



Доктор медичних наук
Віталій Лучицький

Ендокринні аспекти
чоловічого безпліддя



Читайте в рубриці **Ендокринологія**
на сторінці **41**

Доктор медичних наук, професор
Валентина Чоп'як

Алгоритм ведення
пацієнтів із постковідними
імунними синдромами



Читайте на сторінці **13**

Доктор медичних наук, професор
Вікторія Сергієнко

Цукровий діабет
та артеріальна гіпертензія



Читайте в рубриці **Ендокринологія**
на сторінці **56**

СОЛІКВА: 2 РОКИ В УКРАЇНІ



ЗАЛИШІТЬ ПОЗАДУ ВИСОКІ ПОКАЗНИКИ HbA1c



**СОЛІКВА – просте рішення для компенсації ЦД 2 типу¹⁻³
без збільшення ризику гіпоглікемії та набору ваги**



- Ефективно знижує глюкозу натще, після їди та HbA1 до цільового рівня²
- Краща ШКТ переносимість²
- Одна ін'єкція в день⁴
- Відзеркалює фізіологічну секрецію інсуліну⁴
- Порівняно з ББ краще знижує HbA1c на фоні меншого ризику гіпоглікемії та зменшення маси тіла³

MAT-UA-2000993 implementation date 25.11.20

ББ - базал-болус. 1. Deeks E, Drugs & Therapy Perspectives (2019) 35:470-480. 2. Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C. Efficacy and safety of Lixilan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin and metformin: the Lixilan-L randomized trial. Diabetes care. 2016; 39(11): 1972-1980. 3. Tabak AG et al. Diabetes ther 11, 305-318 (2020). 4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Соліква, розчин для ін'єкцій, 100 Од./мл+50 мкг/мл та 100 Од./мл+33 мкг. РП в Україні № UA/16774/01/01 та UA/16775/01/01. Наказ МОЗ України №1187 від 21.06.2018, зміни внесено: Наказ МОЗ України № 2418 від 23/10/2020.

Інформація про препарат Соліква. Реєстраційне посвідчення в Україні № UA/16774/01/01 та № UA/16775/01/01. Наказ МОЗ України №1187 від 21.06.2018, зміни внесено: Наказ МОЗ України № 2418 від 23/10/2020. Склад*. Діючі речовини: інсулін гларгін, ліксісенатид, 1 мл розчину для ін'єкцій містить 100 одиниць інсуліну гларгіну та 50 мкг ліксісенатиду (периксова ручка Соліква 10-40) або 1 мл розчину для ін'єкцій містить 100 одиниць інсуліну гларгіну та 33 мкг ліксісенатиду (оливкова ручка Соліква 30-60). Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Лікарські засоби, що застосовуються при цукровому діабеті, інсуліни та їхні аналоги тривалої дії для ін'єкційного введення. Код АТС A10AE54. Фармакологічні властивості*. Препарат Соліква – це комбінація двох діючих речовин із взаємодоповнюючими механізмами дії для покращення контролю глікемії, а саме інсуліну гларгіну (аналог інсуліну, головною метою якого є контроль рівня глюкози в плазмі крові натще) та ліксісенатиду (агоніст рецепторів до GLP-1, головною метою якого є контроль пострадіальних рівнів глюкози). Показання. Для лікування дорослих пацієнтів із недостатньо контрольованим цукровим діабетом 2 типу з метою покращення контролю глікемії як доповнення до дієти і вправ на додаток до метформіну з інгібіторами натрій-глюкозного котранспорту 2-го типу або без них. Протипоказання. Гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. Спосіб застосування та дози*. Діапазон дозування становить 10-40 одиниць (шприц-ручка Соліква 10-40), або 30-60 одиниць (шприц-ручка Соліква 30-60). Дозування повинно підбиратись індивідуально з урахуванням індивідуальної відповіді хворого, а його титрування здійснюється відповідно до потреби пацієнта в інсуліні. Дозування ліксісенатиду підвищується або знижується разом з дозуванням інсуліну гларгіну. Ін'єкція препарату Соліква повинна здійснюватись один раз на добу в межах однієї години перед їжею. Побічні реакції*. Побічними реакціями, про які найчастіше повідомлялось під час лікування препаратом Соліква, були гіпоглікемія та розлади з боку шлунково-кишкового тракту. Упаковка. № 3: по 3 мл у картриджі, вмонтованому у одноразову шприц-ручку, по три шприц-ручки у картонній коробці. Категорія відпуску. За рецептом.

*Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату, затвердженій наказом МОЗ України №1187 від 21.06.2018, зміни внесено: Наказ МОЗ України № 2418 від 23/10/2020. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. ТОВ «Санofi-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жиланська, 4Б–50Б, тел. +38 (044) 334 20 00, факс: +38 (044) 334 20 01, www.sanofi.ua

SANOFI

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 мінімальну 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, левофлосаксин, мекітазин, мізоластин, моксифлоксацин, пруклоприд, спіраміцин в/в, тореміфен, вінкамін в/в, телапревір; 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 рівню гормонів щитовидної залози в крові (підвищений рівень Т4, нормальний або дещо знижений рівень Т3) не вимагає відміни препарату; зазвичай помірна та ізольована підвищення рівнів трансаміназ (у 1,5–3 рази вище норми), яке зникало після зменшення дози препарату або навіть спонтанно; помірні розлади травлення (нудота, блювання, дисгевзія), які зазвичай виникають на початку лікування препаратом та зникають після зменшення його дози та інш.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Враховуючи вплив аміодарону на щитовидну залозу плода, цей препарат протипоказаний до застосування під час вагітності, за винятком випадків, коли користь його призначення переважає ризик, пов'язаний з ним. Враховуючи ризик розвитку гіпотиреозу в немовляти, годування груддю протипоказане у період лікування аміодароном.

Категорія відпуску. За рецептом.

*Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу КОРДАРОН®, таблетки, 200 мг; № 30 (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, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування препарату.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Київ, вул. Жиланська, 48-50а
тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01
www.sanofi.ua

SANOFI 

Порушення серцевого ритму в практиці сімейного лікаря та лікаря-терапевта.

Коли, кого і як лікувати?



Л.В. Распутіна



Пацієнти, котрі мають порушення серцевого ритму (ПСР), посідають особливе місце в практиці як сімейного лікаря, так і лікарів-терапевтів, а також кардіологів: по-перше, останнім часом спостерігається суттєве збільшення кількості таких хворих, по-друге, обрання оптимальної стратегії лікування цього контингенту – нелегка справа. Не лише аритмія, а й використання антиаритмічних препаратів (ААП) може спричинити небезпечні наслідки. З доповіддю, присвяченою клініці, діагностиці ПСР і сучасним підходам до лікування, 3 червня в рамках науково-практичної конференції «Роль сімейного лікаря в діагностиці та лікуванні розповсюджених захворювань серцево-судинної системи» виступила професор кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, доктор медичних наук Леся Вікторівна Распутіна.

Аритмія – серцевий ритм, що відрізняється від нормального синусового ритму частотою, регулярністю та джерелом, а також порушенням зв'язку чи послідовності між активацією передсердь і шлуночків. Основні види ПСР і провідності серця наведено в таблиці 1.

До найчастіших ПСР, що зустрічаються в практиці сімейного лікаря, належать синусова аритмія, шлуночкові екстрасистоли та ФП.

З огляду на ситуацію з COVID-19 слід детально зупинитися на особливостях ведення пацієнтів із ПСР, а також розглянути т. зв. невідповідну синусову тахікардію. Цей стан характеризується синусовим ритмом на електрокардіограмі (ЕКГ), збільшенням частоти серцевих скорочень (ЧСС) >100 уд./хв у стані спокою або під час незначного фізичного навантаження. Наразі невідповідну синусову тахікардію вважають діагнозом виключення. Такий стан часто реєструється в осіб з гіпоксемією, пацієнтів, які перенесли гостру респіраторну вірусну інфекцію або COVID-19 (ESC, 2020). Прозапальні цитокини здатні впливати на функцію іонних каналів міокарда та підтримувати тахіаритмію (в т. ч. синусову тахікардію). Крім того, до механізмів її виникнення належать підвищений автоматизм синусового вузла, вегетативна дисрегуляція тощо.

