#ПідтримуюЛікарів

Здоров'я нації — добробут держави

ISSN 2412-4451

Здоров'я України

XXI століття

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

№ 6 (499) березень 2021 р.
Передплатний індекс 35272

Health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ

Член-кореспондент НАМН України
Борис Маньковський

Місія Всесвітнього дня боротьби з ожирінням

Читайте в рубриці ***Ендокринологія*** *на сторінці* ***11***

Доктор медичних наук, професор
Оксана Віговська

Підводні камені в діагностиці глаукоми: діалог офтальмолога з нейроофтальмологом

Читайте в рубриці ***Офтальмологія*** *на сторінці* ***50***

Доктор медичних наук, професор
Володимир Паньків

Метаболічний синдром у міждисциплінарному аспекті: новий погляд на стару проблему

Читайте в рубриці ***Ендокринологія*** *на сторінці* ***64***

Вперше

Очікуйте нову еру в лікуванні цукрового діабету 2 типу

novo nordisk®

* Ново Нордіск®.

ТОВ «Ново Нордіск Україна», Україна, 01014, м. Київ, вул. Болсуновська, 13-15,
телефон: (044) 389 44 00, факс: (044) 389 44 01.
www.novonordisk.ua, www.novonordisk.com, www.diabet.org.ua

UKR.XUL.22.02.2021

* Загальний наклад із 15.08.2014.

33 000 примірників*

L-ТИРОКСИН

Левотироксину натрію

50/75/100/125/150 мкг

БЕРЛІН-ХЕМІ

БЕЗ лактози[1-4]

Стабільність дози без лактози[5]

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ
(L-THYROXIN 50 BERLIN-CHEMIE/ L-THYROXIN 100 BERLIN-CHEMIE)

L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ/(L-THYROXIN 75 BERLIN-CHEMIE)

L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ/(L-THYROXIN 125 BERLIN-CHEMIE)

L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ/(L-THYROXIN 150 BERLIN-CHEMIE)

Склад:
1 таблетка 50 мкг або 100 мкг містить відповідно левотироксину натрію 50 мкг або 100 мкг;
1 таблетка 75 мкг містить левотироксину натрію 75 мкг;
1 таблетка 125 мкг містить левотироксину натрію 125 мкг;
1 таблетка 150 мкг містить левотироксину натрію 150 мкг;
допоміжні речовини: кальцію гідрофосфат, целюлоза мікрокристалічна, декстрин, натрію крохмальгліколят (тип А), гліцериди довголанцюгові парціальні.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Тиреоїдні гормони. Код АТХ H03A A01.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Нелікований гіпертиреоз будь-якого походження. Нелікована недостатність кори надниркових залоз. Нелікована гіпофізарна недостатність (це призводить до недостатності кори надниркових залоз, що потребує лікування). Гострий інфаркт міокарда. Гострий міокардит. Гострий панкардит.
Під час вагітності одночасне застосування левотироксину і будь-якого тиреостатичного засобу протипоказане.

Побічні реакції. Якщо дозу пацієнт не переносить, що буває дуже рідко, або у випадку передозування, особливо при занадто швидкому підвищенні дози на початку лікування, можливе виникнення типових симптомів гіпертиреозу. При гіперчутливості до левотироксину або до будь-якої з допоміжних речовин препарату L-Тироксин 150 Берлін-Хемі можливі алергічні реакції з боку шкірних покривів (наприклад, шкірний висип, кропив'янка) і дихальних шляхів. Є окремі повідомлення про розвиток анафілактичного шоку та ін.. У цьому випадку застосування препарату треба відмінити. Повний перелік можливих побічних реакцій зазначений в інструкції для медичного застосування L-ТИРОКСИНУ.

Категорія відпуску. За рецептом.

Показання.

L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ:

доброякісний зоб з еутиреоїдним станом функції щитовидної залози; профілактика рецидиву зоба після резекції зоба з еутиреоїдним станом функції щитовидної залози; замісна терапія при гіпотиреозі різної етіології; допоміжний засіб для тиреостатичної терапії гіпертиреозу після досягнення еутиреоїдного функціонального стану; супресивна та замісна терапія раку щитовидної залози, головним чином після тиреоїдектомії. Для L-ТИРОКСИН 100/150 БЕРЛІН-ХЕМІ: як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії.

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкціях для медичного застосування L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/01 та № UA/8133/01/02 від 12.10.2020 № 2313, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/03, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/04, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/05 від 12.10.2020 № 2313

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.
Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

1. Інструкції для медичного застосування препаратів L-ТИРОКСИН 50/100 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 № 2313,
2. L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 № 2313,
3. L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 № 2313,
4. L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 № 2313.
5. Patel H, Stalcup A, Dansereau R, Sakr A. The effect of excipients on the stability of levothyroxine sodium pentahydrate tablets. Int J Pharm. 2003 Oct 2;264(1-2):35-43. doi: 10.1016/s0378-5173(03)00387-9. PMID:12972334.

UA_THY_12-2020_V1_PRESS. Матеріал затверджено 27.10.2020.

Інформація про **рецептурний лікарський засіб,** призначена для медичних та фармацевтичних працівників.
Інформація призначена для розповсюдження в спеціалізованих виданнях, на конференціях та симпозіумах для медичних та фармацевтичних працівників.

Представництво «БЕРЛІН-ХЕМІ/А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГмбХ»
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.:(044) 494-3388, факс:(044) 494-3389

BERLIN-CHEMIE MENARINI

Вузловий зоб: сучасні погляди на діагностику та лікування

Ю.В. Булдигіна

Захворювання щитоподібної залози (ЩЗ), за якого переважають вогнищеві зміни її структури (найчастіше – в результаті гіперплазії, дистрофічних змін або фіброзу) без порушення функції органа, називають нетоксичним вузловим зобом; його поширеність корелює з віком і є вищою серед жінок. На цій патології ЩЗ зосередила увагу старший науковий співробітник кафедри ендокринології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, провідний науковий співробітник ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка» НАМН України (м. Київ), кандидат медичних наук Юлія Валеріївна Булдигіна в рамках online-заходу «Школа ендокринолога» (24-27 лютого).

Юлія Валеріївна розпочала доповідь із докладного аналізу рекомендацій Американської асоціації ендокринних хірургів (American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for the Definitive Surgical Management of Thyroid Disease in Adults, Patel K.N. et al., 2020), виокремивши основні тези документа.

Опитування та збір анамнезу

Оцінка пацієнта із захворюванням ЩЗ має включати специфічне опитування щодо:
- анамнезу життя та захворювання;
- сімейного анамнезу;
- клінічних особливостей і симптомів.

Під час первинної хірургічної оцінки хворого з патологією ЩЗ відбувається збір основної інформації про ризик злоякісності, симптоматику та можливу гормональну дисфункцію. За результатами обстеження призначаються необхідні лабораторні та візуалізаційні дослідження, результати яких можуть вплинути на проведення й обсяг хірургічного втручання.

До факторів ризику раку ЩЗ (РЩЗ), які слід ураховувати при веденні пацієнта з вузловим зобом, належать стан після опромінення, обтяжений сімейний анамнез, попередні захворювання ЩЗ (особливо хвороба Грейвса), гормональні та репродуктивні фактори, недостатнє надходження йоду з їжею. Із РЩЗ також асоційований широкий спектр генетичних мутацій.

Фізикальне обстеження

До симптомів, які оцінюються під час фізикального обстеження й можуть свідчити про дисфункцію ЩЗ, належать розмір і рухомість вузлів; ступінь зоба та розташування його нижнього краю (якщо нижній край вузла чи збільшеної частки ЩЗ недоступний для обстеження, тобто опускається нижче ключиці, слід рекомендувати комп'ютерну томографію (КТ) / магнітно-резонансну томографію (МРТ) для оцінки об'єму загрудинної частини); симптом Пембертона (розширення судин і приплив крові до обличчя внаслідок підйому пацієнтом рук: за наявності загрудинного зоба верхня апертура грудної клітки ще більше звужується); обмежене розгинання шиї (деколи ускладнює інтраопераційне позиціонування та доступ); неврологічні симптоми (можуть вказувати на ураження міжхребцевих дисків шийного відділу хребта).

Лабораторне обстеження

У пацієнтів із вузловою патологією ЩЗ необхідно визначати рівень тиреотропного гормона (ТТГ). Перелік додаткових діагностичних тестів залежно від показника ТТГ відображений у таблиці.

Таблиця. **Перелік додаткових лабораторних досліджень залежно від рівня ТТГ**

ТТГ (мОд/л) у пацієнта з багатовузловим/вузловим зобом		
<0,4	0,4-4,0 (нормальний діапазон)	>4,0
T_3 вільний, T_3 вільний АТПО АТТГ АТ рТТГ		T_4 вільний АТПО АТТГ (для виключення автоімунного процесу)

Примітки: АТПО – антитіла до тиреопероксидази; АТТГ – антитіла до ТТГ; АТ рТТГ – антитіла до рецепторів ТТГ.

Рутинний скринінг щодо медулярної карциноми ЩЗ (МКЩЗ) із визначенням доопераційного рівня кальцитоніну є суперечливим. Цільовий скринінг рекомендований особам із групи ризику. Вимірювання рівнів кальцитоніну та раково-ембріонального антигена (РЕА) в сироватці крові корисне, якщо діагноз МКЩЗ установлюється за допомогою тонкоголкової аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ) або підозрюється за даними анамнезу, оскільки дані лабораторних тестів можуть вказувати на поширеність захворювання. Базальний рівень кальцитоніну <20 пг/мл пов'язаний із низьким ризиком метастазів у лімфатичних вузлах (ЛВ), тоді як доопераційний рівень ≥500 пг/мл характерний для віддалених метастазів. Тестування на RET-мутації дає можливість оцінити прогноз.

Передопераційне обстеження за підозри на МКЩЗ має включати оцінку рівня кальцитоніну, РЕА, вільних метанефрину та норметанефрину в плазмі крові чи сечі (з метою діагностики феохромоцитоми), паратгормона, іонізованого кальцію чи загального кальцію + альбуміну (для діагностики первинного гіперпаратиреозу). Також доцільне виконання генетичних досліджень.

«За наявності підозри на МКЩЗ слід перевірити, чи має пацієнт синдром множинної ендокринної неоплазії», – наголосила Юлія Валеріївна.

Візуалізаційні методи та їхня інформативність

Серед візуалізаційних методів варто віддавати перевагу ультразвуковому дослідженню (УЗД) шиї: воно рекомендоване за наявності вузла / підозри на нього та всім пацієнтам після тиреоїдектомії щодо злоякісних новоутворень і за підозрілих показників молекулярних/цитологічних досліджень. Чутливість методу коливається від 25-60% при дослідженні центральних ділянок шиї, до 70-95% – при обстеженні бічних.

Оцінка вузлів ЩЗ має фокусуватися насамперед на несприятливих ознаках, як-от мікрокальцинати, виразна гіпоехогенність, нерівний край, відсутність гіпоехогенного обідка, гіперваскуляризація ЛВ, посилення внутрішнього та перинодулярного кровотоку; їх наявність корелює з підвищенням імовірності РЩЗ. Необхідність проведення ТАПБ оцінюють за допомогою системи TI-RADS.

Також УЗД допомагає діагностувати паратиреоїдні інциденталоми (частота виявлення – 1,5%). Збільшені паращитоподібні залози мають певні особливості при УЗД (форма, розташування, гіпоехогенність, прикоренева/полюсна васкуляризація), що дає змогу відрізнити їх від ЛВ. Оскільки ТАПБ паращитоподібних залоз може зумовлювати крововилив і фіброз, спричинити гістологічні зміни, що імітують рак органа, слід уникати ТАПБ паращитоподібної залози, коли це можливо. Діагноз паратиреозу встановлюється на основі біохімічних показників (Wilhelm S.M. et al., 2016).

Слід застосовувати КТ або МРТ із внутрішньовенним контрастуванням перед оперативним лікуванням додатково до УЗД в окремих пацієнтів із підозрою на локально-регіонарне прогресування РЩЗ. МРТ/КТ – допоміжний метод для хворих із загрудинним зобом, морбідним ожирінням, поганим розгинанням шиї; після видалення ЛВ шиї; за підозри на значну ретротрахеальну частину, на екстратиреоїдну інвазію; коли ЛВ збільшений, розташований позаду чи знизу; якщо недоступне якісне УЗД. МРТ із гадолінієм є хорошою альтернативою застосуванню йодовмісних контрастів у пацієнтів із тиреотоксикозом, багатовузловим зобом. Хоча якість МРТ погіршують ковтальні та дихальні рухи, цей метод є інформативнішим порівняно з КТ без контрасту при доопераційній візуалізації ЩЗ.

Допоміжний метод (еластографія) суттєво поступається УЗД за прогностичною значущістю. Дослідження не підходить пацієнтам із багатовузловим зобом, поєднаними вузлами (що зрослися), вузлами нижньої та задньої локалізації, ожирінням.

Доопераційне обстеження з позитронно-емісійною томографією (ПЕТ-КТ) із фтордезоксиглюкозою для первинної оцінки вузла ЩЗ не рекомендоване; воно може бути корисним за підозри на агресивний гістологічний варіант (низькодиференційований або анапластичний) РЩЗ. Чутливість ПЕТ-КТ до метастатичного ураження ЛВ є нижчою, ніж у КТ/МРТ.

Для хворих із гіпертиреозом УЗД і сцинтиграфія не є основними методами обстеження, але важливі в диференційній діагностиці та при обранні методу лікування після встановлення діагнозу гіпертиреозу за результатами серологічних тестів.

Оцінка пацієнтів, які мають вузли ЩЗ

- УЗД шиї → вузли розміром <1 см не потрібно досліджувати далі, якщо немає ознак на користь малігнізації.
- ТТГ у сироватці крові → ТТГ вище норми асоціюється з підвищеним РЩЗ, нижче норми – виконується радіонуклідне дослідження органа.
- Сцинтиграфія ЩЗ → «гарячі» вузли не потребують дообстеження (за словами спікерки, це твердження є досить сумнівним).
- ТАПБ – золотий стандарт диференційної діагностики РЩЗ.

Із 2008 р. результати цитології ЩЗ, отриманої за допомогою ТАПБ, трактуються за класифікацією Bethesda System; останнє її оновлення відбулося у 2017 р.

«Перевіряючи базу даних нашого закладу та проаналізувавши понад 2000 випадків, я простежила одну закономірність: не рідкість, коли токсичні аденоми потім виявлялися в РЩЗ. Моя особиста думка: «гарячі» вузли також потребують дообстеження для виключення РЩЗ. Колись науковці помилково вважали, що хвороба Грейвса унеможливлює рак; наразі це уявлення спростовано. Думаю, така сама доля очікує й «гарячі» вузли ЩЗ», – прокоментувала спікерка.

Невирішеними проблемами доопераційної діагностики залишаються:
- неінформативні мазки;
- діагностика фолікулярних кіст (диференційна діагностика фолікулярної аденоми та карциноми, можливості інтраопераційної експрес-діагностики таких пухлин також обмежені);
- діагностика пухлин із В-клітин.

У деяких випадках рекомендовано молекулярне тестування (молекулярно-генетичне дослідження пунктату ЩЗ), яке проводиться й у ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка».

Тактика при виявленні цитологічно доброякісних вузлів

При верифікації цитологічно злоякісних вузлів показані оперативне втручання, лікування радіоактивним йодом тощо.

У разі виявлення цитологічно доброякісних вузлів рекомендується тактика спостереження (більшість вузлів класифікуються як Bethesda II та є безпечними). У рамках періоду спостереження рекомендується ліквідувати йододефіцит і нормалізувати рівень ТТГ (оскільки гормон стимулює проліферацію тиреоїдних клітин) до показника <2,5 мОд/л.

«Я раджу всім хворим із вогнищевими утвореннями ЩЗ призначати масову йодопрофілактику, зокрема йодовану сіль. А пацієнтам, які мешкають у західних областях (західніше від м. Житомира), слід розглянути варіант індивідуальної йодопрофілактики, наприклад призначення препарату Йодомарин® (компанія «Берлін-Хемі»). Пацієнтам із доброякісними твердими чи переважно твердими вузлами потрібно забезпечити адекватне споживання йоду. За рекомендаціями American Thyroid Association, у разі недостатнього надходження йоду з їжею необхідне щоденне доповнення дозою 150 мкг. Йодомарин® призначають у різних дозах залежно від віку та наявності факторів ризику. Підлітки, вагітні, жінки в період лактації мають застосовувати препарат у вищій дозі. Для зниження рівня ТТГ рекомендую використовувати L-Тироксин», – зазначила Юлія Валеріївна.

Продовження на стор. 7.

П. І. Б. _____

Олтар®

Глімепірид

Подвійна дія для надійного контролю глікемії[1]

UA_Olt_05_2021_V1_Print.
Затверджено до друку: 13.04.2021.

ОЛТАР® 1 мг / ОЛТАР® 2 мг / ОЛТАР® 3 мг 2 / ОЛТАР® 4 мг / ОЛТАР® 6 мг [3]

Склад: діюча речовина: 1 таблетка містить глімепіриду 1 мг або 2 мг, або 3 мг, або 4 мг, або 6 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Гіпоглікемізуючі препарати за винятком інсулінів. Сульфонаміди, похідні сечовини. Код АТС А10В В12. **Показання.** Лікування цукрового діабету II типу у дорослих, коли лише дієта, фізичне навантаження та зниження маси тіла виявляються недостатніми для підтримання рівня глюкози в крові. **Протипоказання.** Гіперчутливість до глімепіриду, до будь-якої з допоміжних речовин або інших похідних сульфонілсечовини чи сульфонамідів. Інсулінозалежний діабет. Діабетична кома. Діабетичний кетоацидоз. Тяжкі порушення функції нирок або печінки. У разі тяжких порушень функції нирок або печінки необхідне переведення на інсулін. **Спосіб застосування та дози.** Олтар слід застосовувати безпосередньо перед або під час вживання їжі. Початкова доза глімепіриду становить 1 мг на добу. При досягненні належного контролю цю дозу слід застосовувати для підтримуючої терапії. Для різних режимів дозування існують таблетки з відповідною силою дії. Якщо глікемічний контроль є недостатнім, дозування необхідно поступово збільшувати, базуючись на даних цього контролю, з інтервалом приблизно 1–2 тижні між кожним етапом, до 2, 3 або 4 мг глімепіриду на добу. Дозування більше 4 мг глімепіриду на добу дає кращі результати лише у виняткових випадках. Максимальна рекомендована добова доза глімепіриду становить 6 мг. У пацієнтів з недостатнім контролем максимальною добовою дозою метформіну можна розпочати супутню терапію глімепіридом. При збереженні дозування метформіну терапія глімепіридом починається з низької дози, яку далі слід збільшувати аж до максимальної добової дози залежно від бажаного рівня метаболічного контролю. Комбіновану терапію слід розпочинати під ретельним медичним наглядом. У хворих із недостатнім контролем максимальною добовою дозою глімепіриду у разі необхідності може бути розпочата супутня терапія інсуліном. При збереженні дози глімепіриду лікування інсуліном розпочинати з низької дози, яку слід збільшувати залежно від бажаного рівня метаболічного контролю. Комбіновану терапію слід розпочинати під ретельним медичним наглядом. Зазвичай достатньо одноразової добової дози глімепіриду. Рекомендується приймати цю дозу безпосередньо перед або під час ситного сніданку або, якщо його немає, безпосередньо перед або під час першого основного прийому їжі. Якщо прийом дози був пропущений, не слід коригувати стан за допомогою збільшення наступної дози. Таблетки слід ковтати цілими та запивати рідиною. Якщо у пацієнта виникають гіпоглікемічні реакції на добову дозу 1 мг глімепіриду, це вказує на те, що їх можна контролювати за допомогою однієї дієти. **Побічні реакції.** Гіпоглікемія, нудота, блювання, діарея, здуття живота, дискомфорт у животі, болі у животі. ***Вагітність:*** Якщо пацієнтка, яка приймає глімепірид, планує завагітніти або вагітність уже діагностована, слід якнайшвидше розпочати інсулінотерапію. Глімепірид не слід застосовувати протягом усієї вагітності. ***Діти:*** наявних даних стосовно безпеки та ефективності глімепіриду у дітей недостатньо, тому таке застосування не рекомендується. Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник: А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Віа Кампо ді Піле, 67100 Л'Аквіла (АК), Італія.
Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ». Адреса: м.Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389.
За детальною інформацією (повний перелік побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування) звертайтесь до інструкцій для медичного застосування препаратів Олтар 1-2-3 № 424 від 12.04.17 зі змінами згідно Наказу МОЗ України №971 від 28.08.2017 та Олтар 4-6 № 7 від 02.01.19, затверджених МОЗ України Р. П. № UA/6108/01/01, № UA/6108/01/02, № UA/6108/01/03, № UA/6108/01/04, № UA/6108/01/05.

1. Svacina S. Глимепирид – больше чем препарат сульфонилмочевины // Международный эндокринологический журнал. – 2011. – № 5 (37). – С. 32-33.
2. Адаптовано з Інструкції для медичного застосування препаратів ОЛТАР® 1 МГ/ОЛТАР® 2 МГ/ОЛТАР® 3 МГ.
3. Адаптовано з Інструкції для медичного застосування препаратів ОЛТАР® 4 МГ/ОЛТАР® 6 МГ.

BERLIN-CHEMIE MENARINI

Кардіоваскулярна безпека глімепіриду: крапки над «і» нарешті розставлено

Питання щодо профілю безпеки препаратів сульфонілсечовини (ПСС), порівняно з іншими цукрознижувальними засобами, досить активно обговорюється протягом останніх 50 років (Riddle M.C., 2019). Відтоді, як у Діабетичній програмі Університетської групи (UGDP, Meinert C.L., 1970) дослідники пов'язали підвищену смертність із застосуванням толбутаміду, для цього класу препаратів стало обов'язковим унесення до інструкцій попередження про потенційний серцево-судинний ризик. Водночас добре відомі та беззаперечні переваги ПСС полягають у їхній доведеній ефективності щодо зниження рівня глюкози крові та доступній вартості; завдяки цьому в реальній клінічній практиці пероральні цукрознижувальні препарати цього класу традиційно широко використовуються в лікуванні пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу. Проте на підставі результатів проведених протягом останніх років клінічних досліджень кардинальних змін зазнала сама парадигма ведення пацієнтів із ЦД 2 типу: відтепер, окрім контролю глікемії, вона потребує обов'язкової оцінки кардіоваскулярного ризику в кожного пацієнта та диференційованої тактики призначення цукрознижувальної терапії.

Що стосується місця ПСС у лікуванні пацієнтів із ЦД 2 типу, то перед ученими та клініцистами вкотре постало питання про те, чи правомірно автоматично переносити дані (свого часу отримані щодо профілю кардіоваскулярної безпеки «старих» представників цього класу) на сучасніші ПСС – глімепірид і гліклазид, також звинувачуючи їх у потенційному збільшенні ризику серцево-судинних подій (Riddle M.C., 2017). Стало очевидним, що не всі ПСС однакові; з позиції безпеки вони, ймовірно, можуть характеризуватися різними ризиками для здоров'я, а отже, необхідно провести нові додаткові дослідження з оцінки кожного з цих препаратів. Сучасні ПСС мають такі переваги, як зручне дозування 1 р/добу та менша ймовірність розвитку гіпоглікемії, порівняно з ПСС попередніх поколінь, особливо порівняно з глібенкламідом (глібуридом). На відміну від останнього сучасні ПСС (зокрема, глімепірид) не протидіють реалізації такого фізіологічного кардіопротекторного механізму, як ішемічне прекондиціонування (Klepzig H. et al., 1999), а отримані при проведенні метааналізу (Simpson S.H. et al., 2015) докази свідчать, що їх застосування асоційоване з нижчими показниками частоти розвитку серцево-судинних подій, аніж терапія глібенкламідом.

Однак дотепер бракувало якісних доказів для вирішення дискусійного питання щодо співвідношення ризику та користі терапії ПСС. Епідеміологічні аналізи клінічних баз даних і метааналізи короткочасних клінічних досліджень, які порівнювали сульфонілсечовину з плацебо чи певним активним референтним препаратом, продемонстрували суперечливі результати (Abdelmoneim A.S. et al., 2015; Varaki Rados D. et al., 2016; Bain S. et al., 2017; Azoulay L. et al., 2017). На цьому тлі невизначеності два нещодавні рандомізовані контрольовані дослідження (CAROLINA та CARMELINA) надали вагомі докази, котрі, безперечно, вплинуть на погляди щодо безпеки сучасних ПСС і на реальну клінічну практику. У масштабному подвійному сліпому рандомізованому дослідженні CAROLINA (Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin Versus Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes) здійснено пряме порівняння ефектів двох пероральних цукрознижувальних препаратів – сучасного ПСС глімепіриду й інгібітора дипептидилпептидази-4 (ДПП-4) лінагліптину (Rosenstock J. et al., 2019). Заявлена мета цього випробування полягала в тому, щоб перевірити гіпотезу про потенційний сприятливий вплив лінагліптину на серцево-судинний ризик порівняно з глімепіридом (Marx N. et al., 2015). До цього дослідження було включено 6033 пацієнти віком від 40 до 85 років із ЦД 2 типу (медіана тривалості захворювання – 6,2 року) та рівнем глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) у діапазоні 6,5-8,5%), які отримували стандартне лікування (за винятком інсулінотерапії). Більшість учасників раніше отримували лише монотерапію метформіном. Призначення інших препаратів корегували відповідно до потреби в досягненні бажаних рівнів глікемічного контролю протягом періоду спостереження, медіана тривалості котрого становила 6,3 року. Середній вихідний рівень HbA_{1c} дорівнював 7,2%; в обох групах середні його значення зберігалися на цьому чи нижчому рівні протягом усього дослідження.

Аналіз первинної кінцевої точки (часу до настання серцево-судинної смерті, розвитку нефатального інфаркту міокарда чи нефатального інсульту) виявив відсутність різниці між групами. Відношення ризику для лінагліптину порівняно з глімепіридом становило 0,98 (95% довірчий інтервал (ДІ) 0,84-1,14), значення p для відсутності переваги – <0,0001; значення p для переваги лінагліптину – 0,76. Отже, обидва препарати переконливо засвідчили свою кардіоваскулярну безпеку. Аналогічно не було виявлено різниці в частоті настання смерті від усіх причин або в частоті госпіталізацій щодо серцевої недостатності. Крім відсутності різниці в кардіоваскулярних кінцевих точках між групами лінагліптину та глімепіриду, в дослідженні CAROLINA також була продемонстрована однаково відмінна прихильність до лікування цими обома препаратами.

Опосередковані докази кардіоваскулярної безпеки глімепіриду були також отримані під час дослідження CARMELINA (Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study with Linagliptin), у якому порівнювали лінагліптин із замаскованим плацебо (Rosenstock J. et al., 2019). До цього випробування було залучено близько 7000 пацієнтів із ЦД 2 типу, котрі також мали докази наявності хвороби нирок і дуже високий кардіоваскулярний ризик. Комбінована первинна кінцева точка кардіоваскулярної безпеки була такою самою, як і в дослідженні CAROLINA; аналіз отриманих результатів продемонстрував відсутність як збільшення, так і зменшення серцево-судинного ризику на тлі застосування лінагліптину (порівняно з плацебо). З урахуванням нейтрального серцево-судинного ефекту лінагліптину, продемонстрованого в дослідженні CARMELINA, відсутність надлишкового серцево-судинного ризику при застосуванні глімепіриду (порівняно з лінагліптином у випробуванні CAROLINA) переконливо свідчить про нейтральний з огляду на кардіоваскулярну безпеку ефект глімепіриду загалом.

Ці спостереження дають змогу засвоїти важливу науку як для майбутніх клінічних випробувань, так і для реальної клінічної практики. Що стосується випробувань, то CAROLINA ще раз демонструє важливість рандомізованих контрольованих досліджень. Після п'яти десятиріч невизначеності щодо безпеки ПСС, на яку не могли пролити світло ретроспективні аналізи, нарешті було отримано сильні докази того, що щонайменше один сучасний ПСС (глімепірид) не підвищує кардіоваскулярний ризик.

Наприкінці 2020 року S. Ghosh і співавт. на сторінках журналу Diabetes & Vascular Disease Research надали результати проведеного з метою оцінки кардіоваскулярної безпеки непрямого порівняння результатів лікування пацієнтів, які брали участь у дослідженнях CAROLINA та CARMELINA. Було обчислено відношення ризику виникнення комбінованої кінцевої точки, що включала три тяжкі небажані серцево-судинні події (MACE: серцево-судинна смерть, нефатальний інфаркт міокарда та нефатальний інсульт), а також відношення ризику настання смерті від усіх причин, серцево-судинної смерті та смерті через інші причини, не пов'язані із серцево-судинною патологією. На підставі аналізу цих двох досліджень автори встановили, що за показником часу до першої появи зазначених небажаних подій глімепірид не є гіршим за плацебо. Показники відношення ризиків становили для комбінованої трикомпонентної кінцевої точки MACE – 1,04 (95% ДІ 0,850-1,274), для смерті від усіх причин – 1,08 (95% ДІ 0,880-1,317), для серцево-судинної смерті – 0,96 (95% ДІ 0,732-1,259), для смерті від інших причин (не пов'язаних із серцево-судинною патологією) – 1,24 (95% ДІ 0,893-1,733). Отже, отримані під час цього непрямого порівняльного аналізу обнадійливі результати також підтверджують кардіоваскулярну безпеку глімепіриду та зможуть допомогти пацієнтам у всьому світі скористатися перевагами такого доступного й ефективного цукрознижувального препарату (Ghosh S. et al., 2020).

Крім кардіоваскулярної безпеки, надзвичайно цікавим є питання про потенційний вплив пероральних цукрознижувальних засобів на когнітивні функції пацієнтів із ЦД 2 типу, оскільки відомо, що це захворювання (особливо за наявності супутньої серцево-судинної патології) асоційоване з підвищеним ризиком розвитку когнітивної дисфункції. У 2021 році в авторитетному журналі Diabetologia були надруковані результати рандомізованого подвійного сліпого дослідження з активним контролем CAROLINA-COGNITION (Biessels G.J. et al., 2021), що являло собою частину випробування CAROLINA та під час якого порівнювали вплив лінагліптину та глімепіриду на когнітивне функціонування учасників. Як первинну кінцеву точку в дослідженні CAROLINA-COGNITION розглядали наявність на момент завершення періоду подальшого спостереження прискореного когнітивного зниження (ПКЗ), що визначалось як погіршення оцінки когнітивних функцій до рівня ≤16-го перцентиля за короткою шкалою оцінки психічного статусу (MMSE) чи досягнення комбінованого критерію погіршення уваги та виконавчого функціонування в учасників із вихідним показником оцінки за MMSE ≥24 балів. Із-поміж учасників, залучених до випробування CAROLINA, 3163 пацієнти (38% – жінки, середній вік – 64 роки, середня тривалість ЦД – 7,6 року, оцінка за MMSE – 28,5, HbA_{1c} – 7,1%) становили когорту дослідження CAROLINA-COGNITION. Наприкінці періоду подальшого спостереження (медіана тривалості дорівнювала 6,1 року) ПКЗ було констатоване у 27,8% осіб у групі лінагліптину (449/1618) й у 27,6% осіб у групі глімепіриду (426/1545) (відношення шансів – 1,01; 95% ДІ 0,86-1,18). Отже, в цьому великому дослідженні за участю пацієнтів із ЦД 2 типу та підвищеним кардіоваскулярним ризиком не було виявлено різниці в ризику розвитку ПКЗ на тлі прийому глімепіриду чи лінагліптину протягом понад 6 років; це підтверджує, що обидва препарати не чинять негативного впливу на когнітивні функції пацієнтів із ЦД 2 типу (Biessels G.J. et al., 2021).

Додаткове розуміння відносних ефектів цукрознижувальних препаратів на ранніх стадіях ЦД 2 типу буде надано за результатами проведення дослідження GRADE (Glycemia Reduction Approaches in Diabetes: A Comparative Effectiveness Study). Це 5-річне відкрите рандомізоване випробування наразі триває; в ньому порівнюється додавання до попередньої терапії метформіном таких препаратів, як глімепірид, ситагліптин, ліраглутид або інсулін гларгін. Первинною кінцевою точкою в цьому дослідженні є час до виникнення потреби в інтенсифікації лікування; також будуть оцінені й інші кінцеві точки. Залучені до цього випробування учасники (n=5047) мають меншу тривалість ЦД 2 типу (медіана – 3,8 року), нижчий кардіоваскулярний ризик і меншу частоту альбумінурії, ніж учасники дослідження CAROLINA, відтак, можуть мати нижчі ризики розвитку гіпоглікемії чи серцево-судинних подій. Очікується, що результати цього дослідження додатково поглиблять знання про роль сучасних ПСС та інгібіторів ДПП-4 в типових пацієнтів із ЦД 2 типу, з якими стикаються лікарі в реальній клінічній практиці.

Вкрай важливо, що результати дослідження CAROLINA вже є дуже значущими для клінічної практики. Учасники цього випробування приймали досліджувані препарати протягом 94% потенційного часу; це є надзвичайно високим показником прихильності до лікування. Припинення терапії, що розглядалось як можливо пов'язане з препаратом, спостерігалося лише в 14% учасників, які приймали ці препарати протягом 6 років спостереження. За цей самий період часу госпіталізація через гіпоглікемію відбулася в 0,9% учасників, які приймали глімепірид. Ризик госпіталізації щодо серцевої недостатності на тлі прийому лінагліптину статистично не відрізнявся від такого на тлі прийому глімепіриду в дослідженні CAROLINA чи плацебо у випробуванні CARMELINA. Отже, хороша переносимість і безпека були підтверджені як для глімепіриду, так і для лінагліптину, що підтримує застосування цих препаратів як засобів другої лінії в ситуаціях, коли підтримка глікемічного контролю для запобігання ускладненням ЦД 2 типу є основною метою.

Головний висновок із дослідження CAROLINA є чітким і зрозумілим. Щонайменше один ПСС (глімепірид) не підвищує короткостроковий кардіоваскулярний ризик. Звісно, під час прийняття рішення про призначення глімепіриду чи лінагліптину лікар ураховує й інші важливі фактори, але різниця в кардіоваскулярному ризику відтепер може не братися до уваги. Це є хорошою новиною для багатьох лікарів і пацієнтів із ЦД 2 типу, котрі сьогодні можуть упевненіше використовувати ці препарати для підтримання контролю глікемії (Riddle M.C., 2019).

Підготувала ***Вікторія Новікова***

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

Редакційна колегія

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Тетяна Черкасова**

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

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

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

Адреса для листування
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
Газету віддруковано в ТОВ «Глянец», м. Київ, вул. Олександра Довженка, 3.
Підписано до друку 12.04.2021.
Замовлення № 742970. 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).

Вузловий зоб: сучасні погляди на діагностику та лікування

Продовження. Початок на стор. 3.

Хірургічне лікування цитологічно доброякісних вузлів

Хірургічне лікування цитологічно доброякісних вузлів рекомендоване:

- за наявності значних симптомів місцевої компресії (як-от утруднене дихання чи ковтання);
- в разі прогресивного збільшення розмірів вузла категорії Bethesda II (у щонайменше двох вимірах на 20% із мінімальним збільшенням у 2 мм або при збільшенні об'єму вузла понад 50%); деякі спеціалісти розглядають резекцію вузлів Bethesda II розміром ≥3-4 см через підвищений (у межах 5-23%) ризик малігнізації.

За бажанням пацієнта в разі наявності вузлів Bethesda II з безсимптомним перебігом із косметичних причин може виконуватися резекція ЩЗ.

Для вузлів Bethesda III при прийнятті рішення щодо повторної біопсії та/або оперативного втручання слід ураховувати клініку, радіологічні особливості та бажання пацієнта. Діагностична тиреоїдектомія та/або молекулярне тестування – прийнятні варіанти для пацієнтів із вузлами Bethesda IV. Тиреоїдектомія показана для вузлів ЩЗ >1 см категорій Bethesda V та VI за даними цитології.

Пацієнтам із вузлами, недоступними для біопсії, слід рекомендувати оперативне втручання. Хворим, які перенесли ≥ТАПБ із неадекватними результатами (Bethesda I), слід запропонувати діагностичне хірургічне втручання. Для вузлів ЩЗ, які розташовані в недоступних для ТАПБ місцях (як і для деяких кіст ЩЗ), рекомендована хірургічна резекція з діагностичною метою (Eun N.L. et al., 2016; Woo S.H. et al., 2015).

Завершуючи виступ, Ю.В. Булдигіна презентувала два цікаві клінічні випадки, котрі демонструють надзвичайно важливу роль ретельного обстеження ЩЗ та використання сучасних методів діагностики відповідно до останніх зарубіжних рекомендацій.

Клінічний випадок 1

Пацієнт М., 39 років, був направлений до ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка» з діагнозом «Багатовузловий зоб». **Скарги** на періодичне відчуття «грудки в горлі». Сімейний анамнез не обтяжений. Супутня патологія: хронічний холецистит. Неврологічні симптоми відсутні.

Фізикальний огляд: при пальпації ЩЗ в обох частках виявлялися вузли до 3 см, малорухомі, безболісні. Шийні ЛВ не збільшені. Частота серцевих скорочень (ЧСС) – 70 уд./хв, артеріальний тиск (АТ) – 120/75 мм рт. ст. Симптоми тиреотоксикозу не виявлялися.

Показники лабораторних досліджень: ТТГ – 0,95 мОд/л, T_4 вільний – 17,6 пмоль/л, іонізований кальцій – 1,14 ммоль/л.

Інструментальні методи обстеження. УЗД ЩЗ: у правій частці ЩЗ візуалізується утворення 32 мм правильної форми з нерівномірними гідрофільними межами, помірно гіпоехогенне, ехоструктура неоднорідна за рахунок наявності дрібних гіперехогенних вогнищ; у лівій частці – утворення 37 мм правильної форми з чіткими гідрофільними межами, тканина утворення ділянками гіпоехогенна, ехоструктура однорідна. Загалом ЩЗ значно збільшена в розмірах. Ехографічна картина відповідала змішаному багатовузловому зобу 2 ст.

ТАПБ/цитологічне дослідження: вузол правої частки ЩЗ – пухлина переважно мікрофолікулярної будови з атипією фолікулярного епітелію (BSRTC: IV); вузол лівої частки ЩЗ – пухлина з клітин Гюртле-Ашкеназі (BSRTC: IV).

Лікування: проведена тиреоїдектомія. Післяопераційний період минув без особливостей. Призначена замісна терапія препаратом L-Тироксин.

Патогістологічний висновок: права частка ЩЗ із вузлом – гюртлеклітинна (онкоцитарна) аденома ЩЗ; ліва частка ЩЗ із вузлом – гюртлеклітинна (онкоцитарна) аденома ЩЗ.

«В описаній ситуації цитологічна діагностика продемонструвала високу інформативність і точність», – зазначила спікерка.

Клінічний випадок 2

Пацієнтка П., 16 років.

Скарги відсутні. Сімейний анамнез не обтяжений.

Фізикальний огляд: при пальпації ЩЗ у правій частці виявляється щільний вузол до 3 см, нерухомий, безболісний. ЧСС – 67 уд./хв, АТ – 100/60 мм рт. ст.

Показники лабораторних досліджень: ТТГ – 1,01 мОд/л, T_4 вільний – 14,1 пмоль/л, іонізований кальцій – 1,08 ммоль/л.

Інструментальні методи обстеження. УЗД ЩЗ: у правій частці ЩЗ візуалізується утворення діаметром 30 мм правильної форми з чіткими гідрофільними межами, тканина частково гіпоехогенна, ехоструктура неоднорідна за рахунок множинних лінійних гідрофільних (васкулярних) структур.

ТАПБ / цитологічне дослідження: вузол правої частки ЩЗ розміром 30 мм – пунктувалося новоутворення з вираженою проліферацією й атипією фолікулярного епітелію (BSRTC: III).

Молекулярне тестування: BRAF-мутацію не виявлено.

Лікування: тиреоїдектомія, після втручання пацієнтку скерували на терапію радіоактивним йодом I-131, а згодом – призначили супресивну терапію препаратом L-Тироксин.

Патогістологічний висновок: права частка ЩЗ із вузлом – папілярна карцинома, інкапсульований фолікулярний варіант з інвазією у власну капсулу правої частки ЩЗ ($T_2N_0M_x$); хронічний лімфоцитарний тиреоїдит; два ЛВ без ознак метастатичного ураження. Ліва частка – хронічний лімфоцитарний тиреоїдит.

Частою причиною вузлового зоба є дефіцит йоду, тому на перший план виходить адекватна профілактика йододефіциту за допомогою продуктів харчування й сучасних препаратів (зокрема, Йодомарину). Це дієва стратегія в протидії появі функціональних порушень у пацієнтів із вузловими змінами ЩЗ, у хворих після оперативних втручань на ЩЗ. Окрім йодопрофілактики, пацієнтам із цитологічно доброякісними вузловими змінами ЩЗ показане застосування L-тироксину для нормалізації рівня ТТГ.

Підготувала ***Олександра Марченко***

Щоб бронхообструкція не заважала **дихати на повну**

УСУНЕННЯ БРОНХОСПАЗМУ З 4-5 ХВИЛИНИ ІНГАЛЯЦІЇ

- Для швидкого усунення бронхоспазму[1,2]
- Покращує легеневу функцію у пацієнтів з БА[2]
- Добре переноситься[2]
- Відсутні консерванти в допоміжних речовинах[1]

ПОТУЖНА ПРОТИЗАПАЛЬНА ДІЯ НЕБУЛІЗОВАНОГО ГОРМОНУ

- Проявляє потужну протизапальну дію[3]
- Висока клінічна ефективність та безпека[4]
- Відсутній консервант динатрію едетат у допоміжних речовинах[3]

НЕБУФЛЮЗОН® Склад. Діюча речовина: флутиказону пропіонат; 1 мл суспензії містить флутиказону пропіонату 1 мг. Показання. Дорослі та діти старші 16 років: профілактичне застосування при важкому ступені астми (хворі, які потребують високих доз інгаляційних або пероральних кортикостероїдів), лікування загострень астми. Діти віком від 4 до 16 років: лікування загострень астми. Протипоказання. Гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату в анамнезі. Побічні реакції: кандидоз ротової порожнини; дуже зрідка ангіоневротичний набряк (головним чином обличчя і ротоглотки), респіраторні симптоми (задишка і/або бронхоспазм) та анафілактичні реакції; дуже зрідка симптом Кушинга, кушингальні ознаки, пригнічення функції надниркників, затримка росту в дітей та підлітків, зниження мінералізації кісток, катаракта і глаукома; дуже зрідка гіперглікемія. РС Небуфлюзон® № UA/12542/01/01. НЕБУТАМОЛ® Склад. Діюча речовина: сальбутамол; 1 контейнер містить 2,0 мг або 2,5 мг сальбутамолу сульфату в перерахунку на сальбутамол. Показання. Препарат показано для купіювання нападів бронхіальної астми, а також для лікування хворих із хронічним обструктивним захворюванням легень. Протипоказання. Гіперчутливість в анамнезі до компонентів препарату. Не застосовується при загрозі викидня. Побічні реакції: дуже зрідка – реакції гіперчутливості, включно з ангіоневротичним набряком, кропив'янкою, бронхоспазмом, артеріальною гіпотензією та колапсом; зрідка – гіпокаліємія; часто – тремор, головний біль, дуже зрідка – гіперактивність, дуже зрідка – порушення серцевого ритму, включно з фібриляцією шлуночків, суправентрикулярною тахікардією та екстрасистолією, периферійною вазодилатацією; ішемія міокарда, дуже зрідка – парадоксальний бронхоспазм. Передозування: минущі зміни, фармакологічно індуковані бета-агоністами (наприклад, тахікардія, тремор, головний біль), гіпокаліємія. Лікування: припинення прийому сальбутамолу і початок відповідної симптоматичної терапії (призначення кардіоселективних бета-блокаторів для лікування пацієнтів із серцевою симптоматикою). РС Небутамол® № UA/12488/01/01. 1. Адаптовано: Оптимальна тактика сімейного лікаря при загостренні бронхіальної астми, Мостовой, Тематичний номер «Пульмонологія, Алергологія, Риноларингологія» № 1 (50), 2020 р. 2. Адаптовано з інструкції до медичного препарату Небутамол. http://www.drlz.com.ua/. 3. Адаптовано з інструкції до медичного препарату Небуфлюзон http://www.drlz.com.ua/. 4. Адаптовано: Досвід застосування інгаляцій флутиказону пропіонату для лікування загострень ХОЗЛ в умовах пульмонологічного відділення. С. В. Коваленко Буковинський державний медичний університет, астма і алергія 2014

*бронхообструкція/синдром wheezing при бронхіальній астмі у дітей

ЮРІЯ·ФАРМ
www.uf.ua

03038 м. Київ, вул. Амосова, 10,
тел./факс: (044) 246-83-83

ЗМІСТ

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Вузловий зоб: сучасні погляди на діагностику та лікування
Ю.В. Булдигіна 3, 7

Кардіоваскулярна безпека глімепіриду: крапки над «і» нарешті розставлено 5

Місія Всесвітнього дня боротьби з ожирінням .....
Б.М. Маньковський, О.Г. Курінна, В.І. Величко та ін. 11-12

ENDO 2021: що нового в ендокринології? 59

Консенсус щодо інтенсифікації лікування пацієнтів із ЦД 2 типу в разі недостатньої ефективності пероральних препаратів і базального інсуліну: фокус на комбінації агоніста рецепторів ГПП-1 та базального інсуліну 60-61

Діабетична нейропатія: складна патологія, що потребує комплексного лікування 62-63

Взаємозв'язок між компонентами метаболічного синдрому та рівнем тиреотропного гормона в контексті кардіометаболічного ризику
В.І. Паньків 64-65

Як терапія метформіном впливає на шанси уникнення смерті від COVID-19 у пацієнтів із цукровим діабетом 67

Можливості рослинної фармакотерапії при вирішенні метаболічного дисбалансу в пацієнтів із прediабетом
К.В. Місюра 68

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Сучасна стратегія ведення передчасно народжених дітей у рамках програми Фонду Віктора Пінчука «Колиски надії» 6

Оперативно про головне 10, 43, 63

Допоможіть антибіотикам допомагати вам: «Артеріум» ініціює кампанію відповідального лікування антибіотиками 13

КОРОНАВІРУСНА ХВОРОБА 2019

Інгаляційні кортикостероїди в лікуванні COVID-19: передумови та докази
С.В. Зайков 15-17

Бактеріальна коінфекція в пацієнтів із COVID-19: поширеність, діагностика, протимікробна терапія 18-19

Проблеми клінічної інфектології в умовах пандемії COVID-19
О.А. Голубовська, О.К. Дуда, В.В. Чоп'як та ін. 20-21

Астенічний синдром у постковідного пацієнта
О.А. Галушко 22-23

Постковідний синдром: новий мультидисциплінарний виклик
Н.Ю. Осовська, Т.М. Слободін 24-25

Постковідний синдром: ренесанс карнітину?
М.В. Олійник, О.А. Кононенко 26-27

Івабрадин: нові перспективи застосування після COVID-19 42-43

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

ПЕРЕДПЛАТА НА 2021 РІК!

Шановні читачі!

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

Для редакційної передплати на видання необхідно:

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

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

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

Тематичні номери

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

www.health-ua.com

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

ОПЕРАТИВНО ПРО ГОЛОВНЕ

НОВИНИ ВООЗ

Попередня заява Глобального консультативного комітету ВООЗ із безпеки вакцин про вакцину проти COVID-19 компанії AstraZeneca

7 квітня підкомітет з вакцин проти COVID-19 Глобального консультативного комітету Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) з безпеки вакцин (ГККБВ) вивчив останні повідомлення про поодинокі випадки тромбозу та тромбоцитопенії після введення вакцини проти COVID-19 AstraZeneca (в т. ч. вакцини CoviShield) і зазначив: «Беручи до уваги поточну інформацію, наявність причинно-наслідкового зв'язку між введенням вакцини та виникненням тромбів і тромбоцитопенії розглядається як можлива, але не підтверджена. Для всебічного вивчення потенційної взаємодії між вакцинацією і можливими факторами ризику необхідне проведення спеціальних досліджень». Підкомітет ГККБВ продовжить збір і аналіз даних, які він проводить із самого початку впровадження вакцин проти COVID-19.

Важливо відзначити, що незважаючи на серйозний характер розглянутих проявів, вони з'являються вкрай рідко; серед майже 200 млн осіб, щеплених вакциною AstraZeneca в усьому світі, таких випадків спостерігається мало. Рідкісні несприятливі прояви після імунізації слід оцінювати з урахуванням ризику смерті в разі захворювання на COVID-19 і ролі вакцинації у профілактиці зараження та зниженні смертності від захворювання. У зв'язку із цим слід зазначити, що станом на сьогодні від захворювання COVID-19 в усьому світі померло 2,86 млн осіб.

Виникнення протягом 2 або 3 днів після вакцинації побічних ефектів (переважно легкого та місцевого характеру) є передбачуваним і поширеним явищем. Однак у разі появи в період від 4 до 20 днів після вакцинації тяжких симптомів, як-от задишка, біль у грудях, набряк нижніх кінцівок, постійний біль у черевній порожнині, неврологічні симптоми, наприклад, тяжкі та хронічні головні болі чи порушення зору, точкові крововиливи під шкірою далеко від місця ін'єкції, необхідно якомога швидше звернутися по медичну допомогу. Лікарям слід надати відповідні визначення випадків і рекомендації з клінічного ведення пацієнтів з ознаками тромбозу та тромбоцитопенії після введення вакцини проти COVID-19; для цього підкомітет ГККБВ також рекомендував заснувати комітет, до складу якого увійдуть медичні експерти, в т. ч. гематологи та представники інших спеціальностей, яким буде доручено сформулювати рекомендації щодо клінічної діагностики та ведення таких пацієнтів.

Офіційний сайт ВООЗ: www.who.int

Підготувала ***Ольга Татаренко***

ЗМІСТ

ОФТАЛЬМОЛОГІЯ

Зміни осмолярності сльози після використання зволожувальних очних крапель на основі гідроксипропілгуару
Е. Ин, А. Кіч, Л. Джонс **48-49**

Підводні камені в діагностиці глаукоми: діалог офтальмолога з нейроофтальмологом
О.П. Вітовська, В.А. Васюта **50-51**

Вікова макулярна дегенерація: сучасні аспекти патогенезу, діагностики та лікування
І.Я. Новицький, У.М. Томків **52-53**

Дакріоцистит: як розібратися з менеджментом?
О.П. Вітовська, М.О. Внукова **54**
Міждисциплінарна експерт-зустріч офтальмолога й отоларинголога

Удаление внутриглазной гемангиомы у пациентки с синдромом Стердж-Вебера
Н.Н. Уманец, Н.В. Пасечникова, В.А. Науменко и др. **55**

Діабетична ретинопатія – зона відповідальності офтальмолога чи ендокринолога?
О.П. Вітовська, Л.К.Соколова **57-58**
За підсумками Всеукраїнського офтальмологічного марафону (9 березня)

ОНКОЛОГІЯ

Наукові досягнення у світовій онкологічній практиці в умовах пандемії COVID-19 ..... **28**

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Електронні сигарети для припинення куріння: новий Кокранівський огляд
Л.А. Міщенко **29**

Тяжка форма анемії в пацієнтки з ішемічною хворобою серця: клінічний випадок
С.А. Серік, О.В. Ткаченко **30-31**

ГЕМАТОЛОГІЯ

Поточна доказова база та зростання ролі ельтромбопагу в лікуванні тяжкої апластичної анемії
B. Drexler, J. Passweg **33**

КАРДІОЛОГІЯ

Сучасні можливості медикаментозної корекції пароксизмальних тахіаритмій: місце та роль аміодарону
В.О. Куць, М.С. Сороківський **34-35**
За матеріалами IX Науково-практичної конференції «Функціональна діагностика серцево-судинних хвороб»

Стратегія ведення пацієнтів із гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST **37**

Лікування серцевої недостатності в дорослих пацієнтів із систолічною дисфункцією лівого шлуночка **38-40**

Неконтрольована артеріальна гіпертензія: додаткові можливості покращення контролю артеріального тиску та якості життя пацієнтів
Л.А. Міщенко, О.В. Гулкевич **45-47**

Місія Всесвітнього дня боротьби з ожирінням

Станом на 2020 рік Всесвітній день боротьби з ожирінням відзначається в усьому світі 4 березня з метою просування практичних рішень для припинення глобальної кризи ожиріння. Саме тому з нагоди цієї визначної події було проведено онлайн-конференцію «Місія Всесвітнього дня боротьби з ожирінням», у рамках якої провідні вітчизняні спікери представили велику кількість доповідей, присвячених мультидисциплінарній проблемі ожиріння в Україні та світі.

Завідувач кафедри діабетології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор Борис Микитович Маньковський представив доповідь «Ожиріння – актуальна проблема сучасного світу». На початку виступу спікер зазначив, що у своїй щоденній практиці лікарі різних спеціальностей часто мають справу з проблемою ожиріння, що підтверджує вагомість й актуальність останньої з точки зору мультидисциплінарного погляду.

Близько 800 млн людей у всьому світі живуть з ожирінням. Економічні наслідки ожиріння до 2025 року є приголомшливими та складають фантастичну суму в розмірі 1 трлн доларів. Окремо варто зауважити, що ще більшої актуальності проблема ожиріння набула в епоху пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19). Це підтверджує той факт, що ожиріння – фактор ризику тяжкого перебігу інфекції, про що свідчать підвищений ризик смерті й удвічі більша кількість госпіталізацій щодо COVID-19 серед людей, які страждають на ожиріння.

Проблема ожиріння стосується не лише дорослих, а й педіатричних пацієнтів. Зокрема, передбачається, що приблизно на 60% зросте кількість дітей з ожирінням протягом наступного десятиріччя, досягнувши показника 250 млн. За даними Всесвітньої федерації ожиріння, показники ризику ожиріння та дитячого ожиріння є досить високими й у нашій країні.

На сьогодні можна впевнено сказати, що ожиріння – це не косметичний дефект і фактор схильності до розвитку цукрового діабету (ЦД) 2 типу, серцево-судинних захворювань і ураження суглобів. Ожиріння – це хвороба. Саме таку думку мають провідні міжнародні організації: Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ), Всесвітня федерація ожиріння (World Obesity Federation), Американська медична асоціація (American Medical Association) та Європейська асоціація з вивчення ожиріння (European Association for the Study of Obesity).

На жаль, більшістю пацієнтів ожиріння не розглядається як хвороба. Сучасні дані свідчать про те, що зазвичай люди занадто пізно звертаються по медичну допомогу щодо ожиріння. Згідно з результатами одного з нещодавніх досліджень, кількість років від моменту початку боротьби з ожирінням до першого обговорення проблеми з лікарем у середньому становила 6 років.

На завершення виступу доповідач зазначив, що хворий з ожирінням має достатньо труднощів у сенсі скринінгу та госпіталізацій. Такі пацієнти на етапі первинної медичної допомоги можуть опинитися в лікарів різних спеціальностей. Саме тому питання мультидисциплінарного підходу до ведення пацієнтів з ожирінням є важливим і детально розглядатиметься в подальших виступах.

Кандидат медичних наук Олена Григорівна Курінна (ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків) свою доповідь присвятила проблемі ожиріння очима гастроентеролога. На початку виступу спікерка нагадала, що відповідно до сучасних літературних даних розвиток і прогресування ожиріння асоційовані з суттєвими соціально-економічними наслідками. Так, Організацією економічного розвитку та співпраці було проведено дослідження впливу ожиріння на соціальні й економічні показники країн-партнерів. Отримані дані вразили: серед 34 розвинених країн-учасників більш ніж половина населення мала надлишкову масу тіла, кожна четверта людина страждала на ожиріння. Крім того, понад 50% часу населення цих розвинених держав проводило в стані гіподинамії.

Слід зазначити, що рівень тяжкого ожиріння на сьогодні зростає такими самими темпами, як і легкі форми цієї хвороби. За прогнозами, ожиріння та пов'язані з ним супутні стани зумовлять зменшення тривалості життя приблизно на 3 роки. До 2050 року захворювання, пов'язані з ожирінням, спричинять приблизно 92 млн передчасних смертей. В Україні епідеміологічна ситуація щодо ожиріння є такою самою несприятливою. Так, якщо ще у 2012 році надлишкову масу тіла мали 53% жителів України та близько 20% із них були хворими на ожиріння, то у 2020 році кількість таких хворих збільшилася до 24%. Саме тому ожиріння в Україні є однією з найактуальніших проблем охорони здоров'я.

Тяжкі соціально-економічні наслідки ожиріння зумовлені насамперед тим, що лише у 26% випадках пацієнти з ожирінням не мають супутньої патології. Надлишковий розвиток жирової тканини підвищує ризик виникнення та прогресування інших неінфекційних хвороб, зокрема захворювань серцево-судинної та травної систем. Механізми впливу надлишкового розвитку жирової тканини на шлунково-кишковий тракт (ШКТ), печінку та підшлункову залозу є комплексними та складними (рис. 1).

Порушення функціонування верхніх відділів ШКТ можуть бути зумовлені механічними чинниками (збільшення внутрішньочеревного тиску, дисфункції нижнього стравохідного сфінктера, формування грижі стравохідного отвору діафрагми тощо). Крім того, надлишок жирової тканини зумовлює активацію прозапальних чинників, адже саме вісцеральна жирова тканина синтезує прозапальні цитокіни (фактор некрозу пухлини, інтерейкін-1, -6 тощо). Жирова тканина є джерелом адипоцитарних пептидів, які контролюють шлунково-кишкову моторику. Опосередковано через вісцеральний жир відбувається стимуляція синтезу проканцерогенних факторів. Слід також зазначити, що у хворих на ожиріння нераціональне харчування спричиняє посилену перцепцію кишкових подразників, порушення моторики тонкої кишки та затримку транзиту кишкових газів. Важливе значення має й порушення мікробіоти кишечнику як наслідок порушення деградації та ферментації вуглеводів і коротколанцюгових жирних кислот, збільшення синтезу метану, порушення цілісності слизової оболонки й імунних реакцій, а також збільшення внутрішньопросвітного тиску на тлі ожиріння. Усі зазначені зміни спричиняють формування того чи іншого фенотипу гастроентерологічного захворювання.

Відомо, що надлишковий розвиток жирової тканини підвищує внутрішньочеревний тиск і порушує функціонування нижнього черевного сфінктера та моторику стравоходу. Саме тому в пацієнтів з ожирінням частіше діагностують грижу стравохідного отвору діафрагми. Усе це формує передумови для розвитку гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ), що доводять результати метааналізу H. Hampel і співавт. (2015), які свідчать про те, що у хворих на ожиріння практично вдвічі частіше спостерігається печія – один із найрозповсюдженіших симптомів ГЕРХ і майже на 80% частіше – ознаки езофагіту.

Ожиріння можна також вважати одним із головних чинників розвитку шлункових розладів функціонального характеру, що підтверджують результати одного з досліджень, у якому було встановлено, що ризик функціональної диспепсії у хворих на ожиріння зростає приблизно на 30% (Le Pluart D. et al., 2013). Це пояснюється розвитком порушень моторики шлунка та його ємності внаслідок розладів чутливості до лептину, холецистокініну, греліну й інших гормонів ШКТ.

Унаслідок порушення моторики кишечнику, порушень вісцеральної чутливості та прозапальних змін формування синдрому надлишкового бактеріального росту з підвищенням внутрішньопросвітного тиску в пацієнтів з ожирінням істотно зростає ризик виникнення функціональних порушень кишечнику. Крім того, зазначені зміни зумовлюють зростання ризику розвитку дивертикулярної хвороби та запальних захворювань кишечнику.

Через адипоцитарну дисфункцію серед хворих на ожиріння збільшується ризик неалкогольної жирової хвороби печінки (неалкогольний стеатогепатит). Остання спостерігається приблизно у 80% хворих на ожиріння; натомість єдиним доведеним способом корекції такого стану є зниження маси тіла. Крім того, у хворих на ожиріння підвищується ризик фіброзу та цирозу печінки, гепатоцелюлярної карциноми, гострої печінкової недостатності. Варто зазначити й те, що у хворих з індексом маси тіла (ІМТ) >30 погіршується перебіг уже наявних хронічних захворювань печінки, зумовлених вірусами гепатиту С та В або алкоголем. Надлишковий розвиток жирової тканини зумовлює також і зростання ризику виникнення гострого панкреатиту, неалкогольної жирової хвороби підшлункової залози, а також раку підшлункової залози.

Окремо варто наголосити, що ожиріння є доведеним фактором онкологічної патології. Зі зростанням ІМТ на кожні 5 кг/м^2 підвищується ризик розвитку аденокарциноми стравоходу, раку печінки, шлунка, кишечнику та прямої кишки. Саме тому впровадження адекватних стратегій лікування ожиріння може впливати на розповсюдженість онкологічної патології, знижуючи її.

Підсумовуючи свій виступ, доповідачка зазначила, що ожиріння – багатофакторне захворювання, розповсюдженість якого зростає в усьому світі та в Україні зокрема. Надлишковий розвиток жирової тканини асоційований із множинними патофізіологічними змінами, що лежать в основі розвитку різноманітних захворювань ШКТ, печінки, підшлункової залози, а також онкологічної патології. Наявність ожиріння не лише збільшує ризик розвитку патології ШКТ, а й пов'язане з тяжчими фенотипами захворювання та нижчою реакцією на лікування, що зумовлює несприятливіші клінічні результати загалом із подальшим клінічним та економічним навантаженням. Саме тому впровадження адекватних профілактичних і терапевтичних стратегій дасть змогу запобігти виникненню гастроентерологічних захворювань, включаючи онкологічну патологію, збільшити ефективність медикаментозних заходів. Ці результати обґрунтовують нагальну потребу в затвердженні не лише ефективних терапевтичних стратегій, а й програми профілактики ожиріння.

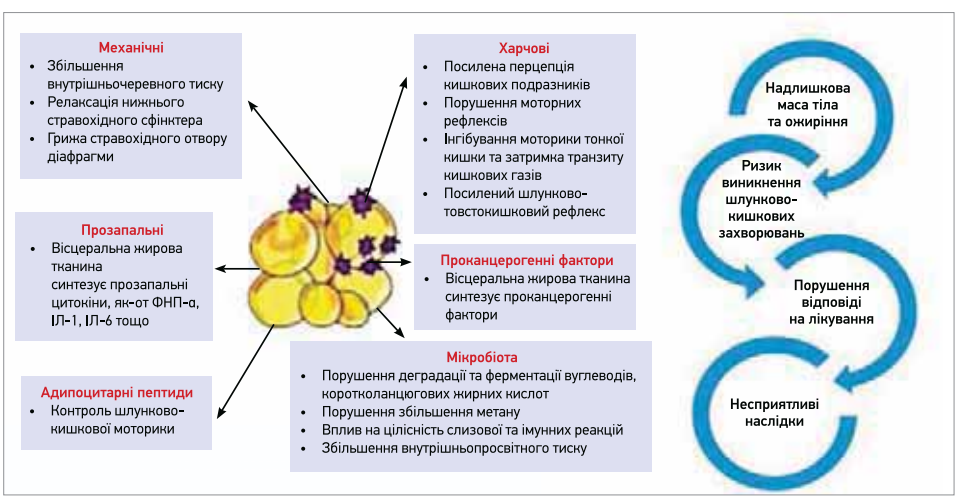


Рис. 1. Механізми впливу надлишкового розвитку жирової тканини на ШКТ, печінку та підшлункову залозу

Продовження на стор. 12.

Місія Всесвітнього дня боротьби з ожирінням

Продовження. Початок на стор. 11.

Завідувачка кафедри сімейної медицини та загальної практики Одеського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Валентина Іванівна Величко представила доповідь «Ожиріння – глобальна епідемія». Спікерка підкреслила, що ожиріння – мультидисциплінарна проблема, оскільки це захворювання пов'язане з численними ускладненнями для здоров'я. На сьогодні можна впевнено сказати, що ожиріння є пандемією. Приблизно 650 млн людей живуть з ожирінням, 120 млн дітей і підлітків мають ожиріння, серед 45% людей ожиріння не є діагностованим.

Щонайменше 50 ускладнень асоціюється з надмірною масою тіла, зокрема розвитком ЦД 2 типу, серцево-судинних захворювань, неалкогольної жирової хвороби печінки, остеоартриту, гіпертонічної хвороби, апное, хронічних болів у спині, деяких типів раку, депресії, жіночого безпліддя. Крім того, відомою є залежність ІМТ і шансів дожити до 70 років. Так, за ІМТ 22,5-30 вони становлять 80%, за ІМТ 30-35 – 79%, за ІМТ 35-40 – 60% і за ІМТ 40-50 – лише 50%. Саме тому людина, котра не керує своєю масою тіла, може не отримати додаткових років життя.

Згідно з класифікацією ВООЗ, тяжкий ступіть ожиріння може бути дуже тяжким або дуже-дуже тяжким: у разі ІМТ >50 установлюють діагноз суперожиріння, ІМТ >60 – супер-супер ожиріння. Такі стани мають величезний тягар, адже межа маси тіла >100 кг є дуже незворотною внаслідок неможливості відстежити набір невеликої кількості кілограмів (1-2 кг).

Людина, коли народжується, має сталу кількість жирових клітин. Однак у разі хронічного переїдання та відсутності фізичної активності це спричиняє незворотну перетрансформацію інших типів клітин (наприклад, м'язових) у жирові. Саме це становить значну проблему при намаганні людини здолати надлишкову масу тіла.

Окремою проблемою людей з ожирінням є стигматизація хвороби, наявність невеликої кількості спеціалізованих медичних освітніх курсів із лікування ожиріння для лікарів і терапевтичних опцій лікування ожиріння, окремої медичної спеціалізації з лікування ожиріння. Крім того, лікування ожиріння не покривається державою. Надзвичайно важливою проблемою є також відсутність Національного протоколу лікування ожиріння.

На завершення свого виступу доповідачка зазначила, що найчастішими перешкодами в досягненні успіху в лікуванні ожиріння є незрозумілий для пацієнта маршрут (тобто до кого слід звертатися), невелика кількість терапевтичних опцій, невдала терапія на початку, низький комплаєнс пацієнта, висока вартість лікування, складність довготривалого моніторингу хворого. Щоб подолати пандемію ожиріння в Україні, мають бути зміни в державі, а також важливою є наявність державних програм щодо боротьби з ожирінням. Окрім того, існує гостра потреба в розширенні медичних закладів, які займаються ожирінням, для забезпечення широкого доступу до медичної допомоги, адже лише менш ніж 1% консультацій лікарів спрямовано на подолання ожиріння.

Надзвичайний інтерес аудиторії мала доповідь **професора кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктора медичних наук Олени Олександрівни Хаустової** «Значення тривоги та депресії в розвитку ожиріння: психосоматичний підхід». Спікерка зазначила, що серед психосоціальних змінних, які впливають на індивідуальну вразливість, перебіг і результат будь-якої хвороби, роль хронічного стресу визначається як вирішальний фактор.

Середовище, в якому ми проживаємо, події життя та будь-які інші стресори на сьогодні мають поняття алостатичного навантаження. Саме в разі алостатичного перенавантаження відбувається перевищення індивідуальних можливостей подолати вплив стресових чинників. Практично кожна людина час від часу стикається з деякими труднощами (труднощі засинання, неспокійний сон, раннє ранкове пробудження, відсутність енергії, генералізована тривога, дратівливість, смуток). Однак у разі порушення діяльності людини під впливом хронічного стресу з'являється відчуття переповненого вимогами повсякденного життя, що стає причиною чіткого опору людини до стресу доступним способом, зокрема споживанням нездорової їжі в будь-який час і в будь-якій кількості.

Рис. 2. Реагування нервової, ендокринної та імунної систем на стресори

Із ретроспективного погляду якість і кількість їжі може бути індикатором соціального престижу. Крім того, їжа має роль нагороди. Повнота часто підсвідомо розцінюється як ознака солідності та розсудливості (процитуємо Нормана Мейлера: «…політики не мають бути худими. Худі люди на провідних місцях не вселяють довіри»). До речі, варто зазначити й те, що їжа може бути захистом від небажаного шлюбу чи слугувати як алібі за невдач у соціальних відносинах у житті. Підвищене вживання їжі може бути заміною, підсвідомою компенсацією незадоволення в одній або в більшості цих галузей, компенсацією досить надійною, адже в більшості випадків вона є легкодоступною.

Проблему ожиріння слід завжди розглядати з позиції мультидисциплінарного підходу. Згідно з поглядом сучасної психосоматики, дифузна нейроімунноендокринна система є універсальною системою реагування, контролю та захисту організму (рис. 2) (Kvetnoy I.M. et al., 2002).

