффективности антибиотиков для лечения СИМР. Монотерапия неомицином или рифаксими́ном в течение 10 дней при СИМР была эффективной в среднем в 30% случаев, в то время как совместное применение обоих препаратов повышало эффективность лечения до 87% [47].

Диета

Существуют несколько вероятных механизмов, благодаря которым определенная диета может быть полезной при СИБР. В первую очередь рекомендуется уменьшать потребление ферментируемых продуктов, алкоголя, сахара и подсластителей, а также такого пребиотика, как инулин. В целом диета при СИБР должна быть схожей с диетой при СРК. Наиболее эффективна диета с ограничением FODMAPs (ферментируемых олиго-, ди- и моносахаридов и полиолов) [48].

Пробиотики

Исследования по изучению эффективности при СИБР пробиотиков немногочисленны и характеризуются низким качеством. По данным метаанализа, зафиксирована способность некоторых пробиотиков приводить к снижению продукции водорода при СИБР (ОШ 1,61; ДИ 1,19-2,17) [49].

Трансплантация фекальной микробиоты

Исследования по изучению эффективности трансплантации фекальной микробиоты при СИБР единичны и пока не позволяют сделать каких-либо выводов относительно целесообразности ее проведения при описываемой патологии [50].

Таким образом, приведенные выше данные позволяют оптимизировать подходы к диагностике и лечению больных с СИБР. Основные положения нового клинического руководства АКГ, основанного на данных доказательной медицины, в целом помогут практическим врачам повысить уровень своих знаний относительно ведения больных с СИБР и улучшить результаты лечения этой патологии.

Список литературы находится в редакции.

Діабетична нейропатія: чому не можна обмежуватися лише контролем глікемії та симптоматичним лікуванням?

Діабетична нейропатія (ДН) рано чи пізно розвивається майже в половини хворих на цукровий діабет (ЦД), пізно діагностується, складно піддається лікуванню та загрожує серйозними наслідками, а отже, слід визнати, що вона є справжнім викликом для клініцистів. Однак певних успіхів у терапії цього ускладнення було досягнуто, коли фокус уваги змістився з контролю глікемії та симптоматичної терапії на патогенетичне лікування. Саме своєчасна й адекватна патогенетична терапія сьогодні багато в чому зумовлює прогноз ДН.

Контроль глікемії: добре, але недостатньо

Сьогодні ніхто не має сумнівів, що основною причиною розвитку діабетичних ускладнень, у т. ч. ДН, є хронічна гіперглікемія. Саме тому адекватний контроль глікемії у хворих на ЦД вважається основним способом запобігти їх розвитку, проте, на жаль, є недостатньо ефективним у корекції наявних уражень. Навіть інтенсивна цукрознижувальна терапія, що забезпечує стійку нормоглікемію, не здатна ліквідувати клінічні прояви ДН. Причиною такої «несправедливості» є феномен метаболічної пам'яті: введений у дію гіперглікемією «маховик» метаболічних порушень утруднює зупинити навіть після нормалізації рівня глюкози в крові. Намагатися вилікувати ДН за допомогою контролю глікемії – майже те саме, що зупинити шлагбаумом поїзд, який мчить на всіх парах. Навіть якщо цього феномена не існувало би, ситуація не стала би набагато простішою. Досвідчені лікарі добре знають, що досягти повної компенсації ЦД дуже складно, а в багатьох пацієнтів так і не вдається.

Хоча контроль глікемії залишається наріжним каменем профілактики мікросудинних ускладнень ЦД, для лікування ДН лише цукрознижувальної терапії явно недостатньо.

Чому не можна обмежитися лише симптоматичним лікуванням ДН?

Симптоматична терапія (як і контроль глікемії) є важливим компонентом схеми лікування ДН; відмовлятися від неї в багатьох випадках недоцільно, адже деякі симптоми ДН (насамперед біль) істотно порушують якість життя хворих. Однак і обмежуватися тільки ліквідацією симптомів ДН не варто у зв'язку з постійним прогресуванням цього ускладнення.

Спочатку ураження нервів має функціональний і зворотний характер, але згодом приєднуються структурні зміни нервових волокон; у результаті відбувається загибель нервових клітин. Із часом втрачається дедалі більше нейронів, тому рано чи пізно настає точка неповернення, коли забезпечити початковий стан нервової системи стає неможливим.

Симптоматичне лікування не чинить жодного впливу на природний перебіг нейропатії, тоді як патогенетична терапія дає змогу сповільнити чи зупинити прогресування цього ускладнення, а інколи навіть забезпечити регрес неврологічної симптоматики.

Патогенетичне лікування ДН має бути розпочате якнайраніше та якомога активніше, поки ураження нервової системи не досягло незворотних змін. Коли до лікаря звертається пацієнт із вираженою больовою формою ДН або із синдромом діабетичної стопи, не варто розраховувати на істотне поліпшення прогнозу.

Нуклео ЦМФ Форте – засіб патогенетичної терапії ДН

Під патогенетичним лікуванням ДН мають на увазі призначення лікарських засобів, здатних перервати на тому чи іншому етапі патобіохімічний каскад, активований гіперглікемією, та сповільнити втрату функціонуючих нейронів. Цей каскад включає такі ланки: активація поліолового шляху метаболізму глюкози з накопиченням сорбіту та фруктози з подальшим набряком клітин, оксидативний стрес, неензиматичне глікозилювання

структурних і функціональних білків тощо. Їхніми наслідками є ураження як безпосередньо нервових волокон, так і ендотелію *vasa nervorum*, що зумовлює зниження ендоневрального кровотоку та гіпоксії.

Варто розуміти, що патогенетична терапія також може бути різною. Деякі препарати впливають на механізми ушкодження нервового волокна, зокрема пригнічують окисний стрес, інші – сприяють відновленню уражених нервів. Саме ці препарати відкривають більше можливостей не тільки при ранніх формах захворювання, а й на пізніших стадіях ДН.

Одним із таких лікарських засобів, який сприяє відновленню нервових волокон, є Нуклео ЦМФ Форте; він містить піримідинові нуклеотиди (цитидину монофосфат й уридину трифосфат), які відповідають за нейрорегенерацію.

Цитидину монофосфат бере участь у синтезі комплексу ліпідів, які формують нейрональну мембрану, здебільшого сфінгомеліну – основного компонента мієлінової оболонки.

Уридину трифосфат діє як кофермент у синтезі гліколіпідів, нейрональних структур і мієлінової оболонки, доповнюючи дію цитидину монофосфату. Крім того, уридину трифосфат є джерелом енергії в процесі скорочення м'язів. Обидва нуклеотиди – попередники нуклеїнових кислот (ДНК і РНК), які, своєю чергою, відповідають за білковий синтез.

В експериментальних електронейрофізіологічних і морфометричних дослідженнях була доведена здатність піримідинових нуклеотидів відновлювати нервові волокна, а також поліпшувати їхню провідність (Wattig et al., 1991, 1992; Durany, 2005; Martiane et al., 2012). Своєю чергою, за допомогою низки клінічних випробувань продемонстровано ефективність нуклеотидів у разі різних патологічних станів нервової системи, зокрема при компресійних невралгіях (Lauretti et al., 2004; Goldberg et al., 2009, 2017; Mibielli et al., 2014; Negrao et al., 2016), алкогольної полінейропатії (Nunes et al., 2013), інших формах периферичної нейропатії (Serra et al., 1972; Muller et al., 2002; Negrao et al., 2014).

Що стосується ДН, то перше клінічне дослідження нуклеотиду уридину при цій патології було проведено Gallai та співавт. (1992). До цього подвійного сліпого плацебо-контрольованого нейрофізіологічного випробування було залучено 40 хворих на ЦД і ДН. Під час лікування та після його завершення в групі плацебо не спостерігалось статистично значущих змін у показниках провідності нервових волокон, тоді як у групі уридину нейрофізіологічні параметри значно покращилися (порівняно з вихідними показниками).

Muller і співавт. (2002) у рамках відкритого клінічного дослідження вивчали ефективність препарату на основі піримідинових нуклеотидів цитидину й уридину в лікуванні нейропатичного больового синдрому в 40 пацієнтів із ДН. Через 3 міс терапії інтенсивність болю за візуальною аналоговою шкалою знизилася з вихідного 6,02 до 4,04 бала. Ця різниця (як і покращення сенсорної провідності сурального нерва) була статистично значущою.

До випробування Seck і співавт. (2015) було залучено 75 хворих на ЦД 1 або 2 типу з клінічно діагностованою ДН і патологічними даними електроміографії. Повністю завершили

дослідження 68 пацієнтів (90,66%). На початку випробування нейропатичний біль спостерігався в 100% учасників, парестезії – в 97,05%, гіперестезія – в 44,4%, алодія – в 39,7%. Після лікування відзначалися зменшення сенсорних порушень, інтенсивності нейропатичного болю, поліпшення проведення сенсорними нервами. Так, оцінка неврологічного дефіциту за шкалою NDS знизилася з 5,82 до 4,52 бала ($p < 0,0001$), частота автономної дисфункції – з 35,3 до 17,6% ($p < 0,01$), а швидкість проведення імпульсу лівим сідничним нервом збільшилася з 37,39 до 40,10 м/с ($p < 0,001$).

Л. Мартинюк і співавт. спостерігали 59 пацієнтів із ЦД і ДН віком від 41 до 79 років; їх розподілили на дві групи, одна з яких отримувала стандартну терапію, друга – додатково препарат Нуклео ЦМФ Форте (по 1 капсулі 3 р/день). Пацієнти заповнювали анкету для

оцінки якості життя EQ-5D-3L на 1-й і 10-й день лікування. Усі хворі виявили позитивні зміни після 10 днів лікування, проте в групі Нуклео ЦМФ Форте вони були істотнішими. Зокрема, проблеми з ходьбою зменшилися на 16,6% у групі стандартної терапії ($p > 0,05$) та на 33,3% у групі Нуклео ЦМФ Форте ($p < 0,05$), біль і дискомфорт – у 25 ($p < 0,05$) та 33,3% ($p < 0,05$), тривожність і депресія – в 58,3 ($p < 0,05$) та 66,7% ($p < 0,05$) відповідно.

Власенко та співавт. (2019) також вивчали ефективність препарату Нуклео ЦМФ Форте у хворих на ЦД 1 та 2 типу з ДН. Учасників ($n=30$) було розподілено на дві групи, одна з яких отримувала α -ліпоеву кислоту та вітаміни групи В, друга – таке саме лікування й додатково Нуклео ЦМФ Форте. Вже через 10 днів лікування в обох групах спостерігалися значне поліпшення самопочуття та зменшення неврологічних скарг, але тільки в групі Нуклео ЦМФ Форте ці позитивні зміни залишалися достовірними й через 2 міс від початку терапії. У пацієнтів першої групи показники за шкалами NSS і TSS через 2 міс повернулися до початкових або ж зміни виявилися недостовірними. Терапію препаратом Нуклео ЦМФ Форте хворі переносили добре, побічних ефектів не зареєстровано.

Отже, використання Нуклео ЦМФ Форте в комплексному лікуванні пацієнтів із ДН дає змогу поліпшити результати терапії. Нуклео ЦМФ форте представлений у парентеральній і пероральній формах, що дає можливість індивідуалізувати лікування. Так, за допомогою ін'єкцій можна досягти швидкого результату за гострого стану, а за допомогою капсул – забезпечити зручність лікування та хороший комплаєнс на амбулаторному етапі.

Підготувала **Наталія Александрук**

37

Нуклео_{ЦМФ} Форте
ВІДНОВЛЮЄ ЗВ'ЯЗКИ

Сприяє регенерації нервового волокна

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

Р.П. № UA/3396/01/01

Р.П. № UA/3396/02/01

Показання. Лікування нейропатії кістково-суглобового (шлос, радикуліт), метаболічного (алкогольна, діабетична полінейропатія), інфекційного походження (оперізувальний лишай) та параліч Белла. Невралгія лицевого, трищелевого, мікроберна невралгія, лямбаго.
Побічні реакції. Не були описані. У осіб з підвищеною чутливістю можливі алергічні реакції, включаючи висипи, свербіж шкіри, гіперемію шкіри.
У разі виникнення побічної реакції, зупинити застосування препарату, проконсультуватися з лікарем.
Протипоказання. Відомі алергічні реакції на окремі компоненти препарату.

* Parkin VJ. Clinical experience of Nucleo CMF Forte use in diabetic polyneuropathy [Article in Ukrainian] Brit. Journal Endocrinol. 2008;118(1):23-25

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

ferrer

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

Місце нейролептиків у загальносоматичній практиці, в т. ч. можливості психофармакокорекції сформованого синдрому вигорання медичних працівників



О.С. Чабан

Синдром професійного вигорання (СВ, або СПВ) медичних працівників у XXI столітті набирає обертів за поширенням як стрес-реакція на виробничі й емоційні вимоги, що з'являються внаслідок надмірної відданості своїй роботі з одночасним нехтуванням сімейним життям, відпочинком тощо (ВООЗ, 2019). СВ є процесом поступової втрати емоційної, когнітивної та фізичної енергії [1-4]. Отже, доречно розглядати це явище в аспекті особистої деформації внаслідок дії тривалого впливу професійних стресів середньої інтенсивності [1, 5-8].

Водночас за показниками втрати працездатності друге місце серед усіх захворювань (після серцево-судинних) посідають депресивні розлади серед молодих людей. Також зростає та зростатиме захворюваність на депресію серед людей похилого віку з огляду на стрімке старіння населення планети та зниження відсоткової частки нормального фізіологічного старіння популяції [9]. Медичні працівники різних спеціальностей не є винятком із наведених даних [9].

Від 25 до 75% медичних працівників у всьому світі стикаються з емоційним вигоранням різного ступеня тяжкості [10, 11]. Зокрема, за останні 5 років СВ серед лікарів США зріс із 45 до 54% [1, 8, 12, 13]. За даними англійських дослідників, серед лікарів виявляється високий рівень тривоги (41% випадків) і клінічно вираженої депресії (26% випадків). Водночас 1/3 лікарів використовують медикаментозні засоби для корекції емоційного напруження, а кількість уживаного алкоголю лікарями перевищує середній рівень у загальній популяції [1, 14]. Внутрішні та зовнішні фактори медичної професії можуть зумовити як психологічний дискомфорт у фахівця, так і зміну його ставлення до пацієнта, що проявляється станом виснаження (фізичного й емоційного), розвитком негативної самооцінки та ставленням до роботи, втратою розуміння та співчуття до пацієнтів [1, 3, 15-18]. К. Маслач і С. Джексон звернули увагу на те, що СВ з'являється переважно у фахівців, які працюють із людьми [1, 12, 19].

Дослідники дедалі більше схильні пов'язувати синдром із психосоматичними проявами та зазначають про його належність до станів передхвороби [1, 4, 20]. Дані сучасних досліджень свідчать про біопсихосоціальну (психосоматичну) природу СВ [1, 4, 20]. Інша термінологія для біопсихосоціального генезу – діатез-стресова модель [21], згідно з якою наявна в кожного біологічна вразливість (біологічний діатез) стає хворобою лише за впливу стресорів – несприятливих психологічних і соціально-психологічних факторів [21].

Залежно від вираженості факторів ризику та ступеня впливу стресу у фахівців медичної галузі з прогресивним СВ можуть розвиватися розлади широкого спектра, до яких належать постійна втома, пригнічення настрою з високим ризиком розвитку депресивних афективних розладів, відчуття виснаження, емоційного спустошення, фізична слабкість та апатія; спроби розслабитися й відпочити за допомогою вживання алкоголю, що іноді переходить до зловживання та розвитку залежної саморуйнівної поведінки [14]. Крім того, найвищий суїцидальний ризик у лікарів, серед яких перше місце посідають психіатри, далі – офтальмологи, анестезіологи, стоматологи [22].

Дослідження також демонструють, що ризик інфаркту міокарда та суїциду збільшується з підвищенням рівня тяжкості депресивних симптомів, при цьому (незалежно від віку та статі) ознаки психічних порушень випереджають клінічні прояви серцево-судинної патології, в т. ч. ішемічної хвороби серця [23].

Суб'єктивне реагування емоціями напруження, занепокоєння, заклопотаності з відповідною активацією симпатoadреналової системи

об'єктивно відображається як реактивна тривожність [6, 23, 24]. Дослідження свідчать, що тривога (як і депресія) є частою відповіддю на соціальний стрес із формуванням дезадаптивних реакцій за типом невротизації (невротичні реакції) тощо [23, 24].

На індивідуальному рівні тривожні розлади у світі зумовлюють значне збільшення витрат на охорону здоров'я [23, 24]. На рівні населення спостерігається схильність багатьох пацієнтів до гіпнозогностії тривоги та недооцінки її негативних соматичних і психосоціальних наслідків [23, 24].

Значущість діатез-стресових моделей доведена для постстресових, тривожних та афективних розладів, а також суїциду; вона полягає в поєднанні стресових подій, які передують хворобливому стану. Стрес-фактори (тригери) не лише підвищують захворюваність, а й зумовлюють уразливість, тобто схильність до розвитку в клінічну симптоматику. Діатез і стрес взаємно підсилюють один одного. Отже, за наявності в медичного працівника труднощів поза робочим середовищем, зокрема особистісно-психологічного характеру, значно збільшується ризик розвитку вигорання, що актуалізує проблему оцінки ризику та профілактики професійної проблеми для лікарів-психологів, психіатрів, психотерапевтів у співпраці з адміністративним складом закладів охорони здоров'я [21].

Упродовж декількох останніх років на території України в різних областях і великих містах проводилося обстеження лікарів щодо емоційного вигорання. Виявлено деякі факти щодо того, чи відрізняється прояв емоційного вигорання серед різних лікарських спеціальностей, чи є різниця в наявності емоційного вигорання залежно від регіону, чи однакове ставлення до роботи в лікарів, які мешкають і працюють у різних кутках України [11]. Для обстеження 370 лікарів із медичним стажем від 17 до 26 років у 6 великих містах та їхніх регіонах було застосовано «Питальник на виявлення синдрому емоційного вигорання» (Чабан О.С., 2018).

Завданнями іншого сучасного вивчення були виявлення особливостей емоційного вигорання в працівників сфери неврологічного та психічного здоров'я в Україні, а також дослідження можливостей лікарського засобу Сонапакс® у його корекції. Встановлено, що ознаки СВ різного ступеня вираженості наявні в 68,4% обстежених, тоді як 31,6% осіб не виявили жодних із них; також зафіксовано високий рівень деперсоналізації (50,29%), що проявляється в цинічному чи беземоційному ставленні до праці й об'єктів своєї праці (пацієнтів) [1]. Редукція відчуття задоволення від роботи (професійних досягнень) зіставляється з ослабленням відчуття самокомпетентності, продуктивності власної роботи [1]. Аналіз цього показника професійної успішності продемонстрував, що в 43,3% респондентів спостерігався низький і в 35,1% середній рівні редукції професійної успішності [1]; цей компонент виявляє самооцінку величини вигорання [1].

З метою корекції та подолання наслідків СВ у медичних працівників необхідним

є поєднання фармако- та психотерапії. Звичайно, розпочинати її слід зі зміни тактики та стратегії життя працівника. Мабуть, це є найскладнішим, але вкрай необхідним завданням. Коли людина починає усвідомлювати психотравматичність власного життя й ознаки формування професійного вигорання, лише тоді відбувається рух до власного здоров'я. Наступний етап – психотерапія, котру необхідно проводити тоді, коли саморегуляція не дає ефекту. Третій етап – поєднання психотерапії, зусиль самого пацієнта, спрямованих на зміну власного життя, а також застосування психофармакотерапії.

Серед фармакологічних впливів особливої значущості набувають засоби, що впливають на афективні та когнітивні функції [1]. З огляду на ширину спектра ознак, а також їх поєднання в картині СВ медичних працівників найдоцільнішим є застосування відповідних препаратів, які якнайповніше охопили би прояви синдрому та мали би водночас якомога менше небажаних ефектів, тобто були з доведеним рівнем безпеки й ефективності в застосуванні.

Сонапакс® (активна речовина – тіоридазин) відомий у медицині понад 50 років; широко застосовується як у психіатричній, так і в загально-соматичній практиці [25-28].

Одразу від початку застосування Сонапакс® віднесено до т. зв. малих нейролептиків у зв'язку з відсутністю в нього потужної антипсихотичної дії. Проте своєрідність психотропних властивостей препарату (насамперед за рахунок седативного й анкіолітичного ефектів) зумовила досить широкий спектр його психотропної активності при найрізноманітніших психопатологічних синдромах у рамках різних нозологічних форм психічних розладів [25-28].

Тіоридазин належить до піперидинових похідних фенотіазину, має високу тропність до мускаринових рецепторів, блокує дофамінергічні та холінергічні рецептори, що пояснює відсутність екстрапірамідних ускладнень під час його застосування [25-28].

Тіоридазин блокує периферичні М-холінорецептори та знижує підвищену активність вегетативної нервової системи; блокуючи Н₁-антигістамінні рецептори, має найвираженішу антигістамінну й антихолінергічну дію серед усіх препаратів групи нейролептиків [25-28].

Тіоридазин є препаратом із вираженим дозозалежним ефектом; у малих і середніх дозах стимулює та має антидепресивну дію, а у великих дозах переважає седативна дія [25-28].

Тіоридазин проявляє сильну седативну дію як снодійне та середньої вираженості активувальний і антіманіакальний ефекти; його гіпотензивна дія оцінюється як середня, а екстрапірамідна – як дуже слабка. Іноді препарат відносять до «великих» транквілізаторів, які не мають переважного впливу на інтелектуально-мнестичні функції [25-28].

Отже, тіоридазин добре застосовувати як препарат вибору при психічній патології непсихотичного спектра [25-28]; в невеликих дозах він зумовлює специфічну для нього стимуляцію нервової системи людського організму, що виявляється корисним насамперед для загально-м'яких пацієнтів [25-28].

Особливість психотропної дії тіоридазину полягає в тому, що (на відміну від багатьох нейролептиків) із підвищенням доз до високих стимуляція зменшується, проте зростання загальмованості не відбувається [25-28].

Прийом препарату не спричиняє появи патологічної розслабленості, а також посилення емоційної байдужості, що є значною перевагою його застосування для подолання СВ.

Тіоридазин серед психотропних засобів поєднує найважливіші для процесу терапії властивості – має високу ефективність і практично безпечний у разі коректного використання призначених доз за умови доведених показань для його застосування [25-28].

Зокрема, високий ступінь безпеки застосування тіоридазину є підставою для істотного розширення вікових меж його використання та призначення пацієнтам таких вікових груп, які мають найвищий ступінь ризику розвитку лікарських ускладнень або непереносимості (в пізньому віці) [25-28].

Вагомою особливістю цього препарату є широкий спектр дії на різні прояви афективної патології [25-29].

Тіоридазин надійно усуває тривогу, страх, агресивне напруження, стан маніакальної екзальтації; фактично він є унікальним за різноманітністю своїх ефектів: може застосовуватись як транквілізатор, нейролептик чи антидепресант. Тіоридазин ефективний щодо лікування психотичних розладів, тривожних станів, поведінкових порушень, а також депресивних симптомів СВ [25-29]; його ефективність є вираженішою тоді, коли сильніше виражені афективні компоненти в структурі психопатологічного синдрому [25-29].

Доцільним є застосування препарату при невротичних і стресогенних порушеннях. Симптоматика СВ має багатофакторне походження; водночас саме стресогенні умови праці є визначальними. Отже, призначення тіоридазину не викликає жодних сумнівів у разі психогенно зумовлених депресивних і тривожно-депресивних проявів дезадаптації, тобто при широкому колі реактивних станів СВ.

В амбулаторній практиці застосування тіоридазину як засобу, необхідного в лікуванні широкого кола тривожно-невротичних розладів, доведено багаторічною практикою. Безперечними показаннями до його призначення є тривожні розлади, тривожно-фобічні порушення з різним змістом фобій, соматоформні невротичні розлади, латентні депресії із сенесто-іпохондричними та вегетативно-судинними проявами, котрі проявляються під маскою вегето-судинної дистонії чи різноманітних алгічних (больових) синдромів [25-29, 31].

Анкіолітичний ефект тіоридазину доповнюється виявленими в препараті приціпним впливом на сенесталгію, зокрема на такі найпоширеніші патологічні відчуття, як кардіалгія та цефалгія, що можуть з'являтися також у формі стрес-реакцій у медичних працівників із СВ [25-29].

При обранні дозування обов'язково враховується вік. Добова доза може варіювати від 30 до 300 мг. Оскільки діапазон доз тіоридазину, що призначаються за цих розладів, є досить широким, він визначається безпосередньо індивідуально, тобто залежно від ступеня вираженості ознак, їх структури у складі синдрому, моно- чи поліморфного його характеру, стійкості чи лабільності симптоматики [25-29].

У старшому віці (особливо амбулаторно) найширше тіоридазин призначається для нормалізації сну, адже водночас не мають страждати

фізична активність і якість роботи працівника медичної галузі, а отже, бажаною є відсутність ефектів м'язової релаксації та денної «післядії» заспокійливих-гіпнотиків. У такому разі найчастіше тіоридазину віддається перевага перед транквілізаторами [25-29]. Крім того, препарат має потужні антигістамінні властивості, що перевищують такі в інших нейролептиків [25-29].

Важливо зазначити також, що протитри-вовні та седативні ефекти тіоридазину для лікування різних психопатологічних станів, зокрема таких, які зумовлені вживанням алко-голю, використовуються для усунення абсти-нентних синдромів, при цьому вираженими ви-являються його вегетостабілізуюча, снодійна та безпечна дія [25-29, 31].

У мінімально ефективних дозах можливе призначення тіоридазину перед проведенням різних лікувально-діагностичних втручань, очі-кування котрих зумовлює страх, напруження та погіршення сну. Частіше таке застосування спостерігається в онкологічній, кардіологіч-ній і неврологічній практиці для подолання тривожно-депресивних реакцій, зумовлених і пов'язаних з емоційними переживаннями щодо виявлення й діагностики соматичного за-хворювання із загрозою для життя чи перспек-тивою тяжкої інвалідизації з очікуванням фі-зичного страждання. Отже, в загальносоматич-ній клініці дозування коливатиметься в межах від 10 до 75 мг/добу [25-29].

Для корекції сну, труднощів засинання, в разі частих пробуджень, які супроводжуються три-вовним занепокоєнням, тіоридазин у невели-ких дозах (10-25 мг) може бути призначений епізодично, якщо досягається ефект за попе-реднього курсу лікування з регулярним щоден-ним прийомом у вечірній години [25-29].

Нетривалі курси тіоридазину призначають як доповнення до основної дезінтоксикаційної, судинної й іншої терапії при розладах сну, що спостерігаються в посттравматичному, після-операційному періоді, а також в осіб із судин-ними порушеннями – кризами та транзитор-ними ішемічними атаками головного мозку (інсульт) [25-29, 31].