Згідно з рекомендаціями ESC (Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic, 2020), під час лікування невідповідної синусової тахікардії насамперед варто вплинути на зворотну причину (клас I, рівень C); зокрема, йдеться про гіпоксемію. Симптомним пацієнтам потрібно призначити івабрадин у монотерапії чи в комбінації з β-блокатором (клас Іа, рівень C) або β-блокатори (клас Іа, рівень C), адже β-блокатори при COVID-19 зменшують надмірну активацію симпатичної нервової системи, перешкоджають потраплянню вірусу до клітин, послаблюють цитокиновий шторм, запобігають появі аритмій. Що стосується поєданого використання β-блокаторів та івабрадину, то необхідно нагадати, що така комбінація не може призначатися стартово, а також потребує постійних контролю і корекції терапії.

Ще одна цікава клінічна нозологія – синдром постуральної ортостатичної тахікардії, що являє собою підвищення ЧСС на ≥30 уд./хв при вертикалізації у дорослих пацієнтів (≥40 уд./хв в осіб віком 12-19 років) щонайменше протягом 10 хв за відсутності ортостатичної гіпотензії. Терапевтична тактика передбачає регулярні фізичні

Аритмії		
Порушення утворення імпульсу		Порушення провідності (блокади)
зміна автоматизму синусового вузла	пасивні ектопічні скорочення та ритми	активні ектопічні скорочення та ритми (тахіаритмії)
синусова аритмія; синусова брадикардія; синусова тахікардія; СССВ	передсердні, вузлові, шлуночкові + міграція водія ритму	передсердні, вузлові, шлуночкові + - екстрасистоли; - надшлуночкові тахікардії; - ШТ; - тріпотіння та ФП і шлуночків

Примітки: СССР – синдром слабкості синусового вузла; ШТ – шлуночкова тахікардія; ФП – фібриляція передсердь.

навантаження (клас Іа, рівень В); добовий об'єм споживання рідини складає ≤2-3 л, солі – 10-12 г (клас Ів, рівень С); застосування мідодрину, низьких доз неселективних β-блокаторів (клас Ів, рівень В); також можна розглянути використання івабрадину (клас Ів, рівень С).

Серед аритмій, що, ймовірно, є причиною раптової серцевої смерті, частка ШТ становить 62%. Шлуночкові аритмії мають різне прогностичне значення (Bigger J. T., 1993) і розподіляються на:

- безпечні (доброякісні) – шлуночкові екстрасистоли (рідкісні, часті, політопні, парні), а також короткі епізоди ШТ за відсутності кардіальної патології, що не зумовлюють порушення гемодинаміки. Прогноз є сприятливим (зіставним з таким у здорової популяції), показань для ААП немає;

- небезпечні для життя (злоякісні) – епізоди ШТ, що зумовлюють порушення гемодинаміки чи фібриляції шлуночків. Такі аритмії зазвичай спостерігаються в хворих з вираженим структурним ураженням серця (ішемічна хвороба серця (ІХС), застійна серцева недостатність (СН), кардіоміопатії, вади серця) і порушенням скоротливості лівого шлуночка, потребують лікування;

- потенційно небезпечні (потенційно злоякісні) – часті, політопні, парні шлуночкові екстрасистоли, короткі епізоди ШТ у хворих зі структурними ураженнями серця (ІХС, застійна СН, кардіоміопатії, вади серця), що не спричиняють під час порушення ритму виражених змін гемодинаміки, в багатьох пацієнтів потребують лікування.

Тактика в разі шлуночкових екстрасистол має базуватися на визначенні таких показників: поєднання зі структурним захворюванням серця; частота виникнення екстрасистол і наявність / відсутність групових екстрасистол або супутніх пароксизмальних тахіаритмій; клінічні симптоми, пов'язані з аритмією.

Стани, що вважаються показанням для призначення ААП:

- прогресуючий перебіг захворювання серця та збільшення кількості шлуночкових екстрасистол;
- часті, політопні, парні, групові та ранні («R на T») шлуночкові екстрасистоли, що загрожують пароксизмальною ШТ і ФП;
- алоритмія (бі-, три-, квадригеїнія), короткі «пробіжки» ШТ, що супроводжуються ознаками СН;
- шлуночкова екстрасистоли на тлі захворювань, котрі супроводжуються збільшенням ризику небезпечних для життя аритмій (пролапс мітрального клапана, синдром подовженого інтервалу QT тощо);
- виникнення чи збільшення частоти шлуночкових екстрасистол під час нападів стенокардії або гострого інфаркту міокарда;
- збереження шлуночкових екстрасистол після припинення нападу тахікардії / фібриляції шлуночків;
- екстрасистоли на тлі аномальних шляхів проведення (синдром Вольфа – Паркінсона – Уайта).

Необхідні корекція факторів ризику та лікування основного захворювання. Варто підкреслити, що доброякісні шлуночкові екстрасистоли не потребують лікування. Основними антиаритмічними засобами для лікування шлуночкових порушень ритму вважаються β-адреноблокатори, ААП І (пропафенон, флекаїнід тощо) та ІІІ класів (аміодарон).

Продовження на стор. 6.



НІКСАР®

Біластин — неседативний антигістамінний препарат для усунення симптомів сезонного та цілорічного алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки^{1,+, 2, ++}

Тепер доступний у таблетках, що диспергуються в ротовій порожнині¹



6 – 11 років^{1, +}

10 МГ НА ДОБУ¹

НОВИНКА

20 МГ НА ДОБУ²

Біластин однократно на добу для дітей (10 мг^{1,+}), підлітків та дорослих (20 мг^{2,++})

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Ніксар®. 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. Дорослі та діти (віком від 12 років). **Противпоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини (біластину) 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. **Спосіб застосування та дози.** Дорослі та діти (віком від 12 років). 20 мг біластину (1 таблетка) 1 раз на добу. Особливості застосування. Пацієнтам із середніми або тяжкими порушеннями функції нирок біластин одночасно з інгібіторами Р-глікопротеїду застосовувати не слід. Будь ласка, прочитайте повну інструкцію про лікарський засіб та ознайомтеся з повним переліком протипоказань, побічних реакцій, способів та особливостей застосування препарату. **Виробники.** Менаріні-Фон Хейден ГмбХ. А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. **Місцезнаходження.** Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина. Віа Кампо ді Піле, 67100 Л'Акваїла (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. **Ніксар® 10 мг. Склад.** 1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині, містить біластину 10 мг. **Фармакотерапевтична група.** Антигістамінні засоби для системного застосування. Біластин. Код АТХ R06A X29. **Показання.** Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) і кропив'янки. Діти віком від 6 до 11 років із масою тіла не менше 20 кг. **Противпоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад». **Побічні реакції.** Відсоток дітей (2–11 років), у яких спостерігалися побічні реакції після лікування алергічного ринокон'юнктивіту або хронічної ідіопатичної кропив'янки біластином у дозі 10 мг протягом 12-тижневого контрольованого клінічного дослідження, був порівняний з відсотком пацієнтів, які отримували плацебо (68,5 % проти 67,5 %). Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування препарату. **Спосіб застосування та дози.** Діти віком від 6 до 11 років з масою тіла не менше 20 кг. 10 мг біластину (1 таблетка), що диспергується в ротовій порожнині) 1 раз на добу. Особливості застосування. Пацієнтам із помірним або тяжким порушенням функції нирок слід уникати одночасного застосування біластину та інгібіторів Р-глікопротеїну. Будь ласка, прочитайте повну інструкцію про лікарський засіб та ознайомтеся з повним переліком протипоказань, побічних реакцій, способів та особливостей застосування препарату. **Виробник.** А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. **Місцезнаходження.** Віа Кампо ді Піле, 67100 Л'Акваїла (АК), Італія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату НІКСАР® 10 мг від 15.07.2020 №1609 Р.П. UA/13866/02/01. 1. Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® 10 мг від 15.07.2020 №1609 Р.П. UA/13866/02/01. 2. Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® від 21.08.2019 №1860 Р.П. №UA/13866/01/01. 4. Для дітей віком від 6 до 11 років та з масою тіла не менше 20 кг застосовувати 10 мг біластину однократно на добу¹. ++ для дітей віком від 12 років та дорослих застосовувати 20 мг біластину однократно на добу².