Вплив будь-якого стресора (емоційного, фізичного, інфекційного) провокує реагування нервової, ендокринної та імунної систем; натомість кожна з них має свій діапазон реагування. Так, реакція нервової системи у відповідь на стрес проявляється тривогою, депресією, порушеннями сну, імунної – запаленням, зниженням активності імунної системи, розвитком алергічних реакцій, ендокринної – зміною активності тиреоїдної, адреналової та статевої панелей. Саме тому стрес має ключову роль у порушенні роботи відповідних систем і функціонуванні гомеостатичної рівноваги організму загалом.

Окремо слід зазначити, що розвиток ожиріння й асоційованого з ним метаболічного синдрому має психосоціальну складову, причому зростання впливу соціальних факторів прискорює його прогресування. Саме тому терапією першої лінії зазначеного стану є насамперед трансформація актуальних життєвих стратегій пацієнта, основними мішенями якої є страх, агресія, небезпека, алекситимія.

Тісний зв'язок соціальних компонентів в етіології ожиріння є доведеним. Згідно з дослідженням J. Bressan і співавт. (2013), велику значущість мають батьківська родина, освіта, робота, дім, сусіди, спосіб життя, сон, сприйняття себе. Крім того, слід зауважити й те, що психосоціальний тип ожиріння включає стрес, завдання стресу, нездоровий спосіб життя, безсоння, низьку самооцінку, нехтування власними потребами (Pervanidou P. et al., 2011).

Отже, стрес, тривога та депресія мають визначальну роль у генезі ожиріння, адже спричиняють неадекватну фізичну активність, збільшення вживання шкідливої їжі, надлишкове вживання алкоголю. Варто відзначити доказову модель асоціації між психічними розладами й ожирінням, згідно з якою ожиріння та депресія мали значну та двоспрямовану асоціацію. Що стосується тривожних розладів, то докази були помірними, але залишалися. Важливим фактором у генезі надлишку жирової тканини є гендер, адже жінки більше схильні до розвитку ожиріння, особливо в період менопаузи (Rajan T.M. et al., 2017). Додатково варто звернути увагу на те, що наша влада над їжею «притупляється відсутністю сну». Так, у дослідженні S.M. Greer і співавт., де вивчалася активність мозку вранці після недосипання, позбавлення сну спричиняло більшу активність мозку в мигдалині – зоні, пов'язаній із мотивацією поїсти. Крім того, позбавлення сну зменшувало активність у регіонах лобної та острівцевої кори, пов'язаних з оцінкою й вибором продуктів харчування.

Варто нагадати цікаві висновки дослідження H. Berthoud і співавт. (2017): саме мозок є головним винуватцем розвитку ожиріння. Автори пояснюють це тим, що мозок має ключову роль у контролі споживання та витрати енергії. Згідно з традиційним поглядом, такий контроль здійснюється завдяки гомеостатичній регуляції маси тіла під впливом гіпоталамуса. Крім того, існує й гедонічний контроль апетиту за допомогою кіркових і підкіркових ділянок мозку, котрі обробляють зовнішню сенсорну інформацію, винагороду, пізнання та виконавчі функції. Отже, гедонічний контроль під час взаємодії з гомеостатичним контролем регулює масу тіла гнучко й адаптивно, враховуючи умови навколишнього середовища. Оскільки більша частина контролю перебуває поза свідомістю, когнітивні обмеження у світі достатку ускладнюються. Саме тому лікування та профілактика ожиріння мають бути раціональніше спрямованими на складні та часто надмірні механізми, що лежать в основі цієї взаємодії.

Кандидат медичних наук Світлана Вікторівна Болгарська (ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України») у своєму виступі розповіла про основні бар'єри, котрі перешкоджають ефективному веденню пацієнтів з ожирінням.

На початку виступу доповідачка надала результати наймасштабнішого дослідження з ожиріння ACTION, яке вивчало прийняття, поведінку та бар'єри для ефективного подолання ожиріння серед людей з ожирінням (n=14 502) та лікарів (n=2785) в 11 розвинених країнах на 5 континентах (Kaplan L.M., 2018). Виявлено, що в середньому серед людей з ожирінням було лише 7 спроб позбавитися надмірної маси тіла та лише 1 із 10 пацієнтів підтримувала досягнений цільовий рівень ІМТ протягом року. Крім того, серед таких пацієнтів спостерігаються низька мотивація та відсутність обговорення проблеми з лікарем. Тільки 71% людей з ожирінням за останні 5 років мали спробу обговорення з лікарем їхньої маси тіла та методів схуднення; лише 55% із них отримали діагноз ожиріння в історії хвороби; тільки 24% із них було призначено повторний прийом для моніторингу ефективності лікування.

Варто зазначити, що люди з ожирінням мотивовані долати надмірну масу тіла, якщо відчувають контакт із лікарем, вірять, що це можливо, мають довіру до лікаря та його знань. Натомість лікарі мотивовані допомогти людині з ожирінням, якщо відчувають достатньо знань або мали спеціалізовану підготовку, відчувають контакт із хворим, зафіксували діагноз ожиріння в історії хвороби пацієнта та відчувають його вмотивованість.

Окремо слід наголосити на проблемі ЦД 2 типу як одного з найчастіших ускладнень ожиріння. Відомо, що контроль маси тіла за ЦД 2 типу – другий за важливістю параметр контролю після глікованого гемоглобіну. Так, зниження маси тіла на 5-10% сприяє нормалізації артеріального тиску, толерантності до глюкози, ліпідного профілю крові. Результати досліджень свідчать, що тривала ремісія ЦД 2 типу спостерігається при зниженні маси тіла до цільового рівня (Lean et al., 2018), при цьому в арсеналі ендокринолога важливе значення мають деякі медикаментозні цукрознижувальні препарати. Доказовими та найбезпечнішими препаратами, котрі знайшли широке застосування серед пацієнтів з ожирінням і ЦД 2 типу, є агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1, зокрема ліраглутиду. У численних дослідженнях застосування цього препарату продемонструвало високу ефективність у зниженні маси тіла, контроль рівня глікемії та водночас хороший профіль безпеки (порівняно з іншими цукрознижувальними лікарськими засобами цієї групи).

Отже, грамотний підхід до лікування з боку лікаря, достатня мотивація хворого, довіра та злагода в стосунках між лікарем і пацієнтом мають важливе значення в менеджменті ожиріння. Саме ці чинники є одними з головних для успішного подолання бар'єрів, які перешкоджають адекватній і швидкій корекції надмірної маси тіла, а також пов'язаних із нею супутніх станів.

Підготувала ***Лілія Нестеровська***

ПРЕСРЕЛІЗ

Допоможіть антибіотикам допомагати вам: «Артеріум» ініціює кампанію відповідального лікування антибіотиками

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, стійкість бактерій до протимікробних засобів є однією з найбільших загроз для здоров'я людства. Корпорація «Артеріум» занепокоєна темпами розвитку цього явища та як лідер сегмента антибіотиків в Україні розуміє свою соціальну роль, отож спільно з лікарями ініціює інформаційну кампанію «Антибіотики за правилами». Її мета – навчити українців правильно лікуватися антибіотиками та зменшити нераціональний прийом цих засобів.

Антибіотики – група препаратів, які діють виключно на бактерії: вбивають або ускладнюють їхні ріст і розмноження. Із винайденням антибіотиків лікарі змогли вилікувати багато бактеріальних захворювань, наприклад бактеріальну пневмонію та дифтерію, котрі до того були смертельними.

Нераціональне використання цих ліків і самолікування спричиняють антибіотикорезистентність – явище, коли бактерії створюють захисні механізми й антибіотики не можуть здолати інфекцію. Антибіотикорезистентність виявили через 5 років після початку масового використання протимікробних препаратів, але через їх хаотичний прийом резистентні бактерії розвиваються шаленими темпами. Якщо нічого не змінювати, то, за прогнозами вчених, у 2050 році від інфекцій, спричинених стійкими до антибіотиків бактеріями, помиратимуть близько 10 млн людей щороку.

У рамках інформаційної кампанії «Антибіотики за правилами» запрацював сайт antibacterium.com.ua, де зібрана перевірена й актуальна інформація про антибіотики, їхню важливість і правила лікування. Це унікальна для України платформа, адже на одній сторінці читач може дізнатися все, що необхідно знати про антибіотики.

Українські лікарі, котрі вже долучилися до кампанії, хочуть привернути увагу пацієнтів до важливості відповідального вживання антибактеріальних препаратів. У серії креативних відеороликів вони закликають пацієнтів дотримуватися п'яти правил відповідального лікування антибіотиками:

1. приймати антибіотики лише за призначенням лікаря;
2. дотримуватися призначеної лікарем схеми лікування антибіотиками;
3. допивати призначений лікарем курс до кінця;
4. самовільно не змінювати антибіотик на той, який колись допоміг вам за схожих симптомів;
5. не передавати та не радити антибіотик іншим людям.

Мар'яна Селюк, лікар-терапевт вищої категорії, доктор медичних наук, професор кафедри терапії Української військово-медичної академії (м. Київ):

– Антибіотики десятиліттями допомагали людям і рятували нас від смертельних захворювань. Наразі вони потребують нашої допомоги. Наш обов'язок – зберегти їх для себе та наступних поколінь. Наша місія – зупинити хаотичний і невиправданий прийом антибіотиків. Допоможіть антибіотикам допомагати вам – долучайтеся до кампанії «Антибіотики за правилами» та розкажіть своїм рідним і друзям про п'ять правил лікування антибіотиками.

Андрій Висоцький, лікар-анестезіолог, Національна дитяча спеціалізована лікарня «Охматдит» (м. Київ):

– Антибіотики не діють на віруси. COVID-19 – вірусне захворювання, проте ми бачимо, як часто люди профілактично починають їх уживати. Це дуже небезпечна практика, котра стане причиною того, що за декілька років ми не матимемо зброї проти бактеріальних інфекцій. Знати та дотримуватися правил лікування антибіотиками життєво необхідно, якщо ми хочемо й надалі перемагати бактеріальні захворювання. Саме тому ця інформаційна кампанія є важливою й актуальною.

Римма Батталова, експерт із безпечного застосування лікарських засобів корпорації «Артеріум» (м. Київ):

– «Артеріум» – лідер у сегменті антибактеріальних засобів, а це означає, що значна частка пацієнтів лікується саме нашими антибіотиками. Ми усвідомлюємо свою відповідальність і докладаємо чималих зусиль, щоб навчити наших пацієнтів правильно використовувати антибіотики та не займатися самолікуванням. Саме в цьому й полягає наша соціальна місія.

Лікарі, котрі підтримують інформаційну кампанію «Антибіотики за правилами» закликають долучатися до кампанії всіх: і лікарів, і пацієнтів. Для того щоб антибіотики працювали в майбутньому, діяти потрібно вже зараз, адже антибіотикам необхідна наша допомога.

Щоб долучитися до проєкту, потрібно зайти на сайт www.antibacterium.com.ua, підтримати кампанію відповідального лікування антибіотиками та зголоситися дотримуватися п'яти правил. Усі учасники програми автоматично відображатимуться на онлайн-мапі, тож згодом вона продемонструє, скільки людей в Україні правильно лікуються антибіотиками.

Допомогти антибіотикам може кожен свідомий пацієнт або лікар: достатньо поділитися важливою інформацією зі своїми родичами та друзями, аби вони не порушували правил лікування антибіотиками й не займалися самолікуванням. Пропонуємо опублікувати відео з правилами лікування антибіотиками на своїх сторінках у соціальних мережах і використати Facebook-рамку «Приймаю антибіотики за правилами».

Допоможіть антибіотикам допомагати вам!

EASYHALER®

ВДИХАТИ. ВИДИХАТИ. ЛЕГКО ДИХАТИ.

Із застосуванням ІЗІХЕЙЛЕР відзначають покращення контролю БА і ХОЗЛ — у складі терапії першої лінії та після переходу з іншого лікування[1]

БА

ХОЗЛ

Більше інформації про Ізіхейлер див. на **wehale.life/ua**

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ*:

БУФОМІКС ІЗІХЕЙЛЕР (BUFOMIX EASYHALER) ***Склад:*** *діючі речовини:* 1 доза містить будесоніду 160 мкг і формотеролу фумарату дигідрату 4,5 мкг; *допоміжна речовина:* лактози моногідрат. ***Лікарська форма.*** Порошок для інгаляцій. ***Показання.*** Буфомікс Ізіхейлер показаний для регулярного лікування бронхіальної астми, коли застосування комбінації (інгаляційних кортикостероїдів і агоністів β_2-адренорецепторів тривалої дії) є доцільним для пацієнтів, у яких не досягається адекватний контроль за допомогою інгаляційних кортикостероїдів і агоністів β_2-адренорецепторів короткотривалої дії, які застосовують «за потреби», або для пацієнтів, у яких вже досягнутий адекватний контроль при застосуванні як інгаляційних кортикостероїдів, так і агоністів β_2-адренорецепторів тривалої дії. ***Протипоказання.*** Підвищена чутливість до будесоніду, формотеролу чи лактози (яка містить невелику кількість молочного білка). ***Рекомендовані дози.*** *Дорослі від 18 років:* 1–2 інгаляції двічі на добу. Деяким пацієнтам може потребуватися до 4 інгаляцій двічі на добу (максимальна доза). *Діти віком 12–17 років:* 1–2 інгаляції двічі на добу. *Діти віком до 12 років:* Буфомікс Ізіхейлер не рекомендується дітям до 12 років. **Р. П. № UA/14855/01/01.**

БУДЕСОНІД ІЗІХЕЙЛЕР (BUDESONIDE EASYHALER) ***Склад:*** *діюча речовина:* будесонід; 1 доза містить будесоніду 200 мкг. ***Лікарська форма.*** Порошок для інгаляцій. ***Показання.*** Персистуюча астма легкого, помірного і важкого перебігу. Будесонід Ізіхейлер не підходить для лікування гострих нападів астми. ***Протипоказання.*** Підвищена чутливість до будесоніду чи лактози (яка містить невелику кількість молочних білків). ***Спосіб застосування та дози.*** Дозування препарату Будесонід Ізіхейлер слід підбирати індивідуально. Доза завжди має бути знижена до мінімальної, необхідної для забезпечення ефективного контролю перебігу бронхіальної астми. *Дозування двічі на добу. Дорослі (у тому числі літні пацієнти) і підлітки віком від 12 років:* на початку терапії, при тяжкому перебігу астми, при зниженні дози або при скасуванні пероральних глюкокортикостероїдів доза становить 200–1600 мкг на добу, розподілена на 2 інгаляції. *Легкий або помірний перебіг астми:* доза становить 200–800 мкг на добу, розподілена на 2 інгаляції. У періоди тяжкого перебігу астми добова доза може бути збільшена до 1600 мкг, розподілена на 2 інгаляції. *Діти віком 5–12 років:* доза становить 200–800 мкг на добу, розподілена на 2 інгаляції. У періоди тяжкого перебігу астми добову дозу можна збільшити до 800 мкг. *Дозування один раз на добу. Дорослі (у тому числі літні пацієнти) і підлітки віком від 12 років:* доза становить 200–800 мкг на добу при бронхіальній астмі легкого і помірного перебігу у пацієнтів, які раніше не отримували інгаляційні глюкокортикостероїди. Пацієнтам, у яких перебіг захворювання вже контролювався інгаляційними стероїдами, дозу можна збільшити до 800 мкг на добу. *Діти віком 5–12 років:* доза становить 200–400 мкг на добу при бронхіальній астмі легкого і помірного перебігу у пацієнтів, які раніше не отримували інгаляційні глюкокортикостероїди або у яких перебіг захворювання вже контролювався інгаляційними стероїдами, що призначаються двічі на добу. **Р. П. № UA/14857/01/01.**

ФОРМОТЕРОЛ ІЗІХЕЙЛЕР (FORMOTEROL EASYHALER) ***Склад:*** *діюча речовина:* формотерол; доза, що виходить із мундштука, містить 12 мкг формотеролу фумарату дигідрату. ***Лікарська форма.*** Порошок для інгаляцій. ***Показання.*** Лікування бронхіальної астми у пацієнтів, які використовують інгаляційні кортикостероїди або які потребують лікування β_2-агоністами тривалої дії. Для зменшення симптомів обструкції дихальних шляхів у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), які потребують лікування β_2-агоністами тривалої дії. ***Протипоказання.*** Підвищена чутливість до формотеролу фумарату чи лактози моногідрату (містить невелику кількість молочних білків). Підвищена чутливість до інших β_2-адренергічних стимуляторів. Тахіаритмія, атріовентрикулярна блокада третього ступеня, ідіопатичний підклапанний аортальний стеноз, гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія, тиреотоксикоз. Пацієнти з підозрюваним чи відомим подовженням інтервалу QT (QTc >0,44 сек). ***Спосіб застосування та дози.*** Спосіб застосування — інгаляційно. *Дорослі (у тому числі літні пацієнти) та діти віком від 12 років. Бронхіальна астма.* Регулярна підтримуюча терапія: 1 інгаляція (12 мкг) 2 рази на добу. У випадку тяжких захворювань цей режим дозування можна збільшити до 2 інгаляцій (24 мкг) 2 рази на добу. Максимальна добова доза складає 4 інгаляції (48 мкг) на добу. *Хронічне обструктивне захворювання легень.* Регулярна підтримуюча терапія: 1 інгаляція (12 мкг) 2 рази на добу. Максимальна добова доза складає 2 інгаляції (1 інгаляція 2 рази на добу). *Діти віком 6–12 років. Бронхіальна астма.* Регулярна підтримуюча терапія: 1 інгаляція (12 мкг) 2 рази на добу. Максимальна добова доза складає 24 мкг. **Р. П. № UA/14856/01/01.**

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

1. Tamási L, Szilasi M, Gálffy G. Clinical effectiveness of budesonide/formoterol Easyhaler® for patients with poorly controlled obstructive airway disease: a real-world study of patient-reported outcomes. Adv Ther 2018;35(8):1140–52.

* Детальну інформацію можна отримати у представника «Юрія-Фарм» та в інструкції для медичного застосування.

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

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

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

ORION

ЮРІЯ·ФАРМ
www.uf.ua

Офіційний партнер Оріон Корпорейшн в Україні: ТОВ «Юрія-Фарм».
03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10, тел./факс: +38 044 246 83 83

С.В. Зайков, д.м.н., професор кафедри фтизіатрії та пульмонології
Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Інгаляційні кортикостероїди в лікуванні COVID-19: передумови та докази

С.В. Зайков

На початку пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19) лікарі насамперед хвилювалися за пацієнтів із хронічними захворюваннями легень. Теоретично хворі на бронхіальну астму (БА) повинні були мати підвищену сприйнятливість до інфекції SARS-CoV-2, тяжчий її перебіг і високий ризик загострення астми через дефіцит противірусного захисту. Проте на практиці все виявилося з точністю до навпаки: пацієнти з БА значно легше переносили COVID-19 порівняно із загальною популяцією. Останнім часом з'являється дедалі більше робіт, автори яких припускають, що БА не лише не спричиняє тяжкого перебігу нової коронавірусної інфекції, але й може надавати певний протекторний ефект. За рахунок чого досягається цей ефект і яке значення він може мати в клінічній практиці? Спробуємо докладніше розібратися з цими питаннями.

Зв'язування вірусу SARS-CoV-2 із рецептором клітин людини

Інокуляція SARS-CoV-2 у дихальні шляхи людини зумовлює пригнічення активності мукоциліарного кліренсу епітелію та супроводжується загибеллю епітеліоцитів. Вірус SARS-CoV-2 через слизову оболонку носа, гортані, бронхіального дерева проникає в периферичну кров і надалі може проникати в клітини так званих цільових органів (легені, кишечник, серце, нирки).

Основним рецептором клітин, з яким зв'язується шипуватий протеїн S (spike protein) вірусу SARS-CoV-2, є рецептор ангіотензинперетворювального ферменту-2 (angiotensin-converting enzyme 2 – ACE2). У результаті зв'язування S-протеїну з рецептором ACE2 відбувається проникнення вірусу SARS-CoV-2 до клітини (рис. 1). Оскільки найбільша щільність зазначеного рецептора характерна для альвеолоцитів, легенева тканина уражається наймасштабніше. Крім того, рецептори ACE2 широко представлені в кишечнику, нирках і серці.

Слід зазначити, що для подальшого проникнення вірусу до клітини необхідне розщеплення протеїну ACE2, що здійснюється за допомогою трансмембранної серинової протеази-2 (transmembrane protease serine 2 – TMPRSS2) (Mao L. et al., 2020).

Після проникнення вірусу в клітину відбувається його «роздягання», вивільнення вірусної РНК у цитоплазму та починається реплікація вірусного генома. З вірусної РНК транслюються й структурні протеїни SARS-CoV-2. Сформовані глікопротеїни оболонки вірусу вбудовуються в мембрану ендоплазматичного ретикулуму чи комплексу Гольджі. Надалі везикули, котрі містять сформовані віріони, зливаються з мембраною клітини та вивільняються назовні (Li X. et al., 2020).

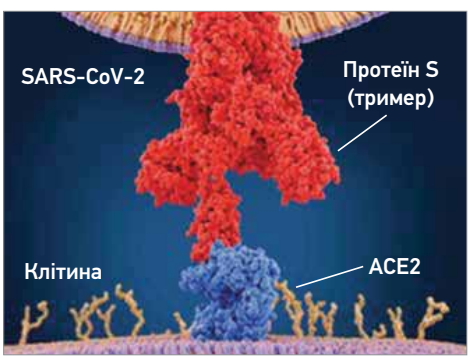


Рис. 1. Схема взаємодії шипуватого протеїну S вірусу (червоний) з ACE2-рецептором клітини хазяїна (синій)

Перебіг COVID-19 у пацієнтів із БА

Спалах SARS-CoV-2, що виник у м. Ухань (Китай) наприкінці 2019 р., став місцевим осередком коронавірусної інфекції. Місцеві лікарі, котрі першими зустріли епідемію, почали виявляти певні закономірності перебігу захворювання. Цілком прогнозовано пацієнти із супутньою патологією мали тяжчий перебіг COVID-19. За даними метааналізу семи клінічних досліджень, який включив 1527 госпіталізованих пацієнтів із коронавірусною інфекцією, найпоширенішими супутніми захворюваннями були артеріальна гіпертензія – 21,1%, цукровий діабет – 9,7%, серцево-судинні захворювання – 8,4%, захворювання дихальної системи – 1,5% (Yang J. et al., 2020).

За попередніми прогнозами науковців, пацієнти з БА повинні були б мати підвищену сприйнятливість до інфекції SARS-CoV-2 й тяжчий її перебіг. Усупереч цим побоюванням БА не лише не підвищувала ризик госпіталізації та тяжкого перебігу коронавірусної інфекції порівняно із загальною популяцією, а й навіть дещо знижувала його. З усіх пацієнтів, госпіталізованих у м. Ухань із діагнозом COVID-19, лише в 5 (0,9%) відзначалася БА. Показник поширеності БА серед пацієнтів, госпіталізованих із приводу COVID-19, виявився значно нижчим за показник захворюваності на БА серед дорослого населення міста (0,9% проти 6,4%). Отже, в пацієнтів із БА інфекція, спричинена SARS-CoV-2, мала легший перебіг. Такі неочікувані показники змусили науковців заговорити про «китайський феномен». Згодом подібні результати було отримано в Італії та низці інших країн.

Досить швидко з'явилося припущення, що зниження частоти тяжких випадків COVID-19 серед пацієнтів із БА пов'язане з прийомом певних лікарських засобів, які застосовуються в терапії цього захворювання. Найрозповсюдженішою схемою лікування БА в Китаї є інгаляційні кортикостероїди (ІКС), які використовують 76% пацієнтів у вигляді монотерапії чи в комбінації з β_2-агоністами тривалої дії (45,6 та 30,4% пацієнтів відповідно). Тож саме ІКС стали першими «підозрюваними».

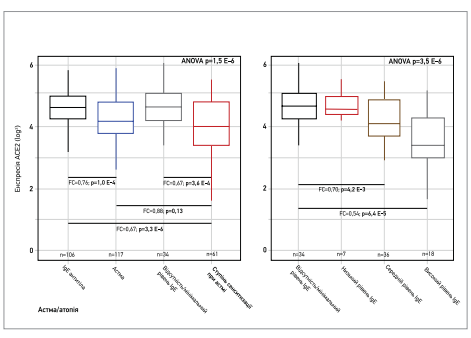


Рис. 2. Експресія ACE2 зменшується в носовому епітелії в дітей з алергічною сенсибілізацією (Sens) й атопічною астмою

Примітка: FC (fold change) – кратність зміни величини відповіді.

Ще однією причиною легшого перебігу COVID-19 у пацієнтів з атопічною астмою й алергічною сенсибілізацією є зниження експресії ACE2 у верхніх дихальних шляхах, що зменшує можливість одночасного проникнення великої кількості вірусних часток, тобто сприяє зменшенню вірусного навантаження. Зворотна залежність експресії ACE2 у носовому епітелії від тяжкості атопічної астми та рівня IgE була продемонстрована в дослідженні D.J. Jackson і співавт. (2020) (рис. 2).

Протекторні властивості ІКС у пацієнтів із гострим ушкодженням легень

Слід зазначити, що ІКС і раніше демонстрували високу ефективність у лікуванні пацієнтів з ушкодженням легень різноманітної етології. Про це свідчать результати об'єднаного вторинного аналізу оцінки 5584 пацієнтів, які були госпіталізовані у відділення невідкладної допомоги (22 лікарські заклади) з принаймні одним фактором ризику розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС). Пацієнти, котрі отримували системні кортикостероїди, були виключені з дослідження.

Надалі учасники дослідження були згруповані залежно від механізму ушкодження легень (пряме чи непряме). Загалом 1513 пацієнтів мали пряме ушкодження (аспірація, пневмонія, контузія легені тощо), інші – непряме (сепсис, тяжка травма тощо). Однофакторний аналіз показав, що попереднє застосування ІКС перед госпіталізацією асоціювалося з достовірним зниженням ризику ГРДС у всіх пацієнтів (p=0,05), особливо з прямим ушкодженням легень (p<0,007) (Ortiz-Diaz E. et al., 2011).

За даними інших дослідників, використання ІКС у пацієнтів із ризиком розвитку ГРДС знижувало рівні запальних маркерів і сприяло покращенню функції легень (Artigas A. et al., 2017).

Ефекти ІКС при COVID-19

Вивчення особливостей перебігу грипу A/H1N1 серед 1520 госпіталізованих пацієнтів у Великій Британії показало, що хворі на астму на 49% рідше потребували підтримувальної інтенсивної терапії та мали нижчий ризик смерті порівняно з пацієнтами без астми. Дослідники пов'язують такі розбіжності із застосуванням ІКС. Це вказує на потенційний класовий ефект ІКС, можливо, внаслідок пригнічення цитокінів.

На користь цієї гіпотези вказує супресивний вплив будесоніду *in vitro* на продукцію цитокінів (зокрема, IL-6 та IL-8) у культурах клітин носового та трахеального епітелію людини (Yamaya M. et al., 2020). Це може бути особливо актуальним, оскільки підвищений рівень IL-6 тісно пов'язаний із гіршими

Продовження на стор. 16.

С.В. Зайков, д.м.н., професор кафедри фтизіатрії та пульмонології
Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Інгаляційні кортикостероїди в лікуванні COVID-19: передумови та докази

Продовження. Початок на стор. 15.

наслідками в пацієнтів із тяжкою пневмонією й ознаками гіперзапалення, спричиненими SARS-CoV-2. Також було встановлено, що застосування ІКС у хворих на астму пов'язане зі зниженою експресією генів ACE2 та TMPRSS2, які беруть участь у проникненні SARS-CoV-2 до клітин хазяїна (рис. 3).

Відомо, що збільшення експресії генів ACE2 і трансмембранної серинової протеїнази-2 (TMPRSS2) у клітинах легень підвищує сприйнятливість до інфекції SARS-CoV-2, а також призводить до тяжчого перебігу захворювання.

ІКС зменшують експресію генів ACE2 та TMPPSS2

Експресія генів є процесом, за якого спадкова інформація у вигляді нуклеотидної послідовності генів використовується для синтезу відповідного функціонального білка. Експресія генів у багатьох випадках активно регулюється внутрішньоклітинними механізмами. Потужними регуляторами експресії генів є кортикостероїди, котрі здатні проникати в клітинне ядро, впливаючи на швидкість синтезу білка.

Одним з ефектів кортикостероїдів є зменшення представленості мембранних білків ACE2 та TMPPSS2, які беруть безпосередню участь у проникненні вірусу SARS-CoV-2 до клітини.

M. Peters і співавт. (2020) продемонстрували, що застосування ІКС у пацієнтів із БА супроводжується зниженням експресії генів ACE2 та TMPRSS2 у мокротинні порівняно з контрольною групою осіб, які ІКС не застосовували. Простежувалася чітка кореляція між дозою ІКС і силою експресії генів. Найефективнішими виявилися високі дози кортикостероїдів (рис. 4).

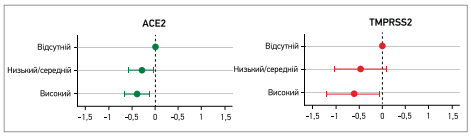


Рис. 4. Вплив ІКС на експресію генів ACE2 та TMPRSS2 у мокротинні хворих на БА

Використання ІКС із метою лікування COVID-19

Щоб перевірити, чи будуть ІКС ефективними засобами раннього лікування коронавірусної інфекції, було проведено рандомізоване відкрите дослідження STOIC (STerOids in COVID-19 Study). У ньому взяли участь 146 дорослих пацієнтів із підтвердженим діагнозом COVID-19 на етапі розвитку перших симптомів захворювання. У дослідження не включали осіб, які потребували госпіталізації на момент обстеження; з алергією на будесонід в анамнезі й іншими протипоказаннями до прийому цього препарату; пацієнтів, які продовжували приймати інгаляційні чи системні кортикостероїди чи приймали їх протягом останніх 7 днів.

Пацієнти, котрі відповідали критеріям включення, надавали письмову згоду на участь у дослідженні. Вони були рандомізовані на дві групи: звичайного лікування (n=73) чи додаткового застосування будесоніду за допомогою сухопорошкового інгалятора в дозі 800 мкг двічі на день (n=73). Кожен учасник отримав паперовий щоденник симптомів, калібрований пульсоксиметр і термометр для щоденного моніторингу симптомів. До всіх учасників телефонували щодня для реєстрації сатурації крові киснем, температури й оцінки будь-яких несприятливих явищ у ході дослідження. Пацієнтам, яким призначили будесонід, було запропоновано припинити використання інгалятора, коли вони відчують, що одужали. На 28-й день дослідження всіх учасників тестували на наявність антитіл до SARS-CoV-2 в сироватці крові.

Як первинну кінцеву точку було обрано кількість випадків госпіталізації до відділень інтенсивної терапії. Вторинні кінцеві точки включали середній час одужання; тривалість залишкових симптомів після COVID-19; температуру тіла (1-14-й день); насичення крові киснем (1-14-й день); симптоми, оцінені за допомогою опитувальника застуди; симптоми, оцінені за допомогою опитувальника FluPro.

Серед осіб, які приймали будесонід, лише 1 пацієнт потребував невідкладної допомоги проти 10 пацієнтів у групі симптоматичного лікування. **Отже, на тлі застосування ІКС потреба в невідкладній допомозі зменшилася на 90%.**

Клінічне одужання, про яке пацієнти повідомляли самостійно, було швидшим на 1 день у групі ІКС порівняно зі стандартним лікуванням (медіана – 7 проти 8 днів). Середній час відновлення в цих групах становив 8 і 11 днів відповідно (рис. 5).

На 14-й день симптоми, про які учасники повідомляли самостійно, були присутні в 10% (n=7) осіб, рандомізованих на прийом ІКС, порівняно з 30% (n=21) осіб, рандомізованих на отримання стандартного лікування (відношення ризиків 0,204; p=0,003).

Середня частка днів із задокументованою лихоманкою (≥37,5 °C) протягом перших 14 днів становила 2,1% у групі ІКС і 7,7% у групі порівняння (тест Вілкоксона; p=0,051). Частка пацієнтів із принаймні 1 добою лихоманки становила 11 і 23% відповідно.

Об'єднані графіки стосовно розподілу найвищих температур демонструють, що температура тіла в групі ІКС знижувалася швидше (рис. 6).

Медіана від загальної кількості днів, протягом яких учасники потребували прийому антипіретиків (парацетамол, аспірин, ібупрофен), у групах отримання ІКС і стандартного лікування становила 27% (0-50) і 50% (15-171) відповідно (рис. 7).

Розрішення симптомів на 14-й день, як визначено в посібнику користувача, спостерігалося у 82% пацієнтів групи ІКС і 72% пацієнтів групи стандартного лікування.

Частка днів із насиченням крові киснем ≤94% протягом перших 14 днів становила 19 і 22% у групах ІКС і стандартного лікування відповідно.

Отже, попередні результати дослідження STOIC продемонстрували, що раннє призначення інгаляційного будесоніду достовірно знижує ризик госпіталізації та термінової медичної допомоги, зменшує тривалість COVID-19 і час відновлення після перенесеного захворювання. Утім, досить незначна вибірка пацієнтів не дає змоги говорити про високий ступінь доказовості. Тому можливість застосування ІКС як терапевтичного втручання при COVID-19 потребує глибшого вивчення.

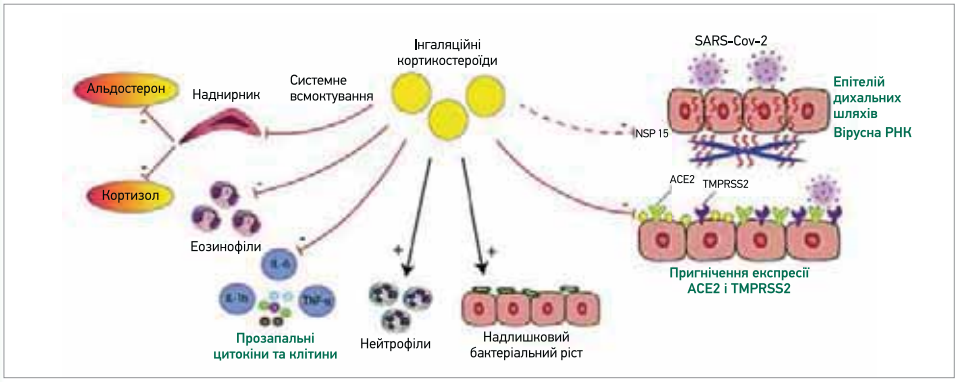


Рис. 3. Ефекти ІКС при коронавірусній інфекції (Lipworth B. et al., 2020)

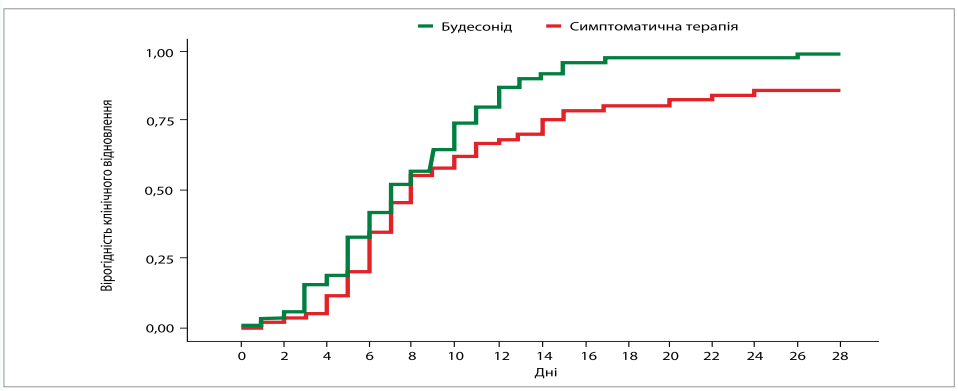


Рис. 5. Клінічне відновлення за даними опитування, вираженості симптомів і суб'єктивного стану пацієнтів

ІКС у пацієнтів з астмою

Т. Maes і співавт. (2020) вважають, що пацієнти з астмою обов'язково повинні продовжувати використовувати «свої» ІКС як контролювальну терапію при COVID-19. На їхню думку, застосування ІКС дасть змогу:

- забезпечити оптимальний контроль астми;
- **створити певний захист від вірусних тригерів, можливо, включаючи навіть гострий респіраторний синдром, зумовлений вірусом SARS-CoV-2.**

Використання системних кортикостероїдів як контролювальної терапії в пацієнтів з астмою

Ризик смерті від COVID-19 був підвищений в осіб, які нещодавно отримували пероральні

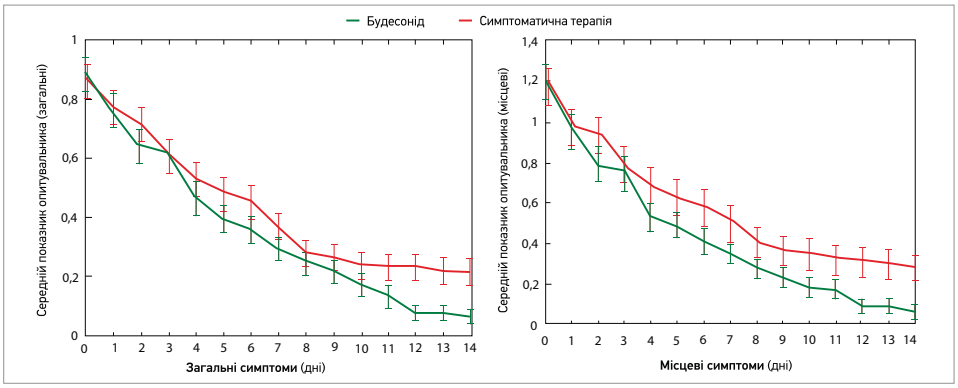


Рис. 6. Щоденні середні показники вираженості симптомів, визначені за допомогою опитувальника симптомів

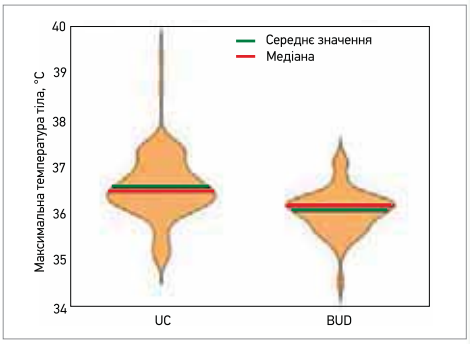


Рис. 7. Максимальна температура тіла в учасників груп ІКС і стандартного лікування

Примітки: US – група стандартного лікування; BUD – група ІКС.

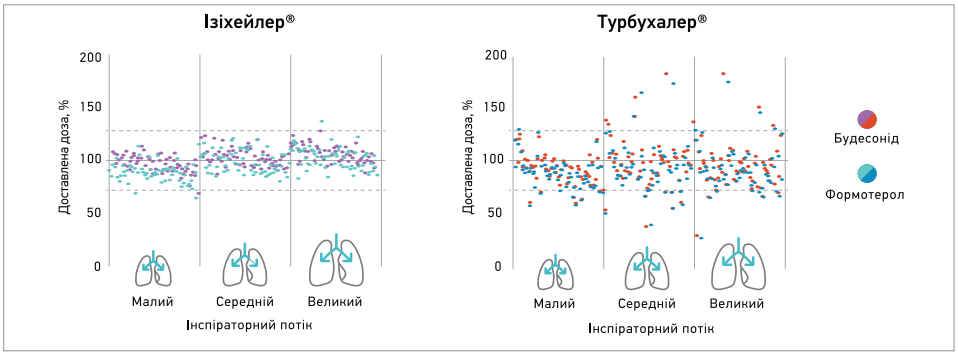


Рис. 8. Доставка дози будесоніду та формотеролу з двох багатодозових інгаляторів сухого порошку, котрі містять будесонід/формотерол, – Ізіхейлер® і Симбікорт Турбухалер® – за різного інспіраторного потоку. Доза, що доставляється, виражена у вигляді відсотка від номінальної дози, заявленої на етикетці. У кожному випадку представлена одноразова інгаляція. Ізіхейлер® продемонстрував статистично значущу кращу стабільність дози для всіх трьох інспіраторних потоків порівняно з пристроєм Турбухалер® (p<0,001 для трьох інспіраторних потоків) (Galffy G. et al., 2019)

кортикостероїди для лікування астми (Williamson, 2020). Тому важливо продовжувати лікування астми зі стратегіями для забезпечення належного контролю симптомів, зменшення ризику серйозних загострень і мінімізації потреби в пероральних кортикостероїдах (Global Initiative for Asthma, INTERIM GUIDANCE, оновлення від 20.12.2020).

ІКС і доставкові пристрої

Добре відомим ІКС із доведеною клінічною ефективністю та вираженими протизапальними властивостями є будесонід. Сьогодні найдоступнішим інгаляційним препаратом будесоніду в Україні є сухопорошковий інгалятор Будесонід Ізіхейлер 200 мкг / 200 доз. Пацієнти з БА можуть отримувати Будесонід Ізіхейлер за рецептом згідно з урядовою програмою «Доступні ліки». Для цього лікарю в програмі виписки рецептів потрібно обрати сухопорошковий будесонід 200 мкг / 200 доз.

Доставковий пристрій Ізіхейлер забезпечує надходження достатньої дози ІКС у легені, покращує контроль БА при переведенні з аерозольних інгаляторів. Порівняно з аерозольними інгаляторами доставковий пристрій Ізіхейлер забезпечує вдвічі вищий відсоток доставки препарату в легені та на 35% збільшує осадження дози ІКС у легенях.

Інгалятор Ізіхейлер характеризується низкою переваг порівняно не тільки з аерозольними, але й з іншими сухопорошковими інгаляторами, як-от Турбухалер і Дискхалер. Відомо, що сухопорошкові інгалятори можуть вводити не всю дозу препарату внаслідок недостатньої сили повітряного інспіраторного потоку. Тобто при виконанні інгаляції існує ризик, що доставлена доза не відповідатиме відміряній дозі інгалятора.

Ізіхейлер має високий внутрішній опір. Повітря під час вдиху стискається зі значним опором, зумовленим невеликим розміром вентиляційного отвору, що створює турбулентний повітряний потік у дозувальній чаші. Турбулентний потік повітря забезпечує дезагрегацію частинок лікарського засобу та викид достатньої дози навіть за низького інспіраторного потоку.

Згідно з даними A. Palander і співавт., Ізіхейлер доставляє точнішу дозу препарату, ніж Турбухалер і Дискус, навіть за низького інспіраторного потоку, що сприяє покращенню контролю БА (рис. 8). Також варто відзначити простоту та легкість застосування інгалятора Ізіхейлер®. Більшість пацієнтів навчаються використовувати Ізіхейлер® менш ніж за 5 хв. Застосування інгалятора відбувається в три основні кроки (рис. 9).

Рис. 9. Ізіхейлер® – легко вчити, вчитися та застосовувати

Окремо слід розглянути особливості ведення пацієнтів із неконтрольованим і тяжким перебігом БА в умовах пандемії COVID-19. Такі пацієнти потребують призначення пероральних кортикостероїдів, але їх використання асоціюється з підвищенням ризику несприятливого перебігу COVID-19 поряд із такими факторами, як ожиріння, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія.

Альтернативою системним кортикостероїдам у разі загострення астми, хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) є небулізований флютиказону пропіонат (Manjra A.I. et al., 2000; Melani A.S., 2012).

Флютиказону пропіонат має високу спорідненість і тривалий зв'язок із ГКС-рецепторами людини, що забезпечує потужну протизапальну дію в легенях. Флютиказону пропіонат є ефективним у дозі, що становить половину дози інших ІКС. Наприклад, відповідно до інструкції із застосування, 100 мкг флютиказону пропіонату приблизно еквівалентно 200 мкг дози беклометазону дипропіонату чи будесоніду. Відповідно, небулізований флютиказон має найвираженішу місцеву протизапальну дію в легенях з усіх небулізованих гормонів в Україні; його ефективність і безпека підтверджені результатами досліджень (Corren J., Berkowitz R., Murray J.J. et al., 2003; Kovalenko S.V., 2014).

У нашій країні в щоденній клінічній практиці для терапії загострень і досягнення контролю БА та ХОЗЛ широко використовується небулізований флютиказону пропіонат Небуфлюзон® («Юрія-Фарм»). Застосування препарату за допомогою небулайзера забезпечує високий показник потрапляння флютиказону пропіонату в легені та створення високих його концентрацій.

Усім пацієнтам з астмою потрібно знати, що добре контрольована астма не пов'язана з підвищеним ризиком виникнення чи тяжкого перебігу COVID-19. Відтак, хворі на астму мають продовжувати її адекватне базисне лікування й під час пандемії.

Отже, ІКС можуть бути перспективними препаратами як терапевтичне втручання при COVID-19. Утім, це питання потребує глибшого вивчення. Наразі тривають численні клінічні випробування, що оцінюють ефективність застосування ІКС при COVID-19 в Іспанії, США, Ірані, Південній Кореї; у Великій Британії дослідження вже завершилося. Сподіваємося, що їхні результати зможуть стати підґрунтям для втілення в практичні рекомендації.

На жаль, сьогодні не існує засобів специфічної етіотропної терапії інфекції SARS-CoV-2, але лікарі мають використовувати всі потенційно можливі заходи щодо зниження ризику тяжкого перебігу цього захворювання. Одним із таких заходів вважається застосування ІКС.

Бактеріальна коінфекція в пацієнтів із COVID-19: поширеність, діагностика, протимікробна терапія

У світі продовжує лютувати наймасштабніша вірусна пандемія в історії людства, спричинена новим коронавірусом SARS-CoV-2, яка за неповних 15 міс забрала понад 2,7 млн людських життів (WHO, 2021). Вторинна бактеріальна інфекція (найчастіше пневмонія) може ускладнювати перебіг тяжких респіраторних вірусних інфекцій, що потребує своєчасної діагностики й антибактеріальної терапії (Rice T. et al., 2012; Klein E. et al., 2016). Феномен супер- або коінфекції описаний під час епідемій грипу та при попередніх спалахах коронавірусних інфекцій – SARS і MERS (Zheng et al., 2003; Assiri et al., 2013). Що стосується інфекції SARS-CoV, то за легкого перебігу частота БКІ становила 20%, сягаючи 70% в осіб, які потребували інвазивної вентиляції (Zheng Z. et al., 2003).

Поширеність і характеристики БКІ в пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, недостатньо вивчені та доволі неоднозначні, але певна частка смертності при COVID-19 зумовлена вторинними інфекціями (Lansbury L. et al., 2020; Contou D. et al., 2020). За даними багатоцентрового ретроспективного дослідження, проведеного в США, поширеність БКІ на момент госпіталізації у хворих на COVID-19 становила 1,2% (Karaba S.M. et al., 2020). Ретроспективні обсерваційні дослідження, проведені в Нью-Йорку та Барселоні, вказують дещо вищі показники – 3,6% (152 з 4267 пацієнтів) та 7,2% (72 з 989 пацієнтів) відповідно (Nori P. et al., 2021; Garcia-Vidal C. et al., 2021). Натомість ретроспективне дослідження, проведене неподалік від Парижа, виявило БКІ у 28% (26/92) пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19, які потребували інтенсивної терапії (Contou D. et al., 2020).

На вищу частоту БКІ за тяжкого перебігу COVID-19 вказує низка інших досліджень. Зокрема, в Ухані частота БКІ в пацієнтів із тяжким перебігом сягала 25,5% порівняно з 1,8% в осіб із легким перебігом, p<0,001 (Zhang G. et al., 2020). В Італії серед 16 654 пацієнтів із найтяжчим перебігом, які померли, БКІ підтверджено в 11% (Palmieri L. et al., 2020). Нещодавно проведений метааналіз, який включав 30 досліджень, свідчить, що 7% госпіталізованих пацієнтів мали БКІ, але у відділеннях інтенсивної терапії цей показник сягав 14% (Lansbury L. et al., 2020).

Потенційні збудники БКІ при COVID-19

Більшість із виявлених збудників БКІ при COVID-19 належать до патогенів із групи ESKAPE, відомих своєю стійкістю до багатьох антибіотиків (Nori P. et al., 2021). У Нью-Йорку найчастішими патогенами були *Staphylococcus aureus* (чутливий або резистентний до метициліну), *Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli* й *Enterobacter spp.* (Nori P. et al., 2020). За даними метааналізу L. Lansbury та співавт. (2020), перше місце серед бактеріальних патогенів у хворих на COVID-19 посідала *Mycoplasma pneumoniae*; приблизно вчетверо рідше (але майже з однаковою частотою) траплялися *Pseudomonas aeruginosa, Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumoniae* та бактерії роду *Enterobacter.*

Діагностика БКІ при COVID-19: виклики та рішення

Незважаючи на меншу поширеність БКІ порівняно з іншими вірусними епідеміями, саме ця пандемія створила унікальну проблему діагностики вторинних інфекцій. У зв'язку зі значними економічними витратами, величезною кількістю пацієнтів, перевантаженням відділень і лікарів, а також із метою мінімізації процедур генерування аерозолів доволі обмежено проводяться посіви мокротиння та крові, а також інвазивні діагностичні процедури (бронхоскопія).

Клінічна підозра на бактеріальну пневмонію при COVID-19 також є проблематичною через феномен перекриття багатьох загальних і респіраторних симптомів – гарячка, слабкість, кашель, задишка. Проте при COVID-19 дихальна недостатність погіршується поступово впродовж першого тижня (аж до залежності від кисню чи потреби в інвазивній вентиляції легень). У таких випадках імовірність приєднання вторинної бактеріальної флори доволі низька; антибіотики призначати не слід (Goldstein E. et al., 2020; Chen X. et al., 2020).

Якщо після початкової фази прогресивного покращення, що триває декілька днів, раптово з'являються ознаки гострої дихальної недостатності чи гостра декомпенсація та/або спостерігаються ознаки сепсису, існує висока ймовірність приєднання БКІ у формі негоспітальної чи госпітальної пневмонії або позалегеневої нозокоміальної інфекції з урахуванням її можливих джерел, як-от венозні чи сечові катетери. За цих умов емпіричне призначення антибактеріальних препаратів (АБП) відповідно до рекомендацій є обґрунтованим; їхня відміна можлива тільки після виключення БКІ чи встановлення альтернативного діагнозу. Для критично хворих осіб, госпіталізованих із тяжкою дихальною недостатністю, важливим є емпіричне лікування з усіх можливих причин (Goldstein E. et al., 2020; Chen X. et al., 2020).

Доказові ознаки вторинної бактеріальної пневмонії при COVID-19, критерії сепсису та септичного шоку підсумовано в таблиці 1. Ознаки, що можна виявити під час додаткових досліджень, і труднощі, пов'язані з COVID-19, наведено в таблиці 2.

Слід зазначити, що діагноз вторинної пневмонії є особливо проблематичним у пацієнтів із ГРДС, адже візуалізаційні дослідження не диференціюють ураження легень, зумовлене синдромом активації прозапальних цитокінів, притаманним COVID-19, від ушкодження, спричиненого бактеріальними патогенами (Azoulay E. et al., 2020; Goldstein E. et al., 2020). Підозра на БКІ посилюється за підвищення прокальцитоніну, що пояснюється високими концентраціями інтерлейкіну (ІЛ)-1β, фактора некрозу пухлини-α (ФНП-α) й ІЛ-6. Натомість ФНП-γ, який утворюється при вірусній інфекції, пригнічує синтез прокальцитоніну. Отже, дуже високі рівні прокальцитоніну чи їхнє динамічне збільшення частіше свідчить про БКІ (Lippi G., Plebani M., 2020). Вирішальне значення має мікробіологічна діагностика (особливо посів мокротиння), але забір матеріалу від пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, підвищує ризик інфікування медичних працівників і лаборантів, оскільки поширення інфекції можливе не лише повітряно-крапельним шляхом, а й через прямий контакт із контамінованими вірусом аерозолями (Peng X. et al., 2020; Xu R. et al., 2020), а отримання результатів посіву та чутливості збудника до антибіотиків потребує часу.

Додатковими викликами є застосування кортикостероїдів та інгібіторів ІЛ-6 за тяжкого перебігу при COVID-19. Імуносупресивна дія кортикостероїдів є добре відомою. Що стосується інгібіторів ІЛ-6, то в пацієнтів, які приймають тоцилізумаб, описана відсутність реакції гострофазових показників у відповідь на вторинну бактеріальну інфекцію (Bari S.F. et al., 2013; Yamamoto K. et al., 2015; Vanderbeke L. et al., 2018); його тривале застосування при ревматологічних хворобах підвищує ризик серйозних бактеріальних інфекцій (Nguyen M.T. et al., 2013; Calderón-Goercke M. et al., 2019). Однак невідомо, чи спостерігається аналогічний ефект у разі застосовування 1-2 доз препарату (як це рекомендовано при COVID-19).

Антибактеріальна терапія

За даними більшості джерел, мікробіологічно підтверджена БКІ з'являється менш ніж у 5% пацієнтів із COVID-19, проте від 50 до 98% хворих отримують АБП (Lansbury L. et al., 2020; Vaughn V.M. et al., 2020; Garcia-Vidal C. et al., 2020; Langford B.J. et al., 2020; Hughes S. et al., 2020). Хоча антибіотики не впливають на SARS-CoV-2, їх часто з різних причин призначають як ПЛР-позитивним пацієнтам, так і особам із підозрою на COVID-19. Недоцільне застосування АБП спричиняє дедалі більше занепокоєння серед учених і лікарів, оскільки може зумовити розвиток бактеріальної резистентності й інфекції *Clostridioides difficile* (Cheng L.S.-K. et al., 2020).

З іншого боку, поява БКІ все ж можлива, особливо за умови тяжкого перебігу COVID-19, що посилює системне запалення й тяжкість хвороби, негативно впливає на прогноз і щонайменше у 2,5 раза підвищує ризик смерті (Lim Y.K. et al., 2019; Tan L. et al., 2020; Martins-Filho P.R. et al., 2020). В останньому протоколі Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України рекомендовано призначати антибактеріальну терапію лише за підозри на БКІ за середньотяжкого та тяжкого перебігу COVID-19.

Таблиця 1. **Критерії бактеріальної пневмонії, сепсису та септичного шоку в пацієнтів із COVID-19**

Бактеріальна пневмонія	✓ поява чи рецидив гарячки ✓ поява чи зміна характеру мокротиння ✓ поява лейкоцитозу та/або збільшення кількості нейтрофілів у периферичній крові ✓ результати візуалізаційних методів зіставні з пневмонією ✓ поява чи збільшення потреби в кисні
Сепсис	✓ загрозлива для життя дисфункція органів, спричинена некерованою відповіддю на підозрювану чи доведену інфекцію. Ознаки дисфункції органів: • змінений психічний статус; • утруднене чи швидке погіршення дихання; • низька киснева сатурація; • олігурія; • тахікардія, слабкий пульс; • артеріальна гіпотензія; • плямистість шкіри; • лабораторні зміни: гіпербілірубінемія, коагулопатія, тромбоцитопенія, ацидоз, підвищення лактату в крові
Септичний шок	✓ персистуюча гіпотензія, незважаючи на поповнення об'єму циркулюючої крові ✓ потреба у вазопресорах для підтримки середнього артеріального тиску ≥65 мм рт. ст. ✓ рівень лактату в сироватці крові >2 ммоль/л

Таблиця 2. **Можливі лабораторно-інструментальні ознаки бактеріальної коінфекції та їхні особливості при COVID-19**

Лабораторні маркери	
Нейтрофільний лейкоцитоз	Характерний для типових бактеріальних інфекцій, але не для атипових збудників. Для COVID-19 притаманні нормальна/низька кількість лейкоцитів із лімфоцитозом або лімфопенією за тяжкого перебігу (Ding Q. et al., 2020; Yang X. et al., 2020; Huang C. et al., 2020)
С-реактивний протеїн, ШОЕ	Це неспецифічні маркери запалення, що здебільшого підвищені при COVID-19. Отже, їхнє диференційне значення для виключення БКІ є нульовим (Michot J. et al., 2020; Wong H. et al., 2020; Kanne J. et al., 2020)
Прокальцитонін	Підвищення через 2-4 год, пік - 12-24 год. Підвищується при БКІ, але не є специфічним показником, оскільки високі показники можливі за гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), тяжкого ушкодження серця та нирок, поліорганної недостатності (Metlay J. et al., 2019). За легкого перебігу COVID-19 переважно в нормі (<0,5 мкг/л); за тяжкого - часто ≥0,5 мкг/л (Zhou F. et al., 2020; Yang X. et al., 2020). Однак нормальний рівень мінімізує ймовірність БКІ, тому може бути критерієм припинення антибіотикотерапії (Bloomfield M. et al., 2019; Xu X. et al., 2020)
Мікробіологічні методи	
Посів	Позитивні результати посіву мокротиння (трахеального аспірату в пацієнтів на механічній вентиляції) та крові слід проводити всім до початку антибіотикотерапії. За відсутності клініко-рентгенологічних ознак бактеріальної пневмонії позитивна респіраторна культура є наслідком колонізації (особливо в осіб із попередньою пневмонією чи зміненою анатомією дихальних шляхів)
Швидкі тести	Усім пацієнтам із підозрою на негоспітальну пневмонію доцільно визначати антиген *Streptococcus pneumoniae* в сечі; за підозри на атипові збудники доцільно визначити антиген *Legionella pneumophila* в сечі чи IgM/IgG до *Mycoplasma pneumoniae*
Візуалізаційні методи	
Рентгенограма легень	Для бактеріальної пневмонії характерна поява лобарної/сегментарної альвеолярної інфільтрації ± «повітряні бронхограми». За легкого перебігу COVID-19 або на ранніх стадіях (перші 5-8 днів) зміни відсутні; згодом з'являються зміни, притаманні атиповій пневмонії (Kooraki S. et al., 2020): двобічні мультилобарні ущільнення за типом «матового скла» округлої форми різних розмірів периферичної (субплевральної) чи базальної локалізації, зливі інфільтрати або ущільнення легеневої тканини; відсоток ураження корелює з тяжкістю хвороби. Однобічні ущільнення легеневої тканини за типом «матового скла» центральної та прикореневої локалізації, кавітація, лімфаденопатія і плевральний випіт не є типовими для COVID-19 (Rodrigues J. et al., 2020; Guan W. et al., 2020)
Комп'ютерна томографія легень	Сегментарна чи лобарна фокальна щільна консолідація із затемненням або без нього за типом «матового скла» свідчить про бактеріальну пневмонію, хоча ці зміни складно ідентифікувати за тяжкого перебігу COVID-19 із ГРДС (Pan F. et al., 2020). Типові зміни при COVID-19: численні двобічні поліморфні субплеврально периферичні ущільнення за типом «матового скла; ретикулярні зміни за типом «бруківки», ділянки консолідації, перилобулярні та бронховаскулярні ущільнення; повітряні бронхограми, тракційні бронхоектази (Wang D. et al., 2020; Pan F. et al., 2020; Lee E. et al., 2020; Zhao W. et al., 2020). За щільністю патологічні зміни є «м'якими» до 600 HU; за приєднання БКІ щільність інфільтратів збільшується (Гуменюк М.І. та співавт., 2020)

Емпірична терапія має бути ефективною проти всіх можливих патогенів на підставі клінічного діагнозу (наприклад, негоспітальна чи госпітальна пневмонія), епідеміологічних даних і регіональних даних щодо бактеріальної резистентності. Пацієнтам у тяжкому стані рекомендовано розпочинати емпіричну протимікробну терапію з урахуванням усіх імовірних збудників упродовж 1 год від установлення сепсису та протягом 4 год від установлення діагнозу бактеріальної пневмонії. Ефективність АБП потрібно оцінювати щодня для своєчасного прийняття рішення про деескалацію та перехід із внутрішньовенного на пероральний шлях уведення. Тривалість емпіричної протимікробної терапії має бути настільки короткою, наскільки це можливо; зазвичай 3-5 діб із подальшим призначенням цілеспрямованої антибактеріальної терапії після отримання результатів бактеріологічного дослідження (наказ МОЗ України № 2116 від 17.09.2020). Визначення рівня прокальцитоніну на початку лікування та через 24-48 год може бути корисним маркером деескалації антибіотиків (Campbell L. et al., 2011). Якщо через 48 год джерело мікроорганізмів не ідентифіковане, рівень прокальцитоніну <0,5 мкг/л або на ≥80% нижчий від пікової концентрації, АБП доцільно відмінити (Xu X. et al., 2020).

Для емпіричного лікування позалікарняної (середньотяжкого, тяжкого перебігу) та нозокоміальної пневмонії рекомендовано застосовувати цефалоспорини III покоління, а також респіраторні фторхінолони. За тяжких інфекцій можна розглянути призначення комбінації зазначених класів АБП (наказ МОЗ України № 2116 від 17.09.2020). На вітчизняному ринку зазначені класи представлені препаратами Сорцеф® (цефіксим) і Тімоксі® (моксифлоксацин) виробництва компанії «Алкалоїд АД-Скоп'є» (Республіка Македонія).

Цефіксим має хороший профіль безпеки, що вкрай важливо при COVID-19 з огляду на ймовірність поліорганного ураження та значного порушення функції елімінаційних органів. Бактерицидна дія цефіксиму зумовлена пригніченням синтезу клітинної мембрани бактерій у процесі реплікації. Цефіксим ефективний щодо більшості патогенів БКІ, які часто трапляються при COVID-19, зокрема *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Enterobacter spp., Klebsiella spp. і Escherichia coli.* Цефіксим має зручний спосіб застосування – 1 або 2 р/добу незалежно від прийому їжі.

Моксифлоксацин – це респіраторний фторхінолон IV покоління з бактерицидною дією, зумовленою пригніченням топоізомераз II та IV, які беруть участь у реплікації, транскрипції та синтезі бактеріальної ДНК (Correia S. et al., 2017). Завдяки великому об'єму розподілу та значній проникності він є високоефективним *in vivo*, добре накопичується в тканинах і клітинах-мішенях (слизова оболонка бронхів, бронхіальний секрет, альвеолярні макрофаги) в концентраціях, які значно перевищують мінімально пригнічувальні рівні та концентрацію в плазмі крові. Саме ця властивість зумовлює високий рівень ерадикації внутрішньоклітинних атипових збудників, які часто спричиняють БКІ у хворих на COVID-19 (Lansbury L. et al., 2020). Іншою особливістю є активність проти 97% усіх відомих анаеробів. Завдяки здатності інгібувати обидві топоізомерази деякі бактерії залишаються чутливими до моксифлоксацину за умови резистентності до інших хінолонів. Суттєвою перевагою моксифлоксацину є висока ефективність щодо бактерій, стійких до β-лактамних і макролідних АБП, оскільки механізми резистентності до зазначених класів не впливають на резистентність до моксифлоксацину. Наприклад, активність моксифлоксацину щодо *Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae* є набагато вищою, ніж в амоксициліну, гентаміцину, ванкоміцину й інших фторхінолонів. Моксифлоксацин демонструє сприятливий профіль безпеки та переносимості, частота побічних явищ після його призначення в дозі 400 мг/день не відрізнялася від такої антибіотиків порівняння.

Нещодавнє дослідження *in silico* продемонструвало здатність моксифлоксацину зв'язуватися з основною протеазою SARS-CoV-2 (M^{pro}), що свідчить про можливість пригнічення реплікації вірусу. Здатність до зв'язування з активним центром M^{pro} виявилася сильнішою, ніж у хлорохіну та нелфінавіру – антиретровірусного засобу з класу інгібіторів протеаз (Marciniec K. et al., 2020). Моксифлоксацин демонструє імуномодулювальні властивості, що може зменшувати запальну відповідь і пригнічення прозапальних цитокінів – ІЛ-6 і ФНП (Choi J.H. et al., 2003).

Отже, незважаючи на відносно низьку поширеність БКІ в пацієнтів із легким перебігом COVID-19, її частота зростає за тяжких і критичних форм коронавірусної інфекції, суттєво погіршуючи прогноз. Значний перехрест клінічних і лабораторно-рентгенологічних ознак COVID-19 і БКІ часто створює діагностичні труднощі. За підозри на БКІ слід призначити антибактеріальну терапію. Як препарати для емпіричної терапії запропоновано цефалоспорини III покоління та респіраторні фторхінолони. На вітчизняному ринку гідними представниками цих класів є Сорцеф® (цефіксим) і Тімоксі® (моксифлоксацин) виробництва європейської компанії «Алкалоїд АД-Скоп'є».

Підготувала ***Ольга Королюк***

Проблеми клінічної інфектології в умовах пандемії COVID-19

Нещодавно відбулася науково-практична онлайн-конференція з міжнародною участю «Нова коронавірусна хвороба й інші глобальні виклики в інфектології», організована кафедрою інфекційних хвороб Національного медичного університету (НМУ) ім. О.О. Богомольця Міністерства охорони здоров'я України й ГО «Клінічна інфектологія та медицина подорожей», у якій узяли участь провідні спеціалісти України.

Завідувачка кафедри інфекційних хвороб НМУ ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ольга Анатоліївна Голубовська виступила з доповіддю «COVID-19 та антибіотики: кому необхідно призначати та коли?».

На початку свого виступу Ольга Анатоліївна позначила актуальну проблему: під час пандемії COVID-19 у всьому світі спостерігалося безпрецедентне зростання застосування антибіотиків, а це означає, що системам охорони здоров'я необхідно очікувати на негативні наслідки, котрі проявляться вже невдовзі.

Огляд досліджень COVID-19, опублікованих від початку пандемії, довів, що тільки у 8% пацієнтів із COVID-19 були зареєстровані супутні бактеріальні інфекції, але терапію антибіотиками отримували 72% хворих. Згідно з опублікованими даними емпірична антибіотикотерапія широкого спектра дії пацієнтам із COVID-19 найчастіше призначалася у двох випадках:

- більшості пацієнтів, які надходили із симптомами тяжкої пневмонії, що було пов'язано з тривалим очікуванням результатів тестів на коронавірусну інфекцію та ймовірністю того, що в цих хворих могла розвинутися бактеріальна пневмонія;
- пацієнтам із супутніми інфекціями, що спостерігалися в критичному стані, після тривалої госпіталізації, інтубації, призначення інгібіторів інтерлейкіну-6 тощо.

До інших причин збільшення використання антибактеріальних препаратів під час пандемії COVID-19 належать занепокоєння й невпевненість, пов'язані з пандемією, а також відсутність всесвітньо визнаних противірусних засобів із доведеною ефективністю, що, можливо, є наслідком минулого досвіду бактеріальної суперінфекції при грипі: в більшості досліджень повідомляється про початкову коінфекцію чи вторинну бактеріальну пневмонію в 35% випадків у госпіталізованих пацієнтів. Це пояснюється тим, що госпіталізація підсилює ризик інфекцій, пов'язаних із наданням медичної допомоги та передачею мікроорганізмів із множинною лікарською стійкістю. Ще одним фактором є виписування ліків в амбулаторних умовах під час пандемії, тому що візити до лікаря здійснюються віртуально, а лікарі не можуть провести повне медичне обстеження пацієнтів.

Як пандемія COVID-19 вплине на рівень стійкості до антибіотиків?

Імовірно, надмірне використання антибіотиків під час пандемії спричинить збільшення стійкості до протимікробних препаратів у сильно постраждалих від COVID-19 районах (Китай, Італія, м. Нью-Йорк), де вже широко поширені резистентні патогени. Проблему може посилити використання антибіотиків широкого спектра дії в літніх пацієнтів із супутньою патологією при COVID-19, які схильні до ризику бактеріальних інфекцій, зумовлених стійкими патогенами.

Проте стверджується, що пандемія має сприяти зниженню показників стійкості через удосконалені методи профілактики та контролю інфекцій, а також обмеження на поїздки. Довгострокові наслідки збільшення стійкості до протимікробних препаратів невідомі, але можуть поставити під загрозу використання протимікробних препаратів для запобігання інфекціям після таких операцій, як заміна тазостегнового суглоба, кесарів розтин і трансплантація органів (за наявності стійкості бактерій).

