



#ПідтримуюЛікарів

Здоров'я нації – добробут держави

ISSN 2412-4451

Здоров'я України[®]

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

№ 10 (503) травень 2021 р.
Передплатний індекс 35272

Health-ua.com[®]
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



Доктор медичних наук, професор
Лідія Калюжна

**Психосоматика
та проблеми шкіри**

Читайте на сторінці **55**



Доктор медичних наук
Любов Соколова

**Питання
метаболічного здоров'я
людини**

Читайте на сторінці **29**



Доктор медичних наук, професор
Олена Радченко

**Доброякісні гіпербілірубінемії
та їхнє місце в практиці
сімейного лікаря**

Читайте на сторінці **57**



Берліприл[®]

еналаприлу малеат

- Лікування артеріальної гіпертензії¹
- Лікування серцевої недостатності з наявними симптомами¹
- Профілактика симптоматичної серцевої недостатності у хворих із безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду <35 %)¹



Скорочена ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу БЕРЛІПРИЛ[®]

Склад.
1 таблетка містить еналаприлу малеату 5 мг, 10 мг, 20 мг;
Фармакотерапевтична група.
Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, монокомпонентні. Код АТХ C09A A02.

Показання.
• Лікування артеріальної гіпертензії.
• Лікування серцевої недостатності з наявними симптомами.
• Профілактика симптоматичної серцевої недостатності у хворих із безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду ≤35 %).

Протипоказання.
• Підвищена чутливість до еналаприлу малеату, до будь-якої із допоміжних речовин або інших інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ).
• Наявність в анамнезі ангіонабряку, який розвинувся внаслідок призначення терапії інгібіторами АПФ.
• Спадковий або ідіопатичний ангіонабряк.
• Протипоказано вагітним та жінкам, що планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

• Протипоказано призначати Берліприл одночасно з препаратами, що містять аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом та порушенням функцій нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²).

Побічні реакції.
Кашель, анемія, ортостатична гіпотензія, нудота, діарея, біль у животі, та інші.

Спосіб застосування.

Дозу препарату слід підбирати індивідуально залежно від стану пацієнта та від дії препарату на артеріальний тиск. Прийом їжі не впливає на процес всмоктування Берліприлу.



**Еналаприл – єдиний ІАПФ в списку життєво необхідних препаратів
для лікування артеріальної гіпертензії та серцевої недостатності^{2, *}**

¹ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Берліприл 5, Наказ № 2854 від 10.12.2020, Берліприл 10, Наказ №90 від 20.01.2021, Берліприл 20, Наказ №517 від 22.03.2021;

² WHO Model List of Essential Medicines 21th List (2019) <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>

* як монопрепарат

Виробник. Берлін-Хемі АГ. Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Глінкер Бер 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Адреса Представництва «Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ» Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89

Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів у галузі охорони здоров'я. За повною інформацією (повний перелік протипоказів, побічних реакцій та особливостей застосування) звертайтеся до інструкції для медичного застосування препарату Берліприл 5, Р.П. МОЗ України № UA/7553/01/03, Наказ № 2854 від 10.12.2020; Берліприл 10, Р.П. МОЗ України № UA/7553/01/01 № 90 від 20.01.2021; Берліприл 20, Р.П. МОЗ України № UA/7553/01/02, Наказ № 517 від 22.03.2021.

UA_Ber-03-2021_V1_press. Затверджено до друку 18.06.2021.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Рекомендований чотирма міжнародними настановами з нейрореабілітації після інсульту:

1. Австрія, 2018¹
2. Німеччина (Швейцарія*), 2020² (у перші 24-72 год, рівень доказів 1B)
3. Польща, 2019³
4. Канада (EBRSR, 2020⁴; рівень доказів 1A у відновленні моторної функції, 1B щодо зниження тяжкості інсульту та покращення якості життя) та оглядом доказової бази: LANCET, 2020⁵

ОДНА МИТЬ. ВЕЛИКІ ЗМІНИ.

Минулого місяця Павло Іванович переніс інсульт. Сьогодні він виграв свою першу партію.

- Удвічі збільшує шанси пацієнта на виживання⁶
- Втричі краще відновлює моторну функцію⁷
- Втричі більше пацієнтів повертаються до повної незалежності⁸
- Покращує когнітивні функції⁹ та зменшує депресію⁸
- Високий рівень безпеки¹⁰



1. Österreichische Schlaganfall-Gesellschaft, Positionspapier – Update, neurologisch, 2018, Supplement 3/2018 https://www.xn--gsf-ma.at/wp-content/uploads/2016/11/Positionspapier-2018_OEGSG_neurologisch.pdf 2. Leitlinien - Rehabilitative Therapie bei Armparese nach Schlaganfall <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/080-001.html> 3. Polski Przegląd Neurologiczny 2019, tom 15, supl. A, strony A1-A158 4. Evidence-Based Review Stroke Rehabilitation and in Clinician's handbook Chapter: Upper Extremity Motor Rehabilitation Interventions <http://www.ebrsr.com/evidence-review/10-upper-extremity-interventions> 5. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1474442219304156> 6. Heiss W-D, Brainin M, Bornstein NM, Juonilehto J, Hong Z; Cerebrolysin Acute Stroke Treatment in Asia (CASTA) Investigators. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial. Stroke. 2012; 43:630-636. 7. Chang et al., Cerebrolysin combined with rehabilitation promotes motor recovery in patients with severe motor impairment after stroke. BMC Neurology (2016) 16:31. 8. Muresanu D.F., Heiss W-D, Hoernberg V., Bajenaru O., Hong Z; Cerebrolysin And Recovery After Stroke (CARs) a randomized placebo-controlled double-blind, multicenter trial. Stroke. 2016 Jan; 47(1):151-159. 9. Ladurner G, Kalvach P, Moessler H; Cerebrolysin Study Group. Neuroprotective treatment with cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomised controlled trial. J Neural Transm. 2005 Mar; 112(3):415-28. 10. J. Thome et al., Drugs of Today 2012, 48(Supplement A): 63-69.

*Німецькі рекомендації використовують Швейцарське товариство реабілітації

Церебролізін® (CEREBROLYSIN). Похлостимулюючі та ноотропні препарати. Код АТС M06BX. Розчин для ін'єкцій. 1 мл розчину містить 215,2 мг концентрату Церебролізіну® (пептидного препарату, що виробляється з мозку свиней). **Показання:** органічні, метаболічні порушення та нейродегенеративні захворювання головного мозку, насамперед хвороба Альцгеймера; ускладнення після інсульту; травматичні пошкодження головного мозку (стані після оперативного втручання на мозку, закриті черепно-мозкові травми, струс мозку). **Протипоказання:** підвищена чутливість до одного з компонентів препарату, епілепсія, тяжкі порушення функції нирок. **Побічні реакції.** Побічні реакції в зв'язку з терапією препаратом Церебролізін® відзначаються рідко (> 1/10000 - < 1/1000) або мають поодинокі випадки (< 1/10000). При дуже швидкому введенні можливі запаморочення, тремор, головний біль, відчуття жару, посилене потовиділення, свербіж, можливі макулопальозні висипання, кропив'янка, почервоніння шкіри, задишка та біль у грудях. **Фармакологічні властивості.** Церебролізін® стимулює диференціацію клітин і активує механізми захисту та відновлення, безпосередньо впливає на нейрональну і синаптичну пластичність, що сприяє поліпшенню когнітивних та рухових функцій. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводять внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Тривалість курсу лікування та оптимальна щоденна доза залежать від стану хворого, патології, яку він має, та його віку. Частіше рекомендована тривалість курсу лікування становить 10-20 днів. Ефективність терапії зазвичай зростає при проведенні повторних курсів. Лікування продовжують доти, доки спостерігається поліпшення стану пацієнта внаслідок терапії. **Категорія відпуску.** За рецептом. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. **Інформація для фахівців у галузі охорони здоров'я.** Р.п. МОЗ України: № ІІА/9989/01/01, дійсне від 18.03.2014. www.cerebrolysin.com.ua

Австрійська якість.
Нам довіряють понад 2 млн пацієнтів

Церебролізін®
Возз'єднує нейрони.
Надихає на життя.

Реабілітація хворих з мозковим інсультом та коронавірусною хворобою (COVID-19)

Резолюція Ради експертів – членів Всесвітньої федерації нейрореабілітації (WFNR), Міжнародного товариства фізичної та реабілітаційної медицини (ISPRM), Європейської академії неврології (EAN), Європейської організації інсульту (ESO), Всесвітньої організації інсульту (WSO), Українського товариства неврологів, психіатрів та наркологів, Асоціації анестезіологів України, Українського товариства інсультної медицини (УТІМ), Всеукраїнського товариства нейрореабілітації, Українського товариства фізичної та реабілітаційної медицини

УЧАСНИКИ РАДИ ЕКСПЕРТІВ

Т.С. Міщенко, д.м.н., професор, Заслужений діяч науки та техніки України, завідувачка кафедри неврології, психіатрії, наркології та медичної психології Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна, головний науковий співробітник ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України»

Л.А. Дзяк, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, Заслужений діяч науки та техніки України, завідувачка кафедри нервових хвороб та нейрохірургії Дніпровського державного медичного університету

С.П. Московко, д.м.н., професор, завідувач кафедри нервових хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Президент ГО «Українське товариство інсультної медицини», член європейського комітету Angels Initiative

С.О. Дубров, д.м.н., професор, завідувач кафедри анестезіології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, президент Асоціації анестезіологів України, член групи експертів МОЗ України за напрямом «Анестезіологія. Дитяча анестезіологія», секретар Медичної Ради при МОЗ України

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

В.М. Міщенко, д.м.н., старший науковий співробітник, завідувач відділу судинної патології головного мозку та реабілітації ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України»

В.А. Голик, к.м.н., старший науковий співробітник, лікар-невролог, лікар фізичної та реабілітаційної медицини, доцент кафедри фізичної та реабілітаційної медицини і спортивної медицини Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, консультант відділення фізичної та реабілітаційної медицини КНП «Міська клінічна лікарня № 4» Дніпровської міської ради, член WFNR, ISPRM, член Правління ГО «Українське товариство фізичної та реабілітаційної медицини», голова Правління ГО «Всеукраїнське товариство нейрореабілітації», член групи експертів «Паліативна та хоспісна допомога. Медична реабілітація» МОЗ України

Д.В. Лебединець, к.м.н., лікар-невропатолог, керівник Інсультного центру клінічної лікарні «Феофанія» ДУС, член ESO, WSO, член Правління ГО «Українське товариство інсультної медицини»

В.О. Холін, к.м.н., доцент, вчений секретар, завідувач відділу клінічних досліджень ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»

О.Д. Калінкіна, кандидат наук з фізичного виховання і спорту, викладач кафедри фізичної терапії та ерготерапії Національного університету фізичного виховання і спорту України, ерготерапевт центру фізичної реабілітації «Фенікс», перший заступник голови Правління ГО «Українське товариство ерготерапевтів»

К.А. Зінов'єва, лікар фізичної та реабілітаційної медицини, фізичний терапевт обласного клінічного центру нейрохірургії і неврології Закарпатської обласної ради, асистент кафедри фундаментальних медичних дисциплін медичного факультету № 2 Ужгородського національного університету, член Правління ГО «Українське товариство фізичної та реабілітаційної медицини»

Передумови для проведення Ради експертів

Пандемія COVID-19 зумовила перегляд організації надання допомоги хворим, що перенесли мозковий інсульт, як у гострому періоді, так і протягом усіх реабілітаційних періодів, після чого зменшилася кількість госпіталізацій хворих з гострим інсультом.

Досвід фактичного провадження медичної та реабілітаційної допомоги при гострому мозковому інсульті в Україні протягом 2020 й початку 2021 року продемонстрував системні проблеми.

Надання гострої медичної допомоги при мозковому інсульті:

1) зниження кількості своєчасних звернень пацієнтів, які ще не хворіли на гостру коронавірусну інфекцію, по медичну допомогу з огляду на страх інфікування;

2) перевантаження служби екстреної медичної допомоги пацієнтами з гострою коронавірусною хворобою (особливо протягом хвиль пандемії);

3) перевантаження приймально-діагностичних відділень закладів охорони здоров'я пацієнтами з гострою коронавірусною хворобою (особливо протягом хвиль пандемії), що спричиняє зменшення швидкості прийняття рішень усередині «терапевтичного вікна»;

4) перевантаження томографічного обладнання, необхідного для проведення нейровізуалізації при інсульті; в пріоритеті – обслуговування пацієнтів з гострою коронавірусною хворобою (особливо протягом хвиль пандемії);

5) перепрофілювання стаціонарних відділень закладів охорони здоров'я, які мають надавати медичну допомогу при гострому мозковому інсульті, під допомогу при коронавірусній інфекції.

Значні організаційні проблеми виникли і в наданні реабілітаційної допомоги хворим після мозкового інсульту, що було обумовлено такими причинами:

1) відбулося перепрофілювання стаціонарних відділень реабілітації, які потенційно мали надавати реабілітаційну допомогу після інсульту, під допомогу при коронавірусній інфекції;

2) протягом хвиль пандемії були періоди офіційної заборони планових госпіталізацій;

3) недоступність фахівців з реабілітації з вищою немедичною освітою (фізичних терапевтів, ерготерапевтів тощо) для надання реабілітаційної допомоги в гострому реабілітаційному періоді в разі поєднання інсульту з коронавірусною інфекцією з огляду на доступність засобів індивідуального захисту та відсутність надбавок за надання допомоги при коронавірусній інфекції;

4) недостатня потужність кадрового складу наявних реабілітаційних відділень (брак фізичних терапевтів та ерготерапевтів) для надання ефективної реабілітаційної допомоги високого обсягу;

5) недосконалість наявних принципів фінансування реабілітаційної допомоги, які використовуються в рамках пакетів медичних гарантій, побудованих на біомедичній моделі.

Протягом останніх років в Україні відбувається медична реформа із запровадженням пакетів медичних гарантій, до якої з квітня 2020 року долучилися заклади охорони здоров'я вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги [1]. Медична допомога пацієнтам з гострим мозковим інсультом реалізується через пріоритетний пакет «Медична допомога при гострому мозковому інсульті», реабілітаційна допомога – через пакет «Медична реабілітація дорослих та дітей від трьох років з ураженням нервової системи» [2]. Фактичне надання реабілітаційної допомоги впродовж гострого реабілітаційного періоду інтегровано до пріоритетного пакету медичної допомоги; реабілітаційний пакет потенційно покриває реабілітаційну допомогу впродовж післягострого та довготривалого реабілітаційних періодів.

Продовження на стор. 6.



НИКСАР®

Неседативний антигістамінний препарат для усунення симптомів сезонного та цілорічного алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки*



БІЛАСТИН ПОКРАЩУЄ ЯКІСТЬ ЖИТТЯ¹⁻³

- Біластин — сучасний H₁-антигістамінний препарат 2-го покоління⁴
- Ефективний для симптоматичного лікування алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки^{5, *}
- Швидкий початок та тривалий період дії⁶
- Відсутність седативної дії: сонливість і втома на рівні плацебо^{*, **}
- Покращує якість життя, що пов'язана зі станом здоров'я (HRQoL: Health-Related Quality of Life) у пацієнтів як з АР, так і з ХК^{2, 3}
- Відсутність метаболізму (CYP450)^{*, ***}
- Не існує значимої взаємодії з іншими препаратами, яка впливає на безпеку^{*}
- Один з найнижчих показників зайнятості H₁-рецепторів у мозку у порівнянні з іншими H₁-АГП 2-го покоління^{7, 8}
- Коригування дози не потрібне пацієнтам похилого віку та пацієнтам з порушеною функцією нирок^{****} або печінки^{*}
- Не впливає на здатність керування автотранспортом^{9, 10, *, #, ##}
- Не впливає на психомоторні функції^{11, *, ##, ###}
- Не впливає на психомоторні функції після одночасного прийому з алкоголем^{12, *, ##, +}
- Не зареєстровано клінічно значимого подовження інтервалу QTc або інших серцево-судинних ефектів^{13, *, ++}

* Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® від 21.08.2019. ** У клінічних дослідженнях. Побічні реакції: сонливість - часто ($\geq 1/100$ і $< 1/10$), втомлюваність - іноді ($\geq 1/1\ 000$ і $< 1/100$). *** Дослідження in Vitro*. **** Потрібно уникати одночасного застосування інгібіторів Р-глікопротеїнів у пацієнтів з порушенням функції нирок помірного до важкого ступеня тяжкості *. # У клінічному дослідженні. Проте пацієнтів слід інформувати про те, що в окремих випадках препарат може викликати сонливість і, таким чином, впливати на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами *. ## Ліцензована доза біластину в Євросоюзі та Україні становить 20 мг один раз на добу *. ### У клінічних дослідженнях *. + У порівнянні плацебо плюс алкоголь *. ++ У клінічних дослідженнях. Подовження інтервалу QT на електрокардіограмі: іноді ($\geq 1/1\ 000$ to $< 1/100$)*. ¹ Jáuregui I et al. J Invest Allergol Clin Immunol. 2011;21 Suppl 3:16-23. ² Bachert C et al. Allergy. 2009;64:158-65. ³ Zuberbier T et al. Allergy. 2010;65:156-28. ⁴ Zuberbier T et al. Allergy. 2018;73:1393-1414. ⁵ Scaglione F. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2012;16:1999-2005. ⁶ Horak F, et al. Inflamm Res. 2010;59:391-398. ⁷ Jauregui I, et al. Expert Opin Drug Saf. 2016;15:89-98. ⁸ Farre M, et al. Br J Clin Pharmacol. 2014;78:970-980. ⁹ Conen S et al. J Psychopharmacol. 2011;25:1517-23. ¹⁰ Demonte A et al. Eur Rev Pharmacol Sci. 2018;22(3):820-828. ¹¹ Garcia-Gea C et al. J Clin Psychopharmacol. 2008;28:675-85. ¹² Garcia-Gea C et al. Hum Psychopharmacol. 2014;29:120-32. ¹³ Tyl B et al. J Clin Pharmacol. 2012;52:893-903.

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

Склад. 1 таблетка містить біластину 20 мг. **Фармакотерапевтична група.** Антигістамінні засоби для системного застосування. Біластин. Код АТХ R06A X29. **Показання.** Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) та кропив'янки. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини (біластин) або до будь-якої з допоміжних речовин. **Побічні реакції.** У ході клінічних досліджень у пацієнтів, які страждали від алергічного ринокон'юнктивіту або хронічної ідіопатичної кропив'янки, побічні дії на тлі застосування біластину в дозі 20 мг виникали приблизно з тією ж частотою, що й на тлі застосування плацебо (12,7 % та 12,8 %). Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування препарату. **Виробники.** Менаріні-Фон Хейден ГмбХ. А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.рЛ. **Місцезнаходження.** Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина. Віа Кампо ді Піле, 67100 Л'Аквіла (АК), Італія. **Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату НІКСАР® від 21.08.2019 № 1860 Р.П. № UA/13866/01/01**



Вибір антигістамінного препарату при лікуванні алергічного риніту

У ході Міжнародного форуму «Респіраторна медицина – виклики 2021», що відбувся 14-15 травня, було обговорено провідні проблеми сьогодишньої пульмонології й алергології, зокрема лікування коронавірусної пневмонії, антибіотикорезистентність респіраторних патогенів і нюанси останніх рекомендацій фахових товариств. Захід зібрав велику кількість оториноларингологів, пульмонологів, сімейних лікарів, терапевтів, педіатрів і лікарів інших спеціальностей, які цікавляться цими питаннями.

Віцепрезидентка ГО «Асоціація алергологів України», доктор медичних наук Інна Володимирівна Гогунська (ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України», м. Київ) нагадала слухачам, що зростання поширеності алергічних захворювань у промислово розвинених країнах триває вже понад 50 років. Наразі на алергічний риніт (АР) страждає 10-30% населення, а довічна поширеність кропив'янки перевищує 20%. Навіть серед дітей шкільного віку сенсibilізація до одного чи більше алергенів наближається до 40-50%.

Згідно з рекомендаціями ARIA, першим етапом терапії АР і хронічної кропив'янки виступають антигістамінні препарати (АГП). У світі доступно понад 45 АГП, які становлять найбільший клас препаратів, що застосовується в лікуванні алергічних захворювань. Механізм дії АГП пов'язаний із взаємодією з рецепторами медіатора алергічних реакцій негайного типу – гістаміну. З часу першого опису фізіологічної та патологічної дій гістаміну минуло вже понад 100 років, а від початку клінічного застосування АГП – більш як 70 років, отож можна сказати, що натеper АГП відмінно вивчені. Н₁-АГП діють як зворотні агоністи, котрі об'єднують і стабілізують неактивну конформацію Н₁-рецепторів, зміщуючи рівновагу в бік неактивного стану. Протягом більш ніж 50 років ці препарати описували як антагоністи чи блокатори Н₁-рецепторів, але ці застарілі терміни не відображають істинний механізм дії зазначених засобів.

АГП поділяють на покоління: препарати I покоління ще називають «старими» та «седативними», а препарати II покоління – «неседативними». Перевагу варто віддавати АГП II покоління, оскільки їм притаманні кращі показники співвідношення ефективність/безпека, ніж для АГП I покоління. Крім того, в АГП II покоління відсутні антихолінергічні та седативні побічні ефекти.

Таблиця 1. Побічні ефекти АГП I покоління				
Н ₁ -гістамінові рецептори в центральній нервовій системі	Мускаринові рецептори	Серотонінові рецептори	α-адренорецептори	Іонні канали в серці
• зниження уваги, пізнавальної здатності, пам'яті, психомоторних здібностей • седация	• сухість у роті • затримка сечі • тахікардія	• посилення апетиту • збільшення маси тіла	• запаморочення • постуральна гіпотензія	• подовження інтервалу QT • шлуночкові аритмії

Такі відмінності пов'язані з тим, що препарати I покоління вільно проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр і з'єднуються з Н₁-рецепторами, розташованими на постсинаптичних мембранах гістамінергічних нейронів усієї центральної нервової системи. З АГП I покоління пов'язана низка ризиків. Зокрема, ці препарати зменшують тривалість фази швидкого сну, погіршують навчання та знижують ефективність роботи, мають кардіотоксичну дію, асоціюються з дорожньо-транспортними пригодами та нещасними випадками в цивільній авіації, а також із самогубствами в дітей і дорослих, випадками смерті немовлят або дітей раннього віку внаслідок ненавмисного передозування (Church M.K. et al., 2010). Відповідно до позиційного документа GA(2)LEN, рекомендовано обмежити безрецептурний продаж АГП I покоління та їх самостійне застосування для лікування алергічних захворювань, особливо зважаючи на те, що препарати II покоління характеризуються кращим співвідношенням користь/ризик і широко доступні за конкурентними цінами.

Побічні ефекти Н₁-АГП I покоління можуть бути різними; це залежить від виду рецепторів, через які реалізується побічна дія (табл. 1).

Натомість АГП II покоління практично не проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр, що було підтверджено за допомогою позитронно-емісійної томографії. Завдяки цьому візуалізаційному методу було встановлено новий стандарт

АГП і визначено, що окупація цими препаратами Н₁-рецепторів центральної нервової системи (Н1РО) може бути безпосередньо пов'язана з функціями останньої, передусім із седатцією, сонливістю та порушенням працездатності. Важливість Н1РО як показника неседативних властивостей АГП було визнано консенсусною групою з питань АГП нового покоління (CONGA).

Як уже було сказано, для вимірювання Н1РО використовується позитронно-емісійна томографія з міченим докспеіном. На основі визначеного показника всі АГП поділяють на неседативні (<20%), менш седативні (20-50%) та седативні (>50%). Серед неседативних АГП Н1РО біластину перорально й олопатадину в очних краплях становить близько 0, а отже, ці АГП можна віднести до препаратів, які не проникають у центральну нервову систему (Kawauchi H. et al., 2019). Натомість для таких широко застосовуваних препаратів, як лоратадин і дезлоратадин, цей показник є вищим і становить 6,47±10,50% після перорального прийому 5 мг дезлоратадину та 13,80±7,00% після перорального прийому 10 мг лоратадину (Nakamura T. et al., 2019).

Деякі речовини, в тому числі АГП II покоління, потрапляють до центральної нервової системи через мозковий кровообіг і пасивно переносяться в ендотелії – частину гематоенцефалічного бар'єра. Утім, оскільки вони є субстратами Р-глікопротеїну, то активно ретроградно транспортуються до мозкового кровообігу, тому з Н₁-рецепторами мозку



I.В. Гогунська

зв'язується лише мінімальна кількість діючої речовини. Коли ж препарати не є субстратами Р-глікопротеїну, як-от АГП I покоління, вони не видаляються з мозку й тісно зв'язуються з відповідними рецепторами (Kawauchi H. et al., 2019; Ciado P. et al., 2010). Проте рівень впливу Р-глікопротеїну на проникнення препаратів у мозок залежить від хімічної структури молекули. На процес проникнення молекул медикаменту крізь гематоенцефалічний бар'єр впливають гідрофобність, молекулярна маса, електричний заряд, взаємодія з ферментами цитохрому Р450, наявність енантіомерів тощо. Наприклад, деякі лікарські засоби з низькою молекулярною масою (<400 Да) можуть проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр за допомогою пасивної дифузії. При збільшенні молекулярної маси молекули з 300 до 450 Да проникнення в мозок зменшується в 100 разів (Pardridge W.M. et al., 2012). Молекулярні маси основних АГП є такими: дезлоратадин – 310,8 Да, левоцетиризин – 388,9 Да, біластин – 463,6 Да. Отже, молекулярна маса біластину є найбільшою, що додатково запобігає проникненню крізь гематоенцефалічний бар'єр.

Показники Н1РО неседативних, менш седативних і седативних АГП певною мірою пропорційні їхній концентрації в плазмі крові: наростання вмісту препарату асоціюється з підвищенням здатності до проникнення крізь гематоенцефалічний бар'єр. Однак це не стосується біластину, який не проникає в мозок: його Н1РО стало є наближеним до 0.

Слід зауважити, що седативним АГП притаманні залишкові ефекти. На прикладі дифенгіраміну та кетотифену було доведено, що період напіврозпаду препаратів у мозку приблизно в 5 разів більший, аніж у плазмі. Крім того, седативні АГП впливають на циркадний цикл сну та бадьорості, причому сонливість і порушення працездатності проявляються на наступний день як післядія (Yanai K. et al., 2016; Church M. et al., 2010).

Дослідження В.Ф. Марпле та співавт. (2007) виявило, що майже третина пацієнтів не повністю задоволена призначеними їм ліками для терапії АР. Із них 55% бажали би, щоб полегшення стану тривало довше, а 44% – щоб покращення наставало швидше. Майже 2/3 респондентів зацікавлені в тому, щоб отримати призначення нового лікарського засобу для терапії АР, а 26% учасників дослідження постійно пробують нові препарати, щоби знайти найефективніші. Тобто можна сказати, що проблема оптимального лікування хворих на АР дотепер не розв'язана.

Молекула біластину, створена 2010 року, є найновішою молекулою АГП II покоління. Перевагами біластину порівняно з іншими АГП II покоління є найвища селективність стосовно Н₁-рецепторів, можливість застосування при алергічному ринокон'юнктивіті, відсутність метаболізації в організмі, потреби в корекції дози в осіб із печінковою та нирковою недостатністю й у літніх людей, клінічно значущих міжлікарських взаємодій і взаємодій з алкоголем, а також впливу на здатність керувати автомобілем. Загалом біластину притаманно 10 властивостей, рекомендованих ARIA для оптимального АГП. Для прикладу: цетиризин має лише 6 таких властивостей, а лоратадин, дезлоратадин і левоцетиризин – по 6,5 (табл. 2) (Wang X.Y. et al., 2016).

Це робить біластин препаратом вибору для лікування пацієнтів з алергічними захворюваннями. За висновком експертів ARIA, завдяки фармакологічним особливостям, високій ефективності та безпеці, фармакодинамічним характеристикам біластин відповідає рекомендованим критеріям EAACI/ARIA для лікарських засобів, які застосовуються для лікування АР (Bousquet J. et al., 2012).

Отже, вибір оптимального АГП II покоління залежить від багатьох факторів, зокрема від співвідношення безпеки й ефективності, впливу на психомоторні функції, здатності чинити седативну дію. Результати досліджень показують, що біластин є найкращим вибором у зв'язку з відмінними характеристиками: високою ефективністю та безпекою, відсутністю седативної дії.

Підготувала Лариса Стрільчук



Таблиця 2. Відмінності в клінічних профілях АГП II покоління						
Характеристика	Біластин	Цетиризин	Дезлоратадин	Фексофенадин	Левоцетиризин	Лоратадин
Селективність щодо Н ₁ -рецепторів	+++	+	++	+	++	+
Афінність до Н ₂ /Н ₃ -рецепторів	±	±	±	±	±	±
Метаболізм	Не метаболізується	±	+++	±	++	+++
t _{max} , год	1,3	1,0	3,0	1-3	0,9	1,0-1,5
t _{1/2β} , год	14,5	10,0	27,0	11-15	7,9	8,4
Показаний при алергічному ринокон'юнктивіті	✓	✓/х (деякі лікарські форми)	х	х	х	х
Показаний при АР	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Показаний при кропив'янці	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Застосування в педіатрії	х (проводяться дослідження)	✓ (діти 6-12 років)	✓ (діти віком ≥1 рік)	✓ (діти віком ≥3 роки)	✓ (діти віком ≥2 роки)	✓ (діти віком ≥2 роки)
Зміна дози за ниркової дисфункції	х	✓ (за помірної й тяжкої дисфункції)	З обережністю за тяжкої дисфункції	х	✓ (за помірної й тяжкої дисфункції)	х
Зміна дози за печінкової дисфункції	х	✓ (за супутньої ниркової дисфункції)	Не зазначено	х	✓ (за супутньої ниркової дисфункції)	х
Зміна дози в літніх пацієнтів	х	х (за нормальної ниркової функції)	Не зазначено	х	✓ (за супутньої помірної чи тяжкої дисфункції)	х
Взаємодія з їжею	✓ (приймати натщесерце)	х	х	Не зазначено	х	х
Застосування при вагітності та лактації	З обережністю	З обережністю	х	х	З обережністю	х
Клінічно значущі лікарські взаємодії	х	х	х	Так (антациди)	Малоймовірні (немає доступних даних)	Можливі (з інгібіторами CYP3A4/CYP2D6)
Взаємодія з алкоголем	х	З обережністю	х	Не зазначено	З обережністю	х
Здатність керувати автомобілем, механізмами під час лікування (тобто відсутність седативного потенціалу)	✓	✓ (перевірити реакцію на препарат перед водінням)	✓ (з обережністю – можлива сонливість)	✓ (порушення малоймовірне)	✓ (перевірити реакцію на препарат перед водінням)	✓ (з обережністю – можлива сонливість)
Протипоказання	Немає	Тяжка ниркова недостатність	Немає	Немає	Тяжка ниркова недостатність	Немає
Кількість властивостей АГП, рекомендованих ARIA	10	6	6,5	9,5	6,5	6,5

Wang X.Y. et al. Treatment of allergic rhinitis and urticaria: a review of the newest antihistamine drug bilastine. Ther. Clin. Risk Manag. 2016 Apr 13; 12: 585-97.

Реабілітація хворих з мозковим інсультом та коронавірусною хворобою (COVID-19)

Резолюція Ради експертів – членів Всесвітньої федерації нейрореабілітації (WFNR), Міжнародного товариства фізичної та реабілітаційної медицини (ISPRM), Європейської академії неврології (EAN), Європейської організації інсульту (ESO), Всесвітньої організації інсульту (WSO), Українського товариства неврологів, психіатрів та наркологів, Асоціації анестезіологів України, Українського товариства інсультної медицини (UTIM), Всеукраїнське товариство нейрореабілітації, Українське товариство фізичної та реабілітаційної медицини

Продовження. Початок на стор. 3.

Відповідно до статті 141 Основ законодавства України про охорону здоров'я (зі змінами) надання медичної допомоги реалізується через стандарти медичної допомоги, реабілітаційної допомоги – через протоколи надання реабілітаційної допомоги у сфері охорони здоров'я [3]. З огляду на наявну чинну нормативну базу, що міститься в Реєстрі медико-технологічних документів ДП «Державний експертний центр МОЗ України» (<https://www.dec.gov.ua/mtd/home/>), затверджено уніфіковані клінічні протоколи при ішемічному (2012) та геморагічному (2014) інсульті, що станом на зараз потребують перегляду. Нещодавно розроблено та затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України № 771 від 20.04.2021 року [4] «Протокол надання реабілітаційної допомоги пацієнтам з коронавірусною хворобою (COVID-19) та реконвалесцентам». Отже, чинних нормативних документів, які належать до категорії галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я щодо надання реабілітаційної допомоги при гострому мозковому інсульті (в т. ч. при коронавірусній хворобі), зараз не існує.

З огляду на набрання чинності Законом України «Про реабілітацію у сфері охорони здоров'я» [5] в МОЗ України відбувається напрацювання та громадське обговорення пакетів нормативно-правових актів, що забезпечать введення його в дію та уможливлення організації надання реабілітаційної допомоги, ґрунтуючись на сучасних принципах та біопсихосоціальній моделі обмеження повсякденного функціонування / життєдіяльності [6].

Слід відзначити, що міжнародними професійними реабілітаційними спільнотами було створено платформу Cochrane Rehabilitation (<https://rehabilitation.cochrane.org/>), яка з початком пандемії COVID-19 запровадила проєкт Cochrane Rehabilitation REH-COVER (Rehabilitation – COVID-19 Evidence-based Response) [7], що через швидкі «живі» систематичні огляди (rapid living systematic reviews) щомісяця збирає нові наукові докази, які стосуються реабілітаційної допомоги при коронавірусній інфекції COVID-19 та коморбідних з нею станах здоров'я. Географічний розподіл наукових публікацій відповідає наявним світовим тенденціям розповсюдженості коронавірусної інфекції: 51 публікація – із США, 48 – з Італії, 19 – з Великої Британії та 17 – з Китаю. Секцією і Радою з фізичної та реабілітаційної медицини Європейського союзу медичних спеціалістів (Physical and Rehabilitation Medicine Section and Board of the European Union of Medical Specialists) 21 квітня 2021 року було видано заяву щодо реабілітації осіб з COVID-19 [8], де, зокрема, зазначено таке: «Реабілітація після COVID-19 повинна бути запропонованою протягом усього континууму допомоги від гострої допомоги до допомоги в громаді, включно із закладами сестринського догляду та спеціалізованою пожиттєвою реабілітаційною допомогою. Вона має враховувати потреби конкретних груп населення, таких як люди похилого віку та люди із супутніми захворюваннями та стійкими обмеженнями життєдіяльності. Широкий та інноваційний спектр реабілітаційних послуг, що пропонуються в країнах Європи, дозволяє міністерствам охорони здоров'я вибирати та запроваджувати реабілітаційні послуги, які найкраще підходять для вирішення потреби в реабілітації після COVID-19».

Важливим є виокремлення компонентів індивідуального реабілітаційного плану пацієнтів з COVID-19, який зараз створюється, впродовж усіх реабілітаційних періодів, зокрема реабілітаційного обстеження, ефективної нутритивної підтримки, відновлення функції дихання, толерантності до навантажень, відновлення мобільності та інших рухових функцій, коригування психоемоційного стану й когнітивних функцій, а також забезпечення незалежності в активностях повсякденного життя.

Необхідність проведення Ради експертів спричинена запитаннями, що виникли впродовж пандемії нової коронавірусної інфекції, щодо її впливу на нервову систему та особливостей перебігу й ускладнень. Актуальність проблеми інсульту, коморбідного з коронавірусною інфекцією, а також потреба в обміні досвідом з ведення і реабілітації таких пацієнтів протягом усіх реабілітаційних періодів спонукали до наради та розробки відповідних рекомендацій.

Особливості перебігу мозкових інсультів на тлі коронавірусної інфекції (COVID-19)

Клінічна практика свідчить про те, що коронавірусна інфекція є системною патологією і зумовлює ураження (в т. ч. і нервової системи). Вірус SARS-CoV-2 спричиняє ушкодження центральної, периферичної та м'язової систем [9-11]. З боку центральної нервової системи можуть розвиватися такі захворювання, як енцефаліти, менінгоенцефаліти, мієліти, менінгіти, демієлінізуючі та нейродегенеративні захворювання, епілепсія, різні форми цереброваскулярних розладів. Останні проявляються у вигляді мозкових інсультів (ішемічних, внутрішньомозкових та субарахноїдальних крововиливів, церебральних венозних тромбозів) і транзиторних ішемічних нападів. Однією з перших спроб охарактеризувати частоту та особливості перебігу мозкових інсультів на тлі коронавірусної інфекції був аналіз випадків госпіталізованих пацієнтів, зібраних у трьох медичних центрах міста Ухань (Китай) [12]. Встановлено, що частота гострого ішемічного або геморагічного інсульту становила 5,7% у пацієнтів з тяжкою формою захворювання порівняно з 0,8% у пацієнтів із захворюванням легкого та середнього ступеня тяжкості. Згодом з'явилось безліч повідомлень про випадки, які припускають, що COVID-19 може маніфестуватися переважно закупоркою великих судин у молодих дорослих пацієнтів без традиційних судинних факторів ризику, що ще більше зумовлює занепокоєння гострим ішемічним інсультом як клінічною ознакою коронавірусної інфекції [13-15].

Було багато суперечок щодо того, як пандемія вплинула на частоту розвитку гострого ішемічного інсульту [16]. Випадки інсультів у пацієнтів, госпіталізованих з COVID-19, оцінюються між 0,9 та 6% [11, 17]. Дослідження двох центрів у Нью-Йорку показало, що хворі з COVID-19 частіше страждають від інсульту, ніж пацієнти, які захворіли на грип у той самий період часу (співвідношення шансів – 7,6; 95% довірчий інтервал 2,3-25,2) [18]. Однак велике багатоцентрове дослідження системи охорони здоров'я штату Нью-Йорк (США) не виявило зв'язку між COVID-19 та частотою інсульту майже у 25 000 госпіталізованих пацієнтів [19]. Дійсно, багато досліджень у всьому світі фактично повідомляють про зниження частоти діагностики та госпіталізації при гострому ішемічному інсульті від 19,2 до 51% [19-21]. Крім того, спостерігається зменшення кількості транзиторних ішемічних атак та скерувань на госпіталізацію з підозрою на інсульт [20-22]. Звітність про показники госпіталізації пацієнтів із внутрішньочерепними крововиливами була суперечливою, хоча також спостерігається тенденція до зниження їхньої кількості [20, 23, 24]. Існує безліч повідомлень про окремі випадки та невеликі серії випадків щодо подібних тенденцій серед пацієнтів з розривами аневризм, тромбозом мозкових венозних синусів та васкулітів, але даних для висновків щодо частоти таких випадків і COVID-19 недостатньо [11, 25]. Описано випадки розвитку мозкових венозних тромбозів після введення вакцини Oxford-AstraZeneca проти COVID-19 (AZD1222).

Причина глобального зниження рівня госпіталізації з приводу гострого мозкового інсульту залишається незрозумілою і, ймовірно, багатофакторною. Запропоновано багато теорій, включаючи можливість того, що пацієнти з гострими інсультами вирішують не звертатися по допомогу (або для дотримання суворих карантинних обмежень, або для уникнення можливості інфікування COVID-19 у лікарні), про те, що симптоми інсульту можуть бути ідентифіковані із запізненням членами сім'ї, які прагнуть мінімізувати вплив SARS-CoV-2 на своїх літніх родичів [16, 26]. Відповідно до цих гіпотез є деякі повідомлення про збільшення частки тяжких інсультів з моменту початку пандемії, а також інші повідомлення щодо зменшення загальної кількості випадків інсульту, але при цьому зміни в кількості механічних тромбектомій (MT) відсутні [20, 21]. Метааналіз, що включав 9 досліджень та майже 60 000 пацієнтів, продемонстрував, що кількість викликів стосовно інсульту зменшилася на 36% у пандемічний період, тоді як кількість проведених внутрішньовенних (IV) тромболісисів знизилася на 31%, а MT – на 22%; це зумовило дещо більшу кількість MT

на один інсульт [27]. Більш пізні дані свідчать, що це зниження частоти інсультів може бути тимчасовим, оскільки декілька досліджень через триваліші періоди часу після початку пандемії показали, що частота випадків інсульту відновлюється після початкового зниження [28].

Отже, з початку пандемії спостерігається зниження кількості госпіталізацій з приводу гострого ішемічного інсульту у всьому світі. Це падіння може бути наслідком глобальної реакції на вірус; темпи зниження можуть мати певну географічну мінливість. Утім, коли пацієнти, інфіковані SARS-CoV-2, переносять інсульт, їхній стан, швидше за все, є тяжчим; у них виявляють численні зміни лабораторних показників, що відповідають тяжкому системному запальному захворюванню.

Когнітивні розлади після інсультів, коморбідних з коронавірусною хворобою (COVID-19)

Як у гострому періоді перебігу COVID-19, так і в постковідному в багатьох пацієнтів розвиваються або посилюються когнітивні порушення різного ступеня вираженості. Факторами ризику їхнього розвитку є похилий вік, цукровий діабет, ожиріння, тяжкий перебіг захворювання. Когнітивні порушення розвиваються внаслідок багатьох причин: ендотеліальної дисфункції, окислювального стресу, набряку легень, вазогенного набряку головного мозку, гіперкоагуляції, коагулопатії, ішемії мозку, прийому антибіотиків, гормонів тощо. Велике значення в розвитку когнітивних порушень має ізоляція хворих.

Наявні дані свідчать про значний 6-місячний підвищений ризик розвитку когнітивних порушень (деменції) та ішемічного інсульту серед людей, що перехворіли на коронавірусну хворобу. Знайдені збільшена загальна частота та відносний ризик розвитку неврологічних і психіатричних захворювань у пацієнтів, котрі перенесли COVID-19 (навіть у легкій формі), які не потребували госпіталізації [29].

Частота когнітивних порушень у пацієнтів, що перенесли COVID-19, може сягати 50%. До профілю когнітивних порушень належать порушення короткотривалої пам'яті, уваги, виконавчих функцій – доменів, що частіше за все порушуються при розвитку деменції (як нейродегенеративних, так і судинних та змішаних форм). Показано, що стійкі когнітивні порушення можуть бути частим ускладненням після одужання від COVID-19 у дорослих людей, незалежно від клінічного перебігу гострої фази захворювання [30]. У людей, що мали фактори ризику цереброваскулярних захворювань або безпосередньо ці захворювання, такі когнітивні ризики та наслідки можуть бути ще вищими. Наявність когнітивних порушень у хворих, котрі перенесли інсульт, як відомо, значно утруднює виконання програм реабілітації, погіршує прогноз та якість життя, тому визначення можливих когнітивних порушень, їхнє лікування та реабілітація у вищевизначеному контексті є нагальною потребою.

Досвід організації заходів безпеки працівників охорони здоров'я при наданні допомоги за гострого інсульту

За досвідом італійських колег, що забезпечували надання гострої інсультної допомоги у вогнищі пандемії у регіоні Ломбардія [31], потрібно використовувати принципи сортування при надходженні пацієнта з підозрою на інсульт. Усім хворим з інсультом, яких було доставлено до приймального відділення, вдягали хірургічну маску, проводили специфічне ПЛР-дослідження; таких пацієнтів розглядали як потенційно інфікованих COVID-19, після чого (за наявності неврологічних симптомів) їм проводили неврологічне обстеження. Згодом протокол нейровізуалізації включав неконтрастну комп'ютерну томографію (КТ), перфузійну КТ, КТ-ангіографію та КТ органів грудної порожнини для виявлення ознак мультисегментарної пневмонії (за винятком осіб, яким діагностовано коронавірусну інфекцію було встановлено до надходження до стаціонару). За радіологічної підозри на COVID-19 спеціальна команда здійснювала дезінфекцію приміщення КТ. При підтвердженні діагнозу інсульту та наявності показань для ендovasкулярного втручання відбувалася активація ендovasкулярної команди. В разі низького ризику коронавірусної інфекції тромбектомія проводилася в традиційному режимі. Після проведення процедури пацієнтів було розміщено на ізольованих ліжках в інсультному блоці до отримання результатів ПЛР, проведеного при надходженні. Якщо ризик COVID-19 був високим (коли наявний щонайменше 1 з таких симптомів: лихоманка, кашель, аносмія, дисгевзія, діарея або коли спостерігаються радіологічні симптоми – «матове скло», аденопатія, рідина у плевральній порожнині), тромбектомія проводилася інтервенційними відповідно екіпірованими нейрорадіологами (маски FFP2/FFP3, радіологічні маски із захистом очей, подвійні стерильні рукавички, нестерильний водовідштовхувальний одяг, стерильні хірургічні костюми та одноразові бахіли). Після проведення втручання спеціальна команда

здійснювала дезінфекцію ангиографічного приміщення. COVID-19-позитивні пацієнти, які не потребували інтенсивної терапії, були розташовані на ліжках для пацієнтів з коронавірусною хворобою під наглядом персоналу інсультного блоку. Хворих, які потребували інтенсивної терапії, розміщували у відділенні інтенсивної терапії для пацієнтів з коронавірусною хворобою.

З огляду на досвід розвинених країн світу і фактичний стан надання медичної та реабілітаційної допомоги пацієнтам з гострим мозковим інсультом Рада експертів сформувала рекомендації.

Рекомендації щодо організації реабілітаційної допомоги при гострому мозковому інсульті в умовах пандемії коронавірусної хвороби та продовження налагодження системи надання реабілітаційної допомоги

Загальні організаційні аспекти:
✓ фахівці з реабілітації повинні дотримуватися принципів інфекційного контролю за особливо небезпечними інфекційними хворобами та запобігання їхньому розповсюдженню з обов'язковою інтеграцією до локальних сценаріїв щодо впровадження протиепідемічного режиму разом з медичними працівниками;
✓ фахівців з реабілітації слід забезпечувати засобами індивідуального захисту; вони мають пройти обов'язкове навчання з їх правильного використання;
✓ фахівцям з реабілітації потрібно забезпечити першочергову можливість вакцинації для профілактики коронавірусної інфекції (як і медичним працівникам);
✓ фахівці з реабілітації мають періодично проходити лабораторний контроль показників гуморального імунітету;
✓ фахівців з реабілітації з вищою немедичною освітою необхідно залучити до системи фінансового заохочення при наданні реабілітаційної допомоги особам з коронавірусною хворобою з виплатою надбавок (як і медичних працівників);
✓ для уможливлення надання якісної та результативної реабілітаційної допомоги необхідним є перегляд системи її фінансування із запровадженням принципів, що ґрунтуються на біопсихосоціальній моделі обмеження життєдіяльності.

Надання реабілітаційної допомоги впродовж гострого реабілітаційного періоду:

- » усі пацієнти, що надходять до стаціонару з підозрою на інсульт, мають розглядатися як потенційно інфіковані;
- » обов'язковим компонентом первинного реабілітаційного обстеження має бути визначення імунного статусу особи щодо COVID-19;
- » у разі підозри на активну коронавірусну інфекцію пацієнт з гострим мозковим інсультом має отримувати медичну та реабілітаційну допомогу окремо від неінфікованих пацієнтів;
- » фізичний контакт фахівця з реабілітації з пацієнтом має бути зведений до розумного мінімуму, зокрема шляхом проведення функціональних тестів та реабілітаційних втручань дистанційно (в т. ч. із застосуванням засобів телекомунікації);
- » реабілітаційні втручання для пацієнтів з коморбідною коронавірусною інфекцією мають бути організовані всередині «червоної зони»;
- » при поєднанні гострого мозкового інсульту та легеневих й інших форм коронавірусної інфекції реабілітаційні втручання мають включати складову дихальної реабілітації; з іншого боку, стан функціонування дихальної системи впливатиме на можливість навантаження для відновлення вертикалізації, повсякденного функціонування, отже, обов'язковим при наданні реабілітаційної допомоги є поточний контроль показників сатурації киснем крові, частоти серцевих скорочень (ЧСС) та артеріального тиску (АТ) фахівцем з реабілітації упродовж реабілітаційної сесії;
- » обмеження надання повноцінної реабілітаційної допомоги впродовж гострого реабілітаційного періоду збільшує потенційне поле застосування засобів фармакологічної підтримки, зокрема фармакотерапії, що забезпечує нейропротекцію, нейрогенерацию та нейропластичність для збільшення реабілітаційного потенціалу.

Надання реабілітаційної допомоги впродовж післягострого та довготривалого реабілітаційних періодів

Специфіка функціонального стану пацієнтів з гострим мозковим інсультом на тлі COVID-19 передбачає наявність таких ускладнювальних факторів:

- » можливість розвитку гострої енцефалопатії унаслідок гіпоксії мозку;
- » поліорганна недостатність;
- » низька толерантність до фізичного навантаження;
- » широке розповсюдження тривожно-депресивних та поведінкових розладів;
- » необхідність у продовженні комплексної фармакотерапії, пов'язаної з COVID-19;

» можливе продовження виділення вірусу пацієнтом та необхідність дотримання протиінфекційних заходів протягом надання допомоги.

Специфіка надання реабілітаційної допомоги полягає у такому:

- » при проведенні первинного реабілітаційного обстеження перед початком надання допомоги слід урахувати повний спектр коморбідності та повний обсяг необхідної фармакотерапії, що може суттєво вплинути на можливість надання реабілітаційної допомоги певного обсягу;
- » є бажаним отримання інформації щодо відсутності виділення вірусу особою для прийняття рішення про протиінфекційні заходи;
- » застосування повного обсягу реабілітаційного оснащення та технологій;
- » поточний контроль показників сатурації киснем крові, ЧСС та АТ фахівцем з реабілітації упродовж реабілітаційної сесії;
- » продовження та розширення використання технологій дистанційного надання реабілітаційної допомоги (зокрема, впродовж довготривалого реабілітаційного періоду), в т. ч. засобів телереабілітації;
- » продовження застосування засобів фармакологічної підтримки мультидисциплінарної реабілітаційної допомоги (зокрема, використання фармакотерапії), що підвищує потенціал нейрогенерации та нейропластичності для покращення реабілітаційного потенціалу.

В рамках фармакологічної підтримки мультидисциплінарної реабілітаційної допомоги особам, що перенесли гострий мозковий інсульт, з гострого реабілітаційного періоду рекомендовано використання церебраліну, результативність якого доведена численними міжнародними настановами та оглядами: Німецька клінічна настанова 3-го (найвищого)

рівня з відновлення функції верхньої кінцівки після інсульту 2020 [32], Канадський огляд доказової бази з нейрореабілітації після інсульту 2020 [33], Австрійські рекомендації з нейрореабілітації після інсульту 2018 [34], Огляд досліджень з реабілітації після інсульту в журналі Lancet [35]; церебралізін в експериментальних дослідженнях продемонстрував активність у вигляді блокування цитокінового шторму та нейрозапалення [36], що є особливо важливим в гострому та післягострому реабілітаційних періодах. Крім того, церебралізін (як комплекс стандартизованих амінокислот і нейропептидів) – єдиний пептидергичний препарат з доведеним нейротрофічним механізмом дії, що забезпечує нейрогенерацию та нейропластичність [37]; це має велике значення впродовж переходу до довготривалого реабілітаційного періоду, де з позицій Міжнародної класифікації функціонування, обмеження життєдіяльності та здоров'я церебралізін має переконливі клінічні дані щодо його позитивного впливу на рухові, когнітивні та психічні функції. З огляду на ризик розвитку когнітивних порушень, їхню частоту в хворих, що мають ризики цереброваскулярних захворювань або вже перенесли інсульт на тлі коронавірусної хвороби, в ході надання медичної допомоги, а також у рамках фармакологічної підтримки реабілітаційної допомоги обґрунтованим, перспективним та рекомендованим є застосування церебраліну – препарату з доведеними клінічними ефектами щодо лікування тяжкої когнітивної патології [38, 39].

Рада експертів продовжуватиме роботу в напрямі розробки рекомендацій щодо надання реабілітаційної допомоги пацієнтам з гострим мозковим інсультом, коморбідним з COVID-19, протягом усіх реабілітаційних періодів з урахуванням нових наукових даних та практичного досвіду продовження створення системи сучасної реабілітації в Україні.