UA_NIX-006-2021_Print. Затверджено 16.06.2021.

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні: м. Київ, вул. Березняківська, 29. Тел: (044) 494 33 88. Факс: (044) 494 33 89



BERLIN-CHEMIE MENARINI

Довгострокова безпека й ефективність біластину при алергічному риніті

Алергічний риніт (АР) визнаний глобальною проблемою сфери охорони здоров'я, адже на нього страждають 10-30% дорослих і близько 40% дітей у світі (Rawankar R. et al., 2013). Залежно від часу впливу причинно-значущих аероалергенів і тривалості симптоматики АР класифікують на сезонний (САР) і цілолітній (ЦАР) (Okubo K. et al., 2014). Поява симптомів САР зазвичай зумовлена контактом з алергенами пилку цілої низки рослин, і захворюваність на цю форму АР залежить від географічного регіону проживання, сезонів пилкування та місцевого клімату.

Найефективнішими препаратами першої лінії при АР є антигістамінні препарати (АГП) II покоління й інтраназальні кортикостероїди (Seidman M.D. et al., 2015). АГП II покоління рекомендовані при обох формах АР для полегшення найперше таких симптомів, як чхання та ринорея. АГП II покоління є високоефективними антагоністами H₁-рецепторів: вони характеризуються швидким початком дії, високим профілем безпеки (зокрема, низькою ймовірністю виникнення небажаної седиції), а також істотно покращують якість життя (ЯЖ) хворих (Lehman J.M., Blaiss M.S., 2006). Оскільки АГП II покоління використовуються в лікуванні алергічних захворювань, які не становлять безпосередньої небезпеки для життя, вони повинні мати дуже добру переносимість і не спричиняти серйозних небажаних явищ (НЯ) при довгостроковому застосуванні (Walsh G.M., 2002; Yanai K. et al., 2012).

Біластин – найновіший АГП II покоління – з 2010 р. отримав офіційний дозвіл для застосування в дорослих і підлітків віком від 12 років у більшості європейських країн. Доза біластину, рекомендована для симптоматичного лікування алергічного ринітокон'юнктивіту та кропив'янки, становить 20 мг 1 раз на добу. Ефективність і безпека біластину в дозі 20 мг на добу була підтверджена в ході рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень, у яких цей препарат, зокрема, продемонстрував швидкий початок дії (Okubo K. et al., 2016). Також було отримано дані про довгострокову безпеку лікування пацієнтів із ЦАР біластином у дозі 20 мг на добу протягом 1 року, на підставі яких було встановлено, що цей препарат добре переноситься та є безпечним (Sastre J. et al., 2012). Пізніше нові цікаві дані про довгострокову ефективність і безпеку біластину в пацієнтів із САР або ЦАР також було отримано японськими вченими у відкритому клінічному дослідженні III фази, в ході якого пацієнти приймали цей препарат протягом 12 або 52 тиж відповідно до форми захворювання (Okubo K. et al., 2016); його результати представлено нижче.

Дизайн дослідження

До цього відкритого клінічного дослідження III фази початково були включені 92 пацієнти із САР та 80 пацієнтів із ЦАР; остаточно зареєстровані для участі в ньому були 58 пацієнтів із САР та 64 пацієнти з ЦАР. Дослідження складалося з трьох періодів: спостереження (всі пацієнти), лікування (12 тиж; САР або ЦАР) і тривале безперервне лікування (40 тиж; лише ЦАР). У період спостереження в усіх пацієнтів, визнаних придатними для участі в дослідженні, оцінювали симптоми АР у вихідному стані. Пацієнти із САР (n=58) або ЦАР (n=64), які не мали критеріїв виключення, були успішно зареєстровані для участі в дослідженні й отримували біластин у дозі 20 мг 1 раз на добу вранці (за 1 год до сніданку або через 2 год після нього) протягом 12 тиж (період лікування). Пацієнти з ЦАР, які раніше вже отримували терапію біластином і відповідали критеріям переходу до фази тривалого безперервного лікування, продовжували його прийом протягом іще 40 тиж додатково (отже, період тривалого безперервного лікування загалом становив 52 тиж).

Оцінка безпеки та переносимості препарату проводилася на підставі оцінки частоти та ступеня тяжкості виявлених НЯ, основних показників життєдіяльності, даних лабораторного обстеження (клінічний і біохімічний аналізи крові, аналіз сечі) і електрокардіограми (ЕКГ) у 12 відведеннях. Як вторинні кінцеві точки оцінювали зміни таких критеріїв ефективності порівняно з вихідним станом:

- загальна бальна оцінка назальних симптомів (TNSS – сумарна бальна оцінка ринореї, чхання, закладеності та свербіжності носа);
- загальна бальна оцінка очних симптомів (TOSS – сумарна оцінка свербіжності повік і слізотечі);
- загальна бальна оцінка всієї симптоматики (TSS – сумарна бальна оцінка назальних та очних симптомів);
- окремі оцінки назальних та очних симптомів;
- оцінка ЯЖ за допомогою спеціалізованого опитувальника для пацієнтів з АР;
- ступінь задоволеності пацієнта лікуванням.

Результати дослідження

Більшість пацієнтів із САР (n=56, 96,6%) завершили участь у випробуванні ще до закінчення 12-тижневого періоду лікування, оскільки на підставі оцінки клінічної картини лікарі-дослідники дійшли висновку про те, що вони вже не потребують подальшого лікування біластином. Загалом 55 пацієнтів із ЦАР (85,9%) перейшли до режиму тривалого лікування біластином, а 7 пацієнтів (10,9%) завершили участь у дослідженні на момент завершення початкового періоду лікування (12 тиж), оскільки вони не відповідали критеріям переходу до фази тривалого лікування.

Медіана тривалості прийому біластину в пацієнтів із САР і ЦАР становила 70 та 363 дні відповідно.

Оцінка безпеки під час 12-тижневого лікування при САР

Під час 12-тижневого лікування біластином із приводу САР про легкі чи помірні НЯ повідомили 17,2% (10/58) пацієнтів. Усі ці НЯ було визнано не пов'язаними з лікуванням, і жоден пацієнт не припинив участі в дослідженні через них. Під час 12-тижневого лікування біластином не повідомлялося про жодне НЯ з боку нервової системи. Не було зареєстровано серйозних НЯ чи випадків смерті. Під час дослідження не спостерігалось клінічно значущих змін основних показників життєдіяльності чи лабораторних показників. Також не було зареєстровано жодних клінічно значущих відхилень від норми на ЕКГ у 12 відведеннях.