Раціоналізація використання антибіотиків при COVID-19

- Антибіотики слід призначати пацієнтам із найтяжчими проявами (наприклад, хворим із високою потребою в кисні та швидко прогресуючою дихальною недостатністю). Для визначення показань до антибіотикотерапії необхідно використовувати біомаркери (С-реактивний білок, прокальцитонін).
- Перед початком прийому антибіотиків варто проводити мікробіологічні тести.
- Лікування антибіотиками слід постійно переглядати та припиняти якомога швидше, якщо ймовірність бактеріальної суперінфекції розцінюється як низька (наприклад, постійно низький рівень запальних біомаркерів, негативні бактеріологічні тести, дані комп'ютерної томографії, нетипові для COVID-19).
- Якщо лікування антибіотиками слід продовжити, необхідно розглянути питання про перехід на пероральний препарат; критерієм для такого переходу не має бути відсутність лихоманки, оскільки в пацієнтів із COVID-19 часто спостерігається стійка лихоманка протягом декількох днів.
- Тривалість лікування антибіотиками в більшості випадків не має перевищувати 5 днів.
- Якщо під час лікування COVID-19 відбувається вторинне погіршення дихальних проявів, слід розглянути питання про застосування антибіотиків після проведення мікробіологічних досліджень і радіологічної діагностики. Проте важливо розуміти, що вторинне погіршення зазвичай спостерігається між 7-м і 9-м днями, в більшості випадків пов'язане з гіперзапальною фазою, котра є адаптивною імунною реакцією, а не з бактеріальною суперінфекцією.

Принципи раціонального використання антибіотиків згідно з даними ВООЗ

- Не рекомендується лікування чи профілактика антибіотиками для пацієнтів із COVID-19 легкого чи середнього ступеня тяжкості за відсутності симптомів бактеріальної інфекції.
- Рекомендується використовувати емпіричну антибіотикотерапію, засновану на клінічних даних з урахуванням факторів пацієнта, а також місцевої епідеміологічної ситуації при лікуванні пацієнтів із підозрюваною чи підтвердженою тяжкою формою COVID-19.
- Лікування бактеріальної пневмонії антибіотиками може бути розглянуто для літніх людей, які проживають в установах тривалого догляду, а також у дітей віком <5 років із середньотяжким перебігом COVID-19. Оскільки ці пацієнти не підлягають госпіталізації, рекомендується призначати антибіотики в рамках класифікації ВООЗ AWaRe (Access, Watch, Reserve – доступ, спостереження, резерв) для антибіотиків, які належать до категорії доступу.

Завідувач кафедри інфекційних хвороб Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор Олександр Костянтинович Дуда виступив із доповіддю «Ураження печінки в умовах пандемії COVID-19», розпочавши її з нагадування про те, що вірус SARS-CoV-2, який зумовлює захворювання COVID-19, на жаль, продовжує розповсюджуватися, а летальність від цієї інфекції становить 2-3,5%.

До органів-мішеней, які страждають від ускладнень COVID-19, належить і печінка. У клінічній практиці спостерігаються три варіанти ураження цього органа:

- пряма дія вірусу SARS-CoV-2 на печінкову тканину;
- вплив на печінку токсичних факторів (насамперед це препарати, що використовуються в лікуванні інфекції);
- загострення хронічної печінкової патології.

Що стосується частоти уражень печінки при коронавірусній інфекції, то, за даними метааналізу 35 досліджень (6685 пацієнтів), зміна результатів печінкових тестів спостерігається в 19% (9-32%). У тяжких хворих імовірність ураження печінки є вищою (відносний ризик (ВР) 2,2; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,60-3,02; p<0,00001). У пацієнтів із гастроінтестинальними та печінковими проявами найчастіше спостерігалися пізня діагностика (ВР 2,85; 95% ДІ 0,22-5,48; p=0,030) та більша частота ускладнень (ВР 2,51; 95% ДІ 1,62-3,89; p<0,0001).

За даними китайських дослідників, частота ушкодження печінки при COVID-19 досягає 39,1-43,4%. У 39,1% пацієнтів у день надходження відзначалося збільшення рівнів АЛТ, АСТ, білірубіну та ЛФ. Частка пацієнтів із порушенням функції печінки була значно вищою в тяжких випадках, аніж у нетяжких (67,4 проти 34,1%).

Ушкодження печінки при COVID-19 може бути пов'язане з прямою ушкоджувальною дією коронавірусу на гепатоцити. Одним із можливих механізмів ураження клітин печінки та жовчних протоків SARS-CoV-2 є експресія в рецепторах ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ-2) (як у випадку з іншими органами шлунково-кишкового тракту).

У китайському дослідженні відзначено, що з 56 пацієнтів із COVID-19 і печінковими симптомами в 30 (54%) відзначалося підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази (ГГТ) і ЛФ, що є діагностичними біомаркерами ушкодження холангіоцитів. Теоретично це пов'язують з експресією АПФ-2.

Механізми ураження печінки

- Ураження печінки, ймовірно, можуть спричиняти такі противірусні препарати для лікування COVID-19, як лопінавір і ритонавір.
- Жарознижувальні препарати й аналгетики, як і антибіотики (хіноліни, цефалоспорини), мають токсичну дію на гепатоцити.
- Інші причини ураження, як-от задишка під час COVID-19, яка зумовлює хронічну гіпоксію.

Як демонструє досвід минулих епідемій, пов'язаних із коронавірусами (2002, 2012), ушкодження печінки було звичайним явищем у пацієнтів, інфікованих SARS-CoV і MERS-CoV. У вірусу SARS-CoV 2002 року механізм проникнення в клітину господаря був аналогічним вірусу, що спричинив нинішню епідемію, – через рецептор АПФ-2.

Гепатологія: пункти контролю

- Беручи до уваги експресію рецептора АПФ-2 в холангіоцитах, необхідне пильне спостереження за пацієнтами з первинним жовчним холангітом, хворими на COVID-19.
- Також слід мати на увазі, що SARS-CoV-2 може погіршити явища холестазу в хронічних пацієнтів, тому необхідно стежити за рівнем ЛФ і ГГТ.
- Пацієнти з COVID-19 із цирозом або раком печінки можуть бути більш сприйнятливими до інфекції SARS-CoV-2 через системний імунодефіцит.

Ушкодження печінки в легких випадках COVID-19 часто є тимчасовим і регресує без будь-якого спеціального лікування. Проте в тяжчих випадках у клініках м. Ухань (Китай) вдавалися до призначення традиційних гепатопротекторів.

Практика довела, що в деяких випадках у пацієнтів із COVID-19 також спостерігався гострий панкреатит, а в США він був навіть однією з найпоширеніших шлунково-кишкових причин госпіталізації. Проте до сьогодні не було відомостей про те, як SARS-CoV-2 інфікує підшлункову залозу, тому нещодавно розпочалися дослідження цієї проблеми. Щоби зрозуміти, як здійснюється інфікування, американські дослідники використовували культури клітин підшлункової залози та IPSC (індуковані плюрипотентні стовбурові клітини), аналізували постінфекційні клітинні й молекулярні зміни. Вдалося з'ясувати, що інфікування було пов'язане з експресією АПФ-2 та TMPRSS2 в екзокринних клітинах підшлункової залози. Це підтвердило прямий вплив вірусу SARS-CoV-2 на підшлункову залозу.

Завідувачка кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктор медичних наук, професор Валентина Володимирівна Чоп'як виступила з доповіддю під назвою «Тактика ведення хворих на COVID-19 з урахуванням особливостей імунної відповіді».

Імунна система відіграє значну роль у подоланні інфекції незалежно від штаму вірусу; від того, наскільки чітко вона спрацює, залежить перебіг захворювання.

Перше місце серед факторів, які складають механізм природженого імунітету, посідає система інтерферонів (особливо інтерферони альфа та бета). Останні дані свідчать, що саме в тих пацієнтів із COVID-19, у яких перебіг

захворювання найтяжчий, спостерігається найбільша кількість поломок у цій системі. NK-клітини, що значною мірою знищують інфекції (в т. ч. коронавірус), мають чітко налагоджений механізм дії та в такий спосіб забезпечують природний захист від інфекцій.

Важлива роль належить і набутому імунітету, особливо Т-кілерам, які захоплюють і знищують мікроорганізми, що проникають в організм.

У разі зіткнення імунної системи з вірусом SARS-CoV-2 адаптивна імунна відповідь розтягнута в часі за рахунок тривалого формування В- і Т-клітинної пам'яті, продукції специфічних імуноглобулінів класу М, А й особливо G, пік яких припадає аж на 7-й тиждень.

Великий вплив на клінічний перебіг і стан хворого має т. зв. цитокіновий шторм – розбалансування і підвищена напруженість імунної відповіді, котрі відчувають на собі більшість систем та органів хворого (легені, серцево-судинна система, шлунково-кишковий тракт, печінка, нирки, центральна нервова система (ЦНС) тощо).

Фізіологічна фаза реакції на вірус триває приблизно 2 тиж та закінчується наприкінці другої (легеневої) фази COVID-19. Водночас фаза запальної реакції господаря (часто некерованої) розпочинається на початку другої фази та триває до 4-го тижня захворювання.

З урахуванням цих особливостей імунної відповіді лікарі мають декілька методів лікування ранніх стадій коронавірусної інфекції.

1-2 тиж (температура, кашель, аносмія) – рідина, спокій, антипіретики, моноклональні антитіла (зменшують ризик госпіталізації в пацієнтів із високим ризиком за умови їхньої доступності);

2 тиж та більше (госпіталізація, гіпоксія, утворення тромбів, гіперімунна відповідь, дихальна недостатність, ниркова недостатність) – кисень через носові канюлі, маску чи штучну вентиляцію легень (має вирішальне значення); противірусний засіб ремдесевір (широко застосовується в госпіталізованих пацієнтів, але докази щодо його здатності скоротити час перебування в лікарні неоднозначні; не було продемонстровано, що це покращує виживання); антикоагулянти (варто враховувати ризик кровотечі); імуносупресивні препарати (клінічні дослідження підтвердили, що вони знижують смертність у разі COVID-19).

Пошук оптимальної терапії при COVID-19 заснований на двох напрямах:

• **таргетна терапія** та профілактика, спрямована проти вірусу (розроблення специфічних антивірусних препаратів, вакцин, створення специфічного гіперімунного імуноглобуліну);

• **патогенетична терапія**, спрямована проти потенційно летальних механізмів, що спостерігаються під час перебігу хвороби (протизапальна терапія, пряма імуносупресивна й імуномодулювальна терапія).

Професор кафедри фармакології та клінічної фармакології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», доктор медичних наук Віталій Йосипович Мамчур виступив із доповіддю під назвою «Проблеми COVID-зумовленої реальності та можливості мелатоніну».

Екстрапінеальний мелатонін, який утворюється в різних відділах шлунково-кишкового тракту, печінці, нирках, надниркових залозах, головному мозку тощо, забезпечує адаптацію ендогенних біоритмів до умов навколишнього середовища, котрі постійно змінюються.

Він має багато дій:

• визначає циркадний ритм біологічних процесів (хронобіотик);

• є антиоксидантом, імуномодулятором і кардіопротектором;

• втамовує біль і запалення;

• має антиінфекційні властивості;

• регулює біоценоз кишечнику;

• є геронтопротектором, стрес-протектором, метаболопротектором.

Органопротекторні ефекти мелатоніну зумовлені не тільки пінеальним та екстрапінеальним утворенням нейрогормона, а й наявністю рецепторів-мішеней мелатоніну. Рецептори МТ1 експресуються в головному мозку, серцево-судинній системі, імунній системі, шкірі, сітківці, підшлунковій залозі, нирках, печінці тощо, рецептори МТ2 – у головному мозку, імунній системі, жировій тканині, кровоносних судинах, молочних залозах тощо.

Мелатонін є імуномодулювальним агентом, який активує запалення на ранній стадії за рахунок активації прозапальної фосфоліпази А2, ліпооксигенази та цитокінів. Протизапальна дія мелатоніну пов'язана з пригніченням функції Th1 й активацією хелперних Т-лімфоцитів 2 типу, що продукують інтерлейкін-4. Мелатонін знижує зв'язування NF-κB із ДНК, імовірно, запобігаючи транслокації в ядро, пригнічуючи в такий спосіб продукцію цитокінів. Мелатонін пригнічує хронічне запалення, інгібуючи експресію індуцибельної синтази NO (iNOS), ЦОГ, а також активність протеїнліпази А2, ліпооксигенази та цитокінів завдяки своїм антиоксидантним властивостям.

Найважливіша функція мелатоніну – антиоксидантна активність, що проявляється в усьому організмі, адже мелатонін проникає в усі органи та тканини. Основна спрямованість антиоксидантної дії мелатоніну – захист ядерної ДНК, протеїнів і ліпідів клітин організму. Крім того, мелатонін є потужним прямим поглиначем вільних радикалів, включаючи синглетний кисень, гідроксил, пероксильні радикали, перекис водню та пероксипірит. Одна молекула мелатоніну здатна вловити до 10 АФК (тоді як традиційні антиоксиданти зазвичай нейтралізують одну АФК). Саме тому сьогодні можна впевнено стверджувати, що мелатонін є найсильнішим із відомих ендогенних поглиначів вільних радикалів.

Окрім того, доведено, що мелатонін покращує функції мітохондрій, стимулює активність дихального ланцюга (переважно комплексів I, III та IV), підвищує відновлення мітохондріального АТФ. Підвищена продукція АТФ захищає від колапсу потенціалу мітохондріальної мембрани та перевантаження кальцієм, а також інгібує відкриття пори переходу мітохондріальної проникності, а отже, водночас існує захист від загибелі клітини.

Враховуючи всі ці ефекти, мелатонін слід розглядати як один із засобів для лікування хворих на COVID-19.

Варто завжди мати на увазі, що ознаки тяжкого перебігу COVID-19 є наслідком розвитку цитокінового шторму – неконтрольованої запальної реакції, котра супроводжується рясним виділенням прозапальних цитокінів і хемокінів.

Для профілактики інфікування та зниження ризику тяжкого перебігу COVID-19 принципово необхідно знижувати ризик розвитку й тяжкість цитокінового шторму. Усунення COVID-19-зумовленої недостатності ендогенних антиоксидантів, адаптогенів, хронобіотиків є принципово важливим для досягнення цих завдань.

Екзогенний мелатонін через власні рецептори, що є в багатьох клітинах, відновлює продукцію протизапальних інтерлейкінів і противірусного гамма-інтерферону лімфоцитів; окрім того, він знижує кількість прозапальних цитокінів, які пов'язані з тяжкою формою COVID-19, а також виявляє протизапальну дію через сиртуїн-1 – білок, який пригнічує поляризацію макрофагів. Отже, мелатонін може сприяти нормалізації імунологічних показників.

Доцент кафедри інфекційних хвороб НМУ ім. О.О. Богомольця, кандидат медичних наук Ігор Анатолійович Анастасій представив доповідь «Діагностична значимість виявлення нейтралізувальних антитіл до SARS-CoV-2».

На сьогодні найсерйознішим викликом для глобальної системи охорони здоров'я є пандемія COVID-19 як щодо пошуку методів лікування, так і щодо розроблення нових діагностичних напрямів. Новим напрямом серологічної діагностики стала можливість визначення нейтралізувальних антитіл до SARS-CoV-2. Нейтралізувальними вважаються антитіла, вироблені до домену RBD білка S1 SARS-CoV-2 (білок S1 має рецепторозв'язувальний домен для зв'язування з рецептором клітини-мішені, а S2 – для злиття з мембраною клітини-мішені).

Нейтралізувальні антитіла є специфічними для вірусних поверхневих епітопів, які спричиняють проникнення вірусу в клітини господаря. У SARS-CoV-2 ці епітопи здебільшого розташовані в рецепторозв'язувальному домені шипоподібного білка S; вони запобігають інфекції, блокуючи ранню стадію інфікування, проникнення вірусу, перешкоджаючи зв'язуванню віріонів із рецептором мішеней. Наявність нейтралізувальних антитіл є показником імунітету для більшості вірусних інфекцій.

Це продемонстровано за допомогою низки досліджень. Доведено, що серед пацієнтів, які перехворіли, навіть за низького рівня антитіл класу М і G була виражена сильна активність антитіл до рецепторозв'язувального домену. Також відомо, що титри нейтралізувальних антитіл проти шипоподібного білка SARS-CoV-2 зберігаються щонайменше протягом 5 міс після зараження.

Дослідження вчених із Нідерландів підтвердило тривалішу циркуляцію нейтралізувальних антитіл порівняно зі зв'язувальними. Визначення антитіл пацієнтам проводилося через 2-4 міс після зараження за рівнем умісту IgG та IgM, а повторне тестування – ще через 2-3 міс. Після цього зразки, отримані в тих самих пацієнтів, тестувалися на наявність нейтралізувальних антитіл. У 90% випадків рівні зв'язувальних антитіл значно знизилися з плином часу, тоді як рівень функціональних (нейтралізувальних) антитіл залишався стабільним у 70% випробуваних.

Як довго триває захист? Нейтралізувальні антитіла можна оцінити *in vitro* в тестах нейтралізації; їхня присутність часто корелює із захисним імунітетом. Однак на сьогодні не чітко визначено, якими мають бути титри антитіл, щоб забезпечувати захист від інфікування; крім того, мало відомо, як довго зберігаються ці антитіла. Існують дані, що імунний захист проти інших коронавірусів людини не є тривалим. Дослідження демонструють швидке зниження титру антитіл уже з 11-го тижня та практично повне – до першого року.

Є дані, що антитіла від коронавірусу тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV) зберігаються роками та виявляють потужну нейтралізувальну активність навіть за відсутності визначеного імуноглобуліну G, спрямованого проти нуклеокапсидного білка SARS-CoV (N).

Можливо, є зв'язок із тяжкістю перебігу хвороби:

• на відміну від інфекції SARS-CoV-2, інфекція SARS-CoV зазвичай спричиняла тяжче захворювання;

• безсимптомні випадки та стан легкого ступеня тяжкості траплялися значно рідше;

• кількість нейтралізувальних антитіл після зараження SARS-CoV у когорті госпіталізованих пацієнтів досягала піку приблизно на 30-й день хвороби; зменшення зв'язувальних IgG нейтралізувальних антитіл відзначалося протягом 3-річного спостереження.

Асистент кафедри інфекційних хвороб НМУ ім. О.О. Богомольця, кандидат медичних наук Марина Миколаївна Сукач мала слово з доповіддю «Клінічний випадок ураження ЦНС у пацієнта з COVID-19».

Вірус SARS-CoV-2 (як і його попередники) має нейроінвазивні властивості. Спектр клінічних проявів COVID-19 варіює від безсимптомних випадків і легкої форми захворювання до тяжкої дихальної недостатності, тромбоемболічних ускладнень, поліорганної недостатності та летальних наслідків. Найчастішими симптомами є лихоманка, кашель, утомлюваність і задишка. Водночас протягом COVID-19 як системного захворювання може спостерігатися гастроінтестинальна, скелетно-м'язова та неврологічна симптоматика, що зумовлює низку клінічних симптомів, як-от діарея, блювання, біль у животі, головний біль, запаморочення, судоми тощо. У деяких випадках нереспіраторні симптоми навіть домінують.

Водночас основними симптомами ураження ЦНС у пацієнтів із COVID-19, описаними в літературі, є такі:

• головний біль (поширеність – від 6,5 до 23%);

• запаморочення (частіше розвивається в пацієнтів старшого віку та хворих відділень інтенсивної терапії);

• порушення свідомості (частіше в літніх людей);

• цереброваскулярні події;

• судомні напади;

• гострий розсіяний енцефаломієліт;

• вірусний енцефаліт.

Також повідомлялося про декілька випадків повторюваних транзиторних генералізованих тоніко-клінічних судом у хворих на COVID-19 (у всіх пацієнтів не було епілептичних нападів в анамнезі чи епілепсії в сімейному анамнезі). Причиною судом може бути безпосередньо ушкодження речовини мозку (при енцефаліті), побічна дія деяких противірусних засобів або опосередкована дія шляхом активації біологічно активних речовин (цитокіни, фактор некрозу пухлини тощо).

Цереброваскулярні події – одні з найчастіших супутніх захворювань у пацієнтів, які страждають на тяжку форму COVID-19. Вірусні інфекції, включаючи COVID-19, можуть спровокувати виникнення цереброваскулярних захворювань, як-от гострий ішемічний інсульт. Це може бути пов'язано з придушенням природних антикоагулянтних механізмів медіаторами запалення й порушенням згортання. Прийом антикоагулянтів покращує прогноз у пацієнтів із тяжкою формою COVID-19 через зниження ризику тромботичних і тромбоемболічних ускладнень.

Описано декілька випадків SARS-CoV-2-асоційованого енцефаліту, підтвердженого позитивним результатом ПЛР спинномозкової рідини, що свідчить про нейроінвазивний потенціал вірусу. SARS-CoV-2 слід включати до диференційної діагностики енцефаліту разом з іншими нейротропними вірусами, як-от герпесвіруси чи вірус Західного Нілу (симптоми енцефаліту: лихоманка, головний біль, судоми, розлади поведінки та порушення свідомості). Також SARS-CoV-2 може спричиняти ураження ЦНС через непрямі процеси (цитокіновий шторм), які зумовлюють порушення гематоенцефалічного бар'єра.

Підготував ***Олександр Соловйов***

О.А. Галушко, д.м.н., професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Астенічний синдром у постковідного пацієнта

Огляд публікацій і власний досвід

О.А. Галушко

У лютому 2020 року на основі попередніх даних Всесвітня організація охорони здоров'я повідомила, що час від початку захворювання на COVID-19 до клінічного одужання для легких випадків становить приблизно 2 тиж, а для пацієнтів із тяжким або критичним перебігом одужання потребує від 3 до 6 тиж [1].

Проте згодом з'ясувалося, що в деяких хворих окремі симптоми зберігалися протягом тижнів або навіть місяців, а в окремих пацієнтів симптоми ніколи не зникали.

Одужання затягувалося через такі можливі причини:

- стійка віремія через слабку чи відсутню відповідь антитіл;
- рецидив або повторне інфікування;
- запальні й інші імунні реакції;
- психічні фактори, як-от посттравматичний стрес [2].

Схожі довгострокові респіраторні, скелетно-м'язові та нейропсихіатричні наслідки були описані для інших коронавірусів (SARS і MERS), що мають патофізіологічні паралелі з пост-COVID-19 [2].

Отже, поступово стали формуватися дві групи людей, які постраждали від коронавірусної інфекції:

1. ті, хто мали незворотні ушкодження легень, серця, нирок або мозку, що негативно вплинули на їхню здатність функціонувати;
2. ті, хто продовжував відчувати виснажливі симптоми, незважаючи на відсутність помітних ушкоджень органів [3].

За даними інфекційного центру в лікарні принцеси Маргарет у Гонконзі, після виписки зі стаціонару в 19% пацієнтів виявлено ознаки ушкодження серця, 25% хворих страждали від задишки, 20% мали ознаки зниження функції легень. У багатьох пацієнтів спостерігалися також довготривалі наслідки в діяльності центральної нервової системи: зниження уваги, концентрації та пам'яті; дисфункція периферичних нервів; швидка втомлюваність, слабкість [4].

У США пацієнти, котрі відчували тривалі симптоми вже після одужання від COVID-19, долучилися до групи т. зв. post-COVID-далекобійників (post-COVID long hauler); ця назва стала популярною й поширилася світом серед хворих, які перенесли COVID-19.

Post-COVID long hauler – будь-яка людина, в якої діагностовано коронавірус, що зумовлює COVID-19, але котра не повернулася до свого рівня здоров'я та функціонування через 6 міс після перенесеного захворювання [3].

На сьогодні виокремлюють такі періоди перебігу COVID-19:

1. гостра респіраторна інфекція COVID-19 – симптоми тривають до 4 тиж;
2. тривала симптоматична коронавірусна інфекція – симптоми COVID-19 зберігаються від 4 до 12 тиж;
3. постковідний синдром (post-COVID-19).

Тривала симптоматична COVID-19 і постковідний синдром часто об'єднують у термін long COVID [5].

У грудні 2020 року оприлюднено настанову NICE з управління довгостроковими наслідками COVID-19, в якій наведено таке визначення для постковідного синдрому: комплекс ознак і симптомів, які розвиваються під час або після інфекції COVID-19, тривають понад 12 тиж і не пояснюються альтернативним діагнозом [6].

Які фактори ризику виникнення постковідного синдрому? Хто з більшою ймовірністю стане постковідним далекобійником?

Виявилося, що тривалі симптоми частіше спостерігаються у:

- людей віком понад 50 років;
- хворих із двома чи трьома хронічними захворюваннями;
- пацієнтів, які мали тяжкий перебіг COVID-19 [7].

Хворі, котрі слабко постраждали від COVID-19, також можуть мати затяжні симптоми, а пацієнти, котрі були тяжко хворими, можуть повернутися до нормального стану вже через 2 міс [7].

Серед симптомів і синдромів, які домінують у клінічній картині постковідного синдрому, насамперед спостерігаються ознаки астенізації, підвищеної втомлюваності, надмірного виснаження при звичайній щоденній діяльності. У пацієнтів, які перенесли гострий період COVID-19, усі ці ознаки формують астенічний синдром (із грецької мови Ἀσθένεια – безсилля) – хворобливий стан, який характеризується підвищеною втомлюваністю з крайньою нестійкістю настрою, ослабленням самоконтролю, нетерплячістю, непосидючістю, порушенням сну, втратою здатності до тривалого розумового та фізичного напруження, непереносимістю гучних звуків, яскравого світла, різких запахів.

Астенічний синдром – комплекс ознак, які проявляються:

- зменшенням фізичної активності (зниження витривалості та працездатності, швидко настає втома, постійне відчуття «розбитості»);
- погіршенням інтелектуальних функцій (зниження концентрації уваги, труднощі в засвоєнні нової інформації, порушення пам'яті, уповільнення швидкості прийняття рішення);
- психологічними розладами (дратівливість, внутрішня напруженість, нестійкий настрій, зниження мотивації до роботи та творчості, страх перед майбутніми труднощами, втрата інтересу до життя) [8].

Можливі причини астенії при постковідному синдромі:

- ✓ тривалий і виснажливий перебіг захворювання з дихальною недостатністю та водно-електролітними розладами;
- ✓ масивне медикаментозне навантаження під час терапії COVID-19 (дексаметазон);
- ✓ порушення режиму та повноцінності харчування;
- ✓ неадекватне лікування цукрового діабету й інших нейроендокринних захворювань;
- ✓ супутні тяжкі та/або декомпенсовані системні захворювання з порушенням свідомості й мобільності пацієнта (здатності до самообслуговування).

Крім того, відомо, що масивна вірусна інвазія спричиняє пряме ураження ендотеліоцитів вірусом або їхнє опосередковане ушкодження імунними клітинами, цитокінами та вільними радикалами. Розвивається виражена ендотеліальна дисфункція, котра в поєднанні з хронічним запаленням супроводжується гіперкоагуляцією, підвищенням рівня фібриногену, зниженням процесів фібринолізу й антикоагуляції, що, своєю чергою, зумовлює тромбоутворення [9]. Ураження ендотелію судин унаслідок гіперімунної реакції (ушкодження цитокінами та вільними радикалами) спричиняє розвиток системного фонового «тліючого» запалення в постковідний період [10].

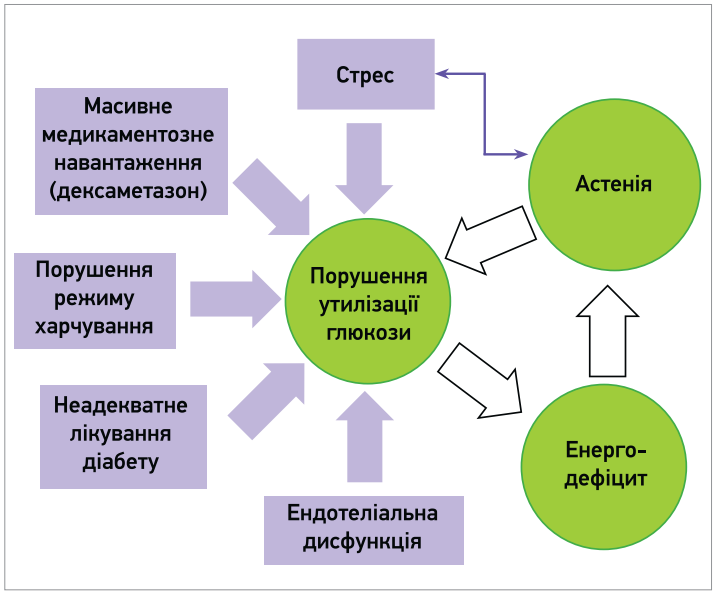


Рис. 1. Механізми формування астенічного синдрому в періоді post-COVID

Основні напрями лікування при постковідному астенічному синдромі:

1. оптимізація медикаментозного лікування й раннє скасування препаратів із катаболічними ефектами (дексаметазон);
2. організація оптимального за кількістю та збалансованого за складом харчування, психологічна підтримка в родині й на роботі;
3. виявлення та контроль водно-електролітних і метаболічних порушень при супутніх захворюваннях (цукровий діабет, артеріальна гіпертензія);
4. профілактика розвитку метаболічних розладів (кетоацидозу голодування й діабетичного кетоацидозу);
5. покриття внутрішньоклітинного енергодефіциту;
6. корекція ендотеліальної дисфункції;
7. ліквідація «тліючого» системного запалення.

Зазначені фактори зумовлюють порушення утилізації глюкози, розвиток енергетичної недостатності та формування астенічного синдрому. Своєю чергою, астенічний синдром спричиняє подальше обмеження можливостей доставки в клітини достатньої кількості глюкози та поглиблює енергетичну недостатність. Так формується «зачароване коло» замкнених патологічних процесів (рис.).

На думку видатних вітчизняних фахівців, наявність зазначених механізмів обґрунтовує необхідність застосування лікувальних методів для стабілізації ендотелію, покращення утилізації глюкози та зниження внутрішньоклітинного енергодефіциту [9, 11].

Пріоритетним завданням клініцистів є зниження ризику фатальних ускладнень COVID-19. Із цією метою може застосовуватися патогенетичне лікування, проте варто зауважити, що всі препарати патогенетичної дії застосовуються off-label, тобто поза межами показань відповідно до офіційних інструкцій [12]. Так, едаравон (Ксаврон®, ТОВ «Юрія-Фарм», Україна) являє собою низькомолекулярний антиоксидантний засіб, який чинить протизапальну дію за рахунок пригнічення цитокінового шторму (зменшення продукції фактора некрозу пухлини, IL-1, IL-6 [13]), а також інгібувальний вплив на проникність ендотеліоцитів мікроциркулярного русла легень [14]. Едаравон швидко нейтралізує вільні радикали; гальмує перекисне окиснення ліпідів, захищаючи клітини від руйнування; активує ферменти антиоксидантного захисту

(супероксиддисмутазу, каталазу, глутатіонпероксидазу) [15]. Ці властивості роблять доцільним застосування едаравону при гострому респіраторному дистрес-синдромі (ГРДС). Зокрема, в рекомендаціях японських товариств із застосування респіраторної підтримки й інтенсивної терапії едаравон рекомендовано як препарат, що доцільно застосовувати для лікування пацієнтів із ГРДС у відділеннях інтенсивного лікування [16].

Інші активні речовини, вплив яких при COVID-19 активно вивчається, – L-аргінін і L-карнітин, що є складниками вітчизняного препарату Тіворель® (ТОВ «Юрія-Фарм»). L-аргінін покращує мікроциркуляцію, забезпечуючи стійку вазодилатацію, зміцнює імунну систему, активує Т-клітинний імунітет, чинить мембраностабілізувальну, цитопротекторну й антиоксидантну дії, збільшує вміст оксиду азоту (NO) в легеневій тканині, зменшуючи спазм бронхів і легеневих артерій [17]. Зниження продукції NO в результаті його посиленого руйнування під дією вільних радикалів і зменшення доступності попередника NO (L-аргініну) зумовлює переважання дії вазоконстрикторів і посилення адгезії тромбоцитів. Саме тому екзогенне надходження L-аргініну як субстрату для синтезу NO є патогенетично обґрунтованим для зменшення проявів ендотеліальної дисфункції та в постковідний період [18]. Своєю чергою, L-карнітин сприяє отриманню енергії з жирних кислот, чинить імуномодулювальну дію, пригнічуючи вивільнення прозапальних цитокінів, є прямим антиоксидантом і відомим кардіопротектором, запобігає апоптозу клітин. За рахунок аргініну препарат Тіворель® (ТОВ «Юрія-Фарм») є донатором NO, основна функція котрого пов'язана з вазодилатацією та гальмуванням процесів агрегації, а також адгезії тромбоцитів. Цей препарат інгібує здатність коронавірусів прикріплюватися до клітин, протидіє реплікації вірусів, сприяє зменшенню ендотеліальної дисфункції [12].

Для покриття внутрішньоклітинного енергодефіциту та профілактики розвитку метаболічних розладів (кетоацидозу голодування й діабетичного кетоацидозу) можуть ефективно використовуватися препарати на основі ксилітолу, зокрема Ксилат® (ТОВ «Юрія-Фарм»). Ксилітол є незалежним від інсуліну джерелом енергії. Підвищуючи інтенсивність гліколізу, ксиліт посилює утворення піровиноградної кислоти, котра сприяє окисленню ацетил-коензиму А в циклі Кребса. Отже, ксилітол стабілізує енергетичні процеси всередині клітин і підвищує енергетичну ефективність метаболізму, нормалізує водно-електролітний баланс, проявляє виражену антикетогенну дію [19].

Ретельний аналіз наявних літературних джерел дає підстави рекомендувати таку комбінацію патогенетично обґрунтованих засобів для лікування постковідного синдрому: Ксаврон® (ліквідація «тліючого» системного запалення), Тіворель® (зменшення проявів ендотеліальної дисфункції й кардіопротекція) та Ксилат® (покриття внутрішньоклітинного енергодефіциту, профілактика метаболічних розладів). Для перевірки ефективності цієї комбінації було проведено спеціальне пілотне дослідження.

Власний досвід

Метою дослідження було визначити можливість застосування патогенетично обґрунтованої комбінації препаратів Ксаврон®, Тіворель® і Ксилат® у хворих на виражений астенічний постковідний синдром.

Протягом грудня 2020 – лютого 2021 року для проведення дослідження було залучено 14 пацієнтів, які звернулися до сімейного лікаря зі скаргами на виражений астенічний синдром, що розвинувся після перенесеної COVID-19. Із кожним хворим була проведена персональна бесіда з роз'ясненням можливих методів лікування, запропонованої програми та можливими побічними ефектами. Із 14 пацієнтів 2 відмовилися від участі в дослідженні. Після підписання інформаційної згоди заплановану програму інфузій отримали 12 пацієнтів. Жоден із хворих не припинив уже розпочатої програми інфузій; загальна тривалість лікування становила 14 днів.

Слід зазначити, що на сьогодні немає розроблених тестів чи опитувальників, які давали би змогу оцінити вираженість постковідного астенічного синдрому. Саме тому для контролю ефективності лікування ми розробили власний опитувальник, який ураховував наявність найпоширеніших симптомів астенічного синдрому: слабкість, швидка втомлюваність, зниження витривалості та працездатності, постійне відчуття «розбитості», зниження концентрації, уваги, труднощі в засвоєнні нової інформації, порушення пам'яті, уповільнення швидкості прийняття рішень, дратівливість, внутрішня напруженість, нестійкий настрій, зниження мотивації до роботи та творчості, страх перед майбутніми труднощами, втрата інтересу до життя. Цей опитувальник хворі заповнювали тричі (перед початком лікування, після першого тижня лікування та після отримання останньої інфузії).

Схема внутрішньовенних інфузій: Ксаврон® – по 30 мг 2 р/день (препарат розводили в 100 мл 0,9% розчину NaCl і вводили протягом 30 хв зі швидкістю 40 крапель/хв), Тіворель® – по 100 мл 1 р/день (30 крапель/хв), Ксилат® – по 200 мл (5-6 мл/кг) 1 р/день протягом 60 хв (швидкість – 40 крапель/хв). Лікування розпочинали в понеділок. Інфузії зазначених препаратів здійснювали протягом 5 днів, потім робили перерву на 2 дні, проводили проміжне анкетування, згодом – повторно 5 днів інфузій, знову передбачалася перерва на 2 дні та повторне обстеження й анкетування.

Результати проведеного лікування наведено в таблиці.

Аналіз наведених у таблиці даних продемонстрував, що вже на 7-й день лікування спостерігалося достовірне зменшення вираженості слабкості (із 7,2±1,1 до 4,9±0,9 бала; $p<0,05$) та стомлюваності пацієнтів (із 8,1±1,2 до 6,4±0,8 бала; $p<0,05$). Після завершення лікування ці зміни стали яскраво вираженими та високодостовірними ($p<0,01$). Наприкінці дослідження відзначено також покращення працездатності та зменшення вираженості відчуття «розбитості» (відповідно з 4,2±0,6 до 3,6±0,7 та з 5,1±0,7 до 4,0±0,9 бала; $p<0,05$). Усі перелічені зміни відображають покращення фізичного стану пацієнтів і фізичної працездатності.

Із блоку питань, які характеризували інтелектуальні функції, зміни спостерігалися лише в зменшенні такого симптому, як зниження концентрації та уваги (з 4,9±0,9 бала до початку лікування до 3,4±0,6 бала після завершення курсу інфузій; $p<0,05$).

Щодо блоку симптомів, які характеризують психологічні розлади, незважаючи на зниження загальних оцінок, достовірної різниці не спостерігалося, що свідчить про необхідність введення до програми постковідної реабілітації допомоги психолога та/або психотерапевта.

Відзначимо, що в усіх хворих не спостерігалося посилення симптомів щодо жодного з блоків опитування; всі задовільно перенесли програму інфузій. Ускладнень і побічних ефектів при проведенні інфузійної терапії не виявлено.

Висновки

1. Астенічний синдром є частим ускладненням перебігу гострої COVID-19, який потребує уваги та лікування. Для терапії вираженого астенічного синдрому може застосовуватися схема інфузійної терапії у складі препаратів Ксаврон®, Ксилат® і Тіворель®.
2. Найкращі результати лікування відзначалися з боку симптомів, які характеризують фізичну активність пацієнтів, зокрема значне покращення фізичних кондицій спостерігалося вже на 7-й день лікування. Меншою мірою покращилися показники психологічних змін, що демонструє необхідність залучення психолога та/або психотерапевта до команди реабілітації постковідних пацієнтів.
3. Запропонована схема добре переносилася хворими; ускладнень і побічних ефектів при проведенні інфузійної терапії не спостерігалося.

Список літератури знаходиться в редакції.

Таблиця. Динаміка симптомів постковідного астенічного синдрому, бали (M±SD)

Комплекси ознак	Симптоми	Етапи лікування		
		до інфузії	7-й день	14-й день
Фізична активність	Слабкість	7,2±1,1	4,9±0,9*	3,1±0,8**
	Швидка втомлюваність	8,1±1,2	6,4±0,8*	5,2±0,9**
	Зниження працездатності	4,2±0,6	3,9±0,7	3,6±0,7*
	Відчуття «розбитості»	5,1±0,7	4,8±0,8	4,0±0,9*
Інтелектуальні функції	Зниження концентрації та уваги	4,9±0,9	4,6±0,8	3,4±0,6*
	Труднощі в засвоєнні нової інформації	2,6±0,1	2,5±0,6	2,4±0,7
	Уповільнення швидкості прийняття рішення	3,0±0,2	2,9±0,5	2,9±0,5
	Розлади пам'яті	2,7±0,4	2,6±0,2	2,5±0,3
Психологічні розлади	Дратівливість	4,9±2,1	4,8±1,8	4,8±1,0
	Нестійкий настрій	6,5±2,6	5,9±1,7	5,8±1,2
	Зниження мотивації до роботи та творчості	5,4±1,7	5,3±1,2	5,2±0,9
	Втрата інтересу до життя	4,9±1,9	4,4±1,5	4,3±1,2

*Примітки: * різниця з етапом до інфузії достовірна ($p<0,05$), ** різниця з етапом до інфузії достовірна ($p<0,01$).*

Постковідний синдром: новий мультидисциплінарний виклик

3-4 березня в онлайн-форматі відбулася науково-практична конференція «Постковідний синдром (ПКС): новий мультидисциплінарний виклик», під час якої провідні вітчизняні фахівці представили свої погляди на боротьбу з несприятливими наслідками коронавірусної хвороби (COVID-19).

Завідувачка кафедри терапії факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, доктор медичних наук, професор Наталія Юріївна Осовська охарактеризувала місце метаболічної терапії при лікуванні уражень серця та нервової системи при COVID-19.

Факторами, котрі визначають прогноз COVID-19, є фонові хронічні захворювання, ятрогенні впливи, гіпоксія внаслідок ураження легень та ендотеліальна дисфункція. На сьогодні відомо, що дисфункція ендотелію при коронавірусній інфекції є своєрідним запальним ендотеліїтом, за якого спостерігаються утворення мононуклеарного нейтрофільного інфільтрату в субендотеліальній зоні, апоптоз ендотелію й ураження його глікокаліксу (Varga Z. et al., 2020).

За даними M. Elkind і співавт. (2020), після коронавірусної інфекції в кожного п'ятого пацієнта тією чи іншою мірою відзначаються зниження уваги та концентрації, короткочасні проблеми з пам'яттю, тривожні розлади, депресія, дисфункція периферичних нервів. Це зумовлено тим, що коронавірус здатен потрапляти в центральну нервову систему (ЦНС); таке проникнення реалізується кількома шляхами: завдяки ретроградному перенесенню через нюховий епітелій, через гематоенцефалічний бар'єр у фазі вірусемії та через синаптичні шляхи між периферичними нервами та ЦНС. COVID-19 може спричиняти такі ураження ЦНС, як ішемічні інсульти, крововиливи в тканину головного мозку, енцефалопатії, тромбоваскуліти. Останні часто поєднуються зі шкірними тромбоваскулітами (насамперед на шкірі ніг).

Із боку периферичної нервової системи COVID-19 притаманне ураження черепномозкових нервів із розвитком гіпосмії/аносмії та гіпогевзії/агевзії. Ці прояви супроводжуються змінами при магнітно-резонансній томографії мозку та можуть передувати розвитку лихоманки й кашлю.

Нині в практиці сімейного лікаря дедалі частіше трапляється не сама коронавірусна інфекція, а ПКС. Такому патологічному стану притаманні хвилеподібний перебіг і значна тривалість (до кількох місяців); зв'язок симптомів з інсоляцією, фізичними навантаженнями та психоемоційними реакціями; відсутність чітких критеріїв діагнозу, лабораторних та інструментальних методів діагностики. Саме тому нерідко після перенесеної COVID-19 лікарі ставлять такі діагнози, як вегетосудинна дистонія, астенічний синдром, синдром хронічної втоми.

Вірусне ураження, цитокіновий шторм, гіперкоагуляція та гіперактивація симпатоадреналової системи, що характерні для коронавірусної інфекції, збільшують ризик розвитку гострого коронарного синдрому й загострення хронічної серцевої недостатності. Крім того, до 80% пацієнтів із COVID-19 відзначають тахікардії, а до 45% стаціонарних хворих із цією нозологією – аритмії. Причинами таких розладів є порушення метаболізму та запалення (особливо за наявності фонових серцево-судинних хвороб). За тяжких уражень міокарда на тлі COVID-19 зазвичай використовуються вазопресори, метилпреднізолон, внутрішньовенне введення імуноглобулінів, петльові діуретики, β-адреноблокатори, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів.

Що стосується коронавірусних і постковідних уражень ЦНС, то основними принципами корекції є зменшення когнітивних розладів, корекція супутніх і фонових факторів ризику, метаболічна терапія й нейропротекція. За ПКС і серце, і нервова система потребують належного надходження енергії. Основним енергетичним джерелом для серцевого м'яза є глюкоза та вільні жирні кислоти. Серце здатне застосовувати для отримання енергії як жири, так і вуглеводи, причому один варіант переважає над іншим залежно від умов. За відсутності ішемії основне джерело енергії – окиснення жирних кислот. Цей процес має низку складових: активація жирних кислот у цитоплазмі клітини з утворенням ацил-КоА, транспортування останнього через подвійну мембрану мітохондрій за допомогою карнітину та внутрішньомітохондріальне β-окиснення. Своєю чергою, в умовах дефіциту кисню продукція АТФ зміщується в бік анаеробного гліколізу, що супроводжується зменшенням енергопродукції та накопиченням вільних радикалів (оксидативним стресом).

Для мозкової тканини основним джерелом енергії є окиснення вуглеводів. Споживання глюкози головним мозком у кілька разів перевищує показники для нирок або м'язів. Мозок – єдиний орган, енергопостачання котрого практично повністю реалізується за рахунок глюкози. У нормі основний шлях окиснення глюкози в мозку – аеробний, а за ішемії та гіпоксії – анаеробний, який є малоефективним.

Балансування біохімічних каскадів утворення енергії можна досягти за допомогою застосування метаболічної терапії, зокрема завдяки використанню мельдонію. Вітчизняний препарат мельдонію **Метамакс (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»)** сприяє перемиканню шляхів енергоутворення на ефективніші, що зумовлює зростання в серці та мозку кількості АТФ. Окрім того, мельдоній підвищує синтез оксиду азоту (NO), внаслідок чого нормалізується тонус судин, зменшується агрегація тромбоцитів і знижується периферичний опір судин. Усе це забезпечує оптимізацію споживання кисню в клітині й адаптацію клітин до гіпоксії, а клінічно – покращення толерантності до фізичних навантажень, зменшення ішемії, стенокардії, болю в серці. Це обґрунтовує доцільність застосування мельдонію (Метамаксу) в пацієнтів із ПКС насамперед за наявності фонових серцево-судинних захворювань (ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, серцева недостатність). 14-денний курс мельдонію в дозі 1000 мг/добу в складі комбінованого лікування постінфарктних хворих достовірно зменшував кількість нападів стенокардії, потребу в нітратах короткої дії та кількість епізодів порушень ритму, одночасно збільшуючи фракцію викиду лівого шлуночка без впливу на гемодинамічні показники. Водночас продемонстровано, що включення мельдонію до стандартної схеми терапії фібриляції передсердь на 52 дні подовжує тривалість збереження синусового ритму після кардіоверсії. Ураховуючи вищезазначені дані стосовно високої частоти аритмій у пацієнтів із COVID-19, цей ефект має велике клінічне значення.

Повертаючись до проблеми коронавірусного ендотеліїту, слід зазначити, що мельдоній є також ендотеліопротектором. Ще один ендотеліопротектор, роль якого складно переоцінити, – L-аргінін **(Аргінін-Дарниця, ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»),** що є субстратом для синтезу NO та найважливішою сигнальною молекулою ендотелію. Як фізіологічний донатор NO L-аргінін має вазодилатувальну, ендотелій-відновлювальну й антитромботичну активність. L-аргінін здатен вибірково посилювати кровоток у стенозованих ділянках судин без впливу на здорові сегменти, а також стабілізувати атеросклеротичні бляшки та пригнічувати пристінкове тромбоутворення. Препарати L-аргініну успішно застосовуються для лікування судинних розладів у терапії, хірургії та неврології.

Професор кафедри неврології № 1 Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук Тетяна Миколаївна Слободін докладно зупинилася на неврологічних аспектах перенесеної COVID-19, а також на зв'язку COVID-19 і когнітивних порушень поза межами ПКС.

За класифікацією Національного інституту здоров'я Великої Британії (NICE), гостра COVID-19 триває до 4 тиж, тривала симптоматична COVID-19 – 4-12 тиж, а ПКС являє собою довгострокові симптоми (до 12 тиж і довше), що з'являються в осіб, які перенесли коронавірусну інфекцію, та котрі не можна пояснити альтернативним діагнозом. В англомовній літературі ПКС іноді характеризують терміном long COVID – тривала чи затяжна коронавірусна інфекція. ПКС може проявлятися генералізованим болем, підвищеною втомлюваністю, високою температурою, психічними розладами. Крім того, до симптомів ПКС належать відчуття неповного вдиху та тяжкості за грудиною; головні й суглобові болі,

Діюча речовина: 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрат. **Фармакологічні властивості.** Ішемічна хвороба серця (стабільна стенокардія навантаження). Аналіз клінічних даних про курсове застосування мельдонію при лікуванні стабільної стенокардії навантаження показав, що препарат зменшує частоту та інтенсивність нападів стенокардії, а також кількість тіцеритринітрату, що застосовується. Препарат проявляє виражену антиаритмічну дію у хворих із ішемічною хворобою серця (ІХС) та шлуночковими екстрасистолами, менша дія спостерігається у пацієнтів із суправентрикулярними екстрасистолами. **Хронічна серцева недостатність.** У відносно багатьох клінічних досліджених аналізувалася роль мельдонію при лікуванні хронічної серцевої недостатності у результаті ІХС та відзначена його здатність збільшувати толерантність до фізичного навантаження, а також об'єму виконаної роботи пацієнтами із серцевою недостатністю. Встановлено, що застосування мельдонію покращує інотропну функцію міокарда та збільшує толерантність до фізичного навантаження, покращує якість життя пацієнтів, не спричиняючи тяжких побічних ефектів. Вплив на ЦНС. В експериментах на тваринах встановлено антигіпоксичну дію мельдонію та дію на мозковий кровообіг. Препарат оптимізує перерозподіл об'єму мозкового кровообігу на користь ішемічних осередків, підвищує міцність нейронів в умовах гіпоксії. Препарату притаманна стимулююча дія на ЦНС – підвищення рухової активності та фізичної витривалості, стимуляція поведінкових реакцій, а також антистресова дія – стимуляція симпатоадреналової системи, накопичення катехоламінів у головному мозку та надниркових залозах, захист внутрішніх органів від змін, які спричинені стресом. **Показання.** У комплексній терапії наступних захворювань: – захворювання серця та судинної системи: стабільна стенокардія навантаження, хронічна серцева недостатність (NYHA I-III функціональний клас), кардіоміопатія, функціональні порушення діяльності серця та судинної системи; – гострі та хронічні ішемічні порушення мозкового кровообігу; – знижена працездатність, фізичне та психоемоційне перенапруження; – у період одужання після цереброваскулярних порушень, травм голови та енцефаліту. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до мельдонію та/або до будь-якої з допоміжних речовин препарату; підвищення внутрішньочерепного тиску (при порушенні венозного відтоку, внутрішньо-черепних пухлинах);тяжка печінкова та/або ниркова недостатність (немає достатніх даних про безпеку застосування). Спосіб застосування та дози. Доза становить 500 мг – 1000 мг (5-10 мл) на добу, дозу вводити за один раз або розподіляючи її на 2 дози. Максимальна добова доза становить 1000 мг. **Діти.** Відсутні дані про безпеку та ефективність застосування мельдонію дітям віком до 18 років, тому застосування мельдонію цій категорії пацієнтів протипоказане. **Побічні реакції.**З боку нервової системи: головні болі, парестезії, тремор, гіпестезія, шум у вухах, запаморочення, порушення ходи, переднепритомний стан, непритомність, вертиго. З боку серця: серцебиття, тахікардія/синусова тахікардія, фібриляція передсердь, аритмія, відчуття дискомфорту у грудях/болю у грудях, зміна ритму серця. **Категорія відпуску.** За рецептом. Інформація наведена в скороченому вигляді, повну інформацію викладено в інструкції для медичного застосування лікарських засобів.

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

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13. www.darnitsa.ua

міалгії; втрата нюху, спотворення нюхових і смакових відчуттів; васкуліти, шкірні реакції; різкі перепади артеріального тиску та пульсу; аритмії, тахікардії, відчуття запаморочення; когнітивні розлади, дезорієнтація в просторі, тривога, пригніченість; дисфункції травної системи; тривалий субфебрилітет або гіпотермія.

Оцінку стану пацієнтів після COVID-19 рекомендовано проводити через 6 тиж: спочатку в телефонному режимі, згодом (за збереження симптомів) – під час очної консультації. Основними завданнями діагностики на первинній ланці медичної допомоги є виключення тяжких патологічних станів і базова диференційна діагностика. Для оцінки функціонального стану за ПКС запропоновано спеціальну шкалу, що враховує потребу в сторонній допомозі, наявність болю, депресії та тривожності, вплив COVID-19 на повсякденне життя. Практичним лікарям слід звернути увагу на те, чи такі симптоми, як утомлюваність, розлади пам'яті, занепокоєння, депресія, безсоння, порушення апетиту, головні болі тощо з'явилися в пацієнта після коронавірусної інфекції, чи були наявні й раніше.

Під час установлення діагнозу ПКС необхідно бути обережним, оскільки симптоми цього стану є неспецифічними. Прояви ПКС можуть збігатися з ознаками загострення коморбідного захворювання, активацією докоронавірусних фонових станів (мігрені, тривожні чи депресивні розлади, васкуліти), побічними ефектами прийому певних фармакологічних препаратів.

Стійка втома визнана однією з найчастіших ознак ПКС. У ранніх звітах про клінічні характеристики осіб, інфікованих SARS-CoV-2, втомлюваність була основною скаргою в 44-69,6% випадків, а в пізніших метааналізах – у 34-46%. Більш ніж половина осіб, які видужали від COVID-19, через 10 тиж після хвороби повідомляють про підвищену втомлюваність незалежно від тяжкості перебігу первинного захворювання. У Великій Британії було навіть створено спеціальні рекомендації для подолання постковірусної втоми, в яких зазначено, що потрібно більше відпочивати (але скоротивши до мінімуму перегляд телепередач і засобів масової інформації), більше спати, уникати дегідратації та повільно й обережно підвищувати рівень активності (як фізичної, так і розумової). У документі наголошено також на необхідності в приємних заняттях, релаксації за допомогою музики й аромотерапії. За відсутності покращення самопочуття чи за наявності сумнівів щодо власного стану здоров'я рекомендовано звернутися до лікаря.

Одним із найнеприємніших проявів ПКС є т. зв. мозковий туман – розлади пам'яті, здатності до концентрації, уваги, ясного мислення. Звіт щодо клінічних характеристик 120 пацієнтів, які перенесли COVID-19, який було опубліковано у Франції в жовтні 2020 р., демонструє, що погіршення пам'яті відзначали понад ⅓ хворих, а когнітивні проблеми – 27%. У схожому американському дослідженні також з'ясувалося, що когнітивних змін зазнає близько ⅓ хворих, а 68% із них навіть не здатні виконувати такі рутинні справи, як приготування їжі чи оплата рахунків. Значна частина пацієнтів відзначає труднощі в поверненні до роботи через «мозковий туман».

Патогенетичною основою неврологічних уражень за ПКС, імовірно, є нейрозапалення. Дослідження доводять, що в спинномозковій рідині пацієнтів з енцефалопатією, зумовленою COVID-19, виявляють антитіла до SARS-CoV-2, що свідчить про порушення гематоенцефалічного бар'єра чи зростання інтратекального синтезу імуноглобулінів класу G. Допоміжну роль може відігравати й нейродегенерація, про котру свідчить виявлення білка 14-3-3 в спинномозковій рідині пацієнтів із несприятливим перебігом хвороби.

У дослідженні F. Alemanno та співавт. (2021) було охарактеризовано когнітивні розлади пацієнтів із COVID-19, які потребували респіраторної підтримки. За Монреальською шкалою та шкалою MMSE у 80% учасників спостерігався нейропсихологічний дефіцит. 40% страждали на депресивні розлади різної тяжкості (визначено за шкалою Гамільтона). Автори з'ясували, що наявність когнітивних порушень і психоемоційних розладів корелювала з віком.

З огляду на наявні дослідження стосовно цього питання можна зробити висновок, що COVID-19 нерідко зумовлює ушкодження головного мозку та когнітивні порушення (насамперед в осіб віком >70 років). Поєднання безпосереднього впливу вірусу, системного запалення, ураження мозку й інших органів (легень, печінки), ймовірно, спричиняє зростання ризику розвитку в майбутньому хвороби Альцгеймера. Саме тому пацієнти з ПКС потребують багатогранної реабілітації (не лише фізичної, дихальної, а й психологічної, імунологічної та когнітивної). У світі активно впроваджуються різноманітні методики когнітивних тренувань, наприклад, застосування додатка MentalPlus, який дає змогу в ігровій формі тренувати пам'ять, увагу та концентрацію.

Нейробіохімічні дослідження доводять, що в мозку пацієнтів із COVID-19 відбуваються зміни, котрі спричиняють схильність до депресії, погіршення апетиту, загальну втому, аномальний режим сну та погіршення когнітивних здібностей. Хоча концептуально такі симптоми можна розглядати як енергозбереження, необхідне для боротьби з інфекцією, імунологічні шляхи, що активуються в такому випадку, є небезпечними, оскільки пов'язані з розвитком депресії та нейродегенерацією надалі.

Системне запалення та пов'язане з ним порушення гематоенцефалічного бар'єра запускає реактивний гліоз із одночасним ушкодженням гліальних клітин, їх атрофією та втратою функцій. Окрім того, системне запалення збільшує рівень фібронектину в крові, ймовірно, за рахунок активації його синтезу в печінці. Підвищений рівень фібронектину спричиняє тромбоутворення, в т. ч. в судинах головного мозку. Ще один механізм ушкодження мозку в разі системних інфекцій асоційований з автоімунними реакціями. Продемонстровано, що завдяки молекулярній мімікрії вірусні інфекції здатні провокувати активацію автоімунітету. Зокрема, в контексті COVID-19 була виявлена продукція антифосфоліпідних антитіл.

Слід також зауважити, що COVID-19 є вагомим стресовим чинником, який впливає на пацієнтів не менш потужно, ніж безпосередня дія вірусу. Стрес у такому разі може бути пов'язаний із наявністю постійної життєзагрожувальної ситуації невизначеної тривалості (страх смерті, страх втратити близьких людей); зі страхом наслідків перенесеної коронавірусної інфекції, що постійно підтримується новинами в засобах масової інформації та розповідями друзів і знайомих; із вимушеною самоізоляцією та всіма її наслідками (переїдання, гіподинамія, зловживання алкоголем, безсоння); з надлишком інформації, що лякає (наприклад, повідомлення про обмеженість ресурсів системи охорони здоров'я); з обмеженням контактів і спілкування; зі страхом втратити роботу, бізнес і прибутки сім'ї. Пацієнти, госпіталізовані з тяжкими формами COVID-19, зазнають тривалого та злоякісного стресу, пов'язаного з тяжкістю стану, періодами делірію чи втрати свідомості, штучною вентиляцією легень, тяжкою атмосферою у відділенні інтенсивної терапії. Цей неприємний досвід може спричиняти посттравматичний стресовий розлад. Окрім того, формується хибне коло: дезадаптивна реакція на стрес, яка часто спостерігається в разі тривалого та потужного впливу стресора, підсилює й системне запалення, й ушкодження мозку. Наведені факти обґрунтовують гіпотезу, що психологічний тягар пандемії COVID-19 через деякий час спричинить зростання кількості випадків нейродегенеративних захворювань.

Факторами ризику когнітивних і функціональних розладів є похилий вік, наявність коморбідних захворювань (насамперед артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, хронічного обструктивного захворювання легень, ожиріння). Несприятливий вплив мають також і деякі особливості лікування: тривалі седація, ізоляція, призначене лікування тощо. З огляду на патогенез COVID-19 на когнітивну функцію негативно впливають коагулопатія та тромбози, ендотеліальна дисфункція, окисний стрес, активація мікроглії, ушкодження гематоенцефалічного бар'єра, набряк мозку.

Вже сьогодні активно обговорюється патогенетичний зв'язок між COVID-19 і хворобою Альцгеймера, вивчаються нейробіохімічні підґрунтя цього зв'язку (Rahman M.A. et al., 2020) та можливості запобігання нейродегенерації. Провівши експериментальне дослідження, R. Velasquez і співавт. (2019) з'ясували, що застосування добавок холіну та вживання збагачених холіном продуктів упродовж усього життя дає змогу зменшити вираженість патологічних змін, асоційованих із хворобою Альцгеймера, а також зменшити когнітивні розлади за рахунок зменшення активації мікроглії. Холін є попередником ацетилхоліну, котрий регулює імунну відповідь, пригнічує нейрозапалення й апоптоз, блокує синтез амілоїдних бляшок.

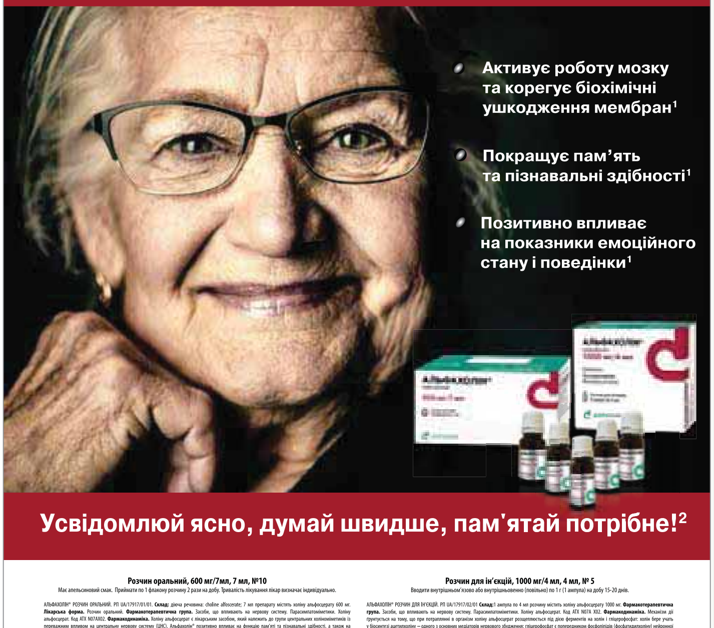
Препарат холіну альфосцерату **Альфахолін**® (**ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»**) активує процеси відновлення нейронів, покращує пам'ять і пізнавальні здібності, зменшує прояви меланхолії й емоційної нестабільності. **Альфахолін**® показаний у разі травматичного, дегенеративного й судинного ураження ЦНС. Ураховуючи ефекти холіну, застосування цього препарату може бути доцільним як за ПКС, так і за когнітивних розладів, зумовлених COVID-19. **Альфахолін**® представлений у двох лікарських формах: у розчині для внутрішньом'язових або внутрішньовенних ін'єкцій (1000 мг у 4 мл, тривалість курсу лікування становить 15-20 днів), а також у розчині для перорального застосування (600 мг у 7 мл, кратність прийому – 1 флакон 2 р/добу, тривалість курсу лікування становить 6 міс). Холіну альфосцерату (**Альфахолін**®) притаманна потенційна спроможність корегувати біохімічні розлади в тканинах головного мозку та запобігати їм. Важливо, що **Альфахолін**® сприятливо впливає не лише на функції пам'яті та когнітивні здібності, а й на емоційний стан і поведінкову сферу, котрі нерідко порушуються на тлі дегенеративних чи інволюційних патологічних станів головного мозку. При потраплянні в організм холіну альфосцерат розщеплюється на холін і гліцерофосфат. Холін вступає в реакції біосинтезу ацетилхоліну – одного з основних нейромедіаторів, а гліцерофосфат бере участь в утворенні фосфоліпідів нейронної мембрани (насамперед фосфатидилхоліну). Завдяки цим каскадам реакцій **Альфахолін**® сприяє покращенню передачі нервових імпульсів, поліпшує пластичність нейрональних мембран і функції рецепторів, посилює мозковий кровоток, активує метаболічні процеси в головному мозку тощо.

*Підготувала **Лариса Стрільчук***

АЛЬФАХОЛІН®

ХОЛІНУ АЛЬФОСЦЕРАТ

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ДАРНИЦЯ

М.В. Олійник, к.м.н., **О.А. Кононенко**, к.м.н.,
кафедра терапії та геріатрії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ

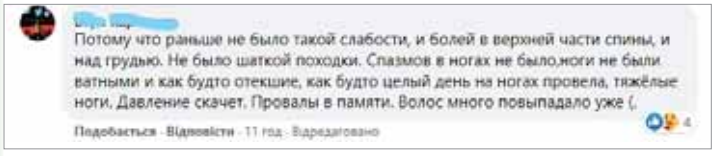
Постковідний синдром: ренесанс карнітину?

М.В. Олійник

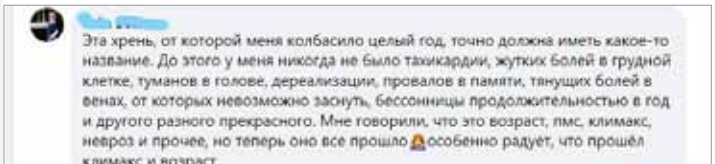
О.А. Кононенко

Пандемія, спричинена SARS-CoV-2, що вже понад рік триває на планеті, стала чи не найсерйознішим викликом для економіки та систем охорони здоров'я всіх без винятку країн земної кулі. Вже через досить нетривалий час після початку поширення пандемії стало очевидним, що SARS-CoV-2 є не виключно тропним до респіраторної системи вірусом, а збудником, що зумовлює захворювання з погано прогнозованим перебігом і складним патогенезом, який характеризується посиленою імунною відповіддю, гіперкоагуляцією, мультизапальним процесом і мультиорганним ураженням.

Хоча більшість людей із COVID-19 одужують і повертаються до нормального стану здоров'я, в суттєвої кількості пацієнтів можуть спостерігатися різноманітні симптоми, що тривають тижнями чи навіть місяцями після одужання від гострої стадії хвороби. Повідомлення про рецидиви симптоматики коронавірусної інфекції в пацієнтів, які значно впливають не тільки на їхню працездатність, а й навіть на виконання звичних соціальних і побутових функцій після перенесеної гострої фази, почали з'являтися ще навесні 2020 року; це спричинило інтенсивну дискусію в науковому медичному середовищі відносно причин цього феномена (досі невизначених) і шляхів його стратифікації. Наразі, за даними статистики Великої Британії, зафіксовано, що приблизно в 1 з 5 респондентів, які мали позитивний результат на COVID-19 і одужали з лабораторним підтвердженням, симптоми залишаються впродовж 5 тиж або довше, а в 1 з 10 респондентів симптоми тривали впродовж 12 тиж або довше. У багатьох джерелах відзначається, що симптоматика після перенесеної COVID-19 характеризується системністю проявів із залученням серцево-судинної, нервової, дихальної, шлунково-кишкової, сечовидільної та інших систем, є різноманітною, багатовимірною, непередбачуваною й циклічною з епізодичним



хвилеподібним перебігом. За допомогою серії досліджень, проведених у Франції, Данії та Швейцарії, було продемонстровано, що 30-54% пацієнтів, які перехворіли з легким перебігом гострої COVID-19, продовжували відчувати постійну симптоматику впродовж 2-4 міс після одужання, з яких 50-76% доповідали про виникнення нової симптоматики, котру не відчували в гострій фазі, а 9% хворих характеризували цю симптоматику як дуже тяжку чи виснажливу. У жовтні 2020 року хворобливий стан після перенесеної COVID-19 був внесений до Міжнародної класифікації хвороб (МКХ-10) під кодом U09.9 у формулюванні «стан після COVID-19 (post COVID-19 condition)». Цей додатковий код використовується для статистичного запису більш раннього епізоду COVID-19 (підтвердженого чи ймовірного), що впливає на стан здоров'я, в людини, котра більше не хворіє на COVID-19.



Аналіз накопиченого на сьогодні масиву фактичних даних щодо перебігу коронавірусної інфекції дав світовому науковому медичному товариству змогу вже в грудні 2020 року визначитися з термінологією, виокремити клінічні форми довготривалої COVID-19 і розробити перші науково обґрунтовані рекомендації з ведення таких пацієнтів. Національний інститут охорони здоров'я (NICE), Шотландська мережа міжвишівських настанов (SIGN) і Королівська колегія лікарів загальної практики (RCGP) Великої Британії розробили документ «Швидка настанова COVID-19: управління довгостроковими наслідками COVID-19», де вперше офіційно була запропонована базова термінологія.

У клінічній настанові розрізняють:

- гостру COVID-19, ознаки та симптоми якої тривають упродовж 4 тиж;
- тривалу (чи довгу) COVID-19 (long COVID) – термін, який зазвичай використовується для опису ознак і симптомів, які продовжуються чи розвиваються після гострої COVID-19.

Тривала COVID-19 включає постійний симптоматичний COVID-19 (симптоматика триває від 4 до 12 тиж) і постковідний синдром – симптоми розвиваються під час або після гострого захворювання, наявні понад 12 тиж і не можуть бути поясненими альтернативними діагнозами. Саме цей пункт має набути чіткого розуміння лікарями-інтерністами під час установлення такого діагнозу, адже базовий рівень здоров'я кожного пацієнта є унікальним, а можливі причини продовженої симптоматики можуть бути найрізноманітнішими: розвиток ранніх і пізніх ускладнень гострої коронавірусної інфекції (міокардити, перикардити, енцефаліти, фіброз легень тощо), загострення хронічних захворювань, дебют нових захворювань за наявності схильності до них або реалізації факторів ризику, медикаментозні ураження органів тощо. Отже, діагноз постковідного синдрому встановлюється за підтвердженої відсутності цих альтернативних причин.

Достеменно наразі зафіксовано лише те, що тривалість й інтенсивність симптоматики парадоксально не залежать від тяжкості форми перенесеної гострої COVID-19, симптоми дуже варіабельні, можуть зникати, а потім хвилеподібно повторюватися, спалахувати негайно чи розтягуватися на декілька діб, змінювати один одного чи з'являтися та тривати в різних комбінаціях, тобто вони непередбачувані, непослідовні та різноманітні. Крім того, визнається, що найстійкішими та найчастішими серед зазначених симптомів є втома, задишка та неврологічні симптоми – «мозковий туман» і порушення сну.