При комбінованій терапії психотичних ознак, поєднанні з нейролептиками й антиде-пресантами зміна дози тіоридазину може ско-регувати прояви тривоги та розлади сну без зміни призначень інших препаратів, завдяки чому такі комбінації є безпечнішими для зняття зазначеної симптоматики при СВ [25-29].

Необхідно враховувати особливості взаємодії Сонапаксу з деякими лікарськими засобами [25, 29]; він несумісний з адреналіном, анестезу-вальними засобами, резерпіном, гуанетидином [25-29]; підсилює ефект снодійних, анальгезу-вальних, наркотичних засобів, а також алко-голю, послаблює дію леводопи й амфетаміну [25-29]. Амітриптилін та антигістамінні препа-рати підвищують антихолінергічну активність тіоридазину. При одночасному застосуванні тіоридазину та протидіабетичних засобів зрос-тає ймовірність гепатотоксичного впливу й від-повідного ушкодження печінки [25-28].

Незважаючи на доведену безпеку препарату, при застосуванні Сонапаксу слід пам'ятати про доцільність контролю морфологічного складу периферичної крові. Особам похилого віку потрібно зважати на певний ризик пара-доксальних реакцій [25-29]. Під час прийому виключається вживання алкоголю, адже препа-рат потенціює дію останнього, а також не реко-мендується керувати транспортними засобами та працювати зі складними механізмами [25-29]. Протипоказаннями до прийому тіоридазину є: гіперчутливість до препарату, в т. ч. до фен-отіазинових похідних, перший триместр та ос-танній тиждень вагітності, коматозний стан, міастенія, закритокутова глаукома, гіпертрофія передміхурової залози, недостатність крово-творення та/або функції внутрішніх органів, феохромоцитома, порфірія, а також дитячий вік до 4 років [25-29].

Відміна препарату при тривалому його за-стосуванні в достатніх терапевтичних дозах відбувається поступово після періоду зни-ження дози [25-29].

Важливим у клінічній практиці є специфічне ускладнення терапії тіоридазину – токсична ретинопатія, зумовлена токсичним впливом тіоридазину на фоторецептори сітківки [25-29]. Існує великий розрив між терапевтичною та ретинотоксичною для ока дозою тіоридазину. Ушкодження сітківки тіоридазиним опи-сано в літературі як мелерілова ретинопатія.

Максимально допустимою з огляду на безпеку для ока вважається добова доза препарату до 600 мг [25, 30].

Полівалентний характер впливу тіоридазину на різні психопатологічні синдроми без істотної залежності від їх нозологічної приналежності пояснює значний спектр показань до його при-значення при СВ у медпрацівників [25-29].

Під впливом коректно підібраної фармако-терапії відзначається позитивна динаміка компонентів СВ – емоційного виснаження та деперсоналізації, що здійснюється за раху-нок достовірного регресу показників напру-ження (незадоволеність собою, «загнаність у клітку», «тривога й депресія»), резистентії (неадекватне емоційне реагування, розши-рення сфери економії емоцій), а також висна-ження (емоційний дефіцит; психосоматичні та психовегетативні порушення) [1].

Достеменно відомо, що лікар є найсклад-нішим пацієнтом. Медичні працівники часто вивчають мистецтво лікування саме з метою не хворіти. Отже, проігнорований (або неви-значений СВ) має вагому роль у зниженні якості

життя, зокрема зумовлює постійний стан ди-стресу, втоми, безсоння, смуток, гнів, дратів-ливість, зловживання алкоголем або іншими психоактивними речовинами, високий арте-ріальний тиск, захворювання серця, цукровий діабет 2 типу, загальну сприйнятливості до за-хворювань [8, 11, 31].

Останнім часом СВ розглядався як стан у відповідь на діяльність, пов'язану з напруже-ними емоційними зв'язками, що кардинально впливає й на професійну діяльність медичних працівників [8, 11].

Дані Всесвітньої організації охорони здо-ров'я ще до оцінки СВ як розладу вже вказу-вали на полісистемність цього феномена. СІВ поєднує психічні (емоційні, когнітивні, вольові, мотиваційні), біологічні (фізичні) та соціальні (взаємостосунки в колективі, продуктивність праці) ознаки [8, 11].

Беручи до уваги варіабельність симптомів клінічної картини СВ медпрацівників, необхід-ною є психофармакокорекція чи психофармако-терапія, котра ефективно доповнювала би психо-терапію цього синдрому в медичних працівників.

На сьогодні в Україні на фармацевтичному ринку існує лікарський засіб Сонапакс[®], що дає змогу задовольнити зазначені вимоги до цієї психо-фармакотерапевтичної потреби; його переноси-мість поєднується з вираженим терапевтичним ефектом за найрізноманітніших порушень пси-хічної діяльності [25-29].

Ефективність застосування лікарського за-собу Сонапакс[®] доведена для пацієнтів різних вікових груп, а також за наявності соматичних захворювань та/або органічних уражень го-ловного мозку. Призначення цього препарату доступне медичним установам різного про-філю як у стаціонарних умовах, так і в амбу-латорних службах [25-29].

Отже, підтверджена рандомізованими клі-нічними дослідженнями та практикою доступ-ність, безпека й ефективність препарату при врахуванні індивідуальних особливостей і ді-агностованих ознак СВ серед професіоналів медичної галузі дають змогу рекомендувати його з метою психофармакокорекції СВ.

Список літератури знаходиться в редакції. 



СОНАПАКС[®]
Тіоридазину гідрохлорид • таблетки • 10 мг • 25 мг

**ПРИ ЕМОЦІЙНИХ ПОРУШЕННЯХ,
ЩО СУПРОВОДЖУЮТЬСЯ¹**

- страхом
- тривожністю
- збудженням

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ СОНАПАКС[®] 10 мг та СОНАПАКС[®] 25 мг^{*}

Склад: діюча речовина: тіоридазину гідрохлорид; 1 таблетка, вкрита оболонкою, містить тіоридазину гідрохлориду 10 мг або 25 мг. **Фармакотерапевтична група.** Антипсихотичні засоби. Піперидинові похідні фенотіазину. Код АТС N05A C02. **Показання.** Психічні та емоційні порушення, що супроводжуються страхом, тривожністю, збудженням. У психіатричній практиці: гостра та підгостра шизофренія, органічні психози, психомоторне збудження, маніакально-депресивні стани, неврози, синдром алкогольної абстиненції, психічні розлади поведінки дітей, збуджений стан у пацієнтів літнього віку. **Спосіб застосування та дози.** Дози встановлює лікар індивідуально, найменшу терапевтичну ефективну дозу визначати для кожного пацієнта окремо. Добову дозу розподіляти на 2-4 прийоми. **Дорослі та підлітки.** Психічні та емоційні розлади, такі як шизофренія, маніакальні психози та подібні стани: 150-600 мг на добу. Початкову дозу можна збільшити до 200 мг для хворих із гострою шизофренією. Щоденну дозу можна збільшити до 800 мг у резистентних пацієнтів під контролем лікаря, але не більше ніж протягом 4 тижнів. Лікування психозу в амбулаторних умовах: добова доза – 50-300 мг, пацієнтам із депресією та пацієнтам літнього віку – 25-200 мг, синдромом алкогольної абстиненції – 100-200 мг, тяжкі порушення психіки неспіхотичного характеру – 25-150 мг. Як седативний засіб і транквілізатор Сонапакс[®] призначати дорослим у добовій дозі 10-75 мг. Звичайні дози для застосування у педіатрії. Дітям віком 5-12 років: 0,25-3 мг на 1 кг маси тіла на добу, розподілені на 2-4 прийоми. Тяжкі розлади: по 25 мг 2-3 рази на добу. Максимальна добова доза – 300 мг. При дозуванні, не кратному 25 мг, слід засто-сувати тіоридазин у відповідних лікарських формах та дозуваннях. **Побічні реакції.** Сонливість, загальмованість, особливо при прийомі високих доз на початку лікування, що зазвичай зникає при подальшому лікуванні або при зменшенні дози; псевдопаркінсонізм з іншими екстрапірамідними симптомами, сплутаність свідомості, гіперактивність, летаргія, психотичні реакції. Інші побічні реакції зазначені у інструкції для медичного застосування. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до похідних фенотіазину або до будь-якого компонента препарату. Тіоридазин протипоказаний пацієнтам з такими станами: клінічно важливі порушення серця (серцева недостатність, стенокардія, кардіоміопатія або дисфункція лівого шлуночка) – син-дром подовженого інтервалу QTc, сімейний анамнез синдромом подовженого інтервалу QTc, він також протипоказаний при конкурентному використанні препаратів, які також здатні подовжувати інтервал QTc. Інші протипоказання зазначені у інструкції для медичного застосування. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Фармацевт Ельфа А.Т., Польща. **Р.П. МОЗ України:** Сонапакс[®] 10 мг – NPUA/4499/01/01; Сонапакс[®] 25 мг – NPUA/4499/01/03.

^{*} Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарських засобів Сонапакс[®] 10 мг та Сонапакс[®] 25 мг. Р.П. NPUA/4499/01/01, NPUA/4499/01/03. ¹ Інструкція для медичного застосування лікарських засобів Сонапакс[®] 10 мг та Сонапакс[®] 25 мг. Інформація про лікарський засіб, інформація для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Затверджено до друку 03.2021. SON-UA2103-061-01, ТОВ «БАУШ ХЕЛС»: 01103, м. Київ, вул. Професора Підвищенського, 6-В, Тел.: (044) 459-04-84.

Танікор®

Інозин/L-аргінін/L-карнітин



Сприяє
покращенню
**ФУНКЦІЇ
ЕНДОТЕЛІЮ²**

Сприяє
нормалізації
**ЛІПІДНОГО
ОБМІНУ¹**

Сприяє
поліпшенню
**ЕНЕРГО-
ПОСТАЧАННЯ
МІОКАРДА³**

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

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

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

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

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

 **acino**

Вирішальний удар у боротьбі з АГ*



амлодипін/валсартан



Коротка інструкція для медичного застосування препарату Валодіп

Склад: діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 5 мг амлодипіну у вигляді амлодипіну бесилату та 80 мг валсартану або 5 мг амлодипіну у вигляді амлодипіну бесилату та 160 мг валсартану, або 10 мг амлодипіну у вигляді амлодипіну бесилату та 160 мг валсартану. **Лікарська форма:** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Препарати інгібіторів ангіотензину II та блокатори кальцевих каналів. Код АТХ C09D B01. **Показання.** Есенціальна гіпертензія у пацієнтів, артеріальний тиск яких не регулюється за допомогою монотерапії амлодипіном або валсартаном. Рекомендована доза – 1 таблетка на добу.(максимально допустимі дози компонентів препарату – 10 мг амлодипіну, 320 мг валсартану). **Побічні реакції:** середня частота периферичного набряку, яку визначали в усьому діапазоні доз, становила 5,1 %. Небажані реакції, що раніше відзначалися при застосуванні одного з компонентів препарату (амлодипіну або валсартану), можуть також виникати і при застосуванні препарату Валодіп, навіть якщо вони не були відмічені у ході проведення клінічних досліджень або в постмаркетинговий період. Побічні дії, що виникають при застосуванні амлодипіну: часто – блювання, нечасто – алопеція, порушення ритму роботи кишечника, диспепсія, диспное, риніт, гастрит, гіперплазія ясен, гінекомастія, гіперглікемія, імпотенція, збільшення частоти сечовипускання, лейкопенія, загальне нездужання, зміни настрою, міалгія, периферична невротія, панкреатит, гепатит, тромбоцитопенія, васкуліт, ангіоневротичний набряк і мультиформна еритема, безсоння. Побічні дії, що виникають при застосуванні валсартану - зниження рівня гемоглобіну, зниження рівня гематокриту, нейтропенія, тромбоцитопенія, підвищення рівня калію в сироватці крові, підвищення значення печінкових проб, у тому числі концентрації білірубіну в сироватці крові, ниркова недостатність і порушення ниркових функцій, гіпонатріємія, серцева недостатність, підвищення рівня азоту сечовини у крові, підвищення рівня креатиніну в сироватці крові, ангіоневротичний набряк, міалгія, васкуліт, реакції гіперчутливості, у тому числі сироваткова хвороба. **Виробник.** КРКА, д.д., Ново место, Словенія/KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia. По всіх питаннях на території України звертатися до ТОВ «КРКА Україна» м.Київ, Україна, 01015, вул.Старонаводницька,13, оф.127, ПС42 Телефон +38(044)3542668. Повна інформація про лікарський засіб наведена в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для професійного застосування медичними та фармацевтичними працівниками.

ТОВ «КРКА УКРАЇНА», вул. Старонаводницька, 13, секція В-Г, офіс 127, а/с 42, 01015, м. Київ
тел.: (044) 354 26 68, факс: (044) 354 26 67, e-mail: Info.ua@krka.biz, www.krka.ua



амлодипін/валсартан/гідрохлортіазид



Коротка інструкція для медичного застосування препарату Ко-Валодіп

Склад: діюча речовина: амлодипін у вигляді амлодипіну бесилату, валсартан, гідрохлортіазид; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 5 мг амлодипіну у вигляді амлодипіну бесилату, 160 мг валсартану та 12,5 мг гідрохлортіазиду або 10 мг амлодипіну у вигляді амлодипіну бесилату, 160 мг валсартану та 12,5 мг гідрохлортіазиду, або 10 мг амлодипіну у вигляді амлодипіну бесилату, 160 мг валсартану та 25 мг гідрохлортіазиду; **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антагоністи ангіотензину II, інші комбінації. Валсартан, амлодипін і гідрохлортіазид. Код АТХ C09D X01. **Показання.** Лікування есенціальної гіпертензії у дорослих пацієнтів, артеріальний тиск яких належно контролюється комбінацією амлодипіну, валсартану і гідрохлортіазиду та які застосовують три окремих препарати або два препарати, один з яких є комбінованим. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючих речовин, інших сульфонамідів, похідних дигідропіридину або до будь-якої допоміжної речовини. Вагітність або планування вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).Порушення функції печінки, біліарний цироз або холестаза. Тяжкі порушення функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) <30 мл/хв/1,73 м2), анурія, а також перебування на діалізі. Супутнє застосування із засобами, що містять аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом або з порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м2). Рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіперкаліємія, симптоматична гіперурикемія. Тяжка гіпотензія. Шок (включаючи кардіогенний шок). Обструкція вивідного тракту лівого шлуночка (наприклад гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія та стеноз аорти тяжкого ступеня). Гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда. **Побічні реакції.** Побічні реакції представлені стосовно препарату амлодипін/валсартан/гідрохлортіазид, і зустрічаються часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$). З боку метаболізму і живлення – гіпокаліємія, з боку нервової системи – запаморочення, головний біль, з боку судин – артеріальна гіпотензія, з боку травного тракту – диспепсія, з боку нирок і сечовидільної системи – поліакіурія, загальні порушення – слабкість, набряк. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза препарату Ко-Валодіп – 1 таблетка на добу, бажано вранці. Перед терапією препаратом Ко-Валодіп стан пацієнта повинен бути контрольованим незмінними дозами монопрепаратів, які приймають одночасно. Доза Ко-Валодіпу повинна залежати від доз окремих компонентів комбінації, що застосовують на момент зміни препарату. Максимальна рекомендована доза препарату амлодипін/валсартан/гідрохлортіазид становить 10 мг/320 мг/25 мг. Ко-Валодіп можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи водою, в один і той же час доби, бажано вранці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** КРКА, д.д., Ново место, Словенія/KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia. По всіх питаннях на території України звертатися до ТОВ «КРКА Україна» м.Київ, Україна, 01015, вул. Старонаводницька,13, оф.127, а/с 42. Телефон +38(044)3542668. Повна інформація про лікарський засіб наведена в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для професійного застосування медичними та фармацевтичними працівниками.

*АГ - артеріальна гіпертензія.



Наші знання та прагнення присвячені здоров'ю. Рішучість, наполегливість та майстерність в поєднанні з єдиною метою – створення ефективних та безпечних препаратів найвищої якості.

В.К. Ташук, д.м.н., професор, Г.І. Хребтій, к.м.н., кафедра внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Ступенева терапія артеріальної гіпертензії в розрізі доказової медицини

Артеріальна гіпертензія (АГ), що є провідним фактором ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ), з'являється внаслідок поєднання генетичних, екологічних і соціальних детермінант [1]. До факторів навколишнього середовища належать надмірна маса тіла / ожиріння, нераціональне харчування, надмірна кількість натрію, недостатній уміст калію в раціоні, недостатня фізична активність і споживання алкоголю [1, 2].

Варто зауважити, що не лише антигіпертензивна терапія, а й оптимізація прихильності пацієнтів до призначеного лікування, мінімізація терапевтичної інерції пов'язані з вищими показниками контролю артеріального тиску (АТ) [3]. Спільне партнерство між пацієнтом, лікарем і системою охорони здоров'я включає багаторівневий підхід до контролю АГ [3]. Оптимізація профілактики, діагностики та лікування АГ потребує зміни парадигми на ступеневу допомогу та використання ефективних стратегій контролю АТ.

Високий АТ є провідним фактором ризику ССЗ, а АГ посідає перше місце у світі за зменшенням тривалості життя та зростанням інвалідності [2, 4]. Субоптимальний контроль АТ – найчастіший фактор ризику ССЗ і цереброваскулярних захворювань, включаючи геморагічний (58%) та ішемічний (50%) мозкові інсульти, ішемічну хворобу серця (55%) й інші форми кардіоваскулярних захворювань (58%), у т. ч. серцеву недостатність і захворювання периферичних артерій [2, 4]. Окрім того, АГ є основною причиною хронічної хвороби нирок, розвитку термінальної стадії ниркової недостатності, а також деменції внаслідок церебральної хвороби дрібних судин [5-7].

Починаючи зі 115/75 мм рт. ст. кожен приріст на 20 мм рт. ст. систолічного АТ (САТ) або 10 мм рт. ст. діастолічного АТ (ДАТ) пов'язаний із подвоєнням ризику фатальної серцево-судинної події [4].

Поширеність АГ у всьому світі є високою та продовжує зростати [4, 8]. За порогового рівня САТ/ДАТ >140/90 мм рт. ст. поширеність гіпертензії в усьому світі становить 31%, що становить приблизно 1,4 млрд дорослого населення [4, 8].

Незважаючи на те що генетична схильність до АГ – немодифікований фактор ризику, розвитку АГ можна значно запобігти завдяки сильному впливу ключових факторів довкілля / способу життя [2, 3]. Найважливішими з цих факторів, які часто з'являються в дитинстві та в ранньому дорослому віці, є збільшення маси тіла, що спричиняє ожиріння, нераціональне харчування, надмірне споживання натрію, недостатнє споживання калію, недостатня фізична активність і вживання алкоголю [9]. Найбільшого ефекту можна досягти, поєднуючи декілька з вищезазначених модифікацій способу життя, оскільки індивідуальні механізми зниження АТ мають адитивну дію [2]. Епідеміологічні дослідження продемонстрували, що лише невелика частка дорослих змінює свій спосіб життя після встановлення діагнозу АГ [10, 11].

З огляду на накопичену доказову базу впливу корекції модифікувальних факторів ризику на розвиток та прогресування АГ у всіх чинних настановах нефармакологічна корекція є першим і базовим кроком лікування АГ [1].

Фармакологічна антигіпертензивна терапія в настанові Міжнародного товариства з гіпертензії (International Society of Hypertension) рекомендована для дорослих із САТ >140 мм рт. ст. та/або ДАТ >90 мм рт. ст. [3]. Окрім того, дорослим із САТ від 130 до 139 мм рт. ст. або ДАТ від 80 до 89 мм рт. ст. рекомендується фармакологічне антигіпертензивне лікування в разі високого ризику кардіоваскулярних ускладнень, який визначається ССЗ в анамнезі, діабетом, захворюваннями нирок, 10-річним ризиком ССЗ >10%, віком ≥65 років [3].

Низька прихильність до антигіпертензивних препаратів є поширеним явищем і основним фактором неконтрольованого АТ [46]. Наприклад, у проведеному дослідженні серед 6627 літніх людей у США, котрі розпочали прийом

антигіпертензивних препаратів у 2012 р., 21,3% припинили лікування протягом першого року [47]. Крім того, 31,7% пацієнтів, які не припиняли прийом антигіпертензивних препаратів, мали низьку прихильність до лікування, що визначалося наявністю ліків, доступних для прийому впродовж <80% днів у році після початку лікування [47]. Перешкоди на шляху до досягнення високої прихильності до лікування є багатфакторними та включають складні схеми прийому препаратів (наприклад, схеми з декількома таблетками), фактори зручності (наприклад, частоту дозування), поведінкові фактори та проблеми з лікуванням безсимптомних захворювань (наприклад, побічні ефекти лікування) [47]. Додаткові фактори, пов'язані з низькою прихильністю до антигіпертензивного лікування й неконтрольованим АТ, включають молодий вік, симптоми депресії, відсутність модифікації способу життя, а також обмежений доступ до медичної допомоги [48-50].

Серед основних антигіпертензивних засобів у разі АГ рекомендованими на сьогодні є інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину (БРА), блокатори кальцієвих каналів (БКК) і тіазидні (чи тіазидоподібні) діуретики у зв'язку з додатковим захистом серцево-судинної системи, ефективністю та/або доступністю [3].

Попри доступність ефективніших антигіпертензивних засобів, будь-яка антигіпертензивна монотерапія забезпечує адекватний контроль АТ у дуже обмеженої частки пацієнтів [51, 52]. Більшість пацієнтів з АГ (особливо з групи високого ризику) потребують два чи більше препаратів із різних фармакологічних класів для досягнення цільового рівня АТ [53, 54]. Рання комбінація гіпотензивних засобів є більш відповідною стратегією лікування (порівняно з початковою монотерапією високими дозами) внаслідок адитивної дії та меншої кількості побічних ефектів [55, 56]. Однак одним із недоліків комбінованої терапії під час лікування АГ є те, що дотримання режиму лікування знижується при збільшенні кількості призначених препаратів [57].

Фіксовані комбінації антигіпертензивних препаратів, які поєднують у собі два чи більше активних лікарських засобів в одній лікарській формі, набули широкого поширення під час лікування АГ [1]. Фіксовані комбінації забезпечують збільшення прихильності (комплаєнтності/адгіренсу) до лікування (порівняно з відповідними компонентами, що призначаються окремо) [58]. Амлодипін (дигідропіридиноний БКК тривалої дії) та валсартан (непептидний БРА) належать до антигіпертензивних засобів першої лінії [1]. З огляду на те що ці молекули спрямовані на домінуючі патофізіологічні каскади АГ, що має контррегуляторні механізми, фіксована комбінація амлодипін/валсартан підсилює гіпотензивні ефекти кожного (окремо взятого) лікувального компонента й істотно збільшує комплаєнтність до лікування [59].

Отже, оптимальною початковою терапією є призначення фіксованої комбінації антигіпертензивних препаратів усім пацієнтам, окрім тих, у кого рівень АТ перебуває в діапазоні високого нормального, а також хворих похилого віку зі старечою астеною («крихкий» пацієнт) [3].

Відповідно до настанови Міжнародного товариства з гіпертензії (2020) метою лікування АГ є досягнення цільових рівнів АТ у хворих залежно від супутньої патології, а також, що є найголовнішим, їх утримання протягом 3 міс [3].



В.К. Ташук



Г.І. Хребтій

- в усіх пацієнтів початковою метою терапії є зниження АТ <140/90 мм рт. ст.;
- якщо лікування добре переноситься, більшості пацієнтів рекомендовано подальше зниження АТ до 130/80 мм рт. ст. або нижче (залежно від супутньої патології);
- для пацієнтів віком <65 років – 130/80 мм рт. ст. (але не нижче 120/70 мм рт. ст.);
- для людей віком >65 років слід дотримуватися меж 130-140/80-90 мм рт. ст. за хорошої переносимості лікування.

Відповідно до настанови Міжнародного товариства з гіпертензії (2020) виокремлюють такі рекомендації стосовно медикаментозного лікування АГ [3].

Базове антигіпертензивне лікування:

- застосування декількох препаратів (перевага віддається фіксованим комбінаціям);
- іАПФ/БРА + БКК;
- іАПФ/БРА + БКК + тіазидоподібний діуретик;
- іАПФ/БРА + БКК + тіазидоподібний діуретик + спіронолактон.

До оптимальних рекомендацій належить покривне застосування препаратів із рекомендованими та низькими дозами (половина рекомендованої дози):

- **крок 1** – подвійна комбінована – в низькій дозі (А+С); монотерапія доцільна у хворих низького ризику чи в осіб дуже похилого віку (>80 років) й астенізованих;
- **крок 2** – подвійна комбінована – в повній дозі (А+С);
- **крок 3** – потрійна комбінована (А+С+D);
- **крок 4** (за резистентної АГ) – потрійна комбінована + спіронолактон або інші (А+С+D+спіронолактон 12,5-50 мг). Спіронолактон слід з обережністю застосовувати за ШКФ <45 мл/хв. До альтернативних препаратів належать амлодипін, доксазозин, еплеренон, клонідин або β-АБ;
- **крок 5** – за резистентної АГ слід розглянути питання щодо транспортування хворого до спеціалізованої установи для подальшого обстеження та визначення тактики лікування [3].

Примітки: **А** – іАПФ або БРА; **С** – блокатор кальцієвих каналів; **D** – тіазидоподібний діуретик.

На сьогоднішньому етапі кардіологічної практики пріоритетний інтерес викликають дослідження ефективності фіксованих комбінацій антигіпертензивних препаратів, оскільки саме вони здатні забезпечити тривалий контроль АГ, зберігаючи водночас максимальну прихильність пацієнтів до призначеної терапії.

На особливу увагу заслуговує міжнародне багатцентрове відкрите рандомізоване проспективне дослідження VICTORY [60], в якому аналізували ефективність і безпеку монотерапії валсартаном (препарат Вальсакор®) і його фіксованої комбінації з гідрохлортіазидом – ГХТ (препарат Вальсакор® Н) в умовах реальної клінічної практики (365 пацієнтів з АГ 1-2 ступенів). Стартова доза валсартану становила 80 мг. Через 4 тиж лікування в ситуації, коли АТ був вище 140/90 мм рт. ст. (або вище 130/80 мм рт. ст. у пацієнтів високого ризику), дозу збільшували до 160 мг. Якщо ще через 4 тиж АТ знову

Продовження на стор. 46.

Ступенева терапія артеріальної гіпертензії в розрізі доказової медицини

Продовження. Початок на стор. 45.

не досягав цільових значень, дозу валсартану (чи фіксованої комбінації валсартан/ГХТ) підвищували до 320 мг або 160/12,5 мг відповідно. Якщо після подальших 4 тиж АТ не досягав цільових значень, дозу фіксованої комбінації збільшували до 320/12,5 мг. Параметри центральної гемодинаміки та швидкість розповсюдження пульсової хвилі оцінювалися на початку лікування та через 16 тиж антигіпертензивної терапії за допомогою аплікаційної тонометрії на апараті SphymoCor [60].