Оцінка безпеки під час 52-тижневого лікування при ЦАР

Про НЯ під час 12-тижневого та 52-тижневого періодів лікування повідомили 31,3% (20/64) пацієнтів і 73,4% (47/64) пацієнтів із ЦАР відповідно. Більшість НЯ були легкими (57,8%) або помірними (46,9%) за інтенсивністю; лише в 1 пацієнтці повідомлялося про аденоміоз матки з тяжким НЯ (1,6%), яке було діагностовано через 315 днів після початку прийому досліджуваного препарату. Дослідники розцінили це НЯ як спричинене природним перебігом наявного захворювання, оскільки воно відзначалося ще до початку лікування біластином і не було з ним пов'язане. Частота НЯ, котрі можливо чи ймовірно були пов'язані з лікуванням згідно з оцінкою дослідників (небажані лікарські реакції – НЛР), становила 6,3% (4/64) із таким розподілом: справа – 3,1% (2/64), біль у верхньому квадранті живота та головний біль – по 1,6% (1/64). Частота НЯ/НЛР не підвищувалася в міру збільшення тривалості лікування. Про головний біль повідомляли 4,7% (3/64) пацієнтів під час 52-тижневого періоду лікування та 2 пацієнти – під час 12-тижневого. Не було зареєстровано випадків смерті, й жоден пацієнт не припинив участь у дослідженні через НЯ. Під час 52-тижневого лікування біластином не спостерігалось клінічно значущих змін основних показників життєдіяльності чи лабораторних показників. Також не було зареєстровано жодних клінічно значущих відхилень від норми на ЕКГ у 12 відведеннях.

Ефективність у разі САР

Протягом 8 тиж лікування біластином у пацієнтів із САР було продемонстровано достовірне (p<0,01) зменшення показників оцінки вираженості назальних симптомів АР (TNSS), очних симптомів АР (TOSS) і всіх симптомів АР загалом (TSS) порівняно з вихідними показниками.

Покращення показників оцінки за шкалами TNSS, TOSS і TSS спостерігалось вже на 1-3-й день після початку лікування біластином. Вираженість назальних та очних симптомів достовірно зменшувалася через 2-4 тиж. Через 4 тиж лікування біластином також істотно покращилися показники ЯЖ пацієнтів (як сумарний показник, так і окремі доменні – активна діяльність, сон, фізична активність, психічне функціонування). Частка пацієнтів, які були задоволені чи дуже задоволені лікуванням, через 2 тиж становила 53,4% (31/58 пацієнтів).

Ефективність у разі ЦАР

Показники бальної оцінки симптомів ЦАР за шкалами TNSS і TSS достовірно (p<0,01) зменшилися протягом 52 тиж лікування біластином порівняно з вихідними показниками. Оцінка очних симптомів ЦАР за шкалою TOSS також достовірно покращилася на тлі прийому біластину (за винятком показників на 20-му та 24-му тижнях – у сезон активної полінації). Покращення показників шкал TNSS, TOSS і TSS спостерігалось вже від початку прийому біластину – на 1-3-й день. Покращення ЯЖ – як за сумарною оцінкою, так і за кожним доменом окремо (щоденна життєдіяльність, сон, фізична активність) – було зафіксоване на момент завершення 12-тижневої терапії та зберігалось протягом усієї 52-тижневої фази тривалого лікування. Частка пацієнтів, які були задоволені чи дуже задоволені лікуванням, на 2-му, 12-му, 24-му, 36-му та 52-му тижні становила 27,0% (17/63), 35,5% (22/62), 48,1% (26/54), 52,8% (28/53) та 61,5% (32/52) відповідно.

Обговорення та висновки

У ході цього дослідження не було виявлено жодних причин для занепокоєння щодо безпеки довгострокового прийому біластину. Про НЯ повідомляли 17,2% (10/58) пацієнтів із САР та 31,3% (20/64) пацієнтів із ЦАР під час 12-тижневого періоду лікування (загалом 24,6% – 30/122). Про НЛР повідомлялося в 6,3% (4/64) пацієнтів із ЦАР, але вони не були зафіксовані в жодного пацієнта із САР під час 12-тижневого періоду лікування. Ба більше, в пацієнтів із ЦАР усі НЛР виникли під час 12-тижневого періоду лікування, але жодного НЛР не було зареєстровано під час періоду тривалого безперервного лікування. Про головний біль повідомляли 4,7% (3/64) пацієнтів; при цьому про сонливість, яка є «класичним» побічним ефектом АГП, під час досліджуваного періоду взагалі не повідомлялося. Серйозне НЯ, що виникло в 1 пацієнтці з ЦАР, не було пов'язано з лікуванням біластином.

Жоден пацієнт не вивув із дослідження через НЯ під час 52-тижневого періоду лікування. Не спостерігалось жодних клінічно значущих змін основних показників життєдіяльності, даних лабораторних досліджень та ЕКГ. Ці результати оцінки безпеки чітко демонструють, що біластин є безпечним і добре переноситься хворими, які потребують довгострокової терапії.

Тривале лікування пацієнтів із ЦАР біластином забезпечило підтримання достовірного зменшення вираженості симптомів АР, оцінених за шкалами TNSS, TOSS і TSS, порівняно з вихідними показниками. Під час 52-тижневого лікування біластином також спостерігалось покращення ЯЖ, а частка пацієнтів, задоволених лікуванням цим препаратом, зростала в міру збільшення тривалості терапії. Досягнуте покращення стану пацієнтів зберігалось протягом дослідження без втрати ефективності препарату.

Отже, в ході цього дослідження біластин (20 мг 1 раз на добу) довів свою безпеку, хорошу переносимість і високу ефективність в умовах довгострокового лікування пацієнтів з АР.

За матеріалами: Okubo K. et al. Long-term safety and efficacy of bilastine following up to 12 weeks or 52 weeks of treatment in Japanese patients with allergic rhinitis: results of an open-label trial. Auris Nasus Larynx. 2016.

Підготувала Вікторія Ношківа

ДОВІДКА «ЗУ»

Єдиним препаратом біластину, який наразі представлений на українському фармацевтичному ринку, є Ніскар® («Берлінг-Хемі АГ, Німеччина). Ніскар® – це сучасний неседативний АГП європейської якості, показаний для симптоматичного лікування як сезонного, так і цілолітнього алергічного ринітокон'юнктивіту, а також кропив'янки. Ніскар® ефективно контролює симптоми алергічного ринітокон'юнктивіту протягом 24 год. Рекомендована доза – 1 таблетка (20 мг) 1 раз на добу. Пацієнти літнього віку, хворі з порушеннями функції нирок і печінки не потребують корекції дози.

Порушення серцевого ритму в практиці сімейного лікаря та лікаря-терапевта.

Коли, кого і як лікувати?

Продовження. Початок на стор. 3.

Перелік деяких ААП, що часто використовуються, а також їхні дозування продемонстровано в таблиці 2.

Ефективність терапії ААП оцінюють за декількома критеріями: зменшення кількості поодиноких екстрасистол на >75%, а парних екстрасистол та екстрасистол за типами «R на T» – на >90%; якщо екстрасистолі є поліморфними, скорочення їхніх морфологічних типів щонайбільше до 2; зникнення епізодів ШТ.

Ще одна патологія, з якою доводиться мати справу сімейному лікарю, – ФП. Перед клініцистом досить часто постає таке запитання: чи припустиме лікування пацієнта із ФП в амбулаторних умовах? Стабільна гемодинаміка, відомий діагноз основного захворювання, верифіковані види ПСР і супутня патологія – лише в разі дотримання цих вимог пацієнт може розглядатися як кандидат на амбулаторне лікування.

Згідно з рекомендаціями ESC (2020), в діагностиці ФП ключове значення належить верифікації аритмії. Аритмію, що має характерні для ФП ознаки та зберігається досить довго (щоб зареєструвати ЕКГ у 12 відведень або із тривалістю запису >30 с), слід розцінювати як ФП.

Наступний крок – описати ФП за схемою 4S-AF:

- ступінь тяжкості фібриляції – Sb (тривалість, спонтанне припинення);
- ступінь ризику інсульту – St (зокрема, з використанням шкали CHA₂DS-VASc);
- ступінь тяжкості аритмічного субстрату – Su (вік, коморбідність, збільшення передсердь / фіброз);
- ступінь тяжкості симптому – Sy (наприклад, за шкалою симптомів EHRA).

Діагностичний алгоритм на амбулаторному етапі: збір анамнезу, ЕКГ у 12 відведень (протягом 30 с зафіксовано ФП), ехокардіографія (I, C).