Визнаючи, що доказова база стосовно ведення й медикаментозного лікування пацієнтів із тривалою COVID-19 є досі вкрай обмеженою, в клінічній настанові NICE, SIGN і RCGP запропоновано лише загальні підходи до медичного менеджменту таких пацієнтів з акцентом на мультидисциплінарний підхід і соціальну підтримку; рекомендовано проводити цим пацієнтам фізичну реабілітацію та когнітивну терапію.

Отже, наразі констатується складність нової проблеми, що постала перед медичними системами всіх країн, вирішувати котру доведеться в умовах доведеної медичної інформації (обмеженої відповідно до незначного часу для проведення якісних досліджень), цінність якої змінюватиметься в міру виявлення нових фактів. Дійсно, надзвичайна різноманітність і непередбачуваність симптомів за тривалої COVID-19 формально потребує традиційної для нашої країни поліпрагмазії, котра через очевидні причини є вкрай небажаною. Ймовірно, що ключ до вирішення цієї проблеми лежить у площині знань про зміни метаболізму клітин, уражених SARS-CoV-2, особливо враховуючи вже відомі факти, що люди з порушеною толерантністю до глюкози (діабетом 2 типу чи метаболічним синдромом) мають більший ризик розвитку як тяжчого перебігу гострої інфекції, так і виникнення її ускладнень.

Віруси – це внутрішньоклітинні паразити, що використовують метаболічні механізми господаря для задоволення своїх біосинтетичних потреб, зокрема для власної проліферації. Що стосується сімейства коронавірусів, то відомо, що всі вони використовують внутрішньоклітинні мембрани клітин хазяїна для утворення нових компартментів, відомих як подвійні мембранні везикули (ПМВ), для ампліфікації вірусного геному. ПМВ – мембранні структури, котрі містять не лише вірусні білки, а й певний набір викрадених біохімічних речовин; зокрема, коронавіруси мобілізують ліпіди й організовують унікальне ліпідне мікросередовище, оптимальне для власної реплікації. За допомогою серії нещодавніх досліджень доведено, що ключовим ферментом, який переробляє ліпіди хазяїна для підтримки життєдіяльності коронавірусів, є фермент цитозольної фосфоліпази A2α, який був тісно пов'язаний з утворенням ПМВ і реплікацією коронавірусів. Такі факти порушень ліпідного обміну були виявлені й під час попередніх досліджень метаболізму пацієнтів із SARS-CoV. Але ще важливішим є те, що в заражених клітинах відбувається не лише споживання ліпідів уражених вірусом клітин як будівного матеріалу. У нещодавніх дослідженнях метаболоміки пацієнтів із коронавірусною інфекцією було продемонстровано, що вірус буквально перепрограмовує клітини хазяїна на отримання енергії переважно шляхом анаеробного гліколізу, блокуючи аеробні шляхи окислення як глюкози, так і жирних кислот, порушуючи в такий спосіб мітохондріальне дихання; це, з одного боку, енергетично обкрадає уражену клітину, з іншого боку, – спричиняє реплікацію вірусу SARS-CoV-2 та виробленню цитокінів.

Розглядаючи в такий спосіб через призму порушень енергетичного обміну різноманітність симптомів постковідного синдрому, найстійкішими та найвиснажливішими з яких визнаються знесилення, втома та задишка, високоймовірним стає те, що нормалізація ліпідного обміну, зокрема обміну жирних кислот, стає перспективним патогенетичним напрямом його лікування. У метаболомному дослідженні T. Thomas, D. Stefanoni та співавт. (2020) продемонстровано, що в усіх 33 пацієнтів із COVID-19 спостерігалися однотипні порушення – збільшення рівнів практично всіх типів вільних жирних кислот паралельно зі зменшенням кількості всіх коротко- та середньоланцюгових ацилкарнітинів, необхідних для їхнього окисного метаболізму з утворенням АТФ, що дає змогу припустити можливу

роль індукованого вірусом дефіциту карнітину як щонайменше одного з ключових чинників перебудови енергетичного метаболізму клітин хазяїна, а препарати L-карнітину розглянути як патогенетичні, зокрема при лікуванні постковідних станів. Варто зазначити, що порушення ліпідного обміну та зниження рівнів карнітинів спостерігалися й у метаболомному дослідженні пацієнтів навіть через 12 років після перенесеної пневмонії SARS – першого коронавірусного захворювання, з яким зіткнулося людство у 2002 році.

L-карнітин є умовно незамінною поживною речовиною, головним кофактором і регулятором метаболізму жирних кислот у міокарді, печінці та скелетних м'язах, єдиним носієм довголанцюгових жирних кислот у мітохондрії, де відбувається їхнє β-окислення; в умовах нормального кисневого забезпечення він переводить метаболізм клітин на окислення жирних кислот як найбільш енергоємного субстрату, а вже в умовах гіпоксії виводить токсичні метаболіти жирних кислот із мітохондрій, переводячи метаболізм клітини на окислення глюкози та здійснюючи в такий спосіб антигіпоксичну дію. Рівень карнітину в організмі забезпечується за рахунок ендогенного синтезу та надходження з їжею (найбільша його кількість міститься в червоному м'ясі та м'ясних субпродуктах); в організмі він синтезується переважно в печінці та нирках з амінокислот лізину та метіоніну за участю вітамінів групи В, а також іонів заліза, звідки в готовому вигляді транспортується до інших органів і тканин.

Пероральна та внутрішньовенна форми L-карнітину офіційно затверджені Управлінням із контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) як протокольне лікування первинного та вторинних дефіцитів карнітину в результаті вроджених помилок метаболізму та в пацієнтів із кінцевою стадією ниркової недостатності, котрі потребують гемодіалізу. Клінічна ефективність цього препарату потужно вивчалася впродовж останніх десятиліть при різних патологіях; безсумнівною перевагою в аспекті постковідного синдрому можна вважати плейотропність клінічних ефектів L-карнітину, що дасть можливість керувати різноманітною симптоматикою за допомогою лише однієї молекули, уникаючи в такий спосіб небажаної поліпрагмазії. У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому двофазному дослідженні фізичної та психічної втоми, а також когнітивних функцій у 70 сицилійців віком 100-106 років була продемонстрована клінічна ефективність, безпечність і хороша переносимість дози 2 г/день, яку вони приймали впродовж 6 міс (із додатковим 6-місячним моніторингом). Добавки з L-карнітином зумовили покращення біохімічних показників ліпідного обміну, достовірне збільшення загальної м'язової маси, зменшення фізичної втоми після 6-хвилинного тесту на ходьбу, психічної втоми, ступеня тяжкості втоми, покращення показників оцінки повсякденного життя. Схожі результати надало інше рандомізоване контрольоване дослідження цих самих авторів, проведене за участю 96 пацієнтів молодшої вікової групи (74-88 років). Подвійне сліпе багатоцентрове дослідження (Rossini M., Di Munno O. et al., 2007), яке включило 102 пацієнтів із фіброміалгією різного генезу, довело, що прийом L-карнітину 1500 мг/добу впродовж 10 тиж спричинив статистично значуще (порівняно з групою контролю) покращення характеристик м'язово-скелетного болю та депресії. Рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження (n=47) у тайванських пацієнтів з ІХС і щонайменше 50% стенозу однієї з основних коронарних артерій продемонструвало поліпшення біомаркерів окисного стресу, а також збільшення кількості антиоксидантних ферментів після 12 тиж прийому добавок із L-карнітином 500 мг 2 р/день. Ці дані базувалися на попередніх клінічних випробуваннях, які продемонстрували захисний ефект від вищих доз L-карнітину (щонайменше 2000 мг/добу) на серцевий обмін і функцію в пацієнтів з ішемічними захворюваннями міокарда. Серйозних побічних явищ не спостерігалося. На високому методологічному рівні був установлений і гепатопротекторний ефект карнітину в дозі 2 г/день. Так, у подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому іранському дослідженні оцінювали потенційну користь додаткового перорального карнітину в запобіганні гепатотоксичності, спричиненої протитуберкульозними препаратами (n=182), доцільність якого була теоретично обґрунтована встановленими фактами значної поширеності дефіциту карнітину в пацієнтів із туберкульозом. Пацієнтам, які отримували схему протитуберкульозної терапії першого ряду за протоколом (ізоніазид, рифампін, етамбутол, піразинамід), рандомно призначали L-карнітин 2 г/день протягом 4 тиж або плацебо. Із 25% хворих, у яких розвинулися токсичні ураження печінки впродовж 2,5-річного періоду дослідження, лише 16,7% були в групі L-карнітину, тоді як 32,3% – у групі плацебо (p=0,049).

Відносно нещодавно була визнана додаткова роль карнітину в регуляції вуглеводного обміну та модуляції зв'язку між обмінами ЖК і вуглеводів: карнітин (а саме його похідний фермент – карнітин-О-ацетилтрансфераза) є своєрідним перемикачем окислення жирних кислот й окислення глюкози відповідно до енергетичних потреб клітин, що забезпечує їхню необхідну метаболічну гнучкість. Це підтверджується даними й рандомізованих клінічних досліджень: пацієнти з цукровим діабетом 2 типу, котрі отримували цю добавку, демонстрували вищий рівень поглинання глюкози в тканинах (аніж група плацебо), значніше та триваліше покращення показників маси тіла, індексу маси тіла, HbA_{1c}, глюкози в плазмі натще, інсуліну в плазмі натще, ліпідів низької щільності, а метааналіз Ying Xu та співавт. (2017) засвідчив, що вираженість позитивних змін прямо корелювала з тривалістю лікування карнітином. В епілептології L-карнітин вважають стандартним антидотом при передозуванні препаратів вальпроєвої кислоти й основним засобом для корекції токсичної дії вальпроатів (гіперамоніємія, гепатотоксичність, психічні й когнітивні порушення). Відомо, що мозок людини в нормі містить високі концентрації ацетил-L-карнітину, що надає ацетильні фрагменти для синтезу нейромедіатора ацетилхоліну. Багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване клінічне дослідження ефективності ацетил-L-карнітину в пацієнтів із деменцією, пов'язаною з цереброваскулярною хворобою, проведене 2018 року в Південній Кореї, продемонструвало значне покращення показників когнітивної функції пацієнтів за Монреальською шкалою при 28-тижневому прийомі карнітину 1500 мг/добу за відсутності побічних реакцій. Проведене у 2015 році рандомізоване дослідження, котре охоплювало 65 жінок із фіброміалгією, продемонструвало, що доза L-карнітину 1500 мг/добу була ефективною й для купірування симптомів депресії. Чи не найкраще ефекти карнітину були досліджені при серцево-судинних хворобах. У 2013 році був здійснений метааналіз 13 контрольованих досліджень (n=3629) для визначення впливу L-карнітину на смертність, шлуночкові аритмії, стенокардію, серцеву недостатність і реінфаркт; зроблено висновок, що порівняно з плацебо чи контролем L-карнітин асоціюється зі зниженням смертності від усіх причин на 27%, зменшенням шлуночкових аритмій на 65% і зменшенням ангінозних симптомів у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда на 40%.

Варто наголосити, що в аспекті коронавірусної інфекції критичним стає питання можливих негативних впливів використовуваних для її лікування препаратів на систему коагуляції. Дослідження H. Deguchi та співавт. (2015), що охопило 45 пацієнтів із венозними тромбоемболіями, виявило низькі рівні ацилкарнітинів у плазмі крові в пацієнтів із венозною тромбоемболією та продемонструвало, що ацилкарнітини мають антикоагулянтну активність, пов'язану зі здатністю зв'язувати й інгібувати фактор Xa.

Отже, при лікуванні пацієнтів із тривалою COVID-19 L-карнітин у дозі 1000-1500 мг/добу можна розглядати як безпечний патогенетичний енергомодулювальний препарат, що має широкий спектр ефектів, які дадуть змогу керувати основними симптомами цього непередбачуваного та малодослідженого стану навіть як монотерапія.

В Україні зареєстрований лікарський засіб Тріметабол – пероральний розчин, який складається з DL-карнітину гідрохлориду та L-лізину гідрохлориду. 100 мл розчину містять 7,5 г DL-карнітину та 5,0 г L-лізину гідрохлориду, а отже, запропонована добова доза препарату міститься в складі 15-20 мл, які можуть бути розподілені на 2-3-кратний прийом. Наявність у розчині лізину (природного попередника для ендогенного синтезу діючої речовини карнітину) є перевагою цього засобу. Лізин – незамінна амінокислота, що не синтезується в організмі й обов'язково має надходити в достатній кількості з їжею. Ця амінокислота має одну з ключових ролей у протеїногенезі, еритропоезі, синтезі колагену та кісткової тканини.

У комплекті до флакона з розчином DД-карнітину та L-лізину також є окремий пакетик, який містить 350 мг ципрогептадину ацефілінату (метопіну) та найважливіші кофактори метаболізму ліпідів, білків і вуглеводів – вітаміни групи В: 600 мг піридоксину гідрохлориду (B_6), 600 мг тіаміну гідрохлориду (B_1), 20 мг ціанокобаламіну (B_{12}). Ці добавки створюють додаткові можливості керування різнобарвною симптоматикою тривалої COVID-19. Ципрогептадин (метопін) – широко відомий препарат, який стимулює апетит, тому найчастіше використовується в педіатрії в комплексному лікуванні дітей із недостатньою прибавкою маси тіла. Відомі й інші ефекти препарату, зокрема антигістаміновий (ципрогептадин є похідним піперидину, що належить до групи антигістамінних препаратів I покоління), антисеротоніновий (зумовлений неселективним блокувальним впливом) і М-холіноблокувальний; препарат чинить виражену спазмолітичну дію. Ці властивості зумовлюють його ефективність при захворюваннях біліарного та функціональних розладах шлунково-кишкового тракту як у дорослих, так і в дітей, які перебігають зі спастичним компонентом, зокрема при лікуванні хронічних закрепів. Отже, вміст саше доцільно додавати до основного розчину в разі домінування в пацієнтів із тривалою COVID-19 симптомів функціонального розладу органів травлення та/або зниження апетиту, втрати ваги. Крім того, особливістю молекули ципрогептадину є ефективність у дозі 0,25-1,5 мг/кг/добу для профілактики появи та лікування мігренеподібних головних болів у підлітків і дітей, яка також може бути корисною за наявності цієї симптоматики в пацієнтів у постковідному періоді. Комбінований склад препарату Тріметабол дає суттєві можливості індивідуалізувати терапію пацієнтів із тривалою COVID-19 з урахуванням різноманітності симптоматики та потреб базового рівня здоров'я.

Отже, беручи до уваги численні мультимодальні ефекти препарату Тріметабол, можна широко рекомендувати його для лікування такого виснажливого стану з непередбачуваною й різноманітною клінічною картиною, як тривала COVID-19.

Список літератури знаходиться в редакції.

Тріметабол

Високий вміст DL карнітину та лізину допомагає організму швидко відновитися

- для швидкого покращення самопочуття,
- підтримки організму після тяжкої інфекції
- підвищення захисних сил організму

Дозування: Рекомендується приймати за 30-60 хвилин до основного прийому їжі

Дорослим по 5-10 мл 3 рази на добу

Діти від:
- 2х до 3х років — 2,5 мл 3 рази на день
- 3х до 6 років — 5 мл 3 рази на день
- від 6 років — 5-10 мл 3 рази на день

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ТРІМЕТАБОЛ (TRIMETABOL). ***Лікарська форма.*** Розчин оральний. ***Фармакотерапевтична група.*** Засоби, що стимулюють апетит. Код АТХ А15. ***Показання.*** Стимулювання апетиту; як негормональний анаболічний засіб. ***Протипоказання.*** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату; загострення бронхіальної астми, тахукома, пептична виразка, пілоростеноз, стани, що супроводжуються затримкою сечі (симптоматична гіпертрофія передміхурової залози, контрактура шийки сечового міхура); одночасне застосування інгібіторів МАО. Не застосовувати пацієнтам літнього віку та вживанням пацієнтам. Вітамін B_{12} протипоказано застосовувати при еритремії, еритроцитозі, тромбоемболії. ***Побічні реакції.*** На початку лікування часто виникає седативний ефект і сонливість, як зазвичай зникають на 3-4 день лікування. Допоміжна речовина метилпарабен (Е 218) може спричинити алергічні реакції, можливо, сповільненого типу. ***Термін придатності.*** Термін придатності розчину та порошку – 5 років. Термін зберігання приготовленого розчину – 1 місяць. ***Умови зберігання.*** Зберігати у недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С. Немає необхідності зберігати приготовлений розчин у холодильнику. ***Упаковка.*** Упаковка містить флакон з розчином місткістю 150 мл, накритий силіконо-дозатором, і пакет, що містить 3 г порошку. ***Категорія відпуску.*** Без рецепта.

Електронні сигарети для припинення куріння: новий Кокранівський огляд

Електронні сигарети (ЕС) – портативні електронні вейп-пристрої, що виробляють аерозоль, утворений нагріванням рідини. Курці використовують ЕС для припинення чи зменшення куріння, проте деякі організації, групи захисту інтересів і політики виступають проти цього, посилаючись на відсутність доказів ефективності та безпеки. Курці, медичні працівники й регуляторні органи хочуть знати, чи здатні ЕС допомогти кинути курити та чи безпечно їх використовувати з цією метою.

Мета роботи – оцінити ефективність і безпеку використання ЕС, щоб допомогти людям, які курять, досягти довготривалого утримання від куріння. Це оновлення огляду, вперше опублікованого у 2014 році.

Методи пошуку

У спеціалізованому реєстрі Кокранівської групи тютюнозалежності (CTAG), Кокранівському центральному реєстрі контрольованих досліджень (CENTRAL), базах даних MEDLINE, Embase та PsycINFO шукали відповідні дослідження, опубліковані до січня 2020 року; крім того, перевіряли посилання та зв'язувалися з авторами досліджень.

Критерії включення

В огляд включали рандомізовані контрольовані дослідження (РКД) і рандомізовані перехресні дослідження, в яких курців рандомізували на використання ЕС або контроль. Також залучали неконтрольовані інтервенційні дослідження, в яких усі учасники використовували ЕС. Критерієм включання була наявність звіту щодо утримання від куріння сигарет протягом ≥6 міс та/або даних щодо небажаних подій (НП) чи інших показників безпеки при використанні ЕС упродовж ≥1 тиж.

Збір та аналіз даних

Автори дотримувалися стандартних методів Кокранівської співпраці щодо скринінгу й вилучення даних. Головними показниками, що оцінювалися, були утримання від куріння після 6 міс спостереження, НП і серйозні НП (СНП). Додатковими показниками були зміни рівня монооксиду вуглецю, артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, насичення крові киснем, легеневої функції, рівні канцерогенів і токсикантів. Для розрахунку відношення ризиків (ВР) із 95% довірчим інтервалом (ДІ) для дихотомічних результатів використовували модель із фіксованим ефектом Мантеля-Гензеля. Для безперервних результатів розраховували різницю середніх. Якщо це було доречно, дані досліджень об'єднували в метааналізи.

Головні результати

В огляд включили 50 завершених досліджень (зокрема, 26 РКД), у яких узяли участь 12 430 осіб. Із них 35 досліджень не оцінювалися в попередньому огляді. З-поміж включених досліджень 4 загалом мали низький ризик упередженості (дані всіх цих досліджень використали для розрахунку головних порівнянь), 37 – загалом високий ризик (включно з 24 нерандомізованими дослідженнями); ризик решти досліджень був невизначеним.

Докази помірної достовірності свідчили, що частота припинення куріння була вищою в осіб, рандомізованих на нікотинові ЕС, аніж у рандомізованих на нікотинозамісну терапію (НЗТ) (ВР 1,69; 95% ДІ 1,25-2,27; I^2=0%; 3 дослідження, 1498 учасників). В абсолютних показниках це може забезпечити 4 додаткові припинення куріння на кожні 100 осіб (95% ДІ 2-8). Докази низької достовірності вказували на відсутність різниці в НП (ВР 0,98; 95% ДІ 0,80-1,19; I^2=0%; 2 дослідження, 485 учасників). Серйозні НП траплялися рідко, зі статистично однаковою частотою в групах нікотинових ЕС і НЗТ, але через дуже значну неточність цей результат має низьку достовірність (ВР 1,37; 95% ДІ 0,77-2,41; 2 дослідження, 727 учасників).

Також докази помірної достовірності засвідчили, що частота припинення куріння була вищою в осіб, рандомізованих на нікотинові ЕС, аніж у рандомізованих на безнікотинові ЕС (ВР 1,71; 95% ДІ 1,0-2,92; I^2=0%; 3 дослідження, 802 учасники). В абсолютних показниках це може дати 4 додаткові припинення куріння на кожні 100 осіб (95% ДІ 0-12). Слід зазначити, що в цих дослідженнях використовувалися ЕС із відносно низькою доставкою нікотину. Докази низької достовірності вказували на однакову частоту НП в обох групах (ВР 1,0; 95% ДІ 0,73-1,36; I^2=0%; 2 дослідження, 346 учасників). Для порівняння частоти СНП між групами доказів було недостатньо (ВР 0,25; 95% ДІ 0,03-2,19; 4 дослідження, 494 учасники).

Порівняно з лише поведінковою підтримкою чи відсутністю підтримки частота припинення куріння була вищою в осіб, рандомізованих на нікотинові ЕС (ВР 2,5; 95% ДІ 1,24-5,04; I^2=0%; 4 дослідження, 2312 учасників). В абсолютних показниках це відповідає 6 додатковим припиненням куріння на 100 осіб. Доказів різниці в частоті НП не було, натомість деякі докази свідчили, що несерйозні НП частіше траплялися в осіб, рандомізованих на нікотинові ЕС (НП: ВР 1,17, 95% ДІ 1,04-1,31, I^2=29%, 3 дослідження, 516 учасників; СНП: ВР 1,33, 95% ДІ 0,25-6,96, I^2=17%, 5 досліджень, 842 учасники).

Дані з нерандомізованих досліджень узгоджувалися з даними РКД. Найчастішими НП були подразнення горла чи рота, головний біль, кашель і нудота, котрі мали тенденцію до зникнення з часом за умови постійного використання ЕС. Інші дані та результати порівнянь були наявні в надто малій кількості досліджень, тому докази для них є обмеженими.

Висновки

Докази помірної достовірності свідчать, що ЕС із нікотином підвищують частоту припинення куріння порівняно з ЕС без нікотину та порівняно з НЗТ. Докази, що порівнюють нікотинові ЕС зі звичайним доглядом або відсутністю лікування, також свідчать про користь, але є менш достовірними. Для підтвердження ступеня ефекту необхідні подальші дослідження, особливо в разі використання сучасних ЕС. Для даних щодо НП, СНП й інших показників безпеки довірчі інтервали були доволі широкими. Загальна частота СНП була низькою в усіх групах досліджень. Не було виявлено жодних чітких доказів шкоди від нікотинових ЕС, але варто взяти до уваги, що найдовше спостереження тривало 2 роки й загальна кількість досліджень є малою.

Головним обмеженням доказової бази залишається неточність через малу кількість РКД, часто з низькою частотою подій. Подальші РКД наразі тривають. Щоб переконатися, що огляд продовжує надавати актуальну інформацію для осіб, які приймають рішення, наразі він є «живим» систематичним оглядом. Із грудня 2020 року автори проводитимуть пошукові запити щомісяця, й огляд оновлюватиметься з появою відповідних нових доказів.

Hartmann-Boyce J., McRobbie H., Lindson N. et al. Electronic cigarettes for smoking cessation. Cochrane Database Syst. Rev. 2020 Oct 14; 10: CD010216.

Переклав з англ. ***Олексій Терещенко***

КОМЕНТАР ЕКСПЕРТА

Л.А. Міщенко, д.м.н., ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ)

У глобальному масштабі куріння залишається однією з провідних причин смерті, котрій можна запобігти, й відповідає за 15% усіх летальних випадків. Чоловіки та жінки, котрі курять, втрачають у середньому 13,2 та 14,5 років життя відповідно. Курці мають значно вищий ризик розвитку раку легень і смерті внаслідок цього захворювання. Крім того, приблизно половина випадків передчасної смерті курців пов'язана з кардіоваскулярними захворюваннями.

Вдихання тютюнового диму зумовлює низку швидких реакцій із боку серцево-судинної системи. Упродовж декількох хвилин після викурювання сигарети значно зростають артеріальний тиск і частота серцевих скорочень; водночас у крові підвищується концентрація монооксиду вуглецю, що зменшує здатність еритроцитів транспортувати кисень.

Доведено, що куріння підвищує ризик розвитку ішемічної хвороби серця, інсульту, атеросклерозу й атеросклеротичного захворювання периферичних артерій. Окрім негативних гемодинамічних ефектів, куріння спричиняє розвиток атерогенної дисліпідемії зі зростанням рівня холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності та зменшенням рівня ХС ліпопротеїнів високої щільності.

Відмова від куріння є найефективнішим і рентабельним засобом покращення здоров'я населення, а також невіддільною складовою первинної та вторинної профілактики хронічних неінфекційних захворювань, зокрема серцево-судинних. Проте відмова від куріння навіть у мотивованих осіб є непростою з огляду на формування нікотинової залежності. Для полегшення відмови від куріння рекомендовано застосовувати стратегії, що поєднують консультування та поведінкову терапію з нікотинозамісною терапією (пластирі, жувальні гумки) та з медикаментозними препаратами (вілбутрин, бупропіон). На жаль, жоден із цих методів не забезпечує 100% ефективність, до того ж велика частка пацієнтів узагалі відмовляється розглядати опцію відмови від куріння як таку.

Вищезазначені проблеми стали поштовхом до розвитку альтернативних систем доставки нікотину задля зменшення шкоди від куріння, як-от електронні сигарети та системи нагріву тютюну. Представлений Кокранівський огляд надав нові докази того, що використання нікотиновмісних електронних систем доставки нікотину (ЕСДН) збільшує ймовірність припинення куріння порівняно з ЕСДН без нікотину та нікотинозамісною терапією.

Як допоміжний інструмент у припиненні куріння, ЕСДН можуть бути менш шкідливими порівняно зі звичайними сигаретами. Проте ґрунтовні докази щодо зменшення шкідливості наявні сьогодні лише для системи нагрівання тютюну IQOS, яка схвалена американським регулятором FDA як продукт із модифікованим ризиком або продукт зі зниженим впливом на організм шкідливих або потенційно шкідливих речовин. Згідно з результатами досліджень, аерозоль IQOS містить значно менше шкідливих і потенційно шкідливих речовин порівняно із сигаретою; в експерименті це забезпечувало зниження цитотоксичності та канцерогенності на 95 і 90% відповідно, а також відсутність атерогенного ефекту. У клінічних дослідженнях, проведених у Японії та США, повна заміна використання традиційних сигарет на IQOS протягом 3 міс супроводжувалася позитивними змінами в організмі, зокрема збільшенням рівня ХС ліпопротеїнів високої щільності й покращенням функції зовнішнього дихання. Утім, слід зазначити, що альтернативні системи доставки нікотину (електронні сигарети та системи нагріву тютюну) не виключають усіх ризиків для здоров'я; крім того, в підлітків і молодих людей використання електронних сигарет збільшує ймовірність куріння звичайних сигарет у майбутньому.

Наразі всі міжнародні кардіологічні товариства наполягають на розробленні нових і вдосконаленні наявних підходів до відмови від куріння, а також на подальшому вивченні альтернативних систем доставки тютюну щодо стійкості ефекту відмови від куріння та віддалених наслідків для здоров'я в разі довготривалого використання нікотиновмісних ЕСДН.

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

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

Пероральна терапія один раз на день

РЕВОЛАД™

ельтромбопаг (у формі ельтромбопагу оламіну)

РЕВОЛАД™ (REVOLADE™)

Важливо: перед використанням слід ознайомитися з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **Склад:** *діюча речовина:* ельтромбопаг; 1 таблетка містить 25 або 50 мг ельтромбопагу (у формі ельтромбопагу оламіну). **Лікарська форма**. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антигеморагічні засоби, системні гемостатики. Код АТХ B02B X05. **Клінічні характеристики.** ***Показання.*** Лікування пацієнтів із хронічною імунною (ідіопатичною) тромбоцитопенічною пурпурою (ІТП) ***віком від 1 року,*** які не піддаються лікуванню іншими лікарськими засобами (наприклад, кортикостероїдами, імуноглобулінами). Лікування тромбоцитопенії у дорослих пацієнтів із хронічним вірусним гепатитом С, якщо ступінь тромбоцитопенії є головним чинником, що зважає розпочати або обмежує можливість продовжувати оптимальну терапію на основі інтерферону. Лікування дорослих пацієнтів із набутою апластичною анемією тяжкого ступеня (ТАА), які не піддавалися попередній імуносупресивній терапії або важко піддавалися попередньому лікуванню та не підходять для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин. ***Протипоказання.*** Гіперчутливість до ельтромбопагу або будь-якого іншого компонента препарату. ***Особливості застосування.*** Застосування ельтромбопагу може спричинити порушення функції печінки і проявляти серйозний токсичний вплив на печінку, що може бути небезпечним для життя. Під час клінічних досліджень лікування ІТП із застосуванням ельтромбопагу за участю пацієнтів спостерігалося підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) та непрямого білірубіну. Ці порушення були легкими (ступінь 1-2), мали зворотний характер та не супроводжувалися клінічно значущими симптомами, які свідчили б про порушення функції печінки. Слід вимірювати рівні сироваткових АЛТ, АСТ та білірубіну перед початком лікування ельтромбопагом, через кожні 2 тижні під час корекції дози та щомісячно після стабілізації дозового режиму. Пацієнтам з ІТП та ураженням печінки лікування ельтромбопагом слід починати зі зниженої дози. При призначенні пацієнтам з порушеннями функції печінки необхідний ретельний моніторинг. Тромботичні/тромбоемболічні ускладнення (ТЕУ) включали як венозні, так і артеріальні події. Більшість ТЕУ були несерйозними, їх усунули до кінця дослідження. Не спостерігалося жодних специфічних зв'язків між часом початку лікування та розвитком ТЕУ. Після припинення лікування ельтромбопагом у пацієнтів з ІТП може повторно виникнути тромбоцитопенія. У разі припинення терапії ельтромбопагом лікування ІТП рекомендується відновити згідно з наявними клінічними рекомендаціями. Кількість тромбоцитів слід перевіряти щотижня протягом 4 тижнів після припинення лікування ельтромбопагом. *Діти.* Зазначені особливості застосування ельтромбопагу для лікування ІТП необхідно враховувати у разі призначення препарату дітям. **Спосіб застосування та дози.** Лікування ельтромбопагом потрібно починати та проводити під наглядом лікаря, який має досвід лікування гематологічних захворювань або хронічного гепатиту С та його ускладнень. Режим дозування є індивідуальним і базується на кількості тромбоцитів у кожного пацієнта. ***Лікування пацієнтів із хронічною ІТП.*** Для досягнення та підтримки кількості тромбоцитів ≥50 000/мкл необхідно застосовувати мінімальну ефективну дозу ельтромбопагу. Коригування дози базується на зміні кількості тромбоцитів, не слід використовувати ельтромбопаг для нормалізації кількості тромбоцитів. У клінічних дослідженнях збільшення кількості тромбоцитів спостерігалося впродовж 1-2 тижнів терапії ельтромбопагом і зменшення їх кількості спостерігалося впродовж 1-2 тижнів після припинення застосування препарату. **Дорослі пацієнти та діти віком від 6 до 17 років.** Рекомендована початкова доза ельтромбопагу – 50 мг 1 раз на добу. Лікування пацієнтів східноазійського походження слід розпочинати зі зменшеної дози – 25 мг 1 раз на добу. **Діти віком від 1 до 5 років.** Рекомендована початкова доза ельтромбопагу – 25 мг 1 раз на добу. *Моніторинг та коригування дози.* Після початку лікування ельтромбопагом дозу потрібно коригувати так, щоб досягнути рівня тромбоцитів ≥50 000/мкл та підтримувати його для зниження ризику виникнення кровотеч. Не слід перевищувати дозу 75 мг на добу. Під час лікування ельтромбопагом необхідно регулярно контролювати показники печінкових ферментів і гематологічні показники та коригувати дозу ельтромбопагу. Розгорнутий аналіз крові, включаючи підрахунок кількості тромбоцитів і мазок периферичної крові, потрібно проводити щотижня до встановлення сталого рівня тромбоцитів (≥50 000/мкл щонайменше впродовж 4 тижнів). Після цього розгорнутий аналіз крові проводиться щомісяця. Застосовується найменша ефективна доза препарату для підтримки необхідного рівня тромбоцитів. Ельтромбопаг можна застосовувати додатково до інших лікарських засобів для лікування ІТП. Відповідно до клінічного стану слід коригувати дозу супутніх лікарських засобів для лікування ІТП з метою уникнення надмірного збільшення кількості тромбоцитів під час лікування ельтромбопагом. Перед кожним новим коригуванням дози слід зачекати щонайменше 2 тижні після попереднього коригування дози для того, щоб побачити відповідь тромбоцитів пацієнта на лікування. Стандартною кількістю ельтромбопагу для збільшення або зменшення добової дози є 25 мг на добу. *Припинення лікування.* Застосування ельтромбопагу слід припинити, якщо рівень тромбоцитів не підвищився до достатнього для уникнення клінічно значущої кровотечі після 4 тижнів лікування ельтромбопагом у дозі 75 мг 1 раз на добу. Періодично потрібно проводити клінічне обстеження пацієнта та приймати рішення про продовження лікування на індивідуальній основі. У пацієнтів з інтактною селезінкою слід оцінити можливість проведення спленектомії. Після припинення лікування можлива повторна поява тромбоцитопенії. **Побічні реакції.** Найбільш частими побічними реакціями (перенесеними принаймні 10% пацієнтів) будь якого ступеня в дослідженнях лікування ІТП або вірусного гепатиту С були головний біль, анемія, зниження апетиту, безсоння, кашель, нудота, діарея, алопеція, свербіж, біль у м'язах, гіпертермія, втома, грипоподібні захворювання, астенія, озноб і периферичні набряки. ***При лікуванні ІТП.*** *Дуже часто:* назофарингіт, інфекції верхніх дихальних шляхів. *Часто:* риніт, парестезії, сухість очей, кашель, біль у ротоглотці, риноррея, нудота, діарея (дуже часто – у дітей з ІТП), виразковий стоматит, зубний біль, збільшення рівня АЛТ, АСТ та білірубіну крові, порушення функції печінки, висипання, алопеція, міалгія, судоми м'язів, біль у кістках, біль у спині, скелетно-м'язовий біль, менорагії, пірексія. ***При лікуванні ТАА.*** *Дуже часто:* безсоння, головний біль, запаморочення, кашель, задишка, біль у ротоглотці, риноррея, біль у животі, діарея, нудота, підвищений рівень трансаміназ, еххімоз, артралгія, м'язові спазми, біль у кінцівках, втома, фебрильна нейтропенія, пірексія. *Часто:* нейтропенія, інфаркт селезінки, перенасиченість залізом, зниження апетиту, гіпоглікемія, підвищений апетит, неспокій, депресія, неприємність, сухість очей, свербіж очей, катаракта, жовтяниця очей, нечіткість зору, погіршення зору, плаваючі помутніння з склистому тілі, носова кровотеча, кровоточивість ясен, утворення пухирців на слизовій оболонці рота, блювання, дискомфорт у животі, біль у животі, запор, здуття живота, дисфагія, знебарвлення випорожнень, набряк язика, порушення моторики шлунково-кишкового тракту, метеоризм, підвищений рівень білірубіну крові (гіпербілірубінемія), жовтяниця, петехії, висипання, свербіж, кропив'янка, лущення шкіри, макулопапульозні висипання, біль у спині, міалгія, біль у кістках, хроматурія, астенія, периферичні набряки, озноб, нездужання, підвищення рівня креатинінфосфокінази в крові. **Упаковка.** По 7 таблеток у блістері з поліамід/алюмінієвої фольги/полівінілхлориду. По 4 блістери (для таблеток по 25 мг) або по 2 блістери (для таблеток по 50 мг) у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом **Революд Р.П.** UA/11300/01/01, UA/11300/01/02. Наказ МОЗ #2759 від 30.11.2020

* ІТП — імунна тромбоцитопенія.

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

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

Використані зображення не є зображеннями реальних пацієнтів.

Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту:
+38 (044) 389 39 33; drugs safety ukraine@novartis.com; www.sandoz.ua.
Представництво компанії «Новартіс Фарма Сервісез АГ» в Україні. Адреса: 04073, пр-т. Степана Бандери 28-А (літера Г), тел.: +38 (044) 389 39 30, факс: +38 (044) 389 39 33

NOVARTIS

UA/REV/01.2021/1/145951

B. Drexler, J. Passweg, Швейцарія

Поточна доказова база та зростання ролі ельтромбопагу в лікуванні тяжкої апластичної анемії

Протягом багатьох десятиліть лікування тяжкої апластичної анемії (АА) базувалося переважно на імунному патогенезі захворювання й передбачало інтенсивну імуносупресивну терапію (ІСТ) та/або трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин. Багато зусиль було докладено для вдосконалення ІСТ, але, на жаль, без суттєвого збільшення частоти клінічної відповіді. Тоді було висловлено припущення, що причиною невдачі стандартного лікування може бути недостатня кількість гемопоетичних стовбурових клітин у кістковому мозку, котрий не зміг відновитися після автоімунного ушкодження. Спроби посилити утворення стовбурових клітин за допомогою низки факторів росту (еритропоетину, фактора стимулювання колонії гранулоцитів тощо) були безуспішними. Проте згодом з'ясувалося, що корисними для відновлення гемопоезу можуть бути агоністи рецепторів тромбопоетину (арТПО). У цій статті пропонуємо огляд сучасної доказової бази арТПО ельтромбопагу та його місця в сучасній схемі терапії тяжкої АА.

Стандартне лікування тяжкої АА

Для тяжкої АА характерні виражені нейтропенія (абсолютна кількість нейтрофілів <500/мкл), тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів <20×10⁹/л) та/або анемія (абсолютна кількість ретикулоцитів <60×10⁹/л), тому в таких пацієнтів існує високий ризик ускладнень, які загрожують життю. Прогностично надзвичайно важливо, щоб інтервал від діагностики захворювання до початку терапії був якнайкоротшим.

Одним із найважливіших підходів до терапії набутої тяжкої АА є трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин, оскільки вона може вилікувати захворювання. Проте на сьогодні цей метод рекомендується як перша лінія лікування лише для молодих пацієнтів із наявністю HLA-ідентичного родинного донора чи (в деяких центрах) для дітей, яким знайдено неспоріднеого донора. Також трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин використовують як терапію другого ряду після невдачі щонайменше одного циклу ІСТ. Якщо лікування проведено негайно з HLA-ідентичним родинним донором, довготривала виживаність у маленьких дітей і підлітків є дуже високою (≈90 і ≈80% відповідно), але зі збільшенням віку пацієнта вона суттєво зменшується (лише ≈50% для хворих віком >40 років). Окрім того, цей метод пов'язаний із ризиком розвитку хвороби «трансплантат проти господаря» та пізніх небажаних наслідків (наприклад, погіршення якості життя, вторинні злоякісні пухлини).

Другим основним методом лікування тяжкої АА є ІСТ, яка спрямована на імунно-опосередкований патогенез захворювання та рекомендується як перша лінія терапії для людей старшого віку, а також усіх пацієнтів, які не мають HLA-ідентичного родинного донора. Для ІСТ насамперед використовують кінський антитромбоцитарний глобулін і циклоспорин А. Відповідь на це лікування розвивається повільно (щонайменше 4-12 тиж, іноді навіть довше), тому ще досить довгий час пацієнти значною мірою залежать від переливання крові та мають ризик серйозних кровотеч і опортуністичних інфекцій. Загалом гематологічну відповідь на ІСТ спостерігають приблизно у двох третин пацієнтів. Не рідким є розвиток рецидиву, що потребує повторної ІСТ. Певна частка пацієнтів узагалі не реагують на ІСТ, що потребує постійної гемотрансфузії й асоціюється з високим ризиком ускладнень, тому не дивно, що пошук нових лікарських засобів, які могли би бути ефективними за тяжкої АА, тривав.

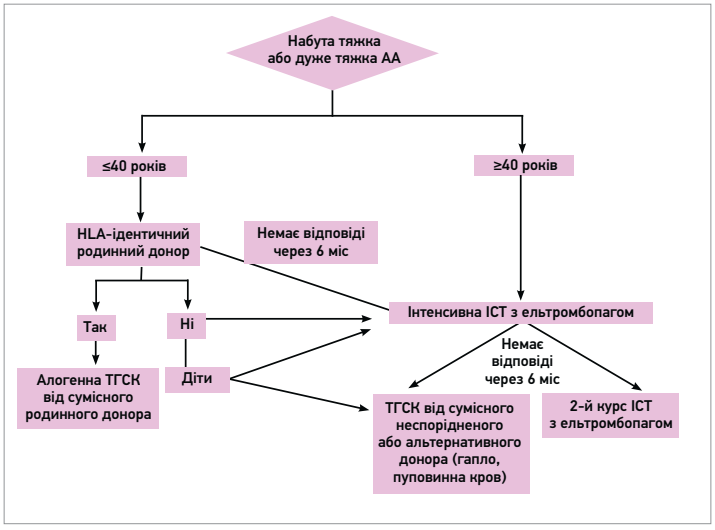


Рис. Алгоритм лікування набутої тяжкої чи дуже тяжкої АА, запропонований NIH

Примітка: ТГСК – трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин.

Обґрунтування використання ельтромбопагу в разі АА

Тромбопоетин (ТПО) – це глікопротеїновий цитокін, який синтезується в печінці та зв'язується з відповідними рецепторами в кістковому мозку. Спочатку була встановлена роль ТПО в стимуляції мегакаріоцитів та утворенні тромбоцитів, але згодом з'ясувалося, що рецептори ТПО є і в гемопоетичних стовбурових клітин. Кілька досліджень *in vitro* підтвердили значення ТПО в проліферації та підтримці гемопоетичних стовбурових клітин. Саме тому було висловлено припущення, що арТПО можуть бути ефективні не тільки при імунній тромбоцитопенії, а й у разі тяжкої АА.

Ельтромбопаг – це синтетичний непептидний міметик ТПО, котрий селективно зв'язується з юкста- та трансмембранними доменами рецептора ТПО в місцях, відмінних від місця зв'язування ТПО; отже, він не конкурує з ендогенним цитокіном. Саме тому високий рівень ТПО в крові, котрий спостерігається за тяжкої АА, не є перешкодою для ефекту ельтромбопагу, що було підтверджено в подальших клінічних випробуваннях.

Клінічні дані щодо використання ельтромбопагу в разі тяжкої АА

Вперше можливість застосування ельтромбопагу за рефрактерної тяжкої АА було вивчено в нерандомізованому дослідженні II фази за участю 43 пацієнтів (Olnes M.J. et al., 2012). Усі учасники пройшли принаймні один курс ІСТ щонайменше за 6 міс до залучення у випробування. Лікування ельтромбопагом розпочинали з дози 50 мг, підвищуючи її кожні 2 тиж на 25 мг до максимальної дози в 150 мг. Через 3-4 міс ≈40% пацієнтів досягли первинної кінцевої точки (гематологічної відповіді хоча б по одній клітинній лінії), при цьому кілька хворих мали багатолінійну відповідь. Незважаючи на те що дози ельтромбопагу були вищими, ніж при імунній тромбоцитопенії, препарат добре переносився з приблизно такою ж частотою відомих побічних явищ (шкірних, шлунково-кишкових, печінкових).

Ці обнадійливі дані стали приводом для проведення ще одного нерандомізованого дослідження II фази, в якому ельтромбопаг використовували вже як терапію першої лінії на додаток до ІСТ. З урахуванням результатів попереднього дослідження початкова доза становила 150 мг. Прийом ельтромбопагу розпочинали з 14-го дня ІСТ, щоби зменшити негативний вплив на печінку, адже імуносупресанти добре відомі гепатотоксичним впливом. Одна група пацієнтів отримувала ельтромбопаг протягом 6 міс, друга – 3 міс. Коротший курс терапії асоціювався з меншою частотою повної гематологічної відповіді (26 vs 33%). Пізніше ще в одній групі пацієнтів лікування ельтромбопагом розпочинали з першого дня ІСТ і продовжували протягом 6 міс. У цій когорті досягнуто найкращих результатів із 58% повної гематологічної відповіді через 6 міс і загальним рівнем гематологічної відповіді в 95%. Користь ельтромбопагу є очевидною, якщо порівняти ці результати з узагальненими показниками ефективності стандартної терапії тяжкої АА (загальна гематологічна відповідь – 66%, повна відповідь – 10%).

Для подальшого вивчення ефективності ельтромбопагу в разі тяжкої АА Європейська група з трансплантації крові та кісткового мозку (EBMT) ініціювала багатоцентрове проспективне рандомізоване випробування III фази RACE, в якому порівнювали стандартну ІСТ з ельтромбопагом і без нього (NCT02099747). Це дослідження було нещодавно завершено. Ельтромбопаг призначали з 14-го дня ІСТ із тривалістю курсу 3-6 міс. Наразі результати дослідження RACE ще не опубліковані, але були представлені на щорічній конференції EBMT (Peffault de Latour R. et al., 2020). Згідно з абстрактом, загальна частота гематологічної відповіді через 6 міс становила 50% при використанні тільки ІСТ і 76% за додавання до ІСТ ельтромбопагу.

На основі наявної доказової бази Управлінням із контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) вже схвалено використання ельтромбопагу не тільки для лікування рефрактерної тяжкої АА, а і як першої лінії терапії на додаток до стандартної ІСТ. Національний інститут здоров'я США (NIH) включив ельтромбопаг до алгоритму терапії тяжкої та дуже тяжкої АА (рис.). У Європі схвалено застосування препарату тільки як терапії другої лінії за рефрактерної тяжкої АА. Європейське агентство з лікарських засобів (EMA) бачить великий потенціал цього препарату за АА, але для затвердження його застосування як терапії першої лінії на додачу до ІСТ очікують на офіційну публікацію результатів рандомізованого контрольованого дослідження.

На додаток до впливу ельтромбопагу на гемопоез заслуговують на увагу й інші потенційні переваги препарату в разі АА. Пацієнти з АА часто перевантажені залізом унаслідок постійного переливання еритроцитарної маси. У дослідженні *in vitro* було продемонстровано, що ельтромбопаг може мобілізувати внутрішньоклітинне залізо шляхом прямої хелації (Roth M. et al., 2012). Клінічні дані підтвердили здатність препарату мобілізувати залізо, особливо за тривалої терапії (>3-6 міс) (Zhao Z. et al., 2018).

Висновки

Протягом багатьох десятиліть ІСТ та/або трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин були єдиними стратегіями лікування тяжкої АА. Натепер існує вагоме обґрунтування того, що ельтромбопаг може стимулювати гемопоетичні стовбурові клітини та сприяти відновленню гемопоезу в разі тяжкої АА.

Drexler B., Passweg J. Current evidence and the emerging role of eltrombopag in severe aplastic anemia. Ther. Adv. Hematol. 2021; 12: 2040620721998126.

Реферативний переклад з англ.
Наталі Александрук

Сучасні можливості медикаментозної корекції пароксизмальних тахіаритмій: місце та роль аміодарону

За матеріалами IX Науково-практичної конференції «Функціональна діагностика серцево-судинних хвороб»

Початок весни завжди пов'язують із відродженням та оновленням природи, появою нових сил і надій. Символічною весняною подією стало проведення IX Науково-практичної конференції «Функціональна діагностика серцево-судинних хвороб», адже кардіологи, аритмологи, сімейні лікарі, терапевти мали змогу ознайомитися з доповідями провідних спеціалістів, які розкривали сучасні аспекти діагностики та терапії різноманітної кардіологічної патології.

Насичена програма конференції передбачала проведення лекцій, наукових засідань, клінічних семінарів. Значний інтерес серед онлайн-слухачів мав навчальний семінар «ЕКГ-діагностика та лікування пароксизмальних тахіаритмій», у рамках якого з доповіддю «Шлуночкові тахікардії: стратифікація ризику, тактика ведення пацієнтів» виступив **співробітник кафедри функціональної діагностики Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), кандидат медичних наук Віктор Олександрович Куць.** Спікер підкреслив прогностичне значення порушення серцевого ритму, наголосивши, що до аритмій високого ризику належать шлуночкова тахікардія (ШТ), фібриляція шлуночків (ФШ), атріовентрикулярна блокада (АВ) 3 ступеня з неадекватним «вислизанням», синдром Вольфа – Паркінсона – Уайта зі швидким атерогрaдним проведенням при фібриляції передсердь (ФП). Групу аритмій помірного ризику становлять шлуночкова ектопія (ШЕ), котра розвивається на тлі коморбідної хвороби серця, АВ-блокада 2-3 ступенів з адекватним «вислизанням», ФП; до аритмій низького ризику належать передсердна/шлуночкова екстрасистолія, дисфункція синусового вузла, суправентрикулярна тахікардія (СВТ), складна ШЕ без фонової хвороби серця, АВ-блокада 1 ступеня.

Діагностування шлуночкової аритмії (ША) завжди потребує ретельного аналізу анамнезу хвороби, даних клінічного обстеження, проведення лабораторних досліджень (визначення сироваткових концентрацій електролітів, тиреотропного гормона, тетрайодтироніну, креатиніну, глюкози, печінкових проб). Пацієнтам із ША обов'язково проводиться інструментальне неінвазивне (електрокардіограма (ЕКГ), моніторування ЕКГ, візуалізація серця, тест із фізичним навантаженням) та інвазивне (коронарна ангіографія, електрофізіологічні дослідження) обстеження (за потреби – генетичне тестування).

Існує декілька класифікацій ША, зокрема це градація тяжкості аритмії залежно від клінічної симптоматики: за наявності синкопе, передсинкопе, перенесеного епізоду раптової серцевої смерті (РСС) ША відносять до життєво небезпечних; виражене запаморочення, сильне серцебиття, посилення симптомів серцевої недостатності (СН) розцінюють як ознаки серйозного порушення ритму серця, тоді як м'яке запаморочення та помірне серцебиття відносять до аритмії помірної тяжкості.

Доповідач навів класифікацію ступенів тяжкості ураження серця, що застосовується в аритмології. Виявлення пролапсу мітрального клапана без регургітації, помірного мітрального стенозу не є причиною для надзвичайних переживань, адже вони належать до категорії «структурно інтактне серце / без активної ішемії». Мінімальна дилатація лівого шлуночка (ЛШ), помірна гіпертрофія ЛШ без значної його дилатації, ураження міокарда без ознак СН розцінюють як ураження серця середньої тяжкості; про значну патологію серця свідчать виражена гіпертрофія та дилатація ЛШ, СН, активна ішемія.

Значну увагу спікер присвятив характеристиці типів ШТ, пояснивши, що до групи рубець-залежних ШТ відносять аритмії, котрі з'явилися після перенесеного інфаркту міокарда (ІМ) або на тлі ідіопатичної дилатаційної кардіоміопатії, аневризми ЛШ, саркоїдозу серця, постміокардитичного фіброзу, аритмогенної дисплазії правого шлуночка (ПШ), після оперативних втручань. Такі коронарогенні ШТ з'являються в 70-90% хворих, причому майже 50% із них перенесли ІМ. Серед некоронарогенних ШТ, на частку котрих припадає 10-30%, особливе значення надають ідіопатичній мономорфній ШТ, за якої тахікардії можуть з'являтися з вихідних трактів ПШ і ЛШ, кореня аорти, верхівки ЛШ, легеневої артерії, кільця мітрального клапана. Відомі також епікардіальна та фасцикулярна ШТ; виокремлюють ШТ, асоційовані з волокнами Пуркіньє, а також т. зв. каналопатії (синдроми подовженого/скороченого інтервалу QT, синдром Бругада, ідіопатичну ФШ).

Доповідач навів ЕКГ-ознаки окремих типів ШТ. Так, ШТ із вихідного тракту ПШ має морфологію за типом блокади ніжок пучка Гіса: відзначається позитивна полярність QRS у відведеннях II, III, aVF, перехідна зона локалізується у V3-V4. ШТ із вихідного тракту ЛШ також притаманна позитивна полярність QRS у відведеннях II, III, aVF, але перехідна зона зміщена у V3. Стійка ШТ із вихідного тракту ПШ потребує проведення диференційної діагностики зі злоякісними формами порушення серцевого ритму при аритмогенній дисплазії ПШ, синдромі Бругада, катехоламін-залежній формі ШТ. У таких хворих слід обов'язково оцінювати сімейний анамнез, проводити ЕКГ й електрофізіологічне дослідження, магнітно-резонансну томографію серця, здійснювати генетичне тестування. ЕКГ-ознаками фасцикулярних ШТ є зміни за типом блокади ніжок пучка Гіса, негативна полярність QRS у відведеннях II та III. Віктор Олександрович підкреслив відносну доброякісність зазначених ШТ через низький ризик появи РСС. Лікування ШТ із вихідного тракту ПШ/ЛШ передбачає призначення β-блокаторів (ББ), верапамілу, антиаритміків класу IC, проведення радіочастотної катетерної абляції (РЧКА). Згідно з чинними рекомендаціями ESC, лікування ШТ/ШЕ з вихідного тракту ПШ базується на проведенні РЧКА аритмогенного вогнища симптоматичним хворим та/або пацієнтам, призначення котрим антиаритмогенних препаратів не надало очікуваного ефекту *(I, B)*. Рекомендується застосування антиаритміків класу IC симптоматичним хворим на ШТ/ШЕ з вихідного тракту ЛШ / стулок клапана аорти / епікарда *(I, C)*, а за неефективності медикаментозної терапії одним/декількома блокаторами натрієвих каналів варто проводити РЧКА *(IIa, B)*.

Фасцикулярна лівошлуночкова тахікардія морфологічно нагадує блокаду правої ніжки пучка Гіса; в більшості випадків є ідіопатичною та частіше розвивається в чоловіків. Терапією першого вибору цього виду аритмії є РЧКА за наявності вираженої клінічної симптоматики *(I, B)*; у випадках, коли проведення РЧКА є неможливим/небажаним, передбачається призначення ББ, верапамілу чи антиаритміків класу IC *(I, C)*.

Визначення ризику РСС – найважливіший етап ведення хворих на ШТ. Із цією метою намагалися використовувати різноманітні неінвазивні маркери (пізні потенціали, варіабельність серцевого ритму, оцінка барорефлекторної чутливості, дисперсія інтервалу QT, мікрохвильова альтернація зубця Т, турбулентність серцевого ритму), але жоден із цих «прогностичних чинників» не вплинув на клінічну практику та не отримав широкого застосування в практичній діяльності з прогностичною метою. Справжнім індикатором підвищення ризику РСС на тлі ІМ, дисфункції ЛШ є фракція викиду (ФВ) ЛШ. Доведено, що в когорті пацієнтів, які мають в анамнезі перенесений ІМ і знижену ФВ ЛШ, на частку РСС припадає 50% усіх летальних випадків. Саме РСС може стати першим проявом ішемічної хвороби серця (ІХС) у 20-25% пацієнтів. Перенесений гострий ІМ підвищує ризик РСС у 4-6 разів порівняно з популяційним; ризик РСС у хворих, які перенесли гострий ІМ на тлі низької ФВ ЛШ (≤40%), дорівнює аналогічному показнику в пацієнтів із СН.

Згідно з чинними рекомендаціями, лікування рецидивної поліморфної ШТ передбачає призначення ББ *(I, B)*, тоді як для нівелювання поліморфної ШТ слід внутрішньовенно (в/в) уводити аміодарон *(I, B)*. У разі рецидивної стійкої ШТ/ФШ, яка не відповідає на введення ББ/аміодарону, чи за наявності протипоказань для застосування аміодарону слід розглянути доцільність в/в уведення лідокаїну *(IIв, C)*. Пацієнтам зі стійкою ШТ/ФШ рекомендовано негайне проведення електричної кардіоверсії / дефібриляції *(I, C)*. За появи рецидивної ШТ/ФШ або «електричного шторму» варто розглянути можливість виконання РЧКА з подальшою імплантацією кардіовертера-дефібрилятора *(IIa, C)*.

Спікер навів результати дослідження ARREST, у якому взяли участь пацієнти, котрі перенесли нетравматичну зупинку шлуночків / ШТ без наявності пульсу та не були реанімовані після ≥3 розрядів дефібрилятора (n=504). Цим хворим в/в уводили 1 мг адреналіну та 300 мг аміодарону (n=246) чи адреналін в аналогічній дозі з плацебо (n=258). Встановлено, що лікування аміодароном на догоспітальному етапі сприяло достовірному збільшенню виживання хворих із позалікарняною зупинкою серця внаслідок рефрактерної ША на 10%. Відношення шансів для виживання до госпіталізації при призначенні аміодарону достовірно (p=0,02) перевищувало таке в групі плацебо в 1,6 раза. З урахуванням цих даних були сформовані рекомендації щодо ведення окремої групи пацієнтів: за появи ШТ у хворих, які перенесли гострий ІМ зі збереженою ФВ ЛШ і мали синкопе, що не можна пояснити іншими причинами, слід проводити програмовану стимуляцію шлуночків *(IIa, C)*. Передбачається застосування аміодарону з метою полегшення симптомів ША в пацієнтів, які вижили після ІМ, але цей препарат не впливає на рівень смертності *(IIb, C)*. Не рекомендується введення блокаторів натрієвих каналів (антиаритміки класу IC) для запобігання РСС у пацієнтів з ІХС і тих, які вижили після ІМ *(III, B)*.

Віктор Олександрович прокоментував результати іншого великомасштабного дослідження EMIAT, згідно з дизайном якого пацієнтів з ІМ (n=1486) рандомізували для застосування плацебо (n=743) чи аміодарону (n=743). Доза останнього протягом перших 14 днів становила 800 мг/добу, впродовж подальших 14 тиж пацієнти отримували 400 мг аміодарону, після чого їм призначали препарат у підтримувальній дозі (200 мг/добу) до завершення випробування. Середня

тривалість трайлу EMIAT становила 21 міс. Після аналізу отриманих результатів зроблено висновок щодо відсутності достовірної міжгрупової різниці в показниках смертності, тобто ці дані не підтримують доцільності систематичного профілактичного застосування аміодарону в усіх пацієнтів, які перенесли ІМ зі зниженою ФВ ЛШ. Однак трайл EMIAT підкреслює необхідність призначення аміодарону хворим, у яких після перенесеного ІМ розвинулася аритмія: відносний ризик смерті від аритмій у групі антиаритміку був на 35% нижчим (порівняно з групою плацебо).

Спікер навів клінічний випадок пацієнта віком 67 років, який переніс імплантацію двох стентів та отримував стандартну базисну терапію з аміодароном, який згодом було відмінено лікарем первинної ланки через відносну брадикардію. Через деякий час після відміни аміодарону в пацієнта з'явилися передсинкопальні стани, котрі було нівельовано шляхом імплантування кардіовертера-дефібрилятора (КД) та поновлення прийому аміодарону, ББ.

Доповідач підкреслив, що призначення аміодарону є доцільним за умови встановлення КД після першого нападу стійкої ШТ, а його комбінація з ББ дає змогу зменшити кількість шоків, які генерує КД. Імплантація КД рекомендована пацієнтам із симптоматичною СН (II-III функціональний клас за NYHA) та ФВ ЛШ ≤35% через ≥3 міс з очікуваною тривалістю життя щонайменше 1 рік.

Тактика ведення пацієнтів із ША на тлі супутньої СН залежить від наявності клінічної симптоматики: при асимптомному перебігу проводяться корекція електролітних розладів і відміна проаритмогенних препаратів, оптимізація фармакотерапії СН. Наявність клінічних ознак ША є підґрунтям для призначення аміодарону, зазвичай у комбінації з ББ (слід уникати призначення антиаритміків I класу); за потреби виконується РЧКА аритмогенного субстрату, передбачена також імплантація КД або проведення кардіоресинхронізувальної терапії з дефібрилятором хворим на СН зі зниженою ФВ ЛШ.

За дисфункції ЛШ, яка супроводжується появою частої та симптоматичної ШЕ / нестійкої ШТ, рекомендується використовувати аміодарон *(IIa, B)* та розглянути доцільність проведення РЧКА *(IIa, B)*. Згідно з даними одного метааналізу, призначення аміодарону пацієнтам із групи високого ризику, котрі нещодавно перенесли ІМ на тлі хронічної СН, дає змогу достовірно знизити загальну смертність на 13%, аритмічну/раптову смерть – на 29%. Цей метааналіз надав переконливі докази ефективності антиаритмічної дії аміодарону та продемонстрував, що його використання сприяє зниженню загальної смертності.

ША часто розвиваються на тлі гіпертрофічної кардіоміопатії (ГКМП). Відомими факторами аритмогенезу за ГКМП є фіброз та гіпертрофія ЛШ, негомогенність потенціалу дії, порушення гомеостазу іонів кальцію, діастолічна дисфункція та дилатація ЛШ, електролітний дисбаланс, подовження інтервалу QT. Профілактика РСС у хворих на ГКМП полягає в забороні брати участь у спортивних змаганнях, імплантації КД пацієнтам, які пережили зупинку серця через ШТ/ФШ або мають спонтанну стійку ШТ *(I, B)*, призначенні ББ/аміодарону після імплантації КД за появи погано переносимої стійкої ШТ *(I, B)*.

Ще одна нозологія, перебіг якої супроводжується розвитком ШТ, – аритмогенна кардіоміопатія ПШ. Терапією першої лінії цієї патології є призначення ББ (соталолу) з подальшим титруванням до максимально переносимої дози *(I, C)*; хворим, які не переносять (або котрим протипоказані ББ), доцільно призначати аміодарон *(IIa, C)*. За погано переносимої ШТ із метою запобігання РСС рекомендована імплантація КД *(I, C)*.

ЕКГ-ознаками ШТ типу «пірует» є подовження інтервалу QT >500 мс, початок із ранньої/середньої ШЕ, закономірна зміна форми та полярності послідовних комплексів QRS, ШТ у вигляді коротких нестійких повторних пароксизмів, частота ритму тахікардії 150-250 уд./хв. Ведення пацієнтів із синдромом подовженого інтервалу QT передбачає відміну препаратів, які подовжують цей інтервал *(I, B)*, корекцію електролітних розладів *(I, B)*, уникнення тригерів аритмії та призначення ББ, денервацію лівого симпатичного гангліїю, введення мексилетину, флекаїніду/ранолазину при 3 типі синдрому *(IIb, C)*.

Діагностування синдрому Бругада також є приводом для відміни лікарських засобів, які можуть зумовлювати підйом сегмента ST, у т. ч. від надмірного споживання алкоголю, переїдання, своєчасного лікування лихоманки будь-якого генезу. Цим хворим призначають хінідин/ізопротренол для лікування «електричних штормів», а також пацієнтам, які відмовилися від імплантації КД.

Ведення пацієнтів із катехоламінергічною ШТ ґрунтується на зміні способу життя (уникненні спортивних змагань, фізичних навантажень, стресів) і призначенні ББ усім пацієнтам на підставі наявності документально зафіксованих спонтанних/стрес-індукованих ША *(I, C)*. Пацієнтам, які продовжують страждати від серцевих нападів, рецидивних випадків непритомності, поліморфної ШТ, попри оптимальну медикаментозну терапію, на додаток до прийому ББ, флекаїніду можливе встановлення КД.

Завідувач кафедри променевої діагностики Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, кандидат медичних наук Михайло Степанович Сороківський представив доповідь «Передсердні тахіаритмії», насамперед нагадавши слухачам основні дефініції, що використовуються в аритмології: під тахікардією розуміють збільшення частоти серцевих скорочень (ЧСС) >100 уд./хв у спокої, а про тахіаритмію йдеться за нерегулярного ритму з ЧСС >100 уд./хв. Відомими критеріями передсердної екстрасистолії є передчасний і переважно змінений зубець Р, наявність компенсаторної паузи зі скороченим (найчастіше), незміненим або подовженим інтервалом PQ. Залежно від зони виникнення розрізняють право-, лівопередсердні та нижньопередсердні екстрасистоли.

Доведено, що незалежно від наявності/відсутності коморбідної патології надшлуночкова екстрасистолія (НШЕС) асоційована з високим ризиком розвитку ФП, ішемічним інсультом, підвищеною серцево-судинною й загальною смертністю. Згідно з результатами дослідження Copenhagen Holter Study, тривалість спостереження в якому становила 6,4 року, виникнення >30 НШЕС/год пов'язано зі зростанням ризику інсульту/смерті від будь-яких причин у 1,64 раза та збільшенням частоти госпіталізації щодо ФП у 2,78 раза. Доповідач підкреслив, що ризик виникнення інсульту в пацієнтів із ≥30 НШЕС/год і значенням CHA_2DS_2-VASc >2 становить 2,4% на рік, що відповідає аналогічному показнику в пацієнтів із підтвердженою ФП. За даними дослідження EMBRACE, достовірність появи ФП у хворих із кількістю НШЕС <100/добу становить <9%, але при зростанні числа НШЕС >1500 протягом 24 год імовірність розвитку ФП підвищується на 40%. З урахуванням цих даних експерти ESC підкреслюють: «…якщо кількість НШЕС/добу перевищує 500, то пацієнт належить до групи високого ризику виникнення ФП».

Залежно від кількості НШЕС розрізняють поодинокі, спарені, потроєні; якщо кількість екстрасистол дорівнює 4-5, діагностують пробіжку СВТ. Короткий пароксизм СВТ констатують за наявності >5 НШЕС за 5 с, нестійкий і стійкий пароксизм СВТ – за появи >5 НШЕС протягом 5-30 с і >5 НШЕС упродовж >30 с.

Спікер перелічив ЕКГ-ознаки передсердної тахікардії: наявність несинусових зубців Р, скорочення інтервалу PQ, збільшення ЧСС >100 уд./хв. Лівопередсердну тахікардію діагностують за появи додатних зубців Р у відведенні V1 та від'ємних зубців Р у відведеннях I, aVL, тоді як про тахікардію з верхньої частини передсердь свідчать додатні чи ізоелектричні зубці Р у відведеннях II, III, aVF. Від'ємні зубці Р у відведеннях II, III, aVF вказують на тахікардію з нижньої частини передсердь.

Невідкладне лікування фокальної передсердної тахікардії здійснюється з урахуванням гемодинамічної стабільності: за падіння артеріального тиску проводиться кардіоверсія, тоді як на тлі збереженої гемодинаміки вводять аденозин, наступним кроком є в/в ін'єкція верапамілу/ББ або аміодарону. Згідно з рекомендаціями ESC, тривале лікування фокальної передсердної тахікардії передбачає застосування різноманітних антиаритмічних препаратів, у т. ч. аміодарону.

Багатофокусну передсердну тахікардію діагностують за ЧСС >100 уд./хв, нерегулярного та неправильного ритму, переважно вузьких комплексів QRS. Лікування цього стану ґрунтується на менеджменті основного захворювання, на тлі якого з'явилося зазначене порушення ритму.

До передсердних тахікардій за механізмом макро-ріентрі належать істмус-залежне (типове) тріпотіння передсердь і ФП. ФП являє собою суправентрикулярну тахіаритмію, що характеризується некоординованою активацією передсердь із погіршенням стану хворого внаслідок порушення механічної функції серця. Лікування ФП передбачає суворий контроль ритму, спрямований на відновлення й утримання синусового ритму. Із цією метою використовують комбінацію лікувальних підходів, які включають проведення кардіоверсії, призначення антиаритмічних препаратів, РЧКА, застосування антикоагулянтів, всебічну профілактичну терапію. З метою проведення фармакологічної кардіоверсії ФП, що вперше з'явилася, застосовують вернакалант або флекаїнід/пропафенон *(I, A)*; в/в застосування аміодарону передбачене для кардіоверсії в пацієнтів із СН, структурними захворюваннями серця, якщо відкладена кардіоверсія відповідає клінічній ситуації *(I, A)*. Обрання медикаментів для довготривалого контролю ритму залежить від віку та ФВ ЛШ: молодим хворим уводять дронедарон, флекаїнід, пропафенон; за наявності ІХС і збереженої ФВ ЛШ призначають аміодарон, дронедарон. При комбінації ІХС зі зниженою ФВ ЛШ передбачається застосування лише одного фармакологічного препарату – аміодарону. Спікер підкреслив, що на кожному етапі лікування цих хворих можливе проведення РЧКА.