Динаміку швидкості розповсюдження поширення пульсової хвилі та центрального АТ оцінювали в підгрупі, що складалася із 74 пацієнтів. За результатами дослідження середнє зниження САТ і ДАТ становило $26,6 \pm 10,4$ та $14,8 \pm 7,6$ мм рт. ст. У 90,6% хворих був досягнутий цільовий рівень АТ: у 98% пацієнтів – на тлі монотерапії валсартаном й у 84% – при лікуванні фіксованою комбінацією валсартан/ГХТ [60].

У цьому дослідженні, крім високої антигіпертензивної ефективності, терапія валсартаном продемонструвала здатність знижувати жорсткість судинного русла, а отже, й сприятливо впливати на прогноз, а також знижувати ризик розвитку серцево-судинних ускладнень у майбутньому [60].

Повертаючись до покрокової терапії АГ, представленої в оновлених настановах Міжнародного товариства з гіпертензії (2020), слід окремо відзначити, що за неефективності подвійної фіксованої комбінації (слід переконатися, що вона використовується в оптимальних дозуваннях обох компонентів) експерти вказують на необхідність переведення пацієнта на другу сходинку антигіпертензивної терапії – трикомпонентну схему [3]. Вперше заявлено, що за відсутності особливих клінічних ситуацій найраціональнішим варіантом такої схеми є поєднання блокатора РАС із БКК і діуретиком (теж у вигляді фіксованої комбінації) [3]. Трикомпонентна терапія має також передбачати титрацію доз усіх компонентів до максимальних перед тим, як переходити на третю сходинку антигіпертензивної терапії (чотирикомпонентну) [3].

Зокрема, у великому багатоцентровому міжнародному рандомізованому дослідженні EXCITE вивчалися антигіпертензивна ефективність і безпека фіксованої комбінації амлодипін/валсартан (у дозах 5/80, 5/160, 10/160, 5/320 або 10/320 мг) і фіксованої комбінації амлодипін/валсартан/ГХТ (у дозах 5/160/12,5; 10/160/12,5; 5/160/25; 10/160/25; 10/320/25 мг) у реальній клінічній практиці [61]. Період спостереження в цьому дослідженні становив 26 ± 8 тиж, протягом якого пацієнти здійснювали щонайменше два візити (вихідний – під час залучення до дослідження, а другий – після завершення періоду спостереження). Усього до випробування було залучено 9794 пацієнти (середній вік становив $53,2 \pm 11,35$ року; 60,6% – чоловіки; середня тривалість АГ – $5,9 \pm 6,5$ року); з них до групи фіксованої комбінації амлодипін/валсартан увійшли 8603 особи, до групи фіксованої комбінації амлодипін/валсартан/ГХТ – 1191 пацієнт [61].

Серед усіх пацієнтів, які брали участь у дослідженні, 15,5% – особи похилого та старечого віку (≥ 65 років), 32,5% мали ожиріння, 31,3% страждали на цукровий діабет (ЦД), у 9,8% була ізольована систолічна АГ. На тлі терапії (як подвійної, так і потрійної фіксованої комбінації) відзначено статистично значуще зниження офісного САТ/ДАТ у всіх зазначених підгрупах:

- у пацієнтів літнього віку – на $-32,2/-14,3$ та $-38,5/-16,5$ мм рт. ст. відповідно;
- в осіб з ожирінням – на $-32,2/-17,9$ та $-38,5/-18,4$ мм рт. ст. відповідно;
- у хворих на ЦД – на $-30,3/-16,1$ та $-34,4/-16,6$ мм рт. ст. відповідно;
- в пацієнтів з ізольованою систолічною АГ – на $-25,5/-4,1$ та $-30,2/-5,9$ мм рт. ст. відповідно. Також була відзначена хороша переносимість обох фіксованих комбінацій [61].

Інше відкрите проспективне багатоцентрове 3-місячне дослідження з вивчення ефективності та безпеки фіксованої комбінації амлодипін/валсартан/ГХТ

серед 7132 пацієнтів було проведено в Німеччині [62]. Вихідний офісний САТ/ДАТ становив відповідно $158,8 \pm 17,7/91,5 \pm 10,7$ мм рт. ст. Факторами ризику, що найчастіше траплялися, були обтяжений за ССЗ сімейний анамнез (у 60,7% пацієнтів), дисліпідемія (46,9%) і ЦД (33,9%). Наприкінці періоду спостереження офісний САТ/ДАТ знизився до $135,0 \pm 11,8/80,2 \pm 7,3$ мм рт. ст. Середнє зменшення АТ становило $-23,7 \pm 17,5/-11,3 \pm 10,6$ мм рт. ст.; 43,5% хворих досягли цільового АТ (нижче 140/90 мм рт. ст. для пацієнтів без ЦД і нижче 130/80 мм рт. ст. для хворих на ЦД). У 71,3% пацієнтів відзначалася відповідь на отриману комбіновану антигіпертензивну терапію. Побічні реакції було зафіксовано у 2,3% пацієнтів, серед них найчастіше траплялися периферичні набряки (в 0,6% випадків) і запаморочення (0,2%) [62].

У відкритому багатоцентровому 12-тижневому когортному дослідженні вивчали ефективність і безпеку фіксованої потрійної комбінації амлодипін/валсартан/ГХТ (5/160/12,5 або 10/160/25 мг) у пацієнтів з АГ, неконтрольованою будь-якою подвійною терапією [63]. Дані були зібрані в 1080 пацієнтів, які проходили лікування відповідно до рутинної медичної практики в 47 центрах Єгипту [63]. Середній АТ знизився зі $165,5 \pm 12,83/100,8 \pm 7,03$ мм рт. ст. до $129,7 \pm 8,35/80,6 \pm 5,25$ ($p < 0,0001$). 76,85% пацієнтів досягли цільових рівнів АТ $< 140/90$ мм рт. ст. (рис.).

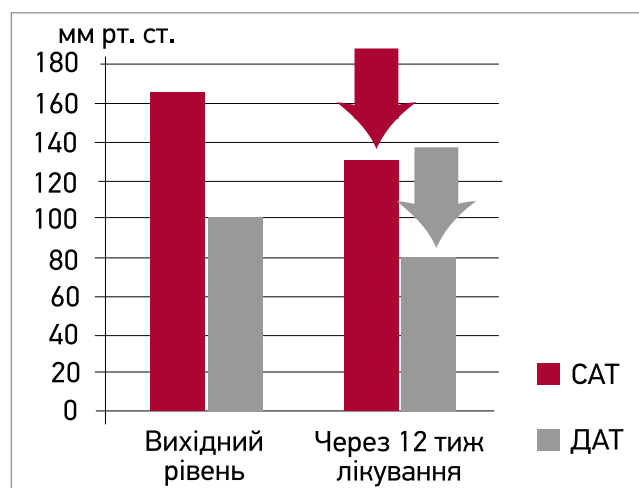


Рис. Зниження середнього АТ на тлі 12-тижневої терапії фіксованою потрійною комбінацією амлодипін/валсартан/ГХТ (Ahn Y., Kim Y., Chang K. et al., 2018)

Результати цього дослідження продемонстрували, що фіксована комбінація амлодипіну/валсартану/ГХТ ефективно знижує АТ і має високий профіль безпеки в пацієнтів з АГ, неконтрольованою жодною попередньою подвійною терапією [63].

У 8-тижневому контрольованому багатоцентровому подвійному сліпому рандомізованому дослідженні, проведеному в 17 центрах Республіки Корея, вивчалися ефективність і безпечність фіксованих доз амлодипіну/валсартану 5/160 мг і валсартану/ГХТ 160/12,5 мг у пацієнтів з АГ із недостатньою реакцією на монотерапію валсартаном дозою 160 мг протягом 4 тиж [64]. Через 8 тиж після рандомізації цільових рівнів АТ досягли 84,3% у групі амлодипін/валсартан і 71,3% у групі валсартану/ГХТ, ДАТ значно знизився в обох групах: $-9,44 \pm 0,69$ мм рт. ст. у групі амлодипін/валсартан і $-7,47 \pm 0,71$ мм рт. ст. у групі валсартан/ГХТ. Різниця між групами становила $-1,96 \pm 1,00$ мм рт. ст.; це свідчить про те, що амлодипін/валсартан 5/160 мг у фіксованому дозуванні не поступався валсартану/ГХТ 160/12,5 мг у первинній кінцевій точці ефективності [64].

У багатоцентровому відкритому проспективному клінічному дослідженні VICTORY II вивчали особливості застосування комбінацій амлодипіну/валсартану (Валодіп) й амлодипіну/валсартану/ГХТ (Ко-Валодіп) у вигляді фіксованих комбінацій у пацієнтів з АГ 2 або 3 ступеня [65]. Основна мета дослідження полягала в оцінці ефективності та безпеки зазначених фіксованих комбінацій щодо досягнення цільових рівнів АТ, зокрема офісного, домашнього та 24-годинного моніторингу АТ.

До випробування було залучено 100 пацієнтів віком від 18 років з АГ 2 ($n=60$) або 3 ступеня ($n=40$), котрі раніше не отримували антигіпертензивної терапії; офісний САТ становив ≥ 160 мм рт. ст., ДАТ дорівнював ≥ 100 мм рт. ст. Також було залучено хворих із неконтрольованим офісним АТ за результатами попереднього лікування. Ожиріння спостерігалось в 32% пацієнтів, 13% учасників були курцями. Атеросклероз мали 3% хворих у периферичних артеріях і 11% – в аорті чи брахіоцефальних артеріях, 11% пацієнтів страждали на хронічну серцеву недостатність, 7% – на стенокардію. Також у 41% випадків було виявлено дисліпідемію, в 7 та 3% – гіперглікемію натще та порушення толерантності до глюкози відповідно. ЦД 2 типу спостерігався в 11% хворих [65].

На момент залучення до випробування 83% пацієнтів раніше отримували антигіпертензивні препарати, причому БРА й іАПФ – найчастіше у вигляді монотерапії (16,8 та 8,4% відповідно). Загалом 58 пацієнтів (70%) приймали подвійну антигіпертензивну терапію, серед яких лише 25,8% – фіксовану комбінацію. Тривалість спостереження становила 16 тиж, протягом яких кожен пацієнт здійснив 5 візитів до лікаря. Для 24-годинного моніторингу АТ при першому відвідуванні всім хворим було видано автоматичні монітори АТ і щоденники для самоконтролю, котрі вони мали заповнювати самостійно (відповідно до рекомендацій) [65].

Пацієнти з АГ 2 ступеня розпочали лікування фіксованою подвійною комбінацією 5 мг амлодипіну / 80 мг валсартану, котру можна було титрувати до фіксованої потрійної – 10 мг амлодипіну / 160 мг валсартану / 12,5 мг ГХТ – для досягнення цільового показника офісного АТ. Своєю чергою, хворі на АГ 3 ступеня отримували стартову терапію фіксованою подвійною комбінацією 5 мг амлодипіну / 160 мг валсартану, котру також можна було титрувати до потрійної – 10 мг амлодипіну / 160 мг валсартану / 25 мг ГХТ – із метою досягнення цільового офісного АТ. Рішення щодо корекції гіпотензивної терапії приймав лікар під час контрольних візитів на підставі аналізу результатів офісного вимірювання, даних щоденника АТ, фізикального огляду, загального стану та скарг пацієнта.

Загальну клінічну ефективність досліджуваних препаратів оцінювали після закінчення терміну спостереження відповідно до критеріїв, які базувалися на рівні офісного АТ, а також наявності та ступеня тяжкості побічних ефектів. Було встановлено, що загальну клінічну ефективність (градації: надзвичайно висока, дуже висока, висока, задовільна) було досягнуто в 98,8% пацієнтів [65].

Відповідно до рекомендацій щодо лікування АГ, цільового офісного АТ було досягнуто в 90% хворих після 16 тиж терапії. У всіх пацієнтів середнє зниження АТ становило $-32,2$ мм рт. ст., в осіб з АГ 2 ступеня САТ знизився на $30,7$ мм рт. ст., ДАТ – на $15,5$ мм рт. ст. Цільового рівня офісного АТ було досягнуто в 93,8% випадків. У пацієнтів з АГ 3 ступеня цільовий показник офісного АТ визначався у 84,4%, тоді як середнє зниження САТ становило $34,6$ мм рт. ст., ДАТ – $16,7$ мм рт. ст. Досягнуті цільові рівні офісного АТ були схожими у хворих на АГ 2 та 3 ступенів ($124,9/78,8$ та $126,3/78,2$ мм рт. ст. відповідно).

Відповідно до результатів дослідження VICTORY II, початок лікування чи перехід на фіксовану комбінацію амлодипіну й валсартану сприяв досягненню цільового офісного АТ у 90% пацієнтів після 16 тиж лікування. Що стосується профілю безпеки, то отримані результати продемонстрували хорошу переносимість лікування на основі фіксованих комбінацій амлодипіну/валсартану й амлодипіну/валсартану/ГХТ, що узгоджується зі встановленим профілем безпеки зазначених препаратів [65].

Отже, дані клінічного дослідження VICTORY II продемонстрували, що фіксовані комбінації амлодипіну/валсартану й амлодипіну/валсартану/ГХТ ефективно знижують АТ до цільових рівнів у пацієнтів з уперше діагностованою АГ 2 або 3 ступеня та хворих на неконтрольовану АГ, які вже отримували антигіпертензивну терапію та мають сприятливий профіль переносимості [65].

Слід зауважити, що фіксовані комбінації антигіпертензивних препаратів (із різноманітними компонентами та варіантами дозувань) дають змогу максимально ефективно проводити ступеневу терапію АГ у всіх категоріях пацієнтів, забезпечуючи надійний контроль АГ і збільшуючи прихильність пацієнтів до лікування.

Мистецтво ведення пацієнтів з остеоартритом: на стику рекомендацій

Остеоартрит (ОА) є найпоширенішою формою артриту та провідною причиною інвалідності серед літніх осіб. ОА супроводжується деградацією хряща, ремоделюванням кісток, утворенням остеофітів і запаленням синовіальної оболонки, що призводить до розвитку болю, ригідності та порушення функції суглоба. У лікуванні ОА найчастіше застосовують нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) і симптоматичні засоби повільної дії для лікування ОА (SYSADOA). Утім, НПЗП можуть спричинити серйозні побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи, а питання ефективності SYSADOA, особливо глюкозаміну й хондроїтину, все ще залишається дискусійним.



І.Ю. Головач

У рамках IX Всеукраїнського конгресу «Профілактика. Антиейджинг. Україна» про сучасні підходи до лікування ОА розповіла керівник Центру ревматології Клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ірина Юріївна Головач. На початку своєї доповіді спікерка підкреслила, що ОА залишається центральною фігурою в ревматології та патології опорно-рухового апарату. Про це свідчать як висока поширеність ОА в популяції (12-13%), так і значні соціальні наслідки цього захворювання. Поглиблюють проблему відсутність ефекту патогенетичної терапії, висока частота залишкового болю й інвалідизації, необхідність хірургічних методів лікування, низька доступність реабілітаційних заходів у нашій країні.

Загалом ОА посідає перше місце в структурі кістково-м'язової патології, друге – за кількістю звернень до сімейного лікаря, поступаючись лише серцево-судинним захворюванням; третє – у структурі інвалідизації.

В основі патогенезу цього захворювання лежить анормальне ремоделювання суглобових тканин під впливом прозапальних цитокінів. Хронічний повільний низькоінтенсивний запальний процес призводить до прогресуючої деструкції суглобового хряща. Перебіг і прогресування ОА залежать від багатьох чинників, у зв'язку з чим сьогодні розрізняють чимало ендотипів і клінічних фенотипів ОА.

До чинників, які потенційно можуть вплинути на формування фенотипу ОА, відносять генетичні фактори, вік, ступінь навантаження на суглоб і механіку ходи, системні чи локальні ознаки запалення, гормональні зміни, силу м'язів, кількість уражених суглобів, больову сенситизацію, ураження суглобових тканин, швидкість прогресування, соціально-економічний статус, стадію хвороби, мінеральну щільність кістки, наявність ерозій або кальцифікації. Відповідно до цього виділяють етіопатогенетичні та клінічні фенотипи ОА (табл.).

Таблиця. Фенотипи остеоартриту	
Етіологічно-патогенетичні фенотипи	Клінічні фенотипи
Генетичний	Генералізований
Метаболічний	Локальний
Кристалічний	Больовий
Посттравматичний	Безбольовий
Діабетозалежний	Зі швидким прогресуванням
Вікозалежний	Із повільним прогресуванням
Естрогенозалежний	із мінімальними змінами
	З коморбідністю
	Без коморбідності
	З огрядністю
	Без огрядності
	Первинний
	Вторинний

В основі відокремлення зазначених фенотипів лежить ідея знайти «правильних» пацієнтів для «правильного» препарату. Тобто фахівці фенотипують ОА та стратифікують пацієнтів для того, щоб дати відповідь на запитання, яка терапія буде найефективнішою та чи асоціюватиметься вона із серйозними побічними ефектами. Іншою метою фенотипування ОА є розроблення кращих лікарських засобів і визначення основних цілей їхнього впливу.

Загальні підходи до лікування ОА охоплюють немедикаментозні методи, місцеві лікарські засоби, системні лікарські препарати, внутрішньосуглобові ін'єкції, хірургічні методи. Класифікація препаратів для лікування ОА традиційно включає:

- симптом-модифікуючі препарати – агенти, котрі впливають на симптоми хвороби (біль, функціональну недостатність), із відсутністю впливу на структурні зміни;
- структурно-модифікуючі препарати – засоби, котрі впливають на прогресування патологічних змін; окрім

того, вони можуть мати додатковий вплив на симптоми хвороби (симптом-модифікуюча дія) або ж не мати його.

Наразі рекомендації профільних фахових спільнот щодо доцільності застосування тих чи інших препаратів при ОА істотно відрізняються між собою. Основні розбіжності стосуються використання SYSADOA. Наприклад, якщо застосування глюкозаміну гідрохлориду взагалі не визнається більшістю товариств та асоціацій із вивчення ОА, то доцільність використання глюкозаміну сульфату підтримують EULAR (2003), ESCO (2016, 2019), хондроїтину сульфату – EULAR (2003), NICE (2008), ESCO (2016, 2019). Досі немає одностайної думки щодо необхідності призначення й інших хондропротекторів.

«SYSADOA-івські війни» тривали й у 2020-му. OARSI повністю заперечує необхідність застосування хондропротекторів при ОА. Натомість експерти EULAR, так само як і представники ACR, вважають, що хондроїтину сульфат може призначатися для лікування ОА кисті (слабка рекомендація). Фахівці ESCO дотримуються думки, що глюкозаміну сульфат або хондроїтину сульфат є ефективними в лікуванні ОА колінного суглоба (сильна рекомендація).

Основними причинами розходження в клінічних рекомендаціях щодо ведення ОА є різниця в результатах клінічних досліджень (неоднорідність критеріїв включення, різні методи оцінки ефективності, різні популяції пацієнтів), різні підходи до оцінки результатів дослідження та формування рекомендацій; різний склад і ступінь ангажування й упередженості експертів.

На сьогодні запитання стосовно лікування ОА набагато більше, ніж відповідей. Невизначеність щодо доцільності застосування тих чи інших препаратів дає змогу говорити про ситуацію «терапевтичного провалу».

Щоб розібратися з цією проблемою, X. Zhu та співавт. (2018) провели найбільший метааналіз, у який було включено 30 рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень (7172 пацієнти з ОА) високої методологічної якості, в яких оцінювали ефективність і безпеку глюкозаміну, хондроїтину та їх комбінації для лікування ОА колінного та/або кульшового суглоба. Результати метааналізу дали змогу зробити висновок, що порівняно з плацебо зазначені представники SYSADOA не показали достовірної різниці загального ефекту за впливом на зменшення болю, поліпшення функції та скутості порівняно з плацебо.

За даними проспективного міжнародного дослідження, в реальній практиці близько 54% пацієнтів із гонартрозом відчують постійний біль на тлі прийому знеболювальних засобів. Такі невтішні результати змушують науковців продовжувати пошук нових лікарських речовин.

Останнім часом увага дослідників прикута до неденатурованого колагену II типу (UC-II™), представленого на фармацевтичному ринку засобом Меркани. Цей хондропротектор характеризується принципово новим унікальним механізмом впливу на суглобовий хрящ, пов'язаним із формуванням оральної толерантності.

Оральна толерантність – це вид регуляції імунної відповіді, котрий дає організму змогу розрізнити безпечні речовини й антигени, що потрапляють з їжею. Ключова роль у формуванні оральної толерантності належить лімфоїдній тканині кишечника, представленій брижовими лімфатичними вузлами та пейєровими бляшками. Саме в них відбуваються розпізнавання нерозчинних антигенів і подальша індукція імунної відповіді організму.

При пероральному прийомі UC-II™ із порожнини кишечника захоплюється дендритними клітинами, розташованими в пейєрових бляшках тонкого кишечника, не всмоктуючись при цьому в кров. Дендритна клітина визначає цей антиген (UC-II™) як безпечний для організму та передає інформацію на наївні Т-лімфоцити, перетворюючи їх на спеціалізовані регуляторні Т-лімфоцити (Treg).

Останні через лімфатичну систему брижі потрапляють у системний кровоток. Активовані Treg продукують два основні протизапальні цитокіни: інтерлейкін-10 (IL-10) – головний протизапальний цитокін і трансформуючий фактор росту-β (TGF-β).

Саме через дію цих цитокінів реалізується протизапальний вплив UC-II™ на рівні суглобового хряща. IL-10 чинить вплив на рецептори макрофагів і синовіоцитів, інгібуючи продукцію та вивільнення основного прозапального цитокіну – інтерлейкіну-1 (IL-1). TGF-β стимулює синтез міжклітинної складової речовини хряща за рахунок пригнічення катаболічної активності хондроцитів (що призводить до розпаду колагену й інших білків позаклітинного матриксу) й активації анаболічної функції та проліферації хондроцитів, гальмуючи при цьому їх термінальну диференціацію на догіпертрофічній стадії.

Висока ефективність Меркани була підтверджена результатами клінічних випробувань. Метою рандомізованого подвійного сліпого дослідження, проведеного Crowley та співавт., було оцінити ефективність і переносимість UC-II™ при ОА колінного суглоба порівняно з комбінацією глюкозаміну + хондроїтину. Пацієнтів розподілили на групи щоденного прийому UC-II™ 40 мг або комбінації глюкозаміну 1500 мг + хондроїтину 1200 мг протягом 90 днів. Ефективність лікування оцінювали за динамікою балів згідно з опитувальником WOMAC (пацієнти відзначали вираженість болю, скутості та функції суглобів); вплив на динаміку больового синдрому – за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) болю. Дослідження продемонструвало значно вищу ефективність UC-II™ порівняно з комбінацією глюкозаміну + хондроїтину за показниками опитувальника WOMAC, починаючи з перших місяців лікування. Через 3 міс застосування UC-II™ (активний інгредієнт Меркани) перевершила результати комбінації глюкозаміну + хондроїтину у 2,3 раза (рис. 1).

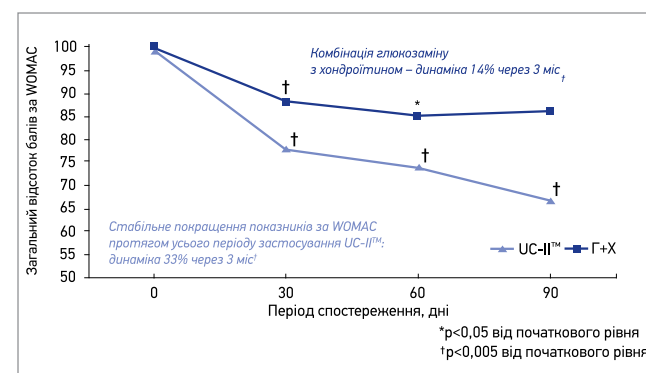
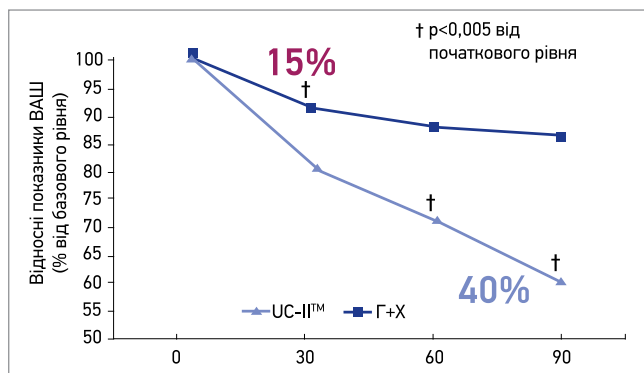


Рис. 1. Динаміка стану пацієнтів за опитувальником WOMAC (адаптовано з Crowley та співавт., 2009)

Примітка: G+X – комбінація глюкозаміну + хондроїтину.

Водночас у учасників, які отримували Меркану, спостерігалось вираженіше зменшення болю. Так, зниження больового синдрому за шкалою ВАШ у пацієнтів групи UC-II™ на 3-й місяць терапії становило 40% порівняно з початковим рівнем, тоді як у групі, учасники котрої застосовували комбінацію глюкозаміну + хондроїтин, – лише 15% без достовірної динаміки покращення протягом 2-го та 3-го місяців терапії. Наприкінці дослідження за знеболювальною ефективністю UC-II™ (активний інгредієнт Меркани) перевершила комбінацію глюкозаміну + хондроїтину у 2,5 раза (рис. 2).

Ще однією суттєвою перевагою застосування UC-II™ (активний інгредієнт Меркани) було зниження потреби в додатковому прийомі знеболювальних засобів. Після 1-го місяця лікування в групі комбінованої терапії глюкозаміну + хондроїтину додаткове знеболення не знадобилося лише 11,5% пацієнтів, натомість у групі UC-II™ 69,2% пацієнтів



**Рис. 2. Зниження больового синдрому за шкалою ВАШ
(адаптовано з Crowley та співавт., 2009)**

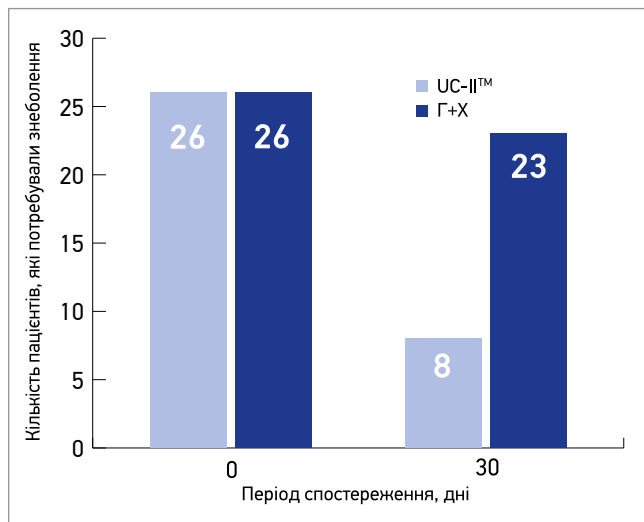


Рис. 3. Кількість пацієнтів, які потребували знеболення (адаптовано з Crowley та співавт., 2009)

не потребували додаткового прийому знеболювальних. Отже, прийом УС-П™ (активний інгредієнт Меркани) знижував потребу в додатковому знеболенні в пацієнтів з ОА в 6 разів ефективніше, ніж комбінація глюкозамін + хондроїтин, уже на 1-му місяці лікування (рис. 3).