Систематичний скринінг здійснюється в хворих віком >75 років, осіб з підвищеним ризиком інсульту (Ib), пацієнтів із транзиторною ішемічною атакою, гострим порушенням мозкового кровообігу – холтерівське моніторування ЕКГ протягом 72 г (I, B). Позаплановий скринінг – у пацієнтів віком >65 років (оцінка пульсу, ЕКГ, застосування будь-яких пристроїв).

Симптоми ФП оцінюють за шкалою EHRA, де клас 1 – відсутність симптомів; клас 2a – легкі симптоми, що не порушують звичайної щоденної активності; клас 2b – помірні симптоми, які не порушують звичайної щоденної активності, але турбують пацієнта; клас 3 – тяжкі симптоми, котрі супроводжуються ускладненням звичайної щоденної активності; клас 4 – інвалідизуючі симптоми, які її унеможливають.

При призначенні терапії ФП рекомендується дотримуватися стратегії ABC (ESC/EACTS, 2020). Перша літера (A) символізує важливість антикоагулянтної терапії для запобігання інсульту (anticoagulation / avoid stroke). Необхідно запропонувати пацієнтам профілактику інсульту, якщо показник за шкалою CHA₂DS₂-VASc ≥1 у чоловіків і ≥2 у жінок: призначити нові оральні антикоагулянти чи антагоністи вітаміну К (ABK) із добре керованим часом перебування в терапевтичному діапазоні. Друга літера акроніма (B) означає покращення контролю симптомів (better symptom control). Лікар повинен оцінити симптоми, якість життя й уподобання пацієнта, оптимізувати контроль показників і розглянути оптимальну стратегію контролю серцевого ритму (кардіоверсія, ААП або абляція). Третій компонент (C) нагадує про супутні захворювання й управління факторами ризику кардіоваскулярної патології (comorbidities / cardiovascular risk factor management).

Антикоагулянтна терапія показана, якщо показник за шкалою CHA₂DS₂-VASc ≥2 балів у чоловіків або ≥3 балів у жінок. Коли в пацієнтів-чоловіків значення за CHA₂DS₂-VASc становить 1 бал, а в пацієнток-жінок – 2 бали, також можна розглядати застосування оральних антикоагулянтів; коли показник дорівнює 0, антиромбоцитарні препарати не призначаються. За наявності штучного клапана серця, мітрального стенозу чи антифосфоліпідного синдрому препарати вибору – АВК (варфарин);

Препарат	Середня разова доза, мг*	Середня добова доза, мг*	Максимальна добова доза, мг*
Пропафенон	150-300	450-900	1200
Флекаїнід	50-100	200	400
Етацизин	50-100	150-200	250
Метопролол	25-50	100-200	300
Бісопролол	5	10	20
Бетаксоллол	10	20	40
Аміодарон	100-200	600-1200	200 в період насичення
Соталол	40-80	80-160	320

*Примітка: *дозування зазначено для перорального застосування.*

Препарат	Тривале лікування	Показання для відміни	Протипоказання	Контроль
Аміодарон	200 мг 3 р/день 7-14 днів, 200 мг 2 р/день 7-14 днів. Підтримувальна доза – 100-200 мг/добу	Подовження інтервалу QT >500 мс	Дисфункція СВ, АВ блокади II-III ст., подовження інтервалу QT, гіпертиреоз, вагітність, лактація, порушена функція печінки	До терапії, тиждень 1, тиждень 4
Дронедарон	400 мг 2 р/добу	Подовження інтервалу QT >500 мс	АВ блокади II-III ст., CCCB, СН, безсимптомна дисфункція лівого шлуночка, постйна ФП	До терапії, тиждень 1, тиждень 4
Соталол	30-160 мг 2 р/добу	Подовження інтервалу QT >500 мс, подовження інтервалу QT >60 мс від початкового	Дисфункція СВ, АВ блокади II-III ст., подовження інтервалу QT, бронхіальна астма, ШКФ <40 мл/хв/1,73 м ²	До терапії, тиждень 1, тиждень 4
Пропафенон	150-300 мг кожні 8 год	Подовження QRS на 25%	Дисфункція СВ, АВ блокади II-III ст., органічне захворювання серця	До терапії, 1-й день, 2-3-й день
Флекаїнід		Подовження QRS на 25%	СН, блокади ніжок пучка Гіса, брадиардія <50 уд./хв, дисфункція СВ, АВ блокади II-III ст., органічне захворювання серця	До терапії, 1-й день, 2-3-й день

Примітки: СВ – синусовий вузол, АВ – атріовентрикулярний, ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації.

в усіх інших випадках рекомендується розглядати як терапію першої лінії нові оральні антикоагулянти.

Розглянемо одні з найдискусійніших питань: яка стратегія в пацієнтів із ФП (контроль синусового ритму або ЧСС), чи забезпечує вона кращі результати?

Проаналізуємо дані останніх наукових спостережень, зокрема дослідження EAST-AFNET-4 (n=2789), в якому брали участь пацієнти з високим ризиком тромбоемболічних ускладнень (3-4 бали за CHA₂DS₂-VASc); 40% осіб мали перший епізод ФП (Kirchhof P., Stamm A. J. et al., 2020). У рамках 5-річного спостереження науковці виявили, що в пацієнтів, щодо яких застосовувалася стратегія контролю ритму (ААП або абляція), ризик серйозних кардіоваскулярних подій (включно зі смертю та інсультом) був нижчим порівняно з таким у групі контролю ЧСС. Уже через рік частота несприятливих кардіоваскулярних подій відчутно зростала в популяції хворих, у яких контролювали ЧСС.

Отже, в останніх рекомендаціях ESC (Hindricks G., Potpara T. et al., 2020) зазначено, що слід довготривало контролювати синусовий ритм за допомогою електричної кардіоверсії (у гемодинамічно нестабільних хворих), медикаментозної кардіоверсії (у гемодинамічно стабільних пацієнтів) та інтервенційних методів (катетерна абляція).

Під час обрання стратегії лікування ФП слід урахувати наявність структурних змін і коморбідності. Якщо в хворого відсутні чи спостерігаються мінімальні ознаки структурної патології серця, варто розглянути призначення дронедарону (I, A), флекаїніду (I, A), пропафенону (I, A), соталолу (Ib, A); в разі рецидиву ФП необхідно обговорити питання щодо катетерної абляції. У хворих з ІХС, СН зі збереженою фракцією викиду (ФВ), тяжкою вадою серця краще використовувати аміодарон (I, A), дронедарон (I, A), соталол (Ib, A); в разі рецидиву ФП варто запропонувати катетерну абляцію. В пацієнтів із СН зі зниженою ФВ препаратом вибору є аміодарон (I, A); в разі рецидиву ФП розглядається катетерна абляція.

Для контролю ритму в рекомендаціях ESC (Hindricks G., Potpara T. et al., 2020) запропоновано декілька ААП. Аміодарон підходить для довготривалого контролю ритму всім хворим на ФП. У пацієнтів зі структурними змінами серця та СН молекула аміодарону є першою лінією терапії. Однак з огляду на його позасерцеву токсичність науковці радять за можливості обирати інші ААП, особливо пацієнтам без структурних змін серця та СН.

Дронедарон рекомендується для довготривалого контролю ритму хворим на ФП із нормальною або незначно погіршеною (але стабільною) функцією лівого шлуночка чи СН зі збереженою ФВ, ішемією або патологією клапанів.

Флекаїнід або пропафенон радять застосовувати в хворих з нормальною функцією лівого шлуночка без структурних уражень серця, в т. ч. без значної його гіпертрофії, а також ішемії міюкарда.

Лікування ААП не рекомендовано хворим з постійною ФП для контролю ЧСС і пацієнтам з істотними порушеннями провідності, якщо не встановлений водій ритму для запобігання брадикардії.