Доповідач звернув увагу онлайн-слухачів на той факт, що безпека й ефективність дронедарону доведені за допомогою рандомізованих досліджень, які проводилися за участю хворих на пароксизмальну/персистентну ФП зі збереженою ФВ ЛШ, але при призначенні цього препарату пацієнтам із СН і зниженою ФВ ЛШ були отримані негативні результати. Саме тому оновлені рекомендації ESC щодо лікування ФП (2020) містять такі зміни: наразі аміодарон рекомендований усім пацієнтам із ФП, включаючи хворих із СН і зниженою ФВ ЛШ для довготривалого контролю серцевого ритму. Проте, враховуючи його екстракардіальну токсичність, експерти радять розглянути можливість використання інших антиаритмічних, коли це можливо.

Аміодарон здатен подовжувати інтервал QT, тому його слід обережно використовувати разом з іншими антиаритмічними препаратами, котрі мають схожі властивості, а також варфарином, дигоксином; уведення аміодарону необхідно припинити за QT >500 мс із метою уникнення появи torsades de pointes. Михайло Степанович наголосив на хорошому профілі безпеки аміодарону щодо появи проаритмогенних ефектів порівняно з флекаїнідом і пропафеноном. Отже, з метою тривалого утримання синусового ритму при ФП застосовується аміодарон як найефективніший антиаритмік, який дає змогу знизити ЧСС на 10-12 уд./хв, що особливо важливо за супутньої СН.

Підготувала ***Тетяна Можина***

Нікорель

Нікорандил 10 мг №60, 20 мг №60

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

Реєстраційне посвідчення № UA/17691/01/01

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

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

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

acino

Триметазидин Модифікованого Вивільнення • 35 мг

Тридуктан МВ

ДОВЕДЕНА ЕФЕКТИВНІСТЬ У ПАЦІЄНТІВ З ІХС

3 міс.

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

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

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

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

acino

ІВАБРАДИН: нові перспективи застосування після COVID-19

Механізм дії івабрадину полягає в пригніченні f-каналів синоатріального вузла, котрі регулюють іонні потоки натрію й калію та спонтанну діастолічну деполяризацію. Зменшення If-потоку подовжує період потенціалу дії, а отже, зменшує частоту серцевих скорочень (ЧСС) і потребу міокарда в кисні, збільшує тривалість діастоли, нормалізує її фазовий склад. Хронотропний вплив івабрадину дозозалежний, але завдяки ефекту плато ризик виникнення брадикардії <40/хв є дуже низьким. На відміну від інших засобів із негативною хронотропною дією івабрадин не зменшує артеріальний тиск (АТ) і серцевий викид і не погіршує атріовентрикулярної провідності (Tse S., Mazzola N., 2015).

До корисних позасерцевих впливів івабрадину можна віднести відсутність бронхоспазму, притаманного неселективним β-блокаторам (ББ). У багатоцентрових рандомізованих клінічних випробуваннях BEAUTIFUL і SHIFT підтверджено його здатність покращувати якість життя, зменшувати кількість ангінозних нападів і частоту госпіталізації щодо серцевої недостатності (СН) (Fox K. et al., 2008; Swedberg K. et al., 2012; Bohm M. et al., 2013). Доведена здатність івабрадину зменшувати смертність у хворих на СН із ФВ ЛШ ≤35% і синусовим ритмом із ЧСС ≥70/хв, які приймали ефективні дози ББ, блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (Swedberg K. et al., 2010).

Івабрадин можна застосовувати лише на тлі синусового ритму. У 2005 р. Європейське агентство з лікарських засобів (ЕМА) схвалило його призначення при стенокардії, у 2012 р. – за хронічної СН із систолічною дисфункцією лівого шлуночка. До недоліків івабрадину можна віднести ризик фібриляції передсердь (Martin R. et al., 2014) і фотопсій через вплив на h-канали сітківки, хоча це рідко потребує відміни препарату (Swedberg K. et al., 2010).

Із часу ідентифікації вірусу SARS-CoV-2 в Ухані в січні 2020 р. до березня 2021 р. пандемія COVID-19 забрала майже 2,6 млн життів, інфіковано понад 116,5 млн людей на планеті (Всесвітня організація охорони здоров'я, 2021). Навіть неінфіковані зазнали значного стресу – психологічного (депресія, тривога, панічні атаки, психоз), соціального (соціальна дистанція, заборона масових зібрань або страх перед ними) й економічного (втрата роботи, зменшення заробітку та державних виплат, зростання бідності) (Sharma S. et al., 2020; Gautam R. et al., 2020). Хоча вірус часто уражає легені, доведено його вплив на інші органи та системи. Проведене в Німеччині обсерваційне дослідження з використанням МРТ у пацієнтів після COVID-19 виявило ураження серця в 78% і тривале запалення в 60% (незалежно від тяжкості хвороби) (Puntmann V. et al., 2020). Ураження серця часто супроводжують аритмії, зокрема синусова тахікардія (СТ). Механізми аритмогенезу є очевидно складними та залишаються до кінця не з'ясованими. Серед можливих розглядають прямий вплив вірусу, дисбаланс між метаболічною потребою й забезпеченням міокарда, його ушкодження, запалення, гіпоксію внаслідок ураження легень, вплив на нервову систему тощо (Xiong T. et al., 2020; Babapoor-Farrokhran S. et al., 2020; Kochi A. et al., 2020). Точна поширеність таких порушень серед осіб, які хворіли на COVID-19, невідома (Lakkireddy D. et al., 2020), але практичні лікарі спостерігають тривалу втому та прискорене серцебиття в багатьох пацієнтів після перенесеної хвороби (Hsu J., 2021). Схожі прояви притаманні синдрому постуральної ортостатичної тахікардії (POTS – postural orthostatic tachycardia syndrome), зумовленому впливом різних чинників на вегетативну нервову систему. Причини недостатньо вивчені, але стан часто є наслідком вірусної інфекції, травми, хірургічного втручання, тривалого ліжкового режиму чи вагітності. Здебільшого POTS з'являється у фізично активних осіб віком 15-50 років, частіше – в жінок. Основна характеристика – збільшення ЧСС на ≥30/хв в ортостазі, що супроводжується низкою суб'єктивних симптомів (відчуття прискореного серцебиття, запаморочення, непритомність, погана концентрація, нечіткість зору, тремор, нудота, слабкість і втома), які можуть бути тривалими, виснажливими та значно погіршувати якість життя. З огляду на здатність SARS-CoV-2 впливати на центральну нервову систему та значну схожість у симптоматиці POTS і тривалих проявів коронавірусної інфекції, цей синдром нещодавно віднесено до потенційних тривалих наслідків COVID-19 (Antrim A., 2021).

На сьогодні не існує уніфікованого протоколу лікування таких проявів, засоби фармакотерапії доволі обмежені. До препаратів першої лінії (клас IIb) належать мідодрин, який підвищує АТ і може значно погіршити самопочуття, та флудрокортизон, застосування котрого загрожує затримкою рідини та збільшенням маси тіла (Brignole M. et al., 2018). Засоби для зниження ЧСС, зокрема ББ, спричиняють гіпотензію, можуть посилити депресію, втому та відсутність енергії.

Отже, проведено пошук досліджень за останній рік, які вивчали альтернативні засоби для контролю СТ в осіб після COVID-19.

Із 2018 до 2020 р. науковцями Каліфорнійського університету (м. Сан-Дієго, США) проведено перше рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване перехресне дослідження з використанням івабрадину для лікування POTS (Taub P. et al., 2021). Незважаючи на малу кількість пацієнтів, випробування відповідає високим стандартам. Упродовж 1-го місяця 26 осіб (середній вік – 33,9±11,7 року, 95,5% – жінки, 86,4% – білошкірі) приймали 5 мг івабрадину 2 р/день або плацебо. Після тижневого періоду вимивання впродовж наступного місяця учасники, котрі раніше отримували івабрадин, переходили на плацебо (та навпаки). Дози корегували за толерантністю й реакцією ЧСС, 6 пацієнтів приймали по 2,5 мг 2 р/день. Спостереження включало 7 контрольних візитів із вимірюванням рівнів норадреналіну (НА) в плазмі крові, оцінкою якості життя за шкалою The RAND36-Item Health Survey та проведенням тилт-тесту на столі з вертикалізацією для оцінки ЧСС у різних положеннях тіла. Гіперадренергічний тип POTS установлювали на підставі плазмових рівнів НА >600 пг/мл і відхилень від норми результатів тилт-тесту.

Четверо пацієнтів у групі івабрадину відмовилося від участі через побічну дію, один вибув під час перехресту. Завершили дослідження 22 пацієнти (середній вік – 32 роки). Під впливом івабрадину спостерігалася тенденція до більшого зниження НА (p=0,056), причому цей ефект був сильнішим серед пацієнтів із початковими рівнями НА ≥1000 пг/мл порівняно з підгрупою з показниками в межах 600-1000 пг/мл. Отже, рівень НА – це потенційний інструмент, який можна використовувати в клінічній практиці для оцінки активації симпатичної нервової системи та потреби застосування івабрадину.

Порівняно з плацебо івабрадин значно знижував ЧСС в ортостазі (77,9 проти 94,2/хв; p<0,001); істотно знизилася також ЧСС в ортостазі порівняно з вихідним рівнем (13,0 проти 21,4/хв; p=0,001). На початку дослідження діапазон ЧСС в ортостазі становив 100-115/хв, а вже через місяць терапії івабрадином – близько 77/хв. Сповільнення ЧСС асоціювалося з покращенням фізичного (p=0,008) і соціального (p=0,021) функціонування вже через місяць без застосування інших засобів або змін нефармакологічних методів лікування. Отже, сповільнення пульсу покращує самопочуття. «Знижуючи ЧСС, ми даємо пацієнтам змогу встати, чого раніше вони не могли зробити без труднощів», – зазначила одна з дослідниць в інтерв'ю (Taub P., 2021). При застосуванні івабрадину не спостерігалося значущих побічних ефектів, як-от брадикардія чи гіпотензія.

Дослідники дійшли висновку, що івабрадин безпечно й ефективно знижує ЧСС і покращує якість життя пацієнтів із гіперадренергічним POTS. Івабрадин не слід призначати кожному пацієнту з COVID-19, але його призначення off label можна розглядати за наявності дискомфортного серцебиття в ортостазі. На відміну від інших засобів івабрадин дуже вибірково знижує ЧСС, не впливаючи на АТ й інші гемодинамічні параметри.

Під час дослідження, проведеного в Індії, порівнювали вплив івабрадину та карведилолу при СТ у пацієнтів після COVID-19 (Jadhav K., Jariwala P., 2020); вторинною метою було визначення поширеності СТ та/або прискореного серцебиття в цій популяції. Дизайн випробування відрізнявся від попереднього – відкрите рандомізоване одноцентрове в амбулаторних умовах під наглядом кардіолога. Критеріями включення були одужання від COVID-19 тривалістю до 2 тиж (інфекція й одужання підтверджені відповідно позитивним і негативним результатами ПЛР зі зворотною транскрипцією в реальному часі), скарги на прискорене серцебиття з пітливістю або без неї, ЧСС >100/хв, СТ на підставі ЕКГ, оцінка CORADS від 3 до 5 на підставі комп'ютерної томографії легень із високою роздільною здатністю, вік 30-60 років і відсутність критеріїв виключення (попередні супутні хвороби; вроджені вади серця, ЕКГ-ознаки інших тахіаритмій; потреба в інвазивній вентиляції, поширений фіброз легень; інфаркт міокарда, внутрішньосерцевий або судинний тромбоз, стресова кардіоміопатія, інсульт; гостре ушкодження нирок, анурія; підвищення трансаміназ >200 Од/л).

Із-поміж 460 пацієнтів, які лікувалися в центрі спеціалізованої медичної допомоги, 80 (17,4%) при амбулаторному огляді скаржилися на прискорене серцебиття. Перших 50 послідовних пацієнтів (середній вік – 48,8±7,7 року, ЧСС – 125,5±9,1/хв), які відповідали зазначеним критеріям, рандомізували до відкритої терапії івабрадином (n=25) або карведилолом (n=25), призначаючи максимально переносимі дози (івабрадин 5/10 мг 2 р/день; карведилол 3,125/6,25/12,5 мг 2 р/день) протягом 5 діб. Усі хворі отримували полівітаміни та добавки цинку. Якщо впродовж 5 днів симптоми прискореного серцебиття/тахікардії не зменшувалися, призначали івабрадин 10 мг 2 р/добу

в комбінації з аторвастатином 20 мг/добу протягом 5 днів. Після кожного 5-денного курсу проводили амбулаторне обстеження. Лікування вважали ефективним за умови зниження ЧСС на ≥30% від початкового рівня.

Серед учасників було 62% чоловіків (середній вік – 49,5±7,2 року, ЧСС – 125,7±8,8/хв) і 38% жінок (середній вік – 47,7±8,2 року, ЧСС – 125,3±9,5/хв). Після 5 днів монотерапії середнє зниження ЧСС становило 34,4±9,7/хв (-27,4±7,6%) у чоловіків і 36,0±11,7/хв (-28,7±8,9%) у жінок. Зменшення тахікардії досягли 14 (56%) осіб у групі карведилолу та 18 (72%) учасників у групі івабрадину (p=0,238). В обох групах зменшення середньої ЧСС було значущим (p<0,001): від 128,6±8,4 до 95,7±10,6 у групі карведилолу та від 122,4±8,6 до 85,3±10,5 у групі івабрадину. Відношення шансів між групами, якщо контролем вважався карведилол, становило 2,02 (довірчий інтервал 0,623-6,557; p=0,242).

Відсутність ефекту від монотерапії зафіксовано в 11 пацієнтів із групи карведилолу та в 7 хворих із групи івабрадину. Після 5-денної подвійної терапії «івабрадин + аторвастатин» 16 із 18 пацієнтів (88,9%) мали статистично значуще покращення (p<0,001). Лише 2 пацієнти (11,1%) не відповіли на терапію (навіть після її продовження до 15 днів). Побічних ефектів, пов'язаних із прийомом препаратів, не зафіксовано в жодного учасника.

Це дослідження продемонструвало, що СТ доволі часто спостерігається в пацієнтів після COVID-19. Івабрадин ефективно контролює цей симптом у більшості випадків без будь-яких небажаних ефектів (незалежно від віку та статі); його пряме порівняння з карведилолом продемонструвало кращий ефект, оскільки монотерапія забезпечувала вдвічі більше шансів досягти терапевтичного покращення ЧСС.

Додавання статину автори обґрунтовують здатністю пригнічувати адаптерну молекулу MYD88 і стабілізувати її рівень при інфекції, а отже, запобігати руйнівній запальній реакції (Totura A. et al., 2015). Статини також мають антиаритмічний ефект і зменшують варіабельність серцевого ритму (Chen W. et al., 2016), що пояснює їхній захисний вплив при COVID-19 (Kow C., Hasan S., 2020).

І нарешті, добре відомо, що для COVID-19 характерним є підвищений ризик розвитку тромбоемболічних ускладнень. Статини зменшують цей ризик, і найпотужніший захисний ефект щодо тромбоемболії серед цих препаратів, за даними метааналізу S.K. Kunutsor і співавт. (2017), має розувастатин.

Висновки

Отже, на увагу клініцистів заслуговує досить висока поширеність симптомної СТ після перенесеної COVID-19. Проведені нещодавно дослідження відкривають нові перспективи застосування івабрадину в таких пацієнтів. Наприклад, у хворих, які перенесли COVID-19, монотерапія івабрадином має переваги порівняно з карведилолом, адже вдвічі краще контролює ЧСС.

На українському фармацевтичному ринку івабрадин представлено компанією «Гедеон Ріхтер» під торговою назвою Раєном. Раєном доступний у формі таблеток, вкритих оболонкою, що містять 5 або 7,5 мг івабрадину, з можливістю поділу таблетки 5 мг на дві рівні частини. Це дає лікарям змогу легко підібрати необхідну дозу та корегувати її під час терапії, гнучко змінювати дозування залежно від клінічної ситуації. Зручна блістерна упаковка дає пацієнтам змогу легко здійснювати візуальний контроль дотримання режиму прийому препарату, що мінімізує кількість пропусків і покращує комплаєнс. Важливо, що доступна ціна Раєному дає змогу здійснювати тривалу ЧСС-знижувальну терапію препаратом європейської якості та в такий спосіб максимізувати лікувальні ефекти.

За відсутності ефекту від монотерапії івабрадином у пацієнтів, які перенесли COVID-19, його доцільно поєднувати зі статином, наприклад із розувастатином (Мертеніл).

Підготувала ***Ольга Королюк***

ОПЕРАТИВНО ПРО ГОЛОВНЕ

НОВИНИ FDA

Схвалено нове показання у використанні препарату для лікування гіперактивного сечового міхура в дітей

25 березня Управлінням із контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) схвалено нові показання до використання препарату Мірбетрик/Myrbetriq (таблетки мірабегрону пролонгованого вивільнення) та гранул Мірбетрик/Myrbetriq (пероральна суспензія мірабегрону пролонгованого вивільнення) для лікування нейрогенного сечового міхура –НСМ (дисфункції сечового міхура, пов'язаної з неврологічними порушеннями) в дітей віком ≥3 років. Мірбетрик раніше був рекомендований FDA для лікування НСМ у дорослих.

«Сьогоднішні дії є позитивним кроком у лікуванні НСМ у молодих пацієнтів. Мірабегрон – активний інгредієнт препарату; має інший механізм дії, ніж затверджені на сьогодні методи лікування, що забезпечує новий варіант лікування дітей. Ми продовжуємо сприяти розробці й затвердженню безпечної та ефективної терапії для дітей із НСМ», – зазначила керівник відділу урології, акушерства та гінекології центру FDA з оцінки та дослідження лікарських препаратів Крістін Нгуєн (Christine P. Nguyen).

НСМ – дисфункція сечового міхура, що з'являється внаслідок вроджених станів, як-от *spina bifida* чи інші захворювання або травми нервової системи, в т. ч. травми спинного мозку. За НСМ спостерігається надмірна активність м'язів стінки сечового міхура, що зазвичай розслаблюється, даючи змогу зберігати сечу; така активність спричиняє епізодичне скорочення м'язів сечового міхура, що збільшує тиск у сечовому міхурі та зменшує об'єм сечі, котрий може містити сечовий міхур. Якщо НСМ не лікувати, підвищений тиск у сечовому міхурі може зумовити ушкодження верхніх відділів сечовивідних шляхів, включаючи нирки.

Ефективність препарату Мірбетрик у дітей із НСМ установлена за допомогою дослідження за участю 86 пацієнтів віком від 3 до 17 років. Поліпшення стану дітей через 24 тиж лікування спостерігалося за такими показниками, як максимальна місткість сечового міхура, кількість скорочень детрузора, об'єм сечі до першого скорочення детрузора та кількість епізодів щоденного сечовипускання. Найпоширенішими побічними ефектами при застосуванні препарату були інфекція сечовивідних шляхів, назофарингіт, закреп і головний біль. Препарат може підвищувати артеріальний тиск і зумовлювати алергічні реакції різного ступеня вираженості.

FDA надано схвалення на маркетинг препарату виробництва компанії Astellas Pharma US Inc.

Схвалено перший генний препарат для лікування множинної мієломи в дорослих

27 березня FDA схвалило препарат Абекма/Abecma (ідекабтаген віклейцел) – клітинну генну терапію для дорослих пацієнтів із множинною мієломою, котрі не відповіли на попереднє лікування чи мають рецидив захворювання після щонайменше чотирьох попередніх ліній терапії; це перша клітинна генна терапія, схвалена FDA для лікування множинної мієломи.

«Хоча вилікувати множинну мієлому неможливо, довгострокові прогнози можуть варіювати залежно від віку людини та стадії захворювання на момент установлення діагнозу. Сьогоднішнє схвалення надає новий варіант лікування для пацієнтів із цим типом онкопатології», – пояснив директор Центру з оцінки та досліджень препаратів FDA Пітер Маркс (Peter Marks).

Множинна мієлома – злоякісне новоутворення, за якого аномальні плазматичні клітини накопичуються в кістковому мозку та спричиняють ураження кісткової системи. Точна причина множинної мієломи невідома. За даними Національного інституту раку (National Cancer Institute), множинна мієлома становить близько 1,8% (32 тис.) усіх нових випадків раку в США у 2020 р.

Абекма належить до CAR-T-клітинної терапії (Chimeric Antigen Receptor T-Cell, або Т-клітини з химерним антигенним рецептором) і полягає в добуванні Т-лімфоцитів з організму пацієнта за допомогою аферезу – технології, що дає змогу розподілити кров на компоненти й отримати певну кількість лімфоцитів. Згодом проводиться їх модифікація задля розпізнавання й атаки пухлинних клітин; вони вводяться знову в організм пацієнта, щоб після їх перепрограмування вони розпізнавали, атакували та руйнували ракові клітини. Препарат спрямований на антиген дозрівання В-клітин (BCMA).

Безпека й ефективність препарату доведені за допомогою багатоцентрового дослідження за участю 127 пацієнтів із рецидивною та рефрактерною мієломою, котрі отримали щонайменше три попередні курси протимієломної терапії. Близько 88% пацієнтів у досліджуваній групі отримували чотири чи більше попередніх курсів терапії. Загалом 72% хворих частково чи повністю відреагували на лікування. Із досліджених 28% пацієнтів продемонстрували повну відповідь на препарат; 65% із цієї групи залишалися в ремісії протягом щонайменше 12 міс.

Препарат має статус орфанного, тобто препарату для лікування рідкісних захворювань. Дозвіл на маркетинг Абекми отримала корпорація Celgene – підрозділ компанії Bristol Myers Squibb.

Новий препарат для лікування рідкісної форми м'язової дистрофії Дюшена

25 лютого FDA надано дозвіл на маркетинг препарату Амондис 45 / Amondys 45 (казимерсен) для лікування м'язової дистрофії Дюшена (МДД) у пацієнтів із підтвердженою мутацією гена *DMD*, яка характеризується делецією екзона 45. FDA схвалено казимерсен на підставі доказів збільшення вироблення дистрофіну (білка, що допомагає зберегти неушкодженими м'язові клітини) в скелетних м'язах пацієнтів, які отримували терапію. Це перше таргетне лікування, схвалене FDA для пацієнтів із МДД і мутаціями цього типу.

МДД – рідкісне генетичне захворювання, для котрого характерні прогресивне руйнування м'язів і слабкість. Це найпоширеніший тип м'язової дистрофії. МДД зумовлюють мутації в гені *DMD*, що спричиняють відсутність дистрофіну – білка, виявленого в м'язових волокнах. Перші симптоми зазвичай проявляються у віці від 3 до 5 років і з часом стають вираженішими. МДД спостерігають в 1 з 3600 немовлят чоловічої статі в усьому світі; в рідкісних випадках захворювання може уражати осіб жіночої статі.

Ефективність препарату оцінювали в подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні за участю 43 пацієнтів. Групі активної терапії було призначено препарат внутрішньовенно в дозі 30 мг/кг, групі порівняння – плацебо. Усі учасники дослідження – хлопчики віком від 7 до 20 років, які мали генетично підтверджену мутацію гена *DMD*. Порівняно з пацієнтами, котрі отримували плацебо, рівень дистрофіну в пацієнтів, які отримували казимерсен, підвищився статистично значущо через 48 тиж терапії.

FDA дійшло висновку, що дані, подані заявником, продемонстрували збільшення кількості дистрофіну достатньою мірою; це з великою ймовірністю може передбачити клінічну користь препарату в таких пацієнтів, при цьому клінічна користь препарату, включаючи покращення рухової функції, не була доведена. Ухвалюючи це рішення, FDA враховано потенційні ризики, пов'язані з препаратом, а також тяжкість захворювання, що має виснажливий характер, і відсутність доступної терапії на сьогодні.

Найпоширенішими побічними ефектами, що спостерігалися в хворих на МДД, які отримували Амондис 45, були інфекції верхніх дихальних шляхів, кашель, лихоманка, головний біль, біль у суглобах і біль у горлі. Хоча в клінічних дослідженнях Амондис 45 токсичності нирок не спостерігалося, в неклінічних випробуваннях відзначалися випадки нефротоксичності, тому слід контролювати функцію нирок у пацієнтів, які приймають цей препарат.

Амондис 45 затверджено із застосуванням процедури прискореного схвалення, згідно з якою FDA може затверджувати ліки для серйозних станів, коли існує незадоволена медична потреба. Потрібні подальші дослідження для перевірки й опису передбачуваних клінічних переваг препарату. Наразі проводиться постійне подвійне сліпе плацебо-контрольоване багатоцентрове дослідження, призначене для оцінки безпеки й ефективності Амондис 45 в амбулаторних хворих на МДД. Амондис має статус орфанного препарату. Лікарський засіб виробляє компанія Sarepta Therapeutics Inc.

Офіційний сайт FDA: www.fda.gov

Підготувала ***Ольга Татаренко***

ПЕРША ДОПОМОГА

В ПРОФІЛАКТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ НАБРЯКОВО-БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ ПРИ[1-3]:

- черепно-мозкових травмах
- мозкових інсультах
- травмах кінцівок, хребта та при остеохондрозі
- лікворно-венозних порушеннях при ХПМК

Р. П.: UA/2131/01/01 необмежений з 17.07.2019

Склад: *діюча речовина:* 1 мл розчину містить есцинової солі 2,6-діаміногексанової кислоти у перерахуванні на 100 % речовину 1 мг; допоміжні речовини: етанол 96 %, пропіленгліколь, вода для ін'єкцій.
Фармакотерапевтична група. Вазопротектори. Капіляростабілізуючі засоби. Код АТХ С05С Х.
Показання. У складі комплексної терапії набряків головного мозку травматичного, нетравматичного і постопераційного генезу, в тому числі з внутрішньочерепними крововиливами, підвищеним внутрішньочерепного тиску і явищами набряку-набухання. Набряки спинного мозку травматичного, нетравматичного, післяопераційного генезу. Лікворно-венозні порушення при хронічних порушеннях мозкового кровообігу (ХПМК) і вегетосудинній дистонії. Набряки м'яких тканин із залученням опорно-рухового апарату, що супроводжуються локальними розладами їх кровопостачання і больовим синдромом; набряково-больові синдроми хребта, кінцівок; тяжкі порушення венозного кровообігу нижніх кінцівок при гострому тромбофлебіті, що супроводжуються набряково-запальним синдромом.
Протипоказання. Підвищена чутливість до есцинової солі 2,6-діаміногексанової кислоти та/або інших компонентів препарату; активне продовження кровотечі, що супроводжується нестабільною гемодинамікою; тяжкі порушення функції нирок; тяжкі порушення функції печінки.
Побічні реакції. При індивідуальній підвищеній чутливості до есцинату в окремих хворих можливі: алергічні реакції: шкірний висип (папульозний, петехіальний, еритематозний), свербіж, гіперемія шкіри, гіпертермія, кропив'янка, у поодиноких випадках — набряк Квінке, анафілактичний шок та інші побічні реакції (див. інструкцію для мед. застосування).

1. Проф. Дзяк Л.А. // Відкрите рандомізоване дослідження із вивчення ефективності препарату L-лізину есцинат, Корпорація «Артеріум», Україна, у пацієнтів з важкою ЧМТ з метою профілактики та лікування внутрішньочерепної гіпертензії / 2010 р., м. Київ
2. Проф. Міщенко Т.С. // Відкрите рандомізоване дослідження із вивчення ефективності препарату L-лізину есцинат, Корпорація «Артеріум», Україна, в лікуванні лікворно-венозних порушень у пацієнтів з хронічною ішемією мозку / 2010 р., м. Харків
3. Проф. Черній В.І. // Відкрите порівняльне дослідження ефективності та безпеки препаратів L-лізину есцинат та Тіоцетам, Корпорація «Артеріум», Україна, в комплексному лікуванні гострої церебральної недостатності, обумовленої гострим ішемічним інсультом або черепно-мозковою травмою на ранньому госпітальному етапі. / 2010 р., м. Донецьк

Інформацію наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування ЛЗ L-лізину есцинат®, розчин для ін'єкцій. ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. Інформація виключно для медичних та фармацевтичних працівників. Для використання в професійній діяльності. Виробник АТ «Галичфарм» (Україна, 79024, м. Львів, вул. Опришківська, 6/8). Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 30.03.2021 р.

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

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
ARTERIUM

Л.А. Міщенко, д.м.н., **О.В. Гулкевич**, к.м.н, відділ гіпертонічної хвороби ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ

Неконтрольована артеріальна гіпертензія: додаткові можливості покращення контролю артеріального тиску та якості життя пацієнтів

Л.А. Міщенко

О.В. Гулкевич

Головним завданням терапії артеріальної гіпертензії (АГ) є досягнення цільового рівня артеріального тиску (АТ) та його утримання в межах цільового діапазону. Результати масштабного спостережного дослідження, до якого було залучено 13 947 пацієнтів (середній період спостереження становив 19,1 року), довели, що хворі з нелікованою чи лікованою, але неконтрольованою АГ (порівняно з нормотензивними особами) мають вищий ризик серцево-судинної смерті та смерті від усіх причин. Водночас достовірних відмінностей між нормотензивними особами та пацієнтами з ефективно контрольованою АГ виявлено не було. Встановлені зв'язки не залежали від раси, віку чи статі [1], при цьому ризик серцево-судинної смерті є вищим за умови недосягнення як окремо систолічного АТ (САТ) або діастолічного АТ (ДАТ), так і обох показників [2].

Досягнення й утримання цільового АТ є ключовою умовою зниження ризику серцево-судинних ускладнень. Одним із потужних чинників незадовільного контролю АТ є недостатня прихильність пацієнтів до лікування. Низька прихильність до антигіпертензивної терапії асоціюється не тільки з недостатньою ефективністю лікування, а й із високою міжвізитною варіабельністю АТ [3], збільшенням кількості первинних і повторних госпіталізацій, а також тривалості перебування в стаціонарі [4, 5].

Незважаючи на вдосконалення діагностичних і терапевтичних втручань із доведеною перевагою в зменшенні серцево-судинної захворюваності та смертності, показники контролю АГ залишаються незадовільними. Результати систематичного аналізу популяційних досліджень із 90 країн продемонстрували високу розповсюдженість АГ в усьому світі та низький рівень її контролю [6]. Зокрема, за даними китайського дослідження, серед 364 тис. учасників АГ була наявна в 24,7%; лише 25,4% із них контролювали рівень АТ [7].

Причинами неконтрольованої АГ, окрім резистентної та вторинної, можуть бути «гіпертензія білого халата», відсутність прихильності пацієнта до терапії, лікарська інерція, котра часто зумовлює призначення неадекватної антигіпертензивної терапії, а також зміни психоемоційного стану (особливо тривожні розлади).

Одним із частих ускладнень неконтрольованої АГ є гіпертензивний криз. Згідно з класифікацією Українського товариства кардіологів, гіпертензивні кризи (залежно від наявності ускладнень із боку органів-мішеней) розподіляють на ускладнені та неускладнені [8]. Найчастіше гіпертензивні кризи ускладнюються ішемічним інсультом (24,5% випадків), гострим набряком легень (22,5% випадків), гіпертензивною енцефалопатією (16,3% випадків), гострою серцевою недостатністю (14,3% випадків), інфарктом міокарда чи нестабільною стенокардією (12% випадків), інтрацеребральним і субарахноїдальним крововиливом (4,5% випадків), еклампсією (4,5% випадків), гострою ниркової недостатністю (<10 випадків), розшаруванням аорти (2% випадків); інші ускладнення трапляються менш ніж у 1% випадків [9]. Неускладнені гіпертензивні кризи характеризуються також швидким і значним підвищенням АТ із клінічними проявами, але без розвитку гострого ураження органів-мішеней. Найчутливішим до раптового та значного підвищення АТ є головний мозок. За гострого підвищення АТ спостерігається зрив механізмів авторегуляції мозкового кровообігу, що спричиняє вазогенний набряк мозку.

Для профілактики та лікування набряково-больового синдрому, пов'язаного з різними станами, зокрема з лікворно-венозними порушеннями при хронічній ішемії мозку, черепно-мозкових травмах, мозковими інсультами, використовується L-лізину есцинат®. Ефективність і безпечність L-лізину есцинату вивчалась у 12 дослідженнях у 1727 пацієнтів (727 із них отримували цей препарат додатково до стандартної терапії) [10]. Дія зазначеного лікарського засобу забезпечується речовинами, котрі входять до його складу, – сапоніну есцину з плодів кінського каштана та незамінної амінокислоти L-лізину. L-лізину есцинат® нормалізує судинно-тканинну проникність, має виражений протинабряковий, венотонізуючий та ендотеліопротекторний ефекти [10, 11].

Метою зазначеного дослідження було вивчення впливу препарату L-лізину есцинат® (виробництва ПАТ «Галичфарм») на швидкість досягнення цільового АТ, стану церебральної гемодинаміки та функції ендотелію з оцінкою показників якості життя госпіталізованих пацієнтів із неконтрольованою АГ.

Матеріали та методи

До випробування було залучено 60 пацієнтів із неконтрольованою АГ (середній вік – 59,9±1,5 року; чоловіки – 22,4%, жінки – 77,6%), які перебували на лікуванні у відділі гіпертонічної хвороби ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України». Більшість пацієнтів були госпіталізовані через гіпертензивний криз (53 особи), 7 хворих потребували госпіталізації з інших причин. Усі залучені пацієнти надали інформовану згоду на участь у дослідженні. До випробування не залучали пацієнтів за таких умов: відома підвищена чутливість до препарату L-лізину есцинат® або його компонентів; наявність вторинної АГ, міокардиту, вад серця, котрі потребують хірургічного лікування, декомпенсованої серцевої недостатності, цукрового діабету в стадії декомпенсації та/або з епізодами гіпоглікемії в анамнезі, інфекційних захворювань; вагітність і грудне вигодовування; печінкова й ниркова недостатність; злоякісні новоутворення; супутня терапія з використанням лікарських засобів зі схожими на досліджуваний препарат фармакологічними ефектами чи механізмом дії.

На етапі скринінгу всім пацієнтам були проведені реєстрація скарг, збір анамнезу, загальноклінічне обстеження, що включало вимірювання частоти серцевих скорочень (ЧСС), офісного АТ медичним працівником і вимірювання АТ пацієнтом за відсутності медичного персоналу, фізикальне та неврологічне обстеження, електрокардіографія, добове моніторування АТ (ДМАТ), біохімічне дослідження крові.

Вимірювання офісного АТ здійснювалося відповідно до Настанови Міжнародного товариства з гіпертензії (2020) [12] в один і той самий час щодня лікарем, а також на перший, третій, п'ятий, сьомий, дев'ятий і десятий дні дослідження; вимірювання АТ проводилося за відсутності медичного персоналу. Використовували прилад для автоматичного вимірювання АТ OMRON M10-IT з можливістю програмування, що дає змогу вимірювати АТ пацієнтом без участі медичного персоналу (аналогічний метод вимірювання АТ застосовувався в дослідженні SPRINT). ДМАТ проводили за стандартною методикою на етапі скринінгу та після завершення дослідження з використанням приладу Meditech 04.

Стан церебрального кровотоку оцінювали за допомогою дуплексного сканування екстра- й інтракраніальних артерій, яке проводили на апараті Sonoline Omnia (Siemens, Німеччина) за стандартною методикою на початку та наприкінці дослідження [13].

Визначали діаметри загальної (ЗСА), внутрішньої (ВСА), зовнішньої (ЗоСА) сонних артерій і товщину комплексу інтима-медіа (ТКІМ) у ділянці бляшки, а також показники кровотоку за ЗСА, ВСА, ЗоСА, середньої (СМА), передньої, задньої (ЗМА) мозкових і основної (ОА) артерій, які включали максимальну систолічну (ЛСШК), мінімальну діастолічну швидкість кровотоку (ЛДШК), а також розраховували їхній індекс резистивності (ІР), швидкість кровотоку базальними венами та великою веною мозку.

Для оцінки стану цереброваскулярної реактивності проводили тест із затримкою дихання; використовували усереднену за часом максимальну швидкість кровотоку в СМА з двох боків і обчислювали середній із двох боків показник до та після проведення проби (з подальшим розрахунком індексу реактивності).

Для оцінки ендотеліального механізму регуляції судинного тонусу використовували пробу з компресією плечової артерії, котру проводили відповідно до загальноприйнятої методики, дотримуючись усіх необхідних умов [14].

Для визначення рівня тривоги та депресії використовували опитувальник «Госпітальна шкала тривоги та депресії» HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), що містить 14 запитань і складається з двох підшкал по 7 запитань у кожній: HADS-D (depression) – на виявлення депресії, HADS-A (anxiety) – на виявлення тривожності. Кожен пункт пацієнти оцінювали від 0 до 3 балів за вираженістю симптомів протягом останнього тижня. Загальний бал вираховували шляхом додавання балів за всіма відповідями окремо для підшкал HADS-D і HADS-A. Якщо сума балів, набрана за підшкалою тривоги/депресії, перебувала в діапазоні 0-7, – депресія відсутня, якщо становила 8-10 балів, – депресія є субклінічно вираженою, якщо дорівнювала >11 балів, – клінічно вираженою [15].

Продовження на стор. 46.

Л.А. Міщенко, д.м.н., **О.В. Гулкевич**, к.м.н, відділ гіпертонічної хвороби ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ

Неконтрольована артеріальна гіпертензія: додаткові можливості покращення контролю артеріального тиску та якості життя пацієнтів

Продовження. Початок на стор. 45.

Оцінку якості життя проводили за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) оцінки стану пацієнта в балах від 1 до 10, де 1 бал – найгірші стан і самопочуття, зумовлені симптомами захворювання, котрі пацієнт може собі уявити, 10 балів – найкращий настрій і самопочуття хворого. Водночас використовували опитувальник САН, за допомогою якого оцінювали самопочуття, активність і настрій. Результати опитувальника САН оцінювали за балами та розраховували середнє арифметичне як загалом, так і окремо для активності, самопочуття та настрою. Критерієм хорошого стану були оцінки >4 балів. Під час проведення опитувань використовувалася стандартна процедура відповідей на запитання без участі сторонніх осіб і медичного персоналу. Дані про хворого документував лікар.

Інтенсивність головного болю визначали за допомогою ВАШ. Зміни інтенсивності болю вважали об'єктивними й істотними, якщо значення ВАШ відрізнялося від попереднього більш ніж на 1,3 бала (13 мм).

Усі пацієнти, залучені до випробування, отримували лікування відповідно до протоколу надання допомоги пацієнтам з АГ, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України № 384 від 24.05.2012, яке включало комбіновану антигіпертензивну терапію, статини, антитромбоцитарні та цукрознижувальні препарати (за наявності показань).

Пацієнти були розподілені на дві групи: основну – 30 хворих (із них 80,0% становили жінки) та контрольну – 30 пацієнтів (83,3% – жінки). Додатково до стандартної терапії АГ хворим основної групи був призначений препарат L-лізину есцинат® (розчин для інфузій) виробництва ПАТ «Галичфарм» по 10 мл 0,1% розчину для ін'єкцій, розведеного в 100 мл фізіологічного розчину NaCl, внутрішньовенно крапельно впродовж 20 хв 1 р/добу протягом 10 днів.

Пацієнти основної групи та групи контролю були співставними за віком, статтю, рівнем АТ, тривалістю АГ, індексом маси тіла (ІМТ), частотою цукрового діабету та рівнем глікемії (табл. 1).

Таблиця 1. **Характеристика пацієнтів (M±СВ)**

Параметр	Основна група, n=30	Контрольна група, n=30	p
Чоловіки, %	20,0	16,7	>0,05
Жінки, %	80,0	83,3	>0,05
Вік, роки	59,4±1,6	60,8±1,5	>0,05
ІМТ, кг/м²	31,5±1,2	32,6±1,2	>0,05
Цукровий діабет, % (n)	30 (9)	33,3 (10)	>0,05
Тривалість АГ, роки	8,3±1,4	9,1±1,7	>0,05

Усі пацієнти приймали антигіпертензивну терапію, що включала 4 препарати (37% хворих), 3 препарати (47% пацієнтів) і 2 препарати (16% хворих). В основній і контрольній групах розподіл частоти кількості застосованих препаратів був співставним. В основній і контрольній групах більшість пацієнтів приймали статини (в основній групі – 76,1% хворих, у контрольній – 74,5% пацієнтів).

Отримані дані обробляли за допомогою методів варіаційної статистики з використанням програми SPSS 10.0. Для кількісних змінних висновки про наявність неоднорідності зроблені на основі порівняння за допомогою критерію Стьюдента (з правкою Уелча) для нормально розподілених даних або критерію Манна-Уїтні, якщо дані хоча би в одній групі не підлягали нормальному розподілу. Кількісні показники наведено у вигляді середньої величини (М) із відповідним стандартним відхиленням від середньої величини (СВ).

Результати й обговорення

На момент залучення до випробування пацієнти обох груп скаржилися на головні болі (переважно в ділянці потилиці), що були зазвичай пов'язані з підвищенням АТ, мали розпираючий характер; середній бал за ВАШ становив 8,7±0,3 бала – в основній групі та 8,9±0,3 бала – в контрольній. Наприкінці періоду спостереження всі пацієнти відзначали зменшення частоти й інтенсивності головного болю, що було продемонстровано в динаміці балів ВАШ: 2,3±0,4 бала – в основній групі та 5,2±0,4 бала – в контрольній (p<0,001 в обох випадках). Слід зазначити, що в основній групі головний біль регресував у перші дні (до 3-го дня) від початку захворювання.

Зменшення головного болю супроводжувалося покращенням загального самопочуття, про що свідчать також зміни показників ВАШ оцінки стану пацієнта й опитувальника САН.

На початку дослідження в пацієнтів обох груп інтегральний показник якості життя, котрий оцінювали за результатами ВАШ оцінки стану пацієнта, був співставним: в основній групі 3,7±0,5 бала, в контрольній – 3,9±0,3 бала. До завершення випробування цей показник зріс в основній групі у 2,1 раза, в групі контролю – в 1,6 раза та становив відповідно 7,8±0,3 та 6,2±0,3 бала, при цьому різниця показників між двома групами наприкінці дослідження була достовірною (p=0,03).

Про покращення стану пацієнтів на тлі додавання до антигіпертензивної терапії L-лізину есцинату також свідчать результати тестування за опитувальником САН, що підтверджується достовірним збільшенням загального бала з 4,2±0,2 до 5,3±0,4 (p=0,02) в пацієнтів основної групи й опосередковано відображає покращення якості життя хворих. При ретельному аналізі результатів проведеного опитування виявлено, що збільшення загального бала за шкалою САН відбулося здебільшого за рахунок покращення самопочуття (збільшення бала самопочуття з 3,6±0,3 до 5,1±0,3; p=0,01); також збільшилися активність (збільшення бала активності з 4,2±0,2 до 5,3±0,2; p=0,03) та настрій (збільшення бала настрою з 4,8±0,3 до 5,7±0,3; p=0,03). У контрольній групі ми також відзначили зміни показників у бік покращення, проте ці зміни були достовірно меншими порівняно з основною групою (рис. 1).

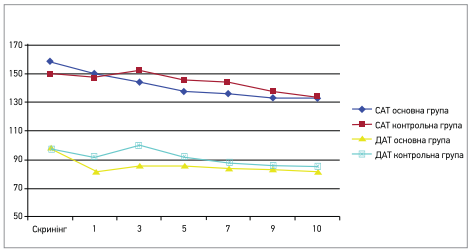


Рис. 1. Динаміка офісного АТ (вимірювання за відсутності медичного персоналу) протягом спостереження

Тривога й депресія є значними чинниками розвитку та погіршення перебігу АГ. Неадекватні психологічні й емоційні реакції – тригери підвищення АТ, що зумовлюють втрату чи погіршення контролю АТ [16, 17]. У нашому дослідженні покращення самопочуття супроводжувалося зменшенням тривожних проявів у обстежених пацієнтів обох груп. Так, на початку обстеження в основній і контрольній групах за допомогою госпітальної шкали тривоги й депресії була виявлена субклінічна тривога в 17 пацієнтів основної групи та 16 хворих групи контролю. Після завершення випробування в основній групі субклінічна тривога була виявлена в 4 пацієнтів, а в основній – у 10 хворих.

Отже, додавання до стандартної антигіпертензивної терапії L-лізину есцинату госпіталізованим пацієнтам із неконтрольованою АГ сприяє покращенню якості життя, загального самопочуття, зменшенню головного болю та проявів тривоги.

Пацієнти обох груп мали співставний вихідний рівень офісного АТ. Аналіз динаміки показників офісних САТ і ДАТ продемонстрував достовірне зниження АТ наприкінці періоду спостереження в обох групах, що свідчить про ефективність підібраної антигіпертензивної терапії. Водночас величина зниження АТ була дещо більшою в основній групі порівняно з контрольною, але різниця не сягала межі достовірності: зниження офісного САТ становило 14,8% в основній групі та 13,7% – у контрольній (p=0,10), ДАТ – 14,7% в основній групі та 12,7% – у контрольній (p=0,13). Такі самі тенденції спостерігалися й для показників ДМАТ, зокрема середньодобовий САТ знизився на 12,7% в основній групі та на 12,3% – у контрольній (p=0,15), середньодобовий ДАТ – на 10,2 та 9,6% відповідно (p=0,09). Аналогічні тенденції відзначалися й для ступеня зниження САТ і ДАТ у денний і нічний періоди доби. Достовірних змін ЧСС за період спостереження не відбулося. Частота досягнення цільового рівня АТ була співставною в обох групах і становила в основній групі – 93%, у групі контролю – 91%.

Показники АТ, отримані під час вимірювання за відсутності медичного персоналу, були дещо нижчими за показники, отримані під час вимірювання медичним працівником, що узгоджується з даними літератури та пов'язане з відсутністю ефекту «білого халата». Аналіз динаміки отриманих показників продемонстрував, що пацієнти основної групи досягли цільового рівня АТ у середньому на четверту добу, а пацієнти контрольної групи – на сьому (з подальшим утриманням АТ на досягнутому рівні).

Відомо, що зростання варіабельності АТ пов'язане з підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень. У нашому дослідженні на тлі додавання препарату L-лізину есцинат® до стандартної антигіпертензивної терапії встановлено достовірне зменшення варіабельності АТ за добу, день і ніч: наприкінці періоду спостереження ми виявили її зниження в денний період із 18,6±2,0 до 13,2±1,7 мм рт. ст. (p=0,003), у нічний період – із 14,2±2,0 до 9,9±1,3 мм рт. ст. (p=0,01). У групі контролю на тлі антигіпертензивної терапії варіабельність САТ зменшилася меншою мірою, ДАТ – достовірно не змінилася (табл. 2).

Таблиця 2. **Динаміка варіабельності АТ на тлі лікування в основній і контрольній групах**

Показник	Основна група		Контрольна група	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Варіабельність САТ день, мм рт. ст.	18,6±2,5	13,2±1,7*	17,8±2,1	14,9±1,9*
Варіабельність ДАТ день, мм рт. ст.	14,2±2,0	9,9±1,3*	14,7±1,8	13,8±1,9
Варіабельність САТ ніч, мм рт. ст.	14,2±1,5	9,9±1,3*	13,8±1,6	10,9±1,3*
Варіабельність ДАТ ніч, мм рт. ст.	12,9±1,5	9,3±1,6*	12,6±1,5	10,9±1,8

Оцінка динаміки величини нічного зниження АТ, який значимо пов'язаний зі ступенем ураження органів-мішеней, дала змогу встановити, що величина добового індексу САТ і ДАТ за період лікування достовірно не змінилися. В основній групі довірчий інтервал САТ до лікування становив 11,5±1,8%, після – 12,8±1,7% (p=0,45), а в групі контролю він дорівнював 11,3±1,8% та 10,9±1,8% (p=0, 63) відповідно.

Отже, в обох групах у результаті застосованої антигіпертензивної терапії спостерігалося достовірне співставне зниження показників АТ як офісних, так і середніх за добу, денний і нічний періоди, а також показників АТ, отриманих при вимірюванні за відсутності медичного персоналу, а додавання препарату L-лізину есцинат® до стандартної антигіпертензивної терапії сприяло швидшому досягненню цільового рівня АТ і зменшенню його варіабельності.

Відомо, що підвищення АТ зумовлює структурні зміни великих і мілких судин. На макросудинному рівні це проявляється потовщенням комплексу інтима-медіа, збільшенням просвіту судин і жорсткості судинної стінки, на мікрорівні – вазоконстрикцією, порушенням здатності до розтягнення, зниженням вазодилататорного резерву [18]. Головними механізмами регуляції судинного тонусу та забезпечення сталого органного кровотоку є ендотеліальний, метаболічний і міогенний [19].

Із метою вивчення впливу препарату L-лізину есцинат® на функцію ендотелію пацієнтам обох груп до та після лікування було проведено пробу ендотелійзалежної вазодилатації (ЕЗВД). На початку періоду спостереження індекс ЕЗВД в основній групі становив 6,6±0,73%, що не відрізнялося від показника групи контролю (6,50±0,9%) і засвідчувало порушення ендотеліальної функції (в нормі цей показник має бути >10%) в обстежених. Наприкінці періоду спостереження показник ЕЗВД достовірно зріс у пацієнтів обох груп. У хворих, яким додавали L-лізину есцинат®, спостерігали нормалізацію показника ЕЗВД у середньому по групі: він зріс до 10,6±0,6% (p=0,004 порівняно з вихідним значенням), тоді як у групі контролю його зростання було менш вираженим, але достовірним – до 9,5±0,9% (p=0,03). Достовірної різниці досягнутих значень між групами порівняння встановлено не було (p=0,23). Покращення індексу ЕЗВД в обох групах наприкінці дослідження найімовірніше пов'язане з досягненням цільового рівня АТ у більшості хворих обох груп і зменшенням ушкоджувальної дії високого АТ на ендотелій судин.

Із метою оцінки структурних параметрів і показників кровотоку пацієнтам з АГ було проведено дуплексне сканування магістральних екстра- й інтракраніальних артерій. За його результатами виявлено, що 47,5% пацієнтів основної групи та 44,9% хворих контрольної групи мали гемодинамічно незначимі атеросклеротичні бляшки. За період спостереження достовірних змін структурно-морфологічних показників сонних артерій виявлено не було (табл. 3).

Таблиця 3. **Структурно-морфологічні показники сонних артерій в обстежених пацієнтів до та наприкінці періоду спостереження (M±CB)**

Параметр	Основна група, n=30		Контрольна група, n=30	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Діаметр ЗСА, мм	6,98±0,21	7,05±0,21	7,31±0,20	7,47±0,22
Діаметр ВСА, мм	4,98±0,19	5,33±0,21	5,65±0,24	5,74±0,23
ТКІМ, мм	1,1±0,04	1,1±0,04	1,1±0,04	1,1±0,04

Аналогічна ситуація спостерігалася й для показників швидкості кровотоку екстра- й інтракраніальними артеріями в обох групах. Результати аналізу не виявили їхніх достовірних змін наприкінці періоду спостереження порівняно з такими на початку дослідження в пацієнтів обох груп (табл. 4).

Таблиця 4. **Динаміка показників кровотоку екстра- й інтракраніальними артеріями в обстежених осіб основної та контрольної груп (M±CB)**

Показник		Основна група, n=30		Контрольна група, n=30	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ЗСА	ЛСШК, см/с	53,50±4,63	65,95±4,73	58,58±4,23	59,08±4,42
	ЛДШК, см/с	13,50±1,93	18,2±1,80	17,92±2,09	17,00±1,98
	IP	0,75±0,02	0,70±0,02	0,70±0,02	0,71±0,02
ВСА	ЛСШК, см/с	62,75±3,20	69,26±3,77	71,17±3,12	75,75±3,97
	ЛДШК, см/с	22,5±1,56	25,67±1,80	29,25±1,64	31,58±1,82
	IP	0,64±0,02	0,63±0,01	0,59±0,02	0,59±0,02
СМА	ЛСШК, см/с	118,5±7,14	116,25±7,49	119,70±8,04	120,60±7,49
	ЛДШК, см/с	52,75±3,02	53,35±4,46	55,40±4,34	58,6±3,96
	IP	0,54±0,01	0,54±0,01	0,54±0,01	0,52±0,01
ЗМА	ЛСШК, см/с	95,5±3,29	80,5±4,05	87,00±4,29	80,08±4,14
	ЛДШК, см/с	41,55±1,75	41,5±2,67	41,00±1,85	38,08±2,79
	IP	0,54±0,01	0,49±0,01	0,53±0,01	0,53±0,01
ОА	ЛСШК, см/с	90,00±2,30	75,00±2,73	80,83±3,30	82,17±3,02
	ЛДШК, см/с	39,00±1,52	34,65±1,79	38,33±1,73	38,33±1,53
	IP	0,57±0,01	0,55±0,01	0,53±0,01	0,54±0,01

*Примітка: * p<0,05 достовірність відмінностей показника до та після лікування.*

Аналіз показника кровотоку базальними венами виявив, що пацієнти обох груп мали порушення інтракраніального венозного кровообігу, що проявлялося збільшенням швидкостей кровотоку ними; швидкість кровотоку базальними венами мозку становила 27,2±3,6 см/с – в основній групі, в контрольній – 25,7±3,5 см/с, а великими венами мозку дорівнювала 34±4,2 см/с – в основній групі та 33±4,2 см/с – у контрольній. Виявлені зміни можуть бути проявом синдрому доброякісної інтракраніальної гіпертензії, котра розвивається внаслідок швидкого підвищення АТ, що спричиняє зрив реакції авторегуляції мозкового кровообігу та вазогенний набряк головного мозку й має зворотний характер. Наприкінці дослідження в пацієнтів основної групи, котрим до стандартної терапії додавали L-лізину есцинат®, спостерігали достовірне зниження швидкостей кровотоку інтракраніальними венами: для базальних вен – на 25,4% (до 20,3±3,5 см/с; p=0,03), для великої вени мозку – на 25,6% (до 25,3±3,9 см/с; p=0,002) (рис. 2). У пацієнтів групи контролю, котрі отримували стандартну антигіпертензивну терапію, швидкості щодо досліджуваних вен наприкінці періоду спостереження не змінилися: базальними венами становили 25,4±3,5 см/с, великою веною мозку – 28,8±4,9 см/с (p>0,05). Отже, додавання препарату L-лізину есцинат® до стандартної терапії АГ сприяло нормалізації венозного інтракраніального кровотоку.

Наші дані узгоджуються з даними літератури, де було продемонстровано позитивний вплив на венозний кровоток у результаті додавання препарату L-лізину есцинат® до стандартної терапії. Проте в раніше проведені дослідження були залучені пацієнти з черепно-мозковою травмою, гострими порушеннями мозкового кровообігу, гіпертензивною енцефалопатією, а також хронічною ішемією мозку [10, 11, 20, 21]. Нами продемонстровано позитивний вплив L-лізину есцинату в комплексній терапії госпіталізованих пацієнтів із неконтрольованою АГ.

У нашому дослідженні ми не виявили додаткового впливу на рівень АТ у результаті додавання препарату L-лізину есцинат® до стандартної терапії неконтрольованої АГ, що може бути пов'язано з оптимальною антигіпертензивною терапією та зниженням АТ до цільових рівнів. У деяких випробуваннях був виявлений додатковий вплив засобу L-лізину есцинат® на АТ. Так, Візир і співавт. установили, що додавання препарату L-лізину есцинат® до традиційного антигіпертензивного лікування сприяло підвищенню ефективності терапії гіпертензивних кризів, при цьому достовірна різниця у величинах САТ між групами хворих була відзначена вже через 60 хв, 72 та 96 год від початку лікування. ДАТ також був нижчим у групі, що отримувала L-лізину есцинат®; він досягав достовірної різниці на третю добу, при цьому динаміка АТ мала стійку тенденцію до зниження (без повторних кризів) [22].

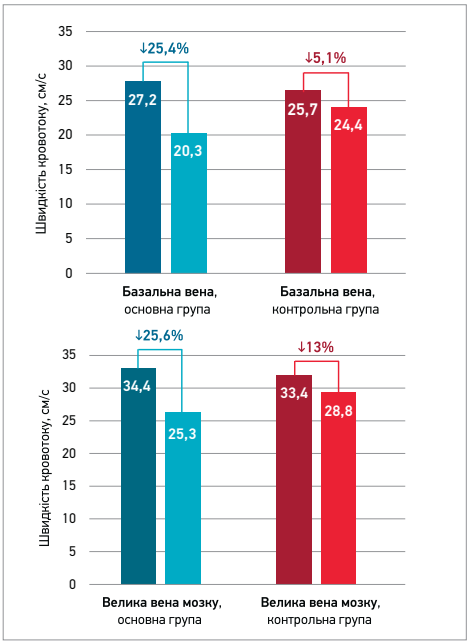


Рис. 2. L-лізину есцинат® покращує венозний відтік венами головного мозку в пацієнтів з АГ

Більшість проведених досліджень присвячені вивченню дії препарату L-лізину есцинат®, пов'язаної з умістом есцину, котрий забезпечує саме протинабрякову та венотонічну дії. Водночас відсутні роботи щодо вивчення дії, пов'язаної з L-лізином, – незамінною амінокислотою, що проявляє анксіолітичний ефект завдяки впливу на серотонінові рецептори. Нами було виявлено зменшення кількості пацієнтів із субклінічною тривогою на тлі додавання до стандартної антигіпертензивної терапії препарату L-лізину есцинат®, що в поєднанні з нормалізацією венозного інтракраніального кровотоку, ймовірно, сприяло покращенню контролю АТ у коротший термін і зменшенню його коливань протягом доби.

Висновки

1. Порушення інтракраніального венозного кровообігу у вигляді збільшення швидкостей кровотоку базальними венами та великою веною мозку було виявлено в госпіталізованих пацієнтів із неконтрольованою АГ. Їхній добовий профіль АТ характеризувався високою варіабельністю АТ у денний і нічний періоди часу, що асоціювалося з наявністю в них субклінічної тривоги.

2. Додавання до комбінованої антигіпертензивної терапії препарату L-лізину есцинат® в госпіталізованих пацієнтів із неконтрольованою АГ сприяло покращенню мозкового венозного кровообігу, що проявлялося зниженням на 25% швидкостей кровотоку базальними венами та великою веною мозку.

3. Покращення мозкового венозного кровообігу на тлі додавання препарату L-лізину есцинат® асоціювалося зі швидшим досягненням цільового АТ – в середньому на четверту добу, тоді як у контрольній – на сьому добу лікування.

4. Призначення пацієнтам з АГ препарату L-лізину есцинат® паралельно з адекватною антигіпертензивною терапією зумовило покращення психосоматичного стану пацієнтів і зменшення проявів тривожного синдрому, що, ймовірно, сприяло суттєвішому зниженню короткострокової (середньоденної та середньонічної) варіабельності АТ.

Список літератури знаходиться в редакції.

Е. Ин, А. Кіч, Л. Джонс, Дослідно-навчальний центр ока (CORE), Школа оптометрії й офтальмології, Університет м. Ватерлоо, Канада

Зміни осмолярності сльози після використання зволожувальних очних крапель на основі гідроксипропілгуару

Гіперосмолярність слізної плівки є «візитівкою» хвороби сухого ока (ХСО). Гіперосмолярність підвищує епітеліальний стрес рогівки й кон'юнктиви, що активує різноманітні запальні процеси, включно із сигнальними шляхами мітоген-активованих протеїнкіназ і ядерного фактора каппа B (NF-κB).

Гіперосмолярне середовище спричиняє підвищувальну регуляцію людського лейкоцитарного антигена HLA-DR, експресію прозапальних цитокінів, хемокінів і матричних металопротеїназ, загибель епітеліальних клітин шляхом апоптозу, а також втрату кон'юнктивальних келихоподібних клітин із подальшою дезінтеграцією муцинів глікокаліксу [1]. Ці фактори дестабілізують слізну рідину й посилюють її випаровування, що (особливо в пацієнтів із дефіцитом водяного компонента сльози) зумовлює подальші періоди гіперосмолярності доти, доки компенсаторні механізми не вичерпаються й осмолярність незворотно залишиться в патологічному діапазоні [2]. Розірвати це хибне коло запального сухого ока дають змогу втручання, спрямовані на підвищення стабільності слізної плівки, зменшення запалення очної поверхні та подолання гіперосмолярності [3].

Основним методом ведення ХСО залишається використання зволожувальних очних крапель. Ці продукти розрізняються за своїм складом і можуть містити такі компоненти, як гідроксипропілметилцелюлоза, полівініловий спирт, карбоксиметилцелюлоза, поліетиленгліколь (ПЕГ) і пропіленгліколь [4]. Окрім впливу на гіперосмолярність, важливою характеристикою ефективних зволожувальних крапель є здатність тривало утримуватися на очній поверхні.

Гідроксипропілгуар (ГП-гуар) – компонент зволожувальних крапель з унікальними властивостями; він діє як в'язкий гелеутворювач і отримується з природного гуару галактоманану – водорозчинного полісахариду, обробленого пропіленоксидом [5, 6]. У флаконі ГП-гуар разом із борною кислотою та сорбітолом утворює гелеподібну рідину з нещільними зв'язками, в якій сорбітол запобігає подальшій полімеризації [7]. Після інстиляції крапель розведення сорбітолу та pH слізної плівки дає борній кислоті змогу взаємодіяти з двовалентними іонами (кальцієм, цинком і магнієм), що підвищує полімеризацію ГП-гуару з формуванням на очній поверхні структурованої гелеподібної матриці, котра збільшує час утримання зволожувальних компонентів порівняно з іншими краплями [7-9]. Крім того, молекули ГП-гуару переважно зв'язуються зі зневодненими й ушкодженими гідрофобними регіонами рогівки, завдяки чому захисний шар обмежує подальше ушкодження й надає епітеліальним клітинам час на відновлення [5, 8]. Гелевий шар, утворений ГП-гуаром, діє як мукоміметик – компенсує дефект муцину в слізній плівці, що також зменшує тертя між повікою й очною поверхнею під час моргання [9].

Краплі з довшим часом утримання та тривалим зволоженням є високоефективними в розірванні хибного кола при обох типах ХСО – зі зниженим продукуванням слізної рідини та підвищеним випаровуванням сльози, котрі хоча й мають різні причини, але обидва зумовлені гіперосмолярністю [2]. Інстиляція зволожувальних крапель тимчасово зменшує осмолярність сльози й концентрацію запальних медіаторів, забезпечує гладку рефрактивну поверхню, проте лише тривалі лубрикація й адгезія до глікокаліксу сльози захищають очну поверхню від подальшого ушкодження епітелію та покращують стабільність слізної плівки.

Метою цього дослідження було визначити осмолярність сльози після використання зволожувальних очних крапель на основі ГП-гуару з активними інгредієнтами ПЕГ 400 і поліпропіленгліколем (Систейн® Ультра, «Алкон Лабораторіз Інк.», США) 4 р/день протягом 3 тиж.

Методи

Дослідження проводили відповідно до керівних принципів Належної клінічної практики та Гельсінської декларації. Усі процедури здійснювали відповідно до протоколу, схваленого Управлінням із питань етики досліджень Університету м. Ватерлоо. Перед залученням до випробування в усіх учасників отримали письмову інформовану згоду.

У проспективному відкритому дослідженні взяв участь 31 пацієнт з ознаками та симптомами ХСО. Критеріями включення були тяжкість симптомів ХСО ≥20 балів за опитувальником (OSDI; індекс захворювання очної поверхні) й середня осмолярність ≥300 мОсм/л щонайменше в одному оці, виміряна за допомогою осмометра TearLab™. Критерії виключення: будь-які ознаки інших захворювань очної поверхні; системна патологія чи використання системних або топічних препаратів, які можуть впливати на очну поверхню; поточне використання крапель Систейн® або Систейн® Ультра.

Пацієнтів забезпечили зволожувальними краплями на основі ГП-гуару (Систейн® Ультра, «Алкон Лабораторіз Інк.», США) й надали інструкцію закрапувати в кожне око по 1 краплі 4 р/день протягом 3 тиж.

На вихідному та контрольному (через 3 тиж) візитах оцінювали такі параметри (табл.):

- осмолярність сльози за допомогою осмометра TearLab™. З метою контролю якості прилад калібрували щодня з використанням електронних тест-карток. Окрім того, для кожного нового набору карток пристрій перевіряли з використанням тестових розчинів із низькою та високою осмолярністю (відповідно до інструкції). При кожному вимірюванні осмолярності на пробозабірник установлювали нову тест-картку. Для отримання зразка сльози пацієнта просили спрямувати погляд догори та вбік від дослідника. Дослідник обережно прикладав кінчик тест-картки на нижній сльозовий меніск у напрямі зовнішнього каналу ока пацієнта, намагаючись уникнути рефлекторної сльозотечі. Під дією капілярного тиску в тест-картку відбирали 50 нл слізної рідини; успішний відбір зразка контролювався звуковим сигналом;
- час неінвазивного розриву слізної плівки (non-invasive tear break-up time, NITBUT) визначали за допомогою освітлених кілець Пласідо, проєктованих на слізну плівку, з використанням топографа Eye Map («Алкон Лабораторіз Інк.», США). Для кожного вимірювання пацієнта інструктували дивитися прямо в пристрій, коли візерунок із концентричних кілець проєктувався на слізну плівку. Пацієнта просили моргнути тричі, потім – тримати очі відкритими, доки не скаже дослідник (тобто до моменту визначення першого розриву слізної плівки) чи доки пацієнт не відчує, що більше не може тримати очі відкритими. Для вимірювання часу від останнього моргання до першої деформації візерунка з кілець використовували секундомір. Для кожного ока розраховували середній показник із трьох вимірювань на кожному візиті;
- гіперемію кон'юнктиви оцінювали за допомогою біомікроскопії зі щілинною лампою шляхом вивчення кожного квадранта кон'юнктиви з дифузним білим освітленням. Для оцінки почервоніння застосовували 4-бальну шкалу Alcon, де 0 – білий колір кон'юнктиви, 3 – виражена дилатація судин;
- фарбування рогівки й кон'юнктиви оцінювали через 1 хв після інстиляції флуоресцеїну натрію в нижнє склепіння кон'юнктивального мішка. Фарбування спостерігали з використанням біомікроскопії зі щілинною лампою в кобальтовому синьому освітленні з фільтром Wratten 12. Для оцінки фарбування застосовували 4-бальну шкалу Alcon, де 0 – немає фарбування, 3 – великі та зливні зафарбовані ділянки.

На контрольному візиті спочатку повторно оцінювали тяжкість симптомів ХСО за OSDI й осмолярність сльози. Згодом (із метою визначення тривалості ефекту крапель на основі ГП-гуару) здійснювали інстиляцію по 1 краплі в кожне око; через 15 хв вимірювали осмолярність сльози. Затримку в 15 хв обрали для мінімізації ймовірності визначення осмолярності самих інстильованих крапель: за цей час будь-який надлишок крапель усувається з очної поверхні шляхом нормального сльозовідтоку, при цьому можливе розведення чи зниження осмолярності ще можна виміряти.

Після другого визначення осмолярності оцінювали інші параметри очної поверхні. Гірше око (ГО) визначали як око з найвищою осмолярністю сльози, краще око (КО) – як око з найнижчою осмолярністю, виміряною до початку лікування.

Результати

До випробування залучили 31 учасника; завершили дослідження 28 пацієнтів (5 чоловіків, 23 жінки; середній вік – 54 роки, діапазон – від 25 до 83 років); 3 пацієнтів виключили через недотримання процедур дослідження чи неявку на контрольне обстеження.

Таблиця. **Параметри очної поверхні**

Параметр	Інструмент / шкала оцінки
Осмолярність сльози	Осмометр TearLab™
Гіперемія кон'юнктиви	Кільця Пласідо
Фарбування рогівки	Рейтингова шкала Alcon: від 0 (фарбування відсутнє) до 3 (великі та зливні зафарбовані ділянки)
Фарбування кон'юнктиви	Рейтингова шкала Alcon: від 0 (фарбування відсутнє) до 3 (великі та зливні зафарбовані ділянки)

Осмолярність сльози

На початку середня осмолярність сльози в ГО становила 314,63±11,0 мОсм/л. Після 3 тиж використання крапель цей показник зменшився до 307,7±15,7 мОсм/л (p<0,05; рис. 1). У КО середня осмолярність до та після 3 тиж лікування становила 306,6±10,1 та 303,9±11,3 мОсм/л відповідно (p=0,228).