Слід зазначити, що застосування УС-IITM здатне гальмувати погіршення стану суглобового хряща, що було продемонстровано на експериментальній (миші лінії Lewis) моделі остеоартриту (Bagi та співавт., 2017). З метою індукції травматичного ОА проводили часткову медіальну менісектомію на задніх кінцівках. Безпосередньо після втручання 10 мишам вводили УС-IITM у дозі 0,66 мг/кг/добу перорально протягом 8 тиж, іншим мишам – індіферентний носій. Кінцеві точки дослідження включали несучу здатність передніх і задніх кінцівок, сироваткові біомаркери метаболізму кісткової та хрящової тканини, гістологічне дослідження. Дебют ОА спостерігали через 6-8 тиж після індукції травматичного ОА, про що свідчила втрата вантажопідйомності ураженої кінцівки (тварини переносили вагу на передні лапи). Проте в групі мишей, які отримували УС-IITM, вдалося зберегти опірну здатність ураженої кінцівки, цілісність глибокої кістки великогомілкового метафіза, а також сповільнити ріст остеофітів і руйнування суглобового хряща.

Отже, УС-IITM (активний інгредієнт Меркани) запобігав дегенеративним змінам у хрящовій тканині суглоба й утворенню остеофітів. Це свідчить про потенційний структурно-модифікуючий ефект УС-IITM, який потребує подальшого вивчення в популяції хворих на ОА.

Також спікерка зазначила, що для отримання можливого структурно-модифікуючого ефекту та зменшення швидкості прогресування ОА засоби з групи SYSDOA, в тому числі на основі неденатурованого колагену II типу, потрібно застосовувати тривало та безперервно – протягом 1 року й більше.

Вивченням ролі похідних колагену у відновленні суглобового хряща при ОА займалася група ревматологів зі світовими іменами. Зокрема, до неї увійшли професор Germain Honvo, Jean-Yves Reginster, Olivier Bruyere, котрі є авторами останніх рекомендацій ESCEO з лікування ОА. Експерти спланували проведення систематичного огляду, ключовими тезами котрого слугували відсутність хворобомодифікуючих засобів для лікування ОА та проблеми безпеки добре відомих традиційних препаратів, що зумовлює нагальну необхідність пошуку альтернативних підходів, до яких можна віднести застосування похідних колагену. Важливо, що похідні колагену є безпечними для застосування в пацієнтів з ОА; це підтверджується результатами лабораторних досліджень на токсичність.

Дані, отримані дослідниками, дають переконливі підстави припустити, що використання похідних колагену як харчових добавок може бути доречною стратегією у веденні пацієнтів з ОА.

ДОВІДКА «ЗУ»

Загалом до систематичного огляду Germain Honvo та співавт. (2020) включили 41 опубліковане дослідження; з них 16 – доклінічні дослідження, 25 – клінічні (включно з 4 систематичними оглядами / метааналізами). Ці дослідження були проведені в різних частинах світу. У відібраних роботах вивчали 2 похідні колагену – гідролізат колагену (CH) і неденатурований колаген (UC-II®).

Доклінічні та клінічні дослідження in vivo продемонстрували здатність похідних колагену (CH та UC-II®) зменшувати руйнування хряща й навіть сприяти його відновленню незалежно від джерела походження (курка, риба, свиня, бик, кальмар) та молекулярної маси.

Утім, **результати експериментальних досліджень in vitro** з оцінки впливу похідних колагену на структуру хряща суттєво відрізнялися. Зокрема, дослідницька група з Німеччини, котра порівнювала похідні СН (гідролізату колагену) з різних джерел, зробила висновок, що деякі з них відрізняються за пептидним складом і можуть бути неефективними й навіть згубними для хряща при OA (Schadow S. et al., 2017). Подібних висновків дійшли й тайські дослідники, котрі порівнювали СН риб'ячого походження з різною молекулярною вагою (Boonmaleerat K. et al., 2018).

На відміну від досліджень із неденатурованим колагеном, які без виключення показали його ефективність у запобіганні прогресуванню ОА та відновленні структури хряща, похідні гідролізату колагену в 3 із 4 досліджень виявилися або неефективними, або спричиняли прогресування ушкодження хряща.

На завершення своєї доповіді професор зазначила, що ведення ОА в майбутньому має обов'язково включати такі напрями:

- покращення технологій стратифікації пацієнтів;
- виокремлення предикторів ризику ОА;
- скринінг фенотипів пацієнтів з ОА;
- таргетне лікування, спрямоване на запобігання ушкодженню хряща.

Підготував **В'ячеслав Килимчук**

UCIF

PRO PHARMA



Mercana

МЕРКАНА

**Єдиний¹ хондропротектор²
з доведеною вищою ефективністю
за глюкозамін з хондроїтином³**

ВИТЯГ З ТЕКСТУ ЕТИКЕТУВАННЯ ДІЄТИЧНОЇ ДОБАВКИ «МЕРКАНА» / «MERCANA»

Склад: 1 капсула містить: активний інгредієнт: запатентований хрящовий колаген неденатурований (натуральний) II типу (UC-II®)* - 40,0 mg (mg). **Рекомендації щодо застосування:** МЕРКАНА рекомендована у якості дієтичної добавки до раціону харчування як додаткове джерело неденатурованого колагену (натурального) II типу (UC-II®) з метою нормалізації функціонального стану суглобів, зокрема при фізичному навантаженні. Сприяє зменшенню скутості суглобів, покращенню їх рухливості та пухкості. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** вживати дорослим по 1 капсулі 1 раз на добу натщесерце перед сном, запиваючи склянкою питної води. Перед застосуванням рекомендована консультація лікаря. Рекомендований термін споживання 2-6 місяців. Повторний курс можливий за рекомендацією лікаря. **Застереження щодо застосування:** не перевищувати рекомендовану добову дозу. МЕРКАНА не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. **Протипоказання:** індивідуальна чутливість до будь-якого з компонентів, вагітність та період лактації. Термін придатності - 24 місяці від дати виробництва. **Умови зберігання:** зберігати в оригінальній упаківці за температури від 4 °С до 25 °С у сухому, захищеному від світла і недоступному для дітей місці. **Найменування та місцезнаходження постачальника активного інгредієнту:** InterHealth Nutraceuticals Incorporated (a Lonza entity), InterHealth Nutraceuticals Incorporated - (Benicia, США), що є частиною компанії Lonza (Базель, Швейцарія). **Найменування та місцезнаходження і номер телефону виробника:** Laboratorios Virens S.L., Icnania, Industria 48-B, Північно-східний промисловий регіон, 08740 Сент- Андре де ля Барса, Барселона / Laboratorios Virens S.L., Spain, Industria 48-B Poligono Industrial Nord-Est 08740 Sant Andreu de la Barca, Barcelona., тел +34-936828972. ТУ У 10.8-34414427-011:2015.

*UC-II® та логотип є торговими знаками компанії Lonza або її афілійованих компаній. 1. В лінійці препаратів ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА». 2. Активна речовина Меркани (UC-II®) продемонструвала здатність попереджувати надмірну деградацію хряща суглобу (С.М. Bagi et al. Oral administration of undenatured native chicken type II collagen (UC-II) diminished deterioration of articular cartilage in a rat model of osteoarthritis (OA). Osteoarthritis and Cartilage. 2017 Dec;25(12):2080-2090. DOI: 10.1016/j.joca.2017.08.013). 3. Lugo JP et al. Efficacy and tolerability of an undenatured type II collagen supplement in modulating knee osteoarthritis symptoms: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study. Nutrition Journal (2016) 15:14. DOI 10.1186/s12937-016-0130-8.

Даний матеріал призначений лише для медичних фахівців, тільки для демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів та публікації в спеціалізованій медичній пресі. ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА» не рекомендує застосування дієтичної добавки МЕРКАНА з метою іншого ніж та, яка зазначена в тексті етикетування такої дієтичної добавки. Будь ласка, ознайомитися з текстом етикетування дієтичної добавки МЕРКАНА перед її призначенням та/або використанням. Повний текст етикетування надається за запитом. Даний матеріал підготовлений за підтримки ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА». © 2019 ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА». Всі права захищені. Якщо у Вас є питання по продуктам ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА», Ви можете звернутися до нас за адресою: ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА», 03170, м. Київ, вул. Перемоги, 9, оф. 20, тел. (044) 422 50 70. www.pro-pharma.com.ua. Дійсний до: вересень 2022 р.

Сучасні можливості оптимального лікування суглобового болю

3-5 березня в онлайн-форматі відбувся IX Всеукраїнський конгрес «Профілактика. Антиейджинг. Україна». 3-поміж низки актуальних медичних проблем, висвітлених під час цього надзвичайно цікавого міждисциплінарного заходу, значна увага була приділена веденню пацієнтів із больовими синдромами різного генезу. Зокрема, сучасне наукове підґрунтя та практичні аспекти медикаментозного усунення суглобового болю в пацієнтів із хронічними артропатіями докладно розглянув у своїй доповіді відомий вітчизняний експерт у галузі ревматології, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Олег Борисович Яременко.



О.Б. Яременко

– Суглобовий біль – це одна з найактуальніших клінічних проблем у практиці сімейних лікарів, терапевтів і ревматологів. Як клініцисти, так і самі пацієнти завжди прагнуть до максимально ефективного та безпечного лікування суглобового болю. Як відомо, найпоширенішою причиною виникнення суглобового болю є остеоартрит (ОА). Під час проспективного дослідження SORT (Conaghan P.G. et al., 2015), яке проводилося в 6 європейських країнах, вивчалася ефективність усунення болю в колінних суглобах у пацієнтів з ОА (n=1187, вік ≥ 50 років, в умовах реальної клінічної практики). Критерієм неадекватного контролю болю (НКБ) у цьому дослідженні було його збереження на рівні >40 мм за 100-міліметровою візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) згідно з оцінкою пацієнта. Як довели отримані результати, в 54% пацієнтів з ОА спостерігався НКБ; хворі відчували постійний біль на тлі застосування стандартних доз пероральних знеболювальних лікарських засобів із різних фармакотерапевтичних груп (нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), парацетамолу, опіоїдів тощо). Водночас НКБ асоціювався зі значною втратою функціональності та гіршою якістю життя. Отже, результати цього дослідження вкотре підтвердили, що питання стосовно обрання найефективнішого знеболювального препарату для пацієнтів із суглобовим болем є надзвичайно актуальним у реальній клінічній практиці.

Як свідчать висновки Кокранівського огляду 350 досліджень за участю загалом 45 тис. пацієнтів (Moore R.A. et al., 2011), найвищу позицію в рейтингу анальгетичної активності однократної дози посідає НПЗП еторикоксиб у дозі 180-240 мг (دوزи, вищі за рекомендовані інструкцією до застосування), на другому місці – комбінація наркотичного анальгетика оксикодону (10 мг) із парацетамолом (500 мг), на третьому – еторикоксиб у дозі 120 мг. Деякий час природа такої переваги еторикоксибу (порівняно з іншими НПЗП) була незрозумілою, оскільки всі НПЗП мають принципово однаковий механізм дії, що полягає в пригніченні запалення завдяки інгібуванню ферменту циклооксигенази 2 типу (ЦОГ-2). Проте останніми роками з'явилися дані досліджень, які довели, що в механізмі формування хронічного суглобового больового синдрому в близько 70% пацієнтів вагому роль має не лише периферична, а й центральна сенситизація – ЦС (Arendt-Nelson L. et al., 2016). Якщо периферична сенситизація являє собою збільшення чутливості полімодальних больових рецепторів під дією запалення, то під ЦС розуміють збільшення чутливості сенсорних нейронів (насамперед задніх рогів спинного мозку) під дією больової імпульсації від периферичних больових рецепторів (наприклад, суглобів). Одним із молекулярних механізмів ЦС є збільшення вироблення простагландину E_2

(PGE_2) в спинному мозку під впливом ЦОГ-2 (Arendt-Nelson L. et al., 2016).

Для виявлення феномена ЦС використовують такі її клінічні ознаки, що визначаються під час кількісного сенсорного тестування (Arendt-Nelson L. et al., 2016):

➤ розширена гіперчутливість – поява підвищеної чутливості до болю в ділянці, що розташована на відстані від ураженого суглоба;

➤ посилена часова сумація – підвищення інтенсивності болю при послідовних натисканнях на одну точку через рівні проміжки часу (наприклад, цикл із 5-10 натискань що 2 с).

Клінічне значення терапевтичного впливу на феномен ЦС було продемонстровано в дослідженні, проведеному L. Arendt-Nelson і співавт. (2016), під час якого було доведено, що еторикоксиб (Аркоксія®) чинив подвійну анальгетичну дію за рахунок пригнічення як центрального, так і периферичного механізму формування болю. Еторикоксиб продемонстрував досить значну вираженість впливу саме на центральні механізми реалізації знеболення, котре безпосередньо залежить від проникнення препарату в спинний мозок.

Наразі встановлено, що простагландини чинять вплив уздовж усього ноцицептивного шляху, в т. ч. у спинному мозку, де реалізується дія як ЦОГ-1, так і ЦОГ-2 (Kvien T.K. et al., 2015). Здатність НПЗП реалізовувати центральний ефект шляхом проникнення крізь гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) є змінною та залежить від різних характеристик препарату, як-от розмір молекули, розчинність у ліпідах і здатність зв'язуватися з білками плазми крові (Kvien T.K. et al., 2015). Еторикоксиб продемонстрував здатність проникати до центральної нервової системи, що забезпечує створення значущих концентрацій препарату в спинномозковій рідині (Kvien T.K. et al., 2015; Renner B. et al., 2010). Завдяки цьому еторикоксиб (Аркоксія®) чинить свій знеболювальний ефект і за межами рівня суглобів, впливаючи як на периферичному, так і на центральному рівні (Kvien T.K. et al., 2015).

Як відомо, НПЗП зв'язуються з білками крові, що ускладнює їх проникнення крізь ГЕБ. Тільки вільна (не зв'язана з білками плазми крові) фракція НПЗП здатна проникати крізь ГЕБ (Lucas S., 2016). Виявилося, що не зв'язана з альбумінами плазми крові фракція є найбільшою саме в еторикоксибу (порівняно з іншими НПЗП), що становить 8%, тоді як у мелоксикаму – 1%, а в диклофенаку – 0,3%. Це забезпечує можливість проникнення через ГЕБ і реалізацію впливу цього препарату на феномен ЦС. З огляду на ці дані стає зрозумілішою оцінка знеболювальної ефективності еторикоксибу в пацієнтів з ОА та недостатньою відповіддю на інші НПЗП, яку в 2010 р. дали Н.-Y. Lin і співавт. під час проведення

в умовах реальної клінічної практики багатоцентрового проспективного відкритого рандомізованого клінічного дослідження. Пацієнтів (n=500), у яких не вдавалося усунути больовий синдром на тлі застосування протягом 4 тиж НПЗП (мелоксикаму, етодолаку, целекоксибу, диклофенаку, набуметону, напроксену) чи парацетамолу (рівень болю за ВАШ ≥ 40 мм), переводили на прийом еторикоксибу в дозі 60 мг/добу. Виявилося, що після переходу на терапію еторикоксибом у зазначеній дозі $\frac{1}{2}$ пацієнтів (66%) повідомили про клінічно значуще зменшення болю за WOMAC ($\geq 30\%$). Ці результати вказали на наявність у препараті Аркоксія® потужного знеболювального ефекту, ймовірно, опосередкованого особливими механізмами впливу на формування болю, а дослідження подальших років конкретизували їх, установивши вплив препарату на феномен ЦС.

Схоже дослідження було проведено (Huang W.-N., Tsa T.K., 2018) за участю пацієнтів старечого віку (79-96 років) з ОА та недостатньою відповіддю на попереднє застосування традиційних НПЗП або опіатів протягом 4 тиж. Після 4-тижневого курсу прийому еторикоксибу (Аркоксія®) в дозі 60 мг/добу пацієнти відзначили значне зменшення суглобового болю (в 4,5 рази, оцінка за WOMAC; $p < 0,001$), покращення функції суглобів (у 2 рази, оцінка за WOMAC; $p = 0,020$), зменшення скутості в суглобах (у 2 рази, оцінка за WOMAC; $p = 0,068$), а також значуще поліпшення якості життя (за TSQM). Водночас лікування еторикоксибом характеризувалося хорошою переносимістю та високим профілем безпеки.

Безумовно, заслуговують на увагу й результати прямої порівняльної оцінки ефективності та безпеки еторикоксибу (60 мг/добу) та мелоксикаму (15 мг/добу) в лікуванні хворих на гонартрит (Заводовський Б.В. і соавт., 2016). Під час постреєстраційного відкритого проспективного порівняльного рандомізованого дослідження було обстежено 40 пацієнтів із первинним ОА колінних суглобів віком 37-75 років. Обидва препарати приймали протягом 4 тиж; оцінка ефективності проводилася за допомогою визначення функціонального індексу WOMAC за ВАШ. Як засвідчили отримані результати, застосування обох препаратів забезпечило зниження індексу WOMAC, гостроти захворювання та зменшення вираженості больового синдрому. Проте швидкість розвитку та повнота анальгетичного ефекту виявилися достовірно вищими на тлі прийому еторикоксибу. На тлі прийому мелоксикаму відзначали менш виражене зменшення скутості в суглобах і недостатній знеболювальний ефект. Кількість зареєстрованих небажаних явищ була однаковою в обох групах. Отримані результати дали дослідникам змогу зробити висновки про те, що ефективність препарату Аркоксія® (еторикоксиб) у дозі 60 мг/добу

перевищує таку в мелоксикаму в дозі 15 мг/добу. Було виявлено статистично значущі відмінності між мелоксикамом і еторикоксибом у вираженості протизапальної й анальгетичної активності, а також у швидкості розвитку знеболювального ефекту. Пояснюючи отримані результати, автори дослідження вказують на те, що в останніх роботах із вивчення хронічного болю та механізмів сенситизації продемонстровано, що лише селективні інгібітори ЦОГ-2 (на відміну від традиційних НПЗП) можуть блокувати вироблення простагландинів на пізніх стадіях гіперзбудливості спінальних нейронів. Саме можливість впливу на больовий синдром через центральні механізми модуляції болю дає еторикоксибу змогу чинити вираженішу знеболювальну дію (порівняно з іншими НПЗП).

Другою складовою ефективності НПЗП (не менш важливою, ніж їхня знеболювальна активність) є вплив на запальний компонент формування больового синдрому. Ще з 80-х років минулого сторіччя еталонним високоефективним протизапальним препаратом для лікування подагричного артриту, котрий є найяскравішим прикладом нейтрофільного запального артриту, традиційно вважався індометацин. Проте нещодавно було проведено відкрите рандомізоване контрольоване дослідження (Xu L. et al., 2016), у якому встановили, що еторикоксиб у дозі 120 мг/добу був еквівалентний індометацину (150 мг/добу) та преднізолону (35 мг/добу) щодо усунення болю, скутості, еритеми й набряку, спричинених гострим подагричним артритом (n=113). Ще в одному дослідженні з оцінки терапевтичної ефективності й переносимості еторикоксибу та диклофенаку в пацієнтів з ОА колінних або кульшових суглобів (Zacher J. et al., 2003) було продемонстровано, що мінімальна доза еторикоксибу (60 мг/добу) за рівнем протизапальної дії була еквівалентною максимальній добовій дозі диклофенаку (150 мг/добу).

Крім високої ефективності, наріжним каменем оптимального застосування НПЗП є їхня безпека. Як добре відомо, найчастіші побічні ефекти цих лікарських засобів – НПЗП-гастропатії та НПЗП-ентеропатії. Зокрема, при постійному прийомі НПЗП досить часто формуються ерозивно-виразкові ураження слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, котрі можуть ускладнюватися перфорацією та кровотечами. Ці несприятливі гастроінтестинальні ефекти асоційовані з небажаним інгібуванням ЦОГ 1 типу, що відповідає за захист слизової оболонки верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Отже, в цьому сенсі НПЗП є безпечнішим тоді, коли селективніше впливає на ЦОГ-2 (порівняно з ЦОГ-1). Результати лабораторних досліджень, під час яких *in vitro* вивчали напівмаксимальні інгібувальні концентрації (IC_{50}) НПЗП, засвідчили, що еторикоксиб

(Аркоксія®) в 106 разів сильніше впливає на ЦОГ-2 порівняно зі впливом на ЦОГ-1, тобто Аркоксія® є специфічним інгібітором ЦОГ-2, селективність якого в рази перевищує таку інших НПЗП, у т. ч. цефекоксибу та рофекоксибу (Riendeau D. et al., 2001). Це було підтверджено й у декількох клінічних дослідженнях, зокрема під час вивчення селективності еторикоксибу щодо ЦОГ-2 шляхом оцінки впливу препарату на синтез простагландинів у пробах цільної крові та в біоптатах слизової оболонки шлунка. Було встановлено, що еторикоксиб (Аркоксія®) в дозі 120 мг/добу не впливав на синтез гастропротекторного PGE₂ і був у цьому сенсі зіставним із плацебо, тоді як неселективний НПЗП напроксен достовірно знижував його синтез (Dallob A. et al., 2003). Згодом це знайшло вагоме клінічне підтвердження: за даними метааналізу, виконаного X. Feng і співавт. (2018), встановлено, що, на відміну від диклофенаку та напроксену, високоселективний інгібітор ЦОГ-2 еторикоксиб (Аркоксія®) не збільшував гастроінтестинальних ризиків і був зіставним із плацебо.

Важливим аспектом безпеки НПЗП, який активно обговорюють із часу появи на світовому фармацевтичному ринку рофекоксибу, є кардіоваскулярні ризики, зокрема ризик розвитку інфаркту міокарда й інсульту. Певний час ці ризики пов'язували із селективним пригніченням ЦОГ-2 в ендотелії судин і зниженням дезагрегантної активності, але пізніше було доведено, що вони пов'язані з самою молекулою рофекоксибу, а також із деякими іншими механізмами, зокрема з інтенсивністю утворення окисних форм ліпопротеїнів низької щільності. Отримані протягом останніх років результати клінічних досліджень за участю значної

кількості пацієнтів підтвердили правомірність такого погляду. Так, під час метааналізу 176 клінічних досліджень (van Walsem A. et al., 2015), у якому порівнювали ефективність, безпеку та переносимість диклофенаку, ібупрофену, напроксену, цефекоксибу й еторикоксибу в пацієнтів з ОА та ревматоїдним артритом, встановлено, що всі зазначені препарати є зіставними за частотою розвитку кардіоваскулярних і цереброваскулярних ускладнень (фатального та нефатального інфаркту міокарда, інсульту, периферичного артеріального тромбозу, тромбозу периферичних вен, легеневої тромбоемболії, кардіоваскулярної смерті).

Цікавим як з наукового, так і з практичного погляду є питання про вплив різних НПЗП на метаболізм хрящової тканини. Відомо, що, на відміну від парацетамолу, деякі НПЗП (індометацин, ібупрофен, напроксен) мають здатність негативно впливати на синтез хондроцитами глікозаміногліканів (House R.A., 2010), тобто вони можуть пригнічувати анаболічний компонент метаболізму хрящової тканини, прискорюючи катаболічні процеси. У цьому контексті досить цікавими й обнадійливими виявилися результати нещодавно завершеного експериментального дослідження Z.-H. Wen і співавт. (2019), у якому вивчали вплив еторикоксибу на прояви ОА та ноцицепцію в щурів. Зокрема, оцінювали динаміку зміни ширини колінних суглобів під час розвитку ОА, а також за допомогою імуногістохімічного аналізу вивчали вплив еторикоксибу на експресію трансформувального фактора росту-β (TGF-β) і фактора росту нерва (NGF) у хондроцитах суглобового хряща. На сьогодні TGF-β вважається одним із провідних хондропротекторних цитокінів при ОА, адже він знижує експресію та секрецію

колагеназ й індукує вироблення тканинного інгібітора матричної металопротеїнази, тобто чинить антидеструктивний вплив на суглобовий хрящ. Що стосується NGF, то він є білком, який сприяє росту аксонів й активації периферичних нейронів, а також пов'язаний із виникненням феномена «болючої сенситизації». У нормі суглобовий хрящ є аневральним, адже в ньому немає нервових закінчень. Однак у разі хронічних артропатій відбуваються патологічна неорганізована іннервація раніше аневального хряща та формування периферичної сенситизації; відповідальним за цей патологічний процес вважається саме NGF. Підвищений рівень NGF виявляється в синовільній рідині в пацієнтів із запальними чи дегенеративними захворюваннями, включаючи ОА, ревматоїдний артрит і спондилоартрит. Кількісний аналіз результатів вищезазначеного експериментального дослідження продемонстрував, що на тлі застосування еторикоксибу значно збільшувалася кількість TGF-β-позитивних клітин у хрящі колінних суглобів щурів з експериментальним ОА (p<0,05). З іншого боку, при застосуванні еторикоксибу водночас достовірно зменшувалася кількість NGF-позитивних хондроцитів у хрящі колінних суглобів у групах з експериментальним ОА. Отже, отримані під час цього дослідження результати засвідчили, що порівняно з плацебо еторикоксиб зменшував дегенерацію хряща та знижував ноцицепцію в щурів, а також послаблював експресію NGF і збільшував експресію TGF-β у хрящі, ураженому ОА. Ці нові експериментальні дані надали інформацію про ще один важливий механізм реалізації знеболювальної активності еторикоксибу та його хондропротекторні властивості.

Отже, в реальній клінічній практиці, на жаль, не завжди вдається адекватно купірувати больовий суглобовий синдром; більш ніж у половини хворих на ОА рівень контролю болю залишається на неприйнятному рівні, незважаючи на прийом знеболювальних засобів (Conaghan P.G. et al., 2015). Одним із методів покращення знеболення при застосуванні НПЗП можна вважати вплив на нещодавно виявлені додаткові механізми формування хронічного болю при ОА, зокрема на феномен ЦС і патологічну іннервацію суглобового хряща під впливом NGF. З огляду на тривале застосування НПЗП при хронічних артропатіях лікарям обов'язково слід урахувати також профіль їхнього гастроінтестинального та кардіоваскулярного ризику.