Підходи до використання ААП у пацієнтів із ФП, згідно з даними адаптованої настанови з лікування ФП (2016), наведено в таблиці 3.

Обов'язковим є ЕКГ-контроль! Подовження інтервалу QT >500 мс на тлі прийому аміодарону, дронедарону чи соталолу – показання для відміни препарату. При лікуванні пропафенонем і флекаїнідом потрібно орієнтуватися на QRS: у разі подовження на 25% слід припинити терапію.

Водночас варто розглянути питання наступності та тривалості застосування ААП. Дослідники під керівництвом О.С. Сичова (2009) оцінили ефективність оригінального аміодарону (Кордарон®) у підтриманні синусового ритму в пацієнтів віком 35-65 років з персистуючою ФП й ознаками СН I-II ст., тривалістю пароксизму ФП >2, але <15 діб. Виявилось, що в 56% хворих в амбулаторних умовах відбулася корекція терапії – необґрунтоване скасування антиаритмічної терапії або заміна аміодарону на інший ААП, при цьому середня тривалість збереження синусового ритму була найбільшою в разі застосування саме аміодарону (1,7±0,3 року) та достовірно вищою порівняно з такою в групі використання інших ААП (0,7±0,28 року) та групи відміни ААП (0,15±0,06 року). Серед хворих, які продовжили приймати аміодарон (Кордарон®) протягом року після відновлення синусового ритму, не з'явилося жодного пароксизму ФП.

Частота переходу ФП у постійну форму протягом 2 років складала:

- 64% – у пацієнтів, які не приймали ААП;
- 50% – серед хворих, яким Кордарон® замінили на інший ААП;
- 0% – у групі застосування Кордарону.

Ведення хворих із ПСР потребує ретельного обстеження й оцінки ризиків. Призначення ААП має бути виваженим рішенням з урахуванням виду аритмії, факторів ризику, супутніх захворювань та обов'язково підкріплюватися адекватним контролем синусового ритму за допомогою ААП, які продемонстрували високу ефективність, зокрема аміодарону (Кордарон®).

Підготувала **Олександра Марченко**



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 місяць – 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, UA63351005000026004629765000
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 «Пulьмонологія, 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, UA25351005000026007628853200
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

НОВИНИ МОЗ



Стратегічний план розвитку системи охорони здоров'я населення до 2030 року буде затверджений цього річ

Президент України своїм указом ввів у дію рішення Ради національної безпеки і оборони «Про стан національної системи охорони здоров'я та невідкладні заходи щодо забезпечення громадян України медичною допомогою». Це рішення покликане забезпечити розробку та затвердження до 1.12.2021 Стратегічного плану розвитку системи охорони здоров'я населення до 2030 року, який має забезпечити універсальний доступ до послуг у сфері охорони здоров'я. Зокрема, йдеться про поетапне включення до тарифів на медичні послуги вартості медикаментів і витратних матеріалів, які є необхідними для надання медичних послуг у рамках програми медичних гарантій.

Стратегічний план розвитку системи охорони здоров'я має включати напрацювання вертикальної інтегрованої системи контролю за якістю надання медичної допомоги, впровадження ключових показників ефективності для керівників закладів охорони здоров'я та розроблення правил поведінки працівників сфери охорони здоров'я. Також має бути приділена увага розвитку національної системи донорства крові та її компонентів, покращенню системи реабілітаційної допомоги завдяки збільшенню мережі відповідних закладів тощо.

Зміни стосуватимуться й питань якісної підготовки медичних кадрів, у тому числі шляхом запровадження нової моделі інтернатури та лікарської резидентури з урахуванням вимог Директиви 2005/36/ЄС і завдяки забезпеченню підготовки закладами вищої освіти за державним замовленням фахівців за напрямками «Бактеріологія», «Вірусологія», «Епідеміологія», «Клінічна лабораторна діагностика», «Лабораторна імунологія», «Мікробіологія і вірусологія».

Кабінет Міністрів України також має вжити заходів щодо стимулювання розвитку вітчизняного виробництва імунобіологічних препаратів (вакцин, анатоксинів, імуноглобулінів, сироваток) і забезпечити підготовку та проведення конкурсу на реалізацію проекту локалізації в Україні виробництва вакцин, зокрема мРНК-вакцин. 18 серпня Кабінет Міністрів України врегулював питання використання 100 млн грн для створення біокалестру «Біологічна безпека та розвиток біотехнологічних технологій».

Зміни мають відбутись і в нормативно-правовій базі: повинні бути розроблені та/або підтримані законопроекти, які забороняють рекламу лікарських засобів і регулюють посилення відповідальності за підробку лікарських засобів, підробку документів, у тому числі електронних, про вакцинацію). При цьому потрібно продовжувати роботу з гармонізації законодавства України із законодавством Європейського союзу у сфері обігу лікарських засобів.

Вакциновані й відкриті.
В Україні стартував національний конкурс для шкіл,
клекетиви яких вакцинують від COVID-19

Міністерство охорони здоров'я (МОЗ) України спільно з Дитячим фондом ООН (ЮНІСЕФ) в Україні та магазином гаджетів й аксесуарів «Цитрус» оголошують національний конкурс «Вакциновані й відкриті». Школи можуть виграти цінні подарунки, якщо принаймні 80% їхнього колективу повністю вакциновані від COVID-19: 3 суперпризи – набори з 10 комп'ютерів, 10 гарнітур і 10 роутерів для кожної школи-переможниці; 15 мініпризів – набори з 10 гарнітур і роутера для кожної школи-переможниці.

Для участі в конкурсі будь-якому представнику школи потрібно зареєструвати школу онлайн за посиланням: cutt.ly/IQNTKQ3. Анкети прийматимуться до 29 вересня включно. Оголошення результатів конкурсу відбудеться 3 жовтня й буде приурочене до Дня вчителя.

«В Україні очікується поширення штаму «Дельта» й зростання захворюваності на COVID-19. В областях, які перейдуть до жовтого, помаранчевого або червоного рівнів епідемічної безпеки, відкритися та працювати у звичайному режимі зможуть лише ті освітні заклади, в яких мінімум 80% персоналу будуть повністю вакциновані», – наголошує міністр охорони здоров'я України Віктор Ляшко.

Вакцинація освітян від COVID-19 розпочалася у квітні серед тих, хто був залучений до проведення ЗНО-2021. У травні вакцинували всіх працівників сфери освіти, які виявили бажання. Наразі лише 35% освітян отримали перше щеплення від COVID-19. Це означає, що більшість шкіл та інших закладів освіти будуть змушені закритися з початком нової хвилі пандемії.

«Усі зацікавлені в тому, щоб українські школи залишалися відкритими: діти, батьки, вчителі. Основна мета конкурсу, який ми розпочали сьогодні, – заохотити освітян в усій країні зробити це можливо, – говорить Мурат Шахін, представник ЮНІСЕФ в Україні. – Я також закликаю кожного вчителя зробити щеплення від COVID-19. Переконаймося, що навчання не перериватиметься і що наші школи безпечні для кожної дитини».

Щоб заохотити освітян вакцинуватися та захистити себе від COVID-19, стартує конкурс не просто для вакцинованих осіб, а для цілих колективів.

«Я переконаний, що головним здобутком для всіх вакцинованих працівників закладів освіти є здоров'я й безпека всіх учасників освітнього процесу, а також можливість працювати онлайн. Сьогодні найкраща школа – це відкрита та безпечна школа. Для нас велика честь долучитися до кампанії з вакцинації від COVID-19 та мотивувати відповідальних освітян подарунками», – відзначив Вадим Лисюк, генеральний директор мережі «Цитрус».

Усі, хто долучився до конкурсу, отримають сертифікати про участь у ньому, а також гарантовані призи за публікацію про конкурс у своїх соціальних мережах під хештегами #ВакцинованіВідкриті. Конкурс відбувається за підтримки Агентства США з міжнародного розвитку (USAID).