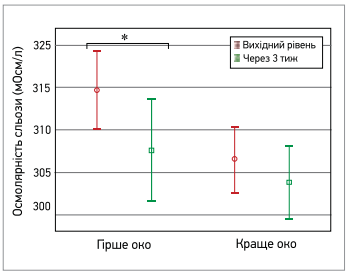


Рис. 1. Осмолярність сльози, виміряна за допомогою осмометра TearLab™, у ГО та КО до та після 3 тиж використання крапель (зображені середні та 95% ДІ)

*Примітка: статистично значуще зниження осмолярності сльози в ГО після 3 тиж використання крапель (*p<0,05).*

На заключному візиті було встановлено статистично значуще зниження осмолярності через 15 хв після інстиляції зволожувальних крапель у ГО з 307,7±15,7 до 299,3±13,4 мОсм/л (p<0,05); зниження в КО з 303,9±11,3 до 298,2±12,9 мОсм/л наблизилося до статистичної значущості (p=0,09; рис. 2).

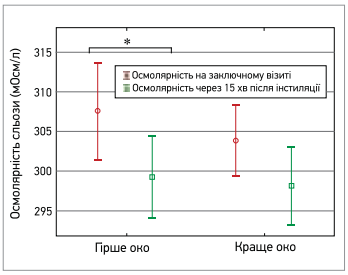


Рис. 2. Осмолярність сльози, виміряна за допомогою осмометра TearLab™, у ГО та КО до та через 15 хв після інстиляції крапель на основі ГП-гуару (дослідження на кінцевому візиті; зображені середні та 95% ДІ)

*Примітка: статистично значуще зниження осмолярності сльози в ГО через 15 хв після інстиляції крапель (*p<0,05).*

Симптоми

До початку лікування середня оцінка OSDI становила 44,9±15,2 бала. Після 3 тиж використання крапель вона значно покращилася до 28,3±17,0 бала (p<0,01).

Клінічні ознаки

Гострота зору, виміряна за допомогою високо- та низькоконтрастних таблиць, не відрізнялася між візитами (p>0,05).

Середній показник NITBUT на початку становив 4,5±2,9 та 5,0±2,3 с (ГО та КО відповідно); після 3 тиж лікування він покращився до 6,7±4,6 та 5,6±3,6 відповідно (ГО p<0,05; КО p=0,46; рис. 3).

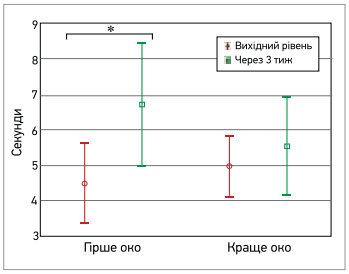


Рис. 3. Час розриву слізної плівки до та після 3 тиж використання крапель (зображені середні та 95% ДІ)

*Примітка: статистично значуще покращення стабільності в ГО після 3 тиж використання крапель (*p<0,05).*

Покращення фарбування рогівки на кінцевому візиті спостерігалося в усіх квадрантах обох очей. Утім, покращення досягло статистичної значущості лише в центральних ділянках обох очей (p<0,00001; рис. 4).

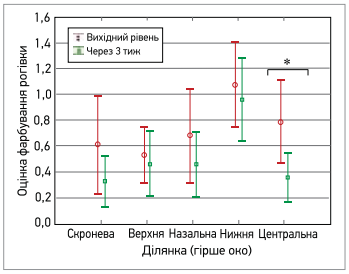


Рис. 4. Фарбування рогівки до та після 3 тиж використання крапель (ГО; зображені середні та 95% ДІ)

*Примітка: статистично значуще покращення фарбування рогівки після 3 тиж використання крапель у центральній ділянці ГО (*p<0,01).*

Також відзначили зменшення фарбування й гіперемії кон'юнктиви обох очей, але ці зміни були статистично не значущими (p>0,05).

Обговорення

Зволожувальні очні краплі залишаються головною терапевтичною опцією для осіб із ХСО. Проведене дослідження продемонструвало, що в пацієнтів із ХСО (визначеною за гіперосмолярністю сльози), котрі дотримувалися фіксованого режиму використання очних крапель на основі ГП-гуару, після 3 тиж лікування спостерігалися зниження осмолярності сльози, значне покращення симптомів, стабільності слізної плівки та фарбування рогівки.

За своєю природою вплив гіперосмолярності сльози є багатофакторним і циклічним. Гіперосмолярність спричиняє цикл запалення, ушкодження очної поверхні та дискомфорт, які часто супроводжують ХСО [2, 10]. Розрив цього циклу шляхом збільшення водної фази слізної плівки, що досягається за допомогою інстиляції зволожувальних крапель, тимчасово знижує гіперосмолярність [11-13]. Гіпотонічні краплі здатні знижувати осмолярність сльози лише на 1-2 хв, натомість у цьому дослідженні після інстиляції крапель на основі ГП-гуару зниження осмолярності зберігалося щонайменше протягом 15 хв. Наскільки відомо авторам, це єдине дослідження, в якому досягнуто таке тривале зниження осмолярності після інстиляції крапель.

Зниження осмолярності сльози після 3 тиж використання крапель було найбільшим у ГО (тобто в оці з найвищою осмолярністю до лікування). У ГО також більше покращувалися такі параметри, як NITBUT і центральне фарбування рогівки. У КО теж відзначили зниження осмолярності й покращення NITBUT, але ці зміни були менш вираженими та не досягли статистичної значущості. Зниження осмолярності та підвищення стабільності слізної плівки після 3 тиж лікування є важливим результатом з огляду на циклічне ушкодження, що може зумовлювати гіперосмолярність. Покращення цих обох параметрів захищає епітеліальні клітини рогівки від ушкодження, про що свідчить зменшення рівнів фарбування в усіх квадрантах рогівки на кінцевому візиті. Хоча в цьому дослідженні зменшення фарбування кон'юнктиви після використання крапель на основі ГП-гуару було достовірним, у попередній роботі встановлено статистично значуще зменшення цього показника порівняно з контролем [5].

Краплі на основі ГП-гуару, використані в цьому дослідженні (Систейн® Ультра), містять два гідрогель-полімерні зволожувальні компоненти (0,4% ПЕГ 400 та 0,3% пропіленгліколь). Після інстиляції ГП-гуар полімеризується з формуванням на очній поверхні структурованої гелеподібної матриці, котра довше утримує зволожувальні компоненти [7, 8]; цей захисний шар переважно зв'язується зі зневодненими й ушкодженими ділянками рогівки [5] та діє як мукоміметик, зменшуючи тертя між повікою й очною поверхнею під час моргання [9].

Гідрофільні муцини (слиз) у складі слізної плівки відповідають за її стабільність завдяки зменшенню поверхневого натягу, що дає слізній плівці змогу легко розподілитися очною поверхнею. Гіперосмолярність сльози зумовлює втрату келихоподібних клітин – визначної патогенетичної ланки ХСО, як продукцію гелеподібних муцинів [3, 10]. Moon і співавт. установили, що штучні сльози на основі ГП-гуару значно збільшують товщину слизового шару слізної плівки протягом 30 хв після інстиляції порівняно з контролем [14]. Використання крапель на основі ГП-гуару покращує адгезивність і подовжує утримання препарату штучної сльози, підвищує стабільність і зменшує випаровування слізної плівки, знижує осмолярність сльози й висушування рогівки, покращує симптоми, надаючи довготривалі переваги для пацієнтів із ХСО.

У проведеному дослідженні пацієнтів інструктували робити інстиляції крапель на основі ГП-гуару 4 р/день протягом 3 тиж. Наразі доведено, що хронічна експозиція консервантів, як-от бензалконію хлорид (БАХ), у пацієнтів із ХСО спричиняє токсичність і патологічні зміни очної поверхні [15-17]. Переконливі докази свідчать, що пацієнтам із тяжкою ХСО, котрі потребують частих інстиляцій зволожувальних крапель, слід уникати використання очних лубрикантів із БАХ. Сучасна консервувальна система з поліквартерніем-1 (Poliquad® / Поліквад®, «Алкон Лабораторіз Інк.», США), що входить до складу крапель на основі ГП-гуару, використаних у випробуванні, переноситься краще та є м'якшою для очної поверхні, ніж БАХ [18].

Отже, результати дослідження свідчать про значне зниження осмолярності сльози після інстиляції крапель на основі ГП-гуару (Систейн® Ультра, «Алкон Лабораторіз Інк.», США) 4 р/день протягом 3 тиж. Ця схема лікування також ефективно зменшувала симптоми ХСО та покращувала параметри очної поверхні, як-от стабільність слізної плівки й фарбування рогівки. Значне зниження осмолярності сльози після інстиляції крапель на основі ГК-гуару зберігається щонайменше 15 хв – значно довше порівняно з іншими препаратами штучної сльози.

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття друкується в скороченні.

Ng A., Keech A., Jones L. Tear osmolarity changes after use of hydroxypropyl-guar-based lubricating eye drops. Clin. Ophthalmol. 2018; 12: 695-700.

Переклав з англ. ***Олексій Терещенко***

Підводні камені в діагностиці глаукоми: діалог офтальмолога з нейроофтальмологом

О.П. Вітовська

В.А. Васюта

Нещодавно в рамках дистанційно-освітнього проєкту із сертифікацією Ophtalmic iSCHOOL відбувся онлайн-семінар «Глаукома чи не глаукома? Міждисциплінарна експерт-зустріч офтальмолога та нейроофтальмолога». Ведучою та співрозмовником була голова правління громадської спілки «Всеукраїнський альянс офтальмологів», доктор медичних наук, професор Оксана Петрівна Вітовська. Як запрошений експерт слово мала старший науковий співробітник ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України», голова правління Української нейроофтальмологічної асоціації, нейроофтальмолог, лікар вищої категорії, доктор медичних наук Віра Анатоліївна Васюта.

На початку виступу Віра Анатоліївна повідомила, що Українська нейроофтальмологічна асоціація створена з метою об'єднання офтальмологів, нейроофтальмологів, нейрохірургів, неврологів та інших спеціалістів нашої країни для обміну досвідом і поглиблення знань щодо офтальмології, а також запросила всіх охочих приєднатися до Асоціації через офіційну сторінку в соціальній мережі Facebook, де обговорюються цікаві клінічні випадки й новини сучасної нейроофтальмології. Одним із проєктів, започаткованих асоціацією, є міждисциплінарний семінар «Нейроофтальмологічні вікенди», в якому беруть участь відомі та досвідчені представники різних спеціальностей із доповідями на актуальні теми, котрі діляться інформацією, що може бути корисною для багатьох лікарів різних спеціальностей в їхній практичній діяльності.

Онлайн-семінар розпочався з аналізу клінічного випадку, котрий описала та продемонструвала за допомогою слайдів професор О.П. Вітовська.

Клінічний випадок № 1

Пацієнтка віком 76 років звернулася до офтальмолога зі скаргами на розмитість зору правого ока, що триває протягом року та не піддається повній корекції. Під час опитування виявлено супутню патологію – контрольована гіпертензія, мігрені. Об'єктивно: артифакія на обох очах протягом 6 років. 3 роки тому при зверненні до іншого офтальмолога встановлено попередній діагноз «Підозра на глаукому», але пацієнтка на контрольні огляди не з'являлася. З'ясовано, що хворих на глаукому в роду не було. Гострота зору: OD – 0,7 (із корекцією cyl – 0,75×100), OS – 1,0, внутрішньоочний тиск (ВОТ) OD – 12 мм рт. ст., OS – 11 мм рт. ст. Пахіметрія OD – 481 мкм, OS – 505 мкм. Кути відкриті, ознаки дисперсії пігменту чи псевдоексфоліативного синдрому відсутні, інтраокулярна лінза прозора, фіксація правильна.

«На що насамперед варто звернути увагу під час діагностичного пошуку в цьому випадку?», – адресувала своє запитання професор О.П. Вітовська колезі.

Віра Анатоліївна рекомендувала під час огляду очного дна насамперед звернути увагу на наявність деколорації (збліднення) диска в ділянці нейроретинального пояска. Саме це має занепокоїти лікаря. Враховуючи те, що в пацієнтки знижена гострота зору, котрий корегується незадовільно, а також у зв'язку з відсутністю відомих причин, що могли би це зумовити, він повинен ухвалити рішення про подальше (ретельніше) обстеження; наступним етапом має стати оптична когерентна томографія й вимірювання полів зору.

На це Оксана Петрівна озвучила результати проведеного обстеження пацієнтки: оптична когерентна томографія обох очей продемонструвала, що в правому оці є патологічні зміни – витончення шарів нервових волокон. Про що це може свідчити?

Коментуючи отримані дані, Віра Анатоліївна запропонувала звернути особливу увагу на асиметрію патоморфологічного стану очей і підкреслила важливість проведення двобічного томографічного обстеження навіть у випадку, якщо гострота зору одного ока в нормі. Потоншення шару перипапілярних волокон з одного боку дає привід для підозри на глаукому та проведення ретельнішої диференційної діагностики.

О.В.: З якою саме патологією в цьому випадку потрібно проводити диференційну діагностику? Чи є підстави запідозрити, наприклад, передню ішемічну нейропатію?

В.В.: Ні, підстав недостатньо. З огляду на характер скарг пацієнтки доцільно запідозрити хронічний перебіг патологічного процесу. Для уточнення діагнозу варто виконати ультразвукове дослідження магістральних судин голови та шиї.

О.В.: А якщо звернути увагу на розмір диска зорового нерва ураженого ока, то, порівнюючи його з розміром диска здорового ока, на цій стадії діагностики можна припустити, що ці ознаки свідчать про часткову атрофію зорового нерва.

В.В.: Так. Окрім того, враховуючи стан пацієнтки та наявні дані обстежень, необхідно проводити диференційну діагностику між нормотензивною глаукомою й компресійною оптичною нейропатією. Саме тому для остаточного уточнення в такому випадку має сенс виконати МРТ головного мозку та скерувати пацієнтку на консультацію до нейроофтальмолога.

О.В.: А чи могла в такій ситуації спостерігатися постзастійна оптикопатія при повторних гіпертонічних кризах із підвищеним внутрішньочерепним тиском?

В.В.: Сумнівно. Взагалі слід пам'ятати, що завжди існують два шляхи розвитку застою: регрес, коли зміни з часом повністю зникають; при офтальмоскопії не виявляється порушень на очному дні (такий результат трапляється частіше), а також постзастійна атрофія нерва. Зазвичай короткочасне підвищення внутрішньочерепного тиску не спричинить розвитку застійних явищ у дисках. Для того, щоб відбулися патологічні зміни, потрібен певний час, причому спостереження доводять, що часто навіть досить тривалі застійні явища в дисках можуть не зумовлювати погіршення гостроти зору. Потрібні місяці (іноді навіть і роки) перебування в умовах постійного застою для того, щоб розвинулася очевидна постзастійна атрофія зорового нерва.

О.В.: Після ретельного аналізу всіх даних, враховуючи мігрень в анамнезі та базуючись на результатах офтальмоскопії (збільшення фізіологічної екскавації диска зорового нерва, деколорацію диска, наявність центральної скотоми тощо), цій пацієнтці було встановлено діагноз нормотензивної глаукоми. Інше питання – ухвалення рішення щодо лікувальної тактики за такого стану. Ґрунтуючись на результатах відносно нещодавнього мережевого метааналізу, під час якого проаналізовано 114 рандомізованих клінічних досліджень, 20 275 пацієнтів, 14 молекул і плацебо та проведено порівняння ефективності препаратів першого ряду при лікуванні відкритокутової глаукоми, вирішено розпочати терапію нормотензивної глаукоми з призначення аналогів простагландинів. Саме вони, за даними метааналізу, характеризуються найбільшим гіпотензивним ефектом і мають сприятливий профіль переносимості; водночас вони мають переваги з огляду на комплаєнс, оскільки призначаються 1 р/добу. Доцільним є призначення комбінованих препаратів, до складу котрих входять аналоги простагландинів і β-блокатори; їхні очевидні переваги мають три складові – синергізм, комплаєнс і зменшення дії консерванта.

Крім того, хворі на нормотензивну глаукому потребують нейропротекторного лікування. Добре зарекомендував себе ресвератрол. Проводилося дослідження впливу цієї молекули на мікроциркуляцію та структурні зміни тканин ока при моделюванні ішемії-реперфузії сітківки в експерименті (адже саме в умовах ішемії розвивається нормотензивна глаукома). Водночас спостерігалися покращення гемодинаміки та виражена нейропротекторна дія. До того ж засіб має протизапальну (пригнічує адгезію лейкоцитів у сітківці), антиоксидантну (зменшує генерацію активних форм кисню в кришталику, збільшує активність антиоксидантних ефектів SOD-1, HO-1 і каталази) й антиангіогенну дії (зменшує експресію лейкотрієнів B4, MMP-9, знижує експресію VEGF) і покращує глікемічний профіль.

Результати прийому препаратів, які містять ресвератрол, у лікуванні патології сітківки судинного генезу продемонстрували достовірне збільшення гостроти зору, значне покращення стану мікроциркуляції в бульварній кон'юнктиві, достовірне та значне збільшення діаметра звужених артерій сітківки.

Також професор О.П. Вітовська нагадала, що під час діагностики й обрання лікування за глаукоми з нормальним тиском (ГНТ) варто пам'ятати, що для цієї патології характерні різні типи розвитку ураження диска зорового нерва:

- фокальна ішемічна ГНТ – схильність до вазоспазму, мігрень. Характерною ознакою є локальний прорив нейрогліального кільця, наявність крововиливу на голівці ДТ, локальні зони ішемії сітківки;
- міопічна ГНТ, для котрої характерна помітна втрата нейрогліального кільця диска зорового нерва, за міопії високих ступенів форма голівки ДТ різко змінена, відзначається її блідість. Спостерігаються асиметрія ДТ, характерні глаукоматозні зміни поля зору: скотоми в носовій частині, формування дугоподібної скотоми;
- сенильна склеротична ГНТ, для котрої типовою є блюдцеподібна екскавація, помірні зміни полів зору та повільне прогресування нейропатії на ранньому етапі. За відсутності дефектів поля зору, близьких до точки фіксації, в похилому віці можливе спостереження.

О.В.: Анамнез і дані обстежень свідчать про те, що в зазначеної пацієнтки спостерігалася фокальна ішемічна нормотензивна глаукома, адже наявна схильність до ангіоспазмів і мігрені. Також характерними ознаками є локальні прориви кільця та зони ішемії. Крім того, за ГНТ можуть спостерігатися т. зв. міопічні диски, для котрих характерна помітна втрата нейрогліального кільця. Зазвичай це відбувається за міопії високого ступеня. Водночас відзначається блідість диска зорового нерва. У такій ситуації не просто диференціювати, чи це міопічні зміни, чи глаукомні порушення. За короткозорості діагностика глаукоми взагалі є непростим завданням і потребує уважності та додаткових обстежень.

В.В.: Необхідно мати на увазі, що за даними наукових досліджень, у 10-20% пацієнтів за нормотензивною глаукомою маскується компресивно-оптична нейропатія. Ці діагнози також буває дуже непросто диференціювати, тому в сумнівних випадках і за наявності суперечливих проявів обов'язково потрібно проводити МРТ-дослідження.

Продовжуючи тему, Віра Анатоліївна також навела клінічний випадок із власної практики.

Клінічний випадок № 2

Пацієнтка Ж., 1972 р. н., звернулася зі скаргами на значне зниження гостроти зору на лівому оці. Зі слів пацієнтки, зір знижувався поступово протягом 4 років; останні 3 роки вона перебувала на диспансерному спостереженні в офтальмолога за місцем проживання з діагнозом відкритокутової глаукоми. Пацієнтка скаржиться на часті головні болі (лобна, скронева ділянки, іноді за типом гемікранії). Від моменту першого звернення до лікаря постійно отримувала гіпотензивну терапію.

Під час огляду виявлено таке: пацієнтка має надлишкову масу тіла, страждає на артеріальну гіпертензію, компенсовану антигіпертензивними препаратами. Водночас виявлено гіперфункцію щитоподібної залози, компенсовану препаратами.

Під час першого звернення до офтальмолога у 2017 році зі скаргами на зниження гостроти зору на обидва ока (більше лівого) лікар зробив запис в амбулаторній картці: гострота зору OD – 1,0 н/к, OS – 0,9 н/к; кон'юнктива блідо-рожева, рогівка прозора, на очному дні змін не виявлено, ВОТ – 23 мм рт. ст. Діагноз: підозра на глаукому.

Подальша динаміка була пов'язана з прогресивним зниженням гостроти зору: у 2018 році гострота зору OD – 1,0 н/к, OS – 0,7 н/к; у 2019 році OD – 0,9 н/к, OS – 0,4 н/к; у 2020 році OD – 0,8 н/к, OS – 0,1 н/к. ВОТ коливався від 19 до 24 мм рт. ст. (використовувався латанопрост).

При зверненні до нейроофтальмолога гострота зору становила OD – 0,8 н/к, OS – 0,06 н/к, ВОТ – 19 і 21 мм рт. ст., у полі зору – бітемпоральна геміанопсія, обсяг рухів очних яблук повний, відносний аферентний зіничний дефект зліва (зіниця Маркуса-Гунна). На очному дні справа спостерігалися деколорація нейроретинального пояска, зліва – деколорація диска (більше темпорально), а також деколорація ретинального пояска та звужені судини.

Оптична когерентна томографія дисків зорових нервів виявила потоншення шару перипапілярних нервових волокон (більше зліва), бітемпоральну геміанопсію й основну причину патологічного стану – менінгіому пагорба турецького сідла.

Інформація про пухлину: доброякісна, розвивається з ворсинок, розташованих у ділянці передньої міжпечеристої пазухи; в початковій стадії свого розвитку дає практично тільки очні симптоми (зниження гостроти зору та зміни полів зору за хіазмальним типом, часто асиметрично), ендокринні порушення; неврологічні симптоми відсутні.

Після встановлення діагнозу проведено субтотальне видалення новоутворення. Менінгіома підтверджена гістологічно. Остаточний діагноз: менінгіома пагорба турецького сідла з ендоселярним розповсюдженням.

У післяопераційному періоді проводилося радіохірургічне (2-й етап) і медикаментозне лікування. Останнє складалося з інсталяцій препаратів на основі бримонідину та тимололу – 2 р/добу, а також препаратів на основі цитиколіну та гіалуронової кислоти – 2 р/добу. У зв'язку з перенесеним пухлинним процесом нейропротектори та препарати, що покращують мозковий кровообіг, не призначалися.

Об'єктивний стан: гострота зору OD – 0,9 н/к, OS – 0,1 н/к, ВОТ OD – 20 мм рт. ст., OS – 22 мм рт. ст. Стан через 3 міс: гострота зору OD – 1,0 н/к, OS – 0,3 н/к, ВОТ OD – 19 мм рт. ст., OS – 20 мм рт. ст. Огляд через 4 міс після радіохірургічного втручання: гострота зору OD – 1,0 н/к, OS – 0,3 н/к, ВОТ OD – 19 мм рт. ст., OS – 19 мм рт. ст., у полі зору – бітемпоральна гетеронімна геміанопсія, на очному дні – атрофія зорових нервів обох очей.

Професор О.П. Вітовська навела ще один клінічний випадок.

Клінічний випадок № 3

Пацієнтка віком 51 рік звернулася до офтальмолога зі скаргами на дискомфорт і сухість в очах. В анамнезі – емфізема легень. Гострота зору: OD – 1,0 н/к, OS – 0,5 н/к, ВОТ OD – 29 мм рт. ст., OS – 33 мм рт. ст. кут передньої камери відкритий, помітна смужка циліарного тіла, пігментація 2 ст., змішана. Передній відрізок ока без особливостей. Оцінка полів зору продемонструвала, що наявні патологічні зміни.

В.В.: Зверніть увагу на те, що на зниження гостроти зору пацієнтка не скаржилася, а це характерно для хворих на глаукому. Якщо в них збережений центральний зір, вони часто не помічають розвитку проблеми. Якщо проблема не в глаукомній оптичній нейропатії, а в іншій патології (наприклад, парацентральна скотома), зазвичай з'являються скарги на зниження гостроти зору.

Пацієнтці проведено доплерографію судин шиї та голови, але вона виявила лише незначні вікові зміни. Після цього здійснено оптичну когерентну томографію обох очей, яка виявила наявність глаукоми.

Як терапію глаукоми обрано препарати на основі бримонідину та тимололу малеату, для лікування сухого ока – засоби на основі гіалуронату натрію.

О.В.: Чи є доцільним проведення доплерографії судин шиї та голови всім пацієнтам із підозрою на глаукому?

В.В.: Ні, це не є доцільним. Є сенс у проведенні такого обстеження насамперед за підозри на нормотензивну глаукому, оскільки фактор ризику за цієї патології – периферичні вазоспазми, що можуть спричинити швидке зниження гостроти зору.

Інший клінічний випадок описала Віра Анатоліївна Васюта.

Клінічний випадок № 4

Пацієнт 1969 р. н. звернувся до нейроофтальмолога 21.01.2019 зі скаргами на значне зниження гостроти зору правого ока та відсутність зору на лівому оці. Зі слів хворого, зір знижувався поступово впродовж 3 років. Об'єктивний стан: гострота зору OD – 0,04 н/к, OS – 0 н/к. У полі зору правого ока – абсолютна темпоральна геміанопсія. Зіниці D = S, помірний мідріаз, реакція на світло ослаблена. На очному дні диски здорових нервів бліді, межі чіткі, судини звужені.

З анамнезу відомо, що пацієнт уперше звернувся до офтальмолога за місцем проживання 28.11.2016 зі скаргами на поступове зниження гостроти зору протягом року. Запис в амбулаторній картці: гострота зору OD – 0,9 н/к, OS – 0,7 н/к, звуження полів зору з темпоральних боків, заломлювальні середовища прозорі, диски зорових нервів блідо-рожеві, межі чіткі, судини сітківки звужені, макула – без особливостей, ВОТ за Маклаковим OD – 21 мм рт. ст., OS – 21 мм рт. ст. Діагноз: підозра на нормотензивну глаукому обох очей. Рекомендовано спостереження в офтальмолога, вимірювання ВОТ.

Після цього пацієнт регулярно відвідував офтальмолога. Рівень ВОТ коливався від 19 до 21 мм рт. ст. Були рекомендовані інстиляції бринзоламіду/тимололу й тафлупросту.

У 2017 році проходив лікування в денному стаціонарі поліклініки за місцем проживання, при цьому спостерігалися такі показники гостроти зору: OD – 0,4 н/к, OS – 0,2 н/к, ВОТ – 20,0. У стаціонарі проводилися парабульбарні ін'єкції мілдронату й емоксипіну, в/м пірацетам, церебролізин, вітаміни групи В. Виписаний із діагнозом нормотензивної глаукоми.

У 2018 році повторно проходив стаціонарне лікування за місцем проживання. Проводилися парабульбарні ін'єкції емоксипіну, ретиналаміну, мілдронату, в/м пірацетам, церебролізин, вітаміни групи В. Постійно отримував інстиляції гіпотензивних крапель. Однак зір пацієнта поступово погіршувався. За порадою сусідки приїхав на консультацію до нейроофтальмолога ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України», де було проведено термінове МРТ-обстеження та встановлено такий діагноз: хіазмальний синдром, атрофія зорових нервів обох очей. Призначено оперативне лікування. Після хірургічного втручання та проведення гістологічного дослідження з'ясувалося, що хіазмальний синдром розвинувся на тлі аденоми гіпофіза. На жаль, після хірургічного лікування гострота зору в пацієнта не покращилася.

Основні зауваження щодо ведення цього пацієнта:

- правильний діагноз установлено лише через 3 роки після появи зорових порушень;
- під час першого відвідування офтальмолога (за даними амбулаторної картки) спостерігалися зміни полів зору – бітемпоральна геміанопсія; ці зміни не є характерними для глаукоми;
- щодо опису очного дна – лише монотонна деколорація дисків зорових нервів;
- пацієнта не розпитували про загальні скарги, хоча, як з'ясувалося, впродовж 3 років його турбували постійні головні болі (останній рік значно виражені);
- надалі покращення зорових функцій у пацієнта є малоймовірним.

Інші «червоні прапорці», на які варто було звернути увагу:

- вік пацієнта на момент звернення – 47 років;
- активні скарги на зниження гостроти зору;
- відсутність глаукомної екскавації;
- прогресивне зниження гостроти зору.

Водночас Віра Анатоліївна нагадала, що вік пацієнтів, у яких найчастіше (близько 70%) виявляються новоутворення хіазмоселярної локалізації, становить 20-50 років. До 95% випадків – доброякісні та відносно повільно прогресуючі пухлини (аденоми гіпофіза, краніофарингіоми, гліоми зорових нервів, хордоми тощо). Найчастіше серед них трапляється саме аденома гіпофіза: від 10 до 27% усіх новоутворень головного мозку, а серед пухлин ХСЛ – близько 90%. Вона розвивається з клітин передньої частки гіпофіза. За розміром розподіляється на мікроаденому (до 15 мм) і макроаденому (понад 15 мм).

Клінічний випадок № 5

Наступний клінічний випадок навела професор О.П. Вітовська.

Жінка віком 45 років звернулася до офтальмолога зі скаргами на погіршення зору та часті головні болі. Гострота зору: OD – 1,0 н/к (із sph +1,5), OS – 1,0 н/к (із sph +1,0), ВОТ OD – 15 мм рт. ст., OS – 37 мм рт. ст. Біометрія OS: передньозадня вісь – 23,5, передня камера – 2,1. Діагноз: закритокутова глаукома. Постає запитання: з чого розпочати лікування?

Першим етапом, на думку Оксани Петрівни, може бути лазерна іридектомія, але в стислі терміни після цього рекомендовано виконати факоемульсифікацію з імплантацією інтраокулярної лінзи. Оскільки в післяопераційному періоді часто може з'являтися набряк рогівки (особливо в пацієнтів із високим ВОТ або за набухальної катаракти), варто додатково призначати засоби, що усувають набряк рогівки та зайву рідину з тканини (препарати з манітом тощо).

Повертаючись до основної теми семінару, Оксана Петрівна попросила колегу озвучити основні ознаки, що відрізняють глаукому від інших патологічних станів (від яких її часто доводиться диференціювати).

Віра Анатоліївна зауважила, що основними «червоними прапорцями», котрі мають занепокоїти офтальмолога та відрізнити не глаукому від глаукоми, є такі прояви неглаукомного патологічного процесу:

- поле зору прогресивно звужується (швидше, ніж зазвичай за глаукоми);
- зміни полів зору прогресують, незважаючи на нормальний або компенсований ВОТ (на гіпотензивній терапії);
- немає зв'язку між змінами полів зору й офтальмоскопічною картиною диска зорового нерва.

У таблиці наведено основні відмінності між глаукомою та не глаукомою.

Підготував ***Олександр Соловйов***

Таблиця. **Ключові відмінності між глаукомою та не глаукомою**

Зір	Тривалий час центральний зір не змінений	Раннє зниження гостроти зору різного ступеня вираженості, зоровий дискомфорт
Нейроретинальний поясок	Потоншання, колір блідо-рожевий до розвинутої стадії	Блідий (як секторально, так і дифузно)
Нейроретинальний поясок	Вертикальне потоншання	Горизонтальне потоншання
Кореляція між екскавацією та змінами полів зору	Наявна	Часто відсутня
Поле зору	Верхні, аркутанні, назальні сходинки	Парацентральні, темпоральні дефекти
ВОТ	Підвищений або норма	Норма
Сімейний анамнез	Глаукома в родичів	Зазвичай відсутній
Одно- чи двобічне ураження	Переважно білатеральне, симетричне	Може бути асиметричним (залежно від локалізації компресії)

І.Я. Новицький, д.м.н., професор кафедри офтальмології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького; **У.М. Томків**, лікар-офтальмолог медичного центру «Окулюс», м. Львів

І.Я. Новицький

У.М. Томків

Вікова макулярна дегенерація: сучасні аспекти патогенезу, діагностики та лікування

Вікова макулярна дегенерація (ВМД) – хронічне прогресуюче захворювання, за якого уражається центральна ділянка сітківки (макула). У пацієнтів із ВМД погіршується центральний зір; периферичний зір не змінюється. Згідно з даними Європейської асоціації ретинологів (2017), найбільша частка випадків сліпоти та значного зниження зору в Європі спричинена саме ВМД. У подальших десятиліттях очікується зростання рівня захворюваності на ВМД у зв'язку зі збільшенням тривалості життя та старінням популяції. Сьогодні 1 із 4 європейців віком понад 60 років хворіє на ВМД. Ураховуючи поширеність захворювання та дані статистики, йдеться про 34 млн хворих із ВМД у Європі. Вчені оцінюють, що до 2050 р. поширеність цього захворювання зросте на 20%. Значне зниження зору, спричинене пізньою стадією ВМД, істотно погіршує якість життя та функціональні можливості пацієнта. Збільшення поширеності ВМД у майбутньому може стати серйозним медичним і соціально-економічним викликом для країн Європи.

Фактори ризику

Головними факторами ризику виникнення ВМД є вік, етнічність і генетичні фактори (втричі вищий ризик появи, якщо родич першої лінії хворіє на ВМД). Молекулярні генетичні дослідження визначили деякі генетичні фактори ризику, як-от CFH-ген регуляції системи комплементу, ARMS2-ген, гени, асоційовані з метаболізмом ліпідів. Куріння значно збільшує ризик появи ВМД (приблизно вдвічі). Згідно з даними J.C. Khan, D.A. Thurlby та співавт. (2006), ризик розвитку ВМД в осіб, які не курили протягом останніх 20 років, прирівнюється до ризику розвитку в осіб, які ніколи не курили. Пацієнтам із ВМД рекомендується відмовитися від куріння сигарет як ключового фактора ризику. Гіпертонічна хвороба та серцево-судинні захворювання також можуть бути асоційовані з підвищеним ризиком появи ВМД, але результати клінічних досліджень є досить суперечливими. Додатковим фактором ризику може бути низький системний рівень антиоксидантів в організмі. Clemons і співавт. (2005) довели факт вищого ризику виникнення ВМД в осіб із вищим рівнем споживання холестерину та жирів. Певний час прийом аспірину пов'язували з ризиком появи ВМД, але метааналіз 10 наукових досліджень (Zhu W. et al., 2013) спростував зв'язок між прийомом аспірину та розвитком ВМД. Отже, етіологія захворювання є багатофакторною.

Класифікація ВМД

У практичній офтальмології ВМД традиційно розподіляють на суху (неекссудативну) та вологу (ексудативну) форми. У 2013 р. Macular Research Classification Committee було запропоновано клінічну класифікацію ВМД, що базується на оцінці змін сітківки (при проведенні офтальмоскопії) в межах двох діаметрів диска зорового нерва (DD) від центру fovea centralis в осіб віком понад 55 років (табл. 1).

Гістопатологія та патогенез ВМД

Гістопатологія та патогенез ВМД залишаються не цілком дослідженими. За вологої форми ВМД дисфункція та втрата хоріокапілярів спричиняють гіпоксію пігментного епітелію сітківки (ПЕС). Клітини ПЕС у стані гіпоксії продукують ангіогенні речовини, схожі на VEGF, що зумовлює формування хоріоїдальної неоваскуляризації (ХНВ) (Bhutto I., Lutty G., 2012). Суха форма ВМД супроводжується накопиченням токсичних продуктів у клітинах ПЕС, що спричиняє активацію системи комплементу. Згодом спостерігаються атрофія клітин ПЕС і вторинна втрата хоріокапілярів.

Таблиця 1. **Клінічна класифікація ВМД (Macular Research Classification Committee)**

Стадія	Офтальмоскопічні прояви
Відсутність явних вікових змін	Відсутні друзи Відсутні зміни пігментації*
Нормальні вікові зміни	Малі друзи ≤63 мкм Відсутні зміни пігментації
Рання ВМД	Середні друзи >63 мкм, ≤125 мкм Відсутні зміни пігментації
Проміжна ВМД	Великі друзи >125 мкм та/або наявні зміни пігментації
Пізня ВМД	Неоваскулярна ВМД та/або географічна атрофія

*Примітка: * будь-яка гіпер- або гіпопігментація, що поєднується з наявністю середніх або великих друз і не є проявом інших захворювань.*

Таблиця 2. **Антиоксиданти, вітаміни та мінерали, використані в AREDS2**

Речовина	Добова доза
Вітамін С	500 мг
Вітамін Е	400 МО
Лютеїн/зеаксантин	10/2 мг
Цинк	80 мг
Мідь	2 мг

Таблиця 3. **Результати дослідження AREDS**

	Антиоксиданти + цинк	Цинк	Антиоксиданти
Зменшення відносного ризику появи пізньої ВМД	25%	21%	17%
Зменшення відносного ризику зниження зору (на 3 та більше рядків)	19%	11%	10%

Роль системи комплементу в патогенезі ВМД

Система комплементу є частиною імунної системи, що захищає око від збудників інфекцій, бере участь у запальних реакціях, спричиняючи дегрануляцію мастоцитів, а також виконує цитотоксичну функцію. Рівень активності системи комплементу контролюється білками-регуляторами, що забезпечують її постійну готовність до імунної відповіді. Патологічну роль система комплементу має в разі порушення її регуляції, що підтверджено підвищеною концентрацією компонентів комплементу в крові та в складі друз у пацієнтів із ВМД.

Суха форма ВМД

Суха форма ВМД трапляється у 80-90% випадків; офтальмоскопічно виявляються наявність друз, перерозподіл пігменту в макулярній ділянці, атрофія ПЕС і хоріокапілярів. Пацієнти з неексудативною ВМД скаржаться на поступове зниження зору протягом кількох місяців або років.

Друзи – позаклітинні відкладення еозинофільного матеріалу, що локалізуються між мембраною Бруха та ПЕС. Усі друзи можна класифікувати на тверді, м'які та зливні. Тверді друзи – дрібні, жовтого кольору, з чіткими межами осередку, у великій кількості створюють передумови для появи м'яких друз і тяжчих проявів ВМД. М'які друзи мають більший розмір і нечіткі межі (порівняно з твердими). Якщо вони зливаються між собою, то зазвичай зумовлюють друзоїдне відшарування ПЕС, атрофію шарів сітківки та хоріокапілярного шару. Зливні друзи спричиняють географічну атрофію ПЕС і можуть бути передумовою появи субретинальної неоваскуляризації. Залежно від розміру друзи розподіляють на малі (<63 мкм – тверді), середні (63-125 мкм), великі (>125 мкм – м'які). Друзи в кількості >5 (розміром >63 мкм) із наявністю осередків гіперплазії й ушкодження ПЕС пов'язані з високим ризиком прогресування захворювання до вологої форми (Kucharczuk J., Sikorski B., 2017).

Оптична когерентна томографія (ОКТ) сітківки виявляє локалізацію та характер патологічних змін у шарах сітківки. На ОКТ макулярної ділянки друзи мають вигляд хвилястості чи підвищення гіперрефлективного ПЕС із менш рефлективним матеріалом під ним. ОКТ дає змогу виявити стоншення сітківки, а в разі географічної атрофії ПЕС – високо рефлективний сигнал хоріоїдеї, спричинений стоншенням шарів сітківки та гіпопігментацією ПЕС, що дає змогу скануальним променям краще проникати в хоріоїдею.

Автофлюоресценція очного дна дає можливість отримати інформацію про метаболічний статус сітківки, що є індикатором стану ПЕС. Цей метод базується на здатності тканин флюоресціювати залежно від кількості накопиченого ліпофусцину (пігментні гранули), котрий збуджується при поглинанні хвиль певної довжини. Поєднання цих методів діагностики дає можливість отримати найповнішу інформацію щодо стану макулярної ділянки для моніторингу та прогнозування перебігу захворювання.

Автофлюоресценція очного дна корелює з гістопатологічною картиною захворювання. При географічній атрофії ПЕС втрачається ліпофусцин як основний флюорофор. Отже, під час проведення обстеження в ділянках атрофії ПЕС буде отримано знижену автофлюоресценцію. На відміну від фотографій очного дна автофлюоресценція очного дна дає змогу чіткіше окреслити межі атрофічних ділянок. Дослідження є неінвазивним і не потребує значних затрат часу.

Навколо ділянок атрофії ПЕС нерідко виявляється підвищена автофлюоресценція. The Fundus Autofluorescence in Age-Related Macular Degeneration Study Group (FAM-Study Group, 2007) запропонували класифікацію патернів аномально підвищеної автофлюоресценції навколо ділянок атрофії ПЕС. Дослідження продемонстрували, що в пацієнтів із географічною атрофією ПЕС за ВМД спостерігалися поява нових атрофічних ділянок або збільшення вже наявної атрофії в зонах із підвищеною автофлюоресценцією. Запропоновано, що підвищена автофлюоресценція передує загибелі клітин і появі абсолютної скотоми.

Певні патерни підвищеної автофлюоресценції пов'язані з високим ризиком прогресування географічної атрофії ПЕС. Темпи прогресування географічної атрофії в очах зі стрічкоподібним і дифузним патернами були найвищими – 1,81 та 1,77 мм²/рік відповідно. У разі відсутності підвищеної автофлюоресценції темпи прогресування географічної атрофії становлять у середньому 0,38 мм²/рік.

Неексудативну форму ВМД необхідно диференціювати зі спадковими макулярними дистрофіями. Дистрофія Штаргардта успадковується за автосомно-рецесивним типом, маніфестує в першій-другій декаді життя; на пізніх стадіях характеризується фовеальною атрофією ПЕС, хоріокапілярів і нейросенсорного епітелію, оточених блідо-жовтими осередками. Вітеліформна дистрофія дорослих маніфестує у віці 30-50 років. При офтальмоскопії виявляються двобічні симетричні субфовеальні осередки жовтого кольору розміром ½-1 DD зорового нерва округлої або овальної форми. Захворювання прогресує, спричиняє розрив жовтого осередку, згодом – атрофію ПЕС.

Волога форма ВМД

Волога форма ВМД характеризується проростанням новоутворених судин із внутрішніх шарів хоріоїдеї крізь мембрану Бруха під ПЕС (тип 1, окультна неоваскуляризація) чи в простір між ПЕС і нейросенсорним епітелієм сітківки (тип 2, класична неоваскуляризація). ХНВ супроводжується серозним відшаруванням нейросенсорного чи пігментного епітелію, набряком і крововиливами (субретинальними або інтраретинальними). Рецидивуючі субретинальні крововиливи зумовлюють формування фіброзу (дископодібного рубця). Варіантом вологої форми ВМД є ретинальна ангіоматозна

проліферація. Пацієнт із вологою формою ВМД зазвичай скаржиться на гострий початок захворювання, різке зниження зору чи повну втрату центрального зору (спричинену раптовим виникненням субретинального крововиливу). Прямі лінії стають викривленими (метаморфопсії).

ОКТ-ангіографія – новий неінвазивний метод дослідження в офтальмології, важливою перевагою якого є відсутність потреби вводити внутрішньовенно контрастні речовини. Завдяки збільшенню швидкості сканування та появі алгоритму декореляції амплітуди з розподіленням спектра (split-spectrum amplitude-decorrelation angiography, SSADA) на томограмах можна візуалізувати судини очного дна. Апарат оцінює кровоток у судинах завдяки реєстрації амплітуди оптичних променів, відбитих від еритроцитів. ОКТ-ангіографія дає змогу віддиференціювати кровоносні судини від оточуючих тканин на всій глибині сканування, провести тривимірний аналіз судин сітківки, хоріоїдеї та сегментацію різних шарів для оцінки кожного судинного сплетення окремо.

За допомогою ОКТ-ангіографії в пацієнта з вологою формою ВМД можна візуалізувати неоваскулярну мембрану, оцінити її мікросудинні властивості, локалізацію, визначити тип ХНВ. Також це обстеження дає змогу моніторувати зміну цих особливостей із часом або у відповідь на проведене лікування, зіставити активність захворювання та функціональні параметри.

Вологу форму ВМД необхідно диференціювати з міопічною ХНВ, неоваскуляризацією при ангіоїдних смугах, розривах хоріоїдеї, хронічною центральною серозною хоріоретинопатією.

Раннє виявлення та скерування до офтальмолога є критичним для збереження зорових функцій, оскільки швидкий початок лікування при вологій ВМД супроводжується успішнішими результатами.

Стратегія ведення пацієнта із сухою формою ВМД

Із 1992 по 2001 р. у США проведено масштабне рандомізоване плацебо-контрольоване подвійне сліпе випробування Age-Related Eye Disease Study (AREDS), в якому взяли участь 3640 осіб. У результаті цього дослідження виведено т. зв. формулу AREDS (вітамін С 500 мг, вітамін Е 400 МО, цинк 80 мг, каротиноїди 15 мг, мідь 2 мг), яка давала змогу знизити ризик прогресування ВМД із подальшою втратою зору. Подальші дослідження продемонстрували, що β-каротиноїди та куріння негативно впливають на організм, збільшуючи ризик появи раку легень. Нове дослідження AREDS2 було спрямоване на уточнення результатів AREDS, заміну каротиноїдів на лютеїн і зеаксантин, додавання омега-3 поліненасичених жирних кислот (табл. 2). Використання комбінації антиоксидантів і мінералів не зменшувало прогресування ранньої ВМД до наступних стадій. Проте в AREDS та AREDS2 у пацієнтів із проміжною чи пізньою ВМД в одному оці відзначалося зниження прогресування захворювання на 25% при застосуванні формули на 5-му році дослідження (табл. 3). Також необхідно акцентувати увагу пацієнта на потребі модифікації факторів ризику, рекомендувати йому відмовитися від куріння, вживати в їжу зелені листові овочі (салат, шпинат), рибу (збагачену омега-3 поліненасиченими жирними кислотами), зменшити споживання трансжирів; важливим є самоконтроль зору сіткою Амслера.

Збалансований склад, який відповідає сучасним стандартам, міститься у вітамінно-мінеральному комплексі СлезаВіт® (World Medicine Ophthalmics). До складу цього комплексу також входять антоціани чорниці – розчинні у воді рослинні пігменти, котрі мають антиоксидантні та протизапальні властивості, здатні протидіяти окислювальному стресу та стабілізувати вільні радикали. Дослідження довели, що антоціани сприяють регенерації, синтезу родопсину, покращують кровопостачання сітківки за рахунок корекції мікроциркуляції, а також транскапілярного обміну.

Стратегія ведення пацієнта з вологою формою ВМД

Першою лінією лікування пацієнта з вологою формою ВМД є інтравітреальні ін'єкції анти-VEGF-препаратів. Лікування має бути розпочате якнайшвидше при встановленні наявності неоваскуляризації. Стандартними препаратами, що використовуються для лікування вологої форми ВМД та продемонстрували свою ефективність у клінічних дослідженнях, є афліберсепт, бевацизумаб і ранібізумаб. Лікування може здійснюватися за режимом pro re nata («на вимогу» – після виконання трьох завантажувальних ін'єкцій проводяться щомісячні моніторингові візити для визначення потреби інтравітреального введення) чи за режимом treat and extend («лікуй і подовжуй» – після завантажувальної фази інтервали між оглядами, на кожному з яких проводиться ін'єкція, збільшують на 2 тиж).

Своєчасне виявлення ВМД

Американська асоціація офтальмологів рекомендує офтальмологічні огляди пацієнтів без факторів ризику й ознак ВМД із такою періодичністю:

- до 40 років: кожні 5-10 років;
- від 40 до 54 років: кожні 2-4 роки;
- від 55 до 64 років: кожні 1-3 роки;
- від 65 років: кожні 1-2 роки.

Якщо пацієнт раніше не обстежувався в офтальмолога, обов'язково необхідно пройти огляд у віці 40 років. Дуже часто пацієнти не помічають зниження зору одного ока, якщо на парному оці гострота зору все ще є високою. Проведення перевірки гостроти зору дасть змогу виявити такі випадки та своєчасно скерувати пацієнта до офтальмолога. Якщо у хворого вже виявлено ВМД або встановлено наявність факторів ризику цього захворювання, рішення щодо періодичності візитів ухвалюються офтальмологом індивідуально.

Висновки

Прогресування ВМД може значно погіршити якість життя пацієнта. Втрата центрального зору може спричинити неможливість керувати автомобілем, читати, розрізняти обличчя людей, а також зумовити травмування. Саме лікар загальної практики може першим розпізнати симптоми цього небезпечного захворювання та скерувати пацієнта до лікаря-офтальмолога. Раннє виявлення симптомів, скоординована діяльність лікаря загальної практики й офтальмолога дасть змогу своєчасно виявити та розпочати лікування, що може знизити ризик незворотної втрати зору, спричиненої ВМД.

Список літератури знаходиться в редакції.

Дакріоцистит: як розібратися з менеджментом?

Міждисциплінарна експерт-зустріч офтальмолога й отоларинголога

О.П. Вітовська

М.О. Внукова

Серед усіх суміжних спеціальностей найтісніше з офтальмологією пов'язана отоларингологія. Анатомічно орбіта досить близько розташована біля носа та його придаткових пазух і сполучена з ними кількома отворами. За наявності патологічного процесу ЛОР-органів запалення досить швидко може поширитися в орбіту, тому офтальмологічні прояви за патології ЛОР-органів досить різноманітні. На першому місці серед захворювань, які пов'язують офтальмолога й отоларинголога, перебуває дакріоцистит. І саме цьому питанню присвячено сьогоднішній марафон.

У рамках III Всеукраїнського офтальмологічного марафону провідні експерти – **професор кафедри офтальмології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук Оксана Петрівна Вітовська й отоларинголог, лікар вищої категорії, кандидат медичних наук Марина Олександрівна Внукова** обговорювали менеджмент пацієнтів із непрохідністю слізно-носової протоки. На засіданні були розглянуті різні патології слізного апарату та представлені сучасні підходи до діагностики й лікування дакріоциститів із боку як офтальмолога, так і лікаря-отоларинголога.

Зустріч відбулася 30 березня в режимі онлайн. Активно розглядалася тема спільних анатомічних особливостей орбіти з придатковими пазухами носа. За цей час спікерками було представлено багато клінічних випадків, до обговорення котрих долучилися всі охочі слухачі. Також Марина Олександрівна продемонструвала доповідь про хронічний гнійний дакріоцистит і шляхи його лікування очима отоларинголога.

На початку зустрічі Оксана Петрівна наголосила на анатомічній близькості офтальмології й оториноларингології. Орбіта та придаткові пазухи носа, спільні стінки, отвори, система кровопостачання й іннервації спричиняють швидкий перехід інфекції в орбіту. Проте за власним спостереженням спікерка відзначила, що частота офтальмологічних проявів риногенного характеру значно зменшилася. Це пояснюється тісною співпрацею офтальмологів із ЛОР-лікарями, наявністю великої кількості доступних антибактеріальних препаратів широкого спектра дії та новітніх методів діагностики (КТ тощо). Саме тому в офтальмолога й отоларинголога є дуже багато спільних тем.

Марина Олександрівна ознайомила спільноту зі своєю доповіддю про хронічний гнійний дакріоцистит – симптоми захворювання, методи діагностики та шляхи лікування з боку отоларинголога. Свою презентацію доповідачка розпочала з анатомічного поєднання носа й ока. Сльоза, потрапляючи через верхню та нижню слізні точки, мігрує слізними канальцями, слізним мішком і слізно-носовим каналом у нижній носовий хід. Однак цей механізм може правильно працювати лише за відсутності будь-яких функціональних чи анатомічних перешкод. За наявності механічної перепони на рівні слізно-носового каналу з'являється застій сльози в слізному мішку, що спричиняє розвиток дакріоциститу.

На сьогодні існує багато причин появи дакріоциститу. Найчастіше непрохідність слізних шляхів буває вродженою та з'являється за недорозвинення чи закупорювання слізно-носового каналу тонкою желатиноподібною пробкою. Хворіють на такий тип дакріоциститу новонароджені чи діти 3-6 міс життя. У такому випадку лікування полягає в проведенні зондування та промивання слізних шляхів лише дитячим офтальмологом. Також у дітей дакріоцистит може з'являтися при різних аномаліях розвитку повік, слізних органів, кісток черепа тощо.

У дорослих дакріоцистит спостерігається за наявності хронічного інфекційного запалення кон'юнктиви та слизової оболонки носа. Також причинами слугують травми й оперативні втручання, що відбулися на слізних органах або біля них. Рідше трапляються новоутворення слізного мішка чи носа, котрі блокують відтік сльози, дакріоліти (камінь слізного мішка) та тривалий прийом засобів, які звужують непосмуговану мускулатуру слізних структур.

Клінічно для дакріоциститу характерною є наявність певних симптомів:

- стійке сльозостояння чи сльозотеча, котрі тривають від 2-3 міс до кількох років;
- наявність гнійного виділення в медіальному куті ока та поява його при натисненні на ділянку слізного мішка;
- набряк, почервоніння та припухлість шкіри внутрішнього краю ока.

Діагностика дакріоциститу розпочинається зі збору анамнезу захворювання й об'єктивного огляду. Увагу слід звернути на наявність або відсутність слізних точок, оцінити їхній уміст за допомогою натискання на слізний мішок та оглянути ділянку слізного мішка щодо поранень або слідів від перенесених операцій. Важливою є оцінка стану ЛОР-органів, зокрема щодо наявності патологічного процесу в носі.

Золотим стандартом у діагностиці дакріоциститу є пробне форсоване промивання слізних шляхів. Ця процедура дає змогу виявити наявність перепон на різних рівнях (до слізного мішка, в мішку, в слізно-носовому каналі). У нормі при промиванні через слізні точки рідина вільно витікає через ніс. За появи труднощів під час промивання слізних шляхів лікарю можна звернутися по допомогу до додаткових методів – рентгенографія з контрастом або КТ.

На думку спікерки, первинного пацієнта з патологією слізних шляхів спочатку потрібно лікувати консервативним шляхом. Насамперед лікування слід розпочати з промивання слізних шляхів розчином антибіотика (гентаміцин + адреналін 800:1) чи антисептика (фурацилін). У комплексі завжди потрібно застосовувати антибактеріальні чи антисептичні очні краплі. У тяжких випадках лікування можна доповнити загальною антибактеріальною та протизапальною терапією.

Проте більшість пацієнтів із хронічним дакріоциститом потребують хірургічного втручання – проведення дакріоцисториностомії (ДЦРС), під час якої формується новий отвір із порожнини слізного мішка в ніс (середній носовий хід). Типи хірургічного лікування бувають різними (залежно від шляху проведення операції). Офтальмологи віддають перевагу зовнішньому типу ДЦРС, ЛОР-лікарі – внутрішньому (ендоназальному). Доповідачка у своїй практиці застосовує ендоназальну ДЦРС із використанням ендоскопа. Метою такого втручання є створення нового шляху відтоку сльози зі слізного мішка в середній носовий хід.

Спікерка зауважила, що існують певні принципи відбору пацієнтів на ендоскопічну ДЦРС. Операція проводиться за умови збереження прохідності слізних шляхів від слізних точок до входу в слізний мішок. Важливий критерій – відсутність в анамнезі флегмон слізного мішка та їхніх розтинів. Літнім пацієнтам (віком 75-80 років) і людям із непереносимістю загального знеболення цей тип хірургічного втручання не показаний. Важлива умова успішної операції – проведення хірургічного втручання в «гарячий» (гострий) період захворювання.

Також Марина Олександрівна поділилася технікою проведення ендоназальної ДЦРС. У проєкції слізного мішка в носі лазером відсепаровується слизова оболонка та формується кістковий отвір за допомогою бора. Слізний мішок розтинається й у його порожнину вкладається тимчасовий протез – проліновий стент, який виходить у ніс. У такий спосіб формується стома між порожниною носа та слізним мішком. Цей стент перебуває в стомі від кількох тижнів до 2 міс.

Експертами розглянуто різноманітні клінічні випадки, до обговорення котрих активно долучалися всі учасники міждисциплінарної зустрічі, а також ставили багато запитань спеціалістам.

? Які є офтальмологічні ускладнення при лікуванні хворих із ЛОР-патологіями та як часто вони з'являються?

Такі стани часто спостерігаються при хронічному гаймориті, етмоїдиті та сфеноїдиті, тобто як наслідок несвоєчасної санації осередків інфекції ЛОР-органів. Поширення запального процесу може спричинити реактивний набряк повік, субперіостальний абсцес, а також абсцес головного мозку. Інколи офтальмологи є першими спеціалістами, до яких звертаються хворі з гайморитами чи полісинуситами за наявності очних проявів.

? Чи може промивання слізних шляхів спровокувати загострення хронічного дакріоциститу?

Слізні шляхи промиваються з метою санації. Якщо це робити грубо та неакуратно, механічно можна пошкодити стінки слізних канальців або мішка. Внаслідок такої мікротравми розвивається й запалення, тобто загострення дакріоциститу. Згодом на місці ушкодження спостерігаються процеси рубцювання з можливим утворенням спайок, тобто необережне промивання слізних шляхів може зумовити стриктуру слізних канальців або мішка.

? Щоб перевірити прохідність слізних шляхів у більшості випадків достатньо їх промити. Як ви ставитеся до проведення рентгенологічного дослідження з уведенням контрастної речовини в слізні шляхи?

Дуже добре, але актуальнішим є проведення КТ із контрастом. Рентгенографія – це первинний діагностичний метод різних спеціалістів. На сьогодні всі обласні та більшість районних лікарень забезпечені рентген-апаратами, проте існує проблема з наявністю контрастних речовин. Для отоларинголога як лікаря, котрий оперуватиме хворого з дакріоциститом, пріоритетом є КТ.

? Можете рекомендувати при дакріоциститах очні мазі чи лише краплі та промивання слізних шляхів?

Антибактеріальна мазь може ліквідувати запальні явища кон'юнктиви, слізних точок і, можливо, канальців. Однак мазь екранує слізні точки, що, своєю чергою, спричиняє затримку патологічного вмісту слізних органів. Саме тому перевагу варто віддати офтальмологічним краплям. Однозначно це антибактеріальні засоби широкого спектра дії; найчастіше застосовуються фторхінолони III покоління – левофлоксацин. Окрім протизапальної дії, антибактеріальні краплі виконують іще й промивну (евакуатору) функцію.

? Якому типу знеболення віддається перевага при оперативному ендоскопічному лікуванні дакріоциститу в отоларингології?

Безумовно, кращим вважається загальна анестезія. Наука не стоїть на місці, тому сьогодні з'явилася велика кількість різних препаратів для знеболення, а також змінилися шляхи їх уведення. Наприклад, газ «Севоран» не чинить практично жодних побічних дій і дає змогу легко керувати станом знеболення пацієнта. Це надзвичайно полегшує роботу хірургу та дає можливість уникнути негативних ускладнень у післяопераційному періоді.

? Чи створює проліновий стент дискомфорт пацієнту?

Так, адже він має діаметр, аналогічний діаметру слізних шляхів, інколи – трохи менший. Однак ці відчуття тимчасові, хворі до них швидко звикають. Зрідка кінці стента «лоскочуть» слизову порожнину носа – тоді їх підрізають.

? Яким має бути алгоритм ведення хворих на дакріоцистит від появи перших проявів захворювання до настання необхідності оперативного лікування?

Насамперед пацієнтам, які скаржаться на наявність сльозостояння чи сльозотечі, варто промити слізні шляхи. За підтвердження непрохідності слізно-носового каналу зазначену процедуру можна виконувати 1 раз на 3 міс, що допоможе ліквідувати гостру стадію захворювання. Округла припухлість у ділянці слізного мішка, за наявності котрої пацієнт щоранку при натисканні на цю ділянку спостерігає гнійні виділення зі слізних точок, є прямим шляхом до лікаря-отоларинголога для виконання ДЦРС. Однак важливо попередньо виконати рентгенографічне чи КТ-дослідження слізних шляхів із контрастом. Це слугує юридичним доказом для проведення оперативного лікування.

Отже, ефективність тактики ведення та лікування хворих на хронічний дакріоцистит залежить від тісної співпраці офтальмолога й отоларинголога, адже сльозовивідні шляхи поєднують носову порожнину з поверхнею ока. Левова частка патологій, які спричиняють дакріоцистит, мають риногенний характер. Маніпуляції на слізних точках і канальцях, безумовно, – повноваження офтальмолога, проте проведення ендоскопічної ДЦРС виконується через ніс, а це вже є «королівством» отоларинголога. Саме тому найкращі результати лікування хронічного дакріоциститу спостерігаються за спільної роботи

Підготував ***Ілля Габрук***

Н.Н. Уманец, д.м.н., **Н.В. Пасечникова**, член-корреспондент НАМН Украины, д.м.н., профессор, **В.А. Науменко**, д.м.н., профессор, **И.С. Веселова-Любимова**,
ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМН Украины», г. Одесса

Удаление внутриглазной гемангиомы у пациентки с синдромом Стердж-Вебера

Синдром Стердж-Вебера (энцефалотригеминальный ангиоматоз) – редкое врожденное заболевание, поражающее мозг, кожу и глаза. Данный синдром не передается по наследству, а возникает исключительно спорадически как у мужчин, так и у женщин, у всех рас и этнических групп. Поражает примерно 1 из 20 000-50 000 новорожденных. Характеризуется возникновением ангиом (доброкачественных сосудистых опухолей) мягкой мозговой оболочки и кожи лица, как правило, в области иннервации глазной и верхнечелюстной ветвей тройничного нерва (пламенеющий невус, «винное пятно», «поцелуй ангела») (рис. 1).

Рис. 1. Ангиомы кожи лица при синдроме Стердж-Вебера

В 1879 г. W. Sturge впервые объединил изменения на коже в виде «винных пятен» с имеющимися у пациентов неврологическими симптомами, а в 1922 г. F. Weber описал рентгенологические особенности заболевания, включая внутричерепные кальцификаты у пациента с телеангиэктатическим невусом, буфтальмом и гемипарезом. Термин «синдром Стердж-Вебера» был введен Х. Бергстрандтом в 1935 г. в дань уважения двум исследователям.

При синдроме Стердж-Вебера достаточно часто встречаются такие глазные патологии: глаукома, гетерохромия радужки, отслоение сетчатки, косоглазие, гомонимная гемианопсия, пигментно-сосудистый факоматоз, неоваскуляризация радужки и хориоидеи, вывих хрусталика, а также гемангиома сосудистой оболочки, о чем и пойдет далее речь.

Гемангиома хориоидеи – доброкачественное медленно развивающееся сосудистое новообразование, которое чаще локализуется в заднем полюсе глаза и нередко сопровождается развитием экссудативной отслойки сетчатки со снижением зрительных функций (рис. 2). Данные новообразования не угрожают жизни пациента, однако зачастую сопровождаются снижением зрения, а также могут стать причиной развития серьезных осложнений, таких как вторичная отслойка сетчатки, гемофтальм и развитие вторичной неоваскулярной глаукомы, что в последующем может привести к удалению глаза как органа.

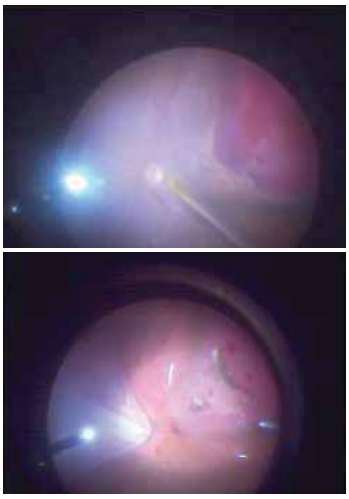


Рис. 2. Гемангиома хориоидеи

Клинический случай

В ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМН Украины» обратилась пациентка Т. 1996 года рождения с синдромом Стердж-Вебера (на правой части лица отмечался пламенеющий невус) с жалобами на низкое зрение на правом глазу и появление пелены: Vis OD = 0,04 sph + 2,5 = 0,08. Vis OS = 1,0. При офтальмоскопии определялась плюс-ткань на уровне сосудистой оболочки в нижненаружном квадранте. По данным ультразвукового сканирования: на 7-8 ч в 3,4 мм от диска зрительного нерва пристеночно определяется средней эхогенности объемное образование. Максимальное выстояние – 5,5 мм, протяженность основания – 16,0 на 12,0 мм. Передний край образования расположен в 4,0 мм от угла передней камеры (рис. 3).

Рис. 3. Ультразвуковое сканирование глаза (на момент обращения)

По результатам флюоресцентной ангиографии в хориоидальной фазе отмечалась гиперфлюоресценция по всей площади новообразования, что свидетельствует о накоплении флюоресцеина в сосудах новообразования хориоидеи (рис. 4).

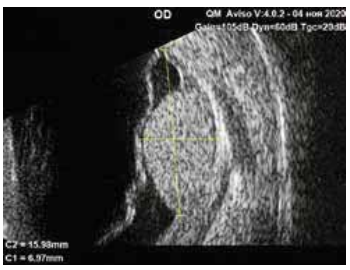


Рис. 4. Флюоресцентная ангиография глаза

Гиперфлюоресценция продолжала нарастать до артерио-венозной фазы и сохранялась на 15-минутном снимке.

С учетом анамнеза (а также по данным всех проведенных исследований) был установлен предварительный диагноз: доброкачественное новообразование сосудистой оболочки (гемангиома хориоидеи) правого глаза.

Пациентка прошла курс противовоспалительной, рассасывающей, дегидратационной терапии, после которого наблюдала незначительное улучшение остроты зрения. Наблюдалась в динамике. В следующий свой приезд пациентка отмечала снижение остроты зрения и увеличение пелены перед правым глазом. По данным ультразвукового сканирования, гемангиома увеличилась в размерах (выстояние в стекловидное тело увеличилось практически на 1,0 мм), наросла экссудативная отслойка сетчатки, что могло привести к развитию вторичной неоваскулярной глаукомы с последующей энуклеацией правого глаза (рис. 5).

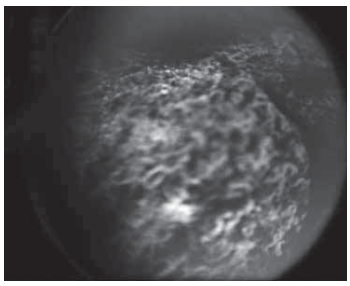


Рис. 5. Ультразвуковое сканирование глаза (повторное исследование)

Известные методы лечения, такие как фотодинамическая терапия, лазерная фотокоагуляция, транспупиллярная термотерапия либо брахитерапия в нашем случае были бы неэффективны из-за больших размеров новообразования. Кроме того, некроз внутриглазного новообразования таких размеров после воздействия лучевых методов лечения мог привести к развитию тяжелого токсического воспаления (увеита), что также могло привести к потере глазного яблока. Немаловажен также косметический эффект, так как девушка молодая и мы беспокоились о ее психологическом здоровье. Учитывая вышеизложенное, было принято решение провести уникальную операцию по удалению внутриглазной гемангиомы.

В нашем случае такой метод лечения возможен благодаря авторской методике бимануальной техники операции с использованием высокочастотной электросварки биологических тканей для гемостаза, разработанной совместно с НИИ «Институт электросварки им. Е.О. Патона НАН Украины» (ими же был разработан необходимый инструментарий для проведения вмешательства.

Операцию провел заведующий отделом патологии сетчатки и стекловидного тела ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМН Украины», заведующий группой по разработке новых технологий в витреоретинальной хирургии, доктор медицинских наук Николай Николаевич Уманец.

Новообразование удалось удалить полностью в пределах здоровых тканей и избежать интраоперационных осложнений, таких как, например, кровотечение, благодаря использованию высокочастотной электросварки биологических тканей. Глаз тампонирован силиконовым маслом.

В ходе операции ткань гемангиомы была взята на патоморфологическое исследование. Результат: фиброзно-волокнистая ткань с многочисленными сосудами капиллярного типа и единичными – кавернозного типа (рис. 6). Вывод: капиллярная гемангиома.

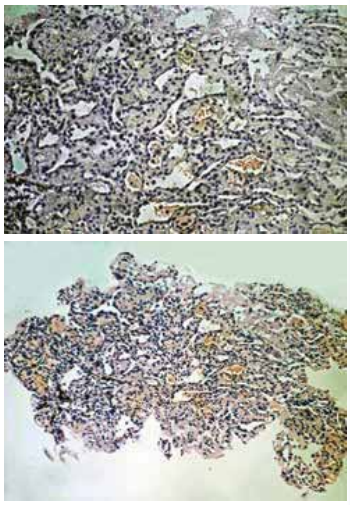


Рис. 6. Гистологическое исследование

Следует отметить, что граница гемангиомы проходила в непосредственной близости от центральной зоны сетчатки, что существенно для остроты зрения, но даже с учетом этого зрение правого глаза после операции было 0,02 (рис. 7).