Препаратом вибору серед НПЗП при ОА може вважатися високоселективний інгібітор ЦОГ-2 другого покоління еторикоксиб (Аркоксія®) завдяки наявним на сьогодні науковим даним про такі його сприятливі властивості:

- здатність пригнічувати центральну сенситизацію та патологічну іннервацію суглобового хряща;
- здатність значно посилювати знеболювальний ефект за неефективності традиційних НПЗП;
- виражена протизапальна активність;
- здатність збільшувати рівень експресії TGF-β у хондроцитах і зменшувати руйнацію хряща;
- зниження ризику виникнення гастроінтестинальних ускладнень при зіставних з іншими НПЗП серцево-судинних ризиках.

Підготувала **Вікторія Новікова**



НОВИНИ МОЗ



«Вакцинація залишається найважливішим інструментом запобігання новим захворюванням на COVID-19», – Ігор Іващенко

Станом на 25 березня в Україні 155 587 людей отримали щеплення проти COVID-19 вакциною AstraZeneca (CoviShield). За останню добу вакциновано понад 18 500 осіб. На цю кількість щеплених зафіксовано лише 587 випадків поствакцинальних проявів – у легкій формі, про що під час брифінгу повідомив заступник міністра охорони здоров'я Ігор Іващенко.

«Головний біль, тимчасове підвищення температури чи втома – це нормальні побічні ефекти, які доводять, що вакцина працює, а організм готує імунну відповідь. Вакцинація залишається найважливішим інструментом запобігання новим захворюванням і смертям, а також боротьби з пандемією», – наголосив Ігор Іващенко.

Заступник міністра нагадав, що Європейське агентство з лікарських засобів визнало вакцину AstraZeneca (CoviShield) дієвою та безпечною; її переваги в боротьбі з COVID-19 продовжують перевищувати потенційні ризики, а повідомлення про нібито утворення тромбів у щеплених не знайшли жодного підтвердження.

У МОЗ налагоджено також систему постійного моніторингу поствакцинальних випадків. Медичні працівники, до яких звернулися пацієнти з порушенням стану здоров'я в післявакцинальному періоді (30 днів з моменту щеплення відповідно до рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я), повинні повідомити про це Державний експертний центр МОЗ України через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду.

«За всю історію щеплення вакциною CoviShield у нас зафіксовано лише три випадки, які потребували тимчасового нагляду лікарів. Випадок смерті в Одеській області детально розслідуватиметься відповідно до протоколів МОЗ. Лише після офіційних результатів розслідування цього інциденту можна буде говорити предметно», – зазначив Ігор Іващенко.

Атестації у 2021 році: основні зміни

МОЗ відновлює атестації лікарів, провізорів, фармацевтів, професіоналів з вищою немедичною освітою, які працюють у сфері охорони здоров'я, та молодших спеціалістів з медичною освітою.

15 березня за № 319/35941 у Міністерстві юстиції України зареєстровано наказ МОЗ від 19.01.2021 р. № 74 «Про затвердження Змін до деяких наказів Міністерства охорони здоров'я України». Станом на сьогодні наказ очікує на публікацію в офіційних джерелах, одразу після якої він набере чинності.

Наказом передбачено відновлення атестацій у період дії карантину, встановленого Кабінетом Міністрів України з метою запобігання поширенню на території України гострої респіраторної хвороби COVID-19, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2, з дотриманням протиепідемічних заходів.

Водночас наказ урегульовує низку питань, що стосуються безперервного професійного розвитку лікарів і критеріїв нарахування балів безперервного професійного розвитку.

Атестаційні комісії з дати набрання чинності наказом МОЗ від 19 січня 2021 р. № 74 в односторонній термін мають затвердити й опублікувати на офіційному вебсайті закладу, при якому створено комісію, графік засідань атестаційних комісій для розгляду документів, що були подані на чергову атестацію, але не були розглянуті у зв'язку із запровадженням Кабінетом Міністрів України карантину з метою запобігання поширенню на території України гострої респіраторної хвороби COVID-19, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2, та провести перше

засідання атестаційних комісій не пізніше ніж через 10 днів з дати набрання чинності наказом МОЗ від 19 січня 2021 р. № 74.

Основні зміни, які внесено до Порядку проведення атестації лікарів, затвердженого наказом МОЗ від 22 лютого 2019 р. № 446 «Деякі питання безперервного професійного розвитку лікарів»:

- присвоєння наступної кваліфікаційної категорії може бути проведено не раніше ніж через 1 рік з дати попередньої атестації за умови перевищення мінімальних вимог щодо кількості балів безперервного професійного розвитку;
- лікарі, які бажають пройти атестацію, подають необхідні документи до атестаційної комісії за місяць до початку її роботи;
- за види діяльності, які не стосуються відповідної лікарської спеціальності (чи спеціальностей) лікаря, враховується не більше ніж 8 балів щороку;
- особисте освітнє портфоліо за відповідний річний період подається лікарем для щорічної перевірки до відділу кадрів за місцем роботи до 01 березня;
- у 2021 р. строк подання особистого освітнього портфоліо подовжується на місяць з дати набрання чинності наказом, яким вносяться зміни;
- особисте освітнє портфоліо за результатами проходження безперервного професійного розвитку створюється для кожної спеціальності, за якою лікар проходить атестацію;
- за умови відповідності видів діяльності, за які нараховуються бали безперервного професійного розвитку, кожній зі спеціальностей лікаря інформація про такі види діяльності може бути включена до декількох освітніх портфоліо;
- графік засідань атестаційних комісій розміщуватиметься на офіційному вебсайті закладу вищої медичної освіти чи МОЗ України, Міністерства охорони здоров'я Автономної Республіки Крим, структурних підрозділів з питань охорони здоров'я обласних, Київської та Севастопольської міських державних адміністрацій, при яких створені комісії;
- у разі зміни графіка засідань атестаційних комісій секретар комісії зобов'язаний повідомити осіб, які проходять атестацію, про зміни в графіку не пізніше ніж за 3 дні до дати проведення засідання, надіславши оновлений графік на їхні електронні адреси;

удосконалено критерії нарахування балів безперервного професійного розвитку. Зокрема, врахування балів за підвищення кваліфікації на циклах тематичного удосконалення здійснюватиметься не більше 2 разів на 5 років (незалежно від кількості пройдених циклів тематичного удосконалення). Можливість отримання балів не лише за участь у тренінгах, конференціях і тематичному навчанні, а й за проведення таких заходів за наявності в тренерів сертифікатів міжнародних організацій.

Відповідно до пункту 7 наказу МОЗ від 22 лютого 2019 р. № 446 «Деякі питання безперервного професійного розвитку лікарів» лікарям, які були безпосередньо зайняті на роботах з ліквідації захворювання на коронавірусну хворобу (COVID-19), зараховується 50 балів безперервного професійного розвитку. Бали зараховуються на підставі довідки, наданої керівником закладу охорони здоров'я, де лікар брав участь у роботах з ліквідації захворювання на коронавірусну хворобу (COVID-19).

Оскільки в 2020 р. атестації не проводилися, 50 балів за вищезазначений вид робіт урахуватиметься при поданні документів на чергову атестацію в 2021 р. і в наступні роки відповідно до вимог пункту 5 наказу МОЗ від 22 лютого 2019 р. № 446 «Деякі питання безперервного професійного розвитку лікарів».

За матеріалами пресслужби МОЗ України: <https://moz.gov.ua>

Ранній остеоартрит:

практичні аспекти діагностики та лікування

Остеоартрит (ОА) – найпоширеніше кістково-м'язове захворювання, що розвивається внаслідок руйнування суглобового хряща й ушкодження інших тканин суглоба. Біль і функціональні порушення при ОА значно погіршують якість життя пацієнтів, із часом можуть призводити до стійкої непрацездатності, втрати можливості самообслуговування та самостійного пересування. Оскільки ОА – поки що невиліковне захворювання, головні зусилля мають бути зосереджені на корекції факторів ризику, ранній діагностиці та терапії. У пацієнтів із ранніми стадіями захворювання лікування можна розпочати ще до розвитку незворотних змін у суглобах, до того, як біль стане хронічним і зумовить сентитизацію центральної нервової системи, й до тяжкого зниження фізичної функції (так зване вікно терапевтичних можливостей). Провідна роль у ранній діагностиці ОА належить лікарям первинної ланки, котрі також зазвичай займаються фармакотерапевтичним веденням цих пацієнтів.

Фактори ризику ОА

Головні фактори ризику ОА – вік, патологічне навантаження на суглоби, надмірна маса тіла й ожиріння, діабет й інші метаболічні порушення, травми й інфекції суглоба, обтяжений сімейний анамнез.

Із практичного погляду найважливішим фактором ризику є ожиріння. З кожним понаднормовим збільшенням маси тіла на 5 кг ризик розвитку ОА зростає на 36%. Зв'язок ОА з ожирінням є не лише механічним – він також реалізується через системні запальні ефекти, опосередковані адипокінами. Незалежно від ожиріння з ОА асоціюються інші метаболічні фактори, як-от артеріальна гіпертензія, дисліпідемія та діабет.

«Синдром офісного коліна» – це варіант раннього ОА в людей, які ведуть сидячий, малорухливий спосіб життя. Відсутність динамічного навантаження призводить до переваги статичних навантажень і, як наслідок, змін тканин колінного суглоба. Синдром стали виділяти в останні десятиліття, коли офісна робота стала популярнішою. Згідно з попередніми даними, для того щоб в офісного працівника розвинувся «синдром офісного коліна», йому потрібно просидіти на робочому місці протягом 20 років приблизно в одній позі (по 8 год на день з урахуванням вихідних і відпусток). Однак ситуація кардинально змінюється, якщо людина страждає на ожиріння. Таким пацієнтам для розвитку синдрому вистачить усього 10 років – ожиріння збільшує навантаження на колінний суглоб удвічі.

Додаткові ризики створюють системні та перенесені інфекційні захворювання суглобів. Ревматоїдний, псоріатичний артрит, артрит при кліщовому енцефаліті, перенесена гнійна емпієма суглоба, кристалічні артрити є несприятливим фоном для раннього ОА й у звичайних людей, і в спортсменів, але на тлі навантажень ступінь прогресування ураження суглобів посилюється.

Патогенез ранніх дегенеративних змін

У початковий період дегенерації суглобового хряща він набрякає, що є результатом зменшення кількості глікозаміногліканів (ГАГ) при одночасному збільшенні вмісту води. Суглобовий хрящ втрачає стійкість до навантажень, що разом із розвитком запального процесу призводить до подальшого пошкодження хряща (утворення порожнин і щілин у поверхневому шарі). Матричні металопротеїнази (ММР) – протеолітичні ферменти, котрі відповідають за деградацію білків матриксу суглобового хряща (колагену II типу, ГАГ). Продукцію ММР стимулюють прозапальні цитокіни, що виділяються в суглоб із синовіальної мембрани, – фактор некрозу пухлини (TNF), інтерлейкіни IL-1 β , IL-6, IL-8, оксид азоту (NO). Протидіють цим процесам фактори росту, котрі продукуються хондроцитами (інсуліноподібний – IGF, трансформувальні – TGF- β ₁, TGF- β ₂).

Дегенеративно-запальний процес спочатку порушує дві головні функції суглобового хряща – поглинання тиску шляхом деформації під час механічного навантаження та зменшення тертя під час рухів у суглобі, а потім призводить до виникнення типових больових відчуттів. Утім, біль є відносно пізнім симптомом ОА – він виникає, коли присутній дефект понад 10% суглобового хряща.

Діагностика

Надійних методів виявлення раннього ОА на сьогодні немає. Зазвичай діагноз встановлюють на підставі анамнезу та фізикального обстеження. Рентгенографічна картина при ранньому ОА часто є нормальною; в міру прогресування захворювання відзначають звуження суглобової щілини, субхондральний склероз і формування остеофітів. Слід зазначити, що рентгенографічна картина може не корелювати з результатами фізикального огляду чи тяжкістю болю. У сумнівних випадках класичну рентгенографію можна доповнити чутливішими методами – ультразвуковим дослідженням або магнітно-резонансною томографією.

Аналіз крові, включно із запальними маркерами, ревматоїдним фактором і сечовою кислотою, зазвичай нормальний, хоча в деяких пацієнтів може злегка

підвищуватися рівень С-реактивного білка. За підозри на ОА рекомендовано перевірити вітамін D, низькі рівні якого можуть спричиняти м'язову слабкість і виникнення больового синдрому.

Найчастіший симптом ОА – біль, який посилюється під час роботи суглоба та зменшується в спокої. Біль у суглобі зазвичай супроводжується вранішньою скутістю та триває менше години. На початкових стадіях пацієнти часто описують феномен т. зв. стартового болю, пов'язаний із минулою скутістю через «желювання» суглоба. Стартовий біль минає після декількох циклів згинання-розгинання; цей тип болю особливо поширений при ОА суглобів нижніх кінцівок у пацієнтів старшого віку.

Проте біль є не постійним симптомом раннього ОА й навіть може бути відсутній у деяких пацієнтів. Великі епідеміологічні дослідження показали, що безсимптомний ОА колінного суглоба (гонартроз) присутній у 12% осіб віком понад 45 років. Спочатку біль під час дегенеративних змін незначний, виникає епізодично, швидко зникає, з'являється в найбільш напружених суглобах (нижній кінцівці) й часто не помічається людиною. Тому пацієнтів варто запитати про болі, що з'являються, наприклад, після інтенсивної прогулянки, їзди на велосипеді чи інших фізичних навантажень.

Нещодавно Міжнародна рада експертів у галузі ОА запропонувала нові критерії

діагностики раннього симптомного ОА колінного суглоба. Останній можна діагностувати за наявності 2 обов'язкових симптомів (незалежно від факторів ризику), а саме болю в коліні за відсутності недавньої травми та короткочасної скутості в колінному суглобі, що триває менш ніж 10 хв після початку рухів. Також ранній симптомний ОА колінного суглоба можна визначити як наявність 1 або 2 факторів ризику та супутнього болю в коліні чи ≥ 3 факторів ризику з принаймні 1 вищезазначеним обов'язковим симптомом за умови, що симптоми присутні менш ніж 6 міс. Ці критерії можна застосовувати лише в пацієнтів віком до 40 років за відсутності активного запального артрити, генералізованого болю, стадії за Kellgren – Lawrence >0 і будь-якої недавньої травми коліна.

Ведення раннього ОА

Основні завдання, котрі стоять перед лікарем при веденні пацієнтів із раннім ОА, є такими.

1. Купірування больового синдрому.
2. Відновлення та збереження біомеханіки суглоба.
3. Профілактика прогресування ОА.
4. Відновлення пошкодженого хряща.

У 2019 році були оновлені рекомендації з ведення ОА Американської колегії ревматологів (ACR) і Європейського товариства з клінічних та економічних аспектів остеопорозу й остеоартриту (ESCEO). Обидві настанови чітко підкреслюють важливу роль нефармакологічних втручань – насамперед фізичних вправ, навчання пацієнтів, зменшення надмірної маси тіла й індивідуально підібраної реабілітації (мануальні процедури, тепла чи холодова терапія, гідротерапія тощо).

Гіподинамія, іммобілізація й повна знерухомленість шкідливі для здоров'я суглобів; відсутність механічної стимуляції зумовлює швидшу дегенерацію хряща через його розм'якшення та стоншення, зниження вмісту ГАГ, порушення механіки та гнучкості суглобів. Легка й помірна фізична активність надає безліч переваг для пацієнтів із раннім ОА. Крім механічних і функціональних покращень, вона сприяє зниженню ризику розвитку цукрового діабету, кардіоваскулярних подій, падінь, інвалідності, а також поліпшенню настрою.

Нормалізація маси тіла відіграє важливу роль у зменшенні симптомів і сповільненні розвитку ОА. Захворювання швидше прогресує за рахунок як загальної маси пацієнта, так і високого процентного вмісту жиру в організмі; відтак, зменшення жирової тканини лише на 1% може значно покращити функції суглоба.

Останні дані свідчать, що парацетамол має мінімальну ефективність при ОА і не чинить суттєвого впливу на скутість і функцію. Профіль безпеки препарату також викликає значні побоювання у зв'язку зі збільшенням ризику шлунково-кишкових, серцево-судинних, печінкових і ниркових побічних ефектів.

Отже, автори європейських рекомендацій на першому та другому кроках фармакотерапії переносять акцент із парацетамолу на раннє призначення засобів із групи SYSADOA (симптоматичні препарати повільної дії при ОА) як базисну терапію (табл.). До останніх належать суміш неомілюваних сполук олій авокадо та сої (ASU), хондроїтинсульфат (XC) та глюкозаміну сульфат (ГС). У клінічних дослідженнях SYSADOA продемонстрували здатність полегшувати біль і покращувати функцію, зменшувати потребу в нестероїдних протизапальних

Клінічна діагностика ОА колінного суглоба

Типові ознаки

Симптоми:

- вік >40 років
- біль у суглобі під час рухів
- вранішня скутість тривалістю <30 хв
- функціональні обмеження

Фізикальні ознаки:

- крепітація
- стовщення кістки
- обмежений обсяг рухів
- суглоб не «гарячий»

Сигнали небезпеки («червоні прапорці»)

- молодий вік
- наявність суглобового випоту
- швидке погіршення симптомів
- сильний біль
- ознаки інфекції, запального артрити, раку чи перелому

Таблиця. Фармакотерапія ОА: європейські рекомендації (ESCEO, 2019)

Крок	Опис	Препарати
1	Базисна фармакотерапія	• Парацетамол (короткочасно) • Топічні НПЗП • SYSADOA (ASU, XC, ГС)
2	Розширена фармакотерапія в пацієнтів із симптомами, що зберігаються	• НПЗП перорально (короткочасно чи на тривалий період) з урахуванням індивідуального профілю ризику • Внутрішньосуглобові ін'єкції гіалуронової кислоти та кортикостероїдів • SYSADOA (ASU, XC, ГС)
3	Останній етап фармакотерапії	• Додавання слабких опіоїдів (короткочасно чи на тривалий період) • Додавання дулоксетину • SYSADOA (ASU, XC, ГС)

препаратах (НПЗП), сповільнювати радіографічне прогресування ОА.

SYSADOA зазвичай добре переносяться й можуть безпечно поєднуватися з НПЗП. Однак, приймаючи рішення про призначення SYSADOA, слід пам'ятати про їхню повільну дію. Помітне зменшення болю зазвичай відбувається приблизно через 6-8 тиж систематичного застосування, тож необхідно інформувати пацієнта про те, що препарат діє повільно, й оцінювати ефективність терапії не раніше ніж через 2-3 міс. Обираючи засіб групи SYSADOA, перевагу варто віддавати лікарським засобам із доведеною ефективністю (замість дієтичних добавок).

ASU у веденні раннього ОА

Серед доступних препаратів із групи SYSADOA варто звернути увагу на ASU (Піаскледин® 300), котрий завдяки потужним протизапальному та структуромодифікуючому ефектам ідеально вписується в сучасну концепцію розвитку ОА, особливо на ранніх стадіях захворювання.

Неомилювальні сполуки авокадо та сої – це природні екстракти олій відповідних рослин, які складаються із залишкової фракції, котру не можна перетворити на мило шляхом сапоніфікації. Головним компонентом ASU є фітостероли: β-ситостерол, кампстерол і стигмастерол; також ASU містить складну суміш інших речовин, як-от жиророзчинні вітаміни, тритерпенові спирти, сквален, жирні кислоти та ін.

У доклінічних дослідження *in vitro* та *in vivo* було продемонстровано хондропротекторні, анаболічні й антикатаболічні властивості ASU. Зокрема, ASU пригнічують руйнування та стимулюють відновлення хряща; підвищують синтез ГАГ і колагену II типу (компонентів хряща); зменшують запалення тканин суглоба шляхом пригнічення запальних цитокінів (IL-1, IL-6, IL-8, TNF, простагландину E2), циклооксигенази-2, матриксних металопротеїназ (MMP-3, MMP-13). ASU також модулюють ростові фактори, задіяні в патогенезі ОА: підвищує рівні захисних факторів росту IGF-1, TGF-β₁ і TGF-β₂, що сприяє відновленню хряща.

У дослідженні С. Boileau і співавт. (2009) на моделі ОА після 8 тиж лікування ASU порівняно з плацебо спостерігалось значне зниження тяжкості остеоартритичних уражень суглобового хряща (зменшення макроскопічних вогнищ у плато великогомілкової кістки; зменшення втрати субхондральної кістки та товщини кальцифікованого хряща виростку стегнової кістки; рис. 1).

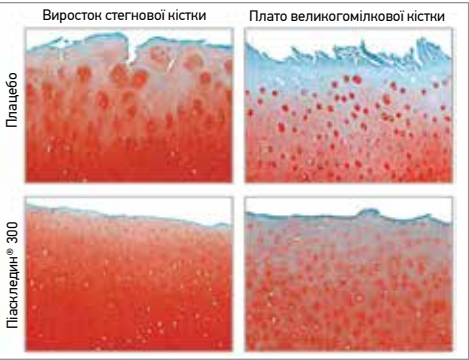


Рис. 1. Гістологія остеоартритичного хряща після 8 тиж лікування плацебо чи Піаскледином 300 (збільшення ×100, фарбування сафраніном-О)

У рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні ERADIAS, яке тривало 3 роки, відносний ризик прогресування ОА в групі Піаскледину 300 знижувався на 20% порівняно з плацебо (рис. 2).

У масштабному європейському дослідженні, що проводилося в умовах реальної клінічної практики за участю 4822 пацієнтів з ОА колінного суглоба, після 6 міс лікування Піаскледином 300 відзначали значне зниження інтенсивності болю в суглобах у спокої та під час руху, покращення функції та зменшення потреби в НПЗП (Głuszek P., Stasiak M., 2016).

Оригінальний препарат ASU Піаскледин® 300 має сприятливий профіль безпеки і добре переноситься навіть за тривалого

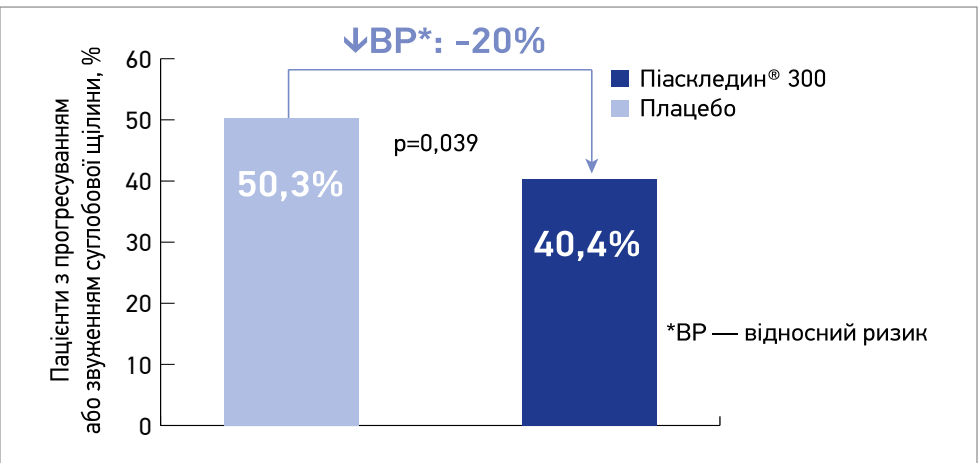


Рис. 2. Піаскледин® 300 значно сповільнює прогресування ОА після 3 років лікування

застосування. Препарат можна безпечно призначати пацієнтам із супутніми захворюваннями, як-от цукровий діабет, дисліпідемія, печінкова чи ниркова дисфункція. У двох нещодавніх метааналізах було

підтверджено, що частота виникнення небажаних явищ на тлі терапії ASU не відрізняється від такої при застосуванні плацебо (Simental-Mendia M. et al., 2019; Honvo G. et al., 2019).

Отже, ведення раннього ОА передбачає нефармакологічні методи (підвищення рівня фізичної активності, нормалізацію маси тіла) та призначення лікарських препаратів, передусім SYSADOA, котрі сприяють зменшенню болю й уповільнюють руйнування суглоба. До цієї групи препаратів належить Піаскледин® 300, розроблений на основі неомилюваних сполук авокадо та сої. Тривале застосування Піаскледину 300 у комплексній терапії на ранніх стадіях ОА дає змогу зменшити інтенсивність болю, відновити рухливість суглобів і зупинити прогресування захворювання. Препарат добре переноситься і не спричиняє серйозних побічних ефектів.

Список літератури знаходиться в редакції.

За матеріалами статті:
Rupinski R. Wczesna choroba zwyrodnieniowa stawów. Praktyczne aspekty diagnostyki i terapii. Prakt Fizjoter i Rehab. 2020; 119.

Підготувала **Олеся Павленко**



ПІАСКЛЕДИН® 300

Неомилювані сполуки олії авокадо і сої¹

ПОВЕРТАЄ ПАЦІЄНТІВ З ОА ДО АКТИВНОГО СПОСОБУ ЖИТТЯ²

- Унікальний подвійний механізм дії^{3,4,5}
- Пролонгований ефект зберігається на протязі 2-х місяців після припинення терапії²
- Повертає до активного способу життя²



Р.П.МОЗ України №UA/131730101 від 30.11.2018

ЗРУЧНИЙ ПРИЙОМ



1
капсула на добу
3 – 6 місяців¹



Лютий 2020

ПІАСКЛЕДИН® 300
300 мг неомилювані сполуки авокадо і сої



ХОНДРОПРОТЕКТОР З ПРОЛОНГОВАНИМ ЕФЕКТОМ²

Коротка характеристика препарату

Склад лікарського засобу:

олії авокадо неомилювані сполуки, олії сої неомилювані сполуки. **Форма випуску.** Капсули. **Фармакотерапевтична група.** Інші нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТС M01A X26. **Показання для застосування.** Застосовується у ревматології для лікування дорослих: симптоматичне лікування остеоартиту колінних суглобів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Дослідження щодо застосування препарату за участю вагітних не проводились, тому застосовувати препарат під час вагітності не рекомендується. Відсутня інформація щодо застосування препарату під час годування груддю, тому слід утриматись від застосування препарату в цей період. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.** Не має відомого впливу на здатність керувати автотранспортом чи працювати з іншими механізмами. **Діти.** Застосовується лише дорослим. **Спосіб застосування та дози.** Застосовують дорослим внутрішньо 1 капсулу 1 раз на добу під час їжі, запиваючи однією склянкою води. Капсулу не слід розжовувати. Тривалість курсу лікування визначає лікар. **Передозування.** Застосування дози вищої, ніж призначена, може підвищити ризик гастроентерологічних розладів або розладів з боку печінки. В такому випадку необхідно негайно проконсультуватися з лікарем. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями є діарея, біль у верхньому відділі живота та нудота. Рідко (може виникати у 1 людини із 1000): гастроентерологічні розлади такі як запалення кишківника, блювання, сухість слизової оболонки рота, відрижка; сечокам'яна хвороба; зниження кількості тромбоцитів; підвищення кров'яного тиску. Крім того, можуть спостерігатися із невідомою частотою такі важкі порушення з боку печінки як ураження печінки або обструкція жовчаних шляхів, а також підвищення рівня ферментів печінки у крові (таких як трансаміназа, лужна фосфатаза, білірубін та гаммаглутамілтрансферидаза). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Необхідно попередити лікаря або фармацевта про одночасний прийом інших лікарських засобів. Піаскледин® 300 може впливати на антикоагулянти або піддаватися їх впливу. **Упаковка.** По 15 капсул у ПВХ/алюмінієвому білестері; по 1 білестеру у коробці з картону. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Інформація про лікарський засіб.** **Інформація для фахівців охорони здоров'я для використання в професійній діяльності.**

1. Інструкція для застосування лікарського засобу Піаскледин®300.
2. Maheu E. et al. Symptomatic efficacy of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of osteoarthritis of the knee and hip: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial with a six-month treatment period and a two-month follow-up demonstrating a persistent effect. Arthritis Rheum 1998;41:81-91.
3. Altinel L. et al. Treatment with unsaponifiable extracts of avocado and soybean increases TGF-beta1 and TGF-beta2 levels in canine joint fluid. Tohoku J Exp Med 2007;211:181-6.
4. Boumedine K, Felsaz N, Bogdanowicz P, Galera P, Guillou G, Pujol JP, et al. Avocado/soya unsaponifiables enhance the expression of transforming growth factor P1 and P2 in cultured articular chondrocytes, Arthritis Rheum 1999;42:148-56.
5. Henrotin YE, Sanchez C, Deberg MA, et al. Avocado/soybean unsaponifiables increase aggrecan synthesis and reduce catabolic and proinflammatory mediator production by human osteoarthritic chondrocytes. J Rheumatol 2003; 30:1825-34.