ЛІТЕРАТУРА

1. Закон України «Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення», Відомості Верховної Ради (ВВР), 2018, № 5, ст. 31 <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2168-19#Text>.
2. Специфікації та умови закупівлі за програмою медичних гарантій на 2021 рік <https://nszu.gov.ua/vimogi-pmg-2021>.
3. Закон України «Основи законодавства України про охорону здоров'я», Відомості Верховної Ради України (ВВР), 1993, № 4, ст. 19 <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12/page#Text>.
4. Протокол надання реабілітаційної допомоги пацієнтам з коронавірусною хворобою (COVID-19) та реконвалесцентам: наказ МОЗ України № 771 від 20 квітня 2021 року <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-20042021-771-pro-zatverdzhennja-protokolu-nadannja-reabilitacijnoi-dopomogi-pacientam-z-koronavirusnoju-hvoroboju--covid-19-ta-rekonvalescentam>.
5. Закон України «Про реабілітацію у сфері охорони здоров'я», Відомості Верховної Ради України (ВВР), 2021, № 8, ст. 59 <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1053-20#Text>.
6. Проект постанови Кабінету Міністрів України «Питання організації реабілітації у сфері охорони здоров'я» <https://moz.gov.ua/article/public-discussions/proekt-postanovi-kabinetu-ministriv-ukraini-pitannya-organizacii-reabilitacii-u-sferi-ohoroni-zdorovja>.
7. Cochrane Rehabilitation. Cochrane Rehabilitation REH-COVER: COVID-19 Evidence-based Response Action. Available: <https://rehabilitation.cochrane.org/resources/cochrane-rehabilitation-versus-covid-19>.
8. UEMS PRM Section and Board Statement «Rehabilitation for persons with COVID-19» <https://drive.google.com/file/d/1yATwaaSiCDu4HvOLk1ZDVRb0tRQIS3jo/view?usp=sharing>.
9. Bass D.I., Meyer R.M., Barros G. et al. The impact of the COVID-19 pandemic on cerebrovascular disease (published online ahead of print, 2021 May 20). Semin Vasc Surg. 2021; doi: 10.1053/j.semvasc.2021.05.001.
10. PRISMA. Transparent Reporting of Systematic Reviews and Meta-Analyses. Available at: <http://www.prisma-statement.org/>. Accessed May 12, 2021.
11. Gupta A., Madhavan M.V., Sehgal K. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. Nat Med. 2020; 26: 1017-1032.
12. Mao L., Jin H., Wang M. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol. 2020; 77: 683-690.
13. Oxley T.J., Mocco J., Majidi S. Large-vessel stroke as a presenting feature of COVID-19 in the young. N Engl J Med. 2020; 382 (20): e60.
14. Yaghi S., Ishida K., Torres J. SARS-CoV-2 and stroke in a New York healthcare system. Stroke. 2020; 51 2002-11.5.
15. Sweid A., Hammoud B., Weinberg J.H. Letter: thrombotic neurovascular disease in COVID-19 patients. Neurosurgery. 2020; 87: E400-E406.
16. Nogueira R., Abdalkader M., Qureshi M.M. Global impact of the COVID-19 pandemic on stroke hospitalizations and mechanical thrombectomy volumes. Int J Stroke. 2021 Mar 29. doi: 10.1177/1747493021991652.
17. Katsanos A.H., Palaodimou L., Zand R. The impact of SARS-CoV-2 on stroke epidemiology and care: a meta-analysis. Ann Neurol. 2021; 89: 380-388.
18. Wang A., Mandigo G.K., Yim P.D. Stroke and mechanical thrombectomy in patients with COVID-19: technical observations and patient characteristics. J Neurointerv Surg. 2020; 12: 648-653.
19. Yaghi S., Ishida K., Torres J. SARS-CoV-2 and stroke in a New York healthcare system. Stroke. 2020; 51 2002-11.5.
20. Diegoli H., Magalhães P.S.C., Martins S.C.O. Decrease in hospital admissions for transient ischemic attack, mild, and moderate stroke during the COVID-19 Era. Stroke. 2020; 51: 2315-2321.
21. Bekelis K., Missios S., Ahmad J. Ischemic stroke occurs less frequently in patients with COVID-19: a multicenter cross-sectional study. Stroke. 2020; 51: 3570-3576.
22. Walker M., Young C.C., Sharma M. et al. SARS-CoV-2 infection and stroke: coincident or causal? medRxiv 2020.07.17.20156463. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.17.20156463>.
23. Karapanayiotides T., Id O., Giannopoulos S. Greater decline of acute stroke admissions compared with acute coronary syndromes during COVID-19 outbreak in Greece: cerebrovascular implications amidst a second wave surge. Eur J Neuology. 2020 Dec 8 doi: 10.1111/ene.14666 (Epub ahead of print).
24. Meza H.T., Lambea Gil Á., Saldaña A.S. Impact of COVID-19 outbreak on ischemic stroke admissions and in-hospital mortality in North-West Spain. Int J Stroke. 2020; 15: 755-762.
25. Kristoffersen E.S., Jahr S.H., Faiz K.W. Stroke admission rates before, during and after the first phase of the COVID-19 pandemic. Neurol Sci. 2021; 42: 791-798.
26. Cagnazzo F., Piotin M., Escalard S. European multicenter study of ET-COVID-19. Stroke. 2021; 52: 31-39.
27. Zhou Y., Hong C., Chang J. Intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke during COVID-19 pandemic in Wuhan, China: a multicentre, retrospective cohort study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2021; 92: 226-228 (PubMed, Google Scholar).
28. Luo W., Li J., Li Z. Effects of the COVID-19 pandemic on reperfusion therapy for acute ischemic stroke patients in Huizhou City. China. Neurol Sci. 2021; 42: 467-473.
29. Taquet M., Geddes J.R., Husain M., Luciano S., Harrison P.J. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. Lancet Psychiatry. 2021; 8 (5): 416-427. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00084-5.
30. Woo M.S., Malsy J., Pöttgen J., Seddiq Zai S., Ufer F., Hadjilou A., Schmiedel S., Addo M.M., Gerloff C., Heesen C., Schulze Zur Wiesch J., Frieze M.A. Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. Brain Commun. 2020 Nov 23; 2 (2): fcaa205. doi: 10.1093/braincomms/fcaa205. PMID: 33376990; PMCID: PMC7717144.
31. Asteggiano, F., Divenuto I., Ajello D. et al. Stroke management during the COVID-19 outbreak: challenges and results of a hub-center in Lombardy, Italy. Neuroradiology (2021) <https://doi.org/10.1007/s00234-020-02617-3>.
32. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/080-001.html>.
33. <http://www.ebrsr.com/evidence-review/10-upper-extremity-interventions>.
34. https://www.xn--gsf-rna.at/wp-content/uploads/2016/11/Positionspapier-2018_OEGSF_neurologisch.pdf.
35. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1474442219304156>.
36. Alvarez X.A., Lombardi V.R., Fernández-Nova L. et al. Cerebrolysin reduces microglial activation in vivo and in vitro: a potential mechanism of neuro-protection. J Neuronal Transm. 2000; 59: 281-292 https://doi.org/10.1007/978-3-7091-6781-6_30.
37. Zhang L., Chopp M., Meier D.H., Winter S. et al. Hedgehog Signaling Pathway Mediates Cerebrolysin-Improved Neurological Function After Stroke. Stroke. 2013; 44: 00-00 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.000831>.
38. Cui S., Chen N., Yang M. et al. Cerebrolysin for vascular dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2019; 2019 (11): CD008900. Published 2019 Nov 11. doi: 10.1002/14651858.CD008900.pub3.
39. Gauthier S., Proaño J.V., Jia J., Froelich L., Vester J.C., Doppler E. Cerebrolysin in mild-to-moderate Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. Dement Geriatr Cogn Disord. 2015; 39 (5-6): 332-347. doi: 10.1159/000377672.



Bionorica®

Кашель? Бронхіт? Бронхипрет® Розчин

Знову в
Україні!



синергізм*

висока концентрація**



+



=



Бронхипрет®. Показання: лікування запальних захворювань верхніх та нижніх дихальних шляхів, зокрема гострого та хронічного бронхіту, що супроводжується утворенням мокротиння та кашлем. Протипоказання: підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Особливості застосування: не рекомендується застосовувати під час вагітності та годування груддю. Побічні ефекти: у поодиноких випадках підвищена чутливість шкіри, шлункові розлади та алергічні реакції.

Бронхипрет® розчин. Р.П. № UA/8673/01/01 від 23.10.2018, зі змінами від 09.04.2020 № 824

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

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

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

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

ЗМІСТ

АЛЕРГОЛОГІЯ

Вибір антигістамінного препарату при лікуванні
алергічного риніту

І.В. Гогунська 5

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Новини МОЗ 9, 12, 32

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Триметроприм/сульфаметоксазол (Бісептол®):
нові докази ефективності та безпеки
при лікуванні поширених інфекцій..... 10

Стресс и система гемостаза

А.А. Мельник..... 24-25

Вплив ресвератролу на оксидативний стрес
як одну з мішеней терапії в пацієнтів
із високим серцево-судинним ризиком

М.С. Черська, Х.М. Кухарчук, О.А. Гайова 26-28

Питання метаболічного здоров'я людини

Л.К. Соколова 29

Сучасні підходи до терапії цукрового діабету 2 типу згідно
з доказовою базою та міжнародними настановами

О.М. Барна, Л.А. Міщенко, Я.А. Саєнко 42-43

Сучасні стратегії лікування кашлю
в терапевтичній практиці

У.Б. Чуловська..... 52-54

Психосоматика та проблеми шкіри

Л.Д. Калюжна..... 55-56

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

Проблеми діагностики й профілактики вірусного кліщового
енцефаліту в Україні та шляхи їх вирішення..... 51



НОВИНИ МОЗ



Перемога цифровізації над бюрократією: в Україні запрацювали електронні лікарняні

Лікарняні – одна з найпопулярніших послуг в Україні. Щороку їх отримують 5,5 млн українців. Понад 18 млрд грн на рік виплачуються за листками непрацездатності. Частина з них видавалися людям, які були насправді здоровими. Але тепер це зміниться: цього тижня Міністерство цифрової трансформації України разом із Міністерством охорони здоров'я, Національною службою здоров'я, Міністерством соціальної політики, Пенсійним фондом і Фондом соціального страхування запустили електронні лікарняні. Запуск електронних лікарняних – важливий крок для впровадження режиму «без паперу» у медичній та соціальній сферах. Це сервіс, який полегшить життя пацієнтів, лікарів і роботодавців. Завдяки е-лікарняним вдасться знищити корупційні зловживання та заощадити кошти для держави.

Процес отримання лікарняного для українців значно спростився. Пацієнт приходить до лікаря на огляд. Лікар створює електронний медичний висновок про тимчасову непрацездатність у Реєстрі та завіряє його кваліфікованим електронним підписом. Пацієнт отримує про це повідомлення від E-health. Звідти за кілька секунд лікарняний потрапляє до Реєстру Пенсійного фонду. Там формується електронний листок непрацездатності, за яким хворому нараховують виплати. Про це пацієнт також отримує повідомлення на телефон.

«Запроваджені зміни запрацюють поступово. Для цього потрібні час, навчання та роз'яснення для медичних працівників. Хочу запевнити, що ми готові підтримувати та додатково пояснювати за потреби, адже ми йдемо до того, щоб зробити процес отримання лікарняного максимально зручним і прозорим», – зазначив Віктор Ляшко.

Важливо, що до Пенсійного фонду України потрапить лише інформація, необхідна для нарахування виплат: причина непрацездатності, період лікарняного та лікар, який його виписав. Діагноз повідомлятися не буде. Кожен документ можна буде перевірити за спеціальним номером на сайті Пенсійного фонду України.

«Е-Лікарняний – це новий прогресивний кейс для України, який завдяки нашим спільним зусиллям сьогодні стартував. Впровадження е-лікарняного дозволить роботодавцю і Фонду бачити в перший день, що застрахована особа захворіла, а також у якій лікарні чи який сімейний лікар сформував медичний висновок про хворобу цієї особи. Маємо систему, яка дозволить ефективно застосовувати ризикоорієнтовані підходи до перевірки листків непрацездатності та проведення страхових виплат, що спростить процедуру», – зазначив перший заступник міністра соціальної політики Євген Котик.

Із червня по серпень в Україні діятиме перехідна модель впровадження е-лікарняних – медичні заклади поступово переходитимуть на формування електронних медичних висновків про тимчасову непрацездатність. З 1 вересня всі медзаклади мають формувати їх виключно в електронному вигляді.

Триметоприм/сульфаметоксазол (Бісептол®): нові докази ефективності та безпеки при лікуванні поширених інфекцій

Триметоприм/сульфаметоксазол (ТМП/СМК, ко-тримоксазол, Бісептол®) – ефективний, безпечний та економічно доступний комбінований антибактеріальний засіб для лікування різноманітних інфекцій [1]. ТМП/СМК включений в останні сучасні настанови для ширшого використання при лікуванні інфекцій через збільшення стійкості до альтернативних антибіотиків.

ТМП/СМК – антибактеріальний лікарський засіб, який містить дві активні речовини, сульфаметоксазол і триметоприм, у співвідношенні 5:1. Обидва компоненти блокують послідовні стадії біосинтезу фолієвої кислоти, необхідної для життєдіяльності багатьох бактерій, тому чинять синергічну антибактеріальну дію [1]. Новий механізм потужної синергічної дії компонентів ТМП/СМК був описаний у нещодавньому дослідженні. Було встановлено, що триметоприм потенціює активність сульфаметоксазолу шляхом інгібування синтезу фолатного попередника дигідрофолату, що підвищує активність триметоприму. У людини ТМП/СМК не проявляє токсичності, що пояснюється значно меншою спорідненістю лікарського препарату до ферментів людини й можливістю використання екзогенної фолієвої кислоти клітинами людини [2].

ТМП/СМК інгібує велику кількість бактерій *in vivo*, як-от ентеробактерії, холерний вібріон, стафілококи (зокрема, метицилін-резистентний золотистий стафілокок), стрептококи, гемофільна паличка, лістерії, мікобактерії тощо. На всмоктування пероральних форм препарату не впливають патологічні зміни шлунково-кишкового тракту, ТМП/СМК добре проникає в тканини та рідини організму, створює високу концентрацію в клітинах патогенів [3].

Окрім антибактеріальних ефектів, є повідомлення, що ТМП/СМК має протизапальні й імунomodulatory властивості. Дослідження показують, що ТМП/СМК здатен регулювати механізми врожденного та набутого імунітету, сприяючи нормалізації власного протимікробного захисту організму (Church J.A. et al., 2015).

Таблиця. Показання для застосування ко-тримоксазолу в оновлених настановах Greater Glasgow and Clyde [2]	
Показання	Тривалість терапії
Неуточнена інфекція нижніх дихальних шляхів / сечовивідних шляхів	5 днів
Госпітальна пневмонія	5 днів
Інфекція шкіри / м'яких тканин (якщо пацієнт має підтверджену алергію на пеніциліни чи β-лактами)	5 днів
Спонтанний бактеріальний перитоніт	7 днів

Важливою перевагою ТМП/СМК є нейтральний або позитивний вплив на кишкову мікрофлору. За даними Kofteridis і співавт., тривале лікування ТМП/СМК значно зменшує кількість грамнегативних умовно-патогенних мікроорганізмів (*Enterobacteriaceae spp.*) у кишковому тракті, при цьому не впливає на кількість симбіотичних ентерококів (*E. faecalis*, *E. faecium*) та облигатних анаеробів (*Bifidobacterium spp.*) [4].

ТМП/СМК (Бісептол®) застосовується у формі таблеток дорослим і дітям віком понад 6 років, а дітям із 2 місяців від народження – у формі суспензії [1].

Показаннями для застосування препарату Бісептол® в Україні є:

- інфекції ЛОР-органів і дихальних шляхів – гострий і хронічний бронхіт, пневмонія, в тому числі спричинена *Pneumocystis carinii*, фарингіт, синусит, середній отит;
- інфекції нирок і сечовивідних шляхів, зокрема гострий і хронічний цистит, пієлонефрит, уретрит;
- інфекції травного тракту, включно з черевним тифом і шигельозами;

- інші бактеріальні інфекції, як-от гострий і хронічний остеомиєліт, бруцельоз, актиномікоз, токсоплазмоз, нокардіаз.

Наразі у світі відновлюється інтерес до ТМП/СМК у зв'язку зі зростанням резистентності основних збудників до антибіотиків першої лінії. Так, у новій редакції шотландських клінічних рекомендацій із лікування гострих інфекцій у дорослих (Greater Glasgow and Clyde, 2021) ТМП/СМК отримав розширені показання через ріст нечутливих штамів грамнегативних мікроорганізмів до амоксициліну/клавуланату та незахищених пеніцилінів (табл.).

Стандартна доза ТМП/СМК для лікування зазначених вище інфекцій у дорослих становить 960 мг двічі на день з інтервалом 12 год. Це відповідає 2 таблеткам Бісептолу, що містять 400 мг сульфаметоксазолу та 80 мг триметоприму [1, 5].

Крім того, за останні роки опубліковано результати досліджень ТМП/СМК, які відкривають нові властивості та клінічні сфери застосування цього препарату.

Інфекції шкіри та м'яких тканин

Великий огляд бази даних PubMed підтвердив, що ТМП/СМК широко використовується в дерматології для лікування різних шкірних захворювань. ТМП/СМК – це варіант лікування шкірного нокардіозу й інфекції *Aeromonas*, хвороби котятчих подряпин, пахової гранульоми, меліойдозу та шкірних інфекцій *Mycobacterium marinum/fortuitum*, піодермії та венеричної лімфогранульоми. Крім того, ТМП/СМК застосовується для лікування вугрової хвороби в пацієнтів, нечутливих до тетрацикліну й еритроміцину. ТМП/СМК досі залишається найкращим емпіричним антибіотиком проти метицилін-резистентного золотистого стафілокока й інфекцій м'яких тканин у ВІЛ-інфікованих осіб [3].

Профілактика тяжких інфекцій на тлі імуносупресії

У більшості дітей інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) мають неспецифічні або атипові симптоми й можуть проявлятися, наприклад, діареєю та блюванням. У дітей із лихоманкою невідомого походження слід виконувати посів сечі для виключення ІСШ. Найпоширенішими збудниками ІСШ у дітей є *E. coli* та *Klebsiella pneumoniae* [7]. Понад 50% штамів кишкованкою невідомого походження слід виконувати посів сечі для виключення ІСШ. Найпоширенішими збудниками ІСШ у дітей є *E. coli* та *Klebsiella pneumoniae* [7]. Понад 50% штамів кишкованкою невідомого походження слід виконувати посів сечі для виключення ІСШ. Найпоширенішими збудниками ІСШ у дітей є *E. coli* та *Klebsiella pneumoniae* [7].

Нещодавно J. Parhiz і співавт. порівняли ефективність ТМП/СМК та цефалексину в профілактиці ІСШ у дітей [9]. Дослідження проводили за участю 100 дітей віком від 3 міс до 14 років, які мали ІСШ в анамнезі та потребували антибіотико-профілактики подальших епізодів інфекції. Однобічний гідронефроз був найчастішою причиною рецидивування інфекції (26 випадків). Учасників розподілили на групи ТМП/СМК та цефалексину. На тлі прийому антибіотиків періодичні ІСШ спостерігалися у 8 дітей (16,0%), які приймали цефалексин, і в 6 дітей (12,0%), які отримували ТМП/СМК, (p=0,56). При посіві сечі *E. coli* була виявлена як збудник ІСШ у 6 (75%) випадках у групі цефалексину та в 5 (83,3%) випадках у групі ТМП/СМК (p=0,70). Автори дійшли висновку, що ТМП/СМК не поступається цефалексину за ефективністю в профілактиці ІСШ у дітей.

COVID-19

Коронавірусна хвороба (COVID-19) не входить до офіційного переліку показань для застосування ТМП/СМК, але цей антибактеріальний засіб демонструє обнадійливі результати в клінічних дослідженнях. Вторинні бактеріальні інфекції часто спостерігаються в пацієнтів із вірусними пневмоніями. ТМП/СМК ефективний проти більшості збудників вторинної інфекції: метицилін-чутливого золотистого стафілокока, метицилін-резистентного золотистого стафілокока, *K. pneumoniae*, гемофільної палички та *Sternotrophomonas maltophilia* [10].

Попередні дані свідчать про те, що додавання перорального триметоприму чи ТМП/СМК обмежує гостре ураження легень у пацієнтів із тяжкою формою COVID-19, тим самим зменшуючи потребу у вентиляційній підтримці та покращуючи клінічні наслідки [10]. Ці препарати не мають прямих противірусних ефектів, але можуть забезпечити захист від гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) за рахунок протизапальної й імунomodulatory активності [11, 12]. Сприятливий вплив триметоприму та ТМП/СМК був очевидним протягом декількох годин після введення першої дози, що, ймовірно, відображає швидке всмоктування та проникнення в легені [10].

На початку року було опубліковано результати великого ретроспективного дослідження за участю критично хворих пацієнтів із COVID-19 на неінвазивній вентиляції легень, яке показало, що високі дози перорального ТМП/СМК на додачу до стандартної терапії суттєво покращують клінічні наслідки [13]. 3-поміж 201 пацієнта 151 отримував ТМП/СМК у дозі 960 мг (160 мг триметоприму та 800 мг сульфаметоксазолу) через кожні 8 год упродовж 7-10 днів. У контрольній групі 50 хворих приймали лише стандартну терапію (в тому числі антибіотики півларіцилін/тазобактам і кларитроміцин або азитроміцин) відповідно до локального клінічного протоколу. Пацієнти з критичним перебігом COVID-19, які отримували ТМП/СМК, мали значно кращі результати, включно зі зниженням смертності (13% проти 40%; p<0,001), тривалістю перебування в лікарні та відділенні інтенсивної терапії (середнє значення 11 проти 15 днів; p<0,001 і 6 проти 11 днів; p<0,001 відповідно), а також потреби в штучній вентиляції легень (16% проти 42%; p<0,001).

COVID-19 може призводити до детального наслідку через критичну дихальну недостатність, спричинену ГРДС, який, своєю чергою, опосередковується так званим цитокіновим штормом – надмірним виділенням прозапальних цитокінів. Тому приборкання цитокінового шторму вважається перспективним напрямом лікування. Висока доза ТМП/СМК, яка застосовувалася в цьому дослідженні, продемонструвала відмінний профіль безпеки та забезпечувала вищу плазмову концентрацію триметоприму. Є дані про те, що ТМП/СМК має протизапальні властивості та діє за рахунок посиленої інактивації нейтрофілів і моноцитів, таким чином блокуючи розвиток опосередкованого цитокінами ГРДС [13].

Якщо результати цього дослідження буде підтверджено на більших вибірках пацієнтів, то сотні тисяч життів можна буде врятувати завдяки застосуванню недорогого, широко доступного та безпечного препарату – ТМП/СМК. Окрім того, застосування ТМП/СМК сприятиме зменшенню часу перебування пацієнта в лікарні та використання методів неінвазивної вентиляції, що потенційно знижує як ризики для самого пацієнта, так і навантаження на систему охорони здоров'я будь-якої країни.

ВИСНОВКИ

Ренесанс ТМП/СМК пов'язаний із зростанням резистентності збудників бактеріальних інфекцій до антибіотиків першої лінії. Дослідження останніх років демонструють, що ТМП/СМК (Бісептол®) є ефективним і безпечним антибіотиком вибору для лікування інфекцій респіраторного тракту, шкіри та м'яких тканин, сечовивідних шляхів, шлунково-кишкового тракту, а також тяжких опортуністичних інфекцій.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Ігор Петренко



БІСЕПТОЛ®

сульфаметоксазол + триметоприм
(ко-тримоксазол)

**Синергізм
протибактеріальної дії
сульфаметоксазолу
і триметоприму**

Синусит, середній отит, фарингіт, ангіна

Бронхіт, пневмонія, пневмоцистна пневмонія

Діарея, шигельози, холера

Остеомієліт, інші бактеріальні інфекції

Цистит гострий і хронічний, пієлонефрит, уретрит, простатит

Включено до Орієнтовного переліку життєво необхідних ліків ВООЗ*

СУЛЬФАМЕТОКСАЗОЛ + ТРИМЕТОПРИМ

Віднесено Комітетом Експертів ВООЗ до найбільш пріоритетної групи антибіотиків ACCESS (Доступ) – групи основного вибору для лікування різних поширених інфекцій*

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ*

Дорослі та діти віком від 12 років	Діти 6 – 12 років
Початкова доза: 2 таб. Бісептолу® 480 мг 2 рази на добу При тяжких інфекціях: до 3 таб. Бісептолу® 480 мг 2 рази на добу Підтримуюча терапія більше 14 днів: по 1 таб. Бісептолу® 480 мг 2 рази на добу	1 таб. Бісептолу® 480 мг 2 рази на добу

Тривалість курсу лікування при гострих інфекціях: щонайменше 5 днів або ще 2 дні після зникнення симптомів захворювання

КОРІСНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ БІСЕПТОЛ®.

Склад. Діючі речовини: сульфаметоксазол, триметоприм (ко-тримоксазол). 1 таб. 120 мг містить сульфаметоксазолу 100 мг, триметоприму 20 мг. 1 таб. 480 мг містить сульфаметоксазолу 400 мг, триметоприму 80 мг. **Фармакологічні властивості.** Комбінований препарат бактеріцидної дії. Сполучення компонентів, що діє на один ланцюг біосинтезу перетворення, призводить до синергічної протибактеріальної дії та повільного розвитку нечутливості бактерій. **Показання.** Гострий і хронічний бронхіт, бронхоекстази, пневмонія (у тому числі спричинена P. carinii), фарингіт, ангіна (при інфекції, спричиненій B. hemolyticum, стрептокок групи А, частота крадажів не цілком достатня), синусит, середній отит, гострий і хронічний цистит, пієлонефрит, уретрит, простатит, м'який шанкр, черевний тиф і паратиф, шигельози, діарея мандаринки, гострий і хронічний остеомиєліт, бруцельоз, новардод, актиномікоз, токсоплазмоз, пневмоцистна пневмонія. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до триметоприму, сульфаметоксазолу та інших компонентів препарату, гострий гепатит, порушення функції печінки, тяжка печінкова недостатність. Захворювання крові. Тяжка ниркова недостатність, яка характеризується кліренсом креатиніну менше 15 мл/хв. Препарат протипоказаний пацієнтам, які проходять курс монотерапії. Препарат не можна призначати у комбінації з дофетилідом. **Спосіб застосування та дози.** **Дорослі та діти віком від 12 років.** Значуща початкова доза становить 2 таб. Бісептолу® 480 мг або 8 таб. Бісептолу® 120 мг 2 рази на добу (раніше та ввечері) після їди, заливаючи великою кількістю рідини. При тяжких інфекціях можна призначати вищу дозу – до 3 таб. Бісептолу® 480 мг або 12 таб. Бісептолу® 120 мг 2 рази на добу. Для підтримуючої терапії тривалістю більше 14 днів рекомендується приймати по 1 таб. Бісептолу® 480 мг або 4 таб. Бісептолу® 120 мг 2 рази на добу. **Дітям 6-12 років.** Рекомендована добова доза для дітей становить 6 мг триметоприму та 30 мг сульфаметоксазолу на 1 кг маси тіла (розподілити на два прийом). Рекомендована добова доза для дітей віком від 6 до 12 років становить 1 таб. Бісептолу® 480 мг або 4 таб. Бісептолу® 120 мг 2 рази на добу. Товальність курсу лікування при гострих інфекціях, за винятком гонореї, має становити щонайменше 5 днів або ще 2 дні після зникнення симптомів захворювання. Тривалість курсу лікування може бути достатньою для лікування з нечутливими гострим циститом. Однак дітям при цьому захворюванні рекомендується застосовувати препарат протягом 5-7 днів. При неускладненій гонорей можливий однократний курс лікування – по 5 таб. Бісептолу® 480 мг 2 рази на добу або доцільний курс лікування – по 4 таб. Бісептолу® 480 мг 2 рази на добу. Препарат застосовують для лікування дітей віком від 6 років. Дітям віком до 6 років рекомендується призначати інші лікарські форми препарату (суспензію). Бісептол® не можна застосовувати в період вагітності та годування груддю. **Побічні реакції.** Найчастіше побічні реакції під час лікування Бісептолом® – з боку травного тракту (діарея, блювання, відсутність апетиту) та шкірні реакції (висип, кропив'янка). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** АТ «Адамед, Фінляндія». Фін. Марка Дж. Польського. 5, 95-200, Паб'яніце, Польща. **Р.Л. UA/302/27/01/01, UA/302/27/01/02 від 15.08.2016.** Повна інформація та повний перелік побічних побічних реакцій знаходиться в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Бісептол®. **В-01-09202.** 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Бісептол®. 2. https://www.who.int/medicines/news/2017/20th_essential_meds-list/en/ **Інформація призначена для професійної діяльності спеціалістів охорони здоров'я, для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах із медичної тематики.**

ADAMED
Для Родини

ЗМІСТ

ВІТАЄМО!

Краса шкіри від «Здоров'я» 17

КАРДІОЛОГІЯ

Антиаритмічні препарати в пацієнтів із ранньою
персистуючою фібриляцією передсердь
і серцевою недостатністю: результати дослідження RACE 3
M.I. Al-Jazairi, B.-O. Nguyen, R.R. De With та ін.24-25

Контроль над симпатичним овердрайвом:
патогенетичний підхід до попередження ускладнень
артеріальної гіпертензії
Ю.М. Сіренко, О.М. Барна..... 31-32

Артеріальна гіпертензія: чи потрібен кардіолог?
Є.В. Андреев 37

ГЕМАТОЛОГІЯ

Як покращити діагностику та менеджмент
набутої гемофілії..... 45

КОРОНАВІРУСНА ХВОРОБА 2019

Оцінка впливу тривалого застосування назальних
кортикостероїдів на ринологічні симптоми COVID-19 46

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Доброякісні гіпербілірубінемії (спадкові пігментні гепатози)
та їхнє місце в практиці сімейного лікаря
О.М. Радченко.....57-59

Сучасні рекомендації з діагностики
та лікування функціональної диспепсії
Г.А. Соловйова..... 60-61

РЕВМАТОЛОГІЯ

Вітамін D у практиці дитячого ревматолога
Л.І. Омельченко38-39

НЕВРОЛОГІЯ

Реабілітація хворих з мозковим інсультом
та коронавірусною хворобою (COVID-19)3, 6-7

ФЛЕБОЛОГІЯ

Диференційований підхід до лікування набряків 18

Здоров'я України[®] МЕДИЧНА ГАЗЕТА[®]

Шановні читачі!

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

Для редакційної передплати на видання необхідно:

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

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»
Нове в медицині та медичній практиці
Передплатний індекс – **35272**
Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік
Вартість редакційної передплати:
• на 1 місяць – 163,92 грн
• на 6 місяців – 972,52 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Рекламне агентство «Здоров'я України»
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.
e-mail: **podpiska@health-ua.com**
ЄДРПОУ 39530644, 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 квартал – 112,88 грн, на півріччя – 228,76 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»
Передплатний індекс – **37635**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на квартал – 112,88 грн, на півріччя – 228,76 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»
Передплатний індекс – **37634**
Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на місяць – 112,88 грн, на півріччя – 226,76 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»
Передплатний індекс – **37638**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на квартал – 113,38 грн, на півріччя – 229,76 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»
Передплатний індекс – **37632**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на квартал – 112,88 грн, на півріччя – 228,76 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»
Передплатний індекс – **37639**
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на місяць – 113,55 грн, на півріччя – 338,15 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»
Передплатний індекс – **37633**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на квартал – 113,38 грн, на півріччя – 229,76 грн

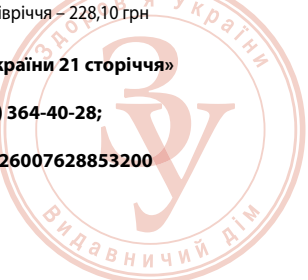
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»
Передплатний індекс – **37631**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на квартал – 112,88 грн, на півріччя – 228,76 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія, інтенсивна терапія»
Передплатний індекс – **49561**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на квартал – 112,88 грн, на півріччя – 228,76 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»
Передплатний індекс – **86683**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на квартал – 112,55 грн, на півріччя – 228,10 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

120 РОКІВ
GEDEON RICHTER



ВІТАЄМО З ДНЕМ МЕДИЧНОГО ПРАЦІВНИКА!

НОВИНИ МОЗ

В Україну доставили ще 66 690 доз Comirnaty/Pfizer коштом державного бюджету

В Україну прилетіли ще 66 690 доз вакцини Comirnaty проти COVID-19 виробництва Pfizer-BioNTech, яку закуповують державним коштом через міжнародне агентство Crown Agents. Вакцину із цієї партії використовують для щеплення людей з 1-3 етапів вакцинації. Щеплення здійснюватимуться організовано мобільними бригадами. За кожною людиною, яка отримала щеплення першою дозою Comirnaty/Pfizer, буде зарезервована друга доза з тієї ж партії.

Вакцина Comirnaty – це мРНК-вакцина проти COVID-19, розроблена німецькою біотехнологічною компанією BioNTech спільно з американським фармакологічним концерном Pfizer. Ефективність вакцини становить 95%. Для повноцінної імунізації необхідно отримати дві дози з інтервалом у 21-28 днів.

Україна вже отримала 234 тис. доз цього препарату, закупленого державним коштом, а також 707 850 доз за кошти донорів у межах COVAX – глобальної ініціативи з рівномірного розподілу вакцин проти COVID-19. Ще 356 850 доз надійдуть протягом тижня.

Поряд із Comirnaty/Pfizer в Україну надійшли 500 тис. доз вакцини AstraZeneca/Covishield, 367 200 доз вакцини AstraZeneca-SKBio, 705 600 доз вакцини AstraZeneca італійського виробництва та 1 713 316 доз вакцини CoronaVac/Sinovac. Зараз у країні достатньо вакцин, щоб забезпечити щеплення проти COVID-19 усіх пріоритетних груп згідно з Дорожньою картою вакцинації.

МОЗ перерозподілило ще 1,2 млрд грн на лікування COVID-19

Міністерство охорони здоров'я (МОЗ) України передало 1,2 млрд грн на фінансування 249 лікарень, які мають договір із Національною службою здоров'я України (НСЗУ) на пакет лікування COVID-19. Видатки НСЗУ збільшено за рахунок коштів, які передбачалися для забезпечення можливості закупівель лікарських засобів за договорами керованого доступу.

«Кошти, передбачені на закупівлі за договорами керованого доступу, можуть бути не використаними у повній мірі через довготривалість процедури запровадження такого механізму. Тому ми перерозподілили їх на потреби лікування та підготовки лікарень до можливої нової хвилі COVID-19», – прокоментував рішення уряду заступник міністра охорони здоров'я Петро Ємець. Він додав, що МОЗ і ДП «Медичні закупівлі України» сприятимуть запровадженню договорів керованого доступу, а потенційна економія коштів, у тому числі за рахунок прозорих закупівель, дозволить реалізувати зазначений механізм вже цього року.

Нагадаємо, що через зниження захворюваності на COVID-19 і через брак пацієнтів деякі лікарні згортають профільні відділення. Попри це жоден пацієнт зараз або в майбутньому не залишиться без допомоги. У МОЗ визначили перелік закладів, які матимуть усе необхідне, щоб оперативно реагувати та надавати допомогу пацієнтам із COVID-19.

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

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»[©]

Редакційна колегія

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Засновник – Ігор Іванченко

ВИДАВЕЦЬ – ТОВ «РЕКЛАМНЕ АГЕНТСТВО «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»[©]

Свідоцтво KB № 15650-4122ПР від 03.09.2009

Передплатний індекс: 35272

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Тетяна Черкасова**

Головний редактор
Випусковий редактор
Менеджер із реклами

В'ячеслав Килимчук
Галина Теркун
Зоя Маймескул

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

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 10.06.2021.

Замовлення № 0000. 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).



**Шановні колеги,
представники медичної галузі!**

Прийміть щирі вітання з Днем медичного працівника!

Хочу подякувати вам за наполегливість в боротьбі за життя і здоров'я українських громадян. Міцного вам здоров'я, багато щасливих днів, успіхів у всіх справах та починаннях, благополуччя та добробуту. Нехай вдячність та повага пацієнтів додає кожному з вас сил для служіння людям. Зі святом!

З повагою, Олександр Доровський,
голова наглядової ради
ТОВ «Фармацевтична компанія» Здоров'я»



Краса шкіри від «Здоров'я»

Нарешті прийшло довгоочікуване літо – час відпусток, подорожей та незабутніх вражень.

Після затяжної весни та тривалих карантинних обмежень усім хочеться поніжитися в ласкавих обіймах сонячних променів і здобути гарну засмагу. На жаль, у людей із грибковими захворюваннями шкіри такі можливості обмежені. Допомогти у вирішенні цих проблем здатна лінійка продуктів групи компаній «Здоров'я» на основі активної речовини – нафтифіну, призначених для лікування грибкових інфекцій шкіри та нігтів. Досвідчений вітчизняний виробник гарантує високу якість своїх препаратів і, що принципово для пересічного українця, доступну ціну на них.

Мікози – це група захворювань, що характеризуються грибковим ураженням шкіри. В основі їхнього патогенезу лежить інфікування шкірних покривів, волосся, нігтів, а також слизових оболонок хвороботворними грибами.

Серед мікозів найчастіше зустрічаються оніхомікоз (грибкове ураження нігтя), мікоз стоп і гладенької шкіри тулуба.

Оніхомікоз

Зазвичай спричиняється грибами-дерматофітами: *Trichophyton interdigitale*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton tonsurans*, *Microsporum canis* і *Epidermophyton floccosum* тощо. При оніхомікозі найчастіше уражаються нігтьові пластини стоп, рідше – кистей. Основними ознаками оніхомікозу є зміни форми, кольору нігтя за рахунок піднігтьового гіперкератозу, руйнування нігтьової пластини. За оніхомікозу, зумовленого змішаною флорою або дерматофітами, нігтьовий валик зазвичай не уражається.

В лікуванні оніхомікозу використовують місцеву чи системну терапію або їхнє поєднання. Місцеве лікування застосовують зазвичай при поверхневій формі, початкових явищах, поодиноких ураженнях нігтів.

Мікоз стоп

Збудником захворювання здебільшого є *Trichophyton rubrum*, рідше – *Trichophyton mentagrophytes*. Зараження людини відбувається контактним шляхом; інфекція потрапляє через мікротравми на шкірі, при відвідуванні громадських душ, плавальних басейнів, лазень, у разі спільного використання

із зараженою людиною загальних предметів побуту (наприклад, рушник, губка). Провокувальними факторами можуть бути підвищена пітливість стоп, неправильно підібране взуття або взуття, виготовлене з неякісних матеріалів, плоскостопість.

До основних проявів захворювання належать підвищена сухість шкіри уражених ділянок (зони міжпальцевих складок, підшов, бічних і тильних поверхонь стоп, нігтьових пластин), потовщення шкіри, мукоподібне чи пластинчасте лущення шкіри. Також можливі ураження нігтів стоп, поява плям і смуг білого кольору на нігтьових пластинах, їхнє потовщення, а також деформація.

Мікоз гладкої шкіри (дерматомікоз)

Це грибкове ураження верхнього шару епідермісу, що супроводжується запальним процесом, набряком, сильним свербінням. Патологічні вогнища локалізуються на стегнах, гомілкях, верхніх і нижніх кінцівках (стопах, кистях, долонях), мають видимі межі. Може спостерігатися трихофітія волосистої частини голови. Найпоширенішими проявами дерматомікозу є мікроспорія, кератомікоз, різнокольоровий лишай, трихофітія, кандидоз, мікози шкіри рук і стоп.

Мікози – інфекційна патологія, що розвивається при безпосередньому контакті зі спорами патогенних грибів:

- контакт з інфікованими тваринами, предметами побуту;
- відвідування громадських лазень і саун;
- недотримання правил особистої гігієни;
- контакт з людьми, які мають хронічне грибкове захворювання;
- ослаблення імунного захисту.

Розрізняють такі морфологічні різновиди мікозів, що потребують проведення диференційної діагностики:

мікроспорія – округлі плями діаметром до 2 см рожевого чи насичено червоного відтінку з розвитком лущення на їхній поверхні. З часом патологічні вогнища можуть зливатися;

трихофітія гладкої шкіри – вогнища локалізуються на обличчі, шиї, передпліччях, мають круглу чи овальну форму з невираженими межами. Лущення шкіри спостерігається переважно в центральній частині осередків ураження;

мікоз шкіри рук і стоп – є найпоширенішим діагнозом; до патологічного процесу залучені дерма долонь (підшов), пальців, міжпальцевих проміжків. Спочатку з'являється видиме почервоніння зазначених зон, турбує свербіж, огрубіння дерми, лущення;

різнокольоровий лишай – на гладкій шкірі з'являються дрібні плями в ділянці шиї, грудної клітки, спини та кінцівок. Спочатку осередки мають рожевий колір, але з часом червоніють, набувають чітких меж, тверднуть і лущаться;

кандидоз гладкої шкіри – патологічний процес локалізується не тільки на епідермісі, а й на слизових оболонках; супроводжується свербінням і почервонінням; часто з'являється в дітей.

Екзо-тіфін – ефективне місцеве лікування грибкових інфекцій шкіри та нігтів

Екзо-тіфін є протигрибковим засобом класу аліламінів, що виготовляється з використанням високоякісної італійської сировини; його активний компонент – нафтифіну гідрохлорид, механізм дії якого пов'язаний з інгібуванням дії ергостеролу. Нафтифін активний щодо дерматофітів, як-от трихофітон, епідермофітон і мікроспорум, дріжджових (*Candida*), пліснявих (*Aspergillus*), а також інших грибів (наприклад, *Sporothrix schenckii*). Щодо дерматофітів та аспергіл нафтифін *in vitro* чинить фунгіцидну дію, щодо дріжджових грибів проявляє фунгіцидну чи фунгістатичну активність залежно від штаму мікроорганізму.

Екзо-тіфін чинить водночас й антибактеріальну активність щодо грампозитивних і грамотригативних мікроорганізмів, які можуть спричиняти вторинні бактеріальні інфекції поряд з мікотичними ураженнями.

Екзо-тіфін має потужну протизапальну дію, зіставну з гідрокортизоном, що дозволяє швидко купувати запалення і свербіж без необхідності додаткового використання протизапальних кремів або мазей. Показаний для місцевого лікування грибкових інфекцій, спричинених чутливими до нафтифіну патогенами:

- » грибкові інфекції шкіри та шкірних складок;
- » міжпальцеві мікози;
- » грибкові інфекції нігтів (оніхомікози);
- » шкірні кандидози;
- » висівкоподібний лишай;
- » запальні дерматомікози, що супроводжуються свербіжем (або без нього).

Для попередження рецидивів застосування препарату необхідно продовжити протягом не менше 2 тиж після зникнення основних симптомів захворювання.

Зручність застосування

Екзо-тіфін є першим вітчизняним препаратом нафтифіну, який почав виготовлятися у формі спрею. Виробляється препарат **Екзо-тіфін** відповідно до стандартів якості Належної виробничої практики (Good Manufacturing Practice – GMP) з використанням високоякісної італійської сировини.

Завдяки швидкому проникненню препарату в шкіру й утворенню стійких протигрибкових концентрацій у різних шарах шкіри препарат **Екзо-тіфін** у формі спрею або крему можна застосовувати 1 р/добу.

Різні форми випуску препарату – **Екзо-тіфін**, крем, 10 мг/г по 15 г у тубі в коробці, **Екзо-тіфін**, розчин нашкірний, 10 мг/мл по 20 мл у флаконі в коробці, **Екзо-тіфін**, розчин нашкірний, 10 мг/мл по 8 мл у флаконі в коробці, **Екзо-тіфін**, спрей 15 мл – забезпечують лікування та профілактику різних місць локалізації грибкових уражень.

Екзо-тіфін – ефективне місцеве лікування грибкових інфекцій шкіри та нігтів!

Підготував В'ячеслав Килимчук



Екзо-тіфін
Нафтифіну гідрохлорид

Від грибка ані сліду

**ЕФЕКТИВНО пригнічує
грибкові інфекції**

**Проявляє анти-
бактеріальну активність**

**Має потужні
протизапальні
властивості**

КРЕМ
нашкірний
10 мг/г
туба 15 г

РОЗЧИН
нашкірний
10 мг/мл
по 8 мл
та 20 мл
СПРЕЙ
15 мл

МІСЦЕВЕ ЛІКУВАННЯ ГРИБКОВИХ ІНФЕКЦІЙ ШКІРИ ТА НІГТІВ

Диференційований підхід до лікування набряків

Проблема хронічної венозної недостатності (ХВН) турбує людство з давніх часів. Ще Гіппократ (460-377 рр. до н.е.) висловив думку, що за наявності виразок на нижніх кінцівках перебувати у вертикальному положенні небажано, хоча істинної причини виразкування «батько медицини» не розумів. Лише в середині XVI ст. іспанський анатом Vassaseus зміг описати структуру та функції венозних клапанів. Подальші вагомні внески у вивчення ХВН були зроблені вже в XVII ст. відомими вченими Т. Гарвеєм і М. Мальпігі, проте концепція венозної гіпертензії як головної патофізіологічної ланки ХВН нижніх кінцівок (ХВННК) була представлена лише в 1953 р. англійцем Р. Лінтоном. Цікавою є також еволюція підходів до лікування ХВННК: Гіппократ рекомендував прокалювати розширені вени та туго бинтувати кінцівки, римський учений початку нашої ери Авл Корнелій Цельс – витягати уражені судини за допомогою спеціальних гачків, а французькі хірурги середини XIX ст. уперше запропонували склеротерапію (Wittens C. et al., 2015).

У наш час ХВННК поділяють на класи за клініко-етіолого-анатомічно-патофізіологічною класифікацією СЕАР, згідно з клінічною складовою якої С0 означає відсутність видимих ознак ураження вен, С1 – телеангіектазії чи сітчасті вени, С2 – варикозно розширені вени, С3 – набряк без змін шкіри, С4 – набряк зі змінами шкіри та підшкірних тканин (А – пігментація або екзема, В – ліподерматосклероз або біла атрофія), С5 – загоєна виразка, С6 – активна виразка. ХВН стадії С1 уражає до 80% населення планети, а стадії С2 – 20-64%, за даними різних авторів. Загоєні й активні виразки діагностуються в 1-2% світової популяції (Beebe-Dimmer J. et al., 2005; Rabe E. et al., 2012; Callam M., 1994; Evans C. et al., 1999; Graham I. et al., 2003).

Основними факторами ризику ХВН виступають похилий вік, жіноча стать (хоча різниця в поширеності ХВН між чоловіками та жінками з віком зменшується), ожиріння, численні вагітності та пологи, обтяжений сімейний анамнез і робота за професіями, що потребують тривалого перебування у вертикальному положенні (Wrona M. et al., 2015; Fowkes F. et al., 2001).

ХВННК притаманний широкий спектр симптомів і високий рівень негативного впливу на якість життя. Пацієнти зазвичай скаржаться на тяжкість і втомлюваність ніг,

свербіж шкіри, нічні судороги, інтенсивний біль, який посилюється за тривалого перебування у вертикальному положенні та полегшується при піднятті нижніх кінцівок (Bergan J.J., 1985). У діагностиці ХВННК велике значення має ретельний збір анамнезу, в ході якого виявляють фактори ризику, наявність ХВН у близьких родичів, тригерні чинники початку хвороби (наприклад, вагітність). Необхідно також оглянути обидві ноги та нижню частину живота на предмет розширених вен і виражених колатералей, атрофічних змін шкіри, виразок, набряку, а також ознак інших патологічних станів ревматологічного, ортопедичного та неврологічного профілю, які можуть ушкоджувати функцію природної м'язової помпи, тим самим погіршуючи кровообіг у венозній системі. Для комплексної оцінки тяжкості ХВННК застосовується Абердинський опитувальник щодо варикозно розширених вен (AVVQ), який включає 13 запитань стосовно клінічної картини (тривалість болю, ступінь набряку та свербіж, потреба в носінні компресійних панчіх, наявність висипки чи виразок) і впливу хвороби на повсякденне життя, роботу, відпочинок і навіть на вибір одягу. Результат бальної оцінки опитувальника варіює від 0 до 100, де 0 – найкращий стан

здоров'я пацієнта з ХВННК, а 100 – найгірший (Wittens C. et al., 2015).

З інструментальних обстежень провідне місце належить дуплексному скануванню – поєднанню ультразвукового дослідження та доплерографії, яке дає можливість оцінити й анатомічну структуру, й функціональні характеристики. Однією з найвагоміших переваг дуплексного сканування є неінвазивність методики, яка дає змогу регулярно повторювати обстеження без травмування пацієнта. Для покращення точності обстеження може використовуватися кольорове дуплексне сканування, оскільки воно допомагає виразно бачити прохідність судини, зворотній тік крові, спроможність колатералей. За потреби можуть застосовуватися додаткові візуалізаційні методи: венографія, комп'ютерна чи магнітно-резонансна томографія. Останні два методи переважно використовуються за потреби в обстеженні вен абдомінально-тазової ділянки (Wittens C. et al., 2015).

Усі стадії ХВННК, починаючи від ледь помітних косметичних недосконалостей, потребують активного лікування, оскільки ускладнення цієї хвороби можуть бути небезпечними й навіть потенційно летальними (асоційована з варикозним розширенням вен нижніх кінцівок тромбоемболія легеневої артерії) (Agus G.B., 2013). Оптимальний метод ведення пацієнтів обирають з огляду на стадію захворювання. Базовими терапевтичними методами є зміна способу життя та консервативне лікування. На стадіях С3-С6 призначається компресійна терапія, на стадіях С5-С6 – місцеві препарати. Склеротерапія може призначатися починаючи від класу С1, хірургічне лікування – від класу С2. Наразі на всіх стадіях ХВННК широко застосовуються веноактивні препарати, які знижують проникність капілярів, гальмують вивільнення прозапальних медіаторів, покращують лімфодренаж і підвищують тонус вен, запобігаючи стази в мікроциркуляторному руслі (Agus G.B., 2013). Завдяки переліченим ефектам венотонічні препарати здатні усунути симптоматику ХВННК і запобігти розвитку ускладнень хвороби. Відповідно до рекомендацій Європейського товариства судинної хірургії (2015), венотоніки слід застосовувати для усунення набряку та болю, спричинених ХВННК (Wittens C. et al., 2015).

Венотонічні препарати можна поділити на засоби природного походження, до яких належать флавоноїди (гідросмін, діосмін, рутозид тощо), сапоніни та сапонозиди (есцин, похідні центели азійської та рускусу колючого), інші рослинні екстракти (антоціани, проантоціанідини, екстракти гінкго дволопатевого) та синтетичні засоби (кальцію добезилат, нафтазон, амінафтон, бензарон) (Zarata M.J.M. et al., 2016; Ramelet A.A., 2009).

Веносміл® – гідросмін (неодіосмін), котрий є оригінальною розробкою компанії Faes Farma (Іспанія). Характерна особливість гідросміну – зміна фізичних властивостей діосміну. Отримання водорозчинної молекули дозволило підвищити біодоступність гідросміну, посилити його адсорбцію в кишечнику, що позначилося на ефективності терапії. Веносміл® поліпшує

веномоторний тонус; це доведено низкою досліджень за участю пацієнтів із різноманітними патологічними станами, у котрих застосування цього лікарського засобу супроводжувалося зниженням тону вен і реактивності непосмугованої мускулатури. Встановлено, що Веносміл® потужніше (в 10 разів) збільшує венозний тонус, аніж гідроксипропілрутин. Призначення гідросміну відновлює патологічно знижений опір судин, запобігаючи розвитку геморагічного діатезу. У моделі зниженого капілярного опору Веносміл® виявився вдвічі потужнішим за діосмін. Водночас було показано, що за терапевтичним ефектом Веносміл® достовірно перевищував діосмін у нівелюванні венозного болю, набряку, свербіння, судом і парастезій на тлі застосування нижчих доз, аніж для діосміну (Honorato Pérez J. et al., 1991). Автори цього подвійного сліпого рандомізованого контрольованого дослідження підкреслили, що з використанням гідросміну в меншому дозуванні (600 мг/добу) порівняно з високою добовою дозою діосміну (900 мг/добу) за більш вираженої вихідної клінічної симптоматики в групі гідросміну після лікування отримали поліпшення в обох групах упродовж перших 14 днів, проте наприкінці терапії симптоматика в групі гідросміну була достовірно кращою, ніж у групі діосміну ($p < 0,05$).

Результати схожого подвійного сліпого контрольованого дослідження J. Feroso та співавт. (1992) підтвердили, що застосування гідросміну (200 мг 3 р/добу протягом 23,4±8,0 дня) зумовлювало зменшення симптоматики ХВННК у 75% учасників. Натомість у групі плацебо стан покращився лише у 25% хворих ($p < 0,01$). Жодних побічних ефектів гідросміну зафіксовано не було.

Ефект зменшення набряків білкового та лімфатичного походження, котрий реалізує гідросмін, імовірно, опосередкований не лише покращенням току лімфи, а й посиленням макрофагального протеолізу. Було доведено, що гідросмін сприятливо впливає на гемореологію за рахунок інгібування аденозиндифосфат-і колаген-індукованої агрегації тромбоцитів, а також поліпшення здатності еритроцитів до деформації. З огляду на ці ефекти Веносміл® має перевагу над конкурентами в лікуванні проявів ХВН та набряків, обтяжених супутньою наявністю розладів мікроциркуляції. У дослідженні Х. Іріарте та співавт. (1988) було показано, що гідросмін (400 мг 3 р/добу протягом 6 тиж) спроможний збільшувати здатність еритроцитів до деформації та зменшувати в'язкість крові в пацієнтів із хронічними серцево-судинними захворюваннями. Автори зробили такий висновок на основі зменшення часу фільтрації крові: на 42-й день лікування в групі гідросміну цей показник становив 23,9±1,7 с, у групі плацебо – 29,3±2,4 с.

J. Cossío та співавт. (1991) призначали гідросмін (400 мг 3 р/добу протягом 3 міс) 20 жінкам із первинним або вторинним набряком лімфатичного походження. Середній об'єм ураженої кінцівки учасниць дослідження зменшився з 2784±972 до 2597±819 см³ ($p < 0,001$). Сумарна оцінка клінічної симптоматики знизилася з 4,2±1,4 до 3,5±1,5 бала ($p < 0,05$).

Отже, Веносміл® (Faes Farma, Іспанія) покращує гемореологію та мікроциркуляцію, а також має венолімфотонічну дію, що забезпечує комплексний підхід до лікування пацієнтів зі сполученням варикозної хвороби, серцево-судинних патологічних станів, метаболічного синдрому та ЦД, а також при посттромбофлеботичному синдромі. Слід зауважити, що такий контингент пацієнтів із високим індексом коморбідності та зниженням перфузії тканин потребує найретельнішого вибору максимально ефективних препаратів (насамперед у сучасних умовах з урахуванням високого ризику випадків смерті від COVID-19).

Веносміл® (гідросмін)



Європейська інновація в лікуванні лімфовенозної недостатності

- **Висока біодоступність забезпечує швидку дію та високу ефективність**
- **Відновлює і підтримує правильне лімфовенозне повернення**
- **Ефективно контролює венозну гіпертензію та її ускладнення**
- **Знижує ризик розвитку тромбозу**
- **Поліпшує оксигенацію тканин**

Інструкція для медичного застосування препарату ВЕНОСМІЛ (VENOSMIL)

Склад: 1 капсула містить гідросміну 200 мг; Лікарська форма. Капсули. Фармакотерапевтична група. Ангіопротектори. Капіляростабілізуючі засоби, біофлавоноїди. Показання. Препарат застосовується для короточасного полегшення (протягом двох, трьох місяців) набряків та симптомів, пов'язаних з хронічною венозною недостатністю. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або інших компонентів препарату. Побічні реакції. Звичайно лікування препаратом переноситься добре. Найчастіші побічні реакції: з боку травного тракту - біль у шлунку, нудота, з боку шкіри - тріщини, свербіж, з боку центральної нервової системи - слабкість, головний біль. Виробник. Фаес Фарма, С.А., Іспанія

Інструкція наведена в скороченому варіанті.