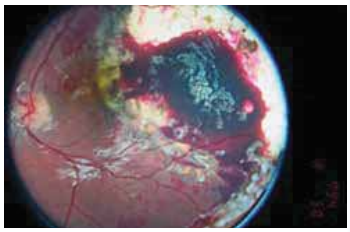
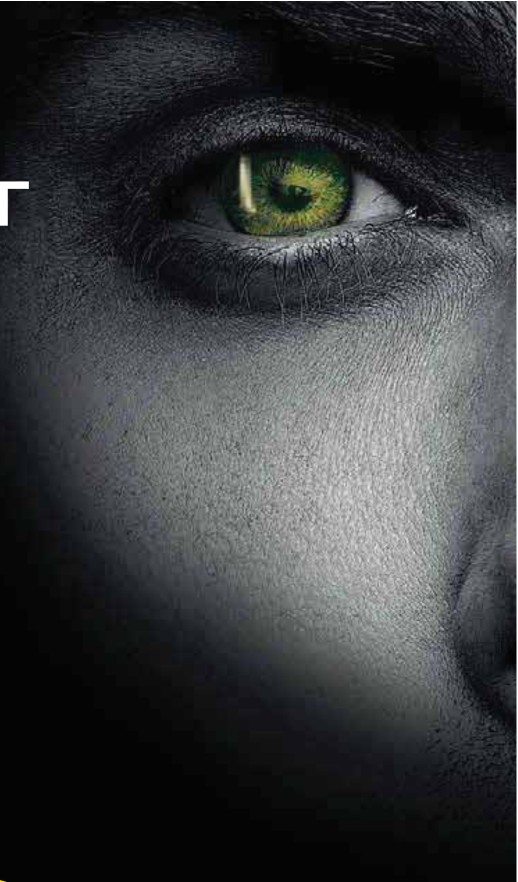


Рис. 7. Фото глазного дна после операции

Таким образом, удаление внутриглазной гемангиомы с использованием для гемостаза высокочастотной электросварки биологических тканей позволяет радикально удалить опухоль и избежать интраоперационных геморрагических осложнений, а также сохранить глаз как орган и, в зависимости от локализации, получить остаточное зрение.

ТРАЙКОР® 145 МГ

Фенофібрат



Достовірне зниження прогресування діабетичної ретинопатії[#1,2]

- **Зниження ретинальної експресії фактора росту ендотелію судин (VEGF)[1-3] і неоваскуляризації сітківки*[3,5,6]**
- **Зменшення апоптозу пігментного епітелію сітківки, проникності судин*[1,5] і розвитку макулярного набряку[2]**

УНІКАЛЬНА ТЕХНОЛОГІЯ «NANOCRYSTAL»[4]

[#] При цукровому діабеті 2 типу та існуючій діабетичній ретинопатії * Експериментальні дані
Nanocrystal – нанокристалл

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Трайкор® 145 мг.
2. Keech AC et al. Lancet. 2007;370:1687-97.
3. Abcouwer S.F. et al. DIABETES, 2013, VOL. 62: 36-38.
4. Pathak K. et al. Clin Pharmacokinet (2015) 54:325-357.
5. Simo R. et al. Curr Diab Rep (2015) 15: 24.
6. Royle P, Mistry H, Auguste P, Shyangdan D, Freeman K, Lois N, et al. Health Technol Assess 2015;19(51).

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРЕПАРАТ ТРАЙКОР® 145 МГ. Реєстраційне посвідчення №UA/7921/01/01, дійсне безстроково.

Склад: діюча речовина: фенофібрат; 1 таблетка містить 145 мг фенофібрату; допоміжні речовини: сахароза, натрію лаурилсульфат, лактози моногідрат та ін. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Препарати, що знижують рівень холестерину і тригліцеридів у сироватці крові. Фібрати. Код АТХ C10A B05. **Показання.** Трайкор® 145 мг показаний як доповнення до дієти та інших немедикаментозних методів лікування (наприклад фізичних вправ, зниження маси тіла) при таких станах: тяжка гіпертригліцеридемія з низьким рівнем холестерину ліпопротеїнів високої щільності або без нього; змішана гіперліпідемія у випадках, коли застосування статинів протипоказане або є непереносимість статинів; змішана гіперліпідемія у пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком, на додаток до терапії статином, коли рівень тригліцеридів та холестерину ліпопротеїнів високої щільності адекватно не контролюється. Діабетична ретинопатія: Трайкор® 145 мг показаний для зменшення прогресування діабетичної ретинопатії у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та існуючою діабетичною ретинопатією. **Протипоказання.** Печінкова недостатність (включаючи біліарний цироз печінки та нез'ясовані персистуючі порушення функції печінки). Встановлені захворювання жовчного міхура. Тяжкі хронічні захворювання нирок. Хронічний або гострий панкреатит, крім випадків гострого панкреатиту, спричиненого тяжкою гіпертригліцеридемією. Встановлена фотоалергія або фототоксичні реакції у період лікування фібратами або кетопрофеном. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини, зазначеної у розділі «Склад». Також Трайкор® 145 мг не слід застосовувати пацієнтам з алергією на арахіс, арахісову олію або соєвий лецитин, або подібні продукти через ризик виникнення реакцій гіперчутливості. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Фенофібрат посилює дію пероральних антикоагулянтів та може підвищувати ризик кровотечі. Рекомендується зменшити дозу антикоагулянтів приблизно на 1/3 на початку лікування і в подальшому поступово корегувати її відповідно до МНС (міжнародного нормалізованого співвідношення). Ризик серйозного токсичного впливу на м'язи підвищується при одночасному застосуванні фібрату з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази або іншими фібратами. При супутньому застосуванні фенофібрату та глітазонів відзначалися випадки зворотного парадоксального зниження рівня холестерину ЛПВЩ. Тому рекомендується контролювати рівні холестерину ЛПВЩ при застосуванні комбінації цих препаратів та припинити їх застосування, якщо рівень холестерину ЛПВЩ стає занизьким. За пацієнтами, які одночасно застосовують фенофібрат та препарати, що метаболізуються CYP2C19, CYP2A6 та особливо CYP2C9 і мають вузький терапевтичний індекс, слід ретельно наглядати та у разі потреби відкоригувати дозу цих препаратів. **Особливості застосування.** Перед початком терапії фенофібратом потрібно провести необхідне лікування відповідних станів, які є причиною вторинної гіперхолестеринемії, таких як неконтрольований цукровий діабет 2 типу, гіпотиреоз, нефротичний синдром, диспротеїнемія, обструктивна хвороба печінки або алкоголізм. Як і при застосуванні інших ліпідознижувальних препаратів, у деяких пацієнтів зареєстровано підвищення рівнів трансаміназ. У більшості випадків це зростання було тимчасовим, незначним та безсимптомним. Рекомендується перевіряти рівні трансаміназ кожні 3 місяці протягом перших 12 місяців терапії та періодично у подальшому. Слід приділити увагу пацієнтам, у яких зростають рівні трансаміназ, та припинити лікування, якщо рівні АСТ та АЛТ більш ніж в 3 рази перевищують верхню межу норми. У разі появи симптомів гепатиту (наприклад жовтяниці, свербежу) та підтвердження діагнозу результатами лабораторних аналізів застосування фенофібрату слід припинити. У пацієнтів, які приймали фенофібрат, повідомлялося про виникнення панкреатиту. Це може бути наслідком недостатньої ефективності лікування пацієнтів із тяжкою гіпертригліцеридемією, прямим впливом препарату або вторинним явищем, опосередкованим каменями у жовчних шляхах або формуванням сладжу з обструкцією загальної жовчної протоки. Токсичний вплив на м'язи слід запідозрити у пацієнтів із дифузною міалгією, міозитом, м'язовими судомами та слабкістю та/або вираженим підвищенням рівня КФК (у 5 разів вище верхньої межи норми). У таких випадках лікування фенофібратом слід припинити. Ризик токсичного впливу на м'язи може підвищуватися, якщо препарат застосовувати разом з іншим фібратом або інгібітором ГМГ-КоА-редуктази, особливо у разі наявного захворювання м'язів. Якщо рівень креатиніну підвищується більш ніж на 50 % ВМН (верхньої межі норми), лікування фенофібратом слід припинити. Рекомендується перевіряти рівні креатиніну протягом перших 3 місяців після початку лікування та періодично в подальшому. Лікарський засіб містить лактозу, тому пацієнтам із такими рідкісними спадковими захворюваннями, як непереносимість галактози, недостатність лактази або мальабсорбція глюкози-галактози, не слід приймати цей препарат. Лікарський засіб містить сахарозу, тому пацієнтам із такими рідкісними спадковими захворюваннями, як непереносимість фруктози, мальабсорбція глюкози-галактози або недостатність сахарази-ізомальтази, не слід приймати цей препарат. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Трайкор® 145 мг у період вагітності слід застосовувати лише після ретельної оцінки користі/ризику. Невідомо, чи фенофібрат та/або його метаболіти проникають у грудне молоко людини. Не можна виключати наявність ризику для грудних дітей, тому фенофібрат не слід застосовувати у період годування груддю. Клінічних даних щодо впливу на фертильність при застосуванні препарату Трайкор® 145 мг немає. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Трайкор® 145 мг не впливає або має незначний вплив на здатність керувати автотранспортом чи працювати з іншими механізмами. **Спосіб застосування та дози.** Трайкор® 145 мг можна приймати у будь-який час протягом доби незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи склянкою води. Дієтотерапію, розпочату до призначення препарату, необхідно продовжити. Під час лікування гіперліпідемії ефективність лікування потрібно контролювати шляхом визначення рівнів ліпідів у сироватці крові. Якщо через кілька місяців (наприклад через 3 місяці) не досягається адекватна відповідь на лікування, слід розглядати додаткові або інші терапевтичні заходи. Дорослим. Рекомендована доза становить 1 таблетку, що містить 145 мг фенофібрату, 1 раз на добу. Якщо пацієнту потрібно застосовувати фенофібрат при двох показаннях (гіперліпідемія та діабетична ретинопатія), слід приймати лише одну таблетку препарату Трайкор® 145 мг на добу. Пацієнтам літнього віку без порушення функції нирок рекомендується звичайна доза для дорослих. Пацієнтам із порушенням функції нирок необхідно зменшити дозу. При хронічних захворюваннях нирок середньої тяжкості (кліренс креатиніну від 30 до 60 мл/хв) застосування фенофібрату в наявному дозуванні 145 мг не рекомендоване. Трайкор® 145 мг не рекомендується застосовувати пацієнтам із порушеннями функції печінки через відсутність даних. Безпека та ефективність застосування фенофібрату дітям та підліткам (віком до 18 років) не встановлені і відповідні дані відсутні. Тому фенофібрат не рекомендується застосовувати дітям та підліткам (віком до 18 років). **Побічні реакції.** Найчастіше відзначені небажані реакції протягом терапії фенофібратом – це розлади травлення, порушення з боку шлунка або кишечника. Наведені далі небажані явища спостерігалися у плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях (n=2344) із вказаною частотою: Часто ≥ 1/100: Ознаки та симптоми з боку органів травлення (біль у животі, нудота, блювання, діарея, метеоризм), підвищення рівня трансаміназ, підвищений рівень гомоцистеїну в крові***. *** Середнє підвищення рівня гомоцистеїну в крові у пацієнтів, які приймали фенофібрат, становило 6,5 мкмоль/л та було оборотним після припинення терапії фенофібратом. Підвищений ризик появи венозних тромботичних явищ може бути пов'язаний із підвищеним рівнем гомоцистеїну. Клінічна значущість цього не з'ясована. **Категорія відпуску.** За рецептом. Повна інформація про препарат представлена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ТРАЙКОР® 145 МГ (TRICOR® 145 MG) від 29.05.2019.

Для публікації в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних і фармацевтичних працівників, медичних закладів.

За додатковою інформацією Ви можете звернутися у ТОВ «Абботт Україна»:
01010, м. Київ, вул.Московська 32/2, 7 поверх. Тел.: +38 044 498-60-80, факс: +38 044 498-60-81.

Abbott

UKR2162036

Діабетична ретинопатія – зона відповідальності офтальмолога чи ендокринолога?

За підсумками Всеукраїнського офтальмологічного марафону (9 березня)

Розмежувати «сфери впливу» в медицині досить складно. Діагностика й лікування більшості нозологій – не «соло», а «дует» або навіть «ансамбль» фахівців різних спеціальностей, адже передбачає міждисциплінарний підхід і постійну взаємодію. Чимало точок дотику й між офтальмологією й ендокринологією. Зокрема, йдеться про цукровий діабет (ЦД), насамперед 2 типу, й одне з його ускладнень – діабетичну ретинопатію (ДР).

9 березня в рамках Всеукраїнського офтальмологічного марафону, що було організовано Всеукраїнським альянсом офтальмологів, провідні експерти згаданих галузей – **Оксана Петрівна Вітовська, доктор медичних наук, професор кафедри офтальмології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ)**, та **Любов Костянтинівна Соколова, доктор медичних наук, керівник відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка» (м. Київ)** – проаналізували сучасні підходи до діагностики порушень вуглеводного обміну, стратегії лікування й можливості фармакотерапії.

Захід відбувся онлайн у форматі панельної дискусії: до 2-годинного обговорення проблематики та 4 презентованих клінічних випадків долучилися всі охочі слухачі. Найважливіші тези, що прозвучали під час цього надзвичайно цікавого та змістовного ефіру, наведено нижче.

Отже, питання в студію!

Поширеність ЦД і ДР

Наскільки поширеним є ЦД залежно від географічного регіону? Чи відображає офіційна статистика реальну ситуацію?

Нині людство переживає пандемію коронавірусної хвороби (COVID-19). Проте, як влучно зазначили спікерки, це не єдина пандемія. Величезних масштабів набула проблема ЦД: його поширеність зростає на всіх континентах (і це без урахування недіагностованих випадків).

У Європі розповсюдженість ЦД у 2014 р. оцінювали в 7,9%, при цьому очікується зростання показника до 10,3% у 2035 р. (у Північній Америці – 11,4 та 12,5%, у Південно-Східній Азії – 8,3 та 10,1% відповідно). В Україні кількість хворих на ЦД наразі сягає 1,5 млн. Фахівці припускають, що насправді порушення вуглеводного обміну мають 3 млн осіб, що вдвічі перевищує офіційну статистику та є зіставним показником із даними європейських країн.

Істотно збільшується у світовому масштабі й кількість випадків ДР. Існує т. зв. правило третини: кожен 3-й пацієнт із ЦД має ДР. У 2015 р. із 415 млн хворих на ЦД у світі в 145 млн осіб (35%) виявляли ДР, із них 45 млн мали загрозу втрати зору (кожен 10-й хворий на діабет). Прогнозують, що у 2045 р. кількість пацієнтів із ЦД зросте до 642 млн, із ДР – до 224 млн, із ризиком втратити зір – до 79 млн.

В Україні офіційно зареєстровано приблизно 300 тис. пацієнтів із ДР. І якщо застосувати правило третини та врахувати кількість хворих на діабет, то можемо говорити про те, що кожний 2-й випадок патології не діагностований. За останні 40 років питома вага хворих на офтальмодіабет у структурі первинної інвалідності за зором в Україні збільшилася в 9 разів. Серед людей з інвалідністю через офтальмодіабет 50% – сліпі та слабкозорі особи.

ЦД і принципи діагностики

Яке дослідження краще виконувати за наявності підозри на ЦД – пероральний глюкозотолерантний тест (ПГТТ) або визначення рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c})?

Нерідко пацієнти звертаються до фахівців іншого профілю з приводу ускладнень (наприклад, до офтальмолога з проявами ДР), не підозрюючи, що вже тривалий час страждають на ЦД 2 типу. Тому лікарі всіх спеціальностей повинні зберігати настороженість щодо ЦД і в разі підозри рекомендувати проведення ПГТТ, оцінку рівня HbA_{1c} або консультацію ендокринолога.

Показник HbA_{1c} ≥6,5% – достатній аргумент для встановлення діагнозу ЦД (додаткові тести не потрібні). Рівень HbA_{1c} <6,5% не гарантує відсутність порушень вуглеводного обміну, пацієнту варто визначити концентрацію глюкози натще.

Якщо в пацієнта HbA_{1c} <6,5%, порушена глікемія натще (ПГН) >7 ммоль/л або ПГТТ >11,1 ммоль/л, верифікують ЦД 2 типу.

Якщо HbA_{1c} <6,5%, а ПГН <7 ммоль/л, пацієнта скеровують до ендокринолога та призначають йому ПГТТ.

Порушена толерантність до глюкози → ЦД 2 типу. Як часто спостерігається трансформація?

Рівень HbA_{1c} 6,5% – гранична межа, котру можна трактувати як ЦД; при цьому в лікуванні можна обмежитися зміною способу життя, посиленням фізичної активності, правильним харчуванням, обійтися без пероральних цукрознижувальних засобів або призначити тільки метформін.

Як свідчать дані літератури, в 30% хворих порушення вуглеводного обміну прогресує в класичний ЦД 2 типу без етапу прediабету.

Коли та для чого визначають індекс HOMA?

Індекс HOMA відображає наявність інсулінорезистентності (ІР). Розрахунок індексу HOMA проводиться за формулою: інсулін натще × глюкоза натще / 22,5. Референсні значення – 0-3,0.

Експерти наголосили, що цей параметр оцінюють здебільшого в клінічних дослідженнях. У реальній щоденній практиці його варто визначати в пацієнтів із надмірною вагою / ожирінням, які мають недостатню мотивацію знижувати масу тіла. Адже, як вдало зазначила Л.К. Соколова, «цифри в червоній рамочці в результатах досліджень стимулюють хворих до дії краще, ніж слова лікаря».

Кому з пацієнтів слід рекомендувати генетичні дослідження?

Генетичні дослідження актуальні за умови обтяженого сімейного анамнезу щодо ЦД – коли хворіє один із батьків або декілька близьких родичів: батько, сестра та ін. Вони дають змогу виявити мутації генів, які зумовлюють специфічні типи ЦД (класифікують як MODY). Серед варіантів хвороби найпоширеніші MODY2 та MODY3.

MODY3 – ЦД 1 типу, що маніфестує в дорослому віці (15-35 років) або під час вагітності. Для цього варіанта діабету характерні глюкозурія, нормальні показники С-пептиду (підшлункова залоза функціонує, відзначається варіабельність рівнів глікемії), хороша відповідь на застосування препаратів сульфонілсечовини (зокрема, гліклазиду). Проте надалі порушення прогресують і зумовлюють потребу в інсулінотерапії.

Яка середня тривалість життя пацієнтів із ЦД 1 типу, що маніфестував у ранньому дитинстві?

«Усе залежить від своєчасності діагностики, лікування й мотивації пацієнта суворо дотримуватися рекомендацій, досягти компенсації. Хворі, котрі мають декомпенсацію ЦД, зазвичай помирають у молодому віці від порушення ниркової функції та прогресування хронічної хвороби нирок. Середня тривалість життя пацієнтів, які досягають стану компенсації ЦД і підтримують його, така сама, як у загальній популяції», – прокоментувала Л.К. Соколова.

ЦД і вагітність

Як часто у вагітних діагностується гестаційний ЦД?

За інформацією американських науковців, у 10%. За даними вітчизняної статистики (принаймні, офіційної), показники значно нижчі.

Варто зауважити, що вагітність – стан фізіологічної ІР. ЦД частіше дебютує в II-III триместрах, коли ІР сягає максимуму. Усім вагітним показаний ПГТТ на 24-28-му тижні вагітності.

Кожна наступна вагітність підвищує вірогідність розвитку порушень вуглеводного обміну.

Після пологів параметри вуглеводного обміну нормалізуються чи порушення прогресують?

Якщо це гестаційний ЦД, часто після пологів показники повертаються до нормальних значень. Однак ризик розвитку ЦД 2 типу в такої пацієнтки залишається підвищеним, тому вона має перебувати під наглядом сімейного лікаря, що 3 роки виконувати ПГТТ і контролювати рівень HbA_{1c}.

За появи патологічних змін, типових для прediабету, обстеження варто проводити частіше – щороку, щоби своєчасно зафіксувати розвиток ЦД 2 типу.

ЦД і сучасні підходи до лікування

Лікування ЦД має бути комплексним, із корекцією факторів ризику, зміною способу життя та призначенням адекватної фармакотерапії (пероральні цукрознижувальні засоби, інсулін).

Кетодієта при ЦД: модне віяння чи дієва стратегія харчування?

На переконання Л.К. Соколової, кетодієта не має становити основу життя. Її призначають на нетривалий час (до 1 міс), а перед початком обов'язково відстежують стан нирок, адже прийом великої кількості білкової їжі асоціюється з ризиком появи ниркової дисфункції та погіршення хронічної хвороби нирок. Краще не повністю відмовлятися від вуглеводів, а значно обмежити їх споживання.

Чи потрібні фізичні навантаження хворим на ЦД?

«Так, так і ще раз так! Дані про їхню ефективність містяться в доказових джерелах, рекомендаціях, неодноразово перевірені й підтверджені життям. Але маються на увазі не прогулянки в легкому режимі, а щонайменше 30-40 хв інтенсивних фізичних навантажень щодня, – наголосила Любов Костянтинівна. – Навіть якщо людина тільки питиме воду, проте не посилить фізичної активності, досягти покращення перебігу ЦД і знизити вагу не вдасться».

Які замінники цукру рекомендуються пацієнтам із ЦД?

Спікерки підкреслили, що зазвичай радять віддавати перевагу рослинним препаратам, як-от стевія. Натомість небезпечними вважають продукти, що містять фруктозу. Останні здатні провокувати посилення ІР.

До яких цільових рівнів потрібно знижувати глюкозу крові?

В ідеалі – до нормальних значень. Проте слід усвідомлювати: що старший вік пацієнта та що вираженіша декомпенсація, то помітніше цільові значення зсуваються в бік вищих показників.

Коли переходити на інсулінотерапію?

У випадках, коли пероральна цукрознижувальна терапія не забезпечує терапевтичного ефекту.

З якого віку в лікуванні ЦД дозволяється використовувати інсулінову помпу?

Від народження, якщо батьки обізнані, як за нею доглядати. У рекомендаціях Американської діабетичної асоціації (ADA, 2021) вказано, що при терапії дітей/підлітків із ЦД слід розглядати можливість застосування інсулінової помпи як фізіологічного та зручного способу лікування.

Кому інсулінова помпа протипоказана?

Це технологічний пристрій, який може застосовуватися кожним, хто поінформований про правила використання й обслуговування, мотивований їх дотримуватися.

ЦД і порушення зору

На якому етапі пацієнта з ЦД повинен оглянути офтальмолог?

У разі ЦД 2 типу в 15-40% випадків ознаки ДР фіксуються на етапі встановлення діагнозу. В останній редакції рекомендацій ADA (2021) наголошується, що пацієнт із ЦД 2 типу повинен бути оглянутий офтальмологом одразу після встановлення діагнозу.

При цьому, як показують дані Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), лише 50% хворих на ЦД, які потребують консультації офтальмолога, звертаються

Продовження на стор. 58.

Діабетична ретинопатія – зона відповідальності офтальмолога чи ендокринолога?

За підсумками Всеукраїнського офтальмологічного марафону (9 березня)

Продовження. Початок на стор. 57.

до спеціаліста. Серед пацієнтів, які пройшли офтальмологічне обстеження, адекватне лікування отримують менше половини. На жаль, в Україні ситуація видається гіршою. На часі імплементація на державному рівні сучасних програм скринінгу, розроблених ВООЗ, Міжнародною діабетичною федерацією, безумовно, з урахуванням тих напрацювань, які вже є в Україні.

На які показники офтальмологу варто звернути особливу увагу?

Передусім на рівень артеріального тиску (АТ), HbA_{1c} (вихідний), швидкість зниження HbA_{1c} на тлі лікування.

Чітких рекомендацій стосовно поняття «швидкість зниження» концентрації HbA_{1c} немає; отримані дані трактуються індивідуально в кожному випадку. Коли офтальмолог спостерігає швидке прогресування в пацієнта змін очного дна (дрібних крововиливів, розширення вен сітківки, інтраретинальних судинних аномалій, діабетичного макулярного набряку – ДМН та ін.), для ендокринолога це може вказувати на надмірно швидку компенсацію ЦД у хворого, що асоціюється з численними ризиками.

З якою періодичністю хворі на ЦД з адекватним контролем захворювання повинні проходити повторний огляд у офтальмолога?

- ДР відсутня, непроліферативна ДР (легкого ступеня) – 1 раз на 1-2 роки (залежить від супутніх факторів ризику).
- Непроліферативна ДР (легкого ступеня) – 1 раз на 6-12 міс.
- Непроліферативна ДР (середнього ступеня) – 1 раз на 3-6 міс.
- Непроліферативна ДР (тяжкого ступеня) – 1 раз на 2-3 міс.
- Наявність ДМН – щомісяця або частіше (до стабілізації процесу за допомогою лазерної чи фармакотерапії; надалі частота спостереження залежить від того, який препарат використовується, в середньому 1 раз на 3 міс).

Ведення пацієнтів із ДМН: що говорять рекомендації?

Відповідно до настанов EURETINA (Schmidt-Erfurth U. et al., 2017), у пріоритеті анти-VEGF-терапія, що має переваги порівняно з лазерною терапією щодо структурних змін і гостроти зору.

За вихідної найкраще скорегованої гостроти зору (BCVA) ≥69 букв (≥20/40 за таблицею Снеллена) всі засоби з анти-VEGF-активністю мають рівнозначну ефективність. У разі ДМН і вихідної BCVA <69 букв (≥20/50 за таблицею Снеллена) препаратом вибору є афліберсепт (рівень доказів А). Він виявився ефективнішим за бевацизумаб після 2 років лікування та за ранібізумаб – після 1 року лікування.

Чи потрібно офтальмологу відтерміновувати початок анти-VEGF-лікування, очікуючи нормалізації показників вуглеводного обміну, найперше глікемії?

Ні, оскільки концентрація HbA_{1c} жодним чином не корелює з ефектами та прогнозом інтравітреальної анти-VEGF-терапії.

Корекція ендокринних і офтальмологічних порушень має відбуватися паралельно, а не послідовно!

Анти-VEGF-терапія та лазерні втручання: як поєднувати?

Спочатку застосовується анти-VEGF-терапія, щоб усунути ДМН, а потім здійснюється лазерне лікування. За наявності макулярного набряку лазерна терапія може призвести до його посилення.

Які показники вуглеводного обміну потрібно контролювати перед проведенням офтальмологічних оперативних втручань у пацієнтів із ЦД?

Рівень глікемії натще, постпрандіальний рівень глюкози, адже моніторинг тільки показника HbA_{1c} не забезпечить об'єктивного уявлення про ситуацію.

ЦД, ДР і фенофібрат

Яке місце в терапії ДР посідає фенофібрат?

Фенофібрат (Трайкор®, Abbott) продемонстрував хороші результати у випробуваннях ACCORD Eye та FIELD.

У дослідженні ACCORD Eye оцінювали вплив фенофібрату на прогресування ДР. Майже 1600 пацієнтів із ЦД 2 типу розподілили на групи прийому симвастатину + фенофібрату чи симвастатину + плацебо. ДР діагностувалася в кожного 2-го пацієнта (в 99% випадків – непроліферативна форма). Фенофібрат знижував ризик прогресування ДР у пацієнтів із ЦД 2 типу: в загальній популяції обстежуваних – на 40%, серед хворих із діагностованою ДР – на 57%. Терапія забезпечувала ефективність незалежно від рівнів тригліцеридів (ТГ) і холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ).

В офтальмологічному субдослідженні FIELD (n=1012) вивчали, чи зменшує тривале лікування фенофібратом імовірність прогресування ДР і потребу в лазерному втручанні в пацієнтів із ЦД 2 типу порівняно з групою плацебо. Фенофібрат на 31% знижував необхідність проведення першої лазерної терапії при ДР. Лікування фенофібратом допомогло зменшити загальну кількість курсів лазерної хірургії ДР на 37%.

Як показало субдослідження FIELD, фенофібрат істотно (на 79%) знижував ризик прогресування ДР, а також імовірність виникнення серйозної патології сітківки (на 34%).

Загальне зниження частоти прогресування ДР на тлі застосування фенофібрату, за даними описаних спостережень, становило 60%.

Завдяки яким механізмам реалізується терапевтичний вплив фенофібрату?

Позитивні ефекти фенофібрату реалізуються шляхом ліпідозалежних і ліпідонезалежних механізмів (табл.).

В яких рекомендаціях/протоколах як терапевтична опція при ДР пропонується призначення фенофібрату?

Останні рекомендації ADA (2021), як і попередні версії, наголошують, що препаратом для зниження ризику прогресування ДР є саме фенофібрат.

Офтальмолог чи ендокринолог: хто повинен зробити перший крок до призначення фенофібрату?

Слід розуміти, з якою метою призначається фенофібрат – не суто як ліпідознижувальний препарат (до речі, основна точка його прикладання – ТГ, а не загальний холестерин, холестерин ліпопротеїнів низької щільності чи ХС ЛПВЩ), а для сповільнення прогресування ДР, що реалізується за рахунок ліпідонезалежних механізмів. Підвищені показники ТГ – додатковий аргумент на користь призначення препарату Трайкор® 145 мг. Він допомагає вбити декількох зайців одразу: сповільнює прогресування ДР, впливає на концентрацію ТГ, запобігає ускладненням, зумовленим швидкою компенсацією ЦД.

Перший поштовх до використання фенофібрату повинні дати офтальмологи, спираючись на дані про зміни очного дна. Завдання ендокринологів – проаналізувати ліпідний профіль. А на основі отриманих даних фахівці спільно приймають рішення.

Якщо йдеться про нормалізацію тільки ліпідних параметрів, краще вибрати статини.

Таблиця. **Механізми реалізації терапевтичного впливу фенофібрату**

Ліпідозалежні ефекти	Ліпідонезалежні ефекти
Модуляція рівнів АпоА1, що демонструє протекторну дію, в крові чи сітківці	Запобігання апоптозу ендотеліальних клітин сітківки
Зниження рівня вільних жирних кислот, що запобігає ушкодженню ендотеліальних клітин	Нейропротекторний ефект (профілактика нейродегенерації сітківки)
Зменшення активності ліпопротеїн-асоційованої фосфоліпази А2, що забезпечує протизапальний ефект	Антиоксидантна та протизапальна дії
	Антиангіогенна активність (пригнічує ангіогенез і неоваскуляризацію *in vitro* й *in vivo*, блокує вплив VEGF на ендотелій сітківки)
	Захист гематоретинального бар'єра

На який термін призначається Трайкор® 145 мг?

Відповідно до результатів досліджень FIELD та ACCORD Eye, використання фенофібрату протягом менш ніж 8 міс недоцільне: суттєві розбіжності в ефективності лікування спостерігалися після цього періоду. До того ж ДР є хронічним захворюванням, яке прогресує. Тому, як у випадку з антигіпертензивною терапією, слід уживати формулювання «тривале» лікування, бо психологічно воно сприймається легше, ніж «пожиттєве».

Які переваги властиві препарату Трайкор® 145 мг із точки зору клініцистів і пацієнтів?

Насамперед Трайкор® 145 мг (Abbott) – єдиний таблетований препарат із неанти-VEGF-активністю, що доведено сповільнює прогресування ДР. Він підходить для лікування ДР будь-якої стадії. Має простий і зручний режим використання – по 1 таблетці 1 раз на день.

Чи потрібно оцінювати перед призначенням фенофібрату рівні печінкових ферментів аспартатамінотрансферази й аланінамінотрансферази?

Перед використанням статинів, фібратів бажано визначити вказані параметри, щоб виключити можливі протипоказання до застосування.

Чи існують вікові обмеження стосовно застосування фенофібрату?

Ні, жодних обмежень такого роду для дорослих осіб рекомендації не містять. Даних щодо застосування у віці до 18 років немає.

ЦД й інші офтальмологічні порушення

Якими симптомами з боку органа зору, крім ДР, супроводжується ЦД?

За даними літератури, у 80% пацієнтів із ЦД виникають прояви синдрому сухого ока (ССО). Йому притаманні відчуття дискомфорту («піску» в очах), нечіткість зору («дивлюся – все розмите, а після кліпання очима картинка покращується») тощо. Така нестабільність зору вказує на погіршення якості слізної плівки, негативно впливає на гостроту зору.

Якої тактики дотримуватися в лікуванні ССО?

Комбінованого підходу: використовувати сльозозамінники + контролювати фактори ризику (в усіх хворих на ЦД, не тільки з офтальмологічними порушеннями!) + приймати антиоксиданти.

«На українському ринку представлений величезний асортимент сльозозамінників. Для мене хорошим вибором є гіалуронат натрію без консервантів, фосфатів і з високим коефіцієнтом зволоження, – поділилася досвідом О.П. Вітовська. – Зважайте й на величезну роль у нормалізації функції ендотелію, захисті нейронів, покращенні гостроти зору, зниженні АТ прийому вітамінів та антиоксидантів. У численних роботах показано, що астаксантин, вітаміни С, D, E, B_1, B_{12}, фолієва кислота, лютеїн забезпечують виражений позитивний вплив і покращують відповідь пацієнта на терапію ДР».

ЦД і COVID-19

Підвищення рівня глюкози в крові після COVID-19. Що робити?

Ймовірні кілька сценаріїв. По-перше, гіперглікемія може бути наслідком прямої дії вірусу (прогресування вуглеводних порушень характерне для багатьох вірусних інфекцій, коронавірус не є винятком). SARS-CoV-2 тропний до β-клітин підшлункової залози, здатний спровокувати маніфестацію автоімунних процесів, які перебували в «сплячому стані», зокрема патологію щитоподібної залози, ЦД.

По-друге, транзиторну гіперглікемію може зумовити застосування глюкокортикоїдів на тлі середньотяжкого/тяжкого перебігу COVID-19. Тому спікерки порадили спостерігати: якщо після відміни стероїдів і одужання рівень глюкози в крові нормалізується, не варто призначати додаткових обстежень і ліків; коли ж гіперглікемія зберігається тривало, необхідно застосовувати цукрознижувальну терапію й розглядати ситуацію як випадок виявленого ЦД.

Завершуючи ефір, експерти вкотре акцентували увагу на необхідності тісної та постійної співпраці: «Ендокринолог і офтальмолог повинні працювати в тандемі й обговорювати призначення фармакотерапії. Не варто перетягувати ковдру на себе. Краще виважено підійти до діагностики й лікування ЦД і ДР, спільними зусиллями вибрати оптимальну тактику».

Дізнатися більше про здоров'я очей від провідних експертів: https://www.youtube.com/channel/UCKgI48EJHQOU6VLIUWr6bvA

Підготувала ***Олександра Марченко***

ENDO 2021: що нового в ендокринології?

Однією з наймасштабніших і найавторитетніших міжнародних подій у галузі ендокринології є щорічна конференція Ендокринного товариства (Endocrine Society). Вже багато років тисячі науковців і клініцистів з усього світу беруть участь у цих зустрічах, щоб поділитися останніми досягненнями в діагностиці та лікуванні цукрового діабету (ЦД), ожиріння, патології щитоподібної залози (ЩЗ) та інших захворювань ендокринної системи.

Огляд найцікавіших новин пропонуємо до уваги наших читачів.

Гіперглікемія – кращий предиктор тяжкого перебігу COVID-19, аніж діабет

До такого висновку дійшли S. Skwiersky та співавт., які ретроспективно проаналізували зв'язок між наявністю порушень вуглеводного обміну та ризиком ускладнень у 708 пацієнтів, госпіталізованих щодо COVID-19. Важливо зазначити, що всі наведені нижче дані отримані з поправкою на інші фактори ризику, як-от вік, стать, індекс маси тіла, наявність ниркових і серцево-судинних захворювань тощо.

Згідно з результатами аналізу пацієнти з попереднім діагнозом ЦД і рівнем глюкози крові >7,7 ммоль/л мали у 2,4 раза вищий ризик госпіталізації до відділення інтенсивної терапії (відносний ризик (ВР) 2,4; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,2-4,6) та інтубації (ВР 2,4; 95% ДІ 1,3-4,6). При рівні глюкози крові >10 ммоль/л у хворих із попереднім діагнозом ЦД значно підвищувався ризик смерті (ВР 1,8; 95% ДІ 1,2-2,9).

Однак найбільше здивувало вчених те, що найвищий ризик ускладнень мали пацієнти без ЦД в анамнезі, але з наявністю гіперглікемії. Зокрема, при рівні глюкози в крові >7,7 ммоль/л спостерігали вдвічі вищий ризик смерті (ВР 2,0; 95% ДІ 1,2-3,5), інтубації (ВР 2,3; 95% ДІ 1,3-4,2), у 3,5 раза – госпіталізації до відділення інтенсивної терапії (ВР 3,5; 95% ДІ 1,8-6,6), у 2,3 раза – гострого ураження нирок (ВР 2,3; 95% ДІ 1,3-4,2). При рівні глюкози в крові >10 ммоль/л ризик іще збільшувався: смерті – в 4 рази, госпіталізації до відділення інтенсивної терапії – у 2,9 раза, інтубації – у 2,7 раза. Заслуговує на увагу той факт, що більшість цих пацієнтів не перевіряли рівень HbA_{1c} протягом 6 міс до госпіталізації, тому ця група осіб «без діабету» насправді могла включати чимало хворих із наявним, але ще недіагностованим ЦД.

Дослідники зізнаються, що наразі незрозуміло, чи є гіперглікемія наслідком або причиною тяжчого перебігу COVID-19; водночас вони вважають доцільним уже сьогодні докласти більше зусиль для досягнення контролю у хворих на ЦД, що потенційно може знизити ризик ускладнень COVID-19.

COVID-19 може спричинити атипове запалення ЩЗ

I. Muller і співавт. повідомили про те, що на тлі коронавірусної інфекції може розвиватися атипове запалення ЩЗ, згодом – підгострий тиреоїдит, що може тривати місяцями. За попередніми даними, цей процес не автоімунного походження. Схоже, що SARS-CoV-2 безпосередньо уражає ЩЗ. На користь цієї гіпотези свідчить той факт, що ЩЗ експресує високий рівень ангіотензинперетворювального ферменту-2, з яким зв'язується цей вірус.

Дослідники радять спостерігати за пацієнтами з COVID-19 і дисфункцією ЩЗ, що розвинулася під час хвороби (щонайменше протягом року, щоби своєчасно корегувати тиреоїдний статус).

Чи знижує прийом вітаміну D ризик тяжкого перебігу COVID-19?

Уже давно відомо, що дефіцит вітаміну D асоціюється з гіршими наслідками COVID-19, але довго не було підтверджень того, що профілактичний прийом цього вітаміну здатний зменшити ризики.

S. Chekuri та співавт. презентували на ENDO 2021 результати дослідження, метою якого було вивчення ефективності профілактичного прийому добавки вітаміну D у зменшенні ризику тяжкого перебігу COVID-19 у майбутньому; вони встановили певне зменшення ризику смерті чи штучної вентиляції легень у тих, хто мав дефіцит вітаміну D і приймав цей вітамін до захворювання на COVID-19 (порівняно з тими, хто мав дефіцит і не приймав добавку). На жаль, різниця між групами не досягла статистичної значущості, можливо, через невеликий розмір вибірки.

Отже, питання про доцільність застосування вітаміну D для профілактики тяжкого перебігу COVID-19 усе ще залишається відкритим, хоча не викликає сумнівів необхідність його прийому для здоров'я кісток.

Агоністи рецепторів ГПП-1 не пов'язані з підвищеним ризиком розвитку раку молочної залози

Такою хорошою новиною поділилися G. Piccoli та співавт., які провели систематичний огляд і метааналіз 52 рандомізованих контрольованих досліджень. Приводом для занепокоєння щодо безпеки агоністів рецепторів ГПП-1 були результати дослідження SCALE Obesity and Prediabetes, що було опубліковано у 2015 році та встановило підвищення ризику новоутворень молочної залози в пацієнтів, які отримували ліраглутид (порівняно з плацебо; 4,36 vs 1,80 випадку на 1000 пацієнто-років).

Новий метааналіз продемонстрував, що частота раку молочної залози була однаковою в дорослих осіб з ожирінням або діабетом, які отримували агоністи рецепторів ГПП-1 (порівняно з іншими групами цукрознижувальних препаратів і плацебо; ВР 0,98; 95% ДІ 0,76-1,26). Також не було різниці в ризику доброякісних новоутворень молочної залози (ВР 0,99; 95% ДІ 0,48-2,01). Не відрізнялися між собою й різні представники цього класу препаратів.

Автори підкреслюють, що отримані результати актуальні лише для пацієнтів без новоутворень молочної залози в анамнезі, адже хворих із раком або доброякісними пухлинами зазвичай виключають із досліджень. Загалом, на думку дослідників, пацієнти та лікарі тепер можуть бути впевненішими в безпеці агоністів рецепторів ГПП-1.

За тривалого лікування семаглутидом пацієнти продовжують втрачати масу тіла

На сьогодні агоніст рецепторів ГПП-1 семаглутид (у вигляді ін'єкцій і таблеток) схвалений Управлінням із контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) лише для лікування ЦД 2 типу. Проте вчені та клініцисти вбачають величезний потенціал цього лікарського засобу стосовно корекції маси тіла в осіб з ожирінням. Триває масштабна дослідна програма з вивчення ефективності семаглутиду саме за цим показанням. Одне з нових досліджень цієї програми було презентоване на ENDO 2021.

У рандомізованому подвійному сліпому дослідженні STEP-4 вивчали ефективність довготривалого застосування семаглутиду 2,4 мг в осіб з ожирінням без ЦД. До випробування були залучені 803 пацієнти, котрі попередньо отримували семаглутид протягом 20 тиж і втратили в середньому 10,6% від початкової маси тіла. Їх рандомізували в групи продовження лікування семаглутидом 2,4 мг або плацебо. Продовження прийому препарату протягом 48 тиж забезпечило зниження маси тіла ще на 7,9%, тоді як учасники групи плацебо її набрали – 6,9% (різниця -14,8%; 95% ДІ від -16,0 до -13,5%; p<0,001).

Ті, хто продовжував лікування семаглутидом, також мали низку інших переваг, включаючи значне зменшення окружності талії (-9,7 см; 95% ДІ від -10,9 до -8,5 см), систолічного артеріального тиску (-3,9 мм рт. ст.; 95% ДІ від -5,8 до -2,0 мм рт. ст.) і покращення фізичного функціонування (2,5 бала за шкалою SF-36; 95% ДІ 1,6-3,3).

Прийом гідроксипрогестерону капроату (ОНРС) під час вагітності збільшує ризик раку в дорослих дітей через десятки років

Такі невтішні висновки зробили C. Murphy та співавт., провівши ретроспективний аналіз.

ОНРС – синтетичний прогестагеновий гормон, який застосовується ще з 50-х років для запобігання викидня; він досі доступний у США й, до речі, в Україні.

Дослідники з'ясували, що дорослі діти жінок, які отримували ОНРС у 1950-х і 1960-х роках, нині мають у середньому вдвічі більший ризик захворіти на рак. Ризик раку прямої кишки та простати підвищений іще більше – в 5 і 4 рази відповідно.

Така історія вже раніше сталася із синтетичним естрогеном діетилстильбестролом, який деякі вагітні приймали в 1970-х роках, а згодом було виявлено вищий ризик деяких видів раку в дорослих дочок цих жінок.

Як підсумовують автори дослідження, необхідна обережність при застосуванні синтетичних гормонів на ранніх термінах вагітності. Зазначимо, що в жовтні 2020 року FDA запропоновано вивести ОНРС із ринку, оскільки постмаркетингові дослідження не змогли перевірити клінічні переваги цього препарату.

Показники смерті пацієнтів із синдромом і хворобою Кушинга все ще є неприйнятно високими

P. Limumpornpetch і співавт. повідомили про те, що синдром і хвороба Кушинга пов'язані зі збільшенням смертності приблизно втричі (насамперед через серцево-судинні захворювання й інфекції). Такі результати продемонстрував проведений ними систематичний огляд і метааналіз, який включив 87 досліджень і понад 17 тис. пацієнтів.

Як наголошують експерти, за останні 20 років показники смерті цих хворих істотно знизилися, але все ще залишаються неприйнятно високими. Безумовно, насамперед існує необхідність досягнення ремісії захворювання з нормалізацією рівня кортизолу, що досягається в більшості випадків за допомогою хірургічної операції. Водночас основні причини смерті таких пацієнтів підкреслюють необхідність агресивного управління факторами серцево-судинного ризику, профілактики тромбоемболії та належного контролю за інфекціями.

Пероральна замісна терапія тестостероном: безпечно й ефективно

Основним методом лікування гіпогонадизму в чоловіків є замісна терапія тестостероном, але це зазвичай ін'єкційна терапія, що спричиняє труднощі в значної кількості пацієнтів. Саме тому фармацевтичні компанії розробляють і досліджують пероральні препарати тестостерону, що мають підвищити зручність лікування та покращити прихильність до терапії. Донедавна існував тільки один пероральний препарат тестостерону – метилтестостерон, який, на жаль, асоціюється зі значним ураженням печінки, тому науковий пошук тривав; згодом було представлено ще один пероральний препарат – тестостерону ундеканоат.

На ENDO 2021 R. Swerdloff і співавт. надали результати дослідження ефективності та безпеки тестостерону ундеканоату. У випробуванні взяв участь 81 чоловік із гіпогонадизмом (рівень тестостерону в сироватці крові <300 нг/дл). Через 24 міс концентрація тестостерону зросла із середнього вихідного рівня 208,3 до 470,1 нг/дл, при цьому у 84% пацієнтів показник наприкінці дослідження був у еугонадальному діапазоні.

Важливим є те, що протягом 2-річного курсу лікування не спостерігалося суттєвих змін у показниках функції печінки, а також будь-яких інших непередбачуваних небажаних явищ. Отже, пероральна замісна терапія тестостерону ундеканоатом виявилася не лише ефективною, а й безпечною.

Підготувала ***Наталя Александрук***

Консенсус щодо інтенсифікації лікування пацієнтів із ЦД 2 типу в разі недостатньої ефективності пероральних препаратів і базального інсуліну: фокус на комбінації агоніста рецепторів ГПП-1 та базального інсуліну

Метою цієї роботи було створити консенсус щодо стратегії інтенсифікації лікування у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу, в яких пероральна цукрознижувальна терапія в поєднанні з базальним інсуліном (basal insulin supported oral therapy, BOT) є недостатньо ефективною. Особливу увагу було зосереджено на застосуванні фіксованих комбінацій базального інсуліну (БІ) й агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1). Створення консенсусу здійснювалося за допомогою методу експертного оцінювання Delphi, що дає можливість отримати колективну думку спеціалістів із максимально можливим ступенем достовірності та надійності.

Навіщо було потрібно проводити це дослідження?

ЦД 2 типу – це хронічне прогресуюче захворювання, котре потребує постійної цукрознижувальної терапії, спрямованої на поліпшення клінічних результатів. Сучасні рекомендації передбачають досягнення цільового рівня глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) 6,5-7,0% або нижче в більшості пацієнтів за умови, що ці показники ми отримуємо за допомогою препаратів, пов'язаних із дуже низьким ризиком гіпоглікемії. Менш суворі цільові показники HbA_{1c} (<8%) пропонуються для пацієнтів із тяжкою гіпоглікемією в анамнезі, обмеженою очікуваною тривалістю життя, серйозними мікро- чи макросудинними ускладненнями, тяжкими супутніми захворюваннями чи дуже тривалим діабетом. Для досягнення зазначених цільових рівнів HbA_{1c} рекомендується послідовне додавання до метформіну цукрознижувальних препаратів другої лінії, а згодом й інсуліну.

Незважаючи на ці рекомендації, контроль глікемії залишається неоптимальним у значної частини хворих на ЦД 2 типу, навіть у тих, хто вже отримує інсулінотерапію. За даними Італійської діабетологічної асоціації, через 2 роки після початку терапії інсуліном показник HbA_{1c} все ще перевищує 8% майже в 50% пацієнтів. Це узгоджується з даними масштабного міжнародного обсерваційного дослідження, в якому лише 28% хворих на ЦД 2 типу досягли рівня HbA_{1c} ≤7% через 24 міс після ініціації базальної інсулінотерапії (Mauricio D. et al., 2017).

Наведені спостереження насамперед свідчать про клінічну інерцію лікарів щодо інтенсифікації BOT. Так, у когортному дослідженні K. Khunti та співавт. (2016), до якого було залучено 11 696 пацієнтів із бази даних Datalink UK Clinical Practice Research, менш ніж у третини хворих, які отримували BOT і мали показання для інтенсифікації терапії, режим лікування було посилено, при цьому середній час до інтенсифікації становив 3,7 року.

Відповідно до сучасних рекомендацій, BOT може бути посилена додаванням інсуліну швидкої дії або арГПП-1 (у вигляді як вільної, так і фіксованої комбінації з БІ). Було встановлено, що додавання арГПП-1 до поточної терапії БІ покращує показники HbA_{1c} та постпрандіальної глікемії, тому є ефективною альтернативою підвищенню дози БІ чи початку базально-болюсного режиму (Freemantle N. et al., 2015). Подальші клінічні випробування продемонстрували, що ця стратегія порівняно з базально-болюсним режимом інсулінотерапії забезпечує зіставний або кращий глікемічний контроль із низьким ризиком гіпоглікемії, сприятливим ефектом щодо маси тіла та зниженням загальної добової дози інсуліну (Diamant M. et al., 2014; Billings L. et al., 2018; Mathieu C. et al., 2014; Rosenstock J. et al., 2016; Tabák Á. et al., 2020). Крім того, в цій популяції пацієнтів арГПП-1 може зменшити ризик несприятливих серцево-судинних наслідків (Tack C.J. et al., 2019).

Фіксована комбінація БІ/арГПП-1 має переваги, адже вводиться 1 р/добу, зменшуючи в такий спосіб складність терапевтичного режиму та збільшуючи прихильність до лікування. На додачу до цього повільніше титрування дози арГПП-1 при призначенні фіксованої комбінації зменшує частоту побічних явищ із боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і сприяє кращій прихильності до лікування (Gough S. et al., 2015; Rosenstock J. et al., 2016). На сьогодні доступні дві фіксовані комбінації БІ/арГПП-1 – IDegLira (інсулін деглюдек і ліраглутид) та iGlarLixi (інсулін гларгін і ліксисенатид).

У цьому дослідженні було використано метод Delphi для вироблення консенсусу серед групи італійських спеціалістів із діабету щодо інтенсифікації лікування в пацієнтів із ЦД 2 типу, в яких BOT виявляється недостатньо ефективною. Особливу увагу було зосереджено на стратегіях інтенсифікації терапії, що передбачають використання комбінації БІ й арГПП-1.

Методи

Метод Delphi – це багатоетапна техніка експертного оцінювання, спрямована на отримання консенсусу в тих галузях, де доказів недостатньо, тож думка експертів важлива. У цьому дослідженні використано двоступеневий метод Delphi з проведенням Інтернет-опитування, що тривало з лютого по червень 2020 року.

Анкета розроблена групою з шести провідних італійських експертів у галузі діабетології (лідери думок) і включила десять висловлювань (77 варіантів відповіді), що потребували обговорення (табл.). Після розроблення анкету оцінено 12 зовнішніми валідаторами щодо її зрозумілості, після чого розміщено на спеціальному Інтернет-ресурсі. До опитування запросили 84 експертів (клініцистів із солідним досвідом у галузі діабетології з різних куточків Італії).

Учасникам було запропоновано оцінити рівень їхньої згоди чи незгоди з кожним пунктом за 5-бальною шкалою Лікерта:

1 – геть не згоден;
2 – не згоден;
3 – згоден;
4 – здебільшого згоден;
5 – цілком згоден.

Усі відповіді класифіковані за двома категоріями: «геть не згоден» і «не згоден» були віднесені до «негативного консенсусу», а «згоден», «здебільшого згоден» і «цілком згоден» – до «позитивного консенсусу».

Межу в 66% згоди/незгоди було обрано для визначення позитивного чи негативного консенсусу щодо кожного пункту. Консенсус вважався недосягнутим, коли <66% відповідей потрапляли в одну категорію. Із питань, щодо яких консенсус не був досягнутий, учасникам було запропоновано ще раз оцінити їхню згоду/незгоду після ознайомлення з відповідною літературою, обраною лідерами думок.

Це дослідження не потребувало етичного схвалення, оскільки не передбачало участі пацієнтів і не мало на меті модифікувати поточну клінічну практику.

Результати

Із 84 запрошених в опитуванні взяли участь 80 експертів (частота відповіді – 95%). Середній вік респондентів дорівнював 48 років, 65% становили жінки. У першому турі опитування було досягнуто консенсусу щодо 62 із 77 пунктів (80,5%), у другому – додатково щодо 9, тобто загалом щодо 71 (92,2%). Консенсусу не було досягнуто щодо 6 пунктів.

Визначення BOT

Учасники опитування майже однозначно погодилися з тим, що в більшості випадків у їхній клінічній практиці BOT включає, крім БІ, метформін та/або інгібітор дипептидилпептидази-4 (ДПП-4) (91%) чи інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (НЗКТГ-2) (98%). Такі стратегії більшістю респондентів визнані адекватними (93 та 99% відповідно). Натомість більшість опитаних не включають препарати сульфонілсечовини до рутинної BOT і не вважають таку стратегію прийнятною (78 та 83% відповідно).

Із пунктами, згідно з якими BOT не включає й не має включати аналог інсуліну тривалої дії останнього покоління, більшість лікарів не погодилися (70 і 90% відповідно). Вони вважають використання таких аналогів інсуліну в схемах BOT виправданим.

Не було досягнуто консенсусу щодо рутинного застосування BOT у пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН).

Невдача BOT

Досягнуто критеріїв чіткого консенсусу щодо визначення невдачі BOT. Зокрема, майже всі учасники погодилися з тим, що цими критеріями є недосягнення індивідуальних цільових показників глікемії натще, постпрандіальної глікемії та/або HbA_{1c} (96%). Крім того, більшість респондентів такими критеріями вважає нічні епізоди гіпоглікемії (73%) та помітне збільшення маси тіла (70%).

Критичними проблемами в пацієнтів, які отримують BOT, були визнані контроль постпрандіальної глікемії (89%); досягнення індивідуальних цілей глікемії (82%); ризик гіпоглікемії (77%); контроль маси тіла (76%); титрування інсуліну (75%); прихильність до терапії (70%). Витрати на BOT більшість експертів (71%) не вважають критичною проблемою.

Стратегії інтенсифікації лікування при невдачі BOT

Переважна більшість опитаних (95-99%) підтримали такі терапевтичні стратегії при невдачі BOT: заміна БІ фіксованою комбінацією БІ/арГПП-1; додавання арГПП-1 до БІ; підвищення дози БІ; повторне навчання пацієнта; виявлення ділянок ліподистрофії. Хоча й меншою кількістю голосів, але було досягнуто консенсусу стосовно інших стратегій: додавання іншого перорального препарату (81%), заміна БІ на інший БІ (75%), заміна БІ на арГПП-1 (69%), перехід на режим багаторазових ін'єкцій інсуліну (68%).

Консенсус щодо переваг додавання арГПП-1 до БІ був майже одностайним. Усі чи майже всі учасники опитування погодилися з тим, що така комбінація характеризується синергією механізмів дії окремих молекул (100%), забезпечує захист серцево-судинної системи (100%), контроль маси тіла (100%), захист функції нирок (99%), ефективний контроль рівня глюкози в крові натще та після їди (99%), а також підвищує прихильність до ін'єкційної терапії (95%) і мінімізує небажані ефекти (83%).

Фіксовані комбінації

Експерти дійшли згоди, що порівняно з окремими компонентами фіксовані комбінації покращують прихильність до лікування (99%), мають кращий профіль «витрати/ефективність» (88%), зменшують ризик смерті та госпіталізації (85%) та здатні максимізувати ефективність окремих молекул (80%). Водночас досягнуто негативний консенсус стосовно висловлювань, що фіксовані комбінації не мають істотних переваг порівняно з вільними комбінаціями (85%) і посилюють побічні ефекти окремих молекул (70%). Однак не було єдиної думки стосовно того, чи завжди фіксовані комбінації мають перевагу та чи заважають вони оптимальному титруванню доз окремих компонентів.

Фіксовані комбінації БІ/арГПП-1

Досягнуто чіткого консенсусу щодо наявності у фіксованих комбінацій БІ/арГПП-1 таких переваг: контроль маси тіла (99%); ефективність у контролі рівня глюкози в крові натще та після їди (99%); полегшення дотримання пацієнтом ін'єкційної терапії (99%); забезпечення серцево-судинного захисту (99%) та захисту нирок (98%); зменшення дози інсуліну (96%); мінімізація побічних ефектів окремих молекул (93%); максимізація ефективності окремих молекул (86%); зменшення витрат (85%).

Після розгляду двох доступних фіксованих комбінацій БІ/арГПП-1 (IDegLira та iGlarLixi) було досягнуто консенсусу, що обидві асоціюються з низьким ризиком розвитку гіпоглікемії та збільшення маси тіла (100 та 90% відповідно), сприяють зменшенню побічних ефектів арГПП-1 із боку ШКТ (98 і 84% відповідно), допомагають досягненню терапевтичних цілей (100 та 86% відповідно), можуть розглядатись як корисні терапевтичні варіанти для пацієнтів із ХХН (100 та 84% відповідно). Нарешті, був досягнутий чіткий консенсус з ефективності IDegLira щодо серцево-судинного захисту (95%), а стосовно такого ефекту в iGlarLixi не було єдиної думки.

Обговорення

Опитування продемонструвало, що найширше в складі BOT, окрім метформіну та БІ, респонденти використовують інгібітори ДПП-4 й інгібітори НЗКТГ-2, але не похідні сульфонілсечовини. Це відповідає сучасним рекомендаціям із лікування ЦД 2 типу.

Таблиця. **Результати опитування**

Положення	Оцінка експертів: негативний консенсус, %	Оцінка експертів: позитивний консенсус, %
Положення 1. У моїй клінічній практиці ВОТ...		
1.1. окрім БІ, в більшості випадків включає метформін та/або інгібітори ДПП-4	9	91
1.2. не включає аналог інсуліну тривалої дії останнього покоління	70	30
1.3. окрім БІ, в більшості випадків включає метформін та/або препарати сульфонілсечовини	78	23
1.4. окрім БІ, в більшості випадків включає метформін та/або інгібітори НЗКТГ-2	3	98
1.5. застосовується в більшості випадків у пацієнтів із ХХН	46	54
Положення 2. Я вважаю, що адекватна ВОТ...		
2.1. окрім БІ, в більшості випадків включає метформін та/або інгібітори НЗКТГ-2	1	99
2.2. окрім БІ, в більшості випадків включає метформін та/або препарати сульфонілсечовини	83	18
2.3. застосовується в більшості випадків у пацієнтів із ХХН	39	61
2.4. не включає аналог інсуліну тривалої дії останнього покоління	90	10
2.5. окрім БІ, в більшості випадків включає метформін та/або інгібітори ДПП-4	8	93
Положення 3. Я вважаю, що ВОТ зазнала невдачі, якщо...		
3.1. рівні глюкози в крові натще та після їди перевищують індивідуальні цільові показники відповідно до віку пацієнта та супутньої патології	4	96
3.2. HbA_{1c} вищий за цільовий рівень	3	98
3.3. спостерігаються нічні епізоди гіпоглікемії	28	73
3.4. рівень глюкози в крові натще в цільовому діапазоні, а HbA_{1c} перевищує цільовий показник	20	80
3.5. спостерігається помітне збільшення маси тіла	30	70
3.6. рівень глюкози в крові натще та HbA_{1c} у цільовому діапазоні, але спостерігається постпрандіальна гіперглікемія	31	69
3.7. рівень глюкози в крові натще вищий за цільовий показник	29	71
Положення 4. Критичними проблемами в пацієнтів, які отримують ВОТ, є...		
4.1. прихильність до терапії	30	70
4.2. контроль маси тіла	24	76
4.3. витрати	71	29
4.4. титрування дози	25	75
4.5. досягнення індивідуальних цілей глікемії	18	82
4.6. ризик розвитку гіпоглікемії	24	77
4.7. контроль рівня постпрандіальної глікемії	11	89
Положення 5. При невдачі ВОТ я...		
5.1. змінюю БІ на інший	25	75
5.2. переводжу пацієнта на багаторазові ін'єкції інсуліну	33	68
5.3. титрую дозу БІ	4	96
5.4. додаю ще один пероральний препарат	19	81
5.5. повторюю навчання пацієнта	3	98
5.6. додаю арГПП-1	3	98
5.7. замінюю БІ на фіксовану комбінацію БІ/арГПП-1	1	99
5.8. виявляю ділянки ліподистрофії	5	95
5.9. замінюю БІ на арГПП-1	31	69
Положення 6. Я вважаю, що перевагами додавання арГПП-1 до БІ є...		
6.1. мінімізація небажаних ефектів	18	83
6.2. синергія механізмів дії окремих молекул	0	100
6.3. контроль маси тіла	0	100
6.4. захист серцево-судинної системи	0	100
6.5. захист функції нирок	1	99
6.6. ефективний контроль рівня глюкози в крові натще та після їди	1	99
6.7. полегшення дотримання пацієнтом ін'єкційної терапії	5	95
Положення 7. На мою думку, фіксовані комбінації...		
7.1. мають кращий профіль витрати/ефективність	13	88
7.2. зменшують ризик смертності та госпіталізації	15	85
7.3. посилюють побічні ефекти окремих молекул	70	30
7.4. заважають оптимізації дозування окремих молекул	49	51
7.5. завжди мають перевагу	46	54
7.6. допомагають покращити прихильність до лікування та/або дотримання терапії	1	99
7.7. мають незначні переваги порівняно з вільними комбінаціями	85	15
7.8. максимізують ефективність окремих молекул	20	80
Положення 8. Я вважаю, що перевагами заміни БІ (при невдачі ВОТ) фіксованою комбінацією БІ/арГПП-1 є...		
8.1. контроль маси тіла	1	99
8.2. ефективність контролю рівня глюкози натще та після їди	1	99
8.3. захист функції нирок	3	98
8.4. зменшення дози інсуліну	4	96
8.5. мінімізація побічних ефектів окремих молекул	8	93
8.6. максимізація ефективності окремих молекул	14	86
8.7. сприяння дотриманню ін'єкційної терапії	1	99
8.8. зниження витрат	15	85
8.9. захист серцево-судинної системи	1	99
Положення 9. У моїй клінічній практиці IDegLira...		
9.1. вважається посиленням БІ	20	80
9.2. є альтернативою багаторазовим ін'єкціям інсуліну (чи базально-болюсному режиму інсулінотерапії)	11	89
9.3. гарантує серцево-судинний захист	5	95
9.4. допомагає досягти терапевтичних цілей	0	100
9.5. не є кращим варіантом через необхідність зменшення початкової дози інсуліну	79	21
9.6. зменшує ризик гіпоглікемії та збільшення маси тіла	0	100
9.7. не є кращим варіантом через обмеження титрування дози арГПП-1	79	21
9.8. є альтернативою вільній комбінації БІ/арГПП-1	21	79
9.9. вважається корисним терапевтичним варіантом для пацієнта із ХХН	0	100
9.10. зменшує побічні ефекти арГПП-1 із боку ШКТ завдяки поступовому титруванню	3	98
Положення 10. У моїй клінічній практиці iGlarLixi...		
10.1. зменшує ризик гіпоглікемії та збільшення маси тіла	10	90
10.2. є альтернативою вільній комбінації БІ/арГПП-1	18	83
10.3. допомагає досягти терапевтичних цілей	14	86
10.4. є альтернативою багаторазовим ін'єкціям інсуліну (чи базально-болюсному режиму інсулінотерапії)	24	76
10.5. не є кращим варіантом через обмеження титрування дози арГПП-1	58	43
10.6. зменшує побічні ефекти арГПП-1 із боку ШКТ завдяки поступовому титруванню	16	84
10.7. вважається посиленням БІ	33	68
10.8. вважається корисним терапевтичним варіантом для пацієнта із ХХН	16	84
10.9. гарантує серцево-судинний захист	51	49
10.10. не є кращим варіантом через необхідність зменшення початкової дози інсуліну	74	26

Експерти віддають перевагу аналогам інсуліну тривалої дії останнього покоління, котрі мають зіставну з інсулінами першого покоління ефективність з огляду на контроль глікемії, проте більш фізіологічний фармакокінетичний профіль, менший ризик гіпоглікемії та більшу гнучкість щодо часу введення.

Відсутність згоди щодо використання ВОТ у пацієнтів із ХХН відображає різні підходи до лікування цієї популяції пацієнтів у реальній клінічній практиці, хоча, згідно із сучасними рекомендаціями, ВОТ є обґрунтованою терапією за наявності ХХН. Спостережні дослідження довели, що інсуліни гларгін і деглудек ефективні в зниженні рівня HbA_{1c} і характеризуються досить низьким ризиком гіпоглікемії в пацієнтів із ХХН (Majumder A. et al., 2019; Garcia de Lucas M.D. et al., 2018, 2020), при цьому у вторинному аналізі дослідження DEVOTE спостерігали нижчу частоту тяжкої гіпоглікемії при застосуванні інсуліну деглудек порівняно з інсуліном гларгін (навіть за наявності ХХН) (Amod A. et al., 2020).

Учасники опитування дійшли згоди стосовно того, що не тільки незадовільний контроль показників глікемії, а й такі побічні ефекти, як гіпоглікемія та збільшення маси тіла, є критеріями невдачі ВОТ. Консенсус стосовно того, що пацієнти з ЦД 2 типу на ВОТ, у яких спостерігається гіпоглікемія чи збільшення маси тіла, потребують зміни терапії, навіть якщо цільові глікемічні показники досягнуті, насправді є революційним.

Консенсус щодо заміни БІ в разі невдачі ВОТ відповідає наявній доказовій базі, що демонструє покращення глікемічного контролю з низьким ризиком гіпоглікемії при переході на інсулін деглудек з інших БІ, в т. ч. інших аналогів тривалої дії (Wysham C. et al., 2017; Knudsen S.T. et al., 2019).

Переважною більшістю експертів були однаково визнані такі стратегії інтенсифікації ВОТ, як перехід на базально-болюсний режим інсулінотерапії та додавання арГПП-1 до БІ. Проте варто зауважити: метааналіз M. Castellana та співавт. (2019) продемонстрував, що додавання арГПП-1 порівняно з переходом на базально-болюсний режим інсулінотерапії є таким само ефективним щодо контролю глікемії, але додатково забезпечує зниження маси тіла, ризику гіпоглікемії та загальної дози інсуліну. Крім того, комбінація БІ/арГПП-1 є дешевшою, ніж багаторазові ін'єкції інсуліну, якщо враховувати прямі та непрямі витрати (Torre E. et al., 2018; Afonso M. et al., 2017).

Експерти майже одностайно визнали такі переваги комбінованої терапії БІ/арГПП-1, як синергія механізмів дії, ефективний контроль глікемії, кардіоренальний захист, мінімізація побічних ефектів і контроль маси тіла. Застосування БІ/арГПП-1 (особливо фіксованої комбінації) поліпшує прихильність до лікування, котра визнана незалежним предиктором метаболічного контролю та ризику розвитку діабетичних ускладнень.

Не було досягнуто згоди щодо оптимального дозування окремих компонентів при застосуванні фіксованої комбінації. Дійсно, фіксованим комбінаціям іноді не вистачає гнучкості в дозуванні окремих компонентів. Зокрема, вільна комбінація БІ/арГПП-1 може бути обрана для тих пацієнтів, які потребують повної дози арГПП-1, наприклад, для контролю маси тіла (без потреби підвищення дози інсуліну). Водночас повільніше титрування дози арГПП-1 при застосуванні фіксованої комбінації (через повільніший графік титрування БІ) зменшує частоту та тяжкість нудоти порівняно з незалежним титруванням арГПП-1.

Важливим аспектом інтенсифікації ВОТ є серцево-судинний захист. Досягнуто чіткого консенсусу щодо кардіоваскулярних переваг комбінації IDegLira, що підтверджується результатами клінічних досліджень. Так, у випробуванні T. Vilsboll і співавт. (2019) продемонстровано покращення факторів серцево-судинного ризику в пацієнтів, які отримували IDegLira (порівняно з БІ чи базально-болюсним режимом інсулінотерапії).

Водночас не було досягнуто згоди стосовно серцево-судинного захисту при застосуванні iGlarLixi. Деякі експерти схильні вважати кардіоваскулярні переваги класовим ефектом арГПП-1, натомість інші більше звертають увагу на результати дослідження ELIXA, в якому лікування ліксисенатидом (порівняно з плацебо) не забезпечувало захисту від серйозних серцево-судинних подій у пацієнтів із ЦД 2 типу та нещодавнім гострим коронарним синдромом. Слід зауважити, що у світлі різних результатів досліджень з арГПП-1 у сучасних рекомендаціях підкреслюють важливість використання арГПП-1 із доведеною користю для серцево-судинної системи.

Також експерти вбачають відмінності в титруванні IDegLira та iGlarLixi. На думку респондентів, обмеження титрування дози арГПП-1 долається клінічними перевагами фіксованої комбінації в IDegLira, але не в iGlarLixi. Причина, ймовірно, полягає в меншій гнучкості щодо часу прийому iGlarLixi (порівняно з IDegLira). Добову дозу iGlarLixi слід уводити за 1 год до найбільшого прийому їжі через менший період напіввиведення та тривалість дії ліксисенатиду (порівняно з ліраглутидом). Окрім того, програма клінічних випробувань DUAL, яка оцінювала ефективність і безпеку IDegLira, є ширшою, ніж програма випробувань LIXILAN, розроблена для оцінки iGlarLixi.

На сьогодні не існує прямих порівняльних досліджень IDegLira та iGlarLixi. Непряме порівняння дає змогу припустити зіставну ефективність щодо зменшення HbA_{1c}, вищу ефективність iGlarLixi в зниженні постпрандіальної глікемії (через більше уповільнення спорожнення шлунка ліксисенатидом) і вищу ефективність IDegLira в зниженні глікемії натще (через тривалішу дію ліраглутиду) (Perreault L. et al., 2019).

Висновки

Згідно з цим консенсусом, невдача ВОТ визначається не лише недосягненням цільових показників глікемії, а й наявністю гіпоглікемії чи збільшення маси тіла. Додавання арГПП-1 до поточної терапії БІ визнано найкращим варіантом для посилення ВОТ. Фіксовані комбінації БІ/арГПП-1 забезпечують не гірший глікемічний контроль порівняно з вільними комбінаціями та водночас підвищують прихильність до лікування.

За матеріалами Fadini G.P. et al. Delphi-based consensus on treatment intensification in type 2 diabetes subjects failing basal insulin supported oral treatment: focus on basal insulin + GLP-1 receptor agonist combination therapies. Diabetes Ther. 2021 Mar; 12 (3): 781-800.

Реферативний переклад з англ.
Наталі Александрук

Діабетична нейропатія:
складна патологія, що потребує комплексного лікування

Периферична нейропатія – комплексна й дуже поширена патологія, присутня у 8% загальної популяції та в 15% людей віком ≥40 років [1]. У Європі та США найчастішими причинами периферичної нейропатії є прediабет і цукровий діабет (ЦД) 2 типу. У країнах Західного світу ці захворювання набули характеру неінфекційної епідемії: кожен третій дорослий страждає на прediабет, кожен десятий – на ЦД 2 типу [2, 3]. Дистальна сенсорна полінейропатія (ДСПН), яка є найчастішим ускладненням діабету та становить 75% усіх діабетичних нейропатій (ДН), на момент установлення діагнозу присутня в 10-15% хворих на ЦД 2 типу, а після 10 років захворювання розвивається в 50% пацієнтів [4, 5]. Пізніми ускладненням ДСПН є виразки стопи та нейроартропатія Шарко, що часто призводять до ампутацій і також є предикторами смертності [6, 7].

Діагностика та клінічні прояви ДН

Ранні прояви ДН зазвичай зумовлені ураженням сенсорних нервів і включають позитивні симптоми – біль, парестезії й дизестезії (неприємні відчуття печіння, поколювання, посмикування, дискомфорту) в дистальних відділах кінцівок, а також негативні симптоми, як-от оніміння; порушена обробка сенсорних сигналів може призводити до гіпералгезії й алодинії (болю у відповідь на стимули, котрі в нормі його не спричиняють). Часто першим симптомом є характерний нейропатичний біль – пекучий, колючий, стріляючий, як при ураженні електричним струмом. У міру прогресування захворювання з'являється м'язова слабкість – ознака ураження моторних нервів [8].

Діабетичне ураження симпатичних і парасимпатичних нервів (автономна ДН) може проявлятися загальною слабкістю, зниженою толерантністю до фізичних навантажень, запамороченням, порушенням судомоторної функції (знижене чи підвищене потовиділення), іншими симптомами з боку різних систем організму – кардіоваскулярної (знижена варіабельність серцевого ритму, тахікардія в спокої, ортостатична гіпотензія), гастроінтестинальної (гастропарез, діарея, запор), сечостатевої (нейрогенний сечовий міхур, еректильна дисфункція, жіноча сексуальна дисфункція). Крім того, внаслідок автономної ДН пацієнти можуть не усвідомлювати епізодів гіпоглікемії [9].

За рекомендаціями Американської діабетичної асоціації (ADA), на наявність ДСПН слід обстежувати всіх пацієнтів на момент установлення діагнозу ЦД 2 типу й через 5 років після діагностування ЦД 1 типу, а потім принаймні щорічно. Скринінг ДСПН також необхідний у пацієнтів із прediабетом, які мають симптоми периферичної нейропатії. Обстеження має включати збір анамнезу, оцінку температурної, больової та вібраційної чутливості, а також тест із 10-грамовим монофіламентом для оцінки ризику виразкування й ампутації. Електрофізіологічні дослідження чи направлення до невролога необхідні лише в разі атипової клінічної картини, сумнівного діагнозу чи за підозри на іншу етіологію нейропатії [9].

Диференційна діагностика ДН включає метаболічні захворювання (дисфункцію щитоподібної залози, хворобу нирок), системні хвороби (парапротеїнемію, васкуліти, амілоїдоз), інфекції (ВІЛ, гепатит В, хворобу Лайма), дефіцит нутрієнтів (вітамінів Е, B_1, B_6, B_{12}), хронічні інтоксикації. Периферична нейропатія також може бути пов'язана з хронічним уживанням алкоголю, певними ліками (аміодарон, хіміопрепарати) чи мати спадковий характер [9].

Патогенез діабетичної нейропатії

Патогенетичні механізми розвитку ДН є складними та включають низку сигнальних шляхів, накопичення продуктів кінцевого глікування (AGE), окислювальний стрес, запалення й мітохондріальну дисфункцію (рис.) [10].

Найвивченішим механізмом патогенезу ДН є поліоловий шлях – двоетапний процес, у якому глюкоза під дією альдозоредуктази відновлюється до сорбітолу, а потім окислюється до фруктози. У разі прediабету чи ЦД через надлишок глюкози утворюються підвищені рівні сорбітолу, котрі зумовлюють осмотичний дисбаланс у клітині з подальшим компенсаторним ефлюксом міоінозитолу й таурину. Втрата міоінозитолу, котрий є есенціальним компонентом натрій-калієвої АТФази, порушує фізіологію нервів. Підвищена активність альдозоредуктази також виснажує внутрішньоклітинні запаси нікотинаміддинуклеотидфосфату (НАДФН), необхідного для синтезу оксиду азоту та регенерації антиоксиданту глутатіону. У результаті в клітині підвищуються рівні активних форм кисню (АФК) і розвивається окислювальний стрес із пошкодженням структур і порушенням функцій клітини [10].

Підвищений гліколіз у відповідь на надлишок глюкози порушує низку метаболічних шляхів, що спричиняє ураження нейронів. Проміжний продукт гліколізу фруктозо-6-фосфат входить у гексозаміновий шлях і перетворюється на 5-дисфосфат-N-ацетилглюкозамін, який зв'язується з транскрипційними факторами, залученими в порушення гомеостазу, запалення й пошкодження чутливих тканин, зокрема периферичних нервів. Гліколіз також призводить до накопичення ще одного проміжного продукту – дигідроксиацетонфосфату, що перетворюється на діацилгліцерол. Останній у нейронах активує протеїнкіназу С (PKC), що спричиняє низку метаболічних порушень – від інсулінорезистентності й дисфункції Na-K-АТФази до порушення експресії генів судинного фактора росту (VEGF) і трансформувального фактора росту-β (TGF-β) із подальшими вазоконстрикцією, гіпоксією та пошкодженням нервів [10-13].

У реакції Маяра глюкоза реагує з аміногрупами білків з утворенням продуктів Амадорі, з яких із часом утворюються незворотні продукти глікування, відомі як AGE. AGE «зшивають» есенціальні білки, порушуючи їхню функцію та спричиняючи пошкодження клітин. AGE також зв'язуються з рецепторами на поверхні клітин (RAGE), що активує сигнальний каскад із розвитком вазоконстрикції, запалення та втратою нейротрофічної підтримки [10, 14-17].

Останніми роками активно вивчається мітохондріальна дисфункція як головний етіологічний фактор ДН й інших ускладнень діабету [18-21]. Мітохондрії – клітинні органели, головною функцією котрих є вироблення енергії (у вигляді АТФ) шляхом окисного фосфорилювання. Мітохондрії також забезпечують біосинтез амінокислот, окислення жирних кислот, метаболізм стероїдних гормонів, гомеостаз кальцію, продукцію та знешкодження АФК. У синапсах мітохондрії відіграють провідну роль у нервовій провідності шляхом зменшення внутрішньоклітинних рівнів Ca^{2+} [18]. При ЦД надлишок субстрату для синтезу енергії (глюкози й жирних кислот) у мітохондріях призводить до порушення окисного фосфорилювання, зниження продукції АТФ і водночас значного підвищення рівнів АФК. У підсумку пошкоджуються ультраструктури мітохондрій, пригнічується дихальний ланцюг, виникають делеції мітохондріальної ДНК, втрачаються ефект кальцієвого буфера та мембранний потенціал. Мітохондріальна дисфункція призводить до неефективного функціонування всієї клітини аж до її загибелі [19].

Ведення діабетичної нейропатії

У дослідженнях DPP, Steno-2, IGNT, Italian Supervised Treadmill Study та University of Utah Type 2 Diabetes Study було продемонстровано, що зміна способу життя, котра передбачає фізичні навантаження та дієту, може сприяти регенерації нервових волокон, зменшувати прояви ДСПН і кардіоваскулярної автономної нейропатії в пацієнтів із прediабетом і ЦД 2 типу [9, 20-24]. Суворий контроль глікемії може значно зменшити ймовірність ДН при ЦД 1 типу, але практично не впливає на ризик розвитку ДН при ЦД 2 типу навіть за підтримки цільових рівнів глюкози протягом 10 років [25].

Ураження нервових волокон, характерні для пацієнтів із ЦД 1 та 2 типів, спостерігаються також в осіб із прediабетом; отже, ДН є континуумом від нормоглікемії до різних ступенів гіперглікемії [10]. Саме тому патогенетичне лікування слід починати якомога раніше, ще до появи виражених симптомів. З огляду на складний патогенез захворювання терапія має впливати на різні механізми діабетичного ураження нервів, чого можна досягти за одночасного використання молекул із синергічною дією. Докази, отримані в численних експериментальних

Рис. Шляхи, залучені в патогенез ДН

і клінічних дослідженнях, обґрунтовують застосування з профілактичною й лікувальною метою тіоктової (альфа-ліпоєвої) кислоти, L-карнітину та коензиму Q_{10}.

Тіоктова кислота – це вітаміноподібна сполука ендогенного походження, що виконує функцію кофермента в окисному декарбоксилюванні кетокислот, бере участь у синтезі ацетил-кофермента А (ацетил-КоА), зменшує рівні AGE й діє як потужний антиоксидант [26, 27]. У великих контрольованих дослідженнях (ALADIN I-III, OPRIL, SYDNEY I-II, NATHAN I-II та ін.) було продемонстровано здатність тіоктової кислоти зменшувати симптоми ДН і покращувати неврологічну функцію [28-37]. У нещодавньому дослідженні Elbadawy та співавт. (2021) у пацієнтів із ЦД 2 та ДН типу пероральна терапія тіоктовою кислотою протягом 3 міс поряд зі зменшенням симптомів нейропатії значно покращувала нервову провідність, сприяла зниженню індексу маси тіла та рівнів глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}), покращувала ліпідний профіль [38].

Карнітин – четвертинна амонієва сполука, залучена в енергетичний метаболізм більшості ссавців, рослин і деяких бактерій; в організмі людини міститься майже в кожній клітині [39]. Карнітин існує у двох стереоізомерних формах – D- та L-карнітин. Для людини та тварин лише L-форма є природною, натомість D-форма є токсичною та пригнічує активність L-форми [40]. У клітинах L-карнітин транспортує довголанцюгові жирні кислоти в мітохондрії, де вони перетворюються на енергію. Крім того, L-карнітин разом із тіоктовою кислотою бере участь у синтезі ацетил-КоА, сприяє елімінації продуктів метаболізму з клітин [41, 42].

У двох метааналізах за 2015 та 2017 рр. було підтверджено, що в пацієнтів із ДН застосування ацетил-L-карнітину зменшує біль унаслідок периферичної нейропатії без будь-яких побічних ефектів [43, 44]. У метааналізі 2017 р. також була доведена здатність ацетил-L-карнітину покращувати електроміографічні параметри хворих на ДН [44]. Нещодавній систематичний огляд досліджень за участю пацієнтів із периферичною нейропатією різної етіології показав, що ацетил-L-карнітин значно зменшує біль, покращує нервову провідність і регенерацію нервових волокон і має сприятливий профіль безпеки [45].

Коензим Q_{10} (убіхінон) – жиророзчинна вітаміноподібна сполука, що входить до складу всіх клітинних мембран людського організму [46, 47]. Коензим Q_{10} є необхідним для переносу електронів в окисному дихальному ланцюгу мітохондрій і синтезу АТФ. Крім того, коензим Q_{10} підвищує продукцію ключових антиоксидантів, зменшує перекисне окислення ліпідів, захищає мітохондріальну ДНК від пошкодження [47, 48]. В експериментальному дослідженні на моделі ДН було встановлено, що поєднане застосування коензиму Q_{10} і тіоктової кислоти синергічно зменшує маркери окислювального стресу та підвищує рівні потужного природного антиоксиданту глутатіону в нейронах дорсальних гангліїв спинного мозку, а також запобігає апоптозу та дегенерації нейронів, імовірно, шляхом покращення синтезу АТФ, регуляції експресії каспази-3 і білків UCP2 [49].

Слід зазначити, що, хоча тіоктова кислота, карнітин і коензим Q_{10} синтезуються в організмі людини й частково надходять з їжею, у хворих на ЦД спостерігається дефіцит усіх трьох молекул унаслідок порушеного синтезу, зменшеної абсорбції в кишечнику та/або підвищеної елімінації [50-52]. При цьому позбутися дефіциту за рахунок підвищеного споживання продуктів, багатих на ці речовини, дуже важко. Приміром, 500 мг ацетил-L-карнітину (найнижча добова доза, котра продемонструвала ефективність у клінічних дослідженнях у пацієнтів із периферичною нейропатією) міститься приблизно в 0,4 кг червоного м'яса (приготованого) чи 10 л цільного молока [39]. Щоденне надходження коензиму Q_{10} при звичайному харчуванні становить лише 3-6 мг (здебільшого з м'ясом і рибою) [53], що на порядок менше клінічно застосовуваних доз. Уміст тіоктової кислоти в раціоні вивчався мало, але відомо, що в продуктах із найвищим умістом (печінка, серце) її концентрація становить лише 1-3 мкг/г сухої речовини [54] (тоді як у клінічних дослідженнях застосовувалися дози >600 мг/добу). Відтак, для відновлення рівнів цих речовин, а також із метою впливу на основні патогенетичні механізми периферичної нейропатії доцільно використовувати відповідні засоби.

Для пацієнтів із ДН спеціально розроблено засіб Тіокт Q10® (Acino, Швейцарія) – фіксована комбінація тіоктової кислоти (800 мг), ацетил-L-карнітину (500 мг) і коензиму Q_{10} (25 мг) [55]. Тіокт Q10® має зручну форму випуску (саше) та виготовлений за інноваційною технологією M.A.T.R.I.S®, яка забезпечує контрольоване вивільнення, високу біодоступність і тривале збереження концентрацій активних речовин у крові протягом 8 год [56]. Рекомендована доза Тіокту Q10 у дорослих становить 1 саше на добу (вміст саше слід розчини в склянці рідини), тривалість уживання визначається лікарем індивідуально [55].

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував ***Олексій Терещенко***

UA-TIOK-PUB-042021-033

ОПЕРАТИВНО ПРО ГОЛОВНЕ

НОВИНИ ВООЗ

Що потрібно знати про вакцину проти COVID-19 компанії Johnson&Johnson

29 березня стратегічна консультативна група експертів (СКГЕ) Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) з імунізації оприлюднила тимчасові рекомендації щодо застосування вакцини Ad26.CoV2.S для профілактики COVID-19. Згідно з рекомендаціями, вакцина може безпечно й ефективно застосовуватися для імунізації осіб зі встановленими супутніми захворюваннями, котрі є факторами ризику тяжкого перебігу COVID-19, як-от гіпертонія, хронічна хвороба легень, виражені захворювання серця, ожиріння й діабет. Підвищеному ризику тяжкого перебігу COVID-19 піддаються особи, інфіковані вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ). Ця група населення залучалася до клінічних досліджень; при цьому не було виявлено небажаних явищ з огляду на безпеку вакцини. Перед вакцинацією особам зі встановленою ВІЛ-інфекцією рекомендується надавати необхідну інформацію та консультативну допомогу. Ефективність застосування вакцини серед осіб із ВІЛ-інфекцією потребує додаткового вивчення; їхня імунна відповідь на вакцину може бути ослабленою, що може знижувати її ефективність.

Вакцина Ad26.CoV2.S, розроблена Johnson&Johnson спільно з Janssen-Cilag International N.V., може бути запропонована особам, які раніше перехворіли на COVID-19, при цьому вони можуть за бажанням відтермінувати щеплення від COVID-19 на строк, який становить до 6 міс із часу зараження SARS-CoV-2, поступившись місцем іншим людям, які гостріше потребують вакцинації.

Ця вакцина може бути також запропонована жінкам у період грудного вигодовування, якщо вони належать до рекомендованої для вакцинації категорії населення (наприклад, працюють у сфері охорони здоров'я); при цьому припинення грудного вигодовування після щеплення в цей час не рекомендується. Вагітність підвищує ризик тяжкого перебігу COVID-19, але для оцінки безпеки вакцини в період вагітності є вкрай мало даних. Вагітні можуть щепитися в тому випадку, якщо переваги вакцинації під час вагітності переважують потенційні ризики. Саме тому вагітні, котрі піддаються високому ризику зараження SARS-CoV-2 (наприклад, працівниці охорони здоров'я) чи страждають на супутні захворювання, що підвищують імовірність тяжкого перебігу хвороби, можуть проходити вакцинацію після консультації з лікарем.

Вакцинація протипоказана особам, які мають в анамнезі анафілактичну реакцію на будь-який із компонентів вакцини. Особам із температурою тіла >38,5 °C слід відтермінувати вакцинацію доти, доки не мине лихоманка. Вакциною не рекомендується робити щеплення особам віком менш ніж 18 років до отримання результатів додаткових досліджень у цій віковій групі.

СКГЕ рекомендує внутрішньом'язове введення однієї дози вакцини Janssen Ad26.CoV2.S (0,5 мл). Між уведенням цієї вакцини та будь-якої вакцини, призначеної для профілактики іншого захворювання, слід витримати інтервал не менш ніж 14 днів. Ця рекомендація може бути скорегована в міру появи даних про одночасне введення інших вакцин.

Установлена ефективність захисту від тяжкого перебігу хвороби та потреби в госпіталізації, що забезпечується вакциною Janssen Ad26.CoV2.S після закінчення 28 днів після щеплення, становить 85,4%. Під час клінічних досліджень ефективність захисту від помірних і тяжких симптомів хвороби в результаті інфікування SARS-CoV-2, що забезпечується однією дозою вакцини, оцінювалася на рівні 66,9%.

СКГЕ проаналізувала всі доступні дані про результати застосування вакцини в умовах циркуляції значущих варіантів вірусу. У рамках клінічних досліджень перевірялася та була підтверджена ефективність вакцини проти низки варіантів вірусу SARS-CoV-2, включаючи B1.351 (уперше виявлений у Південній Африці) та P.2 (вперше виявлений у Бразилії).

Офіційний сайт ВООЗ: www.who.int

Підготувала ***Ольга Татаренко***

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

Взаємозв'язок між компонентами метаболічного синдрому та рівнем тиреотропного гормона в контексті кардіометаболічного ризику

В.І. Паньків

Упродовж останніх десятиліть активно вивчається взаємозв'язок між компонентами метаболічного синдрому (МС) і дисфункцією щитоподібної залози (ЩЗ) (Du F-M. et al., 2019), при цьому підхід здійснюється з позицій інтегрального серцево-судинного ризику (Martin S.S. et al., 2017). Точнішим можна вважати нещодавно запропонований термін «кардіометаболічний ризик», під яким розуміють підвищену схильність до серцево-судинних захворювань (ССЗ) і цукрового діабету (ЦД) 2 типу (Mohan V., Bodhini D., 2018).

До чинників ризику належать абдомінальне ожиріння, артеріальна гіпертензія (АГ), прediабет, підвищений уміст тригліцеридів і холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ). Концепція кардіометаболічного ризику акцентує увагу на прогностичне значення МС із провідним патогенетичним значенням інсулінорезистентності (ІР) (Руяткина Л.А. та співавт., 2019).

Нещодавно опубліковані результати низки вагомих досліджень, у яких відображено зв'язок зниження тиреоїдної функції з МС і ЦД 2 типу. Так, у перехресному дослідженні за участю 132 346 осіб рівні тиреотропного гормона (ТТГ) у межах референсних значень прямо корелювали з наявністю компонентів МС (включно з ІР) (Park S.Y. et al., 2017).

Результати метааналізу відображають зв'язок субклінічного гіпотиреозу з вищим ризиком розвитку МС (відносний ризик (ВР) 1,31: 1,08-1,60; p=0,006), вказуючи на етнічні відмінності (Yang L., 2016). Із цими даними узгоджується пряма асоціація, виявлена при використанні критеріїв Міжнародної діабетичної федерації, але не National Cholesterol Education Program and Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) (Eftekharzadeh A. et al., 2016). Водночас у популяції японських жінок (n=11 498) продемонстрована висока поширеність субклінічного гіпотиреозу та його тісний зв'язок із низкою показників МС за критеріями NCEP-ATP III (Nakajima Y., 2013).

Результати великого популяційного проспективного дослідження Tehran Thyroid Study довели, що субклінічний гіпотиреоз у пацієнтів із рівнем ТТГ <10 мМО/л може бути прогностичним чинником МС із плином часу в міру зниження вільного тироксину ($вТ_4$), значення котрого негативно корелюють з ІР, а позитивно – з рівнями артеріального тиску (АТ) у чоловіків. Також установлено тісний зв'язок функції ЩЗ із розвитком ожиріння, а підвищення рівня ТТГ пов'язане з відхиленнями метаболічного статусу за нормальної маси тіла (ВР 1,22: 1,01-1,48) (Amouzegar A. et al., 2018).

Водночас потребують уточнення механізми цих взаємозв'язків з їхнім клінічним значенням. Рецептори до тиреоїдних гормонів присутні в міокарді та судинах; навіть незначні зміни концентрації гормонів ЩЗ можуть вплинути на серцево-судинну систему, збільшуючи ризик захворюваності та смертності на 20-80% (Razvi S. et al., 2018). Очевидно, що чутливість до інсуліну є найвищою, а несприятливі впливи ЩЗ на параметри МС – найнижчими за умов еутиреозу (Iwen K.A. et al., 2018).

Останніми роками активно розробляється концепція щодо підвищення рівня ТТГ як компонента МС. Підґрунтям для цієї теорії вважають збільшення кардіометаболічного ризику за відхилення референсних рівнів ТТГ у поєднанні з параметрами МС (Gyawali P. et al., 2015). Гіпотиреоз привертає особливу увагу, адже шляхом впливу на частоту серцевих скорочень і рівень АТ (за схильності до дисліпідемії, дисфункції ендотелію – ДЕ, серцевої недостатності – СН) він асоціюється з підвищеною захворюваністю та смертністю від ССЗ (Duntas L., Chiovato L., 2014).

У літературі також широко обговорюється вплив субклінічного гіпотиреозу на різні органи та системи. Думки дослідників різняться щодо серцево-судинного ризику, а також підходів до лікування. Наслідки субклінічного гіпотиреозу можуть залежати від тривалості та ступеня підвищення рівня ТТГ. Постає актуальне питання: якщо субклінічний гіпотиреоз підвищує ризик ССЗ і смертність, погіршує метаболічні параметри, чи слід його лікувати левотироксином (Biondi B. et al., 2019)?

Субклінічний гіпотиреоз визначають як підвищення ТТГ >4,5 та <20,0 мМО/л за вмісту $вТ_4$ в референсному діапазоні (Floriani C. et al., 2018). Частота субклінічного гіпотиреозу перебуває в межах від 4 до 20% дорослих залежно від статі (вище серед жінок), віку (>60 років), індексу маси тіла (ІМТ), раси, куріння, споживання йоду й інших факторів (Kim Y.A. et al., 2014). Частота невиявленого субклінічного гіпотиреозу в Європі, за результатами метааналізу D. Mendes і співавт. (2019), становила 4,11%. H.A. Tekle та співавт. (2018) оцінили вік ≥40 років як незалежний фактор субклінічного гіпотиреозу.

Субклінічний гіпотиреоз розподіляють на дві категорії за рівнем ТТГ: помірний (ТТГ від 4,5 до 10,0 мМО/л) і виражений (ТТГ >10,0 мМО/л) (Surks M. et al., 2004). S. Razvi та співавт. (2018), класифікуючи субклінічний гіпотиреоз як клас 1 (ТТГ >4,0 або 4,5, але <10,0 мМО/л) або клас 2 (ТТГ >10,0 мМО/л), підкреслюють відсутність консенсусу щодо «нормальної» верхньої межі ТТГ, що зумовлює суперечності у визначенні, поширеності та клінічній значущості субклінічного гіпотиреозу.

Доведено, що субклінічний гіпотиреоз підвищує ризик ССЗ (особливо в пацієнтів із ТТГ >10,0 мМО/л), а також серцево-судинну смертність унаслідок несприятливих впливів здебільшого на АТ і ліпідний обмін. ІР, модулюючи різні фактори ризику (в т. ч. коагуляцію), може потенційно збільшити кардіометаболічний ризик. Окрім того, субклінічний гіпотиреоз у пацієнтів з АГ слугує фактором ризику прихованої неефективності антигіпертензивної терапії, погіршуючи профіль амбулаторного АТ і збільшуючи ступінь ураження органів-мішеней (Nekrasova T.A. et al., 2015).

Найчастішою патологією серця за субклінічного гіпотиреозу є діастолічна дисфункція міокарда (ДДМ). За результатами 12-річного Cardiovascular Health Study (n=3044, вік ≥65 років), ризик СН був підвищений у пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом без попереднього кардіометаболічного ризику (Rodondi N. et al., 2005). Установлено вплив субклінічного гіпотиреозу на товщину інтима-медіа сонної артерії, ДДМ, судинний опір, ДЕ та ліпідний профіль, що підтверджують популяційні дослідження, аналіз яких наведено в оглядовій статті S. Razvi та співавт. (2018).

Розподіл субклінічного гіпотиреозу на дві категорії (помірний і виражений) зумовлений спробою чіткіше виокремити групи для активного втручання з метою поліпшення серцево-судинного прогнозу. Зокрема, ТТГ >4,0 розцінений як сильний індикатор ризику розвитку атеросклерозу й інфаркту міокарда в жінок похилого віку (Hak A.E. et al., 2000); у пацієнтів із ТТГ >10,0 мМО/л відзначено вищий ризик розвитку СН зі зниженою фракцією викиду (Bielecka-Dabrowa A. et al., 2019), при цьому доволі високі рівні ТТГ можуть бути пов'язані із загальною меншою швидкістю метаболізму та кращим виживанням у літніх людей і відповідати кращим функціональним результатам після перенесеного інсульту (Dhital R. et al., 2017).

Субклінічний гіпотиреоз пов'язаний із низкою метаболічних відхилень, які визначають його кардіометаболічний ризик. Так, прямі кореляції ТТГ і холестерину ЛПНЩ в осіб у стані еутиреозу та достовірно підвищені рівні PCSK9 за субклінічного гіпотиреозу стали підґрунтям для висновку про регулювальну роль ТТГ у печінковій експресії PCSK9, що також сприяє вищому рівню ХС ЛПНЩ (Gong Y. et al., 2017). Порівнюючи дві аналогічні за статтю й віком групи (субклінічний гіпотиреоз та еутиреоз), A. Ebrahimpour і співавт. (2018) виявили за субклінічного гіпотиреозу на тлі вищих рівнів ХС ЛПНЩ достовірну пряму кореляцію підвищених HOMA-IR і гомоцистеїну. Автори зробили висновок, що субклінічний гіпотиреоз чинить істотний вплив на ІР – основний чинник ризику ЦД 2 типу, а також гомоцистеїн – фактор ризику ССЗ. Ці дані укладаються в концепцію ІР як ключової патогенетичної ланки кардіометаболічного ризику в контексті субклінічного гіпотиреозу.

Поширеність МС збільшується після настання менопаузи. Водночас значення супутнього субклінічного гіпотиреозу впродовж цього вікового періоду ще потребує вивчення. У жінок з ожирінням за субклінічного гіпотиреозу й еутиреозу встановлено зв'язок МС із вищими рівнями ТТГ й інтерлейкіну-6, концентрації котрих (як і поширеність МС) були вищими за субклінічного гіпотиреозу на тлі автоімунного тиреоїдиту (АІТ) [31]. Автори припустили роль підвищеної продукції прозапальних цитокінів за АІТ у тісному зв'язку МС і субклінічного гіпотиреозу. Пізніше саме в жінок залученням ТТГ у прозапальні процеси пояснили зв'язок високого нормального рівня ТТГ із несприятливими наслідками, в т. ч. серцево-судинними.

Виявлені в когорті пацієнтів зі СГіП (порівняно з еутиреоїдними) вищі рівні інтерлейкіну-6

і С-реактивного білка, а також їхня пряма залежність від рівня ТТГ (R=0,66; 0,59 відповідно; p<0,05) підтверджують версію про асоціацію СГіП із системною запальною реакцією – універсальним патологічним процесом, який може визначати підвищення серцево-судинного ризику (Sieminska L. et al., 2015). Ця гіпотеза частково підтверджується зв'язком рівнів антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО) з HOMA-IR і С-реактивним білком (p<0,05) в осіб без ожиріння (Liu J. et al., 2018).

У рамках дослідження SPECT-China (n=9082) виявлена позитивна асоціація АІТ із глікованим гемоглобіном (HbA_{1c}), HOMA-IR, АТ, гіперліпідемією та МС (особливо в жінок). Це дало змогу зробити висновок, що АІТ може підвищувати потенційний кардіометаболічний ризик навіть за референсних рівнів ТТГ (Chen Y. et al., 2018). Загалом хронічне запалення при автоімунних захворюваннях визнано чинником, який спричиняє атеросклероз і ССЗ (Roifman I. et al., 2011).

Під час аналізу бази даних NHANES (1999-2002 рр.) виявлено, що частка осіб із порушеною глікемією натще була вищою за наявності субклінічного гіпотиреозу (порівняно зі станом еутиреозу). Ризик виникнення ЦД 2 типу за субклінічного гіпотиреозу підвищувався у 2,29 раза (Xu C. et al., 2019). Метааналіз даних із бази PubMed продемонстрував, що частота розвитку ЦД 2 типу була в 1,09 раза вищою при кожному подвоєнні мМО/л ТТГ (95% довірчий інтервал 1,06-1,12), а частота прediабету збільшувалася на 15% (ВР 1,15: 1,04-1,26) у пацієнтів із ТТГ > 5,0 мМО/л. МС є поширенішим за субклінічного гіпотиреозу порівняно з особами в стані еутиреозу (ВР 1,31: 1,08-1,60). Водночас ускладнення ЦД 2 типу поширеніші за субклінічного гіпотиреозу, що стало підставою для Latin American Thyroid Society в клінічних рекомендаціях із гіпотиреозу (2019) наполягати на активному виявленні гіпотиреозу в пацієнтів із ЦД 2 типу та МС.

За результатами даних великого популяційного дослідження (n=24 765), Y.C. Chang і співавт. (2019) дійшли висновку, що високий нормальний рівень ТТГ є маркером кардіометаболічного ризику, пов'язаного з абдомінальним ожирінням, ІР, підвищеним АТ, дисліпідемією, гіперурикемією, запаленням і гіперкоагуляцією, при цьому більшу частину зв'язків дисфункції ЩЗ і МС опосередковує ІР. У результаті високому нормальному ТТГ відводять роль нового кардіометаболічного маркера.

Отже, за відсутності явної тиреоїдної патології при МС ризик ССЗ підвищується в міру зростання рівнів ТТГ навіть у межах референсних значень, тим паче за субклінічного гіпотиреозу, що робить доцільним проведення оцінки функції ЩЗ у цих пацієнтів. Особливу увагу слід звертати на жінок у періоді постменопаузи.

Підходи до терапії субклінічного гіпотиреозу

Дані метааналізу рандомізованих клінічних досліджень (РКД) провідних баз даних свідчать про відсутність поліпшення якості життя на тлі терапії левотироксином серед невагітних дорослих із субклінічним гіпотиреозом (Feller M. et al., 2018). Аналіз даних Danish National Patient Register (n=628 953) продемонстрував, що замісна терапія левотироксином у пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом не сприяє нижчій смертності чи зниженню ризику інфаркту міокарда (Andersen M.N. et al., 2015). Окремий аналіз із цієї самої бази даних пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом і супутніми ССЗ не виявив зв'язку цієї терапії зі зменшенням загальної смертності, виникненням великих несприятливих кардіоваскулярних подій або госпіталізації.

Порогові рівні ТТГ для початку лікування чітко не визначені. За відсутності великих РКД найвиправданішим є старт терапії субклінічного гіпотиреозу за рівня ТТГ ≥10,0 мМО/л. S. Jasim і H. Gharib (2018), обґрунтовуючи застосування вікових референсних діапазонів ТТГ із метою виключення непотрібного діагнозу в людей похилого віку, підкреслюють, що субклінічні тиреоїдні відхилення можуть із часом поліпшуватися, тому рекомендується ретельний моніторинг функції ЩЗ.

Дані O. Leng і S. Razvi (2019) також вказують на докази неефективності лікування субклінічного гіпотиреозу за допомогою левотироксину (особливо в людей похилого віку) щодо поліпшення якості життя, когнітивних здібностей, незʼясованого впливу на серцево-судинні події та смертність. Оскільки референсний діапазон для ТТГ збільшується з віком, у пацієнтів старшого віку з гіпотиреозом доцільно орієнтуватися на вищі цільові рівні ТТГ унаслідок зниження потреби в гормонах ЩЗ [44].

Водночас на тлі дискусії про доцільність терапії субклінічного гіпотиреозу левотироксином повідомляється про позитивний ефект застосування метформіну. Цей препарат широко використовується в терапії ЦД 2 типу: рівень ТТГ у пацієнтів із гіпотиреозом на терапії левотироксином знижувався у відповідь на терапію метформіном і знову підвищувався при її припиненні (Vigersky R.A. et al., 2006). Вплив на рівень ТТГ був ізольованим (без зміни рівнів вільних тироксину та трийодтироніну), що підтверджено метааналізом 7 досліджень, які оцінювали рівні ТТГ у пацієнтів із ЦД 2 типу на терапії метформіном; установлено їх зниження як при явному гіпотиреозі, так і при субклінічному гіпотиреозі (без змін в осіб у стані еутиреозу) (Lupoli R. et al., 2014).

У дослідженнях із малими вибірками за типом «випадок – контроль» результати є суперечливими. У подвійному сліпому клінічному випробуванні в 60 пацієнтів із МС і рівнем ТТГ 2,5-10,0 мМО/л (субклінічний гіпотиреоз і високий нормальний діапазон) у результаті прийому 1000 мг метформіну протягом 12 тиж виявлено достовірне зниження ТТГ, особливо у хворих із рівнем ТТГ >5,0 мМО/л і позитивними титрами АТ-ТПО (незалежно від корегування за статтю) (Nurcheshmeh Z. et al., 2018). Однак у відкритому РКД (ТТГ – 5,5-10,0 мМО/л) через 6 міс прийому метформіну в дозі 1500 мг/добу не виявлено достовірних відмінностей у рівнях ТТГ (Palui R. et al., 2019).

Всупереч колишнім уявленням про інсулінонезалежність головного мозку периферична ІР тісно пов'язана з ІР центральної нервової системи. Рецептори інсуліну експресуються з високою щільністю в гіпоталамусі (Cetinkalp S. et al., 2014), де запальні процеси, мітохондріальна дисфункція, стрес ендоплазматичного ретикулуму тісно пов'язані з дефектами передачі сигналів інсуліну в головному мозку (ІР), що спричиняє нейродегенеративні порушення.

На додаток до багатопланових ефектів метформіну розкрито його новий антигіперглікемічний механізм дії, що продемонстровано в дослідженнях *in vitro* й *in vivo*. Метформін проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр і бере участь в активації АМФ-протеїнкінази в гіпофізі (Cho K. et al., 2015), що зумовлює пригнічення білкового ядерного рецептора LXRα, транскрипційного фактора для проопіомеланокортину. У результаті послідовно пригнічується утворення спочатку проопіомеланокортину, згодом – адренокортикотропного гормона (АКТГ), що спричиняє зниження рівня кортизолу, а отже, й зменшення глікемії. Відзначимо також, що синтез пролактину перебуває під контролем β-ендорфіну – іншого похідного проопіомеланокортину, що секретується в еквімолярних концентраціях з АКТГ. Метформін знижує через центральні механізми рівні трьох гормонів, які беруть участь у формуванні ІР: через похідні проопіомеланокортину АКТГ і пролактин, а також ТТГ. Окрім того, здатність препарату впливати на АМФК розглядають як одне з ключових пояснень його протипухлинного ефекту, в т. ч. на рак ЩЗ (Andrade B.M. et al., 2014), де високі рівні ТТГ мають стимулювальний вплив; зниження рівнів ТТГ у цій ситуації лежить в основі супресивної терапії.

Відомо, що метформін, продемонструвавши свою ефективність у менеджменті низки захворювань, тісно асоційованих із віком, модулює старіння й навіть розглядається як потенційний препарат проти старіння (Piskovatska V. et al., 2019). Зазначені властивості метформіну надзвичайно актуальні в ситуації зростання поширеності МС у сучасному суспільстві та необхідності профілактики як ЦД 2 типу, так і кардіометаболічного ризику загалом. Особливу значущість має активна медикаментозна профілактика ЦД 2 типу за наявності прediабету в зв'язку з обмеженою ефективністю заходів щодо зміни способу життя.

Висновки

Дисфункції ЩЗ спричиняють різні метаболічні, а також серцево-судинні структурні та функціональні зміни, підвищуючи кардіометаболічний ризик. Зважаючи на високу поширеність, увагу привертає субклінічний гіпотиреоз, який визначають як підвищення рівнів ТТГ при референсних значеннях вільного тироксину та біологічно активного трийодтироніну. Взаємозв'язки між субклінічним гіпотиреозом і параметрами МС є складними, можуть змінюватися залежно від віку, статі, ІМТ, ІР, куріння, споживання йоду та маркерів запалення (Mehran L. et al., 2019). До одного з ключових зв'язувальних факторів належить саме ІР з її універсальним характером.

Наразі відсутні дані про користь/ризики лікування субклінічного гіпотиреозу препаратами левотироксину в пацієнтів старших вікових груп, не визначені порогові значення ТТГ для ініціації прийому препарату, відсутні дані про поліпшення якості життя та зниження серцево-судинної смертності. Вплив антидіабетичного препарату метформіну (згідно із сучасними уявленнями не лише антигіперглікемічного, а й такого, що знижує кардіометаболічний ризик) на АМФ-кіназний сигнальний шлях на клітинному рівні передбачає його новий терапевтичний потенціал.

Нещодавно встановлено наявність взаємозв'язку між зменшенням обсягу доброякісних вузлів ЩЗ, зниженням ІР і рівня ТТГ на тлі терапії метформіном, що має особливе значення з урахуванням зростання захворюваності на прediабет, ЦД 2 типу та вузлову тиреоїдну патологію (Sui M. et al., 2018). З одного боку, основним мітотичним фактором вузлоутворення/онкології ЩЗ є ТТГ, з іншого боку, саме МС і резистентність до інсуліну в комплексі з інсуліноподібним фактором росту-1 визначають підвищення частоти порушень вуглеводного обміну, вузлового зоба та папілярного раку ЩЗ (Yildirim Simsir I. et al., 2020). Можливість корекції за допомогою метформіну як периферичної, так і центральної ІР, зниження рівнів ТТГ за субклінічного гіпотиреозу як додаткового чинника погіршення серцево-судинного прогнозу підкреслює перспективність комплексного підходу до профілактики кардіометаболічного та, ймовірно, онкологічного ризиків.

ПЕРЕВІРЕНИЙ ЗАХИСТ ПРИ ЦД 2*

БІОЕКВІВАЛЕНТНИЙ ОРИГІНАЛЬНОМУ МЕТФОРМІНУ

ЦД - цукровий діабет

* American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes, 2021

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ

Реєстраційне свідоцтво МОЗ України №UA/18164/01/01, №UA/18164/01/02 та №UA/18164/01/03 від 26.06.2020.

Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики

1. Daniel J. Sansome, Cong Xie, Simon Veedfald, Michael Horowitz, Christopher K. Rayner, Tongzhi Wu. (2020) Mechanism of glucose-lowering by metformin in type 2 diabetes: Role of bile acids. Diabetes, Obesity and Metabolism 22:2, 141-148.
2. Noura T. Shurrab, El-Shaimaa F. Arafa. (2020) Metformin: A review of its therapeutic efficacy and adverse effects. Obesity Medicine 17, 100186.
3. Інструкція з медичного застосування лікарського засобу ГЛІМЕПІРИД-КВ (GLIMEPIRIDE-KV)

КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД

Якість без компромісів!

Як терапія метформіном впливає на шанси уникнення смерті від COVID-19 у пацієнтів із цукровим діабетом

Нова коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19), зумовлена коронавірусом тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV-2), сьогодні є серйозною загрозою для здоров'я населення та величезною проблемою для систем охорони здоров'я багатьох країн. Хоча показники госпіталізації досить відрізняються серед різних категорій пацієнтів із COVID-19, загалом приблизно у чверті випадків захворювання має тяжкий перебіг; такі пацієнти потребують надання медичної допомоги в умовах стаціонару [1].

Як препарат першої лінії лікування пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу в усьому світі широко застосовують метформін. За невисокої вартості терапії він має низку переваг порівняно з іншими цукрознижувальними засобами: характеризується вираженою глікемічною активністю, низьким ризиком розвитку гіпоглікемії, не спричиняє збільшення маси тіла, має хорошу загальну переносимість і сприятливий профіль безпеки за довготривалого застосування [2]. Крім своїх цукрознижувальних ефектів, метформін в експериментальних дослідженнях продемонстрував протизапальну активність, а також можливість впливати на наслідки критичних станів [3].

Саме тому з моменту спалаху COVID-19 спостерігається бурхливе обговорення, в т. ч. у Journal of Medical Virology, **доцільності призначення метформіну в пацієнтів із COVID-19**, що особливо актуально за відсутності ефективного етіотропного лікування цього захворювання. Наразі завершено декілька досліджень, у яких вивчався зв'язок попереднього прийому метформіну з клінічними результатами в пацієнтів із COVID-19. У цьому огляді розглянуто результати метааналізу сучасних досліджень, щоби встановити, **чи пов'язане застосування метформіну зі зниженням смертності в пацієнтів із COVID-19**.

Комплексний пошук літератури здійснювався в таких джерелах, як PubMed, Scopus, Google Scholar, medRxiv (репозитарій препринтів) до 8 серпня 2020 р. Пошук відповідних досліджень проводили з використанням таких ключових слів: COVID-19, SARS-CoV-2, «коронавірус тяжкого гострого респіраторного синдрому-2», «метформін», «бігуанід». У результаті були відібрані когортні дослідження чи випробування з дизайном «випадок – контроль», які включали пацієнтів із підтвердженим діагнозом COVID-19 і даними, необхідними для порівняння ризику смерті серед пацієнтів, які приймали чи не приймали метформін.

Інтересом вивчення була скорегована оцінка смертності пацієнтів із COVID-19, які з тих чи інших причин отримували метформін. Два автори (CSK і SSH) незалежно один від одного проаналізували відібрані статті. Будь-які розбіжності вирішувалися шляхом спільного обговорення. Якість спостережних досліджень оцінювали за допомогою шкали Ньюкасл – Оттава (Newcastle – Ottawa Scale) [10].

Для розрахунку об'єднаного коефіцієнта шансів і відповідного 95% довірчого інтервалу (ДІ) в моделі випадкових ефектів використовували програму Meta XL версії 5.3 (EpiGear International). Гетерогенність оцінювали за допомогою тесту χ^2 (оцінка значення p) і статистики I^2.

Огляд літератури дав змогу відібрати 202 потенційно придатні для включення до метааналізу дослідження. Після розгляду на відповідність критеріям прийнятності до метааналізу було включено п'ять досліджень із загальною кількістю пацієнтів 8121, які були госпіталізовані щодо COVID-19 (рис.) [11-15].

Для оцінки методологічної якості включених до метааналізу спостережних досліджень використовували шкалу Ньюкасл – Оттава, відповідно до якої всі п'ять досліджень були визнані високоякісними

Таблиця. **Характеристики досліджень, включених до метааналізу**

Дослідження	Країна	Дизайн	Загальна кількість пацієнтів	Вік (середнє значення, якщо не зазначено інше)	Частка осіб із діабетом	Смертність			Поправка	Шкала Ньюкасл – Оттава (бали)
						пацієнти, котрі приймали метформін (n/N; %)	пацієнти, котрі не приймали метформін (n/N; %)	скорегована оцінка (n/N; %)		
Crouse et al. [11]	США	Ретроспективне одноцентрове	220	50-70 років (56,3%)	100%	8/76 (10,5)	34/144 (23,6)	OR=0,33 (0,13-0,84)	Вік, расова приналежність, стать, ожиріння, гіпертензія, застосування інсуліну	7
Bramante et al. [12]	США	Ретроспективний огляд	6256	Пацієнти, котрі приймали метформін, – 73,0; пацієнти, котрі не приймали метформін, – 76,0	100%	394/2333 (16,9)	791/3923 (20,2)	OR=0,74 (0,56-0,98)	Вік, стать, попередні супутні захворювання, індекс маси тіла	8
Luo et al. [13]	Китай	Ретроспективне одноцентрове	283	Пацієнти, котрі приймали метформін, – 63,0; пацієнти, котрі не приймали метформін, – 65,0	100%	3/104 (2,9)	22/179 (12,3)	OR=0,23 (0,06-0,82)	Медикаментозне лікування COVID-19	8
Chen et al. [14]	Китай	Ретроспективне одноцентрове	45	Пацієнти, котрі приймали метформін, – 62,0; пацієнти, котрі не приймали метформін, – 67,0	100%	4/22	6/23	OR=0,62 (0,17-2,20)	Вік, рівень альбуміну, рівень креатиніну, рівень С-реактивного білка, рівень глюкози крові	8
Cariou et al. [15]	Франція	Ретроспективне багатоцентрове	1317	69,8	100%	63/746 (8,4)	77/571 (13,5)	OR=0,8 (0,45-1,43)	Вік, стать, супутні захворювання, мікросудинні ускладнення, макросудинні ускладнення, рутинне лікування	7

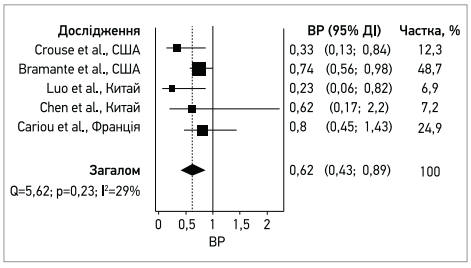


Рис. Об'єднаний ризик смерті госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 і супутнім ЦД, котрі попередньо приймали чи не приймали метформін

й отримали щонайменше 7 балів із 8 можливих. Характеристики включених до метааналізу досліджень наведено в таблиці. В усіх дослідженнях брали участь пацієнти, котрі отримували метформін перед включенням. **Об'єднаний аналіз виявив значне зниження ризику смерті в пацієнтів із COVID-19 і ЦД 2 типу, котрі застосовували метформін (об'єднаний відносний ризик (ВР) 0,62; 95% ДІ 0,43-0,89)**, порівняно з хворими на COVID-19 і ЦД 2 типу, котрі метформін не отримували.

Слід зазначити, що **метформін** іще до пандемії COVID-19 **продемонстрував здатність знижувати рівень смертності в пацієнтів із сепсисом і супутнім діабетом**. Результати метааналізу п'яти спостережних досліджень (загальна кількість учасників – 1282) свідчили про зменшення ризику смерті в разі застосування метформіну (об'єднаний ВР 0,59; 95% ДІ 0,43-0,79) [16].

Механізм, який лежить в основі потенційної здатності метформіну знижувати ризик смерті пацієнтів із COVID-19, які страждають на діабет, наразі залишається незрозумілим, але, ймовірно, пов'язаний із його **протизапальною активністю** [17, 18].

Відомо, що метформін здатен підвищувати активність аденозинмонофосфат-активованої протеїнкінази, а це, своєю чергою, може спричинити інгібування ядерного фактора каппа B (NF-κB), задіяного в розвитку запальних реакцій [18]. На прикладі експериментальної моделі було встановлено, що **метформін пригнічує продукцію прозапальних цитокінів, включаючи IL-8 та IL-1α, а також інгібує активацію NF-κB** [19]; отже, він здатен зменшувати прояви цитокінового шторму, спричиненого COVID-19.

Утім, слід урахувати певні обмеження отриманих даних. По-перше, спостерігалася відносно низька гетерогенність (p=0,23; I^2=29%) у всіх відібраних дослідженнях, що, можливо, пояснюється включенням до метааналізу лише пацієнтів з одночасним COVID-19 і супутнім діабетом. По-друге, прихильність до прийому метформіну серед осіб, яким було призначено цей препарат із метою лікування діабету та котрі захворіли на COVID-19, не була гарантована.

Проведений метааналіз дає змогу **припустити, що метформін може бути ефективним засобом у зменшенні ризику смерті від COVID-19**. Однак для підтвердження цих висновків необхідно отримати більше даних проспективних досліджень. Разом із тим необхідно з'ясувати рівень позитивного ефекту метформіну на наслідки COVID-19 у пацієнтів без діабету.

Список літератури знаходиться в редакції.

J. Med. Virol. 2021; 93: 695-697.

Адаптований переклад з англ.
В'ячеслава Килимчука

Можливості рослинної фармакотерапії при вирішенні метаболічного дисбалансу в пацієнтів із прediабетом

Bene dignóscitur, bene curátur... ще Гіппократ зауважив, що захворювання, котрі добре маніфестують, лікувати легше, тоді як безсимптомні хвороби з епідемічною швидкістю розповсюджуються планетою, «тихо» вбиваючи мільйони людей. Одним із таких неінфекційних захворювань залишається цукровий діабет (ЦД), який є найнебезпечнішим викликом перед світовою медициною у XXI столітті (згідно з визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я й Організації Об'єднаних Націй).

Зрозумілим є той факт, що на момент верифікації діагнозу ЦД понад половина пацієнтів мають мультиорганні органічні ураження, що погіршує прогноз і перебіг як самого захворювання, так і коморбідних станів пацієнта. З огляду на таку ситуацію надзвичайно важливо вчасно виявити та корегувати ЦД ще на етапі порушення вуглеводного обміну. У наукових публікаціях можна знайти різні варіації назви такого проміжного стану, як-от латентний діабет, порушення толерантності до глюкози, дисглікемія та прediабет (ПД).

Саме тому невипадково, що таку актуальну та водночас дискутабельну проблему вирішила висвітлити в рамках реалізації науково-освітнього проєкту «Український ендокринологічний практикум» **вчений секретар ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» (м. Київ), заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук Катерина Василівна Місюра**.

Доповідь була присвячена висвітленню можливостей немедикаментозної корекції в пацієнтів із порушенням вуглеводного обміну. Спікерка відразу закцентувала, що ПД залишається наріжним каменем у сучасній ендокринології, оскільки безпосередні дії лікаря можуть визначати долю та якість життя пацієнта на майбутні десятиліття його активного існування.

Катерина Василівна підкреслила, що ПД не є нозологічною одиницею, адже на цьому етапі захворювання незворотних поліорганних змін іще не виявляють, але такий стан підвищує ризик розвитку хронічної інвалідизувальної тяжкої патології.

Що ж є «першою ластівкою» розвитку ПД? Звісно, це гіперглікемія, котра наразі не відповідає критеріям маніфестного ЦД. Підтвердити такий патологічний стан можна завдяки виявленню в пацієнтів таких змін, як порушення рівня глюкози в крові натще чи толерантності до глюкози, підвищений рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}).

Ця когорта пацієнтів підлягає обов'язковому скринінгу на ЦД 2 типу щонайменше 1 раз на рік.

Доповідачка нагадала кількісні критерії ПД:

✓ рівень глюкози крові натще – 5,6-6,9 ммоль/л;

✓ постпрандіальна глікемія – 7,8-11,0 ммоль;

✓ HbA_{1c} – 5,7-6,4%.

Було представлено дані нещодавно опублікованого дослідження німецьких учених щодо варіації типів ПД та їхнього значення для персоніфікованої оцінки перебігу та прогнозу захворювання [1]. Автори вказують на наявність 6 підтипів ПД, які відрізняються між собою ризиком розвитку ЦД 2 типу та вторинних захворювань. Найнебезпечнішими з них є 3, 5 та 6 типи, що характеризуються підвищеним ризиком розвитку хронічних ускладнень.

Розглянемо їх детальніше:

підтип 3 – пацієнти мають інсулінову недостатність і високий ризик розвитку ЦД;

підтип 5 – пацієнти з неалкогольною жировою хворобою печінки, асоційованою з інсулінорезистентністю, котрі мають дуже високий ризик діабету;

підтип 6 – пацієнти з ураженням нирок, яке діагностують іще до верифікації діабету. Цей підтип характеризується найвищим ризиком смерті.

Цікаво, що пацієнти з 4 підтипом ПД, незважаючи на наявність надлишкової маси тіла, мають відносно здоровий метаболізм і низький ризик розвитку ЦД 2 типу.

Лікувально-діагностична тактика для осіб із верифікованим ПД

Спікерка наголошує на першочерговості застосування саме немедикаментозних методів корекції порушення вуглеводного обміну: зміна способу життя! Без цього найважливішого компонента терапії прогноз захворювання є невтішним. Окрім того, його неможливо замінити прийомом лікарських препаратів.

Проте необхідно пам'ятати, що це не абстрактне поняття, а конкретні цілі, котрих має досягнути пацієнт:

✓ по-перше: зменшити на 7% (краще на 15%) масу тіла та зберегти отриманий результат;

✓ по-друге: збільшити фізичну активність середньої інтенсивності до 150 хв на тиждень.

Катерина Василівна пояснює, чому так важливо досягти саме таких результатів: згідно з останніми настановами щодо діабету [2], реалізація зазначених цільових критеріїв із модифікації способу життя статистично достовірно зменшує кардіальні ризики:

- покращує параметри ліпідного обміну та чутливість периферичних тканин до інсуліну;
- нормалізує артеріальний тиск;
- зменшує інтенсивність хронічного неспецифічного запалення в організмі.

Що з'їсти, аби схуднути?

Звісно, для зменшення маси тіла необхідно корегувати харчування пацієнта – призначити ефективну та водночас лікувальну дієту, але необхідно підкреслити, що етимологія слова «дієта» (з грецької – δίαιτα) вказує на зміну способу життя, що не може бути короткочасним.

У пацієнтів із ПД можливе призначення двох типів харчування:

1) DASH-дієта (Dietary Approaches to Stop Hypertension), розроблена американським Національним інститутом серця, легень і крові (NHLBI) [3];

2) середземноморська дієта, базою котрої є традиційна кухня таких середземноморських країн, як Іспанія, Франція, Італія та Греція, з переважанням у раціоні спецій, овочів, фруктів, горіхів, цільних злаків і незначної кількості солі [4] з обов'язковою заміною соняшникової олії на оливкову. Проте варто враховувати, що в 1 ст. ложці оливкової олії міститься 140 калорій. Саме тому важливо не збільшувати її добову кількість, адже це не зумовить досягнення поставленої мети (навіть за дотримання всіх правил).

Для українських пацієнтів простіше дотримуватися DASH-дієти з огляду на доступність продуктового кошика.

Що швидше, то краще?

Дані багатоцентрових клінічних досліджень свідчать, що швидкість зниження маси тіла не має перевищувати 0,5-1 кг/тиж, адже пацієнт не зможе втримати отриманий результат, що є одним із вирішальних моментів у прогресуванні дисглікемії.

Крім того, важливо правильно оцінити, за рахунок чого знижується маса тіла: втрата жирової чи м'язової тканини?

Обов'язковим методом оцінки ефективності дієти має бути фіксація динаміки окружності талії в пацієнтів із ПД, адже цей показник свідчить про метаболічний стан організму, зменшення котрого корелює зі зниженням ризику виникнення ЦД 2 типу, серцево-судинних подій та онкопатології.

Дієта + фізичне навантаження: цього достатньо?

Повертаючись до опублікованих у січні цього року настанов [2] щодо ведення пацієнтів із порушенням вуглеводного обміну, можна впевнено стверджувати, що так! Результати Програми профілактики діабету в США (DPPOS) продемонстрували, що інтенсивне втручання в спосіб життя може зменшити ризик виникнення ЦД 2 типу на 27%, а в дослідженні DPP цей ризик знизився на 58%.

«Тіло – багаж, який ти несеш усе життя. Що він важче, то коротше подорож» (Арнольд Глазгоу)

Утім, лікарям добре відомо, що не всі пацієнти здатні самостійно полегшити собі такий тягар. Зрозуміло, що цій когорті хворих необхідно призначати фармакологічну корекцію вже висвітлених тригер-факторів: дисліпідемії, інсулінорезистентності, артеріальної гіпертензії та хронічного системного запалення.

Катерина Василівна зауважила, що в процесі тривалого наукового пошуку був знайдений і клінічно апробований у пацієнтів із ПД засіб Морінга-Йоруба.

Чим зумовлений позитивний ефект Морінги-Йоруби?

Активним інгредієнтом дієтичної добавки Морінга-Йоруба є порошок листя моринги маслянистої – багаторічної рослини, що росте в субтропічному та тропічному кліматі на різних континентах. Листя моринги їстівне й містить багато поживних і біологічно активних речовин, зокрема ізокверцитин, хлорогеневу кислоту, морингінін, ніазимін, вітаміни та мікроелементи.

Ізокверцитин (IQC-950AN) – флавоноїд з антиоксидантними, протизапальними ефектами, що здатний корегувати ендотеліальну дисфункцію; цю молекулу взято у відкрите рандомізоване дослідження в складі комплексної антиковідної терапії на базі Клінічного науково-дослідного інституту Монреалю.

Хлорогенова кислота має сильні антиоксидантні, противірусні, антибактеріальні та протигрибкові властивості, виявляє гіпоглікемічну, ліпідознижувальну, протиракову та гепатопротекторну дії. Цікаво, що саме завдяки наявності цієї молекули в зеленій каві й з'явилася хвиля захоплення цим напоєм як засобом для схуднення.

Доповідачка надала дані дослідження з вивчення Морінги-Йоруби в пацієнтів з ожирінням. Так, призначення цієї дієтичної добавки в складі комплексної терапії в пацієнтів з ожирінням забезпечує зменшення індексу маси тіла на 3,9% [5].

Інше дослідження з вивчення ліпідознижувального ефекту хлорогенової кислоти в пацієнтів із надлишковою масою тіла продемонструвало достовірне зниження рівня проатерогенних ліпідів порівняно із симвастатином за рахунок її здатності утворювати міцели, що знижує активність ГМК-КоА-редуктази [6].

Морингінін має здатність нормалізувати чутливість периферичних тканин до інсуліну, знижує рівень лептину та стимулює роботу імунної системи. Саме завдяки здатності цієї молекули знижувати гормон голоду (лептин) пацієнтам значно легше дотримуватися призначеної дієти, що пришвидшить досягнення поставлених цілей.

Спікерка наочно продемонструвала достовірний гіпоглікемічний ефект листя моринги, вивчений на пацієнтах із ЦД 2 типу. Дослідження виявило, що після прийому препарату рівень глюкози натще знизився на 30%, окрім того, рівень постпрандіальної глікемії зменшився на третину. Гіпоглікемічний ефект підтвердився достовірним зниженням інтегрального показника вуглеводного обміну (HbA_{1c}) майже вдвічі.

Ніазимін має гіпотензивну активність завдяки здатності інгібувати ангіотензинперетворювальний фермент [7]. Ця молекула сьогодні ретельно вивчається для створення потенційно нового антигіпертензивного препарату з огляду на її патогенетичний потенціал.

На тлі вживання Морінги-Йоруби пацієнти зазвичай не потребують призначення додаткових нутрієнтів, адже ця дієтична добавка є джерелом вітамінів (β-каротину, B_1, B_2, B_3, C, E) та мікроелементів (Ca, Mg, P, K, Fe, S) [8]. Для досягнення потрібного ефекту рекомендовано вживати по 2-4 капсули Морінги-Йоруби під час прийому їжі.

Література

1. Pfeiffer A. & Kabisch S. (2021). Lean (pre) diabetes-underestimated and underexplored. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.
2. American Diabetes Association (2021). Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes-2021: S34-S39.
3. Available at: https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/dash-eating-plan.
4. Available at: https://life.pravda.com.ua/columns/2019/11/13/238879.
5. Seriki S., Omolaso B., Adegbite O., Audu A. Effect of Moringa Oleifera on Lipid Profile, Blood Pressure and Body Mass Index in Human. European Journal of Pharmaceutical and Medical Research. 2015; 2 (7): 94-99.
6. Meng S., Cao J., Feng Q., Peng J. & Hu Y. (2013). Roles of chlorogenic acid on regulating glucose and lipids metabolism: a review. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2013.
7. Khan H., Jaiswal V., Kulshreshtha S. & Khan A. (2019). Potential angiotensin converting enzyme inhibitors from Moringa oleifera. Recent patents on biotechnology; 13 (3): 239-248.
8. Singh V., Arulanantham A., Parisipogula V., Arulanantham S. & Biswas A. (2018). Moringa olifera: Nutrient Dense Food Source and World's Most Useful Plant to Ensure Nutritional Security, Good Health and Eradication of Malnutrition. European Journal of Nutrition & Food Safety, 204-214.

Підготувала ***Світлана Семенчук***

UA-MORI-PUB-042021-049

Морінга-Йоруба®

Листя морінги маслянистої

РОСЛИННИЙ КОНТРОЛЬ ГЛІКЕМІЇ

1 капсула містить **300 мг** листя Морінги маслянистої[1]

Дієтична добавка. Склад і форма випуска: 1 капсула містить активні інгредієнти: порошок листя морінги маслянистої (Moringa oleifera) — 300 мг; оболонка капсули: желатин. 30 капсул в упаковці, 60 капсул в упаковці. Рекомендації до вживання: може бути рекомендована як додаткове джерело біологічно активних речовин рослинного походження (вітаміни А, С, Е, групи В, каротиноїди, поліфеноли, флавоноїди, алкалоїди, глюкозинолати, дубильні речовини, сапоніни, оксалати, фітати) для загального зміцнення організму, підвищення клітинного та гуморального імунітету. Сприяє зниженню рівня глюкози у крові, нормалізації ліпідного обміну, має антиоксидантні, гепатопротекторні та детоксикаційні властивості. Перед застосуванням рекомендується проконсультуватися з лікарем. Застереження щодо застосування: не перевищувати рекомендовану добову дозу. Не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. Протипоказання: період вагітності та годування груддю, індивідуальна непереносимість компонентів, дитячий вік. Категорія відпуску. Без рецепта. ТУ У 10.8-30117001-002-2017. Виробник: ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Асіно Україна» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться інструкції зі застосування. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи №602-123-20-2/8423 від 24.03.2017. 2. Leone A. et al. Cultivation, Genetic, Ethnopharmacology, Phytochemistry and Pharmacology of Moringa oleifera Leaves: An Overview. Int. J. Mol. Sci. 2015, 16, 12791–12835. 3. Majambu Mbikay. Therapeutic potential of Moringa oleifera leaves in chronic hyperglycemia and dyslipidemia: a review. Front Pharmacol. 2012; 3: 24.

UA-MORI-IMI-052020-045

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

acino

Кордарон®

аміодарон

ЗАДАЄ РИТМ

ПОКАЗАННЯ:

- Профілактика рецидивів:
  - шлуночкової тахікардії, яка становить загрозу для життя хворого: лікування необхідно починати в умовах стаціонару при наявності постійного контролю за станом пацієнта;
  - симптоматичної шлуночкової тахікардії (документально підтвердженої), яка призводить до непрацездатності;
  - суправентикулярної тахікардії (документально підтвердженої), що потребує лікування, та у тих випадках, коли інші препарати не мають терапевтичного ефекту або протипоказані;
  - фібриляції шлуночків.
- Лікування суправентрикулярної тахікардії: уповільнення або зменшення фібриляції або тріпотіння передсердь.
- Ішемічна хвороба серця та/або порушення функції лівого шлуночка.

Інформація* про лікарський засіб КОРДАРОН®, таблетки, 200 мг.

Склад. Діюча речовина: аміодарон; 1 таблетка містить аміодарону гідрохлориду 200 мг. Лікарська форма. Таблетки.
Фармакотерапевтична група. Антиаритмічні препарати III класу. Код АТХ С01В D01.
Спосіб застосування та дози.
Початкове лікування. Звичайна рекомендована доза препарату – по 200 мг (1 таблетка) 3 рази на добу протягом 8-10 днів. У деяких випадках для початкового лікування використовуються більш високі дози (4-5 таблеток на добу), але завжди – протягом короткого періоду часу та під електрокардіографічним контролем.
Підтримуюче лікування. Слід застосовувати мінімально ефективну дозу. Залежно від реакції хворого на застосування препарату підтримуюча доза для дорослих може становити від ½ таблетки на добу (1 таблетка кожні 2 дні) до 2 таблеток на добу.
Діти. Безпека та ефективність застосування аміодарону у дітей не оцінювалися, тому застосування препарату дітям не рекомендується.
Протипоказання: синусова брадикардія, синоатріальна блокада серця при відсутності кардіостимулятора; синдром слабкості синусового вузла при відсутності кардіостимулятора (ризик зупинки синусового вузла); порушення атріовентрикулярної провідності високого ступеня при відсутності ендокардіального кардіостимулятора; гіпертиреоз, через можливе загострення при прийомі аміодарону; відома гіперчутливість до йоду, аміодарону або до однієї з допоміжних речовин; другий та третій триместри вагітності; період годування груддю; комбінація з препаратами, здатними викликати пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу «torsades de pointes» (за винятком протипаразитарних засобів, нейролептиків та метадону): антиаритмічні засоби Ia класу (хінідин, гідрохінідин, дизопірамід); антиаритмічні засоби III класу (соталол, дофетилід, ібутилід); інші лікарські засоби, такі як сполуки миш'яку, бепридил, цизаприд, циталопрам, есциталопрам, дифеманіл, доласетрон в/в, домперидон, дронедарон, еритроміцин в/в, левофлоксацин, мехітазин, мізоластин, моксифлоксацин, прукалоприд, спіраміцин в/в, тореміфен, вінкамін в/в; телапревір; кобіцистат.
Побічні реакції. Дуже часто: мікродепозити у рогівці, майже у всіх дорослих осіб, зазвичай у межах ділянки під зіницею, які не вимагають відміни аміодарону; фотосенсибілізація, рекомендовано уникати впливу сонячного випромінювання (та ультрафіолетового випромінювання в цілому) під час лікування препаратом; за відсутності будь-яких клінічних ознак дисфункції щитовидної залози певна невідповідність рівнів гормонів щитовидної залози в крові (підвищений рівень Т4, нормальний або дещо знижений рівень Т3) не вимагає відміни препарату; зазвичай помірне та ізольоване підвищення рівнів трансаміназ (у 1,5-3 рази вище норми), яке зникало після зменшення дози препарату або навіть спонтанно; помірні розлади травлення (нудота, блювання, дисгевзія), які зазвичай виникають на початку лікування препаратом та зникають після зменшення його дози та інш.
Застосування у період вагітності або годування груддю. Враховуючи вплив аміодарону на щитовидну залозу плода, цей препарат протипоказаний до застосування під час вагітності, за винятком випадків, коли користь його призначення переважає ризик, пов'язаний з ним. Враховуючи ризик розвитку гіпотиреозу в немовляти, годування груддю протипоказане у період лікування аміодароном.
Категорія відпуску. За рецептом.

*Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу КОРДАРОН®, таблетки, 200 мг; № 30 (10х3): по 10 таблеток у блістері; таблетки по 200 мг; по 3 блістери у картонній коробці; № 30 (15х2): по 15 таблеток у блістері; по 2 блістери у картонній коробці. РП UA/3683/02/01. Наказ МОЗ України №882 від 14.04.2020

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

MAT-UA-2000788 (01.11.2020)

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

SANOFI