LABORATOIRES EXPANSIENCE
1 place des Saisons –
92048 Paris La Défense Cedex – FRANCE
Tél. : +33 (0)1 43 34 60 00 – Fax : +33 (0)1 43 34 61 00
www.expanscience.com



044119, м. Київ,
вул. Ю. Ілленка, 83-д, оф.404.
тел.: (044) 538-01-26,
факс: (044) 538-01-27
dileo-farma.com.ua



Коронавірусна інфекція: ревматологічні прояви й наслідки

Нещодавно відбулася III Міжнародна медична міжсекторальна онлайн-конференція під назвою «Постковідний синдром. Демонстрація готовності», присвячена розбору висновків, зроблених за рік пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19), й аналізу досвіду ведення пацієнтів із постковідним синдромом. Завідувачка кафедри сімейної медицини Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор Людмила Вікторівна Хіміон виступила з доповіддю «Ревматологічні прояви й наслідки COVID-19».

Однією з актуальних проблем сучасної медицини, що активно досліджуються, є ведення хворих із наслідками COVID-19, зокрема ревматологічними проявами, котрі виникають під час перебігу коронавірусної інфекції чи після перенесеного гострого захворювання.

Як відомо, будь-яка інфекційна патологія тісно пов'язана з автоімунною, оскільки обидва патогенетичні механізми взаємодіють між собою, спільно викликаючи відповідь імунної системи. Це наочно демонструє статистика цих захворювань за останні десятиріччя.

Проте динаміка захворюваності в цих групах різна. Суто інфекційні хвороби, котрі ще півстоліття тому були важливою причиною смертності як дорослого, так і дитячого населення (туберкульоз, ревматизм тощо), на сьогодні вже не являють собою такої серйозної проблеми. Водночас спостерігається невинне зростання захворюваності на цілу низку автоімунних хвороб. Рік у рік перелік хвороб, які активно поширюються, поступово стає довшим, поповнюючись новими нозологіями (хвороба Крона, розсіяний склероз, цукровий діабет 1 типу, бронхіальна астма тощо).

З іншого боку, відомо, що самі інфекційні агенти (особливо це стосується вірусів) після контакту з ними організму, генетично сприйнятливого до формування автоімунних процесів, спричиняють індукцію автоімунних реакцій.

Є два найвивченіші механізми виникнення автоімунних захворювань:

- індукція коstimуляторів антигенпрезентувальних клітин (до них насамперед належать макрофаги, що вперше стикаються з інфекцією);
- молекулярна мімікрія (подібність антигенів самого мікроорганізму до антигенів здорових тканинних клітин організму людини, внаслідок чого імунна система, що має давати відповідь на проникнення інфекційного агента, починає реагувати імунною відповіддю на власні клітини).

До інших механізмів розвитку автоімунних захворювань належать:

- вплив вірусів Епштейна – Барр, імунodefіциту людини, котрі зумовлюють поліклональну активацію В-лімфоцитів, провокуючи синтез значної кількості антитіл, частина з яких є автореактивними;
- пошкодження тканин хазяїна інфекційним агентом, що призводить до виділення видозмінених антигенів ушкоджених клітин у внутрішнє середовище й таким чином спричиняє активацію імунної відповіді.

Що стосується інших вірусів, у тому числі SARS-CoV-2, то до можливих механізмів розвитку автоімунних реакцій відносять можливу поліклональну активацію В-лімфоцитів (тобто В-лімфоцити, що виробляють антитіла та захищають організм від вірусної інфекції, в людей, генетично сприйнятливих до формування автоімунних процесів, також починають синтезувати й частину автореактивних антитіл, які не інактивуються, а спричиняють пошкодження власних тканин хазяїна). На сьогодні такі механізми доведені для низки автоімунних захворювань. До основних вірусів-тригерів, що їх зумовлюють, належать парвовірус В19, вірус Епштейна – Барр, цитомегаловірус, Т-лімфотропний вірус людини, вірус герпесу-6, вірус гепатиту В та С, вірус краснухи.

Механізми розвитку автоімунних реакцій, спричинених вірусом SARS-CoV-2, вивчені недостатньо, проте аналіз результатів лікування хворих на COVID-19 дає змогу назвати декілька можливих специфічних механізмів:

- імуносупресія, що виникає в більшості пацієнтів у ранніх фазах хвороби (відображенням імуносупресії є лейкопенія, особливо лімфопенія);
- неадекватний синдром відновлення (реконструкції) імунної системи після гострої фази й імуносупресії з проривом авто-толерантності;
- результати застосування поліфармакотерапії, глюкокортикоїдів, імуноглобулінів й інших імуноактивних препаратів.

Ці патологічні процеси відбуваються в неабияких масштабах, що в майбутньому може призвести до формування великої групи людей, які матимуть підвищений ризик виникнення автоімунних станів і захворювань. Отже, медико-соціальне значення ревматичних хвороб неухильно зростає, рік у рік дедалі актуальнішими стають такі проблеми:

- вартість лікування ревматичних хвороб у розвинених країнах досягла такої онкологічних захворювань;

- високий рівень непрацездатності й інвалідизації в молодому віці;

- вплив на фертильність і генетична схильність;
- значні порушення соціальної адаптації та якості життя;
- висока частота психоемоційних проблем.

На сьогодні існує декілька встановлених механізмів взаємодії вірусу SARS-CoV-2 з клітинами організму людини: процес його реплікації, імунозапальні механізми ураження легень, процес активації системи інтерферону тощо. Це демонструє, наскільки багато імунних факторів задіяно в патогенезі імунної відповіді, пов'язаної з COVID-19.

Рецептори ангіотензинперетворювального ферменту-2, до яких приєднується вірус SARS-CoV-2, розташовані практично на всіх тканинах організму: альвеоцитах і респіраторних клітинах, ентероцитах, синовіоцитах, ендотелії судин, епітелії жовчовивідних шляхів, гепатоцитах, непосмугованих і скелетних м'язах, нейронах тощо.

Серед частих проявів коронавірусної інфекції, що можна віднести до типових симптомів автоімунних хвороб, можна виокремити такі: гостра фаза, втома, задишка, біль у суглобах, біль у грудях, кашель, аносмія, сухий синдром, риніт, червоне око, міалгія тощо.

Через 60 днів після появи перших симптомів:

- 32% осіб мали 1-2 симптоми;
- 55% осіб мали ≥ 3 симптомів;
- лихоманки не було в жодному випадку.

Після тяжкої інфекції через 6 міс:

- 39% осіб мали посттравматичний стресовий розлад;
- 33% осіб – депресивні розлади;
- 30% осіб – тривожні розлади.

Деякі пацієнти з COVID-19 мали ураження за типом обмороження (васкуліт), гістологічно та клінічно подібні до хвороби Кавасакі, висипань у разі системного червоного вовчка, дерматоміозиту тощо.

Результати клінічних досліджень вказують на те, що саме розвиток гострого автоімунного процесу під час тяжкої коронавірусної інфекції відповідає за той критичний стан, який настає в 5% пацієнтів. Спостерігаються такі патологічні процеси, як гостра інтерстиціальна пневмонія, автоімунна тромбоцитопенія, синдром Гієна – Барре, антифосфоліпідний синдром, хвороба Кавасакі, синдром хронічної втоми (міалгічний енцефаліт).

Останнім часом активно вивчаються ті антигенні детермінанти вірусу SARS-CoV-2, які можуть бути подібними до здорових клітин і тканин організму людини. Нині чітко визначено, що пацієнти з гіперімунною відповіддю у вигляді гострої інтерстиціальної пневмонії мають відповідні детермінанти в альвеолах, які схожі на антигени COVID-19, тому під час коронавірусної інфекції імунна система дає таку надмірну відповідь.

Окрім того, встановлено, що при тромбозах, які також є частотою причиною смерті пацієнтів із COVID-19, у багатьох випадках відзначаються ознаки антифосфоліпідного синдрому (табл.).

Таблиця. Спільні клініко-лабораторні ознаки антифосфоліпідного синдрому та коронавірусної інфекції	
Антифосфоліпідний синдром	COVID-19
Антитіла до фосфоліпідів	Антитіла до фосфоліпідів (LA – 64%, aCL – 9%, анти- β_2 -GPI – 13%)
Подовження активованого часткового тромбoplastинового часу, підвищення D-димеру	Порушення показників коагулограми (69%)
Тромбози	Тромбози (21%)
Легеневі ускладнення	Легеневі ускладнення
Активация комплементу	Депозити комплементу в легенях і шкірі (судинні)
Гіперімунний синдром, цитокіновий шторм за катастрофічного антифосфоліпідного синдрому	Гіперімунний синдром, цитокіновий шторм за тяжкого перебігу

Після завершення гострої фази інфекційного процесу виявляють такі лабораторні ознаки, що вказують на ревматологічні прояви COVID-19:

- антинуклеарні антитіла – загальний маркер автоімунного процесу;
- антифосфоліпідні антитіла (до кардіоліпіну, β_2 -глікопротеїну, люпус-антикоагулянту) – запускають автоімунний процес тромбоутворення, в тому числі катастрофічного;



Л.В. Хіміон

- SSA/Ro, SSB-антитіла – характерні для хвороби Шегрена, системного червоного вовчка, змішаного захворювання сполучної тканини;

- антитіла до цитоплазми нейтрофілів – характерні для низки системних васкулітів;
- AMD5 – антитіла, характерні для особливої форми дерматоміозиту (протікає з інтерстиціальним ураженням легень);
- анти-CCP – маркер ревматоїдного артрити;
- антитіла до еритроцитів – маркер автоімунної гемолітичної анемії.

До постковідних автоімунних станів/захворювань належать такі: ревматоїдний артрит й інші загальні артрити, синдром Гієна – Барре, міастенія, хвороба Кавасакі, автоімунна тромбоцитопенія й анемія, підгострий тиреоїдит, системний червоний вовчок, антифосфоліпідний синдром, псоріаз, саркоїдоз, васкуліт.

Проаналізувавши наявні дані, імунологи та ревматологи з різних країн висунули теорію, що SARS-CoV-2 дійсно є тим вірусом, який зумовлює гострі автоімунні захворювання в генетично схильних пацієнтів. Тому в сучасній науковій літературі навіть порушується питання: COVID-19 – це інфекція чи автоімунне захворювання?

Механізм розвитку автоімунної відповіді при коронавірусній інфекції наочно продемонстровано на рисунку.

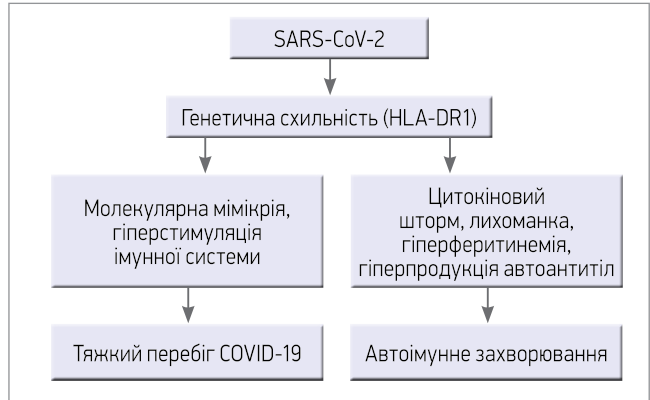


Рис. Механізм розвитку автоімунної відповіді при COVID-19

Отже, при терапії гострого респіраторного дистрес-синдрому з ревматологічними проявами треба з обережністю застосовувати засоби, що призводять до шкідливого пригнічення противірусної відповіді: нестероїдні протизапальні препарати, класичні імуносупресанти (метотрексат, сульфасалазин, лефлуномід, мофетилу мікофенолат). Водночас потрібно пам'ятати, що до засобів, які забезпечують корисне пригнічення імунної відповіді, належать біологічні препарати (інгібітори фактора некрозу пухлини, інтерлейкіну-6, -1 тощо), таргетні імуномодулювальні препарати (тофацитиніб, барицитиніб, апреміласт), глюкокортикоїди.

Наприкінці виступу професор Л.В. Хіміон перелічила загальні питання, що наразі стоять перед дослідниками:

- чи існує можливість персистенції COVID-19 / розвитку хронічної коронавірусної інфекції?
- чи є більш і менш автоімунногенні штами SARS-CoV-2?
- чи виникають автоімунні реакції в осіб, які перенесли COVID-19 малосимптомно чи безсимптомно?
- чи є розвиток автоімунних реакцій у складі коронавірусної інфекції / постковідного синдрому транзиторним?
- як вплине вакцинація проти вірусу SARS-CoV-2 на поширеність автоімунних захворювань?
- чи виникнуть нові автоімунні хвороби?

Висновки

За наявності в пацієнта скарг на лихоманку, втому, артралгії, сухий синдром варто проводити диференційну діагностику з ревматичними хворобами та COVID-19.

Особи з постковідним синдромом потребують тривалого спостереження й реабілітації, а також обміркованого підходу до повторних амбулаторних обстежень, оскільки їх інтерпретація є значно утрудненою, в тому числі з точки зору ревматолога.

Дослідження на тему тривають, отож необхідно стежити за новими науковими публікаціями.

Підготував **Олександр Соловійов**

Аденурік® — «Препарат року 2020»!



4 грудня 2020 року відбулася XXI церемонія нагородження професіоналів фармацевтичної галузі України «Панацея». Вперше в історії захід проводили в режимі прямої трансляції, тож усі охочі могли «відвідати» урочистості, не виходячи з дому, та вшанувати переможців віртуальними оплесками. Колориту святку додали вишукані роботи художника Олександра Клименка, котрі використовувалися для оформлення, яскраві перформанси та сміливі експерименти театру «Київ Модерн-балет» Радю Поклітару. Так символічно організатори втілили ідею, що лікують не лише медикаменти – мистецтво теж може зцілювати.

«Запрошуємо вас на червону доріжку!»

Конкурс «Панацея» – подія, на яку чекають і яка привертає увагу професіоналів галузі. Про її авторитет свідчить рівень номінантів, переможців, запрошених учасників. Зокрема, почесним гостем церемонії став міністр охорони здоров'я Максим Степанов. Керівник Міністерства охорони здоров'я наголосив на значенні діяльності спеціалістів фармацевтичної галузі для суспільства: «Фармацевтична галузь як складова системи охорони здоров'я опинилася на передовій боротьби з коронавірусом. Працюючи як злагоджений механізм, вона здійснювала безперебійні поставки лікарських засобів; не залишилась осторонь проблем суспільства, спрямовуючи соціальні проекти на оснащення лікарень, забезпечення лікарів захисними засобами тощо. Виклики, котрі поставило перед нами життя, мобілізували фармацевтичну галузь. І фахівці гідно впоралися з цими завданнями. Сподіваюся, ми подолаємо кризу й наступного року зможемо зустрітися офлайн та привітати один одного з новими здобутками!».

Результати церемонії «Панацея» віддзеркалюють тренди у сфері медицини й фармації. Так, цього річ на основі маркетингових досліджень Business Credit, SMD, UMG експерти вибрали найкращих не тільки в традиційних номінаціях («Ресурс із пошуку та замовлення лікарських засобів», «Освітній проект», «Проект року», «Соціальний проект року», «Безрецептурний препарат року», «Рецептурний препарат року», «Біологічно активні речовини»), а й у новій категорії – «Карантинний проект».

За традицією тріумфатори конкурсу отримують нагороди, виготовлені скульптором Андрієм Зігурою. Утім, перемога в конкурсі «Панацея» – не про звання й титули. Насамперед це свідчення високого рівня довіри до лікарських засобів із боку як споживачів, так і медичної спільноти.

У номінації «Рецептурний препарат року» серед засобів, які застосовуються при подагрі (а саме інгібіторів утворення сечової кислоти), найкращим визнали препарат Аденурік® (фебуксостат, компанія Berlin-Chemie Menarini). За нагородою до студії завітав бренд-менеджер препарату **Андрій Притульський**. «Хоча 2020-й виявився досить важким, для препарату Аденурік® він став роком відкриття й активного вивчення. Зокрема, з'явилися результати дослідження, що внесло ясність стосовно кардіоваскулярної безпеки засобу. Приємно, що препарат отримав визнання в такому

поважному конкурсі, як «Панацея», – підкреслив пан Андрій. – Хочу подякувати всій сім'ї Berlin-Chemie! Ця перемога – визнання цінності щоденної праці та зусиль нашої команди. З надією й натхненням ми крокуватимемо до нових звершень!».

Переворот у лікуванні подагри

Фебуксостат, діюча речовина препарату Аденурік®, є потужним селективним непуриновим інгібітором ксантиноксидази. Його константа інгібування *in vitro* не перевищує 1 нМ. Фебуксостат застосовується в лікуванні подагри – хронічного метаболічного захворювання, основними клінічними проявами якого є рецидивний гострий артрит і подагричні тофуси. Виникнення подагри зумовлюється порушеннями пуринового обміну; патологія супроводжується появою гіперурикемії.

Сечова кислота є кінцевим продуктом метаболізму пуринів у людини й утворюється в результаті хімічних реакцій: гіпоксантин → ксантин → сечова кислота. Фермент ксантиноксидаза каталізує ці реакції.

Впливаючи на ксантиноксидазу, Аденурік® допомагає нормалізувати концентрацію сечової кислоти в крові та підтримує її на належному рівні. Він утворює стабільний комплекс як із відновленою, так і з окисленою формою ферменту.

Після прийому всередину фебуксостат абсорбується швидко й у великому обсязі (приблизно 84%). Період напіввиведення становить 5-8 год і залежить від дози препарату. Прийом їжі, так само як і одночасне застосування антацидів, не впливає на швидкість всмоктування й показники концентрації речовини в плазмі крові. Приблизно 99,2% активної речовини зв'язується з білками крові (Беляєва І.Б. і співавт., 2017). Метаболізм відбувається переважно в печінці шляхом зв'язування з глюкуронілтрансферазою та, незначною мірою, за участю ферментів системи цитохрому P450.

Фебуксостат і його метаболіти виводяться через кишечник і нирки. Препарат не потребує корекції дози в осіб похилого віку, пацієнтів із легкою та помірною нирковою недостатністю, характеризується кращим профілем безпеки порівняно з алопуринолом.



Лікування фебуксостатом рекомендують пацієнтам, у яких прийом алопуринолу неефективний та/або спричиняє серйозні побічні ефекти. Не показане використання фебуксостату при вторинній гіперурикемії та безсимптомній гіперурикемії.

Показанням до використання препарату Аденурік® 120 мг також є лікування та профілактика гіперурикемії в дорослих пацієнтів, які отримують хіміотерапію з приводу гематологічних злоякісних новоутворень, із помірним або високим ризиком синдрому лізису пухлини.

Фебуксостат vs алопуринол: вимушений компроміс чи гідна альтернатива?

Загалом виділяють три напрями уратознижувальної терапії. Алопуринол і фебуксостат блокують ксантиноксидазу, перешкоджаючи утворенню сечової кислоти; пеглотиказа створює умови для деградації розчинних уратів, а урикозурики (пробенецид, бензбромарон, веринурад, лезинурад) посилюють виведення солей сечової кислоти. Уратознижувальна дія характерна для таких препаратів, як амлодипін, аторвастатин, фенфібрат, лосартан.

Проте вираженість цього додаткового сприятливого ефекту недостатня для досягнення цілей терапії подагри.

Для алопуринолу, засобу першої лінії лікування подагри, характерна низка недоліків: імовірні серйозні токсичні реакції (еозинофілія, васкуліт, гепатит, прогресивна ниркова недостатність), алергічні реакції; широкий спектр протипоказань і лікарських взаємодій. Встановлено, що в деяких хворих алопуринол неефективний навіть у разі використання в максимальній дозі. Крім того, алопуринол структурно подібний до гіпоксантину та бере участь у широкому спектрі пуринових і піримідинових реакцій, що перешкоджає селективності та прицільному впливу на механізми розвитку хвороби.

Як альтернатива алопуринолу був розроблений фебуксостат. Він пригнічує активність як окисленої, так і відновленої форми ксантиноксидази (алопуринол з'єднується тільки з окисленою формою ферменту). Фебуксостат практично не впливає на активність інших ферментів пуринового та піримідинового метаболізму, краще переноситься хворими.

У рандомізованих подвійних сліпих дослідженнях лікування фебуксостатом тривалістю від 6 до 12 міс у дозуваннях, дозволених для використання в Європейському Союзі (ЄС), а саме 80 і 120 мг/день, порівняно з алопуринолом 100-300 мг/день, виявилось значно ефективнішим у зниженні рівнів сечової кислоти в сироватці крові в пацієнтів із гіперурикемією та подагрю (Frampton J.E., 2015).

Фебуксостат продемонстрував вищу ефективність у зниженні рівня сечової кислоти, ніж алопуринол, у пацієнтів із нирковою недостатністю. У відкритих дослідженнях тривалістю 3-5 років терапія фебуксостатом підтримувала цільові показники сечової кислоти в сироватці крові <6,0 мг/дл (360 мкмоль/л) у більшості пацієнтів. Стійке зниження рівня концентрації сечової кислоти супроводжувалося майже повним припиненням нападів подагри й розсмоктуванням тофуса.

Ренопротекторний ефект фебуксостату: дані досліджень

У рандомізованому контрольованому дослідженні FREED науковці порівняли частоту ниркових, церебральних і кардіоваскулярних ускладнень у пацієнтів похилого віку з гіперурикемією, котрі отримували лікування фебуксостатом, і хворих, яким призначили традиційну терапію з модифікацією способу життя (Kojima et al., 2019). Відповідно до результатів цього дослідження, фебуксостат значно зменшував концентрацію сечової кислоти в сироватці крові та сповільнював прогресування порушення ниркової функції. Порівняно зі стандартною терапією в поєднанні з модифікацією способу життя лікування фебуксостатом асоціювалося зі зниженням частоти ниркових, церебральних і кардіоваскулярних подій (основна комбінована кінцева точка) в пацієнтів віком ≥65 років із гіперурикемією.

Перевірте себе

Чи добре знайомі ми з такою хворобою, як подагра, та чи маємо повну інформацію про препарат Аденурік®?

Запрошуємо читачів перевірити знання й інтуїцію в короткому опитуванні та дізнатися декілька цікавих фактів і результатів наукових спостережень.

Запитання № 1. Хто з відомих людей страждав на подагру?

- A. Артур Шопенгауер
- B. Бенджамін Франклін
- C. Пітер Рубенс
- D. Усі варіанти правильні
- E. Ніхто з вищеназваних

Правильна відповідь – D.

«Королева хвороб і хвороба королів», «нога в пастці», «секрет геніальності» – як тільки не називали цю хворобу! Перелік видатних особистостей, які страждали на подагру, вражає. Це Ісаак Ньютон, Альберт Ейнштейн, Чарльз Дарвін, Петро І, Лев Толстой, Леонардо да Вінчі, Гай Юлій Цезар, Бенджамін Франклін, Джордж Гордон Байрон, Іван Котляревський, Іммануїл Кант, Рембрандт, Рубенс, Мікеланджело Буонаротті, Артур Шопенгауер...

Подагра стала частиною «спадщини» флорентійської династії Медичі, що передавалася з покоління в покоління (Синяченко О.В., Коваленко В.Н. і співавт., 2018). До речі, наведений перелік видатних імен відображає й гендерний дисбаланс серед пацієнтів із подагрю: співвідношення чоловіків і жінок серед хворих у різні вікові періоди варіює від 4:1 до 3:1 (Беляєва І.Б. і співавт., 2017), а за деякими даними, навіть сягає 19:1.

Запитання № 2. У прихильників якого раціону харчування ймовірність виникнення подагри мінімальна?

- A. Вегани
- B. Вегетаріанці
- C. М'ясоїди
- D. Ризик у групах зіставний
- E. Харчові вподобання не належать до факторів ризику хвороби

Правильна відповідь – B.

У дослідженні вчених із Тайваню (Chiu T.H. et al., 2019) за участю понад 14 тис. осіб було виявлено, що рівень сечової кислоти та ризик захворіти були найнижчими у вегетаріанців, які вживали яйця та молочні продукти, дещо вищі показники мали вегани. У зоні максимального ризику перебували люди, котрі полюбили м'ясо. Ще одне цікаве припущення цього спостереження: пурини, що містяться в їжі рослинного походження (соя, гриби, горіхи тощо), безпечніші за пурини тваринного походження.

Слід зазначити, що останніми десятиліттями парадигма стосовно етіопатогенезу подагри зазнала змін, особливо щодо ролі дієти в розвитку хвороби. Проте дослідження в цій царині тривають і допомагають здійснити важливі уточнення. Зокрема, доведено, що вживання сухого вина в помірній кількості не впливає на вірогідність захворіти на подагру, міцні алкогольні напої помірно збільшують ризик, а з найбільшою загрозою асоціюється споживання пива та лікерів.

Навпаки, запобігають розвитку подагри гострий перець, імбир, лимон, куркума, крес-салат, вишневий сік, ананаси.

Запитання № 3. Коли фебуксостат дозволили застосовувати в ЄС?