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



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



Ми у соцмережах:



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



t.me/HealthUAcom



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



ПРЕСРЕЛІЗ



Merz Therapeutics та ACINO підписали дистрибуційну угоду

ACINO займатиметься просуванням і комерціалізацією продуктів Merz Therapeutics у таких терапевтичних напрямках, як гастроентерологія, неврологія і дерматологія, включно з проблематикою випадання волосся, в Україні, Білорусі, Азербайджані, Казахстані, Киргизстані, Туркменістані та Монголії.

Фармацевтична група компаній ACINO (Швейцарія) уклала ексклюзивну дистрибуторську угоду з Merz Therapeutics (Німеччина), компанія Merz Pharmaceuticals GmbH, на комерційну реалізацію та просування низки препаратів Merz Therapeutics в Україні, регіоні СНД (за винятком Росії) та Монголії з 1 липня 2021 року.

Згідно з умовами цієї угоди, ACINO займатиметься просуванням і комерціалізацією продуктів Merz Therapeutics у таких терапевтичних напрямках, як гастроентерологія, неврологія і дерматологія (печінкова енцефалопатія, хвороба Паркінсона, лікування шрамів і проблематика випадання волосся), в Україні, Білорусі, Азербайджані, Казахстані, Киргизстані, Туркменістані та Монголії. До пакету угоди входять такі торгові марки: NEPA-MERZ®, PK-MERZ®, PANTOGAR®, CONTRACTUBEX®, у десяти асортиментних позиціях.

«Партнерство – невід’ємна частина нашої стратегії. Ця угода ще більше зміцнює нашу присутність у регіоні СНД і сусідніх з ним країнах, де ми зарекомендували себе як надійний виробник і провідний постачальник високоякісних препаратів. Завдяки цій угоді ми розширили асортимент нашого портфеля, надавши пацієнтам і медичним працівникам доступ до інноваційних лікарських засобів на обраних ринках. Як надійний партнер, ми будемо здійснювати імпорту, дистрибуцію, маркетинг, а також відповідати за проведення заходів, спрямованих на підвищення інформування пацієнтів про захворювання, ефективне лікування яких можуть запропонувати продукти в рамках даної угоди», – зазначив Євген Заїка, регіональний директор ACINO в Україні та країнах СНД.

ACINO зміцнює свої позиції на фармацевтичному ринку України та СНД, а також у сусідніх із цим регіоном країнах, створюючи нові робочі місця на локальному рівні, щоб забезпечувати постійний доступ до високоякісних лікарських засобів на ринках країн, які розвиваються. Частка ринку ACINO в Україні перевищує 3,3%, і сьогодні ACINO входить до п’ятірки найбільших фармацевтичних компаній країни, які оперують на ринку. Компанія займає провідні позиції на фармацевтичному ринку України в таких терапевтичних напрямках, як психіатрія, неврологія, кардіологія й ендокринологія.

«Партнерство – центральний стратегічний елемент Merz Therapeutics. Тому я дуже рада оголосити про дистрибуторську угоду, яку ми щойно підписали з ACINO. Ми знайшли партнера, для якого партнерство так само важливе, як і для нас. Я розраховую на співпрацю, котра цінується по обидва боки, будеться на довірі та націлена показати високі результати на ринку. Це ще один крок компанії, спрямований на зміцнення нашої місії – поліпшення якості життя ще більшої кількості пацієнтів», – наголосила Андреа фон дер Ліппе, віце-президент, керівник відділу глобальних дистрибуторських партнерств Merz Therapeutics.

Про компанію Merz Therapeutics

Компанія Merz Therapeutics, бізнес підрозділ Merz Pharmaceuticals GmbH, зі штаб-квартирою у м. Франкфурт, Німеччина, представлена більш ніж у 90 країнах, з філією в м. Ролі, Північна Кароліна, США. Merz Pharmaceuticals GmbH є частиною Merz Group, приватної сімейної компанії, яка понад 110 років присвятила розробці інновацій, які задовольняють потреби пацієнтів і клієнтів. Додаткова інформація: www.merz.com/our-businesses/therapeutics.

Про компанію ACINO

ACINO – швейцарська фармацевтична компанія зі штаб-квартирою у м. Цюриху, котра спеціалізується на обраних ринках у країнах СНД, Близького Сходу, Росії, Африки та Латинської Америки. Компанія знаходиться у власності приватних інвестиційних фондів Nordic Capital й Avista Capital Partners. Ми пропонуємо високоякісні лікарські засоби для забезпечення доступної медичної допомоги на ринках країн, які розвиваються. Як міжнародний партнер фармацевтичних компаній, ACINO надає готові рішення, починаючи від розробки й реєстрації препаратів до контрактного виробництва, упаковки та логістики. Детальніше – www.acino.swiss.

* Лікарські засоби та дитячі добавки за підсумками I півріччя 2021 р. за даними аналітичної системи дослідження ринку PharmaXplore/«Фармастандарт» компанії Proxima Research.

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

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України
- О.Я. Бабак**, д.м.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Харківського національного медичного університету
- Г.М. Бутенко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України та РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»
- Б.М. Венцківський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Ю.В. Вороненко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика
- І.І. Горпинченко**, д.м.н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології
- Д.І. Заболотний**, д.м.н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов**, д.м.н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика
- В.М. Коваленко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- В.В. Корпачев**, д.м.н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології та фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Б.М. Маньковський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика
- Ю.М. Мостовой**, д.м.н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
- В.І. Паньків**, д.м.н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
- О.М. Пархоменко**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- Н.В. Пасєнічкова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- В.В. Поворозюк**, д.м.н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорного 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 НАМН 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 фізіотерапії 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. Роговського НАМН України»
- В.П. Черних**, д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету

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

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

Представлена в базі даних «Наукова періодика України» й індексується Google Scholar
ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Тетяна Черкасова**

Головний редактор	В'ячеслав Килимчук	Літературне редагування / коректура:
Випусковий редактор	Галина Теркун	Анастасія Божко
Менеджер із реклами	Зоя Маймескул	Ірина Колесник
		Юлія Фітосова
		Наталія Дехтар-Дігузова

Контактні телефони	Адреса для листування
Редакція +380 (44) 521-86-86	04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.
Відділ маркетингу +380 (44) 521-86-93	E-mail: zu@health-ua.com ; www.health-ua.com
	Газету віддруковано в ТОВ «Лянець», м. Київ, вул. Олександра Довженка, 3.
Відділ передплати +380 (44) 364-40-28	Підписано до друку 25.08.2021.
	Замовлення № 798730. 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 (дато держреєстрації з 02.01.2012).



Науково-практична конференція з міжнародною участю
XIII Український гастроентерологічний тиждень

23-24 вересня, м. Київ

Наукова тематика

- Новітні досягнення сучасної гастроентерології (новини зі світових і європейських наукових форумів)
- Діагностика, лікування та профілактика захворювань органів травлення
- Етіологія та патогенез хвороб органів травлення (експериментальні та клінічні дослідження)
- Новітні технології хірургічного лікування (у т. ч. мініінвазивного) патології органів травлення
- Нутриціологія та лікувальне харчування при захворюваннях органів травлення
- Епідеміологія захворювань органів травлення

Оргкомітет

3 питань наукової програми – керівник комітету з освіти УГА, член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор Наталія В'ячеславівна Харченко
Технічний партнер – ТОВ «Ворлдсервіс Груп», Ніна Дзюенко: тел.: +380 67 209-69-07; e-mail: seminars@wsg.in.ua
Детальні інформація і реєстрація: <https://www.gastroukr.org/>