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики

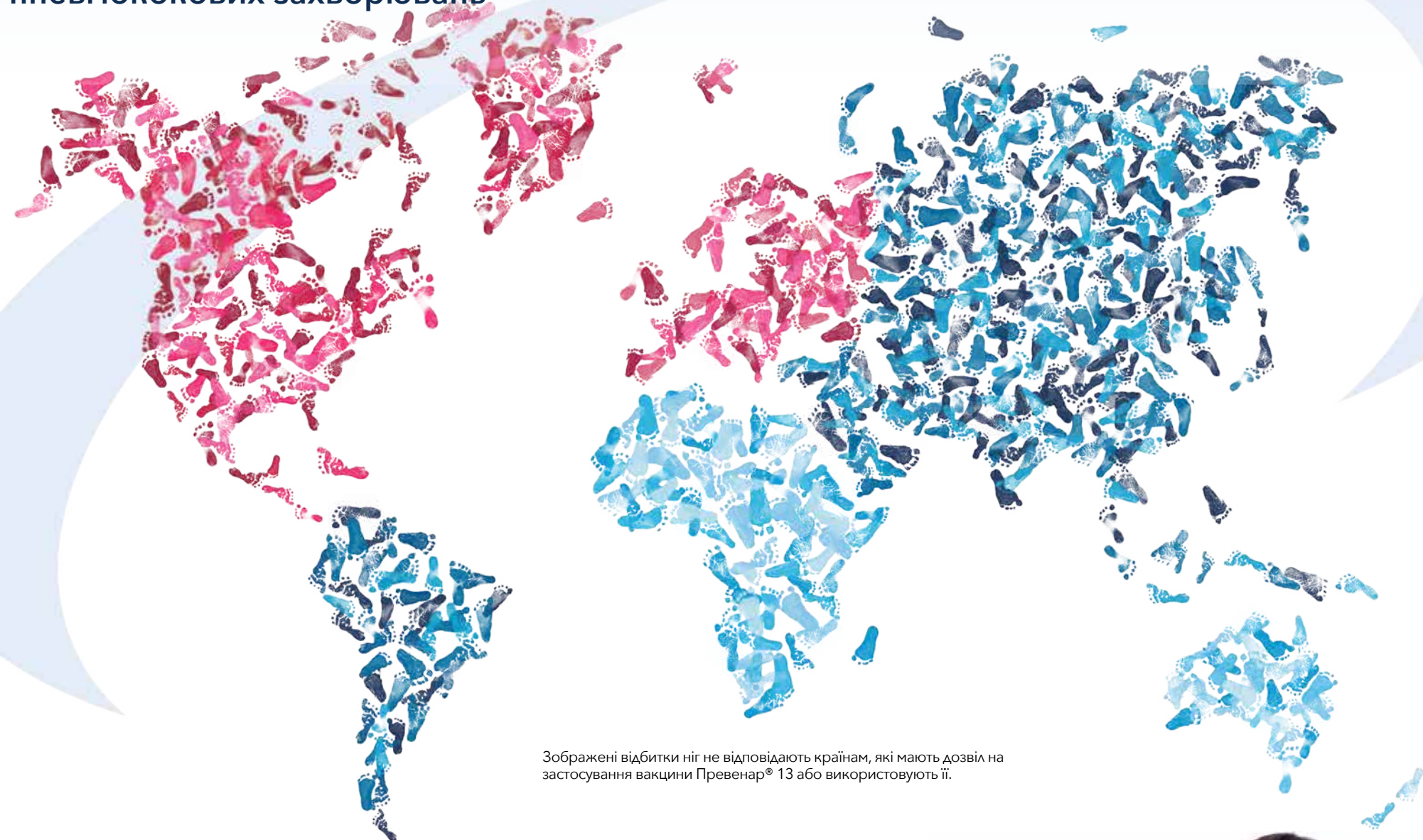


На відміну від інших біофлавоноїдів гідросмін має кращий профіль переносимості: він рідше спричиняє виникнення диспепсичних явищ, метеоризму, нудоти, гастралгій. Додаткові антиішемічні властивості оригінальної молекули, висока ефективність, хороша переносимість, економічна доступність, відсутність значимих побічних дій, європейська якість є беззаперечними перевагами Веносмілу, що роблять його незмінним форвардом у лікуванні та профілактиці хронічної венозної недостатності.

Підготувала Лариса Стрільчук

Вакцина, що залишає вагомий слід в усьому світі

Превенар® 13 в умовах реальної клінічної практики зменшує тягар пневмококових захворювань¹

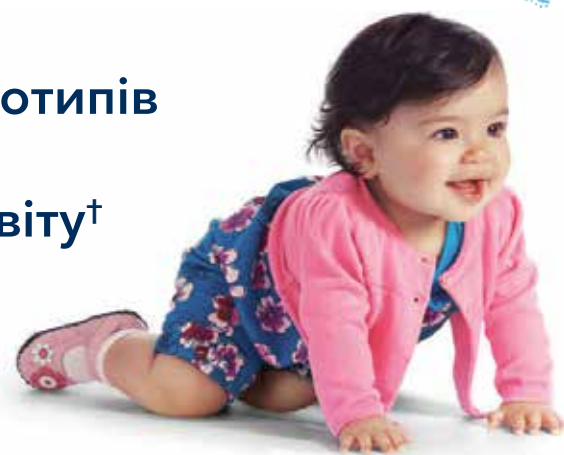


Зображені відбитки ніг не відповідають країнам, які мають дозвіл на застосування вакцини Превенар® 13 або використовують її.

Вакцина Превенар® 13 охоплює найбільшу кількість серотипів серед усіх пневмококових кон'югованих вакцин (ПКВ).

Превенар® 13 використовується в більш ніж 150 країнах світу[†] і є найпоширенішою ПКВ у світі.¹⁻⁴

Вакцина Превенар® 13 показана для активної імунізації з метою попередження інвазивних захворювань, пневмонії та гострого середнього отиту, спричинених *Streptococcus pneumoniae*, у дітей віком від 6 тижнів



Дитина, яка зображена на цій сторінці, є моделлю. Фотографію представлено лише з ілюстративною метою.

[†]Станом на 28 квітня 2016 р.⁴

Превенар® 13*

Пневмококова полісахаридна кон'югована вакцина (13-валентна, адсорбована)

* Торгова марка

¹ Інструкція для медичного використання лікарського засобу Превенар® 13, № UA/15864/01/01, затверджена Наказом МОЗУ № 247 від 09.03.2017 р., зі змінами, затвердженими Наказом МОЗУ № 192 від 24.01.2019 р. ² McIntosh EDG, Reinert RR. Global prevailing and emerging pediatric pneumococcal serotypes. Expert Rev Vaccines. 2011;10(1): 109-129. ³ Reinert RR, Paradiso P, Fritzell B. Advances in pneumococcal vaccines: the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine received market authorization in Europe. Expert Rev Vaccines. 2010;9(3):229-236. ⁴ Data on file. Pfizer Inc, New York, NY.

Превенар® 13, вакцина пневмококова полісахаридна кон'югована (тринадцятивалентна адсорбована), пневмококові полісахариди серотипів 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 19A, 19F, 23F, олигосахарид серотипу 18C, кон'юговані з білком-носієм CRM197 та адсорбовані на алюмінію фосфаті; суспензія для ін'єкцій, по 1 дозі (0,5 мл) у попередньо наповненому шприці об'ємом 1 мл зі шток-поршнем, з обмежувачем руху поршня і захисним ковпачком. По 1 попередньо наповненому шприці та одній відокремленій голці в індивідуальному чохлі у закритому пластиковому контейнері у картонній коробці.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

Показання до застосування: активна імунізація для попередження інвазивних захворювань, пневмонії та гострого середнього отиту, спричинених *Streptococcus pneumoniae*, у дітей віком від 6 тижнів. Активна імунізація для попередження інвазивних захворювань та пневмонії, спричинених *Streptococcus pneumoniae*, у дорослих та осіб літнього віку. Застосування вакцини має базуватися на офіційних рекомендаціях із урахуванням ризику інвазивних захворювань та пневмонії у різних вікових групах та супутніх основних захворювань, а також варіабельності епідеміології серотипів у різних географічних зонах. **Спосіб застосування та дози:** внутрішньом'язово. Препарат бажано вводити у такі ділянки: передньобілатеральна поверхня стегна (латеральний широкий м'яз стегна) у немовлят або дельтоїдний м'яз плеча у дітей та дорослих. Немовлятам, які отримали першу дозу вакцини Превенар® 13, рекомендовано закінчити курс вакцинації препаратом Превенар® 13. Немовлята віком від 6 тижнів до 6 місяців, в тому числі, недоношені немовлята (гестаційний вік <37 тижнів): рекомендований курс імунізації складається з чотирьох доз по 0,5 мл. Первинна вакцинація у немовлят складається з трьох доз. Першу дозу зазвичай вводять у віці 2 місяці. Інтервал між дозами становить не менше 1 місяця. Першу дозу можна вводити у віці не менше 6 тижнів. Четверту дозу (ревакцинація) рекомендується вводити у віці 11-15 місяців. Немовлята віком 7-11 місяців, які не проходили вакцинацію: дві дози по 0,5 мл з інтервалом між введеннями не менше 1 місяця. Третю дозу рекомендується вводити на другому році життя. Діти віком 12-23 місяці, які не проходили вакцинацію: дві дози по 0,5 мл з інтервалом між введеннями не менше 2 місяців. Діти віком 2-17 років, які не проходили вакцинацію: одна доза 0,5 мл. Дорослі віком ≥18 років та особи літнього віку: одна разова доза. **Протипоказання:** підвищена чутливість до діючих речовин, до будь-якої з допоміжних речовин або до дифтерійного анатоксину. Застосування препарату Превенар® 13, як і інших вакцин, особам з гострими, тяжкими фебрильними захворюваннями необхідно відкласти. Однак наявність інфекції легкого ступеня, такої як застуда, не потребує відкладання вакцинації. При проведенні вакцинації на території України слід керуватися діючими наказами МОЗ України щодо інформації з протипоказань та взаємодії з іншими лікарськими засобами. **Побічні ефекти:** знижений апетит, блювання, діарея, висип, підвищена збудливість, почервоніння у місці введення, затвердіння/набряк або біль/болочність, сонливість, порушення сну, головні болі, підвищення температури тіла, обмеження рухливості у місці введення (через виникнення болю), артралгія, міалгія. **Особливості застосування:** у пацієнтів з порушеною імунологічною реактивністю внаслідок імуносупресивної терапії, генетичного дефекту, ВІЛ-інфекції або інших причин утворення антитіл у відповідь на активну імунізацію може бути зниженим. Для дітей з судимими порушеннями або з фебрильними судомою в анамнезі, а також для всіх дітей, які отримують Превенар® 13 одночасно з вакцинами, до складу яких входить цільноклітинний косячний компонент, слід провести жарознижувальну терапію згідно з місцевими рекомендаціями щодо лікування. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** у немовлят та дітей віком від 6 тижнів до 5 років вакцину можна застосовувати одночасно з будь-якими вакцинами, як моно-, так і комбінованими, що містять антигени: дифтерії, правця, кашлюка (цільноклітинний або ацелюлярний компонент), *Haemophilus influenzae* типу b, поліомієліту інактивованій, гепатиту В, менингококової серогрупи C, кору, епідемічного паротиту, краснухи, вітряної віспи та ротавірусу. Превенар® 13 можна також одночасно застосовувати з вакциною для профілактики менингококової інфекції серогрупи A, C, W-135 та Y полісахаридною, кон'югованою з правцевим анатоксинам, дітям віком від 12 до 23 місяців, які були первинно ефективно вакциновані препаратом Превенар® 13 (згідно з місцевими рекомендаціями щодо лікування). Дослідження одночасного застосування з іншими вакцинами не проводили. Різні ін'єкційні вакцини слід завжди вводити в різні ділянки тіла. Більш детально – див. повну інструкцію. **Умови відпуску:** За рецептом.

Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з інструкцією по застосуванню. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Регістраційне посвідчення № UA/15864/01/01, затверджено Наказом МОЗУ № 247 від 09.03.2017 р., зі змінами, затвердженими Наказом МОЗУ № 192 від 24.01.2019 р.

За додатковою інформацією звертайтеся у
Представництво «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні:
03038, м. Київ, вул. Амосова, 12а, БЦ Горизонт парк.
Тел. (044) 391-60-50.



Стресс и система гемостаза

Стресс (от англ. stress – давление, нажим, напор) считается проблемой тысячелетия и является широко распространенным явлением на протяжении всей жизни человека, так как сегодняшняя деятельность людей связана со стрессом во всех его аспектах [1, 2]. Несмотря на постоянные дискуссии относительно точного значения этого термина, стресс признан в качестве центральной проблемы в человеческой жизни.

Ученые различных дисциплин по-своему относятся к концепции стресса, однако в каждой из данных областей этот термин имеет свое значение. Например, для социолога – это социальное неравновесие, т. е. нарушение социальной структуры, внутри которой живут люди. Инженеры воспринимают напряжение как некую внешнюю силу, которая вызывает деформацию материалов, подвергшихся воздействию. Физиологи имеют дело с факторами физического стресса, которые включают широкий спектр раздражающих состояний, вредных для организма. В истории исследования психологического стресса не было четкого разделения между факторами физического стресса, которые воздействуют на системы биологических тканей, и психологическими стрессорами. Первое и наиболее четкое определение этого понятия было предложено Гансом Селье: «Стресс – это неспецифический нейрогуморальный ответ организма на действие стрессовых факторов разной природы (физических, химических, биологических, социальных)» [3, 4]. Для психологических изменений при стрессе характерны тревога, страх, напряжение, неуверенность, растерянность, подавленность, беззащитность, паника, а из физиологических отмечаются затрудненное дыхание, дрожь, учащение пульса, бледность или краснота кожных покровов, расширение зрачков, желудочный спазм. При стрессе нарушаются функции сердечно-сосудистой системы, кислородообеспечения, иммунитета, а также содержание катехоламинов, гормонов щитовидной железы, половых гормонов и др. Действие стрессорных реакций организма осуществляется прежде всего через систему гормональных сдвигов, направленность которых определяется скоростью действия и видом стрессорного воздействия (острый, хронический, физический, механический, посттравматический, психологический, имобилизационный стресс). Выделяют три стадии развития стресса – тревога, стабилизация и истощение.

Биологические и физиологические основы стресса

Стресс – это естественная и физиологическая реакция на сложные или угрожающие обстоятельства, которая способствует адаптации организма и увеличивает шансы на выживание. Основными путями при активации стресса являются вегетативная нервная система (ВНС) и ось «гипоталамус – гипофиз – надпочечники» (ГГН). Необходимо отметить, что ВНС быстро (в течение нескольких секунд) реагирует на стрессовую ситуацию, в то время как ось ГГН задействована в продолжительном ответе. Острые стрессовые ситуации (кратковременный стресс) характеризуются высвобождением химических эффекторов или процессом, называемым аллостазом (буквально означает «достижение стабильности через изменения»). Способность справляться со стрессовыми переживаниями различается у разных людей, причем большинство людей, способных успешно адаптироваться к сложным или угрожающим событиям, являются «стойкими», в то время как другие относятся к «восприимчивым», для которых сложно правильно адаптироваться к стрессовым ситуациям. Хотя механизмы, лежащие в основе этих различных реакций,

до конца не изучены, предполагается, что дезадаптивный ответ зависит от индивидуальной генетической предрасположенности и/или предыдущего жизненного опыта.

ВНС делится на симпатическую (СНС) и парасимпатическую нервную систему (ПНС). В нормальных условиях стресс запускает активацию СНС, которая, в свою очередь, способствует выработке и высвобождению катехоламинов из мозгового вещества надпочечников. С другой стороны, ПНС активируется тогда, когда стрессовая ситуация снижается. Происходит высвобождение ацетилхолина, играющего ключевую роль в уменьшении стрессовой реакции путем ингибирования СНС и ГГН.

Стрессовая реакция осуществляется путем активации гипоталамо-симпатическо-надпочечниковой и ренин-ангиотензиновой систем. В ответ на стресс нейроны гипоталамуса секретируют кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ), стимулирующий выработку гипофизом адренокортикотропного гормона (АКТГ), активирующего, в свою очередь, выработку надпочечниками кортизола, который мобилизует резерв глюкозы из печени и способствует глюконеогенезу за счет катаболизма жирных кислот и белков. Во время стрессового события повышение уровня кортизола может дать энергию, необходимую для решения длительных или экстремальных проблем. Затем, когда уровень кортизола, поступившего в кровоток, достигает определенного порога, он запускает механизм отрицательной обратной связи – тормозит секрецию КРГ в гипоталамусе и АКТГ в гипофизе [5-8].

Важную роль во время стресса играет гиппокамп, так как когнитивные процессы (такие как последние воспоминания) могут иметь определенное воздействие для формирования определенной реакции на стресс. Кроме того, гиппокамп – это область мозга, которая во время воздействия стресса подвержена повреждению и атрофии [9, 10]. Голубое пятно, или *locus coeruleus*, участвует в выработке нейромедиатора норадреналина, играющего центральную роль в процессе обмена сообщениями. В дополнение к голубому пятну, которое секретирует норадреналин в ЦНС, надпочечники могут выделять норадреналин в кровь во время стресса [11, 12].

Ось ГГН представляет собой сложный набор взаимодействий между тремя эндокринными железами гипоталамуса, гипофиза и надпочечников. Взаимодействие между этими тремя железами формирует ось, которая составляет большую часть нейроэндокринной системы, контролирующая реакцию организма на стресс и регулируя многие процессы в организме, включая пищеварение, настроение, работу аутоиммунной системы, половые циклы, сохранение и потребление энергии [13]. Ось ГГН – многоступенчатый путь, по которому информация передается химическими посредниками из одной точки в другую [14].

Краткая история изучения влияния стресса на систему гемостаза

В 50-х годах XX века известный гарвардский физиолог Уолтер Б. Кэннон продемонстрировал серией экспериментов с млекопитающими (кошки), что стимуляция

селезеночного нерва, боль, страх и гнев приводят к укорочению времени свертывания. При этом время свертывания оставалось в нормальном интервале, если у животного в ходе эксперимента надпочечники были удалены или «истощены» из-за стресса (кошек держали в клетках рядом с собаками). Уолтер Б. Кэннон интерпретировал эти наблюдения следующим образом: «Быструю коагуляцию с полным основанием можно рассматривать как пример эволюционной адаптивной полезной реакции организма при травме, которая может быть следствием борьбы, причиной которой, в свою очередь, являются страх, гнев или ярость» [15]. После новаторской работы Уолтера Б. Кэннона относительно реакции человека на стресс, что заключается в выражении «бей или беги» (англ. fight-or-flight response, т. е. атаковать источник – «бей» или избежать опасной ситуации – «беги»), получено множество экспериментальных исследований, в которых показано, что стресс, вызванный психическим расстройством, приводит к изменению гемостатических реакций, а именно к гиперкоагуляции [16-19]. Установлена роль усиления коагуляции, нарушения фибринолиза и гиперактивации тромбоцитов в развитии атерогенеза, атеротромбоза и острого коронарного синдрома [20], причем на фоне риска приобретенных и наследственных протромботических состояний (например, имобилизация, обезвоживание и тромбофилия) психический стресс может вызвать протромботическое состояние, способствующее возникновению венозного тромбоза.

Молекулярные механизмы гиперкоагуляции, вызванные стрессом

Хотя клинические и экспериментальные исследования установили связь между стрессом и тромбозом, лежащие в основе механизмы этого явления до конца не изучены. В стрессовых условиях организм реализует адаптивный ответ через активацию оси ГГН и ВНС, что приводит к секреции различных глюкокортикоидных гормонов и катехоламинов (норадреналин и адреналин), которые прямо или косвенно способствуют изменению гемостаза [21]. Стресс играет ключевую роль в тромбоцитарных процессах, при этом наблюдаются повышенная активация тромбоцитов, эндотелиальная дисфункция и коагуляция, а также отмечаются изменения в системе фибринолиза и повышенная воспалительная реакция.

Влияние стресса на тромбоциты

Влияние острого стресса на тромбоциты. Многочисленные литературные данные показали, что при стрессе происходят стимуляция тромбоцитоза и активация тромбоцитов [22-27]. Во время острого стресса наблюдается повышенная экспрессия гликопротеинов, рецепторов фибриногена и Р-селектина на поверхности тромбоцитов, что способствует их агрегации и взаимодействию с лейкоцитами для защиты организма от чрезмерного кровотечения в реакции «бей или беги». В соответствии с этими данными было отмечено, что у здоровых людей процент агрегации тромбоцитов возвращается к базальному уровню

между 20 и 45 мин после острой стрессовой ситуации, тогда как, например, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) этот показатель увеличен до 75 мин после стресса [28]. Это указывает на то, что в стрессовых условиях пациенты с ССЗ более склонны к длительной активации тромбоцитов по сравнению со здоровыми пациентами.

Однако влияние острого стресса на реактивность тромбоцитов у здоровых пациентов приводило к противоположным результатам. Например, некоторые исследования показали повышенную активацию тромбоцитов в ответ на острый стресс [29-31], тогда как в других работах никаких значительных изменений в экспрессии GPIIb и GPIIb/IIIa на поверхности тромбоцитов и способности связывать фибриноген у здоровых субъектов не было [32, 33]. Можно предположить, что вариация методов, используемых для измерений, а также различное время для оценки функции тромбоцитов после стресса может частично объяснить эти противоречивые результаты.

Эффект хронического стресса на тромбоциты

Низкий социально-экономический статус (СЭС) и высокая нагрузка на работе сопровождаются повышенной активацией тромбоцитов по сравнению с более высоким социальным статусом или у пациентов во время отдыха [34].

Различные модели на животных определенно показали, что постоянный и интенсивный стресс увеличивает продуктивность и активацию тромбоцитов, повышая способность тромбина и АДФ стимулировать агрегацию тромбоцитов и способствовать взаимодействию тромбоцитов и лейкоцитов [35]. Механизмы, при которых стрессовые условия могут влиять на активацию тромбоцитов, были связаны как с осью ГГН, так и с активацией ВНС.

Хорошо известно, что количество тромбоцитов, их активация и агрегация увеличиваются после экзогенного введения глюкокортикоидов здоровым добровольцам [36, 37]. Эта закономерность активации наблюдается у пациентов с синдромом Кушинга – состоянием, характеризующимся хроническим гиперкортизолизмом [38-40]. В соответствии с этими наблюдениями высокий уровень кортизола, измеренный во время периода высокой интенсивности в работе, был связан с повышенным уровнем тромбин-индуцированной агрегации тромбоцитов, что подтверждает сильную взаимосвязь между хроническим стрессом, кортизолом и функцией тромбоцитов.

Согласно уже известной серотонинергической регуляции активности оси ГГН [41], положительная корреляция между концентрацией серотонина тромбоцитов и уровнем кортизола была обнаружена у здоровых субъектов в стрессовых условиях, поэтому изменение уровня серотонина, вызывающего стресс, может иметь решающее значение при активации тромбоцитов, что увеличивает риск коронарного тромбоза [42].

Таким образом, как стрессовые состояния, так и введение катехоламинов стимулируют тромбоцитоз и увеличивают экспрессию GPIIb, комплекса GPIIb-IIIa и Р-селектина за счет активации α2-адренорецепторов (α2-ADR), широко экспрессирующихся на тромбоцитах и мегакариоцитах [43]. Тем не менее более высокий уровень циркулирующих катехоламинов, выделяемых при остром стрессе, может вызвать десенсибилизацию α2-ADR, о чем свидетельствует сниженная аффинность связывания рецептора в тромбоцитах человека и животных, подверженных воздействию различных стрессоров. Это состояние может со временем привести

к увеличению количества α2-ADR на тромбоцитах как компенсаторный эффект [44, 45]. В таблице 1 приведены сводные данные о влиянии стресса на тромбоциты.

Влияние стресса на коагуляцию и фибринолиз

Гемостаз включает в себя набор строго регулируемых процессов, в которых циркулирующие белки свертывания крови, тромбоциты и эндотелий взаимодействуют между собой, чтобы поддерживать тонкий баланс между протромботическим и анти-тромботическим статусом. Традиционно гемостаз описывается как процесс, происходящий в три фазы: первичный гемостаз, вторичный гемостаз и фибринолиз. Взаимодействие тромбоцитов с активированным эндотелием приводит к формированию нестабильной пробки тромбоцитов (первичный гемостаз) с последующей активацией системы свертывания с образованием сгустка фибрина (вторичный гемостаз). Высвобождение тканевого фактора (ТФ) активированными эндотелиальными и гладкими мышечными клетками (а также нейтрофилы и моноциты вместе с циркулирующими микрочастицами) является триггером каскада коагуляции [46].

ТФ, действуя как кофактор, способствует протеолизу и активации фактора FVII (а) и образованию внешнего комплекса теназы (комплекс TF/FVIIa), который индуцирует активацию факторов FIX и FX (FIXa и FXa). Затем фактор FXa, связанный с кофактором FVa (комплекс протромбиназы), превращает протромбин (II) в тромбин (IIa) [47]. Медленно накапливающееся количество тромбина активирует адгезию тромбоцитов в месте повреждения, иницируя фазу амплификации, с последующей активацией FV(FVa) и превращением FVIII в FVIIIa, который действует как кофактор FIXa на поверхности активированных тромбоцитов. Теназный комплекс FIXa/FVIIIa катализирует превращение FX в FXa, который, в свою очередь, образует FXa/FVa-комплекс, продуцирующий достаточное количество тромбина для преобразования фибриногена в мономер фибрин. В конечном итоге происходит активация тромбином транслугтаминазы плазмы FXIIIa, которая катализирует образование ковалентной сшивки между соседними цепями фибрина с образованием эластичного полимеризованного фибринового сгустка. Этот процесс строго регулируется, чтобы предотвратить неконтролируемое образование сгустков. Некоторые антикоагулянтные факторы (анти-тромбин III, протеины С и S, тромбомодулин, ингибитор пути ТФ) подавляют или способствуют деградации активированных факторов свертывания крови [48-50].

Фибринолиз – последняя фаза гемостаза

Активация плазминогена (РА) сериновыми протеазами, включая РА тканевого типа (tРА), РА урокиназного типа (uРА) и калликреины (а также факторы FXIa и FXIIa), приводит к образованию плазмина, который ускоряет разрушение сгустков крови, вызывая расщепление фибрина на продукты типа D-димеров [51]. Чрезмерная регуляция плазмина или активности активатора плазминогена предотвращается ингибитором активатора плазминогена 1 и 2 (PAI-1 и PAI-2), α2-антиплазмином (A2AP) и активируемым тромбином ингибитором фибринолиза (TAFI) [52]. Этот тонкий баланс может быть нарушен из-за сверхактивации коагуляции или нарушения фибринолиза, что приводит к неконтролируемому образованию сгустка с последующей окклюзией артерии или вены. Аномальный гемостатический ответ был обнаружен у здоровых людей и пациентов с ССЗ как в остром периоде, так и при хроническом стрессовом состоянии [53, 54]. Однако механизмы острого и хронического стресса, влияющие на гемостаз, несколько различаются. При остром стрессе коагуляция и фибринолиз одновременно

Таблица 1. Изменение тромбоцитов в зависимости от типа стресса и статуса испытуемых				
Параметр	Влияние на тромбоз	Тип стресса	Статус субъектов	Изменения
GP-Ib	Повышение уровня приводит к более высокой адгезии тромбоцитов	Острый	Здоровые	↑
GP-IIb-IIIa	Повышение уровня приводит к более высокой активации тромбоцитов	Острый	Здоровые	↑
P-селектин	Повышение уровня ведет к более высокой адгезии тромбоцитов к поверхности активированных эндотелиальных клеток и высокой активации тромбоцитов	Острый	Здоровые	↑
Тромбоцитарно-лейкоцитарные агрегаты	Повышение уровней считается маркером протромботического состояния	Острый	Здоровые	↑
Тромбоцитарные агрегаты	Повышение уровней способствует образованию артериального тромба	Острый	Здоровые	↑
Количество тромбоцитов	Повышение уровня приводит к более высокому тромботическому риску	Острый	Здоровые	↑

Таблица 2. Изменение факторов свертывания и фибринолиза, вызванные острым стрессом		
Острый стресс		
Параметр	Анализируемый параметр	Изменения
Коагуляционные параметры	FVIIa	↑
	FVII: Ag	=
	FVIIIa	↑
	FVIII: Ag	=
	FXIIa	↑
	FXII: Ag	=
	Фибриноген	↑/=
	Фактор фон Виллебранда	↑
	Тромбин-антитромбиновый комплекс	↑
	D-димер	↑
	% протромбиновое время	↑
	AЧТВ	↓/=
Фибринолиз	t-PAa	↑
	PAI-1 (активность)	=
	PAI-1 (антиген)	↓

Таблица 3. Изменение факторов свертывания и фибринолиза, вызванные хроническим стрессом			
Хронический стресс			
Параметр	Анализируемый параметр	Причина стресса	Изменения
Коагуляционные параметры	FVIIa	Низкий СЭС	↑
		Стресс на работе	↑
	FVIIIa	Стресс на работе	↑
	FVIII: Ag		↑
	FXIIa		↑
	Фибриноген	Низкий СЭС	↑
		Стресс на работе	↑
	Фактор фон Виллебранда	Лица, ухаживающие за пациентами	↑
	Тромбин-антитромбиновый комплекс	Лица, ухаживающие за пациентами	↑
	D-димер	Низкий СЭС	↑
	% протромбиновое время	Стресс на работе	=
Фибринолиз	AЧТВ	Стресс на работе	=
	t-PAa	Стресс на работе	↓
	PAI-1 (активность)	Низкий СЭС	↑
	PAI-1 (антиген)	Низкий СЭС	↑

усиливаются, хотя прокоагулянтные факторы увеличиваются больше, чем фибринолитические, что приводит к протромботическому состоянию. При хроническом стрессе через активацию действует только прокоагулянтный путь [55].

Острый стресс

У здоровых людей при психологическом остром стрессе отмечается увеличение фильтрационной способности плазмы с последующим повышением вязкости крови, уменьшением объема плазмы,

повышением гематокрита и активацией факторов свертывания крови [56, 57]. В частности, происходит увеличение факторов FVIIa, FVIIIa, FXIIa, фибриногена, антигена фактора фон Виллебранда (vWF: Ag), тромбин-антитромбинового комплекса (TAT) и D-димера (табл. 2).

Кроме активации внешнего пути (увеличение протромбинового времени, ПВ), происходило изменение факторов внутреннего пути свертывания крови, о чем свидетельствует снижение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) [58]. Интересно, что возраст и пол, похоже, также играют роль в реакции на стресс у здоровых людей. Была обнаружена положительная связь между возрастом и повышенным уровнем фибриногена, D-димера и фактора FVIIa [59]. Следует отметить, что активность фактора FVIIa увеличивалась только у мужчин, подвергшихся воздействию острого стресса, тогда как у женщин было обнаружено значительное повышение активности t-РА [60]. Аналогично пациенты с ССЗ, подвергшиеся острому стрессу, демонстрировали аномальную гиперактивацию и повышение D-димера с медленным восстановлением израсходованного анти-тромбина III и снижением активации фибринолитического пути по сравнению с контрольной группой здоровых пациентов [61-63].

Хронический стресс

В условиях хронического стресса повышенная прокоагулянтная активность (например, высокий фибриноген, D-димер, FVIIa, FVIIIa и vWF: Ag) связана с нарушением фибринолитического пути, о чем свидетельствует увеличение экспрессии и активности PAI-1 и снижение t-РА. Для низкого СЭС, стресса на работе характерны повышение уровней фибриногена, факторов FVIIa, FVIIIa, vWF, D-димера и PAI-1 [64-67]. Кроме того, стресс, связанный с работой, снижает активность t-РА без влияния на ПВ и АЧТВ. Напротив, стресс у лиц, осуществляющих уход за пациентами, в основном был связан с повышением уровней vWF: Ag, PAI-1: Ag, TAT, D-димера, t-РА: Ag и значительным увеличением уровня D-димера, которые остаются выше, чем у здоровых людей в течение 30 мес после завершения ухода за пациентами [68-72] (табл. 3).

Хронический стресс может приводить к изменению системы гемостаза через различные механизмы. Так, введение кортикостероидов или гиперкортизолизм (например, синдром Кушинга) повышают уровни vWF в плазме, PAI-1, фактор FVIII и приводят к снижению маркеров фибринолитической активации [73, 74]. У здоровых людей при приеме глюкокортикоидов повышается уровень фибриногена и vWF, тогда как во время активного воспаления увеличиваются уровни PAI-1 с одновременным снижением vWF и фибриногена [75, 76].

Выводы

Стресс представляет собой неспецифическую адаптивную реакцию на различные стимуляторы. Гиперкоагуляция, вызванная стрессом, может представлять собой адаптивную реакцию на кровотечение. Многочисленные эпидемиологические исследования показали, что существует корреляция между стрессом и тромботическим риском, а с биохимической точки зрения установлена связь между психологическим стрессом и путями коагуляции. Реакция на стресс сочетается с нейрогормональными изменениями, опосредованными в основном СНС и осью ГГН. Медиаторы стрессовой реакции (нейротрансмиттеры и гормоны) могут напрямую влиять на тромбоциты и каскад свертывания, а также косвенно на гемостаз через изменения гемодинамики. Реакция на стресс определяет протромботическое состояние, характеризующееся вегетативной и нейроэндокринной дисфункцией, активацией тромбоцитов, нарушением регуляции коагуляции, фибринолиза, эндотелиальной дисфункции и воспалением. Тем не менее эта физиологическая реакция на стресс может считаться патологическим триггером только у восприимчивых пациентов. Предложена концептуальная модель «идеального шторма», в котором только совместное возникновение различных патофизиологических и психосоциальных факторов, каждый из которых действует в тандеме друг с другом, может объяснить повышенный риск, вызванный стрессом. Эти данные могут помочь разработать программы скрининга и лечебной медикаментозной коррекции, чтобы внедрить стратегии, улучшающие ведение пациентов. Некоторые исследования показали, что такие действия как релаксация, регулирование эмоций или лекарственные средства могут помочь уменьшить протромботические реакции на стресс. Для этого необходимы более глубокие и всесторонние исследования, чтобы в полной мере изучить реальную эффективность таких стратегий для улучшения управления стрессом у пациентов с различными заболеваниями, снижая вероятность возникновения и прогрессирования патологии.

Антиаритмічні препарати в пацієнтів із ранньою персистою фібріляцією передсердь і серцевою недостатністю: результати дослідження RACE 3



Утримання синусового ритму в пацієнтів із персистою фібріляцією передсердь (ФП) є складним завданням, особливо в разі супутньої серцевої недостатності (СН). Метою цього *post hoc* аналізу було оцінити ефективність і безпеку двох стратегій підтримання синусового ритму у хворих із персистою ФП і СН легкої та середньої тяжкості – з призначенням антиаритмічних препаратів (ААП) I та III класів у випадку рецидиву ФП після електричної кардіоверсії (ЕКВ) та без застосування ААП зазначених класів.

ФП пов'язана з підвищеним ризиком ускладнень і смерті, при цьому частота несприятливих наслідків зростає в разі поєднання ФП із СН [1]. Результати клінічних досліджень вказують на те, що підтримання синусового ритму в певних підгруп пацієнтів із персистою ФП і СН може бути пов'язана з меншим ризиком ускладнень та смерті [2], однак ефективність та безпека існуючих стратегій контролю серцевого ритму викликають питання.

У зв'язку з побічними явищами фармакологічної стратегії контролю ритму вважаються менш ефективними порівняно з методикою ізоляції легеневої вен (ІЛВ) [3]. Водночас було продемонстровано, що раннє лікування супутніх станів у пацієнтів із персистою ФП покращує утримання синусового ритму та якість життя пацієнтів [4, 5]. Зокрема, в дослідженні RACE 3 (Routine vs. Aggressive risk factor-driven upstream rhythm Control for prevention of Early AF in HF) контроль артеріального тиску, ліпідного профілю, маси тіла та СН у пацієнтів із ранньою ФП і стабільною помірною СН дозволив знизити ризик розвитку епізодів ФП та покращував утримання синусового ритму [4, 6].

Автори припускають, що життєздатною та відносно безпечною стратегією контролю ритму при веденні пацієнтів із персистою ФП та помірною СН є ААП. Метою цього аналізу було вивчення результатів контролю серцевого ритму в пацієнтів із ранньою ФП та нетривалим анамнезом СН під час річного спостереження з використанням ААП I та III класів або без застосування цих лікарських засобів.

Методи

Дизайн і популяція дослідження

Цей *post hoc* аналіз був проведений на основі результатів багатоцентрового проспективного рандомізованого відкритого дослідження RACE 3 (NCT00877643) за участю пацієнтів із ранньою персистою ФП і СН легкої або середнього ступеня, включно із СН зі збереженою (СНзбФВ) та зниженою фракцією викиду (СНзнФВ). Основними критеріями СНзбФВ були фракція викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) $>45\%$ і функціональний клас NYHA II-III, додатковими – відповідні дані ехокардіографії (ЕхоКГ) та/або підвищений рівень N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного

пептиду (NT-proBNP). Критеріями СНзнФВ були ФВЛШ $<45\%$ і функціональний клас NYHA I-III.

У дослідженні RACE 3 брали участь 245 пацієнтів, із яких 119 були рандомізовані в групу цільового лікування, інші – стандартної терапії [3, 8]. Учасники групи цільового лікування в обов'язковому порядку отримували антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМР), статини, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) та/або блокатори рецепторів ангіотензину (БРА), серцеву реабілітацію (фізичні вправи, дієта, консультування). Через 3 тижні після включення у випробування пацієнтам обох груп була виконана електрична кардіоверсія. Тривалість спостереження становила 1 рік.

Успіх лікування (первинна кінцева точка) визначався за наявності синусового ритму протягом $>6/7$ часу при проведенні 7-денного холтерівського моніторування через 1 рік спостереження. Заздалегідь визначені вторинні кінцеві точки включали: збереження синусового ритму $>6/7$ часу при проведенні 7-денного холтерівського моніторування через 1 рік спостереження без необхідності призначення ААП I або III класу та проведення ІЛВ; кількість проведених електричних кардіоверсій; кількість проведених електричних ІЛВ; 100% утримання синусового ритму при проведенні 7-денного холтерівського моніторування через 1 рік спостереження.

Усі побічні явища були задокументовані та проаналізовані на предмет можливого зв'язку з досліджуваними препаратами в цільовій групі або з антиаритмічною терапією, а також із достроковим припиненням лікування. Загрозливими для життя вважали небажані явища, котрі вимагають госпіталізації, включно з індукованою лікарськими засобами СН, порушення провідності та шлуночкові аритмії.

Для проведення поточного аналізу було взято первинну кінцеву точку основного дослідження (збереження синусового ритму протягом $>6/7$ часу при проведенні 7-денного холтерівського моніторування через 1 рік спостереження), а також час до першого рецидиву ФП як вторинну кінцеву точку.

Стратегії контролю серцевого ритму

Ще до включення пацієнтів у дослідження лікуючий кардіолог приймав рішення щодо застосування однієї з двох стратегій контролю серцевого ритму – з призначенням ААП

класу I або III після рецидиву ФП або без застосування цих препаратів. Перша (основна) ЕКВ проводилася без використання ААП, але з бета-блокатором. Після симптоматичного рецидиву ФП могли бути призначені ААП класу I або III (флекаїнід, соталол і дронадарон у пацієнтів із СНзбФВ чи аміодарон незалежно від ФВЛШ).

Доза соталолу становила 160-320 мг/добу при регулярному контролі ЕКГ для виявлення будь-якого збільшення тривалості інтервалу QT або будь-яких ознак аритмій.

Аміодарон пацієнти отримували в дозі 600 мг перорально протягом 4 тиж або до випадку проведення повторної ЕКВ. Через 4 тиж дозу аміодарону знижували до 200 мг/день. Якщо повторна ЕКВ не була успішною або знову стався рецидив ФП, оцінювали рівень аміодарону в плазмі крові. Якщо концентрація аміодарону перевищувала 2 мг/л, тобто перебувала в межах терапевтичного інтервалу, аміодарон вважався неефективним. У разі рецидиву ФП при адекватному сироватковому рівні аміодарону пацієнту пропонували провести повторну ЕКВ або ІЛВ. Якщо рівень аміодарону в плазмі крові був недостатнім, до проведення повторної ЕКВ застосовували вищу дозу аміодарону протягом 2-4 тиж.

Можливість проведення ІЛВ розглядалася лише в тому випадку, якщо принаймні один з ААП класу I або III виявився неефективним [3].

Результати

Вихідні характеристики пацієнтів

Усі 245 учасників дослідження RACE 3 були включені в цей аналіз. Медіана часу від встановлення вперше діагнозу ФП дорівнювала 3 міс (діапазон 2-5 міс), а від встановлення вперше діагнозу СН – 2 міс (діапазон – 1-4 міс). У 72 пацієнтів (29,4%) мала місце СНзнФВ.

Вибір стратегії контролю ритму

Основна ЕКВ виявилася успішною у 210 (88,6%) з 237 пацієнтів (рис. 1). Першу ЕКВ не виконали у 7 (2,9%) пацієнтів у зв'язку зі спонтанним відновленням синусового ритму ще до її застосування і в одного (0,4%) хворого у зв'язку з передчасною смертю. У 13 (5,3%) пацієнтів основна ЕКВ виявилася неефективною, ще в 14 (5,7%) спостерігався ранній рецидив ФП. За період спостереження додаткові ЕКВ було

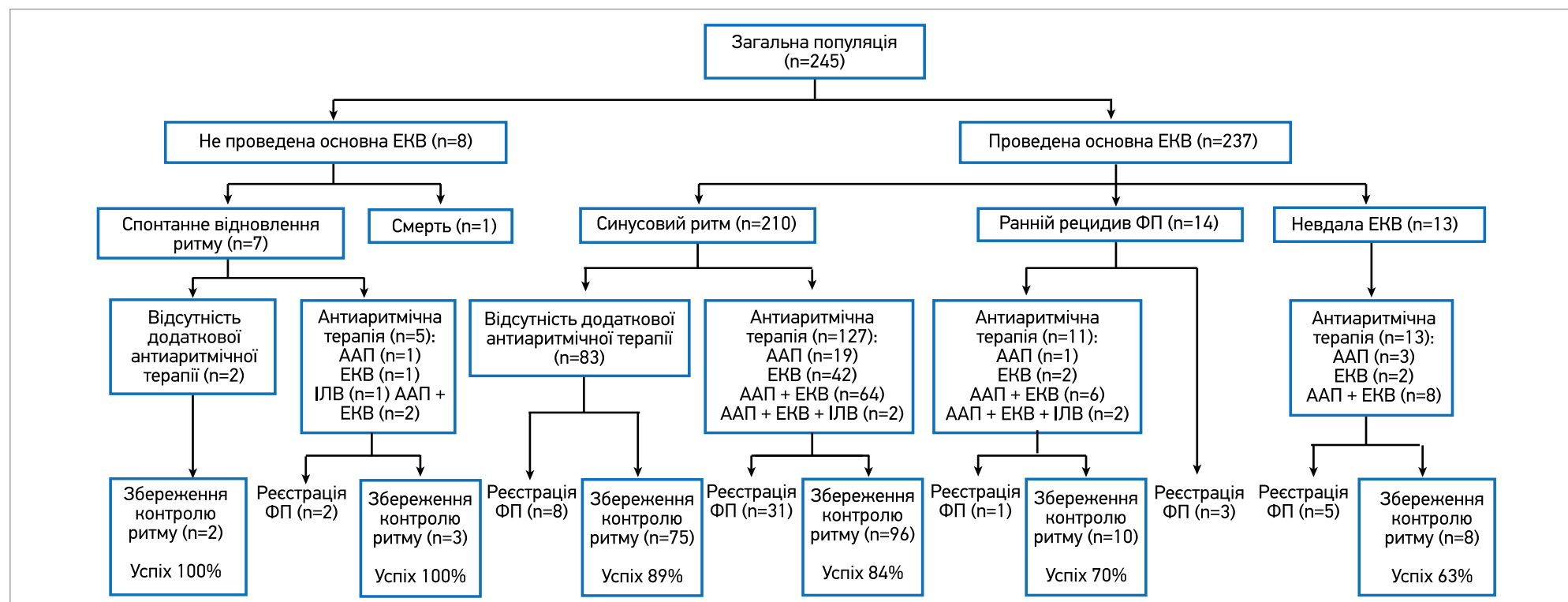


Рис. 1. Стратегії контролю ритму в досліджуваній популяції. Первинна кінцева точка: синусовий ритм при холтерівському моніторуванні через 1 рік від початку спостереження після використання основної ЕКВ та терапії контролю ритму (успіх – синусовий ритм $>6/7$ часу при 7-денному холтерівському моніторуванні через 1 рік)

проведено у 131 (53,5%) пацієнту, при цьому 42 (17,1%) хворим виконали ≥ 2 додаткових ЕКВ.

ААП були застосовані після рецидиву ФП у 108 з 245 (44,1%) пацієнтів. Із них 99 учасників випробування за період спостереження отримували тільки один ААП (17 – флекаїнід, 29 – соталол, 3 – дронедазон, 50 – аміодарон), натомість 9 пацієнтів – >1 ААП.

Зі 137 пацієнтів, яким не призначали ААП I або III класу, 127 (92,7%) приймали бета-блокатор.

ІЛВ була виконана в 5 (2,0%) пацієнтів, у середньому через 281 день після початку спостереження (діапазон 176-399 днів).

Результати контролю ритму

Первинної кінцевої точки, тобто підтримання синусового ритму $\geq 6/7$ загального часу при 7-денному холтерівському моніторингу через 1 рік спостереження, досягли 168 (68,6%) із 245 пацієнтів. Усі 7 осіб, у яких відбулося спонтанне відновлення синусового ритму на початковому етапі дослідження, зберегли його наприкінці випробування. З 210 пацієнтів з успішною основною ЕКВ зберігали синусовий ритм наприкінці періоду спостереження 148 (70,5%) хворих, тоді як з-поміж 27 пацієнтів із невдалою основною ЕКВ – тільки 13 (48%) (рис. 1).

Протягом усього періоду спостереження 55 (22,4%) із 245 пацієнтів підтримували синусовий ритм (тобто не мали документально підтверджених епізодів ФП) без додаткової терапії контролю ритму. Інші 190 (77,6%) пацієнтів мали рецидиви ФП, з них 108 (56,8%) були призначені ААП класу I або III. Із цих 108 пацієнтів 44 (40,7%) підтримували синусовий ритм після призначення першого ААП.

Серед осіб, які починали лікування з аміодарону, був досягнутий значно вищий показник утримання синусового ритму (58%) порівняно з іншими ААП (32% для флекаїніду та 23% для соталолу) (рис. 2).

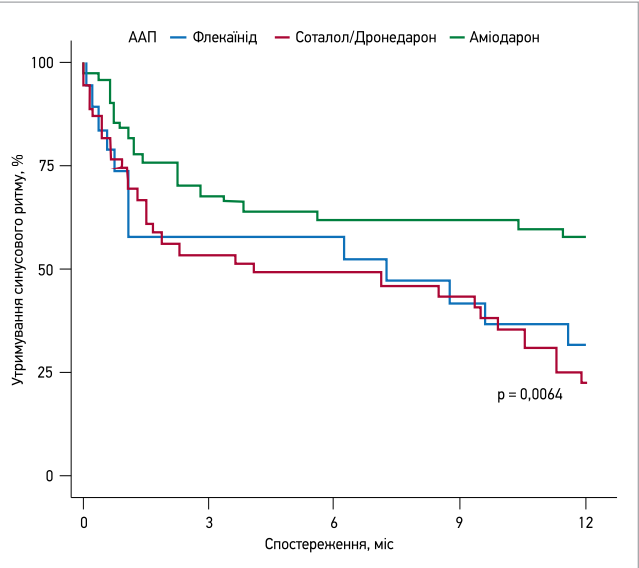


Рис. 2. Крива Каплана-Мейєра, котра показує кількість пацієнтів з утриманням синусового ритму під час періоду спостереження залежно від призначеного ААП

Не було виявлено суттєвої різниці в результатах контролю ритму між цільовою групою та групою стандартного лікування (44% vs 37% відповідно), а також між пацієнтами із СНзбФВ і СНзнФВ (36% vs 50% відповідно).

Небажані події та припинення застосування ААП

Під час спостереження небажані події, котрі могли бути пов'язані з прийомом ААП, були задокументовані у 27 (25,0%) зі 108 пацієнтів. Усі вони не загрожували життю, не мали серйозних наслідків і минали самостійно після відміни ААП. Загалом застосування ААП було припинено в 59 (54,6%) пацієнтів, у тому числі в 14 (13,0%) – через небажані події, у 36 (33,3%) – через рецидиви ФП на фоні лікування, у 9 (8,3%) – у зв'язку з успішним тривалим відновленням синусового ритму (через 109 ± 106 днів) (табл.).

Обговорення

Дослідники ставили за мету оцінити доцільність застосування ААП у когорті пацієнтів із ранньою персистою ФП і нетривалою стабільною СН легкого та середнього ступеня тяжкості, котрі брали участь у дослідження RACE 3. Виявилось, що:

лише чверть пацієнтів змогли підтримувати синусовий ритм без додаткових ЕКВ та ААП протягом року спостереження;

ААП були застосовані в 50% пацієнтів у зв'язку з рецидивами ФП;

у 41% пацієнтів з рецидивами ФП, яким було призначено лікування ААП, вдалося досягти стійкого відновлення синусового ритму;

Таблиця. Небажані події та причини відміни ААП				
	Флекаїнід (n=22)	Соталол >160 мг/добу (n=37)	Аміодарон (n=57)	Дронедазон (n=3)
Максимальна доза, мг/добу	173 $\pm$ 46	258 $\pm$ 37	547 $\pm$ 144	800 $\pm$ 0
Тривалість застосування, днів	146 (31-315)	58 (24-259)	273 (158-351)	21 (17-42)
Загальна кількість побічних ефектів	3 (13,6%) ^a	9 (24,3%) ^a	14 (24,6%) ^a	1 (33,3%) ^a
Кардіоваскулярні ускладнення	2 (1) ⁶	(7)	-	1 (1)
Втома	2 (1)	3 (3)	-	-
Брадикардія	-	2 (2)	-	-
Гіпотензія + запаморочення	-	2 (2)	-	-
Холодні кінцівки	-	1 (0)	-	-
Дерматологічні ускладнення	-	-	5 (1)	-
Дисфункція щитоподібної залози	-	-	5 (0)	-
Субклінічний гіпотиреоз	-	-	3 (0)	-
Гіпотиреоз	-	-	1 (0)	-
Латентний гіпертиреоз	-	-	1 (0)	-
Офтальмологічні ускладнення	-	-	3 (2)	-
Нечіткість зору	-	-	2 (2)	-
Нашарування на рогівці	-	-	1 (0)	-
Неврологічні розлади	-	-	-	-
Шум у вухах	-	-	-	-
Ппульмонологічні ускладнення	-	-	1 (1)	-
Пневмоніт	-	-	1 (1)	-
Гастроінтестинальні ускладнення	1 (0)	-	-	-
Діарея	1 (0)	-	-	-
Відміна ААП у зв'язку з побічними ефектами	1 (4,5%)	8 (21,6%)	4 (7,0%)	1 (33,3%)
Відміна ААП унаслідок рецидиву ФП	7 (31,8%)	16 (43,2%)	11 (19,3%)	2 (66,7%)
Відміна ААП унаслідок тривалого відновлення синусового ритму	1 (4,5%)	4 (10,8%)	4 (7,0%)	0 (0,0%)
Продовження прийому ААП	13 (59,1%)	9 (24,3%)	38 (66,7%)	0 (0,0%)

Примітки: ^a жодна небажана подія не загрожувала життю та не вимагала невідкладної госпіталізації; ⁶ цифра в дужках показує кількість випадків припинення лікування через цю подію.

■ несприятливі події при застосуванні ААП не були серйозними та минали самостійно після відміни ААП.

У досліджуваній популяції пацієнтів із ранньою персистою ФП і нетривалою стабільною СН легкого та середнього ступеня тяжкості рецидиви ФП траплялися часто, що узгоджується з результатами попередніх досліджень [9]. У понад 50% пацієнтів проводили повторну ЕКВ, а 40% пацієнтів призначали ААП. Синусовий ритм вдалося підтримувати в 40% пацієнтів, які розпочали лікування ААП.

Цілоком прогнозовано, що аміодарон був найбільш призначуваним ААП, головним чином завдяки своїй серцево-судинній безпеці [13]. Аміодарон продемонстрував значно кращий успіх у відновленні синусового ритму порівняно з іншими ААП, що узгоджується з результатами попередніх досліджень [10, 14-16].

Пацієнти, які отримували флекаїнід, мали значно нижчий показник за шкалою CHA₂DS₂-VASc (шкала ризику серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із ФП) і вищу ФВЛШ.

Не було виявлено суттєвої різниці в результатах контролю ритму між пацієнтами цільової та стандартної групи. Також не було суттєвих відмінностей в результатах контролю ритму між пацієнтами зі збереженою та зниженою ФВЛШ.

Небажані явища, пов'язані з прийомом ААП, найчастіше були незначними або середнього ступеня тяжкості. Загалом прийом ААП у зв'язку з несприятливими подіями довелося припинити в 13% пацієнтів (5% для флекаїніду, 22% для соталолу, 7% для аміодарону та 33% для дронедазону). Поширеність випадків відміни соталолу й аміодарону зіставна з результатами попереднього огляду, в якому через побічні ефекти припинили лікування 18% пацієнтів групи соталолу та 5% пацієнтів групи аміодарону [12]. В інших дослідженнях частота відміни ААП була значно вищою. Так, у дослідженні AFFIRM повідомлялося про припинення застосування ААП через несприятливі явища у 21% пацієнтів (39% для флекаїніду, 16% для соталолу, 13% для аміодарону) [14].

Протягом спостереження не було виявлено жодного випадку шлуночкової аритмії. Втім, відомо, що прийом соталолу може призвести до розвитку аритмії навіть за відсутності структурних захворювань серця. Тому сьогодні рекомендується

ретельно контролювати інтервал QT, рівень калію в сироватці крові, функцію нирок та інші фактори ризику аритмії у випадку застосування цього препарату [3, 18]. Три пацієнти страждали на брадикардію, двоє (5,4%) під час прийому соталолу та один під час прийому дронедазону. Ці результати складно порівняти з іншими літературними даними через відносно невеликий обсяг вибірки, однак загалом вони узгоджуються з результатами подібних досліджень [15, 18].

Більшість пацієнтів продовжували прийом ААП з метою тривалого утримання досягнутого результату. Раніше Ahmed і співавт. (2008) продемонстрували, що безперервне лікування аміодароном здатне забезпечити значне зниження рівня рецидивів ФП, ризику госпіталізацій із приводу серцево-судинних ускладнень і загальної смертності порівняно з епізодичним короткочасним прийомом аміодарону [19]. Крім того, Kirchhof і співавт. (2012) встановили, що тривале лікування флекаїнідом ефективніше запобігає розвитку рецидивів персистою ФП протягом 1 міс після кардіоверсії порівняно з короткочасним лікуванням.

Клінічне значення

Представлений *post hoc* аналіз дослідження RACE 3 вказує на те, що ААП зберігають позиції в лікуванні персистою ФП у пацієнтів із помірною СН.

Обмеження та переваги

Кількість пацієнтів у дослідженні була порівняно невеликою, що могло вплинути на статистичну потужність деяких аналізів і можливість зробити однозначні висновки. Тривалість спостереження також була досить обмеженою (1 рік). Крім того, це *post hoc* аналіз, і використання ААП залишалося на розсуд лікуючого кардіолога, незважаючи на загальні рекомендації в протоколі дослідження щодо їх призначення. У деяких випадках мало місце виправдане відхилення від загальних рекомендацій лікуючим кардіологом. До аналізу включали пацієнтів як із СНзбФВ, так і з СНзнФВ, що могло призвести до упередженого висновку. Нарешті, результати цього дослідження стосуються лише пацієнтів із персистою ФП і стабільною СН легкого й середнього ступеня тяжкості, а отже, висновки не варто екстраполювати на ширшу популяцію пацієнтів із ФП.

Сильною стороною дослідження є чітко визначена група пацієнтів із ранньою ФП.

Висновки

У пацієнтів із ранньою персистою ФП і стабільною СН легкого та середнього ступеня тяжкості застосування ЕКВ та призначення ААП за необхідності (переважно аміодарону) є ефективною терапевтичною стратегією майже в половині випадків. Побічні ефекти такого лікування не є серйозними та зникають після відміни ААП. Тому за умови зваженого вибору ААП залишаються актуальним та відносно безпечним варіантом контролю ритму для пацієнтів із персистою ФП і стабільною СН легкого та середнього ступеня тяжкості.

Стаття друкується в скороченні.

Список літератури знаходиться в редакції.

Al-Jazairi M.I. et al. Antiarrhythmic drugs in patients with early persistent atrial fibrillation and heart failure: results of the RACE 3 study. Europeace. 2021 Apr 26; euab062. Online ahead of print.

Переклад з англ. В'ячеслав Килимчук

Вплив ресвератролу на оксидативний стрес як одну з мішеней терапії в пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є однією з основних причин передчасної смерті й інвалідизації населення. Вагому роль у низці атеросклеротичних факторів ризику ССЗ, як-от артеріальна гіпертензія (АГ), дисліпідемія, захворювання периферичних артерій, метаболічний синдром, цукровий діабет (ЦД) й ожиріння, відіграє оксидативний стрес (ОС). Саме тому патогенетично обґрунтованим є не тільки своєчасне призначення основного лікування, а й антиоксидантної терапії для впливу на ОС і запалення. Ресверазин® є сучасним фітокомплексом, який містить у своєму складі антиоксиданти рослинного походження: ресвератрол 150 мг, екстракт червоного вина 100 мг та екстракт кісточок винограду 50 мг. Досліджено й описано ефекти цих компонентів на порушення ліпідного та вуглеводного обміну, а також у комплексній терапії пацієнтів із ССЗ та/або ЦД.



М.С. Черська

Термін «оксидативний стрес» було запроваджено в 1985 р. Н. Sies для опису порушень балансу АФК й антиоксидантів. Однак його визначення змінювалося протягом багатьох років через велику різноманітність результатів досліджень [1]. Сьогодні ОС – це стан, за якого порушується рівновага прооксидантної й антиоксидантної систем у клітині [2]. Концентрація АФК коливається контрольовано та зберігається завдяки антиоксидантам й іншим ферментам. Надлишок або недостатня утилізація АФК супроводжується їх накопиченням, що, своєю чергою, призводить до окисної модифікації ліпідів, білків і нуклеїнових кислот [3, 4]. Процес надлишкового ОС не лише зумовлює порушення функції, а й може призвести до смерті клітини. Головну роль у цьому механізмі надано АФК, які являють собою великі групи похідних вільнорадикальних процесів, включаючи супероксид-аніон ($O_2^{\cdot-}$), перекис водню (H_2O_2), гідроксильний радикал ($\cdot OH$), гідропероксид ($ROOH$) [2, 5, 6].

Порушення балансу АФК, а саме збільшення їх продукції, призводить до пошкодження ДНК, білків і перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). Такий стан характерний для хворих на ЦД та патологій серцево-судинної системи (ССС), яка набагато частіше трапляється в поєднанні з ЦД, ніж ізольовано [7].

Хоча не до кінця вивченими залишаються всі механізми, які беруть участь у патофізіології ССЗ, негативний вплив ОС на їхній генез є чітко з'ясованим. У різних наукових дослідженнях виявлено низку розбіжностей, які можуть бути зумовлені різними підходами, характеристиками зразків, дозами препаратів і методами їх застосування. Це потребує проведення масштабніших досліджень для визначення конкретних факторів, які беруть участь у стадіях розвитку ССЗ, опису надійних біомаркерів і механізмів впливу ОС із метою розроблення нових методів лікування та профілактики.

Серцево-судинні захворювання й оксидативний стрес

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), ССЗ є однією з основних причин передчасної смерті й інвалідності у світі. Розвиток ССЗ залежить як від модифікованих (рівень холестерину, маса тіла, куріння й артеріальний тиск – АТ), так і від немодифікованих (вік, стать, спадковість) факторів ризику [8].

Низка дослідників вважають, що до виникнення ОС призводять такі фактори серцево-судинного ризику, як ЦД, АГ, хвороби периферичних артерій, ожиріння, метаболічний синдром, дисліпідемія та куріння [4]. Натомість інші висловлюють думку, що на розвиток функціональних і структурних порушень ССС вказує формування ОС як наслідок підвищеного утворення АФК, зокрема супероксидного аніона, та недостатності механізмів антиоксидантного захисту. ОС та імунзапальні зміни, які є ланками патогенезу серцево-судинної дисфункції, можуть провокувати одне одного за принципом

хибного кола [9]. Підвищений ОС у серці та кардіоміоцитах виникає через безліч механізмів, включаючи дисфункцію та роз'єднання мітохондрій, збільшення окислення жирних кислот, посилення активності нікотинамід-адениндинуклеотидфосфат (НАДФ)-оксидази та зниження антиоксидантної здатності.

Основним фактором ризику та головною причиною смерті населення України є АГ. Встановлено, що для АГ характерна виражена активація продукції вільних радикалів, а отже, формування стану ОС. Також доведено, що хворі на АГ мають підвищений рівень перекису водню в плазмі. Значне підвищення показника було відзначено в пацієнтів з АГ, у яких ця патологія спостерігалася в сім'ї. Крім того, в пацієнтів із генетичною схильністю до розвитку АГ, але з нормальними показниками рівня АТ вміст перекису водню в крові був значно вищим, аніж у пацієнтів без спадковості щодо АГ. Отже, при АГ структурні та функціональні зміни можуть бути зумовлені порушенням регуляції фізіологічних процесів, які виникають при утворенні реактивних видів кисню в усіх видах клітин. Надлишкове утворення супероксидного радикала ендотелієм, який є фізіологічним антагоністом оксиду азоту (NO), може призвести до вазоконстрикції. Тобто при АГ та високому АТ підвищується синтез NO як відповідь на механічні фактори: напруження зсуву, розтягнення судинної стінки, що є визначенням його компенсаторного значення. Існує припущення про наявність порогу АТ, вище якого відбувається порушення регуляції NO-синтази (NOS) і зрив компенсації NO-вазодилатації [3]. Слід зазначити, що одним з основних індукторів гіперпродукції супероксид-аніона є ангіотензин II. Його дія може бути реалізована через активацію НАДФ-залежної мембранної оксидази. Відповідно, перекисна модифікація ангіотензинперетворювального ферменту підвищує його активність [9].

Доведено, що запальні процеси при АГ спричиняють ушкодження органів-мішеней. Цей вплив може здійснюватися через активацію генів, які контролюють вираженість запальних процесів. Маркерами генної чутливості до ОС при АГ є поліморфізм гена *p22phox*, а також активація генів-стимуляторів судинної НАДФ-оксидази [3].

Одним із найчастіших коморбідних станів, який має безпосередній вплив на величину глобального серцево-судинного ризику, є дисліпідемія [10]. Результати численних досліджень продемонстрували наявність прямого зв'язку між рівнем дисліпідемії та розвитком атеросклерозу.

Атеросклероз та оксидативний стрес

Атеросклероз – це хронічне захворювання стінок судин, яке пов'язане з ОС і дисфункцією ендотелію та характеризується асептичним запаленням, порушенням перфузії органів і тканин, схильністю до тромбоутворення та прогресуванням із віком дисфункції судинної стінки [11, 12].

Атеросклеротичний процес прискорюється безліччю факторів, як-от вивільнення запальних хемокинів і цитокінів, утворення АФК та факторів росту, проліферація непосмугованих м'язових клітин судин. Запалення й імунітет є ключовими факторами, які впливають на розвиток атеросклерозу та його ускладнень. ОС відіграє життєво важливу роль у прогресуванні патології. Атеросклеротичний процес починається з дисфункціональних змін ендотелію, що може призвести до активації ендотелію та тромбоцитів, адгезії моноцитів на активованому ендотелії та диференціації в прозапальні макрофаги, які збільшують поглинання окислених ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) і перетворюються на піністі клітини, посилюючи запальну сигналізацію [13]. При цьому утворюються вогнищеві скупчення холестерину, ліпідні плями, а потім і атеросклеротичні бляшки. Основним елементом атеросклеротичної бляшки є пініста клітина, руйнування котрої спричиняє проліферативну реакцію з боку гладком'язових клітин. Посилено синтезуються сполучнотканинні білки (еластин, колаген), утворюється так звана фіброзна бляшка. Фіброзні бляшки можуть збільшуватися за рахунок крововиливів у них, фібриноїдного просякання, нагромадження в них ліпідів, пристінкового тромбозу. У сформованій бляшці під впливом АФК руйнується сполучнотканинна капсула нестабільної атеросклеротичної бляшки ферментів металопротеаз. Ці ферменти є також наслідком модифікувальної дії АФК. Слід зазначити, що процес відбувається на тлі індукованої АФК дисфункції ендотелію з розвитком порушення вазодилатувальних властивостей артерій і посиленням патологічної форми апоптозу кардіоміоцитів [14].

Оскільки АФК є наслідком ОС і самі стимулюють формування супероксид-аніона, виникає хибне коло самовідтворення негативних факторів, які загрожують ССС [16].

Предіабет, цукровий діабет й оксидативний стрес

Предіабет – це стан підвищеного рівня глюкози в плазмі, який іще не досяг показників ЦД. Предіабет може перейти в ЦД 2 типу й також пов'язаний із розвитком ССЗ. Резистентність до інсуліну та порушення функції β-клітин часто наявні вже при предіабеті [12]. Світова захворюваність на ЦД рік у рік стрімко зростає. Це особливо важливо з огляду на те, що ЦД є важливим предиктором ССЗ і смертності. Популяційні дослідження продемонстрували, що 80% хворих на ЦД помирають від ССЗ [3]. ВООЗ прогнозує, що до 2030 р. щороку від ССЗ помератиме 24 млн людей [8]. ЦД асоціюється з широким спектром ускладнень і пов'язаним із цим зниженням якості життя. Дослідження Framingham і MERIT демонструють, що в пацієнтів із ЦД у 2-4 рази частіше розвивається ССЗ і загальний рівень смертності втричі вищий порівняно з хворими без ЦД [3, 4, 17].

Характерними рисами ЦД є хронічна гіперглікемія, мікро- та макросудинні ускладнення, хронічний запальний процес й ОС [18]. Низка дослідників вважають, що ОС відіграє особливу роль у розвитку ускладнень ЦД. ОС, який посилюється гіперглікемією, відіграє важливу роль у ушкодженні β-клітин острівців Лангерганса та прискорює прогресування ЦД. Доведено, що втрата β-клітин острівців Лангерганса характерна для ЦД 1 й 2 типів. Відомо, що ОС і запалення відіграють ключову роль у патогенезі та прогресуванні ССЗ, індукованого ЦД, за якого продемонстровано підвищену експресію запальних білків або цитокінів, як-от С-реактивний білок (СРБ). Отже, пов'язані з ОС білки можуть бути біомаркером для виникнення ССЗ і серцевої недостатності [19].

Маркерами ендотеліальної дисфункції при ЦД є активація ПОЛ, утворення модифікованих ліпопротеїнів і збільшення їхнього вмісту в піністих клітинах [3]. Результатом модифікації окремих амінокислот є зміна антигенних властивостей білків, а ПОЛ призводить до утворення хемоатрактантів із подальшим посиленням міграції фагоцитів у вогнище запалення [10, 20, 21].

У пацієнтів із ЦД наявне порушення рівноваги між активністю ПОЛ і системою антиоксидантного захисту. Тобто швидкість ПОЛ перевищує можливість антиоксидантної системи «гасити» надлишкову кількість вільних радикалів. Водночас вільні радикали беруть участь у деструкції ендотелію, блокують синтез білка та нуклеїнових кислот, пригнічують гліколіз, що, своєю чергою, призводить до порушення функції багатьох тканин [22].

Отже, ОС при ЦД розвивається шляхом одразу декількох взаємозв'язаних процесів, включаючи активацію НАДФ-оксидаз, мітохондріальну дисфункцію та структурно-функціональні зміни NOS. Результатами ОС є альтерація ендотеліальних клітин і зниження вироблення NO, що призводить до порушення вазомоторної, бар'єрної, ангіогенної функцій ендотелію, а також його тромборезистентності [3].

Вважають, що ОС є головним фактором, який спричиняє розвиток і прогресування діабетичних ускладнень. Це також тісно пов'язано з резистентністю до інсуліну та порушенням його секреції, що призводить до розвитку ЦД. Отже, ОС при ЦД є важливим фактором, пов'язаним із розвитком не тільки діабетичних ускладнень, а й самого ЦД.

Своєчасне та правильне лікування гіперглікемії й гальмування надмірного продукування АФК є вирішальним для уповільнення розвитку ЦД та профілактики серцево-судинних ускладнень.

Віковий оксидативний стрес

Старіння та прискорене старіння – це не нові поняття, але вони стають дедалі актуальнішими в сучасному суспільстві. Триває пошук методів, які здатні сповільнити прогресування цього неминучого явища [3]. Епідеміологічні дослідження показали, що навіть за відсутності інших факторів ризику (ЦД, АГ, гіпергомоцистемії, гіперхолестеринемії) похилий вік істотно збільшує серцево-судинну захворюваність через посилення судинного ОС і запалення [6, 14, 21]. При судинному старінні відзначається біологічна деградація клітин, яка пов'язана з раннім розвитком атеросклерозу.

Сьогодні одними з індикаторів розвитку атеросклерозу є дефекти програмування смерті клітин (апоптозу) й посилення процесів окислення ліпідів, які спричиняють прогресування мультифокального атерогенезу [23]. Варто зауважити, що ОС реалізується за умови як нестачі, так і надлишку кисню й розвивається в перші години ішемії [6]. Зазвичай багаторазовий вплив реактивного кисню та NO спричиняє пошкодження клітин і, як наслідок, прозапальну реакцію сигналізації. ОС спонукає до вивільнення фактора некрозу пухлини (TNF) із пошкоджених клітин [24]. Зв'язування TNF із поверхневими рецепторами клітин активізує ядерний фактор каппа В (NF-κB), що призводить до подальшого продукування інших прозапальних цитокінів, особливо інтерлейкіну-1β (IL-1β). Посилення регуляції запалення за допомогою NF-κB – це, мабуть, головний етіологічний механізм для вікових хронічних станів із компонентом запального процесу. Підвищена концентрація ОС через функції імунних клітин, а також наслідки пошкодження клітин призводять до посилення метаболізму в навколишніх здорових тканинах.

Одним із наслідків ОС на молекулярному рівні є ушкодження нуклеїнових кислот. Сьогодні найвивченішим окислювачем ДНК вважається 8-ОН-дезоксигуанозин, який розглядають як біомаркер ОС через чутливість його вимірювань. Поряд із цим ознаками клітинного старіння вважається феномен передчасного старіння з проявами нейрокогнітивного дефіциту в осіб похилого віку. Основними причинами цього є атеросклероз сонних артерій, інсульт, атеросклеротичне ураження артерій інтракраніального відділу [23].

Ресвератрол у корекції ОС за серцево-судинної патології та ЦД

Ресвератрол – це природний фітоалексин, який має антиоксидантні, протизапальні, антиагрегантні й інші властивості, за допомогою котрих можна зупинити чи сповільнити прогресування ССЗ у пацієнтів високого ризику [24].

Як захисна молекула ресвератрол утворюється в рослинах під дією екологічних стресів – мікробної (грибкової) інфекції або ультрафіолетового опромінення [25]. Цю речовину виявлено в понад 70 видів рослин, включаючи шовковицю, евкалипт, арахіс тощо. Найбільшу кількість ресвератролу містить шкірка винограду – від 50 до 100 мкг на 1 г, а в червоному вині так званого великого винного сорту з винограду Піно-нуар концентрація ресвератролу коливається від 0,1 до 14 мг на 1 л [24, 26, 27].

Порівняно високий вміст ресвератролу в червоному вині є поясненням терміна «французький парадокс», який уперше використали в інформаційному бюлетені Міжнародної організації винограду та вина в 1986 р. Було зазначено, що низький рівень захворюваності на атеросклероз коронарних судин зумовлений помірним споживанням червоного вина. У 1991 р. Серж Рено, французький вчений із Бордоського університету, здійснив низку досліджень, які рішуче підтвердили результат [28-30].

Потенційні механізми дії ресвератролу на організм людини численні. Велика кількість рецепторів, кіназ та інших ферментів взаємодіє з ресвератролом і певним чином впливає на зниження активності ОС [31]. Експерименти продемонстрували здатність ресвератролу безпосередньо відбирати гідроксильні та супероксидні радикали, що утворюються в результаті гамма-радіолізу води. Пригнічення радикалів ресвератролом супроводжувалося пригніченням ПОЛ [31, 34, 35].

Експерименти на клітинних культурах для вивчення впливу ресвератролу на зміни метаболічного синдрому, особливо в разі високої концентрації глюкози чи прозапальних цитокінів, показують зниження рівня АФК у багатьох типах клітин, у тому числі в ендотеліальних клітинах судин, адипоцитах, моноцитах і кардіоміоцитах [40-43]. У щурів з ожирінням та/або ЦД зменшення ОС на тлі прийому ресвератролу супроводжується зниженням запалення, гіперглікемії та резистентності до інсуліну, діабетичної нефропатії, накопичення жирової маси, стеатозу печінки,

гіпертригліцеридемії, гіперхолестеринемії, ендотеліальної дисфункції й АГ [44-51].

Антиоксидантні властивості ресвератролу забезпечують зменшення окиснення ЛПНЩ (процес, який безпосередньо бере участь у атерогенезі) й індукції декількох ендогенних антиоксидантних систем [55]. Ресвератрол також пригнічує міграцію та проліферацію клітин непосмугованої мускулатури судинної стінки [56].

Одним із механізмів дії ресвератролу є його здатність підвищувати регуляцію eNOS, що поліпшує біодоступність NO [32]. Фізіологічна роль NO полягає в розширенні судин і зменшенні агрегації тромбоцитів, рекрутингу лейкоцитів і проліферації гладком'язових клітин, що, своєю чергою, пригнічує формування та прогресування атеросклерозу [8]. Експерименти *in vitro* за наявності високих концентрацій глюкози опосередковано показали потенційну користь ресвератролу на функцію ендотелію за рахунок поліпшення біодоступності NO [31, 32].

Ресвератрол сприяє зменшенню апоптозу й активації ендотелію, нівелюванню запалення судинної стінки [57]. Ця речовина має властивість протидіяти утворенню пінистих клітин, інгібуючи експресію

НАДФН-оксидази-1 і продукуючи хемотаксичний білок-1 моноцитів у макрофагах [58].

Відомо, що ресвератрол існує у двох ізомерних формах – транс- і цис-ресвератрол. Ізомер транс- перетворюється на цис-форму під дією ультрафіолетового випромінювання. Транс-ресвератрол є основною біологічно активною формою [24, 33].

Не менш важливий вплив ресвератрол чинить на ліпідний профіль (рис.). Деякі доклінічні дослідження показали, що ресвератрол може зменшувати вміст тригліцеридів у плазмі крові та рівень ЛПНЩ, а також підвищувати значення ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) [52]. Як повідомляють Cho та співавт., ресвератрол посилює гіпохолестерилемієнтну дію правастатину, знижуючи 3-гідрокси-3-метил-глутарил-КоА-редуктазу (ГМГ-КоА-редуктазу) – фермент, який втручається в початкові ланки біосинтезу холестерину [53]. Крім того, ресвератрол може збільшити експресію рецепторів ЛПНЩ у гепатоцитах *in vitro*, тим самим сприяючи подальшому зниженню рівня холестерину ЛПНЩ у крові [54].

Усі ці властивості свідчать: ресвератрол діє на основні фактори, що беруть участь в атеросклеротичному процесі.

Що стосується клінічних досліджень, то було показано, що в пацієнтів із ЦД й ішемічною хворобою серця, гіперліпідемією й іншими кардіоваскулярними ризиками лікування ресвератролом (250 мг/добу протягом 3 міс) значно знижує рівні загального холестерину [82, 83], ЛПНЩ, загального й апо-ЛПНЩ [84]. Аналогічним чином під час прийому ресвератролу в дозі 20 мг/добу протягом 2 міс у пацієнтів зі стабільною стенокардією знижувався загальний рівень холестерину та тригліцеридів [79].

У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому перехресному дослідженні брали участь 52 особи з помірною гіперліпідемією. Пацієнти були розділені на дві групи й отримували або 200 мг/добу екстракту червоного винограду (RGSE), або плацебо протягом 8 тиж. Рівні ліпідного профілю досліджували в усіх хворих на початку та наприкінці дослідження. Споживання RGSE знизило рівні загального холестерину (10,68±26,76 мг/дл, p=0,015), ЛПНЩ (9,66±23,92 мг/дл, p=0,014) та окислених ЛПНЩ (5,47±12,12 мг/дл, p=0,008) [85].

Продовження на стор. 28.



РЕСВЕРАЗИН®

НАТУРАЛЬНИЙ КОМПЛЕКС АНТИОКСИДАНТІВ ДЛЯ ЗДОРОВОГО ДОВГОЛІТТЯ

- ЗАХИЩАЄ КЛІТИНИ ВІД ОКИСНОГО СТРЕСУ ¹
- ПРИГНІЧУЄ АКТИВНІСТЬ ФАКТОРІВ ЗАПАЛЕННЯ ^{2,3}
- ВОЛОДІЄ АНТИГІПЕРГЛІКЕМІЧНИМ, АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИМ, АНТИАТЕРОГЕННИМ, НЕЙРОПРОТЕКТОРНИМ ЕФЕКТАМИ ^{1,2,3,6,7}
- ЗАПОБІГАЄ МЕТАБОЛІЧНИМ ПОРУШЕННЯМ ^{6,7}
- ВОЛОДІЄ КАНЦЕРОСТАТИЧНОЮ ДІЄЮ ^{4,5}

РЕСВЕРАЗИН® ПОКРАЩУЄ СТАН ПРИ ХРОНІЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ, ТА ПОПЕРЕДЖУЄ ВІКОВІ ЗМІНИ В ОРГАНІЗМІ



Склад: 1 капсула містить активні інгредієнти:

РЕСВЕРАТОЛ - 150 мг, ЕКСТРАКТ ЧЕРВОНОГО ВИНА - 100 мг, ЕКСТРАКТ КІСТОЧОК ВИНОГРАДУ - 50 мг;

ДОПОМІЖНІ РЕЧОВИНИ: МІКРОКРИСТАЛІЧНА ЦЕЛЮЛОЗА, ЛАКТОЗА, КАЛЬЦІУМ СТЕАРАТ, КРЕМНІЮ ДІОКСИД АМОРОФНИЙ; ОБОЛОНКА КАПСУЛИ: ЖЕЛАТИН.

РЕСВЕРАЗИН® рекомендований для гальмування процесів фізіологічного старіння; при порушенні функцій нервової, серцево-судинної та ендокринної систем, а також при офтальмологічній, гінекологічній та урологічній патологіях, особам з ослабленим імунітетом, при перевтомі і нервовому виснаженні. Покращує обмін речовин при метаболічному синдромі, збільшує чутливість клітин до інсуліну при цукровому діабеті 2 типу. Виявляє протизапальну та дезінтоксикаційну властивість, зв'язує й нейтралізує вільні радикали.

1. Tsai HY, e. J Food Drug Anal. 2017;25(1):134-47
2. Ku CR, Lee HJ. Endocrine J. 2012;59(2):103-9.
3. Koushki M., Food Sci Nutr. 2018; 6:2473-90.
4. Scarlatti F, Maffei R, Beau I, Codogno P, Ghidoni R., Cell Death Differ. 2008; 15:1318-29.
5. He X, Wang Y, Zhu J, Orloff M, Eng C., Cancer Lett 2011; 301:168-76.
6. Truong VL, Jun M, Jeong WS., Biofactors. 2018;44(1):36-49.
7. Singh CK, Kumar A, Hitchcock DB, Fan D, Goodwin R, LaVoie HA, et al. Mol Nutr Food Res. 2011;55:1186-96.

ВИГОТОВЛЕНО У ВІДПОВІДНОСТІ ДО МІЖНАРОДНИХ СТАНДАРТІВ ISO/НАССР

ТОВ Нутрімед ■ вул. Предславинська, 43/2 ■ 03150 Київ ■ Україна
Т 044 4540101 ■ INFO@NUTRIMED.UA ■ WWW.NUTRIMED.UA



Вплив ресвератролу на оксидативний стрес як одну з мішеней терапії в пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком

Продовження. Початок на стор. 26.

Встановлено, що в пацієнтів із ЦД при тяжкій формі захворювання в стадії декомпенсації та за наявності кетоацидозу приєднується синдром гіперглікемії та гіперхолестеринемії. Позитивний гіпоглікемічний ефект ресвератролу у хворих на ЦД пояснюється впливом на внутрішньоклітинний транспорт глюкози. В експериментах на ізольованих клітинах ресвератрол стимулював поглинання глюкози в умовах відсутності інсуліну. У дослідженнях на тваринних моделях експресія інсулінозалежного транспортера глюкози збільшувалася після прийому ресвератролу. Ресвератрол також сприяв підвищенню експресії адипонектину та покращував чутливість до інсуліну в адипоцитах [81].

У рандомізоване несліпе плацебо-неконтрольоване дослідження з двома паралельними групами [82] було включено пацієнтів із ЦД 2 типу (n=62), які отримували протидіабетичні препарати та 250 мг/добу ресвератролу (n=28) або лише протидіабетичні препарати (контрольна група; n=29) протягом 3 міс. Оцінювали ефект ресвератролу на глікемічний профіль й асоційовані з ним ризик-маркери. За результатами прийому ресвератролу було відзначено зниження рівнів систолічного АТ на 8,4%, глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) – на 5% і загального холестерину – на 8,5%.

Окрім того, було виявлено значні відмінності між групою ресвератролу та контрольною групою щодо рівнів глюкози в крові натще, HbA_{1c}, систолічного та діастолічного АТ, загального холестерину, тригліцеридів, ЛПНЩ [86].

Що стосується впливу ресвератролу на зниження рівня глюкози натще в плазмі, це було продемонстровано за результатами клінічних досліджень порівняно з плацебо в пацієнтів із ЦД 2 типу. Значне зниження НОМА-IR у разі прийому ресвератролу було показано в дослідженнях за участю 153 пацієнтів [87].

Антиоксидантні властивості ресвератролу також відіграють певну роль у його захисному впливі на пошкодження міокарда. Дійсно, реперфузія після ішемії індукує велику продукцію АФК, відповідальних за пошкодження тканин, а ресвератрол здатний індукувати механізми антиоксидантного захисту й обмежувати ПОЛ за цих умов. Окрім того, в моделі свиней із хронічно ішемізованим міокардом ресвератрол сприяв збільшенню рівня пероксиредоксин-2 – білка, котрий, як відомо, поглинає вільні радикали [74]. Тісно пов'язане з ОС запалення також є ключовим фактором при пошкодженні міокарда ішемією. Нещодавнє дослідження було проведено на щурах з ішемією міокарда зі введенням ресвератролу на початку реперфузії [75]. Результати дають змогу припустити, що під час процесу активувався домен Натча, при цьому секретація запальних цитокінів IL-1β та IL-18 опосередковувала каскадну запальну реакцію.

На моделях інфаркту, отриманих шляхом перев'язки лівої передньої низхідної коронарної артерії, ресвератрол стимулював зменшення розміру інфаркту та поліпшення серцевої діяльності [31, 68]. На моделі метаболічного синдрому та хронічної ішемії міокарда в свиней додавання ресвератролу забезпечувало значне покращення показників маси тіла, концентрації холестерину та СРБ у сироватці крові, толерантності до глюкози та метаболізму міокарда [69].

Ресвератрол може запобігати проявам серцево-судинних ускладнень, пов'язаних з ішемічною хворобою серця [71, 72]. Є низка клінічних досліджень, які довели кардіопротекторний вплив ресвератролу. Паралельне рандомізоване потрійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження за участю пацієнтів зі стабільною стенокардією чи гострим коронарним синдромом показало, що прийом екстракту винограду чи ресвератролу сприяв

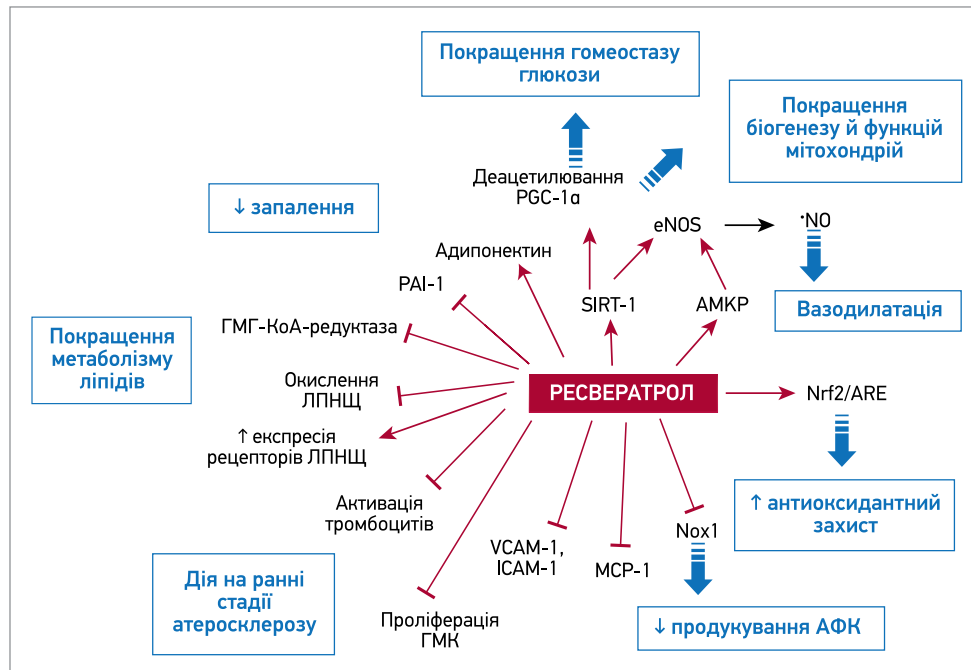


Рис. Молекулярні мішені впливу ресвератролу на атерогенез, зменшення активності ОС, запалення, покращення ліпідного та вуглеводного метаболізму

збільшенню рівня адипонектину, зменшенню вмісту інгібітора активатора плазміногену-1 і ліпідів у крові. Це було 3-місячне дослідження, що включало 40 пацієнтів після інфаркту міокарда (26 чоловіків і 14 жінок), які отримували лікування, або плацебо, або 10 мг ресвератролу на день зі стандартними препаратами. Автори дійшли висновку, що в поєднанні зі стандартною терапією лікування ресвератролом пацієнтів після інфаркту міокарда знизило рівень ЛПНЩ на 8%, значно покращило ендотеліальну функцію (приблизно від 2 до 4,5%), яка визначалася за допомогою потік-опосередкованої дилатації, та діастолічну функцію лівого шлуночка – на 2% порівняно з вихідними даними; та може бути перспективним способом зменшення ризику повторного епізоду [77-79].

Vaisman і співавт. вивчали ефект дієтичного споживання порошку шкірки червоного винограду (RGC) на рівень АТ у 50 пацієнтів із прегіпертензією та легкою гіпертензією. У цьому дослідженні 2015 р. пацієнти споживали 200, 400 мг RGC або плацебо щодня протягом 12 тиж. Порівняно з групою плацебо було описано суттєве зниження рівня діастолічного АТ (p=0,032) у групі пацієнтів, які приймали 200 мг RGC.

Зниження систолічного АТ на 3 мм рт. ст. та діастолічного АТ на 2 мм рт. ст. у 60 нелікованих пацієнтів із помірною гіпертонічною хворобою показано після споживання екстракту виноградного вина, що містить 800 мг поліфенолів. Показники добового моніторингу АТ також були нижчими при вживанні екстракту виноградного вина (135,9±1,3 мм рт. ст.) порівняно з плацебо (138,9±1,3 мм рт. ст.) [88].

Прийом ресвератролу в дозі 30, 90 або 120 мг сприяв значному збільшенню потік-опосередкованої дилатації брахіальної артерії, яка є іншим важливим маркером ССЗ. Це було показано як для пацієнтів із надмірною вагою / ожирінням, так і в постменопаузальних групах із неконтрольованою пограничною АГ [89]. Також у разі прийому 10 мг ресвератролу щодня протягом 3 міс було отримано подібні результати в пацієнтів після інфаркту міокарда [90].

Щодо протизапальної дії ресвератролу, то вона проявляється активацією Nrf2 та пригніченням прозапальної продукції цитокінів у кардіоміоцитах, тим самим полегшуючи ендотоксин-індуковане пошкодження міокарда в мишей, що може бути потенційним способом запобігання індукованій сепсисом кардіоміопатії [60].

З'являється дедалі більше доказів того, що ресвератрол пригнічує агрегацію тромбоцитів у людини. Показано, що ресвератрол інгібує циклооксигеназу-1 [61], що, ймовірно, пояснює його аспіриноподібні ефекти. Останні дослідження виявили, що ресвератрол ефективно пригнічує агрегацію тромбоцитів у пацієнтів із резистентністю до аспірину [24].

Виразений нейропротекторний ефект було продемонстровано в нещодавньому дослідженні на щурах [62]. Автори показали, що ресвератрол інгібує фосфодіестеразу та регулює шлях cAMF/AMФК, що зменшує споживання енергії АТФ під час ішемії. Подібним чином ресвератрол зменшував розмір інфаркту на моделі фокальної церебральної ішемії в щурів [63]. Лікування ресвератролом дало змогу запобігти

індукованому ЦД погіршенню eNOS-залежної вазорелаксації в церебральних артеріолах у щурів із ЦД [64], що може бути корисним для лікування цереброваскулярної дисфункції у хворих на ЦД.

У дослідженні 2014 р. Witte та співавт. продемонстровано підсилення мозкового кровообігу в дорослих у разі введення 250 або 500 мг ресвератролу на добу. На тлі прийому ресвератролу показано вплив на функцію мозку в здорових літніх осіб завдяки поліпшенню метаболізму глюкози та вазорелаксації шляхом стимуляції синтезу eNOS і NO [91].

В інших дослідженнях також було показано, що ресвератрол збільшує мозковий кровоток у здорових дорослих [65, 66], що може пояснювати потенційні сприятливі ефекти у хворих на інсульт. Подібним чином ресвератрол пропонується для посилення цереброваскулярної перфузії в жінок у постменопаузальному періоді [67].

Давно відомо про вплив антиоксидантів на збільшення тривалості життя, що має особливе значення при ЦД та ССЗ, які пов'язані з прискореним старінням. Серії досліджень доктора Д. Сінклера показали, що ресвератрол є активатором сиртуїнів – NAD⁺-залежних гістонових деацетилаз, які впливають на довжину теломерних ділянок хромосом. Ця властивість може пояснювати антивіковий ефект молекули. Є дані, що ресвератрол може інгібувати мітохондріальний дихальний ланцюг, який може впливати на співвідношення NAD⁺/NADH [24].

Позитивний вплив ресвератролу на зниження активності теломери було продемонстровано на старих щурах, оброблених попередньо D-галактозою. На тлі використання D-галактози в тканинах мозку щурів спостерігалось зменшення активності теломери, але при застосуванні ресвератролу простежувалося збільшення її активності [80].

Ресверазин® – натуральний фітокомплекс, до складу якого входять високоактивні природні антиоксиданти: ресвератрол 150 мг, екстракт червоного вина 100 мг та екстракт кісточок винограду 50 мг. Ресверазин® покращує обмін речовин при метаболічному синдромі, сприяє збільшенню чутливості клітин до інсуліну при ЦД 2 типу, виявляє дезінтоксикаційні властивості, зв'язує та нейтралізує вільні радикали при всіх станах, пов'язаних з ОС. Ресверазин® рекомендований за порушень серцево-судинної, нервової й ендокринної систем, офтальмологічної, гінекологічної й урологічної патологій, а також як допоміжний натуральний комплекс для зменшення токсичного впливу хіміотерапії в онкологічних пацієнтів. Ресверазин® доцільно вживати мешканцям регіонів з екологічно несприятливими умовами для усунення негативного впливу шкідливих факторів довкілля на організм, особам з ослабленим імунітетом, а також для підвищення життєвого тону та гальмування процесів фізіологічного старіння.

Висновки

- Етіопатогенез ЦД та ССЗ тісно пов'язаний з ОС, у підвищенні якого задіяно множинні механізми. Атерогенез і дисфункція судинної стінки, що прогресує з віком, відіграють провідну роль у збільшенні захворюваності та ризику серцево-судинних подій, а їх прогресування залежить від цілої низки факторів: вивільнення запальних хемокінів і цитокінів, утворення АФК, посилення продукції факторів росту та проліферації непосмугованих міоцитів судин.
- Одним із найвідоміших антиоксидантів рослинного походження є ресвератрол, для котрого в пацієнтів із гіперліпідемією й іншими кардіоваскулярними ризиками клінічно доведено вплив на ліпідний і глікемічний профілі, а саме зниження загального холестерину, тригліцеридів, ЛПНЩ, рівня глюкози натще в плазмі, а також систолічного та діастолічного АТ, що може позитивно впливати на запобігання розвитку ССЗ, у тому числі в пацієнтів високого ризику з ЦД.
- Ресверазин® є сучасним фітофармацевтичним комплексом, який містить ресвератрол, екстракт червоного вина й екстракт кісточок винограду. Для цих діючих компонентів показано позитивний вплив на функцію ендотелію завдяки зменшенню запалення судинної стінки, агрегації тромбоцитів і проліферації гладком'язових клітин, а також властивість протидіяти утворенню пінистих клітин, що пригнічує атерогенез. У декількох клінічних дослідженнях доведено кардіопротекторний вплив ресвератролу, зокрема в пацієнтів зі стабільною стенокардією чи гострим коронарним синдромом показано збільшення рівня адипонектину, зменшення вмісту інгібітора активатора плазміногену-1 і ліпідів у крові. У пацієнтів після інфаркту міокарда лікування ресвератролом у поєднанні зі стандартною терапією знизило рівень ЛПНЩ на 8%, значно покращило ендотеліальну функцію (приблизно від 2 до 4,5%) та діастолічну функцію лівого шлуночка – на 2% порівняно з вихідними даними; та може бути перспективним способом зменшення ризику повторного епізоду. Отже, ресвератрол може запобігати проявам серцево-судинних ускладнень, пов'язаних з ішемічною хворобою серця.

Питання метаболічного здоров'я людини

27-28 травня відбулася конференція «Проблемні питання діагностики та лікування ендокринних захворювань». У рамках заходу керівник відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук Любов Костянтинівна Соколова представила доповідь «Питання метаболічного здоров'я людини».

Ожиріння – одна з глобальних проблем ХХІ ст., його поширеність у світі зростає серед дорослих і дітей. Надмірну вагу має близько 39% дорослого населення, тобто 2 млрд осіб, ожиріння – 13% глобальної популяції (понад 650 млн людей), і тільки в 48% дорослих маса тіла в межах норми. Надмірна вага й ожиріння – це складові поняття «метаболічне нездоров'я», що наразі є актуальним для половини населення земної кулі. На жаль, ця проблема не завжди усвідомлюється.

Ожиріння асоційоване з багатьма ускладненнями. Бронхіальна астма, неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), жовчнокам'яна хвороба, онкологічні захворювання, безпліддя – всі вони пов'язані з метаболічним впливом надмірної маси тіла. Якщо людина має надмірну масу тіла чи ожиріння, то в неї значно підвищується серцево-судинний ризик (ССР), що в перспективі призводить до розвитку мозкового інсульту, дисліпідемії, артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності, тромбоемболічних ускладнень. До факторів ССР також відносять цукровий діабет (ЦД) 2 типу, предіабет, гестаційний діабет. Ожиріння спричиняє появу подагричного артриту з подальшим виникненням подагри, синдрому обструктивного апное сну. Механічний вплив, тобто додаткове навантаження на суглоби, завдає шкоди опорно-руховому апарату. Варто зазначити, що люди з ожирінням більш схильні до розвитку тривоги та депресії. Отже, за наявності ожиріння слід чітко усвідомлювати, що йдеться про метаболічно нездоровий організм, оскільки всі органи та системи піддаються ураженню.

Л.К. Соколова додала, що останнім часом дедалі частіше постає питання про поєднання ожиріння та COVID-19. Особи з надмірною масою тіла й ожирінням, особливо якщо вони хворіють на ЦД, мають ризик тяжчого перебігу коронавірусної інфекції.

Частота асоційованих з ожирінням захворювань зростає при збільшенні індексу маси тіла (ІМТ). Що вищий ІМТ, то менша очікувана тривалість життя. Зокрема, шанс досягти віку 70 років мають майже 80% осіб із нормальним ІМТ; за ІМТ 35-40 кг/м² лише 60% людей, імовірно, перетнуть зазначену вікову межу, а в разі ІМТ >40 кг/м² – тільки половина.

Ожиріння як хвороба сьогодення

За визначенням Американської медичної асоціації, хвороба – це порушення нормального функціонування деяких аспектів організму, наявність характерних ознак або симптомів; складова, що чинить шкоду чи зумовлює розвиток інших захворювань. Ожиріння абсолютно вкладається в ці категорії, оскільки мають місце порушення процесів регуляції апетиту, аномальний енергетичний баланс, ендокринна дисфункція, безпліддя, НАЖХП, дисліпідемія, тобто наявне порушення нормального функціонування деяких аспектів організму. Присутні симптоми болю в суглобах, порушення обміну речовин. На тлі ожиріння розвивається ЦД 2 типу, серцево-судинні захворювання, підвищується ризик виникнення онкологічної патології, остеопорозу, синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ).

Якщо говорити про етіологію ожиріння, то важливе значення має баланс споживання та витрат енергії. Щоб його досягти, слід впливати на різні складові, які сприяють тому, що споживання енергії підвищується, а натомість її витрати падають. У виникненні дисбалансу відіграють роль жирова тканина, підшлункова залоза, кишечник, генетична схильність і прийом ліків.

Роль мозку та кишечника в контролі харчування

Гомеостатичне харчування («їж, коли голодний») має домінувати над гедонічним («їж для задоволення»). Коли людина їсть, збільшується рівень гормонів, які підвищують ситість, і, відповідно, знижується вміст гормонів, які

підвищують відчуття голоду. У лімбічній системі виділяється дофамін, який забезпечує відчуття насолоди від їжі, контролює мотивацію та бажання їсти. Опіїдні та канабіноїдні рецептори контролюють прихильність і задоволення, пов'язані з їжею. У людини з порушеною харчовою поведінкою причиною останньої є дисбаланс субстанцій, які відповідають за відчуття насичення та голоду.

Кишкові гормони регулюють активність у ключових зонах мозку, котрі контролюють харчову поведінку та відчуття винагороди. У лімбічній системі є субстанції, що отримують імпульси від шлунково-кишкового тракту шляхом виділення тих кишкових гормонів, які сприятимуть виникненню відчуття насичення.

Невідповідність генетики та середовища

Генетика людини нині не відповідає середовищу, в якому вона перебуває. Ще 2 млн роки тому, щоб вижити, людина мала споживати багато їжі, накопичувати її, оскільки не було відомо, коли знову буде можливість вполювати здобич. Вживали ті індивіди, котрі мали гени, що давали змогу споживати багато їжі, сприяли низькій активності та збереженню енергії.

Дієта в теперішньому розумінні часто асоціюється з голодом. Коли пацієнту кажуть: «Ви повинні дотримуватись дієти», мозок трансформує це як щось негативне, тож організм починає боротися з цими рекомендаціями. Підсвідомо людина не дотримуватиметься дієти, оскільки це неприємно та не дає відчуття задоволення. У людини залишилися гени, які дають змогу споживати багато їжі, сприяють збереженню енергії та низькій активності. Понад 300 одонуклеотидних поліморфізмів і понад 250 локусів асоціюються з ожирінням. У центральній нервовій системі експресується 97 локусів, які регулюють загальний ІМТ. Є гени, що відповідають за розподіл жиру, наявні 49 локусів, які експресуються в жировій тканині та відповідають за відношення «талія/стегна».

Оскільки сучасні можливості дають можливість отримати продукти, не виходячи з дому, наслідком цього є низька рухова активність. Саме остання є причиною того, що половина світової популяції має надмірну вагу або ожиріння.

Досягнення та підтримання нормальної маси тіла

Оскільки ожиріння не асоціюється з хворобою, то, відповідно, воно недостатньо діагностується та лікується. Лише в 40% пацієнтів діагностують ожиріння, з-поміж них тільки 20% отримує лікування з цього приводу, тобто менш ніж кожен 5-й усвідомлює, що він має ожиріння, йому встановлено відповідний діагноз і запропоновано лікування.

Ожиріння – це хронічне рецидивне прогресивне захворювання. Завдання полягає не лише в досягненні бажаної маси тіла, а й у підтриманні її протягом наступних років. У дослідженні ACTION Obesity було доведено, що 81% осіб з ожирінням робили хоча б одну серйозну спробу знизити вагу, але зберегли досягнутий результат упродовж року лише 11%, тобто кожен 10-й. На думку медиків, тільки 35% людей з ожирінням доклали серйозних зусиль для схуднення, з них лише 30% досягли успіху в спробі знизити вагу.

Схуднення зменшує ризик виникнення асоційованих з ожирінням ускладнень: зокрема, зниження маси тіла на 5-10% зменшує ризику розвитку ЦД 2 типу, серцево-судинної смерті, покращує ліпідний профіль крові, сприяє нормалізації артеріального тиску, зменшенню тяжкості обструктивного апное сну. У підсумку підвищується якість життя, пов'язана зі здоров'ям.

На споживання енергії впливають голод, ситість, всмоктування поживних речовин, а на витрати – швидкість обміну речовин, терморегуляція, фізичні вправи. Дієта активує потужні компенсаторні біологічні механізми, котрі сприяють повторному збільшенню маси

тіла, адже виникає асоціація голоду, що організму «не подобається», оскільки нівелюється відчуття задоволення від їжі. З кожною наступною спробою дотримання дієти буде менша результативність через збільшення рівня греліну, зниження рівнів гормонів насичення, енергетичних витрат, підвищення реактивності мозку в зонах гомеостазу та винагороди. Організм починає накопичувати все, що йому не додали, оскільки дієта – це голод, отож організм активуватиме компенсаторні механізми, які сприяють повторному збільшенню маси тіла. Саме тому підтримання результату щодо втрати маси тіла потребує довгострокового підходу. Це не вдасться зробити лише обмеженнями в раціоні, необхідний комплексний підхід: правильне харчування з корекцією харчових звичок людини та медикаментозне лікування ожиріння, що сприятиме досягненню кращого результату.

Лікування ожиріння

Видано багато рекомендацій щодо лікування ожиріння, всі вони відрізняються між собою. Одні орієнтовані більше на ІМТ (ACC/AHA/TOS, 2014; LASO, 2015), інші – на ускладнення (AACE Clinical Practice, 2016).

Найперше, що слід виконати, – встановити діагноз ожиріння й визначити його ступінь за ІМТ. Далі аналізують антропометричні параметри, щоб визначити тип ожиріння – андроїдне чи гіноїдне.

Щодо лікування, то наразі виокремлюють 3 послідовні етапи надання допомоги: дієта та вправи; фармакотерапія; хірургічне лікування. При надмірній масі тіла (ІМТ – 25-26,9 кг/м²) достатньо дієти та фізичної активності, зміни харчових звичок. При ІМТ 27-29,9 кг/м² та наявності коморбідності на тлі правильного харчування та фізичної активності можна додатково рекомендувати пацієнту фармакотерапевтичний підхід до лікування надмірної маси тіла для того, щоб вона не перейшла в ожиріння.

Хірургічне втручання використовують у пацієнтів з ІМТ ≥40 кг/м² (або 35-39,9 кг/м² і коморбідними станами, наприклад із ЦД).

Стратегіями лікування є:

- поведінкові втручання – консультування, самоконтроль, управління стресом і сном, фізична активність і правильне харчування;
- фармакотерапія – препарати, що можуть впливати на накопичення надмірної маси тіла різними шляхами (орлістат, ліраглутид; у деяких європейських країнах і США фентермін/топірамат і налтрексон/бупропіон, не зареєстровані в Україні). Препарати показані при ІМТ понад 30 кг/м², а також у разі надмірної маси тіла в пацієнтів із коморбідністю;
- бариатрична хірургія – накладання манжети, шунтування шлунка за Ру, рукавна резекція шлунка; всі методи мають свої переваги та недоліки.

Лікування ожиріння як хронічної хвороби має відбуватися за участю мультидисциплінарної команди, до якої входять сімейний лікар, ендокринолог, кардіолог, дієтолог.

Разом з інтенсивною поведінковою терапією фармакотерапія може допомогти пацієнтам досягти клінічно значущої втрати маси тіла приблизно на 11%. Зменшення ваги на 10% позитивно впливає на перебіг ЦД, стан серцево-судинної системи, покращує ліпідний профіль, сприяє нормалізації артеріального тиску. Саме комплексний підхід до терапії ожиріння слід активно пропонувати пацієнтам. Ожиріння – це хвороба, й метаболічно нездоровий організм потребує лікування.

Підготувала Ольга Федорків

Конкор® Конкор® Кор

Бісопрололу фумарат



Працює на результат

- Надійний контроль АТ¹
- Зменшення нападів ішемії та ризику коронарних подій у пацієнтів з ІХС^{1,3}
- Конкор® Кор для індивідуального підбору дози у пацієнтів з ХСН²
- Покращує прогноз у пацієнтів із ХСН^{1,2,4}



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

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

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

Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Конкор, Конкор Кор

Склад: 1 таблетка містить 2,5 (Конкор® Кор), 5 або 10 (Конкор®) мг бісопрололу фумарату. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група:** селективні блокатори бета-адренорецепторів. **Показання.** Конкор Кор і Конкор: ХСН із систолічною дисфункцією лівого шлуночка в комбінації з інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту, діуретиками, при необхідності — серцевими глікозидами. Конкор:

АГ, ІХС (стенокардія). **Фармакологічні властивості.** Селективний β_1 -адреноблокатор. Чинить антиангінальну та гіпотензивну дію. Зменшує потребу міокарда в кисні завдяки зменшенню ЧСС і зменшенню серцевого викиду та зниженню артеріального тиску, збільшує постачання міокарда киснем за рахунок зменшення кінцево-діастолічного тиску і подовження діастолі. **Побічні реакції:** брадикардія, погіршення серцевої недостатності, відчуття холоду або оніміння кінцівок, артеріальна гіпотензія, запаморочення, головний біль, нудота, блювання,

діарея, запор, астенія, втомлюваність. Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. П. МОЗ України:** №UA/3322/01/01, №UA/3322/01/02, №UA/3322/01/03. **Виробник:** Мерк КГаА, Німеччина/Merck KGaA, Germany. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів.

UA-CONC-PUB-012021-034

CCDS version 12.0 від 27.01.2020; SmPC від 06.11.2020

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

MERCK

 **acino**

Швейцарські стандарти якості

UA-CONCO-00003

Контроль над симпатичним овердрайвом: патогенетичний підхід до попередження ускладнень артеріальної гіпертензії

21-23 травня відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «Міжнародний досвід у діагностиці та лікуванні артеріальної гіпертензії (АГ)». На конференції пролунали виступи провідних українських та іноземних фахівців щодо АГ, а також проведено низку майстер-класів і цикл круглих столів. Учасники заходу мали можливість підвищити свій рівень знань щодо сучасної діагностики АГ і новітніх поглядів на лікування цієї хвороби.

Велику увагу аудиторії привернула бінарна лекція «Контроль над симпатичним овердрайвом: патогенетичний підхід до попередження ускладнень АГ» завідувача відділення симптоматичних гіпертензій ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. академіка М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), доктора медичних наук, професора Юрія Миколайовича Сіренка та завідувачки кафедри загальної практики (сімейної медицини) Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктора медичних наук, професора Ольги Миколаївни Барни.

Показник серцево-судинної смертності чоловіків в Україні за період 1976-2013 рр. є найвищим серед європейських країн. У середньому в світі на серцево-судинні захворювання (ССЗ) припадає 45-50% усієї смертності, а в Україні – понад 65%. Юрій Миколайович продемонстрував слухачам типовий портрет пацієнта, в якого з високою імовірністю відбудеться серцево-судинна катастрофа. Зазвичай це чоловік середнього віку, котрий не дотримується здорового харчування і вживає багато м'яса, хворіє на АГ та дисліпідемію, однак не знає про це, має надмірну масу тіла, курить, веде малорухливий спосіб життя. В таких пацієнтів надзвичайно важливою є підтримка нормальних значень артеріального тиску (АТ).

У контролі АТ важливу роль відіграє симпатична нервова система. Симпатичні імпульси спричиняють розширення зіниць, пригнічення слиновиділення, розслаблення мускулатури бронхів, прискорення серцебиття, гальмування перистальтики та секреції органів травної системи; стимулюють утворення і вивільнення глюкози, секрецію адреналіну та норадреналіну; інгібують активність сечового міхура; стимулюють розвиток оргазму, тобто виконують низку необхідних фізіологічних функцій. Однак постійна активація симпатичної нервової системи (чи симпатичний овердрайв) є одним із чинників розвитку метаболічного синдрому й інших факторів ризику ССЗ. Ця симпатична гіперактивація запускається рефлекторними механізмами (порушення функції артеріальних барорецепторів), метаболічними (інсулінорезистентність) та гуморальними факторами (ангіотензин II, лептин).

За визначенням, симпатичний овердрайв являє собою постійну надмірну активність симпатичної нервової системи. Небезпека симпатичного овердрайву полягає у тому, що внаслідок тривалої гіперсимпатикотонії в організмі людини запускається низка змін, наприклад, постійно підвищений апетит сприяє накопиченню жирової тканини, а тривале збільшення АТ сприяє перебудову серця. Симпатичний овердрайв пов'язана зі збільшенням частоти серцевих скорочень (ЧСС) та іншими факторами кардіоваскулярного ризику: ендотеліальною дисфункцією, дисліпідемією, звуженням артерій, підвищенням жорсткості стінки лівого шлуночка (рис. 1). Ці та інші метаболічні, а також судинні зміни зрештою зумовлюють напади стенокардії, раптової серцевої смерті чи розвитку серцевої недостатності (СН).

Підвищення симпатичного тонуусу можуть провокувати такі стани, як цукровий діабет (ЦД) 2 типу, ожиріння (здебільшого центрального характеру), куріння та хронічні психологічні стреси. При ЦД з'являється своєрідне хибне коло: підвищення вмісту адреналіну спричиняє інсулінорезистентність, а зростання вмісту інсуліну, своєю чергою, зумовлює викид адреналіну. За схожим механізмом розвивається і гіперсимпатикотонія при центральному ожирінні. Адипоцити продукують лептин, який сприяє вивільненню норадреналіну, а також вазотоксичні адипокіни, що посилюють запальну відповідь ендотелію з розвитком інсулінорезистентності. Механізм гіперсимпатикотонії на тлі куріння полягає у тому, що нікотин стимулює ганглії симпатичної нервової системи з вивільненням норадреналіну. Останній спричиняє вазоконстракцію з підвищенням периферичного судинного опору, отже, і зростанням АТ та ЧСС. Що стосується хронічного психологічного стресу, то він зумовлює активацію симпатичної нервової системи за рахунок вивільнення кортизолу та прозапальних цитокінів. На тлі стресу з'являється ендотеліальна дисфункція, що спричиняє зниження здатності судин розширюватися у відповідь на механічні та хімічні стимули, отже, і зменшення перфузії та зростання ризику розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС).



Ю.М. Сіренко



О.М. Барна

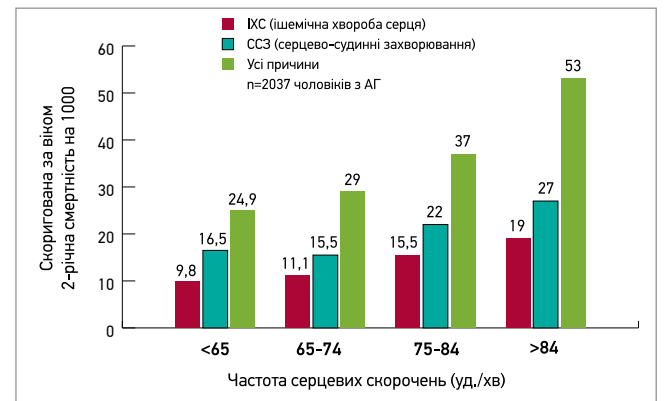


Рис. 2. Вплив ЧСС на смертність

Підвищення ЧСС як безпосередній наслідок гіперсимпатикотонії – важливий чинник ризику на всіх етапах серцево-судинного континууму. За даними Фрамінгемського дослідження, симпатичний овердрайв є ключовим фактором зростання ЧСС і зумовлює зростання смертності від ССЗ незалежно від вікової категорії (рис. 2).

Доведено, що підвищена ЧСС – довготривалий прогностичний фактор серцево-судинних подій у пацієнтів з АГ. Навіть на тлі контрольованого АТ у пацієнтів з високою ЧСС частіше з'являються кардіоваскулярні катастрофи. Неконтрольований АТ і низька ЧСС супроводжуються меншою кумулятивною частотою первинних подій, ніж контрольований АТ та висока ЧСС (Julius S. et al., 2012).

У дослідженні MESA з'ясувалося, що для найвищого квартиля ЧСС скоригований відносний ризик розвитку СН був утричі вищим, ніж для найнижчого. Кожне збільшення середньої ЧСС на 1 уд./хв підвищувало відносний ризик СН на 4% (Opdahl A. et al., 2014). Ці дані зумовлюють потребу в суворому контролі не лише АТ, а й ЧСС.

Зниження ЧСС за рахунок пригнічення симпатичного овердрайву можна фармакологічно досягти лише за допомогою β -адреноблокаторів (БАБ) без внутрішньої симпатоміметичної активності. ЧСС також знижується на тлі вживання недигідропіридинових блокаторів кальцевих каналів (верапаміл, дилтіазем), але брадикардична дія цих препаратів пов'язана не з впливом на симпатичні ганглії, а з уповільненням проведення збудження та подовженням ефективного рефрактерного періоду всередині AV-вузла та збільшенням періоду реполяризації. Ще одним препаратом, який виражено зменшує ЧСС, є івабрадин – засіб, котрий специфічно впливає на I_f -потік, що контролює водій ритму в синоатріальному вузлі. Івабрадин рекомендовано застосовувати при ІХС як препарат другої лінії тільки в разі непереносимості БАБ або за потреби додаткового зниження ЧСС після призначення максимальної дози БАБ. За даними досліджень, івабрадин ефективний лише в пацієнтів зі схильністю до тахікардії (ЧСС >70 уд./хв).

Сучасні БАБ чинять сприятливий вплив не лише на ЧСС, а й на низку інших точок серцево-судинного континууму. Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2019), БАБ є першою лінією антишемічної медикаментозної терапії у всіх груп хворих, крім осіб із ЧСС <50 уд./хв (табл.).

Важливо, що БАБ також здатні модифікувати прогнози у хворих на ІХС. За даними проспективного багаточентрового дослідження CORONOR (n=4149), застосування БАБ на 57% знижує серцево-судинну смертність у пацієнтів зі стабільною стенокардією з інфарктом міокарда чи реваскуляризацією в анамнезі. Доведено, що БАБ достовірно покращують виживаність хворих з інфарктом міокарда після перкутанного коронарного втручання. Найбільші переваги застосування БАБ були в осіб з низькою фракцією викиду лівого шлуночка та багатосудинним ураженням.

Деякі лікарі помилково вважають, що в сучасному лікуванні АГ немає місця БАБ, оскільки провідні позиції посідають різні комбінації препаратів інших класів. Однак у рекомендаціях Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства гіпертензії (2018) чітко зазначено, що БАБ можуть бути призначені на будь-якому

Таблиця. Антиішемічна медикаментозна терапія хворих із хронічним коронарним синдромом					
Крок	Стандартна терапія	Особи із ЧСС >80 уд./хв	Особи із ЧСС <50 уд./хв	Пацієнти з дисфункцією лівого шлуночка чи ХСН	Пацієнти зі зниженим АТ
1	БАБ або БКК	БАБ або НДГП БКК	ДГП БКК	БАБ	Низькі дози ББ або низькі дози НДГП БКК
2	БАБ + ДГП БКК	БАБ + НДГП БКК	Нітрати тривалої дії	Додати нітрати тривалої дії або івабрадин	Додати низькі дози нітратів тривалої дії
3	Додати препарат другої лінії	Додати івабрадин	ДГП БКК + нітрати тривалої дії	Додати інший препарат другої лінії	Додати івабрадин, ранолазин, триметазидин
4	Додати нікорандил, ранолазин або триметазидин				
Примітки: ХСН – хронічна серцева недостатність, НДГП БКК – недигідропіридинові БКК, ДГП БКК – дигідропіридинові БКК.					

Примітки: ХСН – хронічна серцева недостатність, НДГП БКК – недигідропіридинові БКК, ДГП БКК – дигідропіридинові БКК.



Рис. 1. Несприятливий вплив підвищеної симпатичної активності

Продовження на стор. 32.

Контроль над симпатичним овердрайвом: патогенетичний підхід до попередження ускладнень артеріальної гіпертензії

Продовження. Початок на стор. 31.

етапі лікування АГ за наявності відповідних показань: ІХС, ХСН, стан після інфаркту міокарда, фібриляція передсердь. Застосування БАБ також є доцільним у молодих жінок з АГ, які планують вагітність.

Одним з найчастіших побоювань пацієнтів щодо БАБ є еректильна дисфункція (ЕД), однак ЕД більшою мірою є психологічною проблемою, ніж побічним явищем БАБ. У дослідженні А. Silvestri та співавт. (2003) ЕД удвічі частіше спостерігалася в тих пацієнтів, які знали, що ЕД може бути побічним явищем на тлі прийому БАБ, ніж у тих, хто не був обізнаний щодо можливості розвитку цього ефекту. Тобто знання про ЕД як побічний ефект супроводжувалося більшою ймовірністю розвитку цього явища. Крім того, автори дослідження виявили, що 95-100% випадків ЕД на тлі БАБ ефективно коригувалися плацебо (на рівні із силденафілом), що може підтверджувати психологічний характер проблеми.

У США бісопрололу фумарат застосовується вже понад 20 років. За даними американської електронної системи охорони здоров'я, ЕД становила лише 0,21% побічних явищ серед пацієнтів, які приймали цей препарат. Слід зауважити, що найчастіше ЕД спостерігалася в осіб віком ≥ 65 років, у яких статевая функція може бути порушена і внаслідок низки інших причин.

Продовжуючи лекцію, О.М. Барна нагадала слухачам, що вимірювання АТ завжди має супроводжуватися вимірюванням ЧСС, оскільки ЧСС є незалежним прогностичним фактором ССЗ і фатальних подій при АГ. При високій ЧСС, яка є ознакою симпатичного овердрайву, рекомендовано призначати БАБ як першу лінію антигіпертензивної терапії у вигляді монотерапії або в поєднанні з іншими препаратами для зниження АТ. Рекомендації Європейського товариства кардіологів / Європейського товариства гіпертензії (2018) вказують, що БАБ можуть застосовуватися для початкової та підтримувальної антигіпертензивної терапії як препарат першої лінії.

БАБ представлено і в інших європейських рекомендаціях. Так, рекомендації Національного інституту вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE) наголошують, що БАБ показані для початкової терапії особам молодого віку з АГ та ознаками підвищеної симпатичної активності, а також жінкам дітородного віку і пацієнтам з протипоказаннями до прийому інших класів антигіпертензивних препаратів (АГП).

Блокада β -адренорецепторів може виявитися особливо ефективною в пацієнтів з АГ та ожирінням за центральним типом або ЦД чи інсулінорезистентністю. Перевагами такої блокади є зменшення ймовірності розвитку шлуночкових аритмій, запобігання підвищенню АТ, у тому числі в нічний час, профілактика підвищення внутрішньоклубочкового тиску та розвитку нефропатії. 20-річне проспективне спостереження під час британського дослідження UKPDS виявило, що БАБ на 23% знижують смертність у пацієнтів із надлишковою вагою / ожирінням, ЦД 2 типу та високим ризиком розвитку АГ порівняно з інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту.

Говорячи про переваги БАБ, мають на увазі селективні препарати, передусім бісопролол. Селективність бісопрололу перевищує показники атенололу та бетаксолу більше ніж удвічі, а показник метопрололу – майже вчетверо. Така висока селективність забезпечує бісопрололу відмінний профіль безпеки.

Бісопролол ефективний не лише в молодих пацієнтів. За даними рандомізованого подвійного сліпого дослідження ADLIB, бісопролол виявився найефективнішим АГП у чоловіків віком 28-55 років із діастолічною АГ порівняно з амлодипіном, доксазозином, лізиноприлом і бендрофлюазидом. Перевагу бісопрололу над іншими засобами (лосартан, амлодипін, гідрохлортиазид) було підтверджено й у дослідженні GENRES, у якому оцінювали 24-годинний контроль АТ у чоловіків віком 35-60 років. Порівняння різних БАБ та АГП інших класів виявило, що бісопролол (Конкор® виробництва Мерк КГаА, Німеччина) забезпечував кращу 15-річну виживаність порівняно з небівололом та іншими БАБ, а також порівняно з іншими АГП (Sabido M. et al., 2018).

Окрім збільшення ризику смерті від кардіоваскулярних причин симпатичний овердрайв також підтримує хибне коло між коронавірусною хворобою (COVID-19) та супутніми захворюваннями, сприяючи ушкодженню серця, судин, легень й імунної системи. Це стосується як гострого періоду COVID-19, так і постковідного синдрому. За даними М.В. Шестакової та співавт. (2020), терапія БАБ знижувала ймовірність смерті від COVID-19 на 74%, тому в жодному разі не слід відміняти БАБ у пацієнтів з коронавірусною хворобою.

Від симпатичного овердрайву страждають не лише пацієнти з АГ, а й хворі на ІХС, у яких на фоні гіперактивації симпатичної нервової системи зростає ймовірність серцево-судинних подій. Ретроспективний аналіз даних дослідження TNT, у якому брали участь 9580 пацієнтів зі стабільною ІХС, продемонстрував, що симпатичний овердрайв підвищує ймовірність значних серцево-судинних подій у цього контингенту хворих. Зростання ЧСС на кожні 10 ударів вище за показник 70 уд./хв супроводжувалося збільшенням ризику значних серцево-судинних подій на 8% (Ho J.E. et al., 2010). Застосування бісопрололу в пацієнтів зі стабільною стенокардією зменшувало кількість епізодів ішемії, загальний тягар ішемії та кількість стенокардитичних нападів, що свідчить про потужний протиішемічний вплив цього препарату. На відміну від ніфедипіну, бісопролол дозволяє нівелювати ранкові та вечірні піки ішемічних епізодів, стабілізуючи стан пацієнтів з ІХС протягом усієї доби. Дослідження TIBBS довело, що бісопролол (Конкор®) покращує довгостроковий прогноз у пацієнтів з ІХС, сприяючи подовженню тривалості життя: через 400 днів спостереження частка кардіоваскулярних подій у групі бісопрололу становила 22,1%, натомість у групі ніфедипіну – 33,1% (p=0,03).

Таким чином, призначення бісопрололу є доцільним і при АГ, і при ІХС. У всіх цих пацієнтів необхідно виявляти симпатичний овердрайв і коригувати його за допомогою БАБ. Перевагу варто віддавати бісопрололу як препарату з високою селективністю та найкращим впливом на виживаність.

Наприкінці лекції професор Ю.М. Сіренко зауважив, що хворим високого ризику та пацієнтам, які прагнуть ефективного лікування, доцільно призначати брендові препарати, а не генерики. Нерідко за підозри на резистентну АГ або при стійкій тахікардії варто замінити генеричний препарат бісопрололу на брендовий Конкор®, й одразу спостерігається відмінний результат.

Підготувала Лариса Стрільчук

UA-CONC-PUB-062021-053
UA-CONCO-00007



НОВИНИ МОЗ

ЮНІСЕФ доправив нову партію вакцини Pfizer в Україну: 473 850 доз у рамках COVAX

8 червня Дитячий фонд ООН (United Nations International Children's Emergency Fund – UNICEF, ЮНІСЕФ) доставив в Україну 117 000 вакцини Pfizer-BioNTech від COVID-19 у рамках нової поставки в межах глобальної ініціативи COVAX. Загалом найближчим часом безоплатно в рамках COVAX в Україну надійде 473 850 доз вакцини Pfizer.

Ініціатива COVAX – результат безпрецедентної солідарності світової спільноти задля того, щоб забезпечити рівний доступ до вакцин від COVID-19 для всіх країн. Наразі поставки тривають, і до кінця 2021 року в рамках цієї ініціативи Україна має отримати достатньо вакцин від різних виробників, щоб захистити від COVID до 20% населення.

Усі вакцини в рамках ініціативи COVAX Україна отримує безоплатно. Від імені COVAX ЮНІСЕФ закуповує та постачає лише ті вакцини від COVID-19, що відповідають критеріям безпеки та ефективності Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ).

«ЮНІСЕФ вдячний партнерам і донорам, які допомагають зробити вакцинацію від COVID-19 в Україні доступнішою. Завдяки підтримці колег із ВООЗ, урядів США, ЄС, Великої Британії, Агентства США з міжнародного розвитку (USAID), Світового Банку та інших донорів все більше людей в Україні отримують захист від такої небезпечної інфекції, як COVID-19. Дякуємо медичним працівникам України, які невпинно борються за життя пацієнтів, і сподіваємося, що вакцинація допоможе розвантажити медичну систему – вбереже вас і ваших пацієнтів від тяжкого перебігу хвороби, ускладнень, госпіталізації, потреби в кисневій підтримці чи смерті. Будь ласка, вакцинуються самі та заохочуйте робити це за першої ж можливості пацієнтів, друзів і родичів. Це рятує життя», – наголосила Лотта Сильвандер, голова Представництва ЮНІСЕФ в Україні.

«Забезпечення рівного доступу до вакцин вимагає надзвичайних заходів і глобальної співпраці, і ми вдячні всім, хто підтримує COVAX і хто зробив можливим розповсюдження вакцин проти COVID-19 за допомогою механізму COVAX. Чим більше вакцин доставляється в Україну через COVAX, тим більше людей із пріоритетних груп ми можемо охопити і тим швидше зможемо захистити людей від тяжкого перебігу коронавірусної хвороби або смерті від COVID-19. Разом із повною новою поставкою загальна кількість вакцин, отриманих через COVAX, становитиме 2 137 500 доз (Pfizer-BioNTech та AstraZeneca). Добре, що вакцинація в Україні набирає оберти, і вакцини дійсно рятують життя, проте вакцинація сама по собі не є гарантією проти передачі COVID-19 іншим. Тож, будь ласка, продовжуйте носити маски, тримайте фізичну дистанцію й уникайте скупчення людей, особливо в період літніх відпусток», – закликав Ярмо Хабіхт, голова Бюро ВООЗ в Україні.

Раніше в рамках COVAX Україна отримала 590 850 доз вакцини Pfizer-BioNTech та 1 072 800 доз вакцини AstraZeneca.

Ініціатива COVAX спрямована на забезпечення справедливого та рівного доступу до вакцин від COVID-19 для кожної країни світу. Роботу COVAX координують Глобальний альянс з вакцин та імунізації (GAVI), ВООЗ та Коаліція з питань інновацій для готовності до епідемій (CEPI), а ЮНІСЕФ взаємодіє з виробниками та партнерами щодо закупівель і логістики вакцин від COVID-19.

Понад 400 млн грн із Програми медгарантій передадуть у субвенцію на забезпечення інсулінами

До впровадження реімбурсації препаратів інсуліну через Національну службу здоров'я України (НСЗУ) необхідно продовжити фінансування через медичну субвенцію до 1 жовтня. Тому з Програми медичних гарантій на ці потреби передали 433 млн грн до субвенції, яка піде в регіони. Відповідні зміни передбачені в постанові Кабінету Міністрів України «Про перерозподіл деяких видатків державного бюджету, передбачених Міністерству охорони здоров'я на 2021 рік». Цю постанову затвердив уряд. Кошти підуть у регіони, й місцева влада повинна забезпечити пацієнтів з інсулінозалежним діабетом потрібними їм ліками. Процес виписки рецептів та отримання препаратів відбуватиметься за чинними правилами категоризації й за паперовим рецептом.

Своєю чергою, запуск процесу реімбурсації препаратів інсуліну та лікарських засобів для лікування нецукрового діабету через НСЗУ передбачає такі етапи:

- з 1 липня 2021 року стануть обов'язковими ведення медичних записів щодо плану лікування таких пацієнтів та реєстрація їх у системі. Також відбуватиметься навчання лікарів роботі з новими електронними інструментами, котрі будуть запроваджені в програмі;

- з 1 жовтня 2021 розпочнеться відшкодування вартості цих препаратів через НСЗУ. На інсулін буде запроваджено електронний рецепт – такий, який діє зараз у програмі «Доступні ліки». Ці рецепти виписуватимуть ендокринологи, а також лікарі первинні ланки. Пацієнти отримуватимуть препарати за цим рецептом безоплатно або з доплатою в аптеках, котрі матимуть договір із НСЗУ. Остання відшкодуватиме аптекам кошти за відпущеними ліками.

За прогностичними даними, у 2021 році препаратів інсулінів потребуватимуть понад 217 тис. людей. Цукровий діабет є одним із трьох захворювань, які найчастіше спричиняють інвалідизацію та смерть. Тому такі пацієнти та їхні потреби перебувають в особливому фокусі Міністерства охорони здоров'я України та НСЗУ. Поетапне запровадження змін в адмініструванні програми забезпечення інсулінами працюватиме в інтересах пацієнта й покликано покращити доступ до цих життєво необхідних лікарських засобів.

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

Артеріальна гіпертензія: чи потрібен кардіолог?

Навчання лікаря не закінчується з отриманням диплома, адже воно триває протягом усього професійного шляху. В умовах пандемії декілька відомих громадських організацій сприяють подальшому навчанню лікарів шляхом проведення онлайн-симпозіумів, конгресів і семінарів. Нещодавно в рамках всеукраїнської тренінг-програми «Мистецтво лікування» за підтримки Асоціації превентивної та антиейджинг медицини відбувся черговий вебінар, цільовою аудиторією якого стали сімейні лікарі, терапевти та кардіологи.

Доповідь «Артеріальна гіпертензія: чи потрібен кардіолог?» доцента кафедри сучасних технологій медичної діагностики та лікування Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), кандидата медичних наук Євгенія Володимировича Андреева привернула увагу слухачів нестандартним викладанням матеріалу та несподіваними висновками. На відміну від панівного класичного підходу до ведення лекцій, згідно з яким наведення інформації щодо лікування будь-якого захворювання необхідно розпочинати з надання даних щодо актуальності та поширеності цієї патології, свою презентацію спікер відкрив обговоренням результатів одного великомасштабного дослідження, проведеного в Північній Америці в рамках національної програми з боротьби із серцево-судинними захворюваннями, насамперед з артеріальною гіпертензією (АГ). На початку цієї програми кількість пацієнтів, які отримували ефективне лікування АГ і регулярно приймали необхідні препарати, складала всього 13%, але через 15 років її існування частка хворих, котрі регулярно приймали гіпотензивні ліки, збільшилася на 80%. В Україні, на жаль, спостерігаємо іншу картину: минулого року на Європейському конгресі кардіологів нашу країну перевели до групи країн з дуже високим кардіологічним ризиком (до якої також потрапили Російська Федерація, Узбекистан, Албанія), що можна пояснити надзвичайно великим рівнем смертності в Україні від інсульту, АГ, котрий майже вдвічі перевищує аналогічні показники в Польщі, Португалії, Великій Британії, Канаді. Детальний аналіз факторів, здатних впливати на прихильність до лікування, виявив 2 групи причин. Одна з них пов'язана із самими пацієнтами, які пояснюють відмову від лікування труднощами із прийомом препаратів через складні режими дозування, часту зміну ліків або т. зв. терапевтичну турбулентність. Інша група асоційована з особливостями існуючих терапевтичних стратегій: складні алгоритми лікування, наявність множинних думок щодо обрання правильного та необхідного підходу до фармакотерапії, певна резистентність артеріального тиску (АТ) до першого призначення гіпотензивних засобів (тобто терапевтична інерція) потребують терпіння від пацієнтів до появи клінічно значимої гіпотензивної дії.

Спікер навіть і прокоментував результати одного цікавого канадського дослідження, згідно з дизайном якого сімейних лікарів рандомно розподілили на 2 когорти. Спеціалісти, які увійшли до першої групи (n=27), призначали лікування АГ згідно із чинним складним протоколом із проведенням усіх необхідних обстежень та консультацій суміжних спеціалістів, індивідуальним підбором препаратів, тоді як представники другої групи (n=18) застосовували інший підхід відповідно до розробленого алгоритму STITCH. Згідно із зазначеним алгоритмом, пацієнтові необхідно призначити комбіновану терапію інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ); за його непереносимості варто застосувати блокатор рецепторів ангіотензину, БРА та тіазидний діуретик. На другому етапі (за недостатньої клінічної ефективності терапії першого кроку) дозу ІАПФ/БРА та тіазидного діуретика збільшували до максимальної; на третьому етапі додавали антагоніст кальцію. Отже, розроблений алгоритм STITCH був досить примітивним і передбачав застосування фактично всього 2-3 гіпотензивних препаратів. Під час дослідження встановлено, що лікарі першої групи, які втрачали багато часу на проведення додаткових обстежень та призначали лікування згідно із чинним стандартом, змогли знизити середній систолічний АТ (САТ) усього на 17,5 мм рт. ст., діастолічний АТ (ДАТ) – на 8,2 мм рт. ст. Дотримання положень алгоритму

STITCH дозволило знизити САТ на 22,6 мм рт. ст., ДАТ – на 10,4 мм рт. ст. Наприкінці дослідження встановлено, що досягти цільового рівня АТ за допомогою індивідуального підходу на підставі застосування чинних практичних рекомендацій змогли лише 52,7% хворих, тоді як чітке дотримання алгоритму STITCH допомогло нормалізувати АТ у 64,7% пацієнтів. Абсолютна міжгрупова різниця в частоті досягнення повного контролю АТ склала 12% (p=0,03). Доповідач підкреслив, що це дослідження проводилося не у високоспеціалізованих кардіологічних центрах, а на першому рівні надання медичної допомоги. Завдяки алгоритму STITCH сімейні лікарі змогли досягти хороших показників у лікуванні АГ без застосування складних методик, додаткових обстежень та зі значною економією часу.

Вражаючи результати наведеного випробування стали приводом для детального обговорення доцільності використання комбінації ІАПФ (з наданням переваги еналаприлу) та тіазидного діуретика. Клінічні ефекти еналаприлу ретельно вивчалися в дослідженні SOLVD, період спостереження в якому тривав 23 роки. Переконавши доведено, що застосування еналаприлу сприяє зниженню відносного ризику загальної смертності на 16%, зменшенню дисфункції лівого шлуночка та явищ серцевої недостатності (СН). Середній додатковий час життя при ранньому лікуванні еналаприлом склав 28,3 міс. Доведено, що застосування еналаприлу за наявності супутньої ішемічної хвороби серця асоційоване з достовірним зменшенням ризику ускладнень, у т. ч. розвитку інфаркту міокарда, нестабільної стенокардії, кардіальної смерті (p<0,001). За рахунок цього в дослідженні SOLVD у підгрупі хворих, які страждали на АГ (n=1917), зафіксовано достовірне зниження загальної смертності на 18%, частоти госпіталізації унаслідок СН – на 37%, очікуваний час життя при лікуванні еналаприлом збільшився на 2,14 року.

Євгеній Володимирович підкреслив, що порівняння сучасних гіпотензивних препаратів не змогло виявити засіб, застосування якого було б асоційоване з розвитком більш значного клінічного ефекту. Безумовно, частка пацієнтів матиме непереносимість до ІАПФ (насамперед через розвиток сухого кашлю), але це класовий ефект. Таким хворим потрібно призначати БРА, проте клінічна ефективність цих препаратів не перевищує таку ІАПФ та асоціюється зі значно вищою ціною на препарати цієї групи. Доповідач навіть результати подвійного сліпого рандомізованого дослідження, в якому хворі на АГ і цукровий діабет 2 типу з діабетичною нефропатією (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) >70 мл/хв/1,73 м²) протягом 5 років приймали телмісартан (40-80 мг) або еналаприл (10-20 мг). Установлено, що застосування телмісартану асоціювалося з більшим зниженням ШКФ порівняно з еналаприлом (-17,9 vs -14,8% відповідно).

Спікер прокоментував результати дослідження DETAIL, у рамках якого аналізували частоту появи фатальних і нефатальних серцево-судинних ускладнень у хворих на цукровий діабет 2 типу, підкресливши економічну доступність еналаприлу. Доведено, що терапія еналаприлом достовірно рідше асоціювалася з розвитком як фатальних, так і нефатальних серцево-судинних ускладнень порівняно із прийомом телмісартану (16,2 vs 22,5% відповідно). Необхідно зауважити, що ці результати були отримані при порівнянні середньої добової дози еналаприлу (20 мг) із максимальною добовою дозою телмісартану (80 мг). Євгеній Володимирович назвав сучасні показання для застосування еналаприлу: цей ІАПФ призначений для лікування АГ, СН із наявними клінічними симптомами, крім того, він є єдиним представником даної групи препаратів, який може бути призначений при безсимптомній систолічній дисфункції

лівого шлуночка з метою профілактики СН (на підставі дослідження SOLVD-превенція).

Іншим базовим препаратом у дослідженні STITCH був тіазидний діуретик гідрохлортиазид (ГХТЗ) у дозі 25 мг. Доведено, що використання цієї добової дози ГХТЗ асоціюється зі збільшенням діуретичного та гіпотензивного ефекту. Подальше збільшення дозування ГХТЗ визнано недоцільним через відсутність посилення антигіпертензивного ефекту та збільшення ймовірності появи побічних дій. Саме тому фіксовану комбінацію каптоприлу/ГХТЗ 50/25 мг не варто застосовувати для постійного лікування АГ: при досягненні цільової добової дози каптоприлу в 150 мг доза ГХТЗ зростає до 75 мг, що може спровокувати появу побічних дій, але не збільшить гіпотензивного ефекту.

Ще один спосіб підвищення прихильності пацієнтів до лікування АГ – застосування одно- чи дворазового режиму прийому препаратів. З одного боку, прийом препарату один раз на добу є більш зручним для пацієнтів, з іншого – дворазовий прийом ліків дозволяє створити стабільну концентрацію діючої речовини в сироватці крові, що є базисом для попередження значних коливань АТ та утримання стабільного тиску протягом доби. Крім того, такий режим лікування асоційований зі зменшенням ризику судинних подій. Доповідач навіть результати дослідження, в якому аналізувалася ймовірність появи різноманітних серцево-судинних подій залежно від розподілу дози препарату протягом доби. У цьому дослідженні як первинну кінцеву точку використовували показники загальної смертності, серцево-судинні (інфаркт міокарда, стенокардія, ревазуляризація) та цереброваскулярні події (інсульти, транзиторна ішемічна атака), СН, а також інші ускладнення (тромбози артерій кінцівок і сітківки). Зафіксовано зменшення ризику всіх серцево-судинних ускладнень у разі основного прийому антигіпертензивних препаратів саме перед сном. Так, за прийому антигіпертензивних засобів один раз на добу зранку було зафіксовано 54 випадки різних серцево-судинних подій, натомість при застосуванні антигіпертензивних ліків уранці та на ніч зазначений показник був достовірно (p<0,01) меншим і становив 19 випадків.

Отже, нашій країні притаманна висока розповсюдженість АГ, яка поєднується з поганим контролем АТ. Недостатній контроль АТ зумовлений як особливостями з боку пацієнтів, котрі не схильні постійно приймати ліки чи не мають високої довіри до лікарів, так і ятрогенними нюансами, що не дозволяють підтримувати необхідний АТ відносно простим шляхом. Використання сучасних препаратів дозволяє ефективно та безпечно досягти цільового рівня АТ у більшості пацієнтів (особливо у випадку застосування фіксованої комбінації антигіпертензивних препаратів). Усі дії, необхідні для ефективного та постійного контролю АТ, можуть бути виконані сімейними лікарями в умовах первинної ланки надання медичної допомоги. Консультація кардіолога показана тим хворим, які не досягли цільового рівня АТ навіть за використання комбінації ≥ 3 антигіпертензивних засобів із метою виключення симптоматичної гіпертензії та підбору необхідного лікування або за наявних ускладнень із боку серцево-судинної системи. Застосування спрощеного алгоритму, який передбачає комбінацію ІАПФ / тіазидного діуретика (еналаприлу/ГХТЗ) чи БРА / тіазидного діуретика, дозволяє відносно просто та легко стабілізувати АТ, а також допомогти переважній більшості хворих на АГ.

Підготувала **Тетяна Мажина**

Л.І. Омельченко, д.м.н., професор, головний науковий співробітник відділення дитячої ревматології та аутоімунних захворювань ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Вітамін D у практиці дитячого ревматолога

Підвищена увага до вітаміну D у медичному світі загалом і дитячій ревматології зокрема пов'язана з тим, що до кінця XX століття було накопичено наукові дані, які доводять: вітамін D уже не може розглядатися тільки як один із головних регуляторів мінерального обміну в організмі. Він контролює багато видів обміну речовин, процеси проліферації та диференціювання клітин різних тканин, впливає на функціональний стан життєво важливих органів і систем, зокрема кістково-м'язової, серцево-судинної та ін. Вітамін D у край потрібний для нормального зростання й розвитку дитини та здоров'я людини в усі періоди життя.

Молекулярний механізм дії гормонально активної форми цього вітаміну – кальцитріолу (1,25-дигідроксिवітаміну D – 1,25(OH)₂D) реалізується при взаємодії з рецепторами вітаміну D (VDR), що експресуються на різних клітинах, у тому числі імунологічних (макрофагах, дендритних клітинах, Т-лімфоцитах), хондроцитах, синовіоцитах тощо.

Натепер накопичено великий обсяг інформації про те, що вітамін D підтримує фізіологічний стан імунної системи, впливаючи на всі ланки імунної відповіді організму людини. Кальцитріол, взаємодіючи з VDR імунних клітин, пригнічує дозрівання та диференціювання дендритних клітин і секрецію інтерлейкіну-12 (IL-12), стимулює фагоцитоз і блокує здатність фагоцитів до презентації антигена, пригнічує процеси проліферації Т-клітин і диференціювання їх у Th1 і Th17, інгібує синтез молекул коstimуляції та прозапальних цитокінів, стимулює апоптоз активованих В-лімфоцитів і зменшує синтез автоантитіл, підтримує баланс різних популяцій Т-лімфоцитів і забезпечує формування толерантності організму до антигенів власних тканин за рахунок збільшення Т-регуляторних (T-reg) клітин (Hewison, 2012).

Саме імунорегуляторними ефектами кальцитріолу зумовлений великий інтерес учених і клініцистів до вітаміну D при багатьох захворюваннях, зокрема аутоімунних. Імуномодуляторні ефекти вітаміну D реалізуються двома шляхами, основним з яких є геномний. Його механізм наочно простежується на прикладі гальмування синтезу активованими Т-клітинами (Th1) прозапальних цитокінів (IL-2, фактора некрозу пухлини (ФНП) тощо). Спочатку 1,25(OH)₂D проникає в клітину та зв'язується з ядерним рецептором (VDR). Цей комплекс безпосередньо чи через систему факторів транскрипції зв'язується з активними ділянками цільових генів і гальмує синтез прозапальних цитокінів, які беруть участь у реакціях запалення та підтримують активність запального процесу в організмі (рис. 1).

У наш час доведено також вплив вітаміну D на взаємодію й активацію генів, які відповідають за схильність організму до аутоімунної патології. Зокрема, виявлено вплив вітаміну D на епістаз гена RPTN2 та перехресні комбінації генів: GC+RPTN2, CYP2R1+VDR, VDR+RPTN2, наявність яких характерна для ювенільного ідіопатичного артриту (ЮІА), ревматоїдного артриту, неспецифічного виразкового коліту й інших аутоімунних хвороб. Показано, що активація гена RPTN2 безпосередньо залежить від концентрації вітаміну D у сироватці крові хворих (Ellis, Seurraeh, Li et al., 2013).

Можливий також негеномний механізм дії, коли кальцитріол зв'язується з VDR поверхневих клітинних мембран, модифікує їхні функції, змінюючи функціональний стан імунокомпетентних клітин, але цей шлях дії вітаміну D ще недостатньо вивчений.

Дані сучасних наукових досліджень свідчать, що для основної маси населення світу характерна недостатня забезпеченість вітаміном D і це є одним із чинників ризику багатьох інфекційних, неопластичних процесів, аутоімунних, автозапальних та інших захворювань (Yankovskaya, 2013).

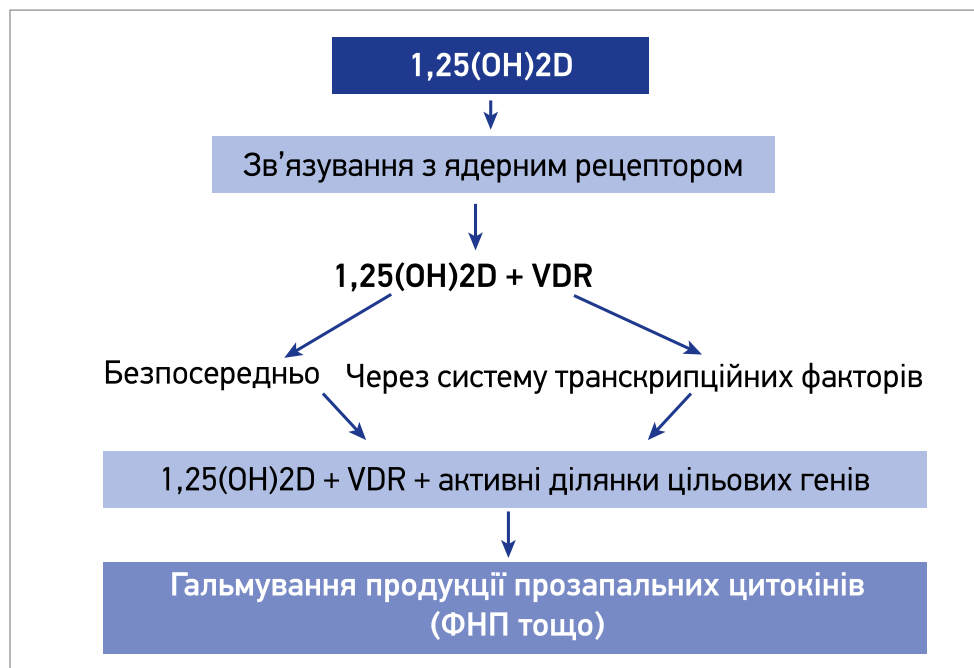


Рис. 1. Геномний шлях реалізації імуноотропного ефекту вітаміну D

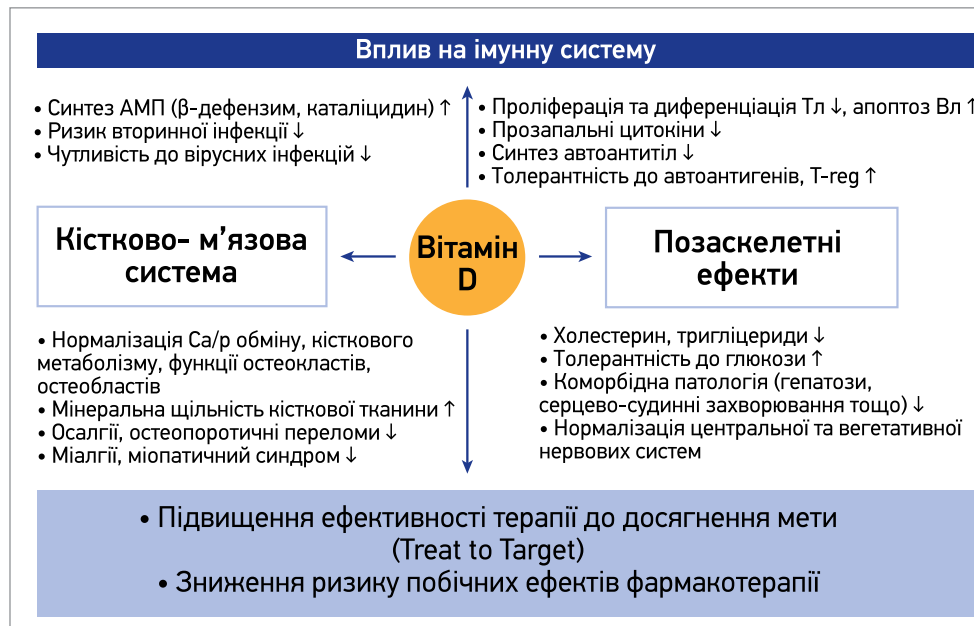


Рис. 2. Протекторна й ад'ювантна роль вітаміну D при ревматичних хворобах у дітей

Проведені за останнє десятиліття випробування з питань забезпеченості вітаміном D дітей із ревматичними захворюваннями довели наявність у більшості пацієнтів недостатності чи дефіциту цього вітаміну в організмі. Зокрема, в результаті метааналізу публікацій 2000-2011 років, які представлені в Кокранівській бібліотеці, базах Medline та Embase, було показано, що дефіцит вітаміну D в організмі мають 82% дітей з ЮІА й найбільший його ступінь спостерігається при системному варіанті захворювання (Niser, Masood, Cookson et al., 2013).

Індикатором забезпеченості організму людини вітаміном D натепер у всіх країнах прийнято вважати концентрацію його транспортної форми – 25(OH)D – кальцидіолу, що циркулює в сироватці крові.

Відповідно до прийнятих у Варшаві (Польща) в жовтні 2012 року експертами з країн Центральної Європи критеріїв, дефіцит вітаміну D відповідає зниженню вмісту 25(OH)D у сироватці до рівнів <20 нг/мл (<50 нмоль/л), недостатній забезпеченості – його концентрація в межах

21-29 нг/мл (50,1-74,9 нмоль/л), достатнім вважається рівень 30-50 нг/мл (75-125 нмоль/л).

За даними Е. Comak і співавт. (2014), середній рівень 25(OH)D у сироватці крові дітей з ЮІА в активній фазі становив 17,7±11,6 нг/мл, при цьому в 53,2% випадків він був <15 нг/мл. Найнижчі концентрації 25(OH)D у сироватці спостерігалися в пацієнтів із високим ступенем активності хвороби, вираженими імунологічними змінами в організмі та швидким прогресуванням перебігу захворювання.

У хворих з активними ЮІА та частими загостреннями одночасно з низьким рівнем забезпеченості вітаміном D спостерігалися підвищення рівня паратгормона в сироватці крові, значне зниження мінеральної щільності кісткової тканини (Stagi, Bertini, Cavelli et al., 2014).

Виявлено також, що при ЮІА у хворих знижувалися активність лужної фосфатази та вміст білок-зв'язуваного кальцію в крові, відзначалися ознаки пригнічення метаболічних процесів у кістковій тканині та розвитку остеопорозу, насамперед у дітей, які отримували глюкокортикоїди (Munekata, Terreri, Peracchi et al., 2013).



Л.І. Омельченко

В огляді Міжнародної протиревматичної ліги (ILAR, 2015) наведено результати оцінки мінеральної щільності кісткової тканини у дівчат-підлітків із системним червоним вовчаком (СЧВ), які продемонстрували її значне зниження майже в половині пацієнток, які не приймали добавок вітаміну D (Caetano, Terreri, Ortiz, 2015).

У сироватці крові хворих на СЧВ виявлено низький вміст кальцидіолу, що асоціюється з підвищеною активністю В-лімфоцитів, збільшенням продукції інтерферону-α та необхідністю інтенсивнішої терапії (Ritterhouse et al., 2011). При цьому у хворих із низьким вмістом у крові кальцидіолу (<20 нг/мл) часто розвивається проліферативний нефрит із високою протеїнурією та виявляється потовщення комплексу інтима-медіа сонних артерій із ризиком розвитку кардіоваскулярних ускладнень.

В осіб з іншими нозологічними формами ревматичних захворювань також простежується зниження забезпеченості організму вітаміном D. Про зниження вмісту кальцидіолу в сироватці крові в європейців дорослого віку при системній склеродермії повідомляють У. Arnson і співавт. Тяжкість захворювання та ступінь фіброзних змін шкіри у хворих мають зворотний зв'язок зі ступенем зниження вмісту вітаміну D у сироватці крові.

Згідно з результатами досліджень за участю пацієнтів із високою активністю ювенільного дерматоміозиту, середня концентрація 25(OH)D у сироватці була значно знижена порівняно з дітьми, які мали низьку активність захворювання (Robinson et al., 2012). Також автори встановили зв'язок низького вмісту 25(OH)D у сироватці крові хворих із наявністю ідіопатичної запальної міопатії.

В Україні в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України» протягом багатьох років вивчається питання забезпеченості вітаміном D дітей із різними нозологічними формами ревматичних захворювань та уточнюються ризики розвитку в них дефіциту цього вітаміну, розробляються методи профілактичного та лікувального застосування різних препаратів вітаміну D.

Результати проведених клінічних спостережень свідчать, що найвагомішими причинами недостатності та дефіциту вітаміну D в організмі дітей із ревматичними захворюваннями є:

- недостатне (менш як 2 години на добу) перебування на свіжому повітрі в умовах природної інсоляції. Діти уникають прямого сонячного опромінення у зв'язку з основною хворобою, переважно проводять свій вільний час у приміщеннях, унаслідок чого значно знижується синтез вітаміну D у шкірі з його попередників під впливом ультрафіолетового опромінення;

- низький вміст вітаміну D у продуктах харчування, недостатнє вживання риби та морепродуктів, яєць від птиць вільного виходу, молока менш як 2 склянки на добу, а також свіжих овочів і фруктів, що збільшує раціон не тільки на вітамін D, а й інші вітаміни та макро- й мікроелементи;

- наявність коморбідної патології, найперше з боку органів і систем, які забезпечують надходження, засвоєння та метаболізм вітаміну D в організмі (шлунково-кишковий

тракт, гепатобілярна й ендокринна системи, нирки тощо);

- тривале застосування глюкокортикоїдів, базисних хворобомодифікувальних протиревматичних синтетичних (метотрексат та ін.) і біологічних препаратів (адалімумаб, етанерцепт та ін.);

- проживання пацієнтів у регіонах із високим рівнем індустриального забруднення та з холодним вологим кліматом.

Клінічні прояви D-вітамінної недостатності зазвичай неспецифічні, до них відносять осалгії, міалгії, нервозність, зміни апетиту, вибірковість у вживанні окремих продуктів харчування; підвищену втомлюваність, м'язову слабкість, підвищену пітливість, схильність до алергічних захворювань і гострих респіраторних інфекцій, які не можна повною мірою пояснити тільки наявністю в пацієнтів основного захворювання. Варто зіставляти вираженість вказаних ознак із даними анамнезу й об'єктивного та лабораторно-інструментального обстеження. Ураховують наявність остеопенії, остеопорозу, карієсу, переломів кісток в анамнезі та результати визначення вмісту циркулювальної форми вітаміну D у сироватці крові, а за потреби й загального, іонізованого кальцію та неорганічного фосфору й активності лужної фосфатази в крові.

У ході лабораторного обстеження у 82,6% пацієнтів виявлено зниження вмісту 25(OH)D у сироватці крові, з них у 39,1% спостерігався дефіцит (>20 нг/мл). Найнижчі концентрації вітаміну D було виявлено в дітей із системним ЮІА, гострим початком, тяжким перебігом і високою активністю хвороби. Встановлено асоціацію із синдромами гіпертермії, інтоксикації, висипкою на шкірі на піку підвищення температури тіла, значно збільшеними показниками ШОЕ, С-реактивного білка, ФНП та ІЛ-6 у крові. Низький уміст кальцидіолу в крові спостерігався також у пацієнтів із поліартикулярним варіантом ЮІА при частих загостреннях суглобового синдрому (Омельченко, 2017).

У пацієнтів із системними хворобами сполучної тканини значне зниження вмісту 25(OH)D у сироватці крові виявлялося при гострому перебігу СЧВ із високою активністю захворювання, системній склеродермії в разі лімітованої форми з прогресуванням фіброзу шкіри, а також ювенільному дерматоміозиті в активному періоді хвороби та вираженому міопатичному синдромі.

Середні показники вмісту 25(OH)D у хворих з ЮІА та системними хворобами сполучної тканини представлено в таблицях 1 і 2.

Нозологічна форма	25(OH)D, нг/мл
ЮІА, олігоартрит, активність I-II ст.	31,1±1,8 (29,0-38,9)
ЮІА, поліартрит, активність I-II ст.	26,05±1,2 (20,3-33,5)
ЮІА, системний, активність I ст.	31,15±1,6 (29,0-39,9)
ЮІА, системний, активність II-III ст.	20,20±1,2 (12,1-28,4)

Нозологічна форма	25(OH)D, нг/мл
СЧВ	22,50±2,81 (8,74-30,96)
Дерматоміозит	19,21±0,92 (12,44-23,60)
Системна склеродермія	16,37±2,73 (8,10-32,95)

Отримані дані майже повністю збігаються з даними зарубіжних дослідників і свідчать про недостатню забезпеченість вітаміном D дітей із ревматичними захворюваннями.

У пацієнтів, які отримували в комплексі лікування глюкокортикоїди, було відзначено їхній негативний вплив на рівень вітаміну D, особливо при тривалому застосуванні, в тому числі в підтримувальних добових дозах (5-10 мг). У цих хворих поряд із дефіцитом вітаміну D в організмі спостерігалися збіднення організму кальцієм, зниження його загального вмісту в крові, збільшення ультрафільтрованої фракції та зменшення

білок-зв'язаного кальцію, зниження мінеральної щільності кісткової тканини.

У хворих із системним і поліартикулярним ЮІА, котрі отримували як базисне хворобомодифікувальне протиревматичне лікування біологічні препарати (адалімумаб, етанерцепт) у комплексі з метотрексатом, зазвичай спостерігалися нижчі концентрації вітаміну D у сироватці крові порівняно з пацієнтами, що лікувалися лише метотрексатом і періодично нестероїдними протизапальними препаратами (диклофенак, німесулід, ібупрофен). Ці спостереження збігаються з даними Brazzese та співавт. (2016) про підвищену потребу у вітаміні D хворих, які отримують біологічну терапію.

Отже, натепер існує достатня доказова база наявності дефіциту чи недостатності вітаміну D в організмі дітей із тяжкими ревматичними захворюваннями та є потреба в обов'язковому визначенні й моніторингу концентрації кальцидіолу в сироватці крові, додатковою призначенні таким хворим препаратів вітаміну D.

Проведені раніше в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України» дослідження з питань корекції D-вітамінного статусу у хворих на ЮІА довели, що прийом на тлі комплексної протиревматичної терапії вітаміну D₃ (**Аквадетрим, Polpharma**) в добовій дозі в межах від 2000 до 5000 МО залежно від ступеня недостатності його в організмі протягом 1-2 міс сприяв підвищенню концентрації 25(OH)D у сироватці крові, яка наприкінці другого місяця досягала бажаного рівня забезпеченості.

Достатній рівень вітаміну D у крові позитивно впливав на клінічний перебіг хвороби: зменшувалися частота та вираженість артралгій, прояви м'язової слабкості, остеопенії, уповільнювалось прогресування остеопорозу, підвищувалась якість життя пацієнтів (Омельченко, 2017).

Призначаючи дітям із ревматичними захворюваннями препарати вітаміну D₃, ми розраховуємо не тільки на корекцію дефіцитного D-вітамінного статусу, а й на протекторні й ад'ювантні ефекти цього вітаміну, пов'язані з багатогранною фізіологічною роллю його в організмі, зокрема регульовальним впливом на імунну, кістково-м'язову, серцево-судинну системи, та низкою інших позаскелетних дій (рис. 2).

Які препарати вітаміну D, в яких дозах і за якою схемою призначати пацієнтам дитячого віку з ревматичними захворюваннями? Наразі в аптеках є декілька видів препаратів вітаміну D, які різняться за хімічною структурою та формою випуску, – це препарати вітаміну D₂, D₃, альфакальцідол і кальцитріол.

Найчастіше в практиці сімейного лікаря, педіатра та дитячого ревматолога використовуються препарати вітаміну D₃ (холекальциферолу), які випускаються у водному та масляному розчинах, а також у вигляді таблеток і капсул.

У дітей на першому році життя й до 6-7 років перевагу варто віддавати розчинам цього вітаміну, вибір яких залежить від стану шлунково-кишкового тракту. Це пов'язано з тим, що засвоєння жиророзчинних вітамінів, до яких належить вітамін D, відбувається шляхом емульгації й утворення міцел за допомогою жовчних кислот і ферментів.

При порушенні функції гепатобіліарної системи, процесів жовчовиділення, функціонального стану кишечника, що часто трапляються в дітей із ревматичними хворобами та пов'язані з коморбідною гастроентерологічною патологією і побічними ефектами базисних хворобомодифікувальних протиревматичних препаратів (метотрексат та ін.), глюкокортикостероїдів, нестероїдних протизапальних та інших препаратів, застосовують водний розчин вітаміну D₃, зокрема препарат **Аквадетрим (Polpharma)**.

У цьому препараті вітамін D₃ представлено в унікальній формі на основі наноміцел. **Аквадетрим** містить готову до засвоєння в кишечнику форму вітаміну D₃ та не потребує для свого метаболізму жовчних кислот, одночасного вживання з їжею, що містить жири. Препарат має високу біодоступність (Громова, Громин, Пронін, 2015) і добре переноситься хворими.

У пацієнтів із фізіологічним травленням можна застосовувати масляний розчин вітаміну D₃ – **Олідетрим (Polpharma)** при його добрій переносимості. Дітям шкільного віку та підліткам можуть бути призначені таблетовані чи капсульні форми вітаміну D₃.

Потрібно пам'ятати, що доза вітаміну D₃ у різних формах випуску різниться: в розчинах вона становить 500 МО в 1 краплі, в таблетках і капсулах дози різні – 1000, 2000 або 4000 МО.

Цільовому (оптимальному) рівню забезпеченості вітаміном D організму дитини відповідає концентрація 25(OH)D у сироватці крові в межах від 30 до 50 нг/мл (75-1,25 нмоль/л).

Останніми роками в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України» розроблено та пропонується для впровадження в практику алгоритм діагностики, моніторингу та корекції D-вітамінного статусу в пацієнтів дитячого та підліткового віку з ревматичними захворюваннями. Він передбачає певну послідовність:

- після огляду хворого та встановлення діагнозу уточнюються чинники ризику D-вітамінної недостатності та визначається вміст кальцидіолу в сироватці крові;

- залежно від отриманих результатів оцінюється ступінь недостатності чи дефіциту вітаміну D й обирається його добова доза: за недостатності – 2000-3000 МО, за дефіциту – 4000-5000 МО на добу;

- контрольне лабораторне обстеження виконують через місяць, за потреби корегують добову дозу вітаміну та повторюють лабораторне обстеження на третьому місяці лікування. Після досягнення цільової концентрації кальцидіолу (30-50 нг/мл у сироватці крові) рекомендуються підтримувальні профілактичні дози вітаміну D (1000-2000 МО на добу), незважаючи на пору року;

- моніторингування забезпеченості вітаміном D хворих дітей проводиться 1 раз

на 3-6 міс, у разі мінімальної активності хвороби чи в період ремісії – 1 раз на 6-12 міс.

У зв'язку з тим що не завжди є можливість лабораторного обстеження хворих на вміст кальцидіолу в сироватці крові, також рекомендовано до застосування в практичній педіатрії метод курсового призначення вітаміну D, свого часу розроблений Інститутом педіатрії, акушерства і гінекології разом з Інститутом біохімії НАН України.

Призначення вітаміну D курсовим методом легко контролюється лікарем і батьками дитини, до нього прихильні школярі та підлітки. Передбачається прийом препаратів вітаміну D₃ у дозах по 5000-8000 МО на добу протягом 1 міс із наступною перервою до 2-3 міс і повторними курсами протягом року (восени, взимку та навесні). Цей метод частіше використовується в стабільних пацієнтів.

Що стосується профілактичних доз вітаміну D, то Американською асоціацією педіатрів у 2008 році була рекомендована мінімальна доза цього вітаміну 200-400 МО, яка згодом була підвищена до 600 МО на добу. Проте наразі численні дослідження підтвердили повну безпеку й ефективність профілактичних доз вітаміну D у педіатрії та дитячій ревматології до 2000 МО на добу (Scneven, Jon, Buruhaum, 2011).

В Україні для дітей із ревматичними захворюваннями рекомендовано профілактичні дози 1000-2000 МО на добу залежно від віку та чинників ризику недостатньої забезпеченості організму цим необхідним для фізіологічного розвитку та збереження здоров'я вітаміном. Його призначення дітям із ревматичними хворобами сприяє підвищенню ефективності протиревматичної терапії, зменшенню побічної дії лікарських засобів і ризику розвитку коморбідної патології, значно покращує якість життя пацієнтів.

Список літератури знаходиться в редакції. 3

Сімейство вітаміну D₃

АКВАДЕТРИМ® & ОЛІДЕТРИМ

**СИЛА
СОНЦЯ**

D₃

ДЖЕРЕЛО ВІТАМІНУ

**ДЛЯ ПІДТРИМКИ ІМУНІТЕТУ
ПРИ АУТОІМУННИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ**

**Рекомендоване дозування:
1000–4000 МО на добу**

Аквадетрим. № 04/0201/01/01 від 18.05.2016 до 18.05.2021. Після виступанням обов'язково проконсультуватися з лікарем. Препарат відповідає як за складом, так і за дозуванням. Олідетрим 1000. Науково-експертна група № 97 від 21.12.2017 р. Олідетрим 4000. Заг. та рекомендації роботи (санітарно-гігієнічного) експ. № 01/1711 від 19.05.2017 р. Олідетрим в дитячому добуванні та не є лікарським засобом. Рекламна дитячий добування. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Лікарський засіб призначено для застосування призначеною лікарською командою. Пакети на основі даного препарату мають назву: «Аквадетрим». Інформація про препарат ви можете знайти в інструкції для медичного використання. За додатковою інформацією про препарат ви можете звернутися до ТОВ «Поліфарма Київ», 04070, Київ, вул. Гоголівська, 8, п. 11, 5 поверх, тел.: (044) 498-90-07, факс (044) 498-93-87. Подорожуйте при наданні наших об'єктів на нашу територію ви можете ТОВ «Поліфарма Київ», 04070, Київ, вул. Гоголівська, 8, п. 11, 5 поверх, тел.: (044) 498-90-07, факс (044) 498-93-87, e-mail: info@polpharma.com

Сучасні підходи до терапії цукрового діабету 2 типу згідно з доказовою базою та міжнародними настановами

13 квітня за підтримки компанії «Берінгер Інгельхайм» відбулася міждисциплінарна дискусія «Кардіодіабетологія: сучасні науково доведені підходи до терапії цукрового діабету 2 типу. У фокусі уваги – ІНЗКТГ-2». Модератор заходу – Ольга Миколаївна Барна, завідувачка кафедри загальної практики (сімейної медицини) Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор. Як експертів запрошено кардіолога й ендокринолога – Ларису Анатоліївну Міщенко, керівника відділу гіпертонічної хвороби ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), доктора медичних наук, а також Яніну Андріївну Саєнко, провідного наукового співробітника відділу діагностики та лікування метаболічних захворювань ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України» (м. Київ), кандидата медичних наук.



О.М. Барна



Л.А. Міщенко



Я.А. Саєнко

На початку міждисциплінарної дискусії О.М. Барна зазначила, що серцево-судинні захворювання (ССЗ) в осіб із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу з'являються в середньому на 10-15 років раніше (порівняно з пацієнтами без діабету) і є основною причиною смерті. Незважаючи на наявність низки ефективних цукрознижувальних препаратів, більшість пацієнтів із ЦД 2 типу помирають від кардіоваскулярних подій. Тісний зв'язок між ЦД 2 типу та серцево-судинною патологією дає повне право виокремити їх у такий термін, як кардіодіабетологія. На жаль, патологічні зміни з боку судин з'являються ще на стадії предіабету. Саме тому лікування порушень вуглеводного обміну необхідно розпочинати якнайраніше. З такими пацієнтами насамперед мають справу не ендокринологи, а сімейні лікарі. Близько 70% випадків підвищення рівня глюкози в крові виявляють саме лікарі первинної ланки.

Які на сьогодні існують настанови щодо лікування пацієнтів із ЦД 2 типу? Чи можуть їх використовувати в своїй практичній діяльності сімейні лікарі?

Я.А. Саєнко. Сьогодні в своїй практичній діяльності як ендокринологи, так і лікарі загальної практики мають користуватися спільними рекомендаціями Європейського товариства кардіологів і Європейської асоціації з вивчення діабету (ESC/EASD, 2019), що пропагують відхід від глюкозоцентричного підходу й перехід до лікування ЦД 2 типу з фокусом на контроль серцево-судинного ризику (ССР), тобто лікування ЦД 2 типу має бути спрямованим не лише на нормалізацію показників глікемії, а в першу чергу на профілактику ССЗ та смертності та запобігання прогресуванню хронічної хвороби нирок (ХХН).

Розглянемо основні положення цих рекомендацій детальніше. Отже, пацієнти із ЦД 2 типу перед початком призначення лікування повинні бути стратифіковані відповідно до груп ССР. Загалом близько 90% хворих із ЦД 2 типу належать до груп високого та дуже високого ССР. Ці особи потребують обов'язкового призначення інгібітора натрійзалежного котранспортера глюкози-2 (ІНЗКТГ-2) або препаратів із групи агоністів рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1). Варто зазначити, що пацієнти високого кардіоваскулярного ризику повинні отримувати ІНЗКТГ-2 незалежно від рівня компенсації глікемії. Саме такий підхід дозволяє ефективно запобігати розвитку

серцево-судинних ускладнень та прогресуванню ХХН.

ІНЗКТГ-2 є досить новим класом препаратів, які нещодавно призначалися майже винятково ендокринологами з метою інтенсифікації цукрознижувальної терапії. Однак після виявлення кардіо- та нефропротекторних властивостей показання до їхнього застосування значно розширилися. Відповідно до положень сучасних рекомендацій з лікування ЦД 2 типу лікарі загальної практики зобов'язані призначати ці препарати навіть на етапі стартової цукрознижувальної терапії у пацієнтів високого ССР.

Що являють собою ІНЗКТГ-2 та як вони діють? Механізм дії таких препаратів пов'язаний з інгібуванням реабсорбції глюкози із первинної сечі в ниркових каналцях, тобто при застосуванні ІНЗКТГ-2 надлишок глюкози виводиться із сечею.

Згідно з рекомендаціями ESC/EASD (2019), пацієнтам із ЦД 2 типу високого/дуже високого ССР і ССЗ для профілактики серцево-судинних подій (ССП) може бути призначений будь-який із зазначених представників ІНЗКТГ-2 (емпагліфлозин (Джардінс®), канагліфлозин або дапагліфлозин). Однак лише емпаліфлозин (Джардінс®) рекомендований для зниження ризику смертності. Саме тому слід надавати перевагу цьому препарату, коли йдеться про збереження життя наших пацієнтів.

Яка роль контролю глікемії у профілактиці ССЗ?

Я.А. Саєнко. Контроль глікемії, безумовно, є важливим фактором профілактики ССЗ і ССП у пацієнтів із ЦД 2 типу, але на сьогодні певні цукрознижувальні препарати довели ефективність щодо зниження ССР, тому саме ці лікарські засоби мають призначатися пацієнтам із ЦД 2 типу та високим ССР. Наприклад, лікування інсуліном (хоча він і є ефективним засобом контролю глікемії) мало впливає на зниження ризику ССП.

На сьогодні в групі ІНЗКТГ-2 єдиним цукрознижувальним препаратом, який продемонстрував достовірне зниження смертності в пацієнтів із ЦД 2 типу та ССЗ, є емпаліфлозин, про що переконливо свідчать результати дослідження EMPA-REG OUTCOME®. В цьому випробуванні емпаліфлозин продемонстрував максимальне зниження ризику госпіталізації

щодо серцевої недостатності (СН) (на 35%), достовірне зниження кардіоваскулярної смертності (на 38%) у пацієнтів із ЦД 2 типу та діагностованим ССЗ атеросклеротичного генезу.

Наскільки ефективним і безпечним є емпаліфлозин з огляду на його цукрознижувальні властивості?

Я.А. Саєнко. Джардінс® (емпагліфлозин) має високу ефективність і здатен знижувати рівень HbA_{1c} на 3,7% в осіб з декомпенованим перебігом захворювання; водночас важливо зазначити, що він демонструє глюкозозалежний цукрознижувальний ефект.

В Україні найпоширенішими цукрознижувальними препаратами є похідні сульфонілсечовини, однак ризик розвитку гіпоглікемії на тлі їхнього прийому є занадто високим. Для порівняння: в емпаліфлозину цей показник у 12 разів нижчий. Необхідно пам'ятати, що тяжка гіпоглікемія – фактор ризику розвитку фатальних серцево-судинних ускладнень в осіб із ЦД 2 типу, тому не варто ставитися легковажно до обрання цукрознижувальної терапії.

Під час призначення лікування пацієнту із ЦД 2 типу необхідно враховувати його вплив на масу тіла. Порівняли вплив емпаліфлозину та препарату сульфонілсечовини гліметіриду на динаміку маси тіла протягом 104-тижневого періоду лікування. Наприкінці випробування середня втрата маси тіла в пацієнтів групи емпаліфлозину становила 3,12 кг. У хворих групи гліметіриду, навпаки, спостерігалася збільшення маси тіла в середньому близько на 1 кг.

Які представники ІНЗКТГ-2 наявні на вітчизняному фармацевтичному ринку?

Я.А. Саєнко. Наразі в Україні зареєстровано 2 препарати ІНЗКТГ-2 – емпаліфлозин і дапагліфлозин. На сьогодні маємо результати 2 досліджень з оцінки ССР у пацієнтів із ЦД 2 типу при застосуванні емпаліфлозину (дослідження EMPA-REG OUTCOME®) і дапагліфлозину (дослідження DECLARE-TIMI 58), у яких лише емпаліфлозин довів здатність знижувати серцево-судинну та загальну смертність у пацієнтів із ЦД 2 типу та діагностованим ССЗ атеросклеротичного генезу.

Чи можна комбінувати ІНЗКТГ-2 емпаліфлозин з інсулінотерапією?

Я.А. Саєнко. ЦД 2 типу є невпинно прогресуючим захворюванням, тому

із часом з'являється потреба в підсиленні цукрознижувальної терапії. Рано чи пізно пероральні цукрознижувальні засоби не забезпечують належного контролю ЦД 2 типу, що потребує додаткового призначення інсуліну. Джардінс® (емпагліфлозин) ефективно та безпечно сприяє додатковому зниженню глікемічних показників, що може відтермінувати призначення інсулінотерапії, а також знизити дозу інсуліну більше ніж на 20% при його застосуванні.

Чи можна комбінувати метформін та ІНЗКТГ-2 емпаліфлозин?

Я.А. Саєнко. Метформін уже декілька десятиліть залишається препаратом першої лінії у пацієнтів із ЦД 2 типу. Поєднаний прийом метформіну й емпаліфлозину є досить безпечною стратегією.

На сьогодні великою популярністю серед ендокринологів користується фіксована комбінація метформіну та емпаліфлозину, представлена у вигляді препарату Сінджарді (1 таблетка містить 12,5 мг емпаліфлозину та 1000 мг метформіну), який застосовується по 1 таблетці 2 рази на добу.

Як оцінити ССР у пацієнта із ЦД 2 типу?

Л.А. Міщенко. Стратифікацію ССР як кардіологи, так і сімейні лікарі застосовують у своїй практичній діяльності досить давно. Ці дані необхідні для призначення адекватної антигіпертензивної терапії, статинотерапії, а також антитромботичних препаратів. Цукрознижувальні засоби тривалий час не входили до цього переліку, оскільки не демонстрували своєї ефективності щодо зниження ССР. Утім, після отримання результатів дослідження EMPA-REG OUTCOME® з емпаліфлозином ситуація змінилася. На сьогодні доведено зниження СС смертності в пацієнтів із ЦД 2 типу та ССЗ при застосуванні емпаліфлозину.

Згідно з рекомендаціями ESC/EASD (2019), пацієнтам із ЦД 2 й атеросклеротичним кардіоваскулярним захворюванням або дуже високим / високим ССР для профілактики ССП і зниження ризику смерті має бути призначений емпаліфлозин.

До високого ССР належить пацієнт із ЦД 2 типу, який хворіє на діабет понад 10 років і має хоча б один із факторів ССР (вік >50 років, артеріальна гіпертензія (АГ), дисліпідемія, куріння, ожиріння).

Якщо пацієнт із ЦД 2 типу має високий СС ризик, але він компенсований, чи маємо додати Джардінс®?

Л. А. Міщенко. Таким хворим, безумовно, необхідно до схеми лікування додати емпагліфлозин. У цьому випадку навіть не йдеться про додаткове зниження показників глікемії, адже призначення емпагліфлозину насамперед спрямоване на подовження тривалості життя пацієнта, зменшення СС ризику. За результатами досліджень, Джардінс® (емпагліфлозин) продемонстрував також і виражені нефропротекторні властивості у хворих на ЦД 2 типу. Саме тому на сьогодні емпагліфлозин широко використовують не лише ендокринологи, а й кардіологи.

В дослідженні EMPA-REG OUTCOME® емпагліфлозин продемонстрував достовірне зниження кардіоваскулярної смертності (на 38%) у хворих із ЦД 2 типу та діагнованим ССЗ захворюванням атеросклеротичного генезу порівняно з пацієнтами, які отримували адекватну цукрознижувальну й антигіпертензивну терапію, а також статини. Достовірна розбіжність показників серцево-судинної смертності в групах досягалася досить швидко – всього через 2 міс від початку лікування, що є вражаючим результатом. Відтак, необхідно якомога раніше призначати Джардінс® пацієнтам із ЦД 2 типу та високим СС ризиком для збереження якості та подовження тривалості життя.

Ще однією перевагою препарату Джардінс® (емпагліфлозин) є покращення прогнозу в пацієнтів із ЦД 2 типу та СН. Зокрема, дослідження EMPA-REG OUTCOME® продемонструвало зниження частоти госпіталізацій щодо СН у пацієнтів із ЦД 2 типу та ССЗ у разі лікування емпагліфлозином на 35%.

EMPA-REG OUTCOME® – перше дослідження, яке продемонструвало вражаючі серцево-судинні переваги емпагліфлозину в пацієнтів з ЦД 2 типу та ССЗ:

- зниження серцево-судинної смертності на 38%;
- зниження госпіталізації щодо СН на 35%;
- зниження смерті від усіх причин на 32%.

Яким чином емпагліфлозин впливає на функцію нирок?

Я. А. Саєнко. За даними дослідження EMPA-REG OUTCOME®, в групі емпагліфлозину ШКФ залишалася стабільною (порівняно із групою плацебо) у пацієнтів із ЦД. Загалом спостерігалася зниження ризику виникнення або прогресування нефропатії на 39%, стійкої макроальбумінурії – на 38%, подвоєння креатиніну – на 44%, початку ниркової замісної терапії – на 55%.

Об'єднана ниркова кінцева точка, що включала розвиток термінальної стадії ХХН або стійке значне зниження ШКФ, була вдвічі нижчою в групі емпагліфлозину (відносний ризик 0,5; 95% довірчий інтервал 0,32-0,77). Подальший підгруповий аналіз продемонстрував, що нефропротекторний ефект емпагліфлозину проявляється незалежно від початкових показників ШКФ.

Наведені результати беззаперечно свідчать про потужні нефропротекторні властивості емпагліфлозину.

Про які додаткові сприятливі ефекти препарату Джардінс® (емпагліфлозин) корисно знати клініцистам?

Л. А. Міщенко. Препарати групи іНЗКТГ-2, зокрема емпагліфлозин, можуть бути корисними в лікуванні АГ у пацієнтів із ЦД 2 типу. Лікарі добре знають, що особи

із ЦД 2 типу часто мають резистентну АГ, яка складно піддається лікуванню. Наприклад, у дослідженні EMPA-REG OUTCOME® призначення емпагліфлозину сприяло додатковому зниженню систолічного артеріального тиску в середньому на 7,7 мм рт. ст. Звичайно, що емпагліфлозин не належить до класичних антигіпертензивних препаратів, однак його застосування в пацієнтів із ЦД 2 типу здатне посилити ефективність останніх.

Які побічні ефекти притаманні іНЗКТГ-2 та емпагліфлозину зокрема?

Я. А. Саєнко. Побічна дія пов'язана зі збільшенням ризику генітальних інфекцій та інфекцій сечовивідних шляхів. Генітальні інфекції (найчастіше молочниці) зазвичай мають слабку чи помірну інтенсивність, з'являються нечасто (приблизно

в 4% пацієнтів) і рідко потребують припинення терапії.

Інфекції сечовивідних шляхів взагалі досить часто зустрічаються в осіб з діабетом і можуть загострюватися на тлі прийому емпагліфлозину. За наявності ознак інфекції

необхідно провести адекватне її лікування без відміни препарату. Якщо в процесі лікування розвивається ускладнена інфекція сечовивідних шляхів, рекомендується тимчасово відмінити препарат і провести адекватну санацію хворого.

Отже, іНЗКТГ-2 мають потужну доказову базу кардіо- і нефропротекції та посідають важливе місце в алгоритмі лікування ЦД 2 типу згідно із сучасними рекомендаціями; вони є препаратами першого вибору після метформіну для пацієнтів із ЦД 2 типу та високим кардіоваскулярним ризиком, уже існуючим ССЗ атеросклеротичного генезу, ХХН або СН. Серед усіх представників іНЗКТГ-2 Джардінс® (емпагліфлозин) демонструє найпереконливіші докази щодо зниження серцево-судинної та загальної смертності пацієнтів із ЦД 2 типу і ССЗ та подовження тривалості життя. Призначати Джардінс® (емпагліфлозин) хворим на ЦД 2 типу з високим СС ризиком необхідно якомога раніше, в ідеалі – на первинній ланці медичної допомоги, що забезпечить найкращі віддалені результати щодо СС ризику, ниркових ускладнень та зниження ризику смерті.

Підготував В'ячеслав Килимчук



При керуванні перебігом цукрового діабету 2 типу¹

СИЛА ДОСЯГТИ БІЛЬШОГО

ДЖАРДІНС®

- Численні переваги в лікуванні пацієнтів з ЦД 2 типу*
- Доведений захист СС системи***

СІНДЖАРДІ®

- Комбінація переваг Джардінс® та метформіну в 1 таблетці²

Джардінс®
(емпагліфлозин)

Сінджарді®
(емпагліфлозин/метформін НС)

*У дорослих з цукровим діабетом 2 типу та СС захворюванням¹

ЗПА — захворювання периферичних артерій; ІМ — інфаркт міокарда; СС — серцево-судинний; ССЗ — серцево-судинне захворювання; ЦД — цукровий діабет.

*На додачу до зниження рівня глюкози, лікарський засіб ДЖАРДІНС® продемонстрував зниження ваги та артеріального тиску; лікарський засіб ДЖАРДІНС® не показаний для зниження ваги чи зниження артеріального тиску. **Дорослі пацієнти з недостатньо контрольованим діабетом 2 типу та ІКС, ЗПА чи ІМ або інсультом в анамнезі.^{1,2} Zinman B, Inzucchi S, Lachin J, et al. Дослідження EMPA-REG OUTCOME™ Обґрунтування, дизайн та вихідні характеристики рандомізованого, плацебо-контрольованого дослідження серцево-судинних наслідків застосування емпагліфлозину. Cardiovasc Diabetol. 2014;13(102):1–8.

1. Джардінс®. Інструкція для медичного застосування, грудень 2020 р. 2. Сінджарді®. Інструкція для медичного застосування, січень 2021 р.

†Зниження відносного ризику СС смертності на 38% було досягнуто в загальній популяції дослідження EMPA-REG OUTCOME® (дорослі пацієнти з недостатньо контрольованим цукровим діабетом 2 типу та ІКС, ЗПА або ІМ та інсультом в анамнезі) протягом усього періоду дослідження (HR = 0,62; 95% ДІ: 0,49, 0,77; p < 0,001).

Коротка інструкція для препарату Джардінс®. **Склад:** діюча речовина: емпагліфлозин; 1 таблетка містить емпагліфлозину 10 мг або 25 мг; допоміжні речовини: лактоза, моногідрат та інші. **Лікарська форма.** Таблетки, покриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті. Інші препарати для зниження рівня глюкози в крові, за винятком інсулінів. **Показання.** Лікування цукрового діабету 2 типу у дорослих, якщо дотримання дієти та фізичних вправ не забезпечують адекватного контролю глікемії: як монотерапія у разі непереносимості метформіну; у комбінації з іншими гіпоглікемізуючими лікарськими засобами. Щодо результатів дослідження комбінованої терапії, зокрема контролю глікемії та серцево-судинних ускладнень, див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакологічні властивості». **Спосіб застосування та дози.*** Дозування. Рекомендована початкова доза становить 10 мг емпагліфлозину 1 раз на добу як монотерапія або у складі комбінованої терапії з іншими лікарськими засобами, що застосовуються при цукровому діабеті. Максимальна добова доза становить 25 мг (див. нижче і розділ «Особливості застосування»). Спосіб застосування. Таблетки можна приймати з їжею або без їжі, запиваючи водою, не розжовуючи. У разі пропуску дози її слід прийняти, як тільки пацієнт згадає, проте не слід приймати подвійну дозу препарату в один і той же день. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. **Побічні реакції.*** Найбільш частою побічною реакцією була гіпоглікемія при застосуванні з сульфонілсечовиною або інсуліном. Повна інформація про побічні реакції наведена у повному обсязі у Інструкції для медичного застосування препарату Джардінс®. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Берінгер Інґельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина. **Р.П. в Україні:** № UA/14980/01/01, № UA/14980/01/02. *Для докладної інформації див. Інструкцію для медичного застосування препарату.

Коротка інструкція для препарату Сінджарді®. **Склад:** діюча речовина: емпагліфлозин, метформін гідрохлорид; 1 таблетка містить 12,5 мг емпагліфлозину та 1000 мг метформіну гідрохлориду; допоміжні речовини: таблетки 12,5 мг/1000 мг: крохмаль кукурудзяний, коповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, плівкова оболонка Opadry® Purple 02B200006; **Лікарська форма.** Таблетки, покриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовують при цукровому діабеті. Комбінація пероральних гіпоглікемічних препаратів. **Показання.** Лікування цукрового діабету 2-го

типу у дорослих як доповнення до дієтотерапії та режиму фізичних навантажень: якщо застосування максимально переносимої дози одного лише метформіну недостатньо; якщо застосування метформіну в комбінації з іншими лікарськими засобами для лікування діабету не забезпечує достатнього глікемічного контролю; якщо пацієнти вже отримують терапію із застосуванням комбінації емпагліфлозину і метформіну у вигляді окремих препаратів. Щодо результатів дослідження застосування комбінації, впливу на глікемічний контроль та серцево-судинні захворювання див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакологічні властивості». **Спосіб застосування та дози.*** Дози Дорослі з нормальною функцією нирок (ШКФ ≥ 90 мл/хв). Рекомендована доза становить 1 таблетку двічі на добу. Дозу препарату підбирають індивідуально на основі поточного режиму пацієнта, ефективності та переносимості рекомендованої дозової дози 10 мг або 25 мг емпагліфлозину, при цьому не перевищуючи максимальну рекомендовану дозову метформіну. Спосіб застосування. Препарат СІНДЖАРДІ застосовують двічі на добу під час їжі для зменшення побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту, пов'язаних із застосуванням метформіну. Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи водою. Всі пацієнти повинні продовжувати дотримуватись дієти з належним розподілом вживання вуглеводів протягом дня. Пацієнтам з надлишковою вагою слід продовжувати дотримуватись низькокалорійної дієти. У разі пропуску прийому дози її слід прийняти якомога скоріше. Не слід приймати подвійну дозу препарату в один і той же день. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин; будь-який тип метаболічного ацидозу (лактоацидоз, діабетичний кетозацидоз) (див. розділ «Особливості застосування»); діабетична прекома; тяжка ниркова недостатність (ШКФ < 30 мл/хв) (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»); гострі стани, що можуть змінювати ниркову функцію, такі як зневоднення, тяжка інфекція, шок (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»); гострі або хронічні захворювання, що можуть спричинити тканинну гіпоксію: серцева або дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок (див. розділи «Особливості застосування»); печінкова недостатність, гостра алкогольна інтоксикація, алкоголізм (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). **Побічні реакції.*** Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях були гіпоглікемія (у разі застосування з інсуліном та/або сульфонілсечовиною) та шлунково-кишкові симптоми (нудота, блювання, діарея, біль у животі та втрата апетиту). Повна інформація про побічні реакції наведена у повному обсязі у Інструкції для медичного застосування препарату Сінджарді®.

Представництво «Берінгер Інґельхайм РЦВ ГмбХ енд Ко КГ» в Україні: 04073, м. Київ, проспект Степана Бандери, 28А, 3 поверх; тел.: (044) 494-12-75. Питання стосовно медичної інформації, будь ласка, надсилайте на електронну адресу: MEDUABIMedicalInformation.KBP@boehringer-ingenlheim.com.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах та інших наукових заходах з медичної тематики.

При підозрі на побічні реакції, з питаннями щодо якості та помилок при застосуванні лікарських засобів компанії «Берінгер Інґельхайм», що мають відношення до викладеного вище, слід звертатися за телефоном: +380 44 494 12 75, факсом +380 44 494 12 71, або електронною поштою PV_Local_Ukraine@boehringer-ingenlheim.com.



НовоСевен® — швидкий контроль кровотеч зі сприятливим профілем безпеки¹



Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу НовоСевен® (NovoSeven®)*

Реєстраційне посвідчення № UA/5178/01/04, № UA/5178/01/05. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 1225 від 10.11.2016. **Склад:** діюча речовина: ептаког альфа (активованого) (rFVIIa); 1 флакон містить 2 мг (100 КМО) або 5 мг (250 КМО) ептакогу альфа (активованого); допоміжні речовини: натрію хлорид; кальцію хлорид; дигідрат; гліцилгліцин; полісорбат 80; метіонін; сахароза; маніт (E421). Після розчинення продукт містить 1 мг/мл ептакогу альфа (активованого) після відновлення з розчинником. Розчинник: гістидин, вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій. **Основні фізико-хімічні властивості:** ліофілізований порошок білого кольору. **Фармакотерапевтична група.** Гемостатичні засоби. Фактори згортання крові. Код АТХ B02B D08. **Показання.** Лікування кровотеч і їх профілактика при хірургічних втручаннях або при інших інвазивних процедурах у пацієнтів з такими захворюваннями: уроджена гемофілія з рівнем інгібіторів факторів коагуляції VIII або IX > 5 BU (одиниць Бетезда); уроджена гемофілія з вираженою реакцією на введення факторів VIII або IX в анамнезі; набута гемофілія; уроджений дефіцит VII фактора; тромбастенія Гланцмана з антитілами до GP IIb-IIIa /aбо HLA і резистентністю до переливання тромбоцитів у минулому або у даний час. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої допоміжної речовини, а також до білків мишей, хом'яків або корів. **Спосіб застосування та дози.** Лікування слід розпочинати під наглядом лікаря, який має досвід лікування гемофілії та/або кровотеч. **Побічні реакції.** Розлади з боку крові та лімфатичної системи. Розлади з боку шлунково-кишкового тракту. Загальні розлади та стан місця введення. Розлади з боку імунної системи. Лабораторні дослідження. Розлади з боку нервової системи. Розлади з боку шкіри та підшкірної тканини. Розлади з боку судинної системи. **Термін придатності.** 3 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей, захищеному від світла місці, при температурі не вище 25 °С. Не заморожувати. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник/заявник.** А/Т Ново Нордскік/ Novo Nordisk A/S. **Дата останнього перегляду:** 17.02.2020.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу НовоСевен® (NovoSeven®).

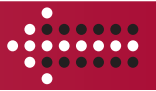
*Інформацію подано скорочено. Будь ласка, ознайомтеся з повною Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу, перш ніж застосовувати або призначати препарат.
Ново Нордскік. *НовоСевен — ептаког альфа.

Представлена інформація призначена виключно для спеціалістів охорони здоров'я.



ТОВ «Ново Нордскік Україна»,
Україна, 01014, вул. Болсуновська, 13-15.
Телефон/факс: +38(044)389-44-00,
www.novonordisk.ua, www.novonordisk.com, www.hemo.org.ua





Як покращити діагностику та менеджмент набутої гемофілії

Наприкінці квітня відбулася XI Науково-практична конференція з міжнародною участю «Перспективи діагностики та лікування гематологічних захворювань», участь у якій як експерт і спікер узяв відомий гематолог, автор багатьох наукових публікацій, серед яких «Будапештський» протокол з індукції імунотолерантності при набутій гемофілії (Nemes L., Pitlik E., 2000), доктор Ласло Немеш із Національного центру гемофілії (м. Будапешт, Угорщина).

У рамках дискусії Ласло Немеш поділився власними напрацюваннями та досвідом, даними міжнародних реєстрів, результатами досліджень щодо перебігу, демографічних характеристик, основ лікування набутої гемофілії (НГ).

Поширеність НГ та її основні характеристики

НГ є доволі рідкісним захворюванням; її поширеність становить 0,2-1,5 на мільйон населення на рік. За даними реєстрів SACHA, UKHCDO (A United Kingdom Haemophilia Center Doctors' Organisation), поширеність НГ є дещо вищою – понад 1,5 випадку на мільйон населення на рік.

Значна частка інформації, що наразі є доступною, походить з одноцентрових, регіональних або національних реєстрів НГ – Wales, Budapest, SACHA (Франція), AICE (Італія). Є також загальноєвропейський реєстр EACH2 (Knoebl P. et al., 2012). Доповідач із колегами також брав участь у цьому проєкті.

Тут уперше висвітлено демографічні характеристики НГ: n=501; медіана віку перевищує 70 років, спостерігається переважання кількості чоловіків над жінками. Що стосується пацієнтів у розрізі віку та статі, то частота випадків досягає піку у двох вікових групах – 20-40 років; домінують переважно жінки (цю групу складають післяпологові пацієнтки, породіллі). Механізм розвитку НГ у цій когорті здебільшого є автоімунним.

Другий і більший пік припадає на вікову групу 70-90 років, у якій переважна більшість пацієнтів чоловічої статі. У цих хворих асоційованими фоновими захворюваннями є злоякісні новоутворення. Значну частку також складають випадки ідіопатичної НГ (51,9%). Під ідіопатичними слід розуміти такі випадки, коли фонового захворювання немає як такого, а розвивається імунологічний розлад старшого віку – втрата толерантності до фактора VIII.

НГ на тлі злоякісних новоутворень розвивається в 11,8% випадків, автоімунних захворювань – 11,6%.

Що стосується механізмів розвитку НГ, то в пацієнтів формуються антитіла IgG1-IgG4, які зв'язуються з функціонально важливими доменами A2-C2 фактора зсідання VIII; це спричиняє порушення важливих функцій фактора зсідання VIII, зв'язування із субстратом, ферментом, фосфоліпідними поверхнями, а також із білковим IX фактором зсідання (Baudo, de Cataldo, 2007; Zeitler et al., 2010; Shander et al., 2011).

Характерні риси перебігу НГ

Типовими є масивні кровотечі у хворих під час першого звернення без попереднього геморагічного анамнезу; їх частота становить 87%. Аналіз реєстрів доводить, що понад 70% хворих звертаються по допомогу щодо життєзагрозливих кровотеч і таких, які загрожують втратою кінцівки (з них летальних – 8-22%). У половині випадків кровотечі локалізуються підшкірно. Йдеться про масивні підшкірні гематоми, а також глибокі між'язові гематоми (ретроперитонеальні).

Нечасто розвиваються крововиливи в центральну нервову систему. Гемартрози також спостерігаються рідко – лише 5% припадає на кровотечі в суглоби за НГ (Huth-Kuhne A. et al., 2009; Franchini M. et al., 2012; Delgado J. et al., 2003; Collins P.W. et al., 2007).

Водночас характерною ознакою є те, що активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) не корегується при корекційних пробах.

Обнадійливим є той факт, що після того як діагноз установлено, існує можливість здолати геморагічні розлади препаратами обхідної дії. У більшості випадків є змога досягти ерадикації інгібітора фактора згортання крові (в 9 з 10 випадків НГ є виліковною).

Типові відмінності між набутою та вродженою гемофілією

Існує низка відмінностей між набутою та вродженою гемофілією, зокрема локалізація кровотеч, адже за НГ кровотечі локалізуються в множинних ділянках, а при вродженій гемофілії це здебільшого відбувається в суглобах. Кінетика

інгібіторів до факторів згортання крові є різною: за набутою – 2 тип, за вродженою – 1 тип. У разі НГ можлива резидуальна активність VIII фактора, незважаючи на присутність інгібітора. Анамнестичний відгук при введенні VIII фактора не є особливо вираженим за НГ; натомість за вродженою гемофілією зазвичай анамнестичний відгук наявний.

Складнощі діагностики НГ

Проблема полягає в тому, що НГ є незнайомою для багатьох лікарів з огляду на рідкісний характер. НГ неможливо розпізнати без належної лабораторної діагностики. Недостатньо визначити лише протромбіновий час. Часто трапляється, що пацієнтові визначають АЧТЧ, однак ігнорують подовження цього показника; це зумовлює діагностичні помилки.

Незважаючи на яскраву клінічну характеристику, навіть за даними загальноєвропейського реєстру зафіксовано значну затримку в установленні правильного діагнозу, а це спричиняє затримку необхідної гемостатичної терапії, адже, якщо немає діагнозу, то немає й специфічного лікування.

У ¼ випадків затримка діагнозу становила 1 тиждень, а в ½ випадків – перевищувала 1 тиждень.

У чому полягають основні принципи лікування НГ?

Лікування НГ можна умовно розподілити на 2 частини:

- невідкладна гемостатична терапія;
- тривала ерадикація інгібіторів до факторів згортання крові.

Відповідно до міжнародних настанов, опублікованих торік (Tiede A. et al. International recommendation on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A, 2020), як терапію першої лінії рекомендовано призначати препарати обхідної дії, а саме рекомбінантний препарат фактора FVIIa (rFVIIa) або активований протромбіновий комплекс.

Згідно з відомостями реєстру EACH2 щодо проведення невідкладної гемостатичної терапії (n=501), більш ніж у половині випадків призначали rFVIIa. Іншим пацієнтам призначали інші препарати з обхідною дією, наприклад активований протромбіновий комплекс, а також застосовували різні підходи до підвищення концентрації VIII фактора. За даними традиційних статистичних методів, ефективність препаратів з обхідною дією є значно вищою (90%), ніж при використанні препаратів замісної дії (70%). Крім того, на тлі застосування препаратів обхідної дії істотно знизилася летальність пацієнтів із НГ.

Варто зважати на ризик побічних подій гемостатичної терапії в пацієнтів старшої вікової групи. За даними реєстру EACH2, серед 300 хворих цієї когорти було зафіксовано 11 випадків тромбоемболічних ускладнень. Спостерігалися як венозні, так і артеріальні тромбози.

В основі терапії з метою ерадикації інгібіторів до факторів коагуляції лежать імуносупресори.

Імуносупресивна терапія проводиться переважно стероїдами як монотерапія (чи в поєднанні з цитостатичними препаратами). Найчастіше як цитостатичний препарат застосовується циклофосфамід. Існують також новіші підходи, в основі яких лежить застосування препарату ритуксимабу як монотерапії (чи в комбінації з іншими імуносупресорами) (Collins P.W., 2011; Delgado J. et al., 2003; Boles J.C. et al., 2011; Franchini M., Lippi G., 2008; Stasi R. et al., 2004).

У цьому випадку слід ретельно зважати на співвідношення користь/ризик, адже наші пацієнти переважно старшого віку та є доволі вразливими, а інтенсивна імуносупресивна терапія НГ пов'язана з ризиком інфекційних ускладнень, що може спричинити сепсис і смерть. Незважаючи на це, необхідно подолати геморагічні ускладнення й досягти ерадикації інгібітора до факторів коагуляції (Baudo F., de Cataldo F. et al., 2007; Knoebl P., 2012).

Із метою визначення оптимальної схеми ерадикаційної терапії в рамках реєстру EACH2 порівнювали такі режими терапії: стероїди як монотерапію; стероїди + ритуксимаб; стероїди + циклофосфамід, монотерапія ритуксимабу та ритуксимаб + будь-який інший агент.

Продemonстровано, що для досягнення повної ремісії найефективнішою виявилася комбінація стероїдів із циклофосфамідом.

Окрім того, режими на основі ритуксимабу забезпечували успіх терапії дещо пізніше, ніж інші режими лікування. Медіана часу до ремісії становила 5 тижнів для стероїдів або стероїдів із циклофосфамідом і майже вдвічі довше для монотерапії ритуксимабом або комбінованих схем із цим препаратом.

Ще один важливий результат, на який варто звернути увагу лікарів: внутрішньовенні гемоглобіни при НГ ніяк не впливають на частоту досягнення успіху та не рекомендовані до застосування за цього захворювання.

Якою є оптимальна тривалість курсу rFVIIa?

Усе залежить від стану пацієнта та клінічних проявів геморагічного синдрому. Зазвичай потрібно декілька днів призначення цього препарату.

Відповідно інструкції для медичного застосування препарату, НовоСевен® (rFVIIa) варто вводити якнайшвидше після початку кровотечі. Початкову рекомендовану дозу вводять внутрішньовенно (болюсно) з розрахунку 90 мкг (4,5 КМО) на кг маси тіла. Після введення початкової дози може виникнути потреба в повторних введеннях. Тривалість лікування й інтервали між введеннями варіюють залежно від тяжкості кровотечі, виду інвазивної процедури або оперативного втручання. Спочатку препарат повторно вводять через 2-3 год. За необхідності продовження лікування після досягнення ефективного гемостазу введення повторюють через 4, 6, 8 або 12 год стільки, скільки буде потрібно для лікування.

Типовий клінічний випадок НГ із власного практичного досвіду

Пацієнт Н. віком 75 років, маса тіла – 66 кг. Це типовий з огляду на анамнез хворий старшого віку, в якого наявна низка супутніх захворювань (артеріальна гіпертензія, гіперурикемія, бронхіальна астма, порушення толерантності до глюкози, доброякісна гіперплазія простати, емфізема). Проте жодних анамнестичних даних щодо геморагічних розладів або діатезів після попередніх травм та операцій у хворого не було. У минулому в пацієнта не відзначалося жодних аномальних кровотеч.

Хворий звернувся щодо великої ретроперитонеальної гематоми, що становила загрозу для його життя; його госпіталізували до відділення судинної хірургії, прооперували, після чого через декілька годин з'явилася гематома *musculus psoas major*. Хворий залишався в стані шоку, кровотеча тривала. Проведено дослідження показників гемостазу: міжнародне нормалізоване відношення без відхилень, рівень тромбоцитів також був у межах норми.

Пацієнту проводили трансфузію замороженої плазми, протромбінового комплексу, тромбоцитів, ін'єкції етамзилату. На тлі лікування кровотеча не припинялася. Було повторно проведено ще 3 оперативні втручання й лише через 2 тижні від початку захворювання до Центру гемофілії надійшов зразок крові цього пацієнта.

Затримка в діагностиці була доволі тривалою. Пацієнт уже отримав тривалу інтенсивну терапію.

Без зусиль діагностовано НГ, адже активність VIII фактора становила 0,9%, а рівень інгібітора фактора коагуляції – 14 BU (одиниць Бетесда)/мл. АЧТЧ не змінювався після проведення корегувальних проб (саме в цьому полягає основа діагностики НГ).

Після встановлення діагнозу було розпочато гемостатичну терапію препаратами обхідної дії, далі проведено ерадикацію інгібіторів до факторів коагуляції.

Тест Бетесда продемонстрував покращення лабораторної картини вже після 3 тижнів терапії, спрямованої на ерадикацію інгібітора фактора коагуляції. Отже, досягнуто повної ремісії. Геморагічні розлади минули, кровотеча припинилася.

Проте слід пам'ятати, що існує невеликий ризик рецидиву, частота якого становить приблизно 10% (Huth-Kuhne A. et al., 2009; Collins P.W. et al., 2007; Delgado J. et al., 2003). Це означає, що таких пацієнтів потрібно залишати у своєму полі зору. Зазвичай проводиться спостереження за пацієнтами щомісяця протягом перших 6 міс після досягнення повної ремісії, згодом (1 раз на 2 міс протягом року) хворих запрошують на контрольні огляди.

Підготувала **Наталія Нечипорук**



Оцінка впливу тривалого застосування назальних кортикостероїдів на ринологічні симптоми COVID-19

При коронавірусній хворобі (COVID-19) часто спостерігаються назальні симптоми (особливо на ранніх стадіях захворювання). Мета цього дослідження – оцінка впливу застосування назальних кортикостероїдів (НКС) на інтенсивність ринологічних проявів COVID-19 за допомогою опитувальника SNOT-22.

Передумови дослідження

НКС є основою терапії алергічного риніту, а також часто використовуються при неалергічному риніті та хронічному риносинуситі. Ці препарати зменшують міграцію запальних клітин до епітелію дихальних шляхів, вибірково пригнічують місцеву експресію цитокінів, інгібують вивільнення прозапальних медіаторів і підтримують нормальну структуру слизової оболонки. Так, E. Minshall і співавт. (1998) продемонстрували зменшення вогнищевої метаплазії в носовому епітелії при тривалому використанні метазону фуроату в пацієнтів з алергічним ринітом.

Ще на початку пандемії експерти ініціативи ARIA (The Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) й EAACI (The European Academy of Allergy and Clinical) опублікували консенсус, у якому наголошували на необхідності продовження лікування НКС у пацієнтів з алергічним ринітом під час пандемії COVID-19. У заяві підкреслюється відсутність доказів пригнічення імунної системи на тлі застосування цих препаратів, тоді як припинення терапії може зумовити погіршення перебігу алергічного риніту та більше поширення коронавірусу через чхання.

Важливо зазначити, що кортикостероїди здатні зменшувати не тільки алергічне, а й інфекційне

запалення. За допомогою низки експериментальних робіт доведено, що кортикостероїди не лише зменшують концентрацію прозапальних цитокінів і ушкодження епітелію в уражених риновірусом клітинних культурах, а й пригнічують реплікацію вірусу (Yamaha M. et al., 2014; Walzl E. et al., 2018; Kim S. et al., 2018).

Існують дані, що кортикостероїди пригнічують експресію ангіотензинперетворювального ферменту 2 типу в носовому епітелії (Sharif-Askari S.F. et al., 2020). Добре відомо, що цей мембранний білок використовується вірусом SARS-CoV-2 для адгезії та проникнення до клітини-господаря. Автори цієї роботи припустили можливий захисний ефект попереднього тривалого використання місцевих кортикостероїдів в умовах COVID-19.

Метою цього дослідження була перевірка гіпотези, що в пацієнтів з алергічним ринітом, які тривало використовують НКС, ринологічні симптоми COVID-19 будуть менш вираженими. Автори також мали на меті з'ясувати, чи можуть бути НКС корисними для зменшення частоти та тривалості таких добре відомих симптомів COVID-19, як аносмія й агевзія.

Матеріали та методи

Дослідження було сплановане як очне опитування та проводилося в період із квітня

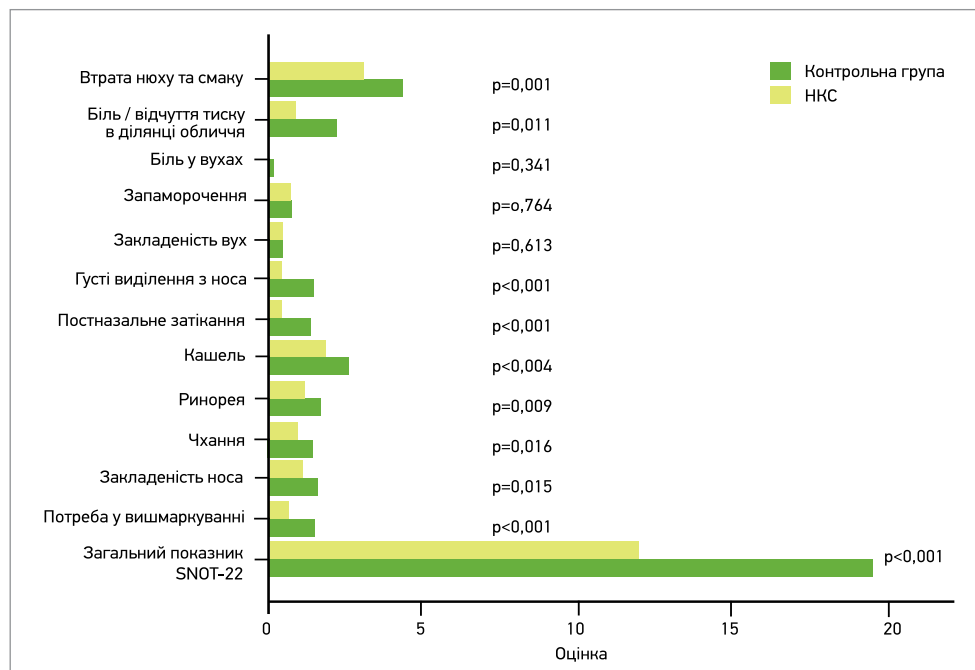


Рис. Загальний показник SNOT-22 та вираженість окремих ринологічних симптомів COVID-19 у пацієнтів, які використовували НКС, і в контрольній групі

по липень 2020 року. До випробування залучали дорослих пацієнтів, які мали симптоми респіраторного захворювання та позитивний результат полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) мазків носоглотки на SARS-CoV-2. Опи-тування проводили вже після зникнення сим-птомів і отримання негативного результату ПЛР.

Для оцінки вираженості ринологічних проявів захворювання використовували опитувальник SNOT-22 (SinoNasal Outcome Test-22), а саме його підшкали «назальні симптоми», «біль у ділянці обличчя та вухах». SNOT-22 широко застосовують у світі для оцінки якості життя й результатів лікування пацієнтів із захворюванням носа та навколونосових пазух. Анкета в поточному дослідженні містила 12 запитань, кожне з яких оцінювалося від 0 до 5 балів (загальна оцінка – від 0 до 60 балів).

Пацієнти були розподілені на дві групи відповідно до використання НКС:

- основна група, котра застосовувала мометазону фуоат 200 мкг 1 р/день протягом останніх 6 міс щодо алергічного риніту;
- контрольна група, що не використовувала НКС або інше регулярне системне чи місцеве лікування.

Із контрольної групи також виключали пацієнтів із наявністю в анамнезі хронічного риносинуситу з поліпами, дисфункції нюху чи смаку, синоназального хірургічного втручання, операцій та/або променевої терапії в ділянці голови та шиї, психічних або неврологічних захворювань, уживання тютюну, травм.

Результати

До випробування було залучено 47 пацієнтів, які перенесли COVID-19; 16 із них отримували НКС щодо алергічного риніту, а 31 пацієнт увійшов до контрольної групи. Приблизно порівну було жінок (51,1%) та чоловіків (48,9%). Середній вік становив 41,4±8,6 року. За демографічними характеристиками групи не відрізнялися між собою.

Найпоширенішими скаргами під час захворювання на COVID-19 були втрата нюху (n=41; 87,2%), кашель (n=38; 80,8%), втрата смаку (n=34; 72,3%) та закладеність носа (n=27; 57,4%).

Нюхова та смакова функції почали відновлюватися в середньому через 11,9±6,1 та 10,8±5,4 доби після початку захворювання. Значно швидше їхнє покращення спостерігалося в групі НКС (7-8,5 днів для нюху та 6-8 днів для смаку) порівняно з групою контролю (14-18 днів для нюху та 13-15 днів для смаку). Різниця між групами була достовірною за динамікою обох симптомів ($p<0,001$).

Середній загальний показник SNOT-22 становив $16,9 \pm 4,5$ (діапазон – 9-25); він був значно нижчим у групі НКС порівняно з групою контролю ($11,9$ vs $19,6$ бала відповідно; $p < 0,001$). Також

достовірна різниця відзначалася за низкою інших симптомів, у т. ч. таких, як втрата нюху та смаку, біль / відчуття тиску в ділянці обличчя, виділення з носа, постназальне затікання, кашель, чхання, закладеність носа тощо (рис.).

Висновки

Отже, переваги топічних кортикостероїдів при COVID-19 не є однозначними. У проведеному дослідженні тривале застосування мометазону фуurato асоціювалося з легким перебігом назальних симптомів, пов'язаних із коронавірусною інфекцією, про що свідчать результати опитувальника SNOT-22. Хоча рівень доказів є низьким, призначення назальних кортикостероїдів може бути корисним для швидшого відновлення порушень нюху та смакових відчуттів.

Хоча остаточні висновки робити зарано, отримані результати щодо потенційної ефективності назальних кортикостероїдів при COVID-19 є обнадійливими й заслуговують на подальше вивчення.

ДОВІДКА «ЗУ»

Мометазону фураат – це один із найефективніших і найбезпечніших топічних кортикостероїдів, які застосовуються сьогодні в клінічній практиці; характеризується потужною протизапальною дією, що значно перевищує активність інших стероїдів, і дуже низькою системною біодоступністю.

Добре відомим для українських лікарів і пацієнтів препаратом мометазону фуuratoу є назальний спрей Флікс (фармацевтична компанія «Дельта Медікел Промоушнз АГ»); його беззаперечні переваги – доведена у відповідному дослідженні біоеквівалентність оригінальному препарату та водночас доступна ціна. Флікс випускається у формі дозованого водного аерозолі по 70 і 140 доз (кожна містить 50 мкг діючої речовини). Перший варіант є зручнішим для тимчасового лікування гострих станів, тоді як другий – вигідніший для тривалої терапії.

За матеріалами: İşlek A., Balcı M. Evaluation of effects of chronic nasal steroid use on rhinological symptoms of COVID-19 with SNOT-22 questionnaire. Pharmacol. Rep. 2021 Feb 24; 1-5.

Підготувала **Наталія Александрук**

[illegible]

Проблеми діагностики й профілактики вірусного кліщового енцефаліту в Україні та шляхи їх вирішення

Резолюція наради експертів

26 березня у форматі онлайн на нараді експертів були розглянуті питання сучасної епідеміологічної ситуації, стану моніторингу й діагностики вірусного кліщового енцефаліту (КЕ) в Україні. Проведено оцінювання актуальності цієї проблеми, а також обговорені шляхи удосконалення чинних національних настанов із профілактики та діагностики вірусного КЕ.

Невирішеними питаннями в діагностиці та профілактиці вірусного КЕ залишаються:

- недосконалість епідеміологічного нагляду на ензоотичних та ендемічних територіях;
- невідповідність стандартів і можливостей діагностики хвороби сучасним вимогам;
- обмежений доступ до діагностики захворювання;
- застарілі й неактуальні настанови Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України з діагностики та профілактики вірусного КЕ;
- недостатня обізнаність фахівців охорони здоров'я щодо проблеми вірусного КЕ.

КЕ – важлива нозологія з-поміж вірусних інфекцій центральної нервової системи в країнах Євразії. Захворювання є ендемічним для багатьох країн Європи, Росії, північного Китаю і Японії. Останніми роками вірус КЕ (ВКЕ) вперше був виявлений у таких країнах, як Нідерланди (2016 р.) і Велика Британія (2019 р.). Прогнозується, що ендемічні райони розширюватимуться внаслідок глобального потепління. Щороку в світі реєструється ≈10 000-12 000 клінічних випадків вірусного КЕ, але, як вважають, цей показник є значно нижчим за фактичну загальну їх кількість. Найбільша розповсюдженість спостерігається в країнах Балтії та Центральної Європи; складає ≈5 випадків на 100 000 населення. Саме тому в цих та інших європейських країнах існують державні програми вакцинації населення проти ВКЕ, а туристам, котрі прямують до цих країн, рекомендовано пройти курс специфічної імунопрофілактики.

Україна має ендемічні щодо вірусного КЕ території, виявлені по всій країні, хоча вони здебільшого сконцентровані на Поліссі (Волинь), у південних областях і в АР Крим. За офіційними даними, останніми роками захворюваність становить декілька випадків на рік; такі показники є значно меншими порівняно з попередніми десятиріччями, а також за порівняння із сусідніми країнами. Водночас прицільні серологічні дослідження пацієнтів з відповідною симптоматикою та здорових осіб демонструють високий рівень серопозитивного населення, який різко контрастує з офіційними даними, що може бути обумовлено недостатньою поінформованістю лікарів щодо КЕ, недоступністю лабораторної діагностики та недосконалістю системи епідеміологічного моніторингу.

Наша країна вважається ензоотичною зоною європейського (західного) підтипу вірусу, що не відповідає дійсності. Насправді на території України розповсюджені всі 3 основні підтипи ВКЕ: європейський (західний), сибірський та далекосхідний.

Основний механізм передачі збудника КЕ – трансмісивний. Вірусомформність кліщів-переносників ВКЕ досягає значних показників залежно від популяції, що також різко контрастує з показниками захворюваності. Важливим додатковим шляхом передачі збудника інфекції є аліментарний – за допомогою непастеризованого молока та молочних продуктів від кіз або корів, інфікованих ВКЕ. На особливий ризик наражаються особи, які вживають молокопродукти маленьких домашніх та «екологічних органічних» господарств, що не використовують ефективні технології пастеризації. Аліментарний шлях зараження характеризується легким перебігом КЕ в інфікованих, відсутністю сезонності (в молочних продуктах вірус здатен зберігатися декілька місяців). У деяких країнах на цей шлях передачі припадає 20% випадків КЕ, що може мати велике значення в структурі механізмів і шляхів передачі ВКЕ в Україні, адже вживання непастеризованих молочних продуктів із дрібних господарств набуває значного поширення.

Захворювання розпочинається гостро та супроводжується грипоподібними симптомами; в багатьох хворих спостерігається двоххвилова гарячка. Ця симптоматика через неспецифічність часто неправильно діагностується (як ГРВІ), особливо за відсутності даних про попередній укусу кліща чи при неповності зібраного анамнезу. Наявність неврологічної симптоматики нечасто змушує лікарів запідозрити КЕ через відсутність настороженості щодо цієї хвороби. Зазвичай таким пацієнтам ставлять діагноз менінгіту/енцефаліту іншої чи невизначеної етіології. Водночас лікарі первинної ланки, інфекціоністи, неврологи проінформовані про трансмісивний механізм передачі бореліозу, симптоми якого схожі на КЕ; за наявності анамнестичних даних про попередній укусу кліща вони підозрюють саме це захворювання та проводять його лабораторну діагностику, залишаючи поза увагою арбовірусні інфекції.

Лабораторна діагностика КЕ базується на використанні специфічних серологічних, вірусологічних і молекулярно-генетичних методів, які використовуються для повної верифікації діагнозу в комплексі й залежно від часу, який пройшов після зараження. Дослідження з ідентифікації вірусу слід проводити в лабораторіях, які мають дозвіл на роботу зі збудниками особливо небезпечних інфекцій. Наразі в Україні доступний обмежений комплекс досліджень, що виконуються лише в приватних лабораторіях; це ускладнює контроль та реєстрацію підтверджених випадків КЕ.

Наказом МОЗ України № 431 від 30.08.2005 р. «Про вдосконалення заходів з профілактики кліщового вірусного енцефаліту в Україні» було створено Український науково-методичний центр із кліщового вірусного енцефаліту та природно-вогнищевих хвороб арбовірусної етіології. Центр має проводити дослідження та епідеміологічний нагляд на ендемічних територіях, розроблення заходів із профілактики. Водночас цим наказом регламентується порядок діагностики, лікування, епідеміології та профілактики КЕ. Відтоді була реорганізована санітарно-епідеміологічна служба та структура епідеміологічного моніторингу, змінений перелік сертифікованих діагностичних тест-систем і зареєстрованих імунобіологічних препаратів для специфічної профілактики. Внаслідок реорганізації санітарно-епідеміологічної служби повноцінне виконання Центром своїх функцій (згідно із чинним наказом) наразі обмежено, адже ліквідовано підрозділи, які займалися проведенням різних аспектів епідеміологічного, зооентомологічного, вірусологічного та соціально-екологічного моніторингу КЕ.

Наказ МОЗ України № 551 від 11.08.2014 р. «Про удосконалення проведення профілактичних щеплень в Україні» регламентує перелік рекомендованих щеплень і груп населення, яким вони показані для запобігання інфікуванню за підвищеного ризику. Вакцинація проти КЕ входить до переліку рекомендованих за епідемічними показаннями із 4 років, хоча дозволена до використання в Україні вакцина може застосовуватися в дітей віком від 1 року.

З метою проведення гармонізації національних стандартів діагностики та профілактики вірусного КЕ згідно з міжнародними рекомендаціями, поточним національним законодавством і наявною ситуацією, а також для покращення діагностики та виявлення вірусного КЕ експерти запропонували:

1) проводити просвітницькі та профілактичні заходи серед населення щодо КЕ на всій території України, адже КЕ має природні осередки по всій території України,

а сучасне населення є мобільним і подорожує в інші регіони та країни. Зокрема, слід поширювати інформацію про специфіку трансмісивного механізму передачі ВКЕ й аліментарного шляху зараження, симптоми хвороби й можливості імунопрофілактики;

2) активізувати проведення освітньо-інформаційних програм і науково-практичних семінарів для медичних фахівців різного профілю (особливо лікарів первинної ланки, інфекціоністів, неврологів) з метою підвищення обізнаності щодо вірусного КЕ, механізмів і шляхів передачі збудника інфекції, розширення та вдосконалення теоретичних знань й практичних навичок з діагностики і профілактики захворювання, можливостей його вакцинапрофілактики;

3) затвердити базові алгоритми з клінічної і лабораторної діагностики, специфічної профілактики КЕ для забезпечення адекватності надання медичної допомоги конкретному пацієнту та покращення виявлення випадків хвороби;

4) слід переглянути й оновити наказ МОЗ України № 551 від 11.08.2014 р. «Про удосконалення проведення профілактичних щеплень в Україні» відповідно до зареєстрованих у країні вакцин: рекомендувати профілактичні щеплення проти КЕ в дітей віком від 1 року з ревакцинацією згідно з інструкцією про застосування вакцини. Розтлумачити епідемічні показання, за яких рекомендовано щеплення, а також додати до них осіб, котрі виїжджають до ендемічних із цієї інфекції районів та країн;

5) запровадити центри з повним комплексом лабораторної діагностики для верифікації діагнозу КЕ з можливістю виявлення всіх 3 підтипів, стандартизованих і валідованих відповідно до міжнародних стандартів. Дослідження з виділенням ВКЕ, як-от, наприклад, із кліщів і спинномозкової рідини, мають проводитися в лабораторіях, що отримали дозвіл на роботу з відповідними патогенами. Такі центри мають бути забезпечені необхідними витратними матеріалами для безкоштовного доступу пацієнтів до лабораторної діагностики;

6) варто залучати фахівців-епідеміологів, постійно виявляти та вивчати природні осередки й біоценози, проводити епізоотологічний нагляд, генотипове і фенотипове оцінювання патогену з метою оптимізації епідеміологічного моніторингу, а також своєчасного проведення профілактичних заходів;

7) переглянути наказ МОЗ України № 431 від 30.08.2005 р. «Про вдосконалення заходів з профілактики кліщового вірусного енцефаліту в Україні», що наразі є чинною настановою із профілактики КЕ в Україні, затвердженою в 2005 р. Відтоді була реорганізована санітарна служба й оновлена законодавча база. Потребує урегулювання діяльність Українського науково-методичного центру з кліщового вірусного енцефаліту та природно-вогнищевих хвороб арбовірусної етіології. Необхідно переглянути положення про лабораторну діагностику відповідно до міжнародних стандартів. Розділ щодо активної імунізації потрібно погодити з огляду на дозволені для використання в Україні імунобіологічні препарати, показані для активної (профілактичної) імунізації проти КЕ. До контингентів підвищеного ризику стосовно захворювання на КЕ варто додати осіб, які подорожують до несприятливих щодо цього захворювання районів і країн.

Результатом упровадження таких пропозицій стане покращення епідеміологічного нагляду та виявлення природних осередків КЕ, поглиблення вивчення КЕ на території нашої країни, удосконалення виявлення випадків захворювання серед населення і поліпшення його профілактики, гармонізація національних стандартів діагностики й профілактики КЕ з міжнародними рекомендаціями.

У.Б. Чуловська, к.м.н., доцент кафедри фтизіатрії і пульмонології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

Сучасні стратегії лікування кашлю в терапевтичній практиці

Кашель є найпоширенішим симптомом бронхолегеневих захворювань і найчастішою причиною звернення пацієнтів по медичну допомогу на амбулаторному етапі. Зазвичай від 10 до 38% звернень до пульмонолога зумовлені наявністю хронічного кашлю. Кашель являє собою мультидисциплінарну проблему, пов'язану не лише із захворюваннями дихальних шляхів. На сьогодні відомо >50 причин кашлю, тому розібратися, що саме спричинило його розвиток буває досить складно. Лікування кашлю є актуальною загальнотерапевтичною проблемою, що потребує раціонального та диференційованого підходу.



У.Б. Чуловська

Кашель – це складна багатокомпонентна рефлекторна захисно-приспосувальна реакція організму, спрямована на виведення з дихальних шляхів сторонніх тіл та/або патологічного трахеобронхіального секрету, що забезпечує збереження ефективного проведення повітряного струменя дихальним трактом.

Нейрорефлекторна дуга кашльового рефлексу складається з периферичних кашльових рецепторів, аферентних волокон блукаючого та верхнього гортанного нервів, «кашльового» центру, який локалізується в довгастому мозку, еферентних пучків блукаючого і діафрагмального нервів, що проводять імпульси до мускулатури грудної клітки, діафрагми, а також черевного пресу.

Основними подразниками кашльових рецепторів є:

- коливання температури та вологості повітря;
- аерополітанти;
- сигаретний дим;
- мокротиння;
- назальний слиз;
- алергени;
- запалення слизових дихальних шляхів;
- механічна дія (стороннє тіло, тиск пухлини);
- гіпервентиляція;
- гастроєзофагеальний рефлюкс;
- ліки (іАПФ, β-блокатори).

В разі тривалого подразнення кашльових рецепторів може розвиватися хронічний виснажливий кашель, що втрачає свою захисну функцію та здатен зумовлювати розвиток низки небезпечних ускладнень. Зокрема, можуть спостерігатися синкопальні стани, спонтанний пневмоторакс, кровохаркання, розриви стінок трахеї та бронхів, крововиливи (в мозок, склеру, сітківку), аритмії, грижі (передньої черевної стінки, пахові, діафрагмальні).

Розглянемо детальніше найпоширеніші причини тривалого кашлю та підходи до його лікування.

Поствірусний кашель

Безперечно, однією з найчастіших причин кашлю є гострі респіраторні інфекції (ГРІ), які в більшості випадків спричиняються вірусами. В перші дні захворювання зазвичай спостерігається сухий непродуктивний кашель, який впродовж 2-5 днів переходить у вологий.

Нерідко на тлі розрешення загальних і місцевих симптомів ГРІ кашель зберігається триваліший час, втрачаючи свою захисну функцію. Такий кашель називають поствірусним (ПК). Частота розвитку ПК після перенесеної ГРІ коливається в межах 11-25%, а його тривалість за відсутності лікування може сягати 8 тиж.

Патогенетичною основою ПК є поєднання тривалого запалення дихальних шляхів і зниження порогу чутливості кашльових рецепторів, які реагують на незначну іритацію холодним повітрям, бронхіальним секретом, пилом тощо. Лікування ПК можна розпочинати з іпратропіуму броміду (докази помірної сили). В разі важкого нападоподібного кашлю можна призначати 30-40 мг/добу преднізолону впродовж нетривалого періоду, поки виключатимуть інші причини кашлю (слабкі докази). При неефективності такого лікування експерти рекомендують призначення протикашльових препаратів центральної дії (Irwin R.S. et al. 2006).

Оскільки гострі вірусні інфекції спричиняють віруси, призначення антибактеріальних препаратів з метою лікування кашлю та інших симптомів захворювання є помилкою. Показання до призначення антибактеріальних засобів – документована бактеріальна чи передбачувана бактеріальна інфекція. На користь бактеріальної інфекції свідчать підвищення рівня прокальцитоніну >0,5 нг/л (високоспецифічний маркер) або С-реактивного протеїну

>24 мг/л (високоспецифічний маркер). Окрім того, бактеріальну інфекцію слід запідозрити при наявності таких лабораторних ознак, як лейкоцитоз, зсув уліво чи нейтрофілія, лімфопенія.

В пацієнтів, котрі не курять та не мають патологічних змін на рентгенограмі органів грудної клітки, більшість випадків сухого хронічного кашлю зумовлені 3 основними причинами, об'єднаними терміном «патогенетична тріада хронічного кашлю», до якого належать кашльовий синдром верхніх дихальних шляхів (більше відомий як синдром постназального затікання (СПЗ); від 41 до 58% випадків), кашльовий варіант бронхіальної астми (БА) (від 24 до 59% випадків), гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) (від 21 до 41% випадків).

Кашльовий синдром верхніх дихальних шляхів

Досить часто хронічний кашель зумовлений запальним процесом у порожнині носа, навколососових пазухах, носоглотці. Причина кашлю в такому випадку – носові виділення, які стікають задньою стінкою глотки та подразнюють кашльові рецептори. Кашльовий синдром верхніх дихальних шляхів може розвиватися при таких захворюваннях, як алергічний (персистуючий), вазомоторний, медикаментозний, постінфекційний риніти, бактеріальний синусит. Зазвичай такі пацієнти скаржаться на відчуття накопичення слизу в задніх відділах порожнини носа, стікання її задньою стінкою глотки, частого відходження слизових згустків. Симптоми посилюються зранку (хворі просинаються з дискомфортом у глотці), а також за тривалого перебування в положенні лежачи на спині. При огляді глотки відсутні ознаки запалення, але можна побачити слизові тяжі, які тягнуться з носоглотки за м'яким піднебінням.

Лікування кашлю в таких випадках має включати терапію основного захворювання (санация носоглотки, деконгестанти, назальні кортикостероїди, антигістамінні засоби) та призначення протикашльових засобів.

Кашльовий варіант БА

Діагностувати БА досить просто, якщо кашель супроводжується задишкою, свистячим диханням, відчуттям здавлення грудної клітки, що мають нападоподібний характер. Якщо епізоди кашлю – єдиний прояв захворювання, то запідозрити БА дозволяють варіабельність симптомів протягом доби, напади нічного кашлю, залежність кашлю від холодних або хімічних подразників, контакту з алергенами. Втім, діагностика кашльового варіанту БА може зумовлювати певні труднощі, оскільки дані фізичного огляду та функціональних легеневи тестів можуть бути в межах норми. Золотим стандартом діагностики кашльового варіанту БА є виявлення бронхіальної гіперреактивності шляхом проведення інгаляційного провокаційного тесту з метахоліном або гістаміном (не рекомендується проводити за відсутності умов для надання екстреної допомоги у випадку виникнення нападу задухи). Остаточоно підтвердити діагноз дозволяє лише позитивний результат протиастматичної терапії.

Проведення 2-тижневого курсу інгаляційними кортикостероїдами в середніх дозах (еквівалент 400-800 мкг беклометазону) дозволяє мінімізувати кашель або повністю позбутися його. У випадку резистентного до лікування кашлю може знадобитися тривале призначення інгаляційних кортикостероїдів і бронхолітиків. Хороший ефект чинять антагоністи лейкотрієнових рецепторів, які знижують чутливість кашльового рефлексу в хворих з кашльовою астмою.

Кашель при ГЕРХ

Кашель при ГЕРХ зумовлений мікроаспірацією шлункового вмісту та/або реалізацією вагусних рефлекторних механізмів. Зазвичай це сухий кашель, що з'являється через 10-20 хв після прийому їжі (особливо гострої чи кислій) та посилюється в горизонтальному положенні.

В частки пацієнтів спостерігається виражена клінічна картина основного захворювання (печія, біль у стравоході), проте у 50-75% хворих з ГЕРХ кашель не супроводжується диспепсичними розладами чи іншими симптомами, що утруднює діагностичний пошук. Лікування муколітиками, протикашльовими препаратами, бронхолітиками не знижує інтенсивності кашлю.

Об'єктивна діагностика ГЕРХ здійснюється шляхом проведення 24-годинної стравохідної рН-метрії. Черговість і повторюваність епізодів рефлюксу та кашлю свідчить про зв'язок ГЕРХ з появою кашлю. Проведення пробного антирефлюксного лікування з використанням інгібіторів протонної помпи впродовж 2-3 міс спричиняє розрешення кашлю.

Кашель при застосуванні лікарських засобів

Кашель може з'являтися внаслідок прийому інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту-2 (ІАПФ), рідше – β-блокаторів або аміодарону. Поширеність кашлю при застосуванні ІАПФ становить 5-20%, причому в жінок зустрічається частіше, ніж у чоловіків. Механізм виникнення кашлю при прийомі ІАПФ пов'язують з порушенням метаболізму брадикініну, підвищенням бронхіальної гіперреактивності, збільшенням концентрації місцевих медіаторів запалення.

Кашель може з'явитися в будь-який час – як через декілька годин, так і через декілька тижнів або місяців після початку прийому препарату. Єдиним ефективним методом лікування кашлю, асоційованого із прийомом ІАПФ, є припинення прийому препарату. Зазвичай кашель зникає впродовж тижня після продовження терапії, рідше – в триваліший термін. Тактика ведення хворих із тривалим кашлем невідомої етіології, котрі приймають ІАПФ, пов'язана зі скасуванням прийому препарату.

Хронічний кашель за відсутності вищезазначених супутніх захворювань – показання до проведення фібробронхоскопії, яка дає змогу виявити трахеобронхіальну дискінезію, стороннє тіло в дихальних шляхах, бронхогенну карциному й іншу патологію, а також дослідити матеріали біопсії та бронхоальвеолярного лаважу в різних діагностичних випадках.

Психогенний кашель

Після виключення органічних причин кашлю слід розглянути варіанти психогенного кашлю, що зустрічається переважно в дітей та зазвичай з'являється як реакція на стресові ситуації або їх очікування. В таких пацієнтів кашель припиняється в нічний час, а також при виконанні цікавих завдань. У разі виключення інших причин і підозри на психогенний генез кашлю рекомендується консультація психіатра, на підставі рекомендацій котрого підбирається адекватна терапія (наприклад, седативні засоби). За необхідності призначають нетривалий курс протикашльових препаратів.

Терапевтична тактика в пацієнтів із хронічним кашлем має включати такі кроки:

- виключення впливу респіраторних іритантів (активного та пасивного куріння, промислових поллютантів тощо);
- патогенетичне та симптоматичне лікування основного захворювання, усунення причин, що зумовлюють кашель;
- застосування протикашльових засобів.

У зв'язку з тим, що кашель – важливий механізм евакуації мокротиння з дихальних шляхів, підхід до призначення протикашльових засобів має бути зваженим. Не слід пригнічувати кашель у пацієнтів із бронхіальною гіперсекрецією. Зазвичай протикашльові засоби показані у випадках, коли кашель порушує сон і виснажує пацієнта в денний час.

Протикашльові засоби поділяються на препарати центральної та периферичної дії. Препарати периферичної дії зменшують подразнення рецепторів, розташованих у дихальних шляхах, зменшуючи потік імпульсів до кашльового центру. Препарати центральної дії пригнічують сам кашльовий центр. Таким чином, препарати зазначених груп лише пригнічують кашльовий рефлекс, не впливаючи на сам запальний процес у дихальних шляхах, який у більшості випадків є основною причиною виникнення кашлю. Препарат Ренгалін, котрий має додаткові протизапальні властивості, вигідно відрізняється від інших протикашльових засобів.

Ренгалін створений на основі афінно-очищених високорозбавлених розчинів антитіл (АТ) до медіаторів запалення – брадикініну й гістаміну та АТ до морфіну. Ренгалін реалізує свої ефекти за рахунок модифікації лігандрецепторної взаємодії ендogenous регуляторів з відповідними рецепторами.

Так, АТ до брадикініну впливають на запальний процес і формування кашльового рефлексу шляхом пригнічення синтезу й вивільнення брадикініну, а також розслаблення позмускулатури органів дихання; водночас вони сприяють зниженню больових відчуттів. АТ до гістаміну впливають на гістамін-залежну активацію гістамінових рецепторів 1 типу, зменшують судинну проникність, гіперпродукцію слизу та знижують набряк слизової оболонки. Завдяки зазначеним ефектам **Ренгалін забезпечує комплексну протизапальну, протикашльову, протинабрякову та бронхолітичну дію, а також ефективне лікування сухого, вологого й залишкового кашлю на всіх стадіях інфекційно-запального процесу.** Ренгалін не є муколітиком і відхаркувальним засобом, але він здатний полегшувати відходження мокротиння, що зумовлено його протинабряковими та спазмолітичними властивостями.

Ренгалін показаний при гострих і хронічних захворюваннях дихальних шляхів, що супроводжуються кашлем і бронхоспазмом; при продуктивному та непродуктивному кашлі при ГРВІ, гострому фарингіті, ларинготрахеїті, гострому обструктивному ларингіті, хронічному бронхіті й інших інфекційно-запальних і алергічних захворюваннях верхніх та нижніх дихальних шляхів.

На сьогодні клінічна ефективність та безпека Ренгаліну продемонстровані результатами численних рандомізованих клінічних досліджень, що довели його зрівню (а в більшості випадків навіть кращу) ефективність порівняно з амброксолом, фенспіридом, комбінацією бутамірату та гвайфенезину, бутамірату цитратом, а також кодеїнівмісними препаратами.

Покажемо дослідження (Игнатова Г.Л., 2016), у якому порівнювали клінічну ефективність Ренгаліну та фенспіриду в лікуванні хворих на гострий бронхіт (ГБ). До вивчення залучили дорослих пацієнтів, у яких ГБ з'явився на тлі ГРІ протягом 1-го тижня з моменту захворювання. Ренгалін призначали за такою схемою: в перші 3 доби – по 2 таблетки 3 р/добу, на 4-7-му добу – по 1 таблетці 3 р/добу (всього на курс – 30 таблеток). Фенспірид призначали в перші 3 доби по 1 таблетці (80 мг) 3 р/добу, на 4-7-му добу – по 1 таблетці 2 р/добу (всього на курс – 17 таблеток). План спостереження передбачав проведення 3 візитів. Візит 1 (до початку лікування) здійснювався не пізніше 7 діб від моменту виникнення перших симптомів ГРІ. Наступні 2-й та 3-й візити, що проводилися на 4-й та 7-й день лікування, включали клінічний огляд, фіксацію результатів за даними індивідуальної реєстраційної картки, а також оцінку безпеки проведеної терапії. Додатково на візиті 3 проводилися оцінка прихильності до лікування на основі показників опитувальника CGI-EI («Загальне клінічне враження про ефективність і покращення»). Як первинний критерій оцінки була обрана частка пацієнтів, у яких клінічні прояви бронхіту припинилися на момент завершення спостереження.

Ренгалін добре себе зарекомендував, продемонструвавши стійкішу тенденцію до повного регресу клінічної симптоматики практично в половині пацієнтів, незважаючи на деякі вихідні відмінності на користь групи порівняння (статистично значимі). Так, на візиті 3 частка пацієнтів, які видужали, в групі Ренгаліну становила 42%, тоді як у групі фенспіриду таких хворих було всього 28,6% ($p=0,4$). Оцінка динаміки аускультативних даних (наявність жорсткого дихання, хрипів) на тлі початково зіставних результатів фізикального обстеження пацієнтів в обох групах продемонструвала значиму перевагу Ренгаліну (рис. 1). З візиту 2 патологічна аускультативна картина, характерна для ГБ, залишилася лише в 50% пацієнтів групи Ренгаліну, тоді як у групі фенспіриду таких хворих було 86%. До візиту 3 динаміка стала ще переконливішою – жорстке дихання зберігалося лише в 15% пацієнтів групи Ренгаліну проти 61% хворих групи фенспіриду ($p<0,01$).

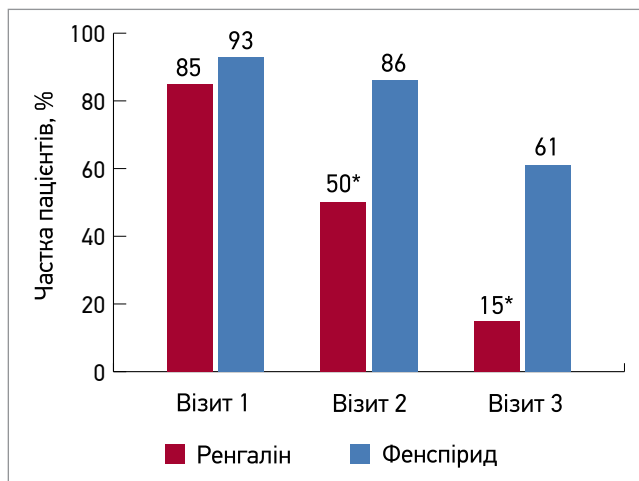


Рис. 1. Динаміка аускультативних змін у досліджуваних групах

Примітка: міжгрупові відмінності значимі ($p<0,01$).

Отримані дані свідчать про наявність у Ренгаліну комбінованої дії, що не залежить від фази ГБ і дає змогу застосовувати цей препарат як при сухому, так і при вологому кашлі. **Ренгалін сприяв нормалізації аускультативної картини ГБ у 50% пацієнтів уже на 4-й день; у 85% – на 7-й день лікування.** При оцінці тривалості та вираженості денного кашлю на тлі прийому Ренгаліну та фенспіриду було виявлено статистично значимі відмінності між групами ($p<0,001$). Загалом частка пацієнтів, які видужали повністю чи мали незначні залишкові прояви

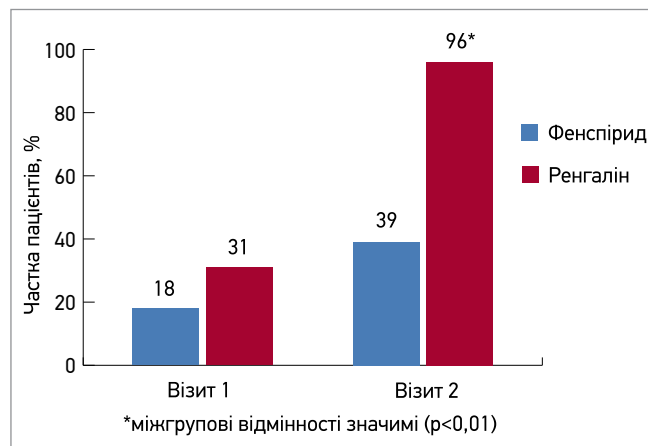


Рис. 2. Вплив Ренгаліну та фенспіриду на частоту денного кашлю

кашлю (≤ 2 балів), становила 96% у групі Ренгаліну проти 39% хворих у групі фенспіриду (рис. 2).

Клінічна ефективність Ренгаліну щодо припинення денного кашлю через 7 діб терапії виявилася приблизно в 2,5 рази вищою порівняно із фенспіридом.

Водночас було виявлено чітку тенденцію до швидшого зменшення вираженості нічного кашлю під дією Ренгаліну. До візиту 2 частка пацієнтів без нічного кашлю в групі Ренгаліну збільшилася з 0 до 15%, тоді як у групі фенспіриду цей показник спочатку становив 7%, а до візиту 2 досяг 14%.

Продовження на стор. 54.

Ренгалін

Лікування сухого та вологого кашлю з 1-го дня терапії з протизапальною дією^{1,3}

- Чинить комбіновану дію: протизапальну, бронхолітичну, протикашльову¹
- Ренгалін має протизапальний ефект, в порівнянні з фенспіридом зменшує вираженість денного кашлю в 2,5 рази²
- Ренгалін сприяє нормалізації аускультативної картини гострого бронхіту у 50% пацієнтів уже на 4-й день²



1. Інструкція для медичного застосування препарату Ренгалін.
2. Игнатова Г.Л. и соавт. Острый бронхит: влияние схемы терапии на течение заболевания РМЖ. 2016; № 3: 130–135.
3. Акопов А.Л. и соавт. Ренгалин — новый эффективный и безопасный препарат в лечении кашля. Результаты многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования у больных с ОРВИ. Антибиотики и химиотерапия. 2015; 60 (1–2): 19–26.
Детальна інформація згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Ренгалін.
Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.
Ренгалін. Р.П. МОЗ України UA/17860/01/01 від 13.01.2020 р. Виробник: ЗАТ «Сантоніка», Литва.
Будь-які відомості щодо побічних реакцій препарату повідомляйте за тел.: +38 (044) 400-90-78.

У.Б. Чуловська, к.м.н., доцент кафедри фтизіатрії і пульмонології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

Сучасні стратегії лікування кашлю в терапевтичній практиці

Продовження. Початок на стор. 52.

До візиту 3 у всіх пацієнтів 1-ї групи відзначалося зникнення нічного кашлю (оцінка – 0-1 бал), понад 40% хворих, які отримували Ренгалін, повністю позбулися нічного кашлю (0 балів), а 23% пацієнтів – будь-яких проявів кашлю (як денного, так і нічного). В групі фенспіриду до візиту 3 переважали пацієнти, в яких нічний кашель оцінювався в 2 бали (одноразове пробудження щонаочі); їхня частка становила 54%. У 25% хворих не було нічного кашлю, 21% пацієнтів кашляли при засинанні (1 бал), а лише 1 пацієнт (4%) повністю перестав кашляти вдень і вночі. Середня тривалість нічного кашлю в групі Ренгаліну становила $1,72 \pm 0,13$ дня, тоді як у групі фенспіриду – $1,91 \pm 0,14$ дня ($p > 0,2$). Водночас при зіставній тривалості нічного кашлю Ренгалін відрізнявся істотнішим впливом на його вираженість, що має важливе значення для забезпечення повноцінного сну. **Отже, Ренгалін за впливом на тривалість нічного кашлю зіставний із фенспіридом, але водночас забезпечує меншу вираженість кашлю.**

Середні значення показників денного та нічного кашлю на візиті 1 свідчили про більшу вираженість патологічного процесу в групі Ренгаліну. Втім, уже до візиту 2 виявлено статистично значиме переважання терапевтичних ефектів Ренгаліну, а до візиту 3 середні значення сумарного кашльового індексу в порівнюваних групах відрізнялися більше ніж удвічі (рис. 3).

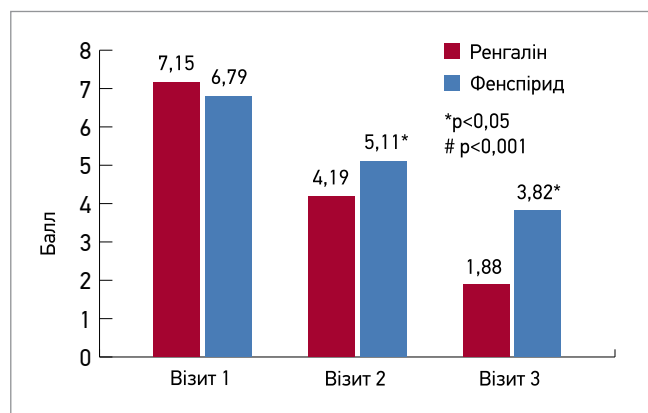


Рис. 3. Середні значення сумарного кашльового індексу за період спостереження

Таким чином, Ренгалін знижує запалення та зменшує набряк слизової дихальних шляхів, вираженість нічного кашлю, інтенсивність і тривалість денного кашлю. Отримані дані свідчать про наявність у Ренгаліну значного терапевтичного потенціалу при ГБ; його застосування сприяє зменшенню вираженості кашлю на будь-якому етапі інфекційно-запального процесу при ГБ завдяки впливу на рефлекторні та запальні механізми кашлю. Отримані дані дають змогу рекомендувати Ренгалін для широкого використання в клінічній практиці при лікуванні кашлю як симптому ГБ.

Ренгалін чинить протизапальну, бронхолітичну, проти-кашльову дію, впливає на центральні і периферичні ланки кашльового рефлексу.

В іншому дослідженні порівнювали ефективність Ренгаліну в терапії інфекційного та постінфекційного кашлю при ГРІ в дорослих (Вершинина М.В., 2016). Пацієнтів з непродуктивним / малопродуктивним кашлем розподілили на прийом препарату Ренгалін і комбінації бутамірат + гвайфенезин. Здебільшого учасники розпочинали лікування кашлю на 7-8-й день від початку ГРІ.

В групі Ренгаліну помітна динаміка зменшення кашлю реєструвалася вже на візиті 2; натомість у пацієнтів, які отримували комбінацію бутамірат + гвайфенезин, аналогічні показники були досягнуті тільки до візиту 3. Зменшення вираженості нічного кашлю та тривалості нападів загалом на візиті 3 в хворих, які отримували Ренгалін, виявилось на 30-50% значимішим ($p > 0,05$) (рис. 4). 80% пацієнтів з постінфекційним кашлем, які приймали Ренгалін протягом 7 днів, не потребували подальшого лікування.

У групі Ренгаліну не було відзначено жодного випадку посилення кашлю, підвищення температури тіла чи інших симптомів, властивих бактеріальним ускладненням (рис. 5).

У 67% пацієнтів із групи лікування комбінацією бутамірат + гвайфенезин, у яких з'явилось мокротиння, незважаючи на зменшення вираженості кашлю, було зареєстровано підвищення температури тіла, що потребувало подальшого застосування антибактеріальної терапії.

Отже, застосування Ренгаліну з метою лікування постінфекційного кашлю дозволяє домогтись вираженіших терапевтичних ефектів у стислі терміни незалежно від

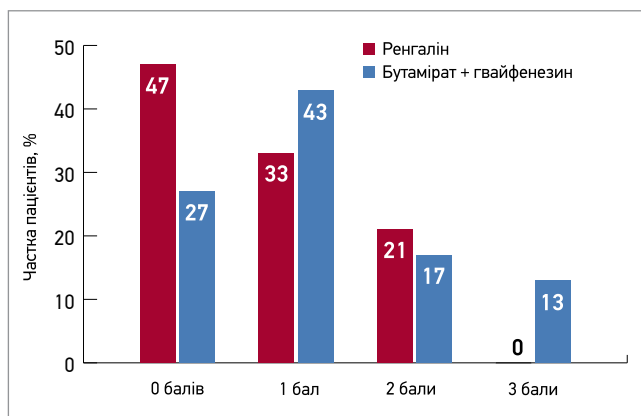
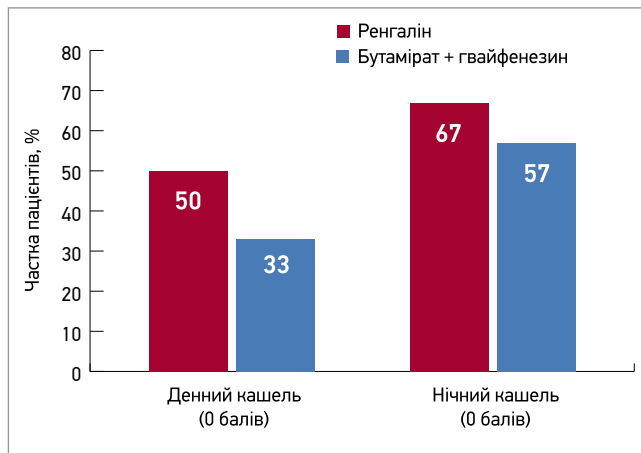


Рис. 4. Зменшення вираженості кашлю під впливом лікування Ренгаліном і комбінацією бутамірат + гвайфенезин

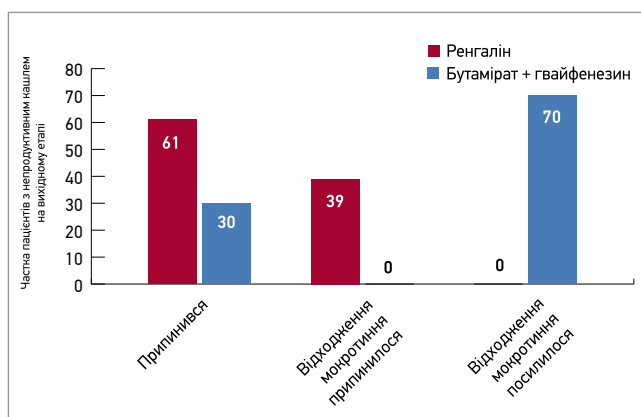
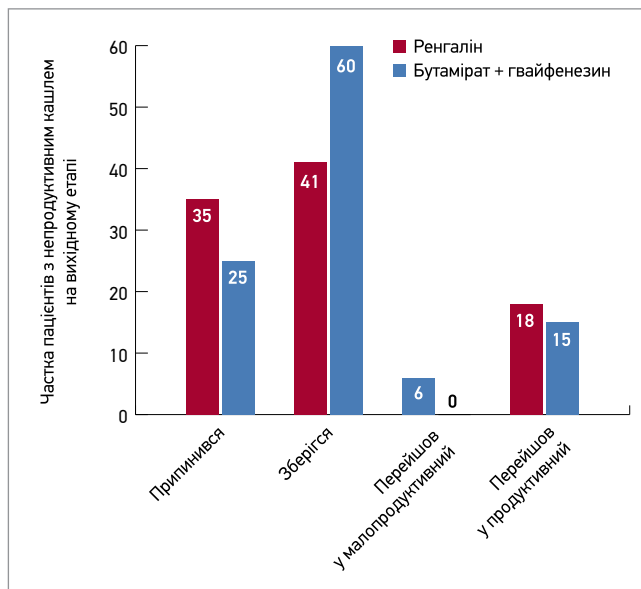


Рис. 5. Зміна характеру кашлю під впливом лікування Ренгаліном і комбінацією бутамірат + гвайфенезин

характеру кашлю, а також запобігти розвитку бактеріальних ускладнень ГРВІ.

Ренгалін продемонстрував високу ефективність у лікуванні кашлю, зумовленого СПЗ. У порівняльному дослідженні оцінили результати лікування дорослих амбулаторних пацієнтів із клінічно підтвердженим СПЗ, що не потребує хірургічного втручання на лор-органах, а також з непродуктивним кашлем як клінічним проявом СПЗ із тривалістю не менше ніж 12 тиж (Овчинников А.Ю., 2017).

Дослідження складалось з таких етапів: візит 0 (день за-лучення до випробування, обстеження, призначення лікування), а також послідовних 5 візитів на 5-й, 10-й, 15-й, 21-й та 28-й день терапії.

Лікування в основній групі включало зрошення порожнини носа фізіологічним розчином до 6 р/день, використання топічних кортикостероїдів по 400 мг 2 р/день – 21 день, Ренгалін по 1 таблетці 3 р/день протягом 14 днів.

У контрольній групі призначали зрошення порожнини носа фізіологічним розчином до 6 р/день, використання топічних кортикостероїдів по 400 мг 2 р/день – 21 день, антигістамінний засіб по 1 таблетці в день протягом 14 днів, але без Ренгаліну.

Ефективність лікування оцінювали за шкалою тяжкості денного та нічного кашлю, візуальною аналоговою шкалою якості життя.

На тлі проведеного лікування позитивна динаміка спостерігалася в обох групах, однак в основній групі вона була вираженішою щодо денного кашлю вже до візиту 1 і зберігалася впродовж подальших візитів (рис. 6).

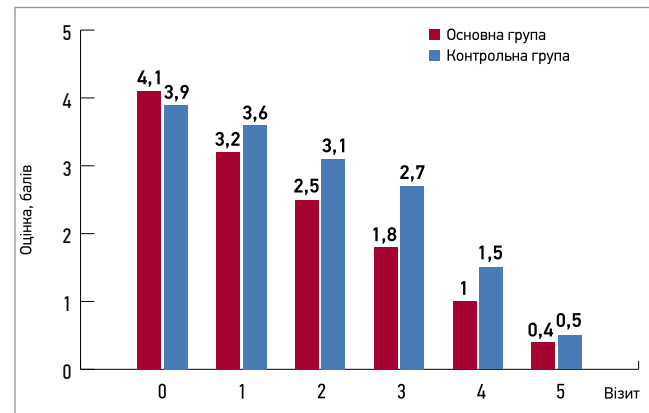


Рис. 6. Порівняльна динаміка вираженості денного кашлю

Водночас достовірні відмінності щодо зменшення нічного кашлю між групами були зареєстровані до візиту 1 та зберігалися під час подальших візитів. В основній групі ефект спостерігався раніше – до 5-го дня лікування (рис. 7).

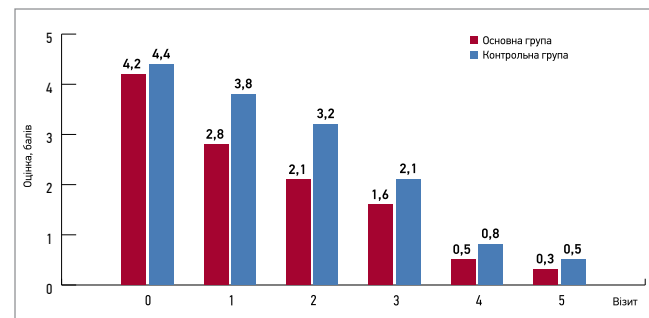


Рис. 7. Порівняльна динаміка вираженості нічного кашлю

Після закінчення дослідження в основній та контрольній групах відзначено ліквідацію кашлю у 89 і 81% хворих відповідно.

Дослідження продемонструвало, що застосування Ренгаліну в комплексній терапії пацієнтів із СПЗ чинить виражений клінічний ефект уже до 5-го дня від початку лікування, знижує кількість епізодів денного та нічного кашлю і його інтенсивність, підвищує якість життя пацієнтів із хронічним кашлем з перших днів лікування.

Ренгалін здатен забезпечити зручну терапію кашлю для лікаря, позбавляючи його необхідності обрання та заміни препарату залежно від типу кашлю і фази захворювання, а також для пацієнта, прискорюючи одужання, знижуючи ризик ускладнень, підвищуючи прихильність до терапії. Зазначені ефекти дають змогу рекомендувати препарат для широкого застосування в клінічній практиці.

Завдяки протизапальній активності, проти-кашльовій, протинабряковій і бронхолітичній діям Ренгалін чинить комплексний вплив. Ренгалін показаний при гострих і хронічних захворюваннях дихальних шляхів, які супроводжуються кашлем і бронхоспазмом, продуктивному та непродуктивному кашлі при ГРВІ та грипі, гострому фарингіті, ларинготрахеїті, гострому обструктивному ларингіті, хронічному бронхіті й інших інфекційно-запальних, а також алергічних захворюваннях верхніх і нижніх дихальних шляхів.

Л.Д. Калюжна, д.м.н., професор, Національний університет охорони здоров'я ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Психосоматика та проблеми шкіри

Незаперечним фактом є вплив психологічного стану на перебіг та виникнення багатьох захворювань шкіри. Особливе місце займає проблема психічних захворювань при патології шкіри. Психодерматологія висвітлює різні аспекти дерматології, за яких психологічні фактори відіграють значну роль.

Встановлено, що в третини дерматологічних хворих необхідно звертати увагу на емоційні та психологічні проблеми. Більша частина психодерматологічних хворих відмовляються від направлення до спеціаліста-психіатра. Хворі на псоріаз та екзему досить відверто говорять про вплив стресу на виникнення захворювання. Натомість пацієнти з ілюзією паразитозу зазвичай опираються будь-якій дискусії щодо їхнього психологічного статусу, оскільки не можуть оцінити свій стан. Хворі, стурбовані ілюзорним паразитозом, не сприймають будь-яке обговорення їхнього стану з психологічною термінологією та не бажають вдаватися в оцінки. Пацієнт не надає значення направленню до психіатра, висловлюється негативно щодо лікарів, які лікували його раніш, іноді пише на них скарги. Таким чином, у дерматолога є два виходи. По-перше, все ж організувати консультацію психіатра/психолога, але в такому разі, запобігаючи можливої невдачі, він має пред'явити хворому та його родині безумовні докази діагнозу, різні терапевтичні підходи та продемонструвати складнощі, які можуть виявитися в дерматологічній складовій. Другий підхід – ігнорувати психологічний компонент захворювання пацієнта та залишити психологічні проблеми без лікування – не є оптимальним. Наприклад, хворий із дерматозойним маячінням залишиться без спеціального лікування і в подальшому переходить від одного дерматолога до іншого. Тому дерматолог повинен володіти психодерматологічними навичками в межах своєї спеціальності. Навіть не зовсім повна корекція стану хворого дерматологом краща, ніж відсутність лікування. Розподіл психодерматологічних захворювань затверджений не повною мірою, але все ж розроблена їхня класифікація. В сучасній літературі розрізняють такі групи психодерматологічних захворювань:

- психофізіологічні захворювання (псоріаз або атопічний дерматит, які загострюються при стресі; приливна еритема, гіпергідроз, психогенний свербіж);
- первинні психіатричні захворювання (артифіціальний дерматит, невротичні екскоріації, екскоріювані акне, дерматозойне маячіння);
- вторинні психіатричні захворювання (психологічні проблеми при спотворюючих захворюваннях шкіри; шкірні захворювання, що супроводжуються психічними реакціями на косметично несприятливий вплив шкірного процесу);
- хронічні шкірні розлади чутливості (вильовидія, скротодинія);
- використання психотропних препаратів при неспіхіатричних симптомах.

Прикладами відомих психодерматологічної патології є дерматозойне маячіння, дисморфічні захворювання, артифіціальний дерматит, вузловате пруриго, простий хронічний ліхен, трихотиломатія, екскоріювані акне та невротичні екскоріації. Це практично саме ті захворювання, які найчастіше зустрічаються в практиці дерматолога. В сучасній літературі такі конкретні шкірні патології з відомою клінікою, як вузловате пруриго та простий хронічний ліхен, також відносять до психодерматологічних захворювань. Пояснюють це нестерпним свербіжем, який іноді переходить в некеровану та неконтрольовану реалізацію непереборного бажання.

В дерматології часто використовують термін «патомімія» на позначення автодеструктивних

проявів, які є нозологічно різними психічними розладами іпохондричного напрямку. Психодерматологічні хворі найчастіше мають порушення психіки, більшість із яких відноситься до чотирьох категорій: тривожний стан, депресія, психоз і дерматозойне маячіння.

Дерматозойне маячіння

Синоніми: зовнішня зоопатія; маячіння шкірних паразитів; індуковане дерматозойне маячіння.

Головні ознаки цього стану – хибна та стійка впевненість в інвазії або інфікуванні паразитами. Хворі до того мали досвід ужалення, повзання або укусу мурашок; часто приносять лікарю шматочки шкіри, корінці й інші предмети, щоб довести існування паразитів. Це порушення характеризується маніакальною зацікленістю, яка може бути частиною іпохондричного розладу. Наявні психічні функції не порушені. Інші типи іпохондричного психозу характеризуються маячінням впевненості в бромгідрозі, коли пацієнт вважає, що його піт має огидний запах, але ніхто цього не помічає. Термін «маячіння дисморфозу» стосується пацієнтів, які впевнені, що мають потворну зовнішність, проте оточуючі не погоджуються із цією думкою. Часто хворі з дерматозойним маячінням вказують на «відчуття повзання мурашок», яке нагадує ужалення, укуси або повзання комах. Вкрай шкідливі неперевірені факти, які підхоплюються медійними засобами. Так, чималий резонанс був спричинений публікаціями стосовно неіснуючої «хвороби Моргеллонів», яка є класичним прикладом дерматозойного маячіння. Запропоновано термін «божевільня вдвох» (craziness for two), який використовується при описанні двох осіб, які відчувають однакове маячіння. Саме така ситуація в психіатрії має назву «індуковане дерматозойне маячіння». В середньому вік осіб, які звертаються із цією проблемою, варіює між 50 та 60 роками. Молоді пацієнти із цим маячінням зазвичай більш низького соціального статусу, можуть мати в анамнезі вживання наркотиків, натомість старші пацієнти мають вищий соціоекономічний статус. У таких випадках необхідно провести диференціацію із захворюваннями шкіри (іноді вносить плутанину в діагностику саме дерматолог).

Дисморфічні розлади

Серед дерматологічних пацієнтів індивіди з дисморфіями становлять 10-14%, в середньому це особи віком близько 33 років. Їх відрізняє занепокоєння щодо неіснуючих або легких дефектів зовнішності. Зазвичай таких пацієнтів бентежать ніс, губи, волосся, груди або геніталії. Часто це виявляється нав'язливим станом або ритуальною поведінкою. Дерматологи, особливо ті, хто займається косметичними процедурами, та пластичні хірурги відносяться до лікарів, які частіше стикаються з особами, котрі мають дисморфічні розлади з незначними та непомітними змінами шкіри. Хворі часто соціально ізольовані, вся їхня увага зосереджена на обличчі. Ці особи зайняті постійним доглядом за шкірою.

Розповсюдженість зазначеної патології в популяції не відома (за даними фахівців із США, може бути до 1%). Прихильність до пластичних омоложувальних операцій і процедур, гонитва



Ю.Ю. Кобеляцкий

за миттєвим «омолодженням», що останнім часом неабияк поширилися, безумовно, потребують глибокого вивчення в психіатрії. Складається враження, що такий підхід перебуває десь у категорії «дисморфії». Великі гроші, що стоять за таким втручанням у зовнішність, і нестримна реклама на практиці призводять до індукування старіючих зірок і пересічних громадян, яких не зупиняють навіть наявні приклади ускладнень.

Артифіціальний дерматит

Синонім: фактичний дерматит.

Частіше артифіціальний дерматит зустрічається в жінок, мотивація невідома. Самоушкодження шкіри іноді спричиняються додатковими засобами. Висип зазвичай розміщений на відстані, доступній, щоб дістати його рукою. Артифіціальний дерматит є психошкірним розладом, при якому хворі самоушкоджують шкіру, саме так реалізуючи не завжди усвідомлювану психологічну необхідність. Утім, якщо поставити запитання пацієнту, він заперечує своє відношення до цього процесу. Деякі хворі вдаються до штучного ураження шкіри у відповідь на гострий психологічний стрес, а потім страждають від ними ж спровокованого результату. Навіть при встановленні причини ураження шкіри цей розлад складно діагностується та піддається лікуванню. Клінічна картина при цьому дерматиті може копіювати будь-який дерматоз. Клінічно висип може бути від пурпури до пурпури, спричинених гострими предметами, нанесенням хімічних агентів, ін'єкцією якихось речовин. Привертає увагу той факт, що іноді хворим із приводу помилкового діагнозу проводять тривале та безуспішне лікування, навіть системними кортикостероїдами та цитостатиками. Певних патогістологічних ознак не існує, але переважно це зміни в епідермісі у вигляді гіперкератозу, акантозу, судинної проліферації, фіброплазії. Переважно хворіють підлітки та молоді люди, головним чином жіночої статі. В літературі наводять цікаве спостереження: багато пацієнтів або самі працюють, або мають родичів, які працюють у сфері охорони здоров'я. Погоджуюсь із цим, тому що зустрічала такі випадки у своїй практиці. Артифіціальний дерматит слід диференціювати з іншими захворюваннями шкіри, але слід пам'ятати, що насправді може мати місце моносимптомний іпохондричний психоз. Також зустрічається при ухилянні від виконання військового обов'язку, конфлікти з однолітками, вимаганні коштів для догляду, спробах у такий неприпустимий спосіб привернути до себе увагу близьких або загострити конфліктну ситуацію.

Невротичні екскоріації

Ця патологія здебільшого спостерігається в жінок середнього віку у вигляді неконтрольованого повторюваного бажання щипати, терти, чухати шкіру. Такому впливу підлягають волосиста частина голови, обличчя, верхня частина спини, зовнішні поверхні передпліч, гомілок і стегон, але прояви можуть бути й на будь-якій іншій ділянці.

Розмір ураження різний, згодом формуються гіпота гіперпигментні рубці. На волосистій частині голови хворі виривають волосся, що нагадує рубцеву алопецію. Встановлено, що хворі є важкокерованими, із відчуттям переслідування, вперті, перфекціоністи, розсудливі; часто демонструють непередбачувану агресію. В дитинстві невротичні екскоріації можуть бути реакцією на стрес при наявності нав'язливих ознак. У більш тяжких і довготривалих випадках формуються стійкий нав'язливий стан та депресія. Переважно хворіють жінки, захворювання може виникати в будь-якому віці.

Екскоріювані акне

Патологія частіше спостерігається у підлітків і молодих жінок, відноситься до підгрупи невротичних екскоріацій, характеризується постійним ураженням ділянок шкіри із висипами акне. Хворі вичавлюють або здирають елементи акне. Іноді акне середньої тяжкості супроводжуються сильними екскоріаціями. Ураження стають глибшими, що потім завершується рубцюванням.

Вузловате пруриго

Часто спостерігається в осіб з atopічним дерматитом і ксерозом, характеризується глибокими вузлами від червоного до коричневого кольору з розміщеною в центрі лусочко-кіркою. Процес переважно локалізується на розгинальних поверхнях кінцівок. Із часом висип стає бородавчастим, із ліхеніфікацією та тріщинами на поверхні. Свербіж при вузловатому пруриго зумовлює сильне розчухування та ліхеніфікацію. Відомо, що зі свербіжем асоційовані багато станів, включно з ксерозом, atopічним дерматитом, такими системними захворюваннями, як гіпертиреозидизм, печінкова та ниркова дисфункція, лімфома, дефіцит заліза. Емоційний стрес і психологічні розлади також

стають причиною свербіжу. Однак природа нестерпного свербіжу при вузловатому пруриго залишається неясною. В сучасній літературі це захворювання вважають психодерматологічним у зв'язку з біопсуючим свербіжем, який визначають як самодеструкцію.

Простий хронічний ліхен

Синоніми: обмежений невродермит, ліхен Відаля. Захворювання переважно спостерігається в дорослих, характеризується гіперпигментованими ліхеніфікованими грубими бляшками, поява яких зумовлена розчухуванням і тертям шкіри і які супроводжуються нестерпним свербіжем. Частіше процес локалізується на задній поверхні шиї, розгинальних поверхнях передпліч, у ділянці гомілковоступневого суглоба, зап'ясть і в генітальній ділянці. Попереднім фактором є ксероз.

Трихотиломанія

Патологія проявляється у висмикуванні волосся на волосистій частині голови, бровах, віях і лобкового волосся. Трихотиломанію відносять до нав'язливих станів. Хворий відчуває мимовільне бажання торкати, смикати, терти волосся, після реалізації якого відчуває задоволення та полегшення. Зазвичай пацієнт накручує волосину навколо пальця, а потім висмикує її. Ділянки травмування поодинокі, іноді дуже великі. У деяких хворих патологія супроводжується трихофагією (жуванням та проковтуванням волосся), що може призвести до кишкової непрохідності.

Синдром Мюнхгаузена

Цей синдром описаний у 1951 р. В розповіді пацієнта щодо історії хвороби спостерігаються ознаки фантазійності, драматичності та неправдоподібності. Зазвичай ці хворі потрапляють

у клініку із скаргами на гострі больові відчуття, кровотечі, втрату свідомості й ін. Іноді цим особам навіть проводять повторні абдомінальні операції. Скарги можуть бути абдомінальними, геморагічними, неврологічними та дерматологічними. При кожному варіанті хворі спричиняють у себе та штучно підтримують захворювання шкіри. Цю патологію розглядають серед поведінкових та іпохондричних розладів.

Хоча в дерматології є багато складних хворих, як-от пацієнти з вульгарною пухирчаткою, лімфомами шкіри, різними генодерматозами, псоріатичною еритродермією та тяжким atopічним дерматитом із біопсуючим свербіжем, одна з найтяжчих в аспекті діагностики та лікування категорія – це хворі із самодеструктивними дерматозами. Навіть коли в основі цих станів лежать первинні психічні розлади, пацієнти з приводу симптомів із боку шкіри звертаються насамперед до дерматолога. Встановлено, що пацієнти з психопатологією можуть мати такі психопатологічні стани: маячіння, депресія, нав'язливий стан і психоз. У деяких посібниках із дерматології викладені принципи терапії цих захворювань, зазначено сучасні психотропні препарати, які застосовують у психіатрії. Однак саме психіатр може провести диференціацію цих захворювань і призначити адекватну терапію, тому при зверненні такого хворого дерматологу слід направити його на консультацію до психіатра. Відповідальність дерматолога в такій ситуації є такою: він повинен встановити діагноз, провести диференційну діагностику з іншими дерматозами. Навіть при лікуванні та спостереженні пацієнта в психіатра дерматолог має проводити терапію задля усунення дефектів, які сформувалися на шкірі.

3

Health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ

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

Наш сайт

Наша сторінка Facebook

TELEGRAM-KANAL
HEALTH-UA.COM

ПІДПИСУЙСЯ
ДЛЯНІ
З КОЛЕГАМИ

СПЕЦПРОЕКТИ

О.М. Радченко, д.м.н., професор, завідувачка кафедри внутрішньої медицини № 2
Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

Доброякісні гіпербілірубінемії (спадкові пігментні гепатози) та їхнє місце в практиці сімейного лікаря

Для сучасного популяційного здоров'я населення притаманно погіршення структурно-функціонального стану печінки, спричинене численними екзогенними (синтетичні продукти харчування, алкоголь, лікарські засоби, хімічні речовини в побуті та на виробництві, гепатотропні віруси) й ендогенними (хвороби всіх систем, ожиріння) факторами. Ураження печінки належать до найпоширеніших у популяції, часто стають коморбідним тлом і значною мірою зумовлюють ефективність лікування та профілактики всіх інших хвороб, адже зміни функції печінки впливають на метаболізм медикаментів і подеколи обмежують можливості лікування [1].

Ураження печінки завжди розвиваються стадійно: стеатоз → гепатит → цироз → гепатоцелюлярна карцинома. Проте клінічні, лабораторні та інструментальні прояви на стадіях гепатозу часто неспецифічні та неясні, що призводить до гіподіагностики та відсутності профілактичної настороженості. Тож особливого значення набувають генетично зумовлені спадкові пігментні гепатози – доброякісні гіпербілірубінемії (ДГБ) – ураження печінки дистрофічного характеру, що розвиваються з генетично детермінованих ензимопатій із порушенням внутрішньопечінкового обміну білірубину та проявляються порушеннями функцій печінки.

Наукові погляди на клінічне значення пігментних гепатозів не однакові: з одного боку, вони вважаються підґрунтям і початком значніших уражень печінки, а з другого – нещодавно описаними антиоксидантними властивостями білірубину. Виявилося, що синдром Жильбера (СЖ) асоціюється зі вдвічі нижчим ризиком смерті від вік-залежних хвороб унаслідок антиоксидантних властивостей білірубину [2], зокрема білірубину IXa. Хоча зниження ризику кардіоваскулярних хвороб у пацієнтів із СЖ показано в декількох дослідженнях, більшою мірою це стосується осіб із певним генотипом – (ТА)₆/(ТА)₆, на відміну від звичайного генотипу (ТА)₃/(ТА)₃ [3]. Однак питання клінічного значення ДГБ є складнішим, адже, співіснуючи з пацієнтом усе життя, вони можуть істотно впливати на шляхи трансформації всіх ліків і ксенобіотиків в організмі, змінювати природний перебіг інших хвороб внутрішніх органів і безпосередньо ініціювати тяжкі форми уражень печінки та жовчовивідних шляхів. Тому вчасна діагностика, профілактика та раціональне лікування є важливими аспектами сучасної медичної практики [4].

Роль печінки в обміні білірубину достатньо вивчена. Білірубін – це продукт метаболізму гемопroteїнів, які утворюються з гемоглобіну еритроцитів після їх розпаду. За добу в людини розпадається приблизно 1% еритроцитів, які містять 6-8 г гемоглобіну. Оскільки з 1 г гемоглобіну утворюється 35 мг білірубину, добова його продукція теоретично має бути 220-290 мг, але реально цей показник є дещо нижчим і становить 200-250 мг. Цей вільний білірубін не розчиняється в рідинах, тому для його транспорту потрібен носій – білок крові альбумін, 1 моль якого може зв'язати 2 моля білірубину. За нормального вмісту білка сироватки крові це становить 70 мг пігменту на 100 мл плазми. Насправді білірубину зв'язується менше, бо деякі екзогенні й ендогенні речовини конкурують із ним

за альбумін (кофеїн, саліцилати, сульфамідами). Первісний білірубін називається вільним, або непрямим, оскільки безпосередньо не взаємодіє з діазореактивом Ерліха й дає позитивну реакцію лише після осадження білків плазми крові. Прямий зв'язаний білірубін, який виявляється у зв'язку з глюкуронідом і дає пряму реакцію з діазореактивом Ерліха, є нетоксичним і легко проходить крізь біологічні мембрани. Вміст загального білірубину в крові дорослої людини становить від 8,5 до 20,5 мкмоль/л, із них близько 75% – це вільний непрямий білірубін (6,5-15,4 мкмоль/л), а 25% – зв'язана фракція (2,1-5,1 мкмоль/л). Отже, в печінці відбуваються захоплення комплексу білірубін + альбумін із плазми, поєднання його з глюкуроноювою кислотою й екскреція утвореної сполуки в жовчний капіляр. Порушення кожного етапу окремо чи декількох одночасно, зумовлене генетично, і спричиняє ДГБ.

Історія

Історія вивчення ДГБ налічує 120 років. Уперше синдром описав французький професор клінічної медицини Ніколя Огюстен Жильбер (Gilbert A., Lereboullet P., 1901), який багато зробив для розвитку гепатології. Тривалий час ДГБ (холемії, за термінологією Жильбера) не відокремлювали від хронічного гепатиту та гемолітичної анемії в самостійну нозологічну форму.



Ніколя Огюстен Жильбер
(1858-1927)

До 1961 року в СРСР було описано лише 30 таких клінічних спостережень (перший – у 1928 році доктором Ліфшицем). На українських територіях ДГБ вперше описав професор Львівського медичного університету Юліан Децик у 1963 році. Лише через 50 років від першого опису СЖ були відокремлені й охарактеризовані інші форми ДГБ – жовтяниці Крігlera – Найяра (Crigler J.F., Najjar V.A., 1952), Ротора (Rotor A.B.M.L., Florentin A. 1948), Дабіна – Джонсона (Dubin I.N., Johnson F.B., 1954), Люсі – Дріскола (Arias I. et al., 1965).



Юліан Ілліч Децик
(1920-1997)



Джон Філдінг Кріглер
(1919-2018)

американський педіатр,
завідувач відділення
ендокринології



Віктор Ассад Найяр
(1914-2002)

американський педіатр
і мікробіолог ліванського
походження



Артуро Бельєса Ротор
(1907-1988)

філіппінський
лікар-інтерніст, відомий
письменник, музикант,
дипломат; хворів на ДГБ



Ізідор Натан Дабін
(1913-1980)

канадсько-американський
патолог-дослідник,
який разом із Франком
Б. Джонсоном (1919-2005),
військовим лікарем-патологом, описав
синдром Дабіна – Джонсона

Класифікація

До ДГБ належать некон'юговані (1) та кон'юговані (2) форми:

- 1а) синдром Жильбера;
- 1б) синдром Крігlera – Найяра;
- 1с) синдром Люсі – Дріскола;
- 2а) синдром Дабіна – Джонсона;
- 2б) синдром Ротора (кон'югована та некон'югована ДГБ).

Радянський гепатолог А.Ф. Блюгер (1926-2007) виокремлював іще післягепатитну гіпербілірубінемію, яка визнається не всіма вченими, оскільки, на їхню думку, перенесений гепатит у таких пацієнтів лише зумовлює клінічну маніфестацію наявного генетичного дефекту.

Синдром Жильбера належить до найчастіших форм ДГБ, спостерігається майже в 5% населення, дещо рідше в азіатів і значно частіше в африканців (36%), у 10 разів частіше в чоловіків, аніж у жінок. СЖ успадковується



О.М. Радченко

за автосомно-домінантним типом, спричиняється мутаціями гена UGT1A1, які зумовлюють зменшення активності глюкоронілтрансферази-1A1 [5]. Патогенез СЖ включає декілька ланок, які можуть мати різну вираженість: посилений гемолиз еритроцитів зі вкороченням тривалості їхнього життя, зменшення захоплення гепатоцитами білірубину з крові та зниження кон'югаційної функції печінки. Виникнення жовтяниці зумовлено найперше порушенням кон'югації та захоплення білірубину гепатоцитами, а другорядну роль відіграють підвищений гемолиз і порушення екскреції білірубину з печінкової клітини. Морфологічно спостерігаються жирова інфільтрація печінки та помірне відкладення пігменту. Гістоензимологічні дослідження біоптату печінки виявляють зростання активності лужної фосфатази (ЛФ) печінкових і купферових клітин.

Клініка СЖ є неспецифічною. Незважаючи на спадковий характер патології, перші її прояви з'являються зазвичай у підлітковому чи молодому віці, коли людина починає виконувати значні фізичні навантаження та підлягає впливу інших несприятливих факторів на печінку (вживання алкоголю), що зумовлює часте виявлення СЖ під час військової служби. До появи жовтяниці (коли вміст білірубину крові ≥ 34 мкмоль/л) діагностика зазвичай ускладнена. Провокують жовтяницю переважно, фізичне навантаження, інфекції жовчних шляхів, уживання ліків та алкоголю. Н.О. Жильбер описав характерну клінічну триаду: жовтяниця, ксантелазми повік і печінкові маски. Проте, за нашими спостереженнями, ксантелазми повік і печінкові маски є пізніми проявами синдрому. Часто пацієнтів турбують також болі в животі різного характеру, диспепсія, астеновегетативні прояви. Фізикальне обстеження виявляє певне збільшення печінки, переважно помірне, іноді може збільшуватися селезінка, якщо синдром перебігає за так званим спленомегалічним, несприятливішим варіантом, описаним Н.О. Жильбером дещо пізніше – в 1907 році. За нашими спостереженнями, серед 63 обстежених військових із ДГБ, які проходили стаціонарне лікування, у 3% симптоми з'явилися після гострого гепатиту А, у 2% – після гострої респіраторно-вірусної інфекції, у 2% – після значного фізичного навантаження, 1% осіб відзначали наявність СЖ із дитинства, тоді як у решти (92%) прояви ДГБ виникли без явного провокувального фактора та маскувалися скаргами, притаманними ураженням стравоходу, шлунка та 12-палої кишки [6]. Тобто в молодих осіб із гастроентерологічними скаргами має бути діагностична настороженість щодо ДГБ.

Продовження на стор. 58.

О.М. Радченко, д.м.н., професор, завідувачка кафедри внутрішньої медицини № 2
 Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

Доброякісні гіпербілірубінемії
 (спадкові пігментні гепатози)
 та їхнє місце в практиці
 сімейного лікаря

Продовження. Початок на стор. 57.

Стандартне додаткове лабораторно-інструментальне обстеження досить легко дає змогу запідозрити ураження печінки, але для діагностики власне ДГБ та його форми є недостатньо специфічним, тому діагноз СЖ, як і всіх ДГБ, встановлюється переважно після виключення інших хвороб печінки, передусім гепатитів. Зміни скринінгових показників крові є невираженими: загальний аналіз крові відповідає нормі або еритроцити та гемоглобін є дещо зниженими внаслідок гемолізу зі зниженням осмотичної резистентності еритроцитів. Біохімічні показники характеризуються періодичним збільшенням білірубіну (переважно непрямого) й уробіліну сечі, періодично також підвищуються в крові маркери цитолізу та холестазу (передусім аланінамінотрансфераза (АЛТ) та ЛФ) на тлі нормальних значень проб, які відображають стабільність колоїдів сироватки крові (реакція Таката-Ара, Вельгмана, тимолова проба). Приблизно через 5 років від початку маніфестації хвороби можуть виникати гіпоальбумінемія та гіпохолестеринемія. Біохімічні зсуви свідчать про те, що в основі СЖ лежить ураження гепатоцита з ознаками цитолітичного та біліарно-екскреторного синдромів, тому в плані лабораторного обстеження обов'язковим є ретельне виключення інфікування вірусами гепатитів (В, С, D, Е).

За нашими даними, в пацієнтів із СЖ лабораторні параметри корелювали між собою (рис.) із найпотужнішими центрами фокусування – лейкоцити та моноцити периферичної крові, ЛФ, АЛТ й індекс де Рітиса. Звертає на себе увагу те, що рівень моноцитів периферичної крові, які є основними антигенпрезентувальними клітинами, за умови класичного бактеріального запалення зі збільшенням лейкоцитозу, навпаки, зменшувався й був паралельним змінам ШОЕ. Тобто в пацієнтів із ДГБ будь-яке бактеріальне запалення перебігає атипично, свідченням чого також є відсутність інших маркерів запалення (С-реактивний білок, загальний фібриноген, серомукоїди, сіалові кислоти) в плеяді істотних кореляцій. Підтвердження цього була поява аденопатії та лімфаденіту з нагноєнням атероми (3,2%) серед обстежених 63 пацієнтів із ДГБ. Натомість прогресування синдрому холестазу в пацієнтів із ДГБ асоціюється з цитолізмом гепатоцитів і порушеннями вуглеводного метаболізму [6].

Найнесприятливішою ознакою для пацієнтів із СЖ виявилася лейкопенія периферичної крові, оскільки вона супроводжувалася (1) зменшенням гранулоцитів, яке асоціювалося зі зростанням трансаміназ, ЛФ і гіперглікемією; (2) тромбоцитопенією, що корелювала з анемією та зростанням сечовини як маркера підвищеного

Таблиця 1. Диференціація спадкових гіпербілірубінемій із хронічним гепатитом і біліарним цирозом печінки

Критерій	Хронічний гепатит	Біліарний цироз	ДГБ
Білірубін: загальний	++	++	+ (-)
• прямий	++	++	+
• непрямий	норма (+)	++	+
АСТ	++ (+)	++ (+)	норма
АЛТ	++	++ (+)	норма (+)
ЛДГ	++	+	норма
ЛДГ ₅	++	+	норма
ЛФ	за холестазу (+)	+++	норма
Загальний білок	зменшення	зменшення	норма
Альбумін	зменшення	зменшення	норма
Гамма-глобулін	+++	+	норма
Осадкові проби	+++	++	норма
Жовчні пігменти сечі	+	+	+/-
Холестерин	норма/зменшення	норма/+	норма
Протромбін	зменшення	норма/зменшення	норма

Таблиця 2. Диференційна діагностика спадкових гіпербілірубінемій

Симптом	Синдром Жильбера	Синдром Кріглера – Найяра	Синдром Дабіна – Джонсона	Синдром Ротора
Початок хвороби	Підлітки	Новонароджені	Підлітки	Діти
Білірубінемія	Переважно вільного	Тільки вільного	Переважно зв'язаного чи вільного та зв'язаного однаково	
Білірубінурія	Немає	Немає	+	+
Бромсульфалеїнова проба	Норма	Норма	Повторне підвищення барвника	Затримка барвника через 45 хв
Холецистографія	Норма	Норма	Не заповнюються чи слабо заповнюються після введення контрасту	
Перебіг	Сприятливий	Несприятливий	Сприятливий	
Морфологія	Норма або активація купферових клітин	Норма чи жирова дистрофія	Пігмент	Норма
Спадковість	Домінантна	Рецесивна	Домінантна	Домінантна

катаболізму; (3) моноцитозом, який також корелював зі вмістом сечовини та ШОЕ; (4) гіпопротейнемією, що асоціювалася з гіпокоагуляцією (за протромбіновим індексом). Особливо небезпечними такі прояви стають в осіб старшого віку (істотні зв'язки з віком). Тобто лейкопенію периферичної крові у хворих на СЖ можна вважати простим інформативним маркером несприятливого клінічного перебігу й потреби

перегляду лікувальної тактики. І навпаки: прогресування ураження печінки зі зростанням трансаміназ і ЛФ опосередковано призводитиме до послаблення антибактеріального захисту, геморагічного й анемічного синдромів, активації неспецифічного запалення. Хоча в наше дослідження були залучені молоді (середній вік – 29 років) військовослужбовці, середні значення лабораторних показників яких були в межах норми, у 3,2% із них загальна кількість лейкоцитів була низькою (<4×10⁹/л), тобто саме на них варто звернути увагу лікарям [7].

Інструментальне дослідження печінки та жовчних шляхів у пацієнтів із СЖ може не виявляти змін або переважно давати картину підвищеної ехогенності печінки. Часто в таких пацієнтів сонографічно виявляються холелітаз і висока кислотність шлункового соку (РН-метрія) із запальними чи ерозивно-виразковими змінами слизової оболонки стравоходу, шлунка, дванадцятипалої кишки (ФЕГДС). Обстеження 63 пацієнтів із СЖ показало, що тільки в 6,4% хворих на ДГБ була нормальна картина під час ФЕГДС. В інших виявлялися ураження стравоходу (гастро-езофагеальна рефлюксна хвороба – 4,2%, езофагіт – 14,9%), шлунка (поліп без метаплазії – 2,1%, гастрит – 63,8%, ерозії шлунка – 10,6%, дуоденогастральний рефлюкс – 31,9%, гастропатія еритематозна – 2,1%) та 12-палої кишки (виразки – 10,6%, рубцева деформація – 12,8%, бульбіт і дуоденіт – 38,3%) [8].

Перебіг СЖ є хвилюподібним із періодами ремісії та загострення, що часто провокуються алкоголем, фізичним навантаженням, інфекційними хворобами. Зі зростанням віку пацієнтів збільшується частота непереносимості алкоголю, жирів, з'являється гепатомегалія, зростає активність АЛТ та ЛФ. СЖ у половині випадків поєднується з іншими хворобами, найчастіше з гепатитом, холелітазом, хронічними запаленнями жовчних шляхів, гастритами, дуоденітами та пептичними виразками. За нашими даними, частота такого поєднання наближається до 100%.

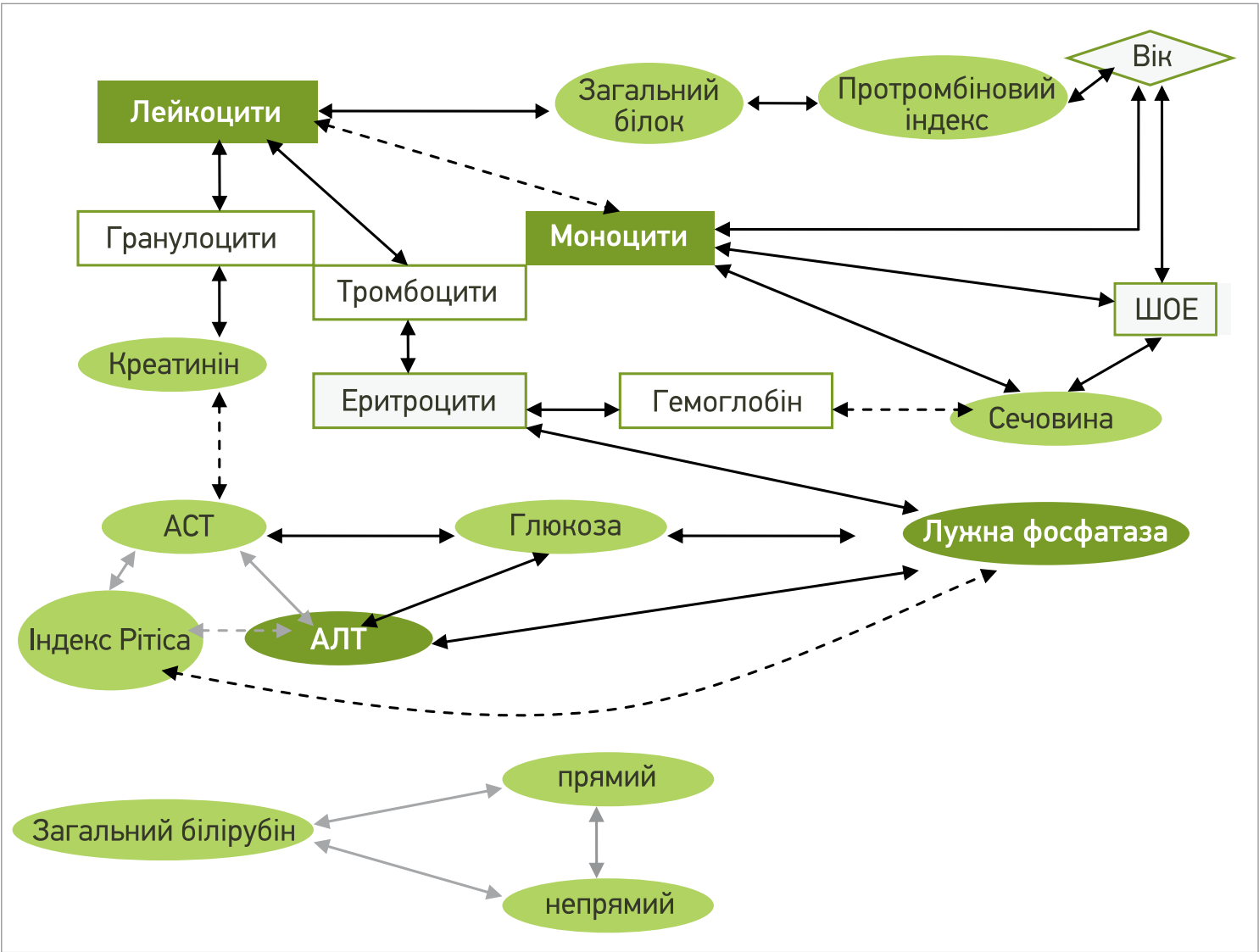


Рис. Істотні кореляційні зв'язки лабораторних параметрів у пацієнтів із СЖ

Синдром Кріглера – Найяра успадковується за автосомно-рецесивним типом (дефектний ген зменшення кон’югаційної функції печінки) та характеризується майже повною нездатністю печінки кон’югувати білірубін унаслідок дефіциту глюкуронілтрансферази. Значна гіпербілірубінемія виникає з перших днів (синдром переважно діагностується в новонароджених) і триває все життя. Описано два типи: 1 – повна чи майже повна відсутність ферменту, несприятливий прогноз; 2 – описаний Arias у 1962 році (синдром Ariasa), зменшення активності ферменту <10%, що відповідає на лікування фенobarбіталом, прогноз сприятливіший. Диференційна діагностика передусім проводиться з фізіологічною та гемолітичною жовтяницями новонароджених. Особливостями синдрому Кріглера – Найяра є (1) ураження центральної нервової системи, в тому числі фатальні, коли під час секції виявляються жовте забарвлення та некроз ядер (kernicterus); (2) ахолічні випорожнення; (3) звичайна тривалість життя еритроцита; (4) постійно високий рівень білірубіну крові та (5) нормальна бромсульфалеїнова проба, яка свідчить про нормальну екскреторну здатність печінки, (6) у складі жовчі виявляються лише сліди білірубіну. Якщо такі пацієнти виживають, у них спостерігається відставання у фізичному та психічному розвитку. Прогноз загалом несприятливий.

Синдром Люсі – Дріскол – рідкісна родинна транзитрна гіпербілірубінемія новонароджених – успадковується за автосомно-рецесивним типом від матері, що має цю хворобу. Описано менше півсотні таких випадків, жовтяниця з’являється на 3-5-й день життя та зникає через 3 тиж. Окрім генетичного дефекту глюкуронілтрансферази, синдром також пов’язаний із наявністю в грудному молоці матері стероїдного фактора, який іще більше пригнічує фермент уридиндифосфат-глюкуронілтрансферазу, що призводить до вираженішого порушення кон’югації білірубіну, проте сам цей фактор дотепер не встановлений. Якщо такі пацієнти виживають, розвиток дитини не страждає, проте первинне зростання білірубіну може призводити до судом унаслідок уражень ядер центральної нервової системи (kernicterus).

Синдром Дабіна – Джонсона – кон’югована форма ДГБ – успадковується за автосомно-домінантним типом і посідає друге місце за частотою виявлення серед ДГБ після СЖ. Найчастіше трапляється серед іранських євреїв. У патогенезі відіграє роль порушення екскреторної функції печінки, що призводить до регургітації білірубіну; часто спостерігається порушення активності протромбіну. Синдром характеризується хронічною або інтермітувальною гіпербілірубінемією зі змінами проб екскреторної функції печінки. Морфологічно відрізняється тим, що в гепатоцитах накопичується темний пігмент (чорний колір печінки). Клінічні симптоми є неспецифічними: втомлюваність, біль у животі, нудота, втрата апетиту, збільшення печінки. Критерії діагнозу: повторне підвищення рівня бромсульфалеїну крові після навантаження ним, не контрастуються чи пізно контрастуються жовчні шляхи, темний (чорний) колір печінки при лапароскопії. Прогноз сприятливий.

Синдром Ротора – автосомно-рецесивно успадкована ДГБ, що найбільше подібна до синдрому Дабіна – Джонсона. Характеризується порушенням екскреторної функції печінки, є одночасно кон’югованою та некон’югованою ДГБ. Проявляється хронічною чи періодичною жовтяницею зі зростанням зв’язаного пігменту крові. При цьому синдромі часто спостерігається

Таблиця 3. Медикаменти, що спричиняють цитоліз гепатоцитів і печінковий холестаз			
Ліки, що зумовлюють цитоліз гепатоцитів (↑ АЛТ)		Ліки, що зумовлюють і цитоліз, і холестаз (↑ ЛФ й АЛТ)	Ліки, що зумовлюють холестаз (↑ ЛФ і тимолової проби)
Акарбоза, парацетамол, алопуринол, амідарон, баклофен, бупропіон, вальпроєва кислота, ізоніазид, кетоназол, лізиноприл, метотрексат, нестероїдні протизапальні препарати	Омепразол, пароксетин, піразинамід, рифампіцин, рисперидон, сертралін, статини, тетрацикліни, тразодон, тровафлосацин, флуоксетин, фітопрепарати	Амітриптилін, азатіоприн, ко-тримоксазол, верапаміл, еналаприл, каптоприл, кабамазепін, кліндаміцин, нітрофурані, сульфонамідні препарати, тразодон, триметоприм, флутамід, фенobarбітал, фенітоїн	Амоксицилін з клавулановою кислотою, анаболічні стероїди, еритроміцин, естрогени, ірбесартан, клопідогрель, міртазапін, пероральні контрацептиви, тербінафін, трициклічні антидепресанти, фенотіазини, хлорпромазин

гепатоспленомегалія. На відміну від синдрому Дабіна – Джонсона, відзначається нормальна гістологія печінки, жовчні шляхи візуалізуються (повільніше чи слабше, ніж у нормі), а вміст копропорфірину сечі нормальний або <70% його складає ізомер-1 (при синдромі Дабіна – Джонсона >80%). Не потребує лікування. Прогноз сприятливий.

Диференційна діагностика

Диференційна діагностика всіх ДГБ проводиться, на жаль, лише методом виключення та є досить складною. Остаточного питання в багатьох випадках може бути вирішене лише після морфологічного дослідження біоптату печінки та генетичних досліджень. Слід пам’ятати про те, що наявність ДГБ у пацієнта часто слугує основою та провокувальним фактором розвитку інших уражень (вірусних, токсичних), тобто присутності відразу декількох механізмів і шляхів уражень. Найбільш важливою та складною є диференціація ДГБ з іншими хворобами печінки (табл. 1). Хронічні холестатичні жовтяниці (внутрішньо- та позапечінкові) характеризуються підвищенням зв’язаного білірубіну, симптомами холестазу, свербінням шкіри, високою активністю ЛФ, гіперхолестеринемією. Проте прицільна увага має бути спрямована на використання чутливіших, аніж скринінгові, методів діагностики вірусів гепатитів (полімеразно-ланцюгова реакція) та, можливо, маркерів автоімунних реакцій. Біліарні форми цирозів печінки проявляються зазвичай високими рівнями білірубіну, частіше трапляються в осіб середнього віку, але так само не мають патогномонічних ознак за винятком наявності антимітохондріальних антитіл за умови первинного біліарного цирозу. Для виключення вторинних біліарних цирозів потрібно прицільно визначити стан жовчовивідних шляхів, використовуючи не лише стандартне сонографічне дослідження, а й ретроградну панкреатохолангіографію. Наша клінічна практика свідчить, що присутність камінця в протоках може бути субклінічною (відсутність типового больового синдрому, незначна гіпербілірубінемія до 30 мкмоль/л, відсутність сонографічних проявів при стандартному обстеженні). Виключення алкогольних токсичних гепатитів потребує ретельного збору анамнезу та визначення вмісту γ-глутамілтранспептидази, яка вважається неспецифічним маркером алкогольного ураження. Слід пам’ятати, що пацієнти часто дають неправдиву інформацію про кількість ужитого алкоголю, особливо на стадіях збереження критичного ставлення до себе, тобто на початку алкогольних токсичних змін. Активація гемолізу при ДГБ потребує виключення гемолітичних анемій, для котрих притаманні (1) зменшення осмотичної та механічної резистентності еритроцитів, зміна їхньої морфології, підвищена екскреція уробіліногенових тіл; (2) накопичення заліза у вигляді

гемосидерину в печінкових клітинах; (3) початок клінічних проявів до 10-річного віку хворого; (4) часто спленомегалія та виражена анемія, що рідко діагностується за умови гепатозів; (5) зменшення тривалості життя еритроцитів (менше 15 днів), тоді як у разі гепатозів вона хоч і зменшена, але перевищує 15 днів. Важливою є диференціація ДГБ між собою (табл. 2).

Лікування

Терапія ДГБ дотепер залишається проблемною, й багато питань є дискусійними, хоча не викликає сумнівів, що пацієнти мають перебувати під спостереженням лікаря. Правова база обстеження та лікування таких пацієнтів іще недостатньо оформлена. Регламентується лікування в дітей Наказом МОЗ № 255 від 27.04.2006. («Про затвердження клінічного протоколу надання неонатологічної допомоги дітям «Жовтяниці новонароджених»). Пацієнти з ДГБ мають обмеження щодо військової служби, які залежать, однак, від ступеня порушень функції печінки, що визначається індивідуально (Наказ МОЗ України № 402 від 14.08.2008 «Про затвердження Положення про військово-лікарську експертизу в Збройних Силах України»).

Лікування має обов’язково розпочинатися з модифікації способу життя, що потребує ретельної тривалої роботи та зусиль як пацієнта, так і лікаря. Протипоказані значні фізичні навантаження й алкоголь. Харчування має бути раціональним із контролем калоражу для запобігання збільшенню маси тіла та прогресуванню стеатозу печінки. Обов’язковою умовою є перегляд усіх медикаментів, які приймає пацієнт, і виключення засобів, які спричиняють або збільшують холестаз у печінці, призводять до некрозу гепатоцитів (табл. 3), лейкопенії. Дози всіх медикаментів мають бути ретельно вивірені, кількість лікарських засобів, які пацієнт приймає постійно чи тривало, має бути зменшена до мінімуму [9].

Виключення засобів, які спричиняють або збільшують холестаз і цитоліз у печінці чи призводять до лейкопенії, зумовлює певні труднощі. Проблемним стає лікування інших хвороб травної системи, які є супутніми в понад 90% пацієнтів із ДГБ. За даними Державного формуляра лікарських засобів, який містить рекомендації щодо раціонального призначення та використання препаратів з урахуванням ефективності, безпеки й економічної доцільності їх застосування, лейкопенію та холестаз одночасно можуть спричинити всі макроліди, синтетичні пеніциліни, метронідазол, тетрацикліни й інгібітори протонної помпи, які становлять основу антигелікобактерної терапії, причому у високих дозах, а тривалість такої терапії збільшується з кожним оновленням Маастрихтського консенсусу. Цілком можливо, що саме антигелікобактерна й антикислотна терапії могли провокувати клінічні та лабораторні прояви ДГБ у більшості обстежених нами пацієнтів.

Також лейкопенію одночасно з холестазом можуть зумовлювати всі блокатори H₂-гістамінових рецепторів, практично всі антибактеріальні засоби, що використовуються нині в клінічній практиці, кардіологічні препарати (блокатори кальцієвих каналів, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, сартани, сечогінні, в тому числі їх фіксовані комбінації, статини), антикоагулянти, деякі пероральні гіпоглікемічні (глімепірид), антипроліферативні (лефлуномід) і нестероїдні протизапальні препарати. Крім того, не варто призначати засоби, які спричиняють моноцитоз (гризеофульвін і галоперидол).

Оскільки етіотропного лікування генетичних дефектів не існує, основу терапії ДГБ становлять засоби умовно патогенетичного та симптоматичного спрямування: барбітурати, флумецинол, урсодезоксихолева кислота (УДХК), фототерапія, обмінні гемотрансфузії. Лише допоміжне значення мають інші гепатопротектори, вітаміни, жовчогінні та седативні засоби.

Механізми дії барбітуратів: 1) індукція утворення мікросомальних ферментів (глюкуронілтрансферази); 2) збільшення екскреції білірубіну; 3) збільшення утворення акцепторів білірубіну в гепатоциті; 4) активація утворення інших метаболітів гема. Фенobarбітал призначається в дозі 0,15 г на добу впродовж 1-2 міс. Флумецинол належить до групи гепатопротекторів, індукує оксидазну ферментативну активність мікросом печінки, посилює утворення глюкуронідів, сприяє виведенню з організму ендогенних та екзогенних метаболітів, збільшує виділення жовчі; на мікросомальні ферменти діє відносно вибірково, інших виражених фармакологічних ефектів не має; ефект з’являється через 5 днів застосування.

УДХК має антихолестатичний, холеретичний, цитопротекторний, антиапоптичний, імуномодулювальний, гіпохолестеринемічний, протизапальний, антиоксидантний, літолітичний і протипухлинний ефекти [10], що зумовлює доцільність її застосування за ДГБ. Власний досвід 10-річного спостереження свідчить про користь застосування УДХК у пацієнта із СЖ: загальний білірубін стабілізувався на рівні 105-110% від норми, а прямий білірубін знизився [11]; нині триває вивчення клінічної ефективності препаратів УДХК для лікування ДГБ у новонароджених. Фототерапія (лампи денного світла, кварцові лампи, сонячне опромінення) запропонована для лікування синдрому Кріглера – Найяра. Вона сприяє перетворенню білірубіну на полярніші діазонегативні, менш токсичні деривати.

Первинна профілактика ДГБ полягає лише в скринінгу населення на генетичні аномалії та вроджені хвороби, що на сучасному етапі розвитку охорони здоров’я в нашій країні нездійсненно. Проте загальна схема відповідає раніше описаним етапам гепатопротекції та профілактики уражень печінки: I – оцінка індивідуального сукупного ризику уражень печінки; II – визначення ключових індивідуальних цілей профілактики уражень печінки; III – індивідуальний підбір немедикаментозних і фармакологічних методів лікування та планування заходів для зниження ризику уражень печінки; IV – моніторинг стану печінки й ефективності лікування, корекція профілактичних методів, кожен з яких здійснюється за трьома напрямками: вірусне/автоімунне, алкогольне, медикаментозне/токсичне [1].

Список літератури знаходиться в редакції.

Сучасні рекомендації з діагностики та лікування функціональної диспепсії

У квітні відбувся науковий симпозиум із міжнародною участю – XXIII Національна Школа гастроентерологів, гепатологів України «Коморбідні стани в гастроентерології, мультидисциплінарний підхід. Академія здорового харчування», в якому взяла участь професор кафедри внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), керівник Гастроцентру клініки «Оберіг», доктор медичних наук Галина Анатоліївна Соловйова з доповіддю «Функціональна диспепсія. Діагностика та лікування сьогодні».



Г.А. Соловйова

Професор розпочала свою доповідь із клінічного випадку. Жінка, 27 років, звернулася до центру третинної допомоги з рефрактерними диспепсичними симптомами, які почали проявлятися в шкільному віці та наявні останні 10 років. Домінують симптоми: виражена повнота пацієнтки, тяжкість після їжі та нудота. Останнім часом хвора виключила з раціону жирну їжу. У дитинстві перенесла апендектомію. У 13 років страждала на нервову анорексію (розривання відбулося в 15 років). Єдина дитина в родині, живе з батьками. Після навчання працювала офіс-менеджером, але 5 міс тому була змушена припинити трудову діяльність через диспепсичні скарги. Попередній діагноз – функціональна диспепсія (ФД).

Лікарі-гастроентерологи мають справу зі схожими випадками дуже часто, адже, за даними Американської колегії гастроентерологів (2017), періодичні симптоми диспепсії спостерігаються в ~20% населення, причому більшість із них (70%, а це вже свідчить про ФД) формуються з боку шлунка та дванадцятипалої кишки.

Згідно з Римським консенсусом IV, діагноз ФД встановлюється за наявності ≥ 1 з таких тез (у разі відсутності органічної патології, тривалості симптомів протягом 3 міс, їх появи не менш ніж 6 міс тому):

- ✓ турбує відчуття переповнення шлунка після їжі;
- ✓ спостерігається передчасне насичення;
- ✓ скарги на епігастральний біль;
- ✓ з'являється відчуття епігастрального печіння.

Відповідно до Європейських рекомендацій із ведення диспепсії та гастропарезу (UEG, 2020), ФД – один із найчастіших станів, які трапляються в клінічній практиці. Факторами ризику для ФД є гострі гастроінтестинальні інфекції, антибіотики, нестероїдні протизапальні засоби, тривога, депресія, куріння тощо. ФД – основна причина витрат в охороні здоров'я; для самого пацієнта вона асоціюється зі значним зниженням якості життя, психосоціальною коморбідністю, може бути асоційована зі втратою маси тіла.

Діагноз ФД базується на клінічних симптомах, які свідчать про залучення гастродуоденальної зони: постпрандіальна тяжкість, раннє насичення, епігастральне печіння, нудота, надмірна відрижка, румінація. «Червоні прапорці»: необгрунтована втрата маси тіла, початок захворювання у віці >55 років, дисфагія (особливо прогресивна) та/або одиофагія, стійке блювання, ознаки гастроінтестинальної кровотечі – мелена, гематемезис, залізодефіцитна анемія, сімейний анамнез (рак шлунка чи стравоходу).

У Європейських рекомендаціях із ведення диспепсії та гастропарезу (UEG, 2020) для діагностики ФД пропонується використовувати аналіз крові, УЗД органів черевної порожнини, тест спорожнення шлунка, езофагеальну рН-метрію для виключення гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ). Маркерами ФД є дуоденальна еозинофілія та порушення переносимості нутрієнтів.

Після встановлення клінічного діагнозу ФД необхідно розпочинати емпіричне лікування; водночас слід пам'ятати, що основною метою лікування ФД є покращення якості життя. Перша лінія терапії за наявності *Helicobacter pylori* – ерадикаційна терапія; за її відсутності та наявності епігастрального больового синдрому (ЕБС) – інгібітори протонної помпи (ІПП), в разі постпрандіального дистрес-синдрому (ПДС) – прокінетики (рис. 1, 2). За відсутності ефекту від використання терапії першої лінії при ЕБС застосовується амітриптілін, у разі ПДС – міртазапін. За неефективності терапії другої лінії варто переходити до лікування симптомів. Для купірування болю призначаються трициклічні антидепресанти, від нудоти – протиблювальні, від раннього насичення та постпрандіального відчуття насичення – буспірон.

Однак сучасна парадигма призначення терапії для купірування симптомів ФД має дещо інший вигляд. Наприклад, останній Американський консенсус із диспепсії пропонує всім пацієнтам

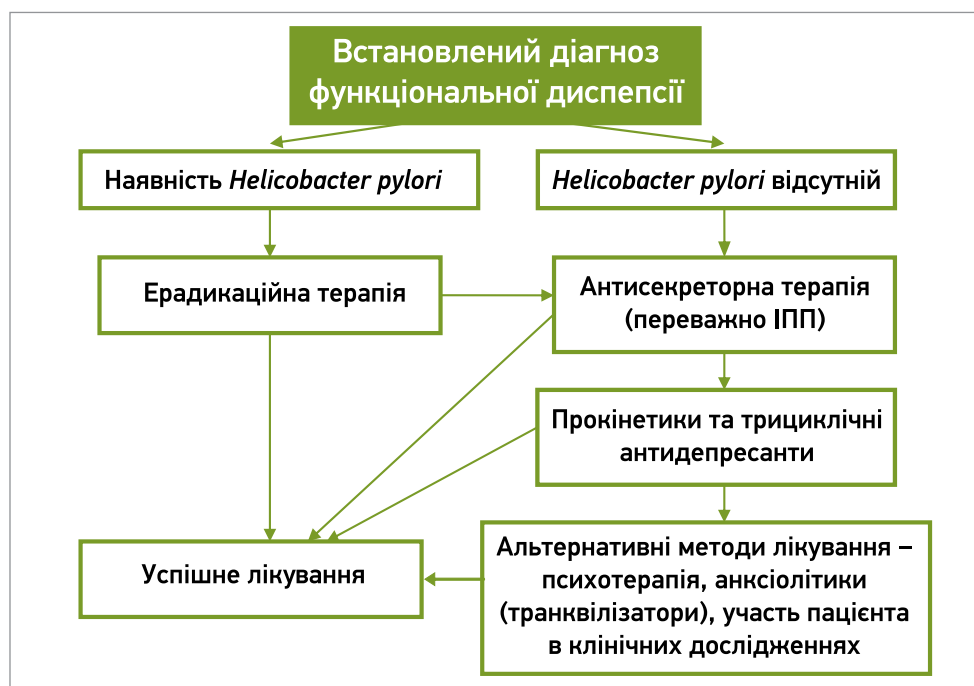


Рис. 1. Алгоритм лікування функціональної диспепсії

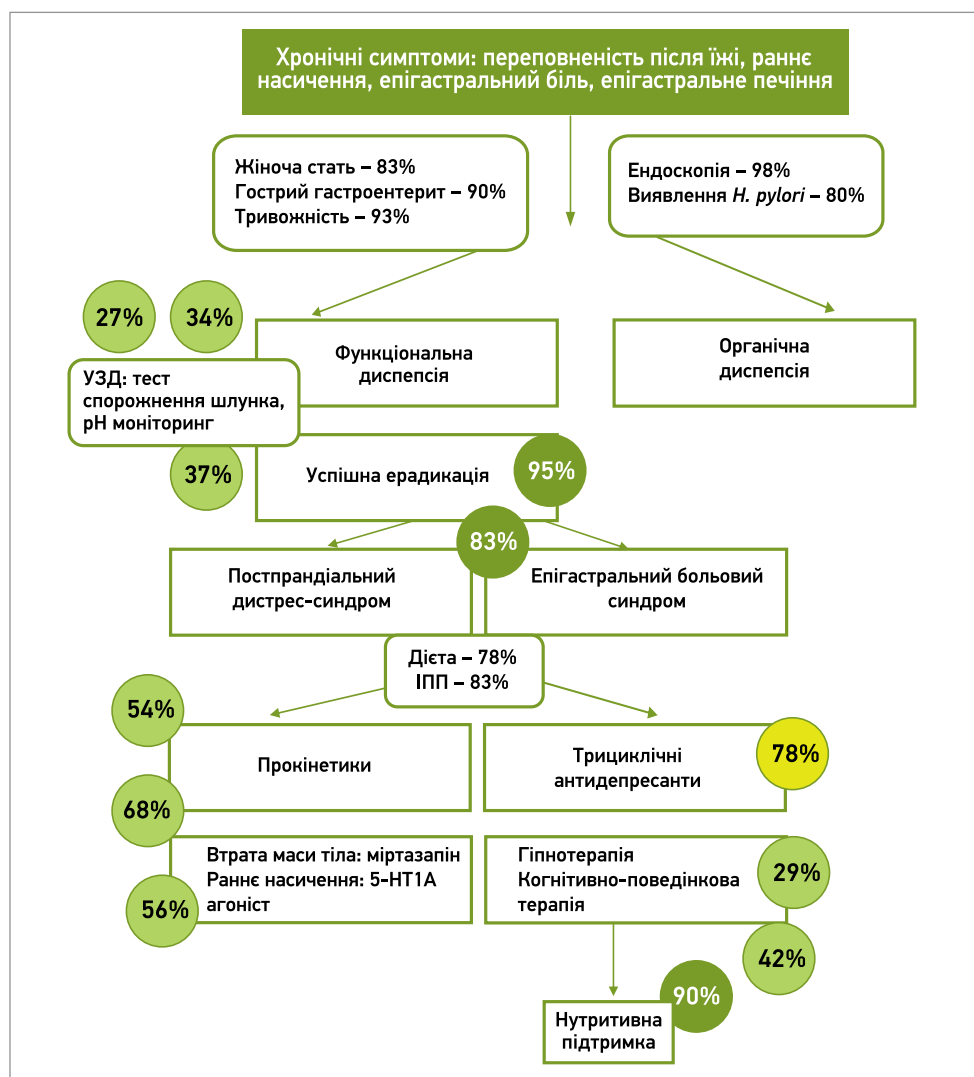


Рис. 2. Проект консенсусу з функціональної диспепсії (UEG, 2020)

призначати спочатку ІПП, згодом – трициклічні антидепресанти, а наприкінці – прокінетики.

Водночас корейські дослідники пропонують тест на інфекцію *H. pylori* проводити тим пацієнтам із диспепсією, які не реагують на кислотні супресанти чи прокінетики.

Серед типів ФД переважає ПДС (50%); за його наявності вираженіші прояви супутніх симптомів і станів (клінічна депресія, синдром подразненого кишечника, ГЕРХ) і найнижча оцінка якості життя. Якщо ФД супроводжується гастроєзофагеальним рефлюксом, синдромом подразненого кишечника, частота звернень

по допомогу сягає 67%. Окрім того, пацієнти з таким оверлап-синдромом мають вираженіші симптоми.

При ПДС (а також за ПДС-ЕБС-оверлап) основний фактор патогенезу – утруднення акомодції шлунка, що водночас є фактором патогенезу закрепи з уповільненим транзитом і ГЕРХ. Під терміном ПДС розуміють постпрандіальний епігастральний біль і постпрандіальну нудоту. Це значно збільшує його частку в типах ФД.

Для лікування ПДС використовуються прокінетики. У Європейських рекомендаціях із ведення диспепсії та гастропарезу (UEG, 2020)

запропоновано призначення ітоприду, котрий практично не має побічних дій. Проводилися декілька клінічних досліджень, під час яких виявлено його переваги порівняно з іншими прокінетиками при лікуванні ФД, ФД-ГЕРХ. Водночас він здатен купірувати різні супутні симптоми – здуття, нудоту, печію тощо.

Нещодавно на ринку з'явився препарат Мотоприд виробництва Київського вітамінного заводу, який містить 50 мг ітоприду гідрохлориду.

Для оцінки ефективності цього препарату в лікуванні пацієнтів із ФД-ПДС на базі комунального некомерційного підприємства «Київський міський консультативно-діагностичний центр» протягом 2020 року ми провели рандомізоване проспективне дослідження. До нього увійшли 126 дорослих пацієнтів, котрі відповідали таким критеріям включення: діагноз ФД-ПДС відповідно до критеріїв Римського консенсусу IV; наявність інфекції *H. pylori*; повне розуміння характеру дослідження та надання письмової інформованої згоди на участь у ньому.

Пацієнтів розподілили на 2 групи: група 1 (основна) – 65 осіб, які отримували ерадикаційну терапію і прокінетик Мотоприд по 50 мг тричі на день; група 2 (порівняння) – 61 учасник, котрий отримував тільки ерадикаційну терапію. Тривалість лікування склала 14 днів, сумарна тривалість дослідження – 30 днів.

Для оцінки результатів лікування використовувалися 3 шкали: шкала Лікерта (Likert scale) – для оцінки вираженості диспепсичних і супутніх гастроентерологічних симптомів; госпітальна шкала тривоги і депресії (HADS) – для оцінки ступеня вираженості тривоги та депресії в динаміці; опитувальник SF-36 – для оцінки показників якості життя.

Після закінчення 14-денного курсу лікування в групі 1 наявність симптомів ФД-ПДС спостерігалася у 27,7% пацієнтів, у групі 2 цей показник був статистично значимо вищим – 75,5% ($p=0,015$). На 30-й день у деяких учасників мав місце рецидив симптомів, однак сумарно в групі 1 симптоми ФД-ПДС були присутні у 29,2%, натомість у групі 2 – у 83,6% включених. Аналіз результатів продемонстрував наявність статистично значимої різниці між групами ($p=0,023$). Таким чином, додаткове призначення прокінетика сприяє більш ефективному та тривалому зниженню симптомів ФД-ПДС порівняно з тільки ерадикаційною терапією (рис. 3).

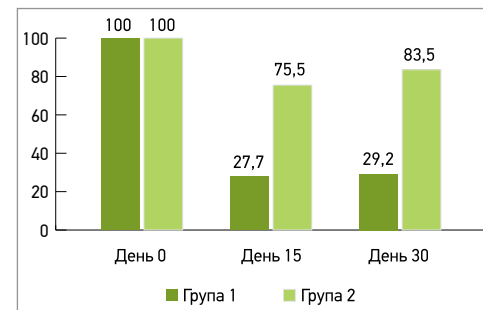


Рис. 3. Наявність симптомів ФД-ПДС у досліджуваних групах залежно від типу лікування (%)

На початку дослідження групи були зіставними за ступенем вираженості симптому постпрандіальної тяжкості за шкалою Лікерта. Серед пацієнтів групи 1 цей показник дорівнював $5,8 \pm 0,5$ бала, в групі 2 $5,7 \pm 0,4$ бала ($p>0,05$). На 15-й день ступінь вираженості постпрандіальної тяжкості в групі 1 був достовірно нижчим, ніж у групі 2-3, $2,2 \pm 0$ vs $5,0 \pm 0,2$ бала відповідно ($p=0,046$). Ця різниця зберігалася й на 30-й день спостереження: показник у групі 1 становив $2,0 \pm 0,1$, у групі 2 $5,1 \pm 0,3$ бала ($p=0,034$). Тренд зниження тяжкості симптому був більш вираженим у групі 1 (рис. 4). Таким чином, ітоприду гідрохлорид у складі комбінованої терапії статистично значимо знижує прояви постпрандіальної тяжкості за шкалою Лікерта.

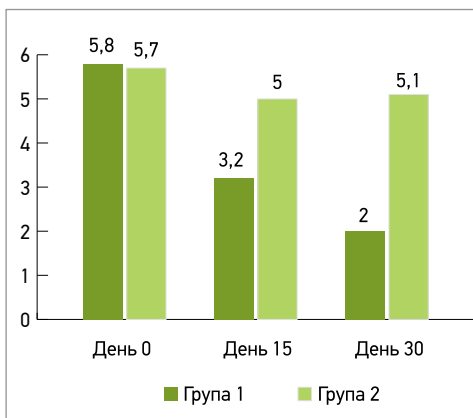


Рис. 4. Бальна оцінка ступеня вираженості постпрандіальної тяжкості за шкалою Лікєрта в досліджуваних групах залежно від типу лікування

На момент початку дослідження групи не відрізнялися за ступенем прояву симптому раннього насичення за шкалою Лікєрта. Серед пацієнтів групи 1 цей показник склав $5,6 \pm 0,5$ бала, в учасників групи 2 – $5,5 \pm 0,5$ бала ($p > 0,05$). На 15-й день ступінь вираженості раннього насичення в групі 1 був статистично значимо нижчим, ніж у групі 2, – $3,4 \pm 0,2$ vs $5,1 \pm 0,5$ бала відповідно ($p = 0,042$). Динаміка зберігалася й на 30-й день: показник вираженості симптому раннього насичення дорівнював $1,7 \pm 0,2$ та $4,8 \pm 0,5$ бала в групі 1 та 2 відповідно ($p = 0,021$) (рис. 5).

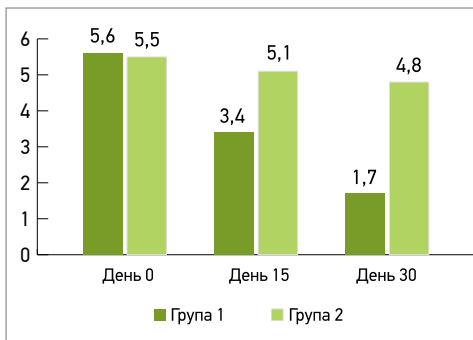


Рис. 5. Бальна оцінка ступеня вираженості симптому раннього насичення за шкалою Лікєрта в досліджуваних групах залежно від типу лікування

Ступінь вираженості печії в групах на момент початку дослідження статистично значимо не відрізнявся, склавши $3,8 \pm 0,4$ бала в групі 1 і $4,0 \pm 0,5$ бала в групі 2 ($p > 0,05$). На 15-й день спостерігалася незначне зниження вираженості показника – до $3,0 \pm 0,4$ бала в групі 1 і до $3,8 \pm 0,5$ бала в групі 2, проте статистично значимої різниці виявлено не було ($p = 0,068$). На 30-й день ступінь вираженості печії в пацієнтів групи 1 був істотно нижчим порівняно з групою 2: $1,5 \pm 0,1$ vs $3,5 \pm 0,3$ бала відповідно ($p = 0,038$). Таким чином, комбінована ерадикаційна і прокінетична терапія статистично значимо знижує ступінь вираженості печії на 30-й день спостереження.

Ступінь вираженості нудоти за шкалою Лікєрта на початку дослідження становив $4,9 \pm 0,5$ бала в групі 1 і $4,8 \pm 0,5$ бала в групі 2 ($p > 0,05$). На 15-й день спостерігалася статистично значиме зниження показника в групі 1 до $3,0 \pm 0,2$ бала, в той час як у групі 2 він практично не змінився ($4,6 \pm 0,4$ бала; $p = 0,042$). Подібна тенденція зберігалася й на 30-й день: ступінь вираженості нудоти в групі 1 був статистично значимо нижчим, ніж у групі 2, – $1,2 \pm 0,1$ vs $4,7 \pm 0,6$ бала відповідно ($p = 0,026$). Отже, ітоприду гідрохлорид у складі комбінованої терапії статистично значимо знижує ступінь вираженості нудоти за шкалою Лікєрта на 15-й і 30-й день спостереження.

Серед учасників дослідження депресія (клінічна і прихована) виявлена в 58,4% пацієнтів групи 1 і 60,6% пацієнтів групи 2 ($p > 0,05$). На тлі лікування на 15-й день показник депресії був статистично значимо нижчим у групі 1 порівняно з групою 2 – 30,8% і 57,4% відповідно ($p = 0,002$). На 30-й день тенденція зберігалася: серед пацієнтів групи 1 депресія спостерігалася у 18,7% учасників, натомість у групі 2 цей показник склав 52,5% ($p > 0,001$). Отримані результати свідчать, що додаткове призначення ітоприду гідрохлориду сприяє зниженню рівня депресії в пацієнтів із ФД-ПДС.

Динаміка показників якості життя за шкалою SF-36 також достовірно відрізнялася. Так, на 30-й день у групі 1 спостерігалася статистично значиме поліпшення показників якості життя за всіма доменами шкали. Зміни показників якості життя в групі 2 не спостерігалася ($p > 0,05$). Отже, ітоприду гідрохлорид у складі комбінованої терапії сприяв поліпшенню якості життя пацієнтів.

Таким чином, комбінована ерадикаційна і прокінетична терапія в порівнянні з лише ерадикаційною терапією є дієвішою в лікуванні ФД-ПДС. Додаткове призначення препарату Мотоприд сприяє ефективнішому

зниженню вираженості та тривалішому усуненню симптомів захворювання, зниженню рівня депресії та поліпшенню показників якості життя.

Під час спостереження в групі Мотоприду було отримано статистично значиме зниження клінічних симптомів, супутніх проявів (печії тощо) та депресії. Також відзначалося значне покращення якості життя пацієнтів, які застосовували Мотоприд.

? Чи варто проводити ерадикаційну терапію за відсутності скарг або в разі, якщо скарги з'являються рідко?

Ерадикаційна терапія – метод лікування хронічного гастриту. Необхідно мати на увазі, що в гастроентерології терміни «скарги» та «захворювання» доцільно розмежовувати. Хронічний гастрит – це виключно морфологічний діагноз; головна мета його лікування – запобігти прогресуванню каскаду Соггеа – виникнення розповсюдженої атрофії слизової оболонки та розвитку раку шлунка. Саме тому, згідно з Київським консенсусом MAPS щодо лікування гастриту та передракових станів, у разі поверхневого гастриту та за відсутності атрофії варто призначати ерадикаційну терапію. За розповсюдженої

атрофії терапія також призначається, а атрофічні зміни, як доводять сучасні дослідження, мають тенденцію зникати через декілька років після проведеного лікування. За наявності кишкової метаплазії ерадикаційна терапія здатна зупинити процес, запобігаючи в такий спосіб розвитку раку шлунка. Отже, цей метод лікування варто призначати на всіх етапах розвитку хронічного гастриту. Що стосується «лікування скарг», то тут доречно прислухатися до висновків Київського консенсусу, який повідомляє, що ерадикаційна терапія дає ефект у лікуванні скарг в 1 з 14 пацієнтів.

? Чи варто всім хворим із хронічним гастритом проводити антигелікобактерну терапію й намагатися здійснити ерадикацію *H. pylori*? Можливо, доцільніше визначати патогенність штамів і вже на підставі результатів обстежень призначати лікування?

Деякі дослідження свідчать, що існує зв'язок певних штамів із розвитком патологічних станів у слизовій оболонці шлунка, але, на жаль, на сьогоднішній день доведених рандомізованих досліджень і метааналізів, на які можна було би спиратися, немає. Проте можна сподіватися, що незабаром вони з'являться.

ВИСНОВКИ

• ФД – основна причина витрат в охороні здоров'я; для самого пацієнта асоціюється зі значним зниженням якості життя, психосоціальною коморбідністю, може бути асоційована із втратою маси тіла.

• Діагноз ФД базується на клінічних критеріях і виключенні симптомів тривоги.

• Першою лінією терапії для пацієнтів із ФД є ерадикаційна терапія й ІПП, другою – прокінетики та трициклічні антидепресанти, третьою – антидепресанти (за втрати маси тіла – міртазапін), буспірон, гіпнотерапія, когнітивно-поведінкова терапія.

• Мотоприд – ефективний препарат для лікування ФД-ПДС, який достовірно зменшував прояви ПДС за шкалою Лікєрта на 15-й і 30-й день спостереження ($p < 0,05$), а також достовірно знижував ступінь вираженості нудоти за шкалою Лікєрта на 15-й і 30-й день спостереження ($p < 0,05$), печії на 30-й день ($p < 0,05$), сприяв зниженню рівня депресії в пацієнтів із ПДС, але не впливав на рівень тривоги; достовірно покращував якість життя пацієнтів за шкалами болю, загального здоров'я та вітальності.

Підготував **Олександр Соловійов**

3

НАДІЙНИЙ ПАТРУЛЬ!

- здуття живота
- відчуття швидкого насичення
- біль та дискомфорт у верхній частині живота
- анорексія • печія • нудота
- блювання

КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

РП МОЗ України № UA/17455/01/01 від 30.05.2019. Інформація надана скороченою.
З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників. А також для поширення в рамках спеціалізованих закладів з медичної тематики.

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;
 - суправентрикулярної тахікардії (документально підтвердженої), що потребує лікування, та у тих випадках, коли інші препарати не мають терапевтичного ефекту або протипоказані;
 - фібриляції шлуночків.
- Лікування суправентрикулярної тахікардії: уповільнення або зменшення фібриляції або тріпотіння 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 C01B D01.

Спосіб застосування та дози.

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

Підтримуюче лікування. Слід застосовувати мінімально ефективну дозу. Залежно від реакції хворого на застосування препарату підтримуюча доза для дорослих може становити від 1/2 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, дронедазон, еритроміцин в/в, левофлоксацин, мекітазин, мізоластин, моксифлоксацин, пруклоприд, спіраміцин в/в, тореміфен, вінкамін в/в, телапівірі; кобіцистат.

Побічні реакції. Дуже часто: мікродепозиції у рогівці, майже у всіх дорослих осіб, зазвичай у межах ділянки під зіницею, які не вимагають відміни аміодарону; фотосенсибілізація, рекомендовано уникати впливу сонячного випромінювання (та ультрафіолетового випромінювання в цілому) під час лікування препаратом; за відсутності будь-яких клінічних ознак дисфункції щитовидної залози певна невідповідність рівнів гормонів щитовидної залози в крові (підвищений рівень Т4, нормальний або дещо знижений рівень Т3) не вимагає відміни препарату; зазвичай помірна та ізольоване підвищення рівнів трансамінз (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 (10x3): по 10 таблеток у блістері; таблетки по 200 мг; по 3 блістери у картонній коробці; № 30 (15x2): 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.