- A. У 60-х роках минулого століття
- B. У 1997 році
- C. У 2008 році
- D. У 2020 році
- E. Жоден із варіантів не є правильним

Правильна відповідь – C.

Фебуксостат (2-(3-ціано-4-ізобутоксифеніл)-4-метилтіазол-5-карбоксильна кислота) був схвалений до застосування в ЄС у квітні 2008 року та з'явився на ринку під торговою назвою Аденурік®.

Запитання № 4. Які дозування препарату Аденурік® доступні на ринку України?

- A. 40 мг
- B. 80 мг
- C. 120 мг
- D. 80 і 120 мг
- E. 40, 80, 120 мг

Правильна відповідь – D.

Європейське агентство з лікарських засобів (ЕМА) схвалило використання фебуксостату в дозуваннях 80 і 120 мг/день, натомість Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA), спираючись на результати додаткового огляду дослідження CONFIRMS, – 40 і 80 мг/день (Bardin T., Richette P., 2020).

На українському ринку препарат Аденурік® представлений у дозах 80 і 120 мг.

Рекомендована початкова доза фебуксостату становить 80 мг/добу. Якщо протягом місяця рівень сечової кислоти в крові не знижується до цільових значень (<360 мкмоль/л), дозу збільшують до 120 мг/добу.

Лікування фебуксостатом слід розпочинати тільки в період після загострення хвороби. Початок терапії препаратом може спровокувати напад подагри, тому перед стартом лікування фебуксостатом рекомендується призначити нестероїдні протизапальні засоби чи колхіцин курсом щонайменше 6 міс із метою профілактики.

Запитання № 5. Чи впливає фебуксостат на частоту кардіоваскулярних подій?

- A. Так, підвищує
- B. Так, знижує
- C. Не впливає
- D. Дані відсутні
- E. Наразі питання активно досліджується вченими

Правильна відповідь – E.

«Білою плямою» в рекомендаціях щодо застосування фебуксостату залишалася позиція щодо кардіоваскулярної безпеки: тривалий час учені не могли дати чіткий висновок. Останні дослідження, зокрема FAST за участю понад 6 тис. осіб (Mackenzie I., Ford I. et al., 2020), показали зіставну частоту досягнення первинної серцево-судинної кінцевої точки на тлі терапії фебуксостатом й алопуринолом.

Тривале застосування фебуксостату не супроводжувалося підвищенням ризику смерті та серйозних побічних ефектів порівняно з аналогічними показниками на тлі використання алопуринолу.

Підготувала **Олександра Марченко**

3

Медична газета «Здоров'я України» вітає компанію «Берлін-Хемі» з почесною відзнакою конкурсу «Панацея 2020»! Бажаємо руху вперед і вгору, до нових цілей і вершин! І безмежного натхнення вам на цьому шляху, адже, як влучно зазначив відомий тренер Вінс Ломбарді, «перемога – це ще не все; все – це постійне бажання перемогати».

О.Б. Яременко, д.м.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3, О.О. Бур'янов, д.м.н., професор, завідувач кафедри травматології та ортопедії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Нові можливості ведення хворих на остеоартрит

Остеоартрит (ОА) уражає ≈7% усього населення світу, що становить >500 млн людей; щороку цей показник лише зростає. ОА є провідною причиною інвалідності серед осіб похилого віку, а тенденції постаріння населення світу та збільшення поширеності ожиріння спричиняють поглиблення цієї несприятливої ситуації. На жаль, і пацієнти, і лікарі нерідко сприймають ОА як неминучу складову процесу старіння та приділяють цьому захворюванню недостатньо уваги (Hunter D.J. et al., 2020).



О.Б. Яременко



О.О. Бур'янов

Для лікування ОА переважно застосовуються симптоматичні засоби на кшталт парацетамолу та нестероїдних протизапальних препаратів, але таке лікування супроводжується високим ризиком побічних ефектів і може спричиняти прогресування дегенерації суглобового хряща (Hause R.A., 2010; Machado G.C. et al., 2015; da Costa B.R. et al., 2016). Це привертає увагу пацієнтів, лікарів і науковців до дієтичних добавок, які наразі приймають ≈69% пацієнтів з ОА (Basedow M. et al., 2014). Дієтичні добавки застосовуються як альтернатива рекомендованим за ОА фізичним навантаженням або в поєднанні з ними. Популярність дієтичних добавок є надзвичайно високою: витрати на альтернативні засоби приблизно дорівнюють витратам на традиційну фармакотерапію (Ramsey S.D. et al., 2001).

У метааналізі Х. Liu та співавт. (2018), який включав 69 досліджень, лише 7 із проаналізованих біодобавок продемонстрували достовірний клінічний ефект за ОА, серед яких гідролізат колагену, екстракт босвелії (ЕБ) (*Boswellia serrata*), екстракт куркуми (*Curcuma longa*) та куркумін.

Гідролізат колагену складається з низки окремих пептидів. Вважається, що ця добавка зменшує дегенерацію хряща та відтермінує прогресування ОА за рахунок стимуляції синтезу протеогліканів і колагену 2 типу (Henrotin Y. et al., 2011). У систематичному огляді J.P. van Vlijven (2012) виявлено достовірний знеболювальний ефект колагену порівняно з плацебо (більш оцінювався за шкалою WOMAC – Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index). Деякі зі включених до цього метааналізу досліджень навіть продемонстрували перевагу колагену над глюкозаміну сульфатом. Важливо, що колаген вважається безпечною добавкою, а найпоширенішими побічними ефектами є незначні та помірні шлунково-кишкові розлади (Benito-Ruiz P. et al., 2009; van Vlijven J.P. et al., 2012). Молекула колагену є досить великою й у процесі травлення розпадається на амінокислоти, що надалі використовуються для синтезу ендogenous колагену в хондроцитах. Цей колаген становить основу позаклітинного матриксу суглобового хряща (Яременко О.Б. і співавт., 2020). Під час прийому гідролізованих форм колагену його абсорбція зростає до 95% (Oesser S. et al., 1999).

Крім колагену, важливим компонентом хрящової тканини є гіалуронова кислота та її похідні. Пероральне застосування гіалуронатів полегшує патологічні стани та симптоми, асоційовані з синовітом, зокрема біль у колінному суглобі, суглобовий випіт і запалення, зменшення

м'язової сили мускулатури, що оточує суглоб (Oe M. et al., 2016).

У час поліпрагмації та широкого застосування синтетичних медикаментів дедалі більшу увагу привертають засоби природного походження, перевагою яких є досить висока ефективність на тлі низької кількості побічних ефектів. Хоча механізми їхньої дії не до кінця зрозумілі, доведений вплив на протизапальні медіатори обґрунтовує доцільність застосування деяких із цих несинтетичних лікарських засобів у лікуванні ОА (Яременко О.Б., 2017). Так, експериментальні дослідження на тваринах і пілотні клінічні випробування доводять, що ЕБ може успішно застосовуватися для лікування запальних захворювань, у т. ч. ОА та ревматоїдного артрити (Abdel-Tawab M. et al., 2011). Такий висновок підтвердило й узагальнення двох Кокранівських метааналізів (Trifunovic-Konig M. et al., 2016).

Донедавна вважалося, що фармакологічні ефекти ЕБ насамперед опосередковані пригніченням утворення лейкотрієнів унаслідок інгібування 5-ліпоксигенази двома босвелієвими кислотами: 11-кето-β-босвелієвою й ацетил-11-кето-β-босвелієвою. Проте виявилося, що ще одним важливим складником ЕБ є β-босвелієва кислота, котра інгібує мікросомальну простагландин-Е-синтазу, а також серинову протеазу під назвою катепсин G. Отже, протизапальний ефект ЕБ може бути зумовлений кількома різними механізмами (Abdel-Tawab M. et al., 2011).

ЕБ має виражені протизапальні, антиартритичні й анагетичні властивості, зменшує кількість лейкоцитів у синовіальній рідині, сприяє відновленню прохідності судин, а отже, й покращенню кровопостачання суглобів (Kulkarni R.R. et al., 1991). Крім того, застосування ЕБ упродовж 120 днів запобігає звуженню суглобової щілини й утворенню остеофітів, що є свідченням сповільнення прогресування структурних змін за ОА (рис.) (Majeed M. et al., 2019).

Кумулятивний аналіз 11 неопублікованих досліджень, проведений R. Etzel (1996), виявив, що застосування ЕБ може зменшувати набряк суглобів і відчуття скутості. Доказова база ефективності ЕБ за ОА є потужнішою, ніж за ревматоїдного артрити. Так, у дослідженні К. Sengupta та співавт. (2008) засіб на основі ЕБ знижував уміст матричної металопротеази-3 (ферменту, що руйнує хрящ і спричиняє утворення ерозій) у синовіальній рідині пацієнтів з ОА. Унаслідок цього достовірно зменшувалася біль і покращувалася функція суглоба (за опитувальником WOMAC і візуально-аналоговою шкалою). Крім того, зменшення ферментної деградації суглобового хряща здатне чинити довгостроковий вплив на стан суглоба, запобігаючи його руйнуванню. Цікаво, що покращення клінічного стану спостерігалось вже через 7 днів після початку лікування.

У 8-тижневому рандомізованому подвійному сліпому перехресному дослідженні застосування ЕБ у пацієнтів з ОА колінного суглоба зумовлювало достовірне зменшення болю, покращення згинання в ураженому суглобі та збільшення відстані безбольової ходьби порівняно з плацебо. Пацієнти, котрі приймали ЕБ, також відзначили зменшення болю при різноманітних рухах – підйомі сходами, присіданнях, вставанні на коліна. На думку авторів дослідження, застосування ЕБ доцільне не лише при ОА, а й у разі ревматоїдного артрити, анкілозивного спондиліту, дегенеративних захворювань хребта (Kimmattkar N. et al., 2003). Порівняння ЕБ із НПЗП вальдекоксибом виявило, що через 7 міс лікування в групі ЕБ оцінка за всіма 3 субдоменами шкали WOMAC (біль, скутість, функціональний стан) була достовірно кращою, ніж у групі вальдекоксибу (Sontakke S. et al., 2007). Інше порівняння також підтвердило зівставну ефективність ЕБ і НПЗП еторикоксибу, проте було з'ясовано, що вживання ЕБ не супроводжується побічними ефектами, а застосування еторикоксибу в частині випадків зумовлює шлунково-кишкові розлади, неврологічні й дерматологічні побічні явища. На думку авторів, ЕБ є високоефективною та безпечною альтернативою НПЗП (Raj S.P., Bajrai M., 2013).

Ще одним класом природних сполук із доведеними протизапальними властивостями є куркумін – куркуміноїд, який міститься в екстракті куркуми (*Curcuma domestica* – жовтий імбир, один з основних компонентів каррі). Саме завдяки куркуміноїдам корінь куркуми має характерний жовтий колір. Куркуміну присвячено >3000 доклінічних досліджень, що робить його одним із найвивченіших агентів рослинного походження в біологічно-медичній літературі (Aggarwal B., Sung B., 2009). Ці дослідження довели, що куркумін зупиняє запальні процеси на рівні прозапальних ферментів (циклооксигенази та ліпоксигенази) й запальних факторів транскрипції (ядерний фактор κВ), а також їхньої геномної експресії. Дослідження W. Zhang і співавт. (2008) виявило, що застосування куркуміну в пацієнтів з ОА впродовж 3 міс зменшувало вираженість симптомів артрити та покращувало функцію суглобів за шкалою WOMAC, а також сприяло поліпшенню показників ходьби на тредмілі. В іншому випробуванні взяли участь 100 пацієнтів з ОА одного чи обох колінних суглобів, підтвердженим рентгенографічно. Цих пацієнтів було рандомізовано в групи добавки на основі куркуміну та плацебо. Через 3 міс сумарна оцінка за шкалою WOMAC

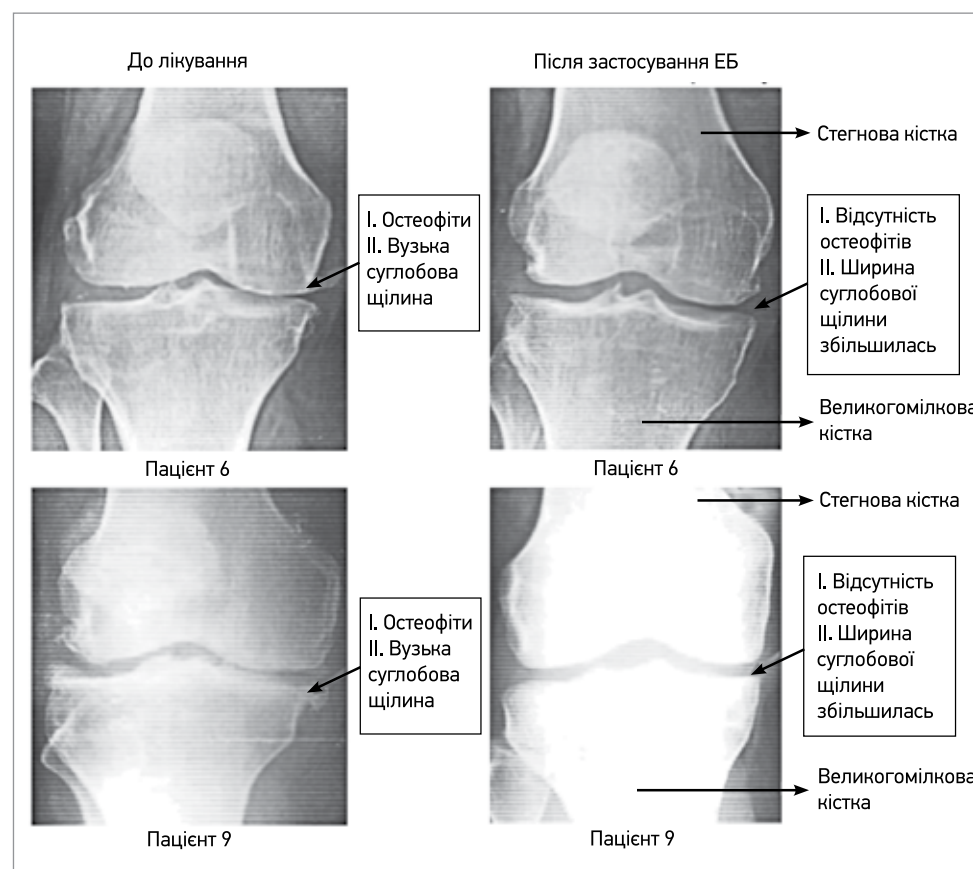


Рис. Рентгенологічні зображення колінного суглоба двох пацієнтів з ОА до лікування та після 120 днів застосування ЕБ

у групі куркуміну зменшилася з 16,6 до 7,3 бала; в групі контролю змін виявлено не було. Оцінка скутості також достовірно зменшилася (із 7,4 до 3,2 бала); контрольна група продемонструвала відсутність позитивних зрушень. Після застосування куркуміну було також зафіксовано достовірне покращення функції уражених суглобів, зменшення негативного впливу ОА на соціальні функції, покращення емоційного стану пацієнтів, збільшення дистанції ходьби на тредмілі (на 345% у групі куркуміну та на 89% у групі контролю; $p < 0,05$). Крім того, автори відзначили зниження низки запальних маркерів, зокрема ШОЕ й інтерлейкіну-1 β . Учасники групи куркуміну змогли знизити вживання НПЗП і знеболювальних засобів на 63,4%, що забезпечило зменшення шлунково-кишкових ускладнень лікування на 66,7%, а також зменшити сумарні витрати на лікування на 63,5% (Belcatro G. et al., 2010). У подвійному сліпому плацебо-контрольованому випробуванні Y. Panahi та співавт. (2014) пацієнтів з ОА колінного суглоба незначної та помірної тяжкості було рандомізовано в групи куркуміноідів і плацебо. Вживання куркуміноідів асоціювалося з достовірно вираженішим покращенням за шкалою WOMAC, оцінкою симптоматики за візуально-аналоговою шкалою й індексом Лекена. Метааналіз R.R. Bannuru та співавт. (2014), який включав 9 досліджень за участю 857 пацієнтів, виявив, що за своїм знеболювальним ефектом куркумін не лише перевищував плацебо, а й був зрівняним з ібупрофеном. Автори пояснюють таку високу ефективність цієї речовини потужним впливом на провідні ферменти запалення: циклооксигеназу, ліпоксигеназу, фосфоліпазу, колагеназу та гіалуронідазу.

Відносно низька біодоступність куркуміну внаслідок порівняно низького всмоктування в кишечнику, швидкого метаболізму в печінці й елімінації через стінку жовчного міхура обмежує застосування цієї сполуки (Wahlstrom B., Blennow G., 1978; Shoba G. et al., 1998; Yang K.Y. et al., 2007), але дослідження L. Khorsandi та співавт. (2014) продемонструвало, що додавання піперину (складника чорного перцю) до куркуміну дає змогу покращити біодоступність останнього. В експерименті цих авторів щурам із модельованим артритом уводився куркумін, піперин або комбінація цих інгредієнтів. З'ясувалося, що сам піперин (на відміну від куркуміну) майже не чинить захисного впливу на суглоб, але підсилює сприятливі хондропротекторні ефекти куркуміну. Характерною ознакою хряща, ураженого ОА, є гіпоцелюлярність. Додавання піперину до куркуміну сприяло вираженішому зростанню вмісту клітин хряща, ніж монотерапія куркуміном. Збереження щонайбільшої кількості клітин є надзвичайно важливим аспектом лікування ОА, оскільки лише хондроцити здатні підтримувати життєздатність і функції суглобового хряща. Крім того, в дослідженні з'ясувалося, що комбінація куркуміну та піперину достовірно зменшувала вміст матричної металопротеїнази-13. G. Shoba та співавт. (1997) також провели дослідження біодоступності куркуміну за умови додавання піперину. Оскільки піперин є інгібітором глюкуронізації в печінці та кишечнику, він здатен сповільнювати метаболізм інших речовин, зокрема куркуміну. Так, у здорових

добровольців додавання 20 мг піперину до 2 г куркуміну підвищувало біодоступність останнього на 2000%.

Безсумнівно, комбінації різних рослинних компонентів мають перевагу над застосуванням окремих складників у вигляді монотерапії. У дослідженні A. Nagoian і співавт. (2018) узяли участь пацієнти віком 40-77 років із дегенеративно-гіпертрофічним ОА колінних суглобів, які протягом 12 тиж приймали куркуміноїди, їхню комбінацію з ЕБ або плацебо. При оцінюванні за шкалою WOMAC було виявлено достовірну відмінність між групою комбінованої терапії та групою плацебо. Оскільки хімічна структура куркуміну та босвелієвої кислоти є абсолютно різною,

їхні молекулярні мішені також відрізняються. Саме тому застосування цих біологічних молекул дає змогу досягти синергетичної дії та багатофакторного ефекту (Efferth T., Koch E., 2011; Panossian A. et al., 2015; Comblain F. et al., 2015). Поеднання декількох рослинних екстрактів із колагеном забезпечує ще більшу різноспрямованість мультитаргетної терапії: усунення запалення, ліквідацію болю та підтримку життєздатності суглобового хряща.

Таке поєднання на фармацевтичному ринку України представлено дієтичною добавкою Двісустав (Dr. Reddy's). В одному саше міститься 10 г пептидів колагену, 125 мг куркуміну (95% куркуміноїдів), 100 мг ЕБ (30% ацетил-11-кето- β -босвелієвої

кислоти), 12,5 мг гіалуронату натрію та 2,5 мг чорного перцю. Така формула дає Двісуставу змогу поповнювати запас колагену, необхідний для підтримання архітектури суглобового хряща, а також за рахунок рослинних складників створювати оптимальні дієтологічні умови функціонування опорно-рухового апарату при порушеннях функцій суглобів, спричинених тривалим впливом шкідливих факторів на суглобовий хрящ. Для зменшення суглобової симптоматики Двісустав доцільно застосовувати щонайменше протягом 4-6 тиж, а максимальний позитивний ефект спостерігається після 8-12 тиж уживання.

Надалі курс можна повторювати.

3

70% хряща суглобів складає колаген¹





дієтична добавка **Двісустав** джерело колагену для суглобів

- ✓ **1 саше містить 10 г пептидів колагену**
- ✓ **Амінокислоти пептидів використовуються для синтезу колагену у суглобах^{2,3}**
- ✓ **Екстракт босвелії і куркумін сприяють зменшенню болю при остеоартриті⁴**

1. Руководство по гиалурину / Под ред. Р.А. Данилова. - СПб.: СпецЛит 2010. - Т.1. - 831 с. (70% - концентрация коллагену у сухожиль хрящового матриксу суглобів). 2. Stephen Desse, Milan Adam, Wilfried Babik. Oral Administration of MC Labeled Gelatin Hydrolysate Leads to an Accumulation of Radioactivity in Cartilage of Mice (C57/BL) // J Nutr. - 1999. 129(10). - P1891-S. 3. Moskowitz R.W. Role of collagen hydrolysate in bone and joint disease. // Seminars in Arthritis and Rheumatism. - 2000. Vol. 30. - P:87-99. 4. Cameron M, Chrusank S. Oral herbal therapies for treating osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2014 May 22(5):CD002947.

Реклама. Двісустав не є лікарським засобом. Форма випуску – саше, №19 в упаковці. Одне саше Двісустав містить: пептиди колагену 10г, гіалуронат натрію 12,5 мг, куркуміноїди 125 мг, екстракт босвелії 100 мг, екстракт чорного перцю 2,5 мг. За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: ТОВ «Др.Редді'с Лабаторієз», Солом'янське шосе, 101, оф. 11-А, м. Київ, Україна, 01131, тел. +38044021173



СУСТАМАР®

Стандартизований екстракт мартинії запашної
(Harpagophytum procumbens)

480 мг



АРТРОЗ

АРТРИТ

ОСТЕОХОНДРОЗ



Лікування дегенеративно-дистрофічних та
запальних захворювань опорно-рухового апарату:



x 2 РАЗИ
НА ДОБУ



Мрія суглобів!



- Сучасний німецький хондропротектор комплексної дії
- Чинить протизапальну та анальгезуючу дію
- Ефективність та безпека доведені ґрунтовними дослідженнями

Дає змогу відмовитися від прийому НПЗП у 60%
та ГКС у 56% пацієнтів з остеоартритом



www.esparma.com.ua



Ю.С. Рудик, д.м.н., Ю.Ч. Гасанов, ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків

Антиартритичні ефекти екстракту мартинії запашної: молекулярні механізми та біоактивні фітосполуки

Остеоартроз (ОА) є патологічним станом, що уражає увесь суглоб і різні типи клітин, в т. ч. хондроцити, остеобласти, синовіоцити й імунні клітини (Robinson W.H. et al., 2016). До клінічних симптомів ОА належать біль, дисфункція та деформація суглоба (Goldring S.R., Goldring M.B., 2016). ОА часто співіснує з кардіоваскулярними захворюваннями, цукровим діабетом, психічними хворобами, а також може збільшувати тягар захворюваності й смертності, асоційований з такими нозологічними станами (Veronese N. et al., 2016).

Наразі на ОА страждають $\approx 7\%$ населення планети. З 1990 до 2019 р. кількість хворих із цим патологічним станом зросла на 48% (Global Burden of Disease Collaborative Network, 2019). З огляду на прогресуюче старіння світової популяції та пандемію ожиріння проблема ОА посідатиме все вагоміше місце в рутинній практиці сімейних лікарів, терапевтів і ревматологів (Hunter D.J. et al., 2020; McGregor G. et al., 2005). Незважаючи на таку критичну ситуацію, проблемою ОА часто нехтують, хоча застосування таких простих методів, як пропаганда фізичних навантажень, зменшення ожиріння, освіта пацієнтів, здатне запобігти потребі в дорогартісній та малоефективній терапії пізніх стадій хвороби (Hunter D.J. et al., 2020; Alami S. et al., 2011).

Зазвичай при ОА призначають симптоматичні анагетичні, знеболювальні та протизапальні засоби; це переважно нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) (McAlindon T.E., Bannuru R.R., 2018). Застосування цього класу препаратів супроводжується низкою несприятливих побічних явищ, передусім з боку шлунково-кишкового тракту (Wong S.H., Chan F.K.L., 2016). Це має особливе значення при ОА, оскільки такі пацієнти потребують тривалого лікування. Саме тому з метою профілактики чи відтермінування руйнування хряща використовують препарати з хондропротекторними властивостями (Scotto d'Abusco A. et al., 2010; D'Adamo S. et al., 2020; Stoppoloni D. et al., 2015), які мають відмінний профіль безпеки за рахунок природного походження. До цих засобів, зокрема, відносяться препарати на основі мартинії запашної.

Мартинія запашна (*Harpagophytum procumbens*, чортів кіготь) з давніх-давен застосовується в усьому світі для лікування суглобових болів при ОА та ревматичних хворобах (Committee on Herbal Medicinal Products, 2008; Dragos D. et al., 2017). Описано також знеболювальний ефект цієї рослини в разі нейропатичного болю (Lim D.W. et al., 2014). Мартинія являє собою багаторічну рослину, що зустрічається в посушливих регіонах Африки й активно використовується в місцевій народній медицині при різноманітних хворобах. Після завезення до Європи на початку ХХ століття рослина швидко стала популярним протизапальним й анагетичним засобом, який призначають у разі дегенеративних захворювань суглобів, тендинітів, головного болю, болю в спині та болю при менструації (Grant L. et al., 2007).

Мартинія запашна має хондропротекторну дію, здатна гальмувати вироблення прозапальних медіаторів, у т. ч. фактора некрозу пухлини, інтерлейкінів-1 та 6, запобігати опосередкованій індукцією NO-синтазою й циклооксигеназою-2 продукції простагландину E_2 , вивільненню лейкотрієнів, зростанню активності ферментів, здатних гідролізувати компоненти позаклітинного матриксу, – металопротеаз та еластази (Fiebich B.L. et al., 2001; Jang M.H. et al., 2003; Huang T.H. et al., 2005; Loew D. et al., 2001; Schulze-Tanzil G. et al., 2004; Boje K. et al., 2003). Крім того, екстракт мартинії запашної дозозалежно підвищує активність основних антиоксидантних ферментів (супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази) (Bhattacharya A., Bhattacharya S., 1998). Наявні у складі цієї рослини флавоноїди та феноли також мають антиоксидантну дію (Dugas A.J. et al., 2000; Sawa T. et al., 1999), здатні усувати як супероксидні, так і пероксидні радикали (Langmead L. et al., 2002).