ЗМІСТ



Ендокринні аспекти чоловічого безпліддя	
В.Є. Лучицький.....	41
Про що не скаже HbA_{1c}: результати дослідження SWITCH PRO.....	44-45
Субклінічний гіпотиреоз і предіабет	
Н.В. Скрипник, Н.В. Пасечко	49
Селенодефіцит і патологія щитоподібної залози:	
зв'язок, яким не можна нехтувати	52-53
Фізіологічна роль та перспективи клінічного застосування R-енантіомера α-ліпоєвої кислоти	
Н.О. Кравчун, І.П. Дунаєва.....	55
Цукровий діабет та артеріальна гіпертензія	
В.О. Сергієнко, О.О. Сергієнко.....	56-58

АЛЕРГОЛОГІЯ

Довгострокова безпека й ефективність біластину при алергічному риніті	5
Алгоритм ведення пацієнтів із постковідними імунними синдромами	
В.В. Чоп'як	13

КАРДІОЛОГІЯ

Порушення серцевого ритму в практиці сімейного лікаря та лікаря-терапевта. Коли, кого і як лікувати?	
Л.В. Распутіна.....	3, 6
За матеріалами НПК «Роль сімейного лікаря в діагностиці та лікуванні розповсюджених захворювань серцево-судинної системи», 3 червня	
Застосування пероральних антикоагулянтів в окремих когортах пацієнтів із фібриляцією передсердь: рекомендації EHRA 2021	59-61

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Кашель та респіраторні захворювання в умовах пандемії COVID-19: місце мукоактивної терапії	
Г.І. Кочуєв	22-23
Ефективність та безпечність промивань носа розчином на основі морської води при гострих інфекційних захворюваннях верхніх дихальних шляхів	35



ГО «Всеукраїнська асоціація кардіологів України»
До 85-річчя ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д.Стражеска» НАМН України

XXII Національний конгрес кардіологів

Тема заходу: «Кардіологія – важлива складова клінічної медицини: розширення горизонтів»

20-24 вересня

Конгрес проходить у гібридному форматі, що поєднує офлайн-засідання, майстер-класи (з обмеженою кількістю присутніх слухачів) та їх одночасну трансляцію на YouTube-каналі. Участь онлайн безкоштовна. Мови конгресу: українська, англійська.



Основні науково-практичні напрями:

- Гострий інфаркт міокарда
- Дисліпідемії
- Атеросклероз та ішемічна хвороба серця
- Артеріальна гіпертензія
- Легенева гіпертензія
- Інтервенційна кардіологія
- Аритмії та раптова серцева смерть
- Гостра та хронічна серцева недостатність
- Профілактична кардіологія та реабілітація
- Некоронарні захворювання міокарда
- Кардіоонкологія
- Медико-соціальні аспекти кардіології

Оргкомітет: тел.: +380 (68) 072-91-38;
e-mail: orgmetod2017@gmail.com; сайт: <https://cardiohub.org.ua/>



Bionorica®

Нове дослідження III фази:
Канефрон® Н як монотерапія
в лікуванні гострих
неускладнених циститів



Результати клінічного дослідження*: Канефрон® Н за ефективністю порівнянний з лікуванням антибіотиками

Склад **Канефрону Н** - спеціальний екстракт BNO 1040 з листя розмарину, трави золототисячника та кореня любистку

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

Канефрон® Н

Таблетки, вкриті оболонкою: 1 таблетка містить порошок висушених лікарських рослин: трави золототисячника 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг.
Краплі оральні: 100 г крапель містять 29 г водно-спиртового екстракту (1:16) з лікарських рослин: трави золототисячника 0,6 г, кореня любистку 0,6 г, листя розмарину 0,6 г.

Показання. Для комплексного лікування запальних захворювань сечовивідних шляхів. Профілактика утворення сечових каменів, у тому числі і після їх видалення.
Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Пептична виразка у стадії загострення. Краплі не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушень функції нирок. Не слід застосовувати Канефрон® Н для діуретичної терапії набряків, спричинених серцевою або нирковою недостатністю. Умови відпуску. Без рецепту.

*Wagenlehner et al: Неантибактеріальна рослинна терапія (BNO 1045) в порівнянні з антибактеріальною терапією (фосфоміцину триметамол) при лікуванні гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів у жінок: подвійне сліпе, в паралельних групах, рандомізоване багатогрупове дослідження неменшої ефективності фази III Urol Int. 2018; 101 (3): 327-336.
doi: 10.1159 / 00049368. Epub 2018 вер.

Канефрон® Н таблетки, вкриті оболонкою: Р.П. № UA/4708/02/01 від 22.12.2016; **Канефрон® Н краплі оральні:** Р.П. № UA/4708/01/01 від 22.12.2016.

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.

ПРЕСРЕЛІЗ

Потреба українських пацієнтів в інсуліні покрита лише на 70%. Які зміни необхідно внести до нової програми реімбурсації інсулінів, щоб забезпечити всіх пацієнтів якісними ліками?



17 червня відбувся всеукраїнський круглий стіл «100 років інсуліну. Відкриття, що рятує життя», присвячений 100-річчю відкриття інсуліну та запланованим змінам у системі реімбурсації препаратів інсуліну в Україні.

Під час заходу учасники обговорили ключові події останнього сторіччя, пов'язані з винайденням інсуліну, сучасні досягнення науки в лікуванні діабету, роль тісної співпраці держави, пацієнтських організацій та виробників у покращенні якості забезпечення пацієнтів, а також розглянули питання щодо того, чого слід очікувати пацієнтам від нової системи реімбурсації інсулінів найближчим часом, і висловили пропозиції стосовно її покращення.

В обговоренні взяли участь представники пацієнтської спільноти, державних органів влади України та Данії, соціальних неприбуткових організацій, лікарі-ендокринологи, експерти з економічних питань у сфері охорони здоров'я і представники фармацевтичної індустрії.

«На сьогодні кількість людей з діабетом в Україні, за різними статистичними даними, складає близько 3,5 млн, з яких лише в 1,2 млн хвороба була діагностованою. Водночас кількість випадків діабету в усьому світі постійно збільшується протягом останніх десятиліть», – підкреслив серйозність пандемії діабету Посол Королівства Данії в Україні Оле Егберг Міккельсен.

Під час обговорення учасники круглого столу особливу увагу приділили питанню необхідності раціонально лікувати людей з діабетом сучасними інсулінами, щоб уникнути багатьох хронічних ускладнень, які спричиняють передчасну смерть, інвалідизацію хворих та їхнє вибування з економічно-активного населення. Застосування інноваційних методів лікування може значно підвищити якість життя пацієнтів і водночас зменшити навантаження на бюджет системи охорони здоров'я, адже, за даними дослідження Київської школи економіки, представленими на заході, щорічні економічні втрати від ускладнень діабету в Україні складають 104 млрд грн або 2,5% ВВП країни.

За оцінками Київської школи економіки, потреба українських пацієнтів в інсуліні покрита лише на 70%, а доступ до сучасних аналогових інсулінів, які сприяють контролю захворювання та знижують ризик ускладнень, мають лише 20% людей з діабетом.

Для забезпечення доступу до інсулінів якомога більшої кількості пацієнтів в інсуліні Міністерством охорони здоров'я (МОЗ) України спільно з Національною службою здоров'я України (НСЗУ) розроблено план змін у системі реімбурсації інсулінів, що має набрати чинності в жовтні цього року.

Головний спеціаліст відділу моніторингу потреб населення аналітичного управління НСЗУ Наталія Гнаток зазначила: «Запровадження змін в адмініструванні програми гарантуватиме всім пацієнтам, які потребують інсулінотерапії, доступ до ліків протягом року за кошти державного бюджету». Однак запропоновані зміни зумовлюють певне занепокоєння серед пацієнтських організацій, громадськості та виробників. Учасники запропонували НСЗУ та МОЗ України урахувати деякі важливі моменти та внести зміни до програми, які дозволять покращити якість життя пацієнтів і нададуть можливість спростити роботу лікарів, а саме:

- ✓ забезпечити рівноправний доступ для всіх категорій пацієнтів до всіх форм і типів інсуліну;
- ✓ скасувати рішення про запровадження обов'язкової госпіталізації для підтвердження