За допомогою клінічних досліджень з'ясовано, що призначення екстракту кореня мартинії запашної зменшувало вираженість симптомів ОА, зокрема болю та обмеження рухів (Haseeb A. et al., 2017; Wegener T., Lüpke N.P., 2003; Chantre P. et al., 2000). Застосування екстракту мартинії у дозі, що відповідає 50 мг/добу гарпагозиду, протягом 12 тиж у пацієнтів з артритом колінного чи кульшового суглоба спричинило зниження сумарного індексу WOMAC

і його окремих підшкал. Так, порівняно з початковим рівнем біль знизився на 23,8%, скутість – на 22,2%, а функціональний стан покращився на 23,1%. Сумарна оцінка за шкалою WOMAC знизилася на 22,9%. Оцінка болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) також достовірно знизилася: біль наразі зменшився на 25,8%, середня інтенсивність болю – на 25,2%, найбільша інтенсивність болю – на 22,6%; узагальнене зниження складо 24,5%. Лікарі-клініцисти, котрі проводили огляд учасників дослідження, виявили зменшення болю при пальпації на 45,5%, зменшення обмежень рухомості – на 35,0%, зменшення крепітації у суглобах – на 25,4%. Незначні побічні явища (диспепсія та відчуття переповнення шлунка) спостерігалися лише у 2 із 75 пацієнтів, що свідчить про високу безпеку засобу (Wegener T., Lüpke N.P., 2003).

У дослідженні A. Lecomte та J.P. Costa (1992) призначення екстракту мартинії запашної пацієнтам віком 55-75 років з ОА колінного суглоба чи суглобів хребта зумовило достовірне зменшення болю за ВАШ порівняно із групою плацебо (на 38% проти 26%; $p=0,012$).

Інше багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе дослідження довело, що мартинія запашна є не менш ефективною за препарат контролю (симптомомодифікувальний препарат сповільненої дії – діацереїн) у лікуванні ОА кульшового та/або колінного суглоба. Лікування тривало 4 міс; автори відзначили однакове зменшення оцінки болю за ВАШ, покращення функції суглобів та індексу Лекена в обох групах лікування. Група мартинії характеризувалася більш вираженим зменшенням потреби у НПЗП і знеболювальних препаратах (протягом 12 тиж кожен пацієнт групи екстракту мартинії вжив у середньому 20,9 таблетки диклофенаку, а у групі діацереїну – 55,51), а також меншою кількістю побічних ефектів. Так, діарея відзначалася у 8,1% пацієнтів групи екстракту мартинії запашної та у 26,7% учасників, котрі приймали діацереїн (Chantre P. et al., 2000; Leblan D. et al., 2000).

Гарпагозид (один з основних складників кореня мартинії запашної) є ефективним засобом для лікування ОА та болю в нижній частині спини (Gagnier J.J. et al., 2004), однак висока фармакологічна активність кореня мартинії – наслідок впливів усього фітокомплексу сполук, що в ній містяться: іридоїдних глікозидів (гарпагозид, гарпагід, прокумбід), фенольних глікозидів (актеозид, ізоактеозид), моно- та полісахаридів, тритерпенів (олеаноева кислота, 3-ацетилолеаноева кислота, урсолова кислота), фітостеролів, фенольних кислот (корична, хлорогенова кислота), флавоноїдів тощо (Committee on Herbal Medicinal Products, 2008; Bradley P.R., 1992). Протизапальна активність гарпагозиду опосередкована пригніченням активності циклооксигенази-1 та 2, зменшенням продукції прозапальних цитокінів і вивільненням оксиду азоту (Mncwangi N. et al., 2012). Гарпагозид також запобігав розвитку запалення в людських хондроцитах, уражених ОА, шляхом супресії сигнальної системи c-FOS/AP-1, а також гальмуванням вироблення фібриногенного фактора (Haseeb A. et al., 2017).

Нещодавно було описано зв'язок між запаленням й ендоканабіноїдними рецепторами (Turcotte C. et al., 2016), зокрема рецепторами CB2, які також беруть участь в імунomodуляції та гальмуванні передачі ноцицептивних сигналів (Turcotte C. et al., 2016; Chiou L.C. et al., 2013).

Застосування Сустамару у пацієнтів з ОА дозволяє знизити вираженість больового синдрому та обмеження рухів, запобігти запаленню суглоба та навколосуглобових тканин, зменшити вживання НПЗП. Додатковими перевагами Сустамару є антиоксидантна та хондропротекторна дія. Підсумовуючи наведені дані, можна зробити висновок, що Сустамар є високобезпечним препаратом з доведеною ефективністю, який посідає важливе місце у лікуванні ОА.



Ю.С. Рудик



Ю.Ч. Гасанов

Оскільки рецептори CB2 наявні в хондроцитах і синовіоцитах (Dunn S.L. et al., 2016; Richardson D. et al., 2008), вплив на них розглядається як інноваційна стратегія лікування ОА. В дослідженні A. Mariano та спів-авт. (2020) було вивчено вплив екстракту кореня мартинії на синовіоцити людини, ізольовані від пацієнтів з ОА чи травматичним ушкодженням кісток. Автори з'ясували, що цей екстракт стимулював експресію рецепторів CB2, що може пояснювати протизапальну й антиноцицептивну дію мартинії.

Загалом екстракт мартинії запашної демонструє потужну протизапальну та знеболювальну дію, яка, ймовірно, опосередкована впливом на ендоканабіноїдну систему ноцицепції та гальмуванням продукції фактора некрозу пухлини – головного медіатора запальних процесів. Слід зауважити, що препарати на основі цієї рослини потрібно застосовувати тривало (Mariano A. et al., 2020; McGregor G. et al., 2005).

Важливо, що за використання в терапевтичних дозах екстракт мартинії запашної є високобезпечним препаратом. Побічні ефекти зазвичай зустрічаються рідко й обмежуються розладами функціонування травної системи, диспепсією, погіршенням смакових відчуттів. Мартинії не притаманна токсичність у разі довготривалого застосування та міжлікарських взаємодій (Vlachojannis J. et al., 2008).

Враховуючи патогенез ОА, антиартритичними властивостями слід вважати протизапальну активність, здатність запобігати руйнуванню хряща й антиоксидантну дію. Всі ці властивості притаманні екстракту мартинії запашної в сполученні з анагетичним ефектом, важливість якого при будь-яких артритах та артрозах складно переоцінити.

На фармацевтичному ринку України екстракт кореня мартинії запашної представлений препаратом Сустамар («Еспарма ГмбХ», Німеччина). В одній таблетці препарату Сустамар міститься 480 мг сухого стандартизованого екстракту кореня мартинії запашної. Екстракт кореня мартинії запашної (Steinar 69) у препараті Сустамар стандартизований за вмістом головної біологічно активної речовини цієї рослини – гарпагозиду – і містить щонайменше 7,2 мг даного глікозиду у кожній таблетці. Сустамар застосовують як у монотерапії, так і в комплексному лікуванні гострих та хронічних захворювань опорно-рухового апарату, зокрема хвороб, що супроводжуються болем у спині; запальних захворювань опорно-рухового апарату (артрити, тендиніти, тендовагініти); при дегенеративно-дистрофічних ураженнях суглобів (коксартрози, гонартрози, спондилоартрози тощо); остеохондрозі й остеохондропатії, а також як хондропротектор для профілактики уражень суглобів у разі інтенсивних навантажень (спорт, тяжка фізична робота). Схема прийому Сустамару є комфортною для пацієнта: по 1 таблетці 2 р/добу під час вживання їжі. Рекомендований термін застосування становить 4-16 тижнів. Бажано призначати повторні курси 2 р/рік (навесні та в осінній період загострень хронічних захворювань).

Ревматоїдний артрит у практиці сімейного лікаря: ключові моменти діагностики та лікування

Нещодавно відбувся черговий вебінар освітнього проєкту «Фахова школа «Академія сімейних лікарів», у якому взяла участь професор кафедри внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук Марта Борисівна Джус із доповіддю «Ревматоїдний артрит у практиці сімейного лікаря».



М.Б. Джус

На початку доповіді Марта Борисівна нагадала про непросту специфіку професії сімейного лікаря, котрому, крім загальної терапії, необхідні знання та навички в кардіології, гастроентерології, пульмонології й інших напрямках, у т. ч. ревматології. Це покладає на нього значну відповідальність і потребує постійного вдосконалення.

На жаль, кількість ревматологів в Україні не відповідає кількості пацієнтів із ревматичними захворюваннями, тому велику увагу сімейні лікарі мають приділяти покращенню навичок діагностики та лікування хвороб сполучної тканини й суглобів. Одним із найчастіших ревматичних захворювань є ревматоїдний артрит – РА (посідає третє місце після остеоартрозу та подагри), а однією з найбільших проблем, пов'язаних із розвитком і перебігом РА, є ушкодження кисті, що часто спричиняє її виражену деформацію. Саме тому лікарям дуже важливо спрямовувати зусилля на раннє виявлення РА й активне лікування на тому етапі, коли ускладнення ще не розвинулися.

Професор нагадала, що РА – це хронічне системне автоімунне запальне захворювання, котре супроводжується прогресивною симетричною ерозивною деструкцією периферичних суглобів і специфічними додатковими суглобовими проявами. Унаслідок патологічних процесів, пов'язаних із перебігом РА, руйнуються не тільки суглоби, а й внутрішні органи.

Оскільки запорукою успішного лікування РА є вчасно встановлений діагноз, лікарям слід пам'ятати, що «візитівкою» пацієнта з ревматичною патологією є деформована кисть. Характерно, що за РА насамперед страждають дрібні суглоби, причому ураження майже завжди симетричне. РА, що перебігає з високою активністю, власлива виражена деформація пальців (ульнарна девіація, аміотрофія тощо). Також одним із ранніх симптомів РА є ранкова скутість, яка часто триває >1 год, але на початку захворювання може бути незначною та недовгою.

Для наочності та кращого розуміння клініки й динаміки перебігу РА це захворювання доцільно розглянути на прикладі клінічного випадку.

Жінка, 36 років, звернулася до лікаря зі скаргами на загальну слабкість, припухання III п'ястково-фалангового суглоба з правого боку та II проксимального міжфалангового суглоба лівої, що турбують протягом 2 міс. За допомогою опитування було виявлено, що у хворої не спостерігається ранкової скутості. Під час огляду не знайдено інших уражень, рентгенографія не виявила ерозій кісток. Відповідь на нестероїдні протизапальні препарати була мінімальною. За результатами лабораторних досліджень спостерігався підвищений рівень швидкості осідання еритроцитів – ШОЕ (до 46 мм/год), С-реактивного білка – СРБ (до 12 мг/л; норма <5 мг/л), ревматоїдний фактор (РФ) – 1:80 (слабо позитивний).

У цьому випадку до хвороб, з якими слід проводити диференційну діагностику РА, насамперед належать реактивний артрит, деформувальний остеоартроз, системний червоний вовчак і недиференційований артрит. Але для того, щоб уточнити діагноз РА, варто завжди пам'ятати про те, які саме прояви для нього є найхарактернішими. Як нагадала професор, типовим симптомом РА є ознаки синовіту – запальної реакції з боку синовіальної оболонки, котра зумовлює формування панусу – агресивної структури, що спричиняє ерозії (спочатку хрящів, а згодом – кісток).

На початку розвитку цього процесу рентгенографія не виявить жодних змін. Найкращим способом підтвердити наявність субклінічного запального процесу є ультразвукове дослідження суглобів і магнітно-резонансна томографія.

РА розвивається внаслідок дисбалансу розвитку гіперпродукції прозапальних цитокінів – інтерлейкіну-1 (IL-1) і фактора некрозу пухлини (TNF). Не менш важливу роль у патогенезі захворювання має активація Т-клітинної ланки, а також макрофагів.

РА – автоімунне захворювання, характерною ознакою патогенезу котрого є утворення автоантитіл. У 20% пацієнтів із РА виявляється позитивний антинуклеарний фактор (скринінг-тест). Також позитивним може бути РФ. Однак найважливішим підтвердженням РА є наявність антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду (анти-ЦЦП).

Типовий клінічний прояв РА – ревматоїдні вузлики, що трапляються в серопозитивних пацієнтів і корелюють з активністю захворювання; найчастіше вони локалізуються над сухожиллями-екстензорами (особливо в ділянці ліктів), рідше – над ліктьовими суглобами та в інших місцях. Розміри таких вузликів – від 0,3 до 1 см. Інколи ревматоїдні вузлики можуть виявлятися в легенях.

Часто РА розпочинається з прояву неврологічних симптомів, як-от клініка карпального синдрому (відчуття оніміння пальців), пов'язаного з розвитком синовіту променево-зап'ясткового суглоба.

У 1987 році Американська колегія ревматологів (ACR) опублікувала діагностичні критерії РА, котрі на сьогодні вважають застарілими, хоча іноді й досі використовують під час діагностики РА. Вони містять такі пункти:

- ✓ ранкова скутість;
- ✓ артрит ≥3 суглобів, що реєструється лікарем;
- ✓ артрит суглобів кистей;
- ✓ симетричний артрит;
- ✓ ревматоїдні вузлики;
- ✓ позитивний РФ;
- ✓ радіографічні зміни суглобів кистей – ерозії чи навколо-суглобовий остеопороз.

Повертаючись до вищенаведеного випадку захворювання та підозри на РА, а також спираючись на критерії ACR, можна зробити висновок: у хворої спостерігаються патологічні ознаки, котрі відповідають лише 2 ознакам РА, тому діагноз РА саме за цими критеріями встановити не можна.

Однак у 2010 році було запроваджено для використання нові діагностичні критерії РА (за ACR/EULAR), які включають 4 домени:

- ураження суглобів (максимум 5 балів);
- серологічні маркери (максимум 3 бали);
- тривалість синовіту (максимум 1 бал);
- показники гострої фази (максимум 1 бал).

Для підтвердження діагнозу РА необхідна наявність ознак захворювання відповідала ≥6 балам за цими критеріями.

Оцінка ураження суглобів:

- 1 середній/великий суглоб – 0 балів;
- 2-10 середніх/великих суглобів – 1 бал;
- 1-2 малі суглоби – 2 бали;
- 4-10 малих суглобів – 3 бали;
- >10 малих суглобів – 5 балів.

Оцінка серологічних маркерів:

- немає РФ або анти-ЦЦП – 0 балів;
- один позитивний у низькому титрі, <3 від норми – 2 бали;
- один позитивний у високому титрі, >3 від норми – 3 бали.

Оцінка тривалості синовіту:

- <6 тиж – 0 балів;
- >6 тиж – 1 бал.

Оцінка гострофазових показників:

- СРБ і ШОЕ в нормі – 0 балів;
- підвищення СРБ, ШОЕ – 1 бал.

Отже, аналізуючи клінічні та лабораторні дані вищезгаданої пацієнтки, маємо:

- » 2 припухлі малі суглоби – 2 бали;
- » тривалість синовіту >6 тиж – 1 бал;
- » позитивний низький титр РФ – 2 бали;
- » підвищення ШОЕ – 1 бал;
- » крім того, хвора має ураження суглобів кисті.

У сумі отримуємо 6 балів. І хоча в пацієнтки немає симетричного артриту, ранкової скутості, ревматоїдних вузликів і рентгенографічних змін, наявних даних достатньо, щоб діагностувати РА.

Наступним питанням після встановлення діагнозу РА на ранній стадії його розвитку є план лікування, що можна розподілити на 2 етапи: лікування до призначення імунобіологічної терапії й імунобіологічної терапії включно.

Лікування до призначення імунобіологічної терапії включає використання нестероїдних протизапальних препаратів, глюкокортикоїдів (при запаленні та для придушення автоімунного процесу, але протягом обмеженого часу), а також базисних протизапальних хворобомодифікуювальних препаратів. До базисних препаратів лікування РА належать метотрексат, лефлуномід, сульфасалазин і гідроксихлорохін. Їх використання дає змогу досягати значного зниження симптомів РА та стійкої ремісії.

Якщо базисна терапія та глюкокортикоїди не зумовлюють помітного й стійкого покращення стану хворого, з метою інтенсифікації лікування призначають імунобіологічну терапію.

Імунобіологічні препарати (інгібітори TNF, IL-1 та IL-6) здатні впливати на активність прозапальних цитокінів. З іншого боку, на пізніх стадіях РА, коли вже відбувається активізація В-клітинного імунітету, можна використовувати антитіла, що інгібують В-лімфоцитарний антиген CD20. Отже, залежно від характеру патогенезу та механізму розвитку РА лікар має обирати той чи інший імунобіологічний препарат.

На сьогодні у світовій клінічній практиці лікування РА широко застосовуються 5 основних інгібіторів TNF, ухвалених FDA: етанерцепт, інфліксимаб, адалімумаб, голімумаб і цертолізумаб. Якщо ці препарати є неефективними, призначають тоцилізумаб (інгібітор IL-6) або тофацитиніб (інгібітор Янус-кінази).

Варто пам'ятати про різні рівні керованості терапії при використанні вищезазначених препаратів. Так, найвищий рівень керованості має лікування етанерцептом; це пов'язано з тим, що препарат призначається 1 р/тиж і має короткий період напіввиведення, тому його можна застосовувати частіше (в ургентних ситуаціях тощо).

Також професор акцентувала увагу на питанні щодо того, коли слід скеровувати пацієнта до ревматолога, адже маємо певну мету – уточнення діагнозу РА (насамперед) і призначення базисної терапії, а також визначення необхідності призначення імунобіологічної терапії. Консультація ревматолога потрібна за появи суглобового синдрому, що триває >4 тиж. Вчасне призначення адекватного лікування за РА – запорука своєчасного запобігання розвитку таких неприємних та інвалідизувальних ускладнень РА, як множинна деформація суглобів кінцівок.

Під час ведення хворих на РА важливо дотримуватися графіка подальшого спостереження ревматологом:

- через 3-6 міс після призначення / заміни базисної терапії;
- через 3-6 міс після призначення / заміни імунобіологічної терапії.

Сімейний лікар має контролювати загальний стан, показники загального аналізу крові, рівень аланін-амінотрансферази й аспартатамінотрансферази, комплаєнс, активність РА за DAS28 і своєчасно призначити хворому лікувально-фізичну культуру та немедикаментозну терапію.

Пацієнти з РА мають проходити обов'язкову вакцинацію (бажано – під час стабілізації захворювання), оскільки в них підвищений ризик приєднання вторинних інфекцій. Статус вакцинації потрібно оцінювати під час первинного огляду пацієнтів із ревматологічними захворюваннями, а індивідуалізована програма вакцинації має бути роз'яснена пацієнту ревматологом, забезпечуючи основу для спільного прийняття рішень, і спільно здійснюватися лікарем первинної медичної допомоги, ревматологом і пацієнтом.

Підготував **Олександр Соловійов**

Аркоксія®†

(еторикоксиб, МСД)

ЕФЕКТИВНИЙ КОНТРОЛЬ БОЛЮ¹

більш ніж
у 112 країнах світу²



ПОТУЖНИЙ ІНГІБІТОР ЦОГ-2 З ПЕРИФЕРИЧНОЮ ТА ЦЕНТРАЛЬНОЮ ДІЄЮ³,⁴

Вибіркова інформація з безпеки препарату Аркоксія®. **Склад:** 1 таблетка містить 60 мг, 90 мг, 120 мг еторикоксибу. **Характеристика.** Аркоксія® - це нестероїдний протизапальний препарат - селективний інгібітор циклооксигенази-2 в рамках клінічного діапазону доз. **Показання.** Симптоматична терапія при остеоартриті, ревматоїдному артриті, анкілозуючому спондиліті, а також при болю і ознаках запалення, пов'язаних із гострим подагричним артритом. Нетривале лікування помірного післяопераційного болю, пов'язаного зі стоматологічними операціями. **Протипоказання.** Препарат Аркоксія® протипоказаний: при гіперчутливості до діючої або будь-якої допоміжної речовини препарату; при активній пептичній виразці або активній шлунково-кишковій кровотечі; пацієнтам, у яких виникав бронхоспазм, гострий риніт, назальні поліпи, ангіоневротичний набряк, кропив'янка або інші алергічні реакції після застосування ацетилсаліцилової кислоти або НПЗП, включаючи інгібітори ЦОГ-2 (циклооксигексаназа-2); у період вагітності та годування груддю; при тяжких порушеннях функції печінки; якщо розрахований нирковий кліренс креатиніну < 30 мл/хв; дітям віком до 16 років; при запальних захворюваннях кишечника; при застійній серцевій недостатності; пацієнтам з артеріальною гіпертензією, у яких показники артеріального тиску постійно вищі за 140/90 мм рт. ст. та недостатньо контролюються; при діагностованій ішемічній хворобі серця, захворюваннях периферичних артерій та/або цереброваскулярних захворюваннях. **Спосіб застосування та дози.** Препарат Аркоксія® застосовують перорально. Конкретні дози вказані в Інструкції для медичного застосування препарату. **Побічні реакції** (дуже часто: $\geq 1/10$, часто: $\geq 1/100$, $< 1/100$): альвеолярний остит, гастроентерит, інфекції верхніх дихальних шляхів та сечовидного тракту, набряки/затримка рідини, запаморочення, головний біль, серцебиття, аритмія, гіпертензія, бронхоспазм, біль у животі, запор, метеоризм, гастрит, печія/кислотний рефлюкс, діарея/дискомфорт в ділянці епігастрії, нудота, блювання, езофагіт, виразки в ротовій порожнині, підвищення АЛТ, підвищення АСТ, ехімоз, астенія/втома, грипоподібні симптоми. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.** Пацієнти, у яких під час застосування еторикоксибу виникає запаморочення, вертиго або сонливість, не повинні керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами. **Запобіжні заходи/особливості застосування.** Клінічні дослідження вказують на те, що використання селективних інгібіторів ЦОГ-2 може бути пов'язане з ризиком виникнення тромботичних ускладнень (особливо інфаркту міокарда та інсульту) в порівнянні з плацебо та деякими НПЗП. Також, як і при використанні інших препаратів, які пригнічують синтез простагландинів, затримка рідини, набряки і артеріальна гіпертензія спостерігалися у пацієнтів, що приймали еторикоксиб. Еторикоксиб, особливо у великих дозах, може призводити до більш часті і сильної артеріальної гіпертензії в порівнянні з деякими іншими НПЗП та селективними інгібіторами ЦОГ-2. Про серйозні реакції гіперчутливості (а саме, анафілаксію і ангіоневротичний набряк) повідомлялось у пацієнтів, які використовують еторикоксиб. Препарат Аркоксія® в таблетках містить лактозу. Пацієнти з рідкісною спадковою непереносимістю галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не повинні застосовувати цей препарат. **Категорія відпуску.** За рецептом.

† - зареєстрована торгова марка Merck Sharp & Dohme Corp.

1. Мається на увазі доведена протибольова ефективність при остеоартриті, ревматоїдному артриті, гострому подагричному артриті та анкілозуючому спондиліті, згідно інструкції для медичного застосування (розділ Ефективність)⁵. 2. Внутрішні дані компанії MSD. 3. А.Е. Каратеев, Еторикоксиб — новый селективный ингибитор циклооксигеназы-2, Современная ревматология №2, 2009. 4. Адаптовано из Lars Arendt-Nielsen et al., Evidence for a central mode of action for etoricoxib (COX-2 inhibitor) in patients with painful knee osteoarthritis, PAIN 157 (2016) 1634–1644. 5. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Аркоксія®, UA/10704/01/01-04.

Даний матеріал призначений лише для фахівців охорони здоров'я та для розповсюдження під час спеціалізованих медичних заходів і друку в спеціалізованих медичних журналах (виданнях). MSD не рекомендує застосовувати продукти з метою, які відрізняються від тих, які описані в інструкції по застосуванню даного препарату. Перед призначенням будь-якого препарату, згаданого у цьому матеріалі, будь ласка, ознайомтеся з повним текстом інструкції. Якщо у вас з'явилися питання щодо продуктів MSD, звертайтеся до нас за адресою: МСД Україна, БЦ «Горизонт Парк», вул. Миколи Амосова, 12, 3-й поверх, Київ, Україна, 03038, або звертайтеся за адресою medinfo@merck.com. Зателефонувати: тел. +38 (044) 393 74 80, факс: +38 (044) 393 74 81. Написати: medinfo@merck.com. © 2020 ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА». Всі права захищені. UA-CXB-00012. Матеріал затверджений для друку: вересень 2020. Матеріал дійсний до: вересень 2022.



Мезим[®], відтепер *у капсулах!*¹



Міні-таблетки¹

Мезим[®]капсули 10000/25000

Діюча речовина: порошок із підшлункових залоз

Інформація про безрецептурний лікарський засіб для фахівців охорони здоров'я. Перед прийомом обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією³ для медичного застосування Мезим капсули 10000/25000 від 25/02/2020 РП № UA/6763/01/01 та № UA/6763/01/02 (особливо розділи «Протипоказання» та «Побічні реакції»). **Діюча речовина.** порошок з підшлункових залоз (свиней); МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 10000: 1 капсула тверда містить порошку з підшлункових залоз (свиней) 153,5 (98,3-178,6) мг, що має мінімальну ліполітичну активність 10000 ОД ЄФ (одиниці Європейської фармакопеї), мінімальну амілолітичну активність 9000 ОД ЄФ, мінімальну протеолітичну активність 500 ОД ЄФ; МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 25000: 1 капсула тверда містить порошку з підшлункових залоз (свиней) 356,1 (245,6-446,66) мг, що має мінімальну ліполітичну активність 25000 ОД ЄФ, мінімальну амілолітичну активність 22500 ОД ЄФ, мінімальну протеолітичну активність 1250 ОД ЄФ. **Показання.** Порушення екзокринної функції підшлункової залози, що супроводжуються порушенням травлення. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини, мяса свиней (алергія на свинину) або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу. Гострий панкреатит або хронічний панкреатит у стадії загострення. Проте, якщо розлади травлення зберігаються, епізодичний прийом препарату є доцільним у фазі затухаючого загострення при розширенні дієти. Спосіб застосування та дози. Дозу потрібно підбирати індивідуально, відповідно до тяжкості порушення травлення та кількості жирів, що входять до складу їжі. Рекомендована доза на прийом їжі: 2-4 капсули препарату МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 10000 (відповідає 20000-40000 ОД ЄФ ліпази) або 1 капсула препарату МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 25000 (відповідає 25000 ОД ЄФ ліпази). Зазвичай рекомендованою дозою є доза ліпази 20000-50000 ОД ЄФ на прийом їжі, але залежно від виду їжі, а також від ступеня тяжкості розладів травлення доза препарату може бути більшою. **Побічні реакції.** Дуже рідко: біль у животі, нудота, діарея, дискомфорт у животі, блювання.

¹ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Мезим[®] капсули 10000 / Мезим[®] капсули 25000, наказ МОЗ України №527 від 25/02/2020, РП № UA/6763/01/01 та № UA/6763/01/02.

Виробник: Берлін Хемі АГ, Глінікер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина.

Адреса Представництва "Берлін Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ" в Україні – м.Київ, вул. Березняківська, 29.

Тел.: +38 (044) 494-33-88, факс: +38 (044) 494-33-89

UA_MEZ_25_2020_V1-print затв. 26/11/2020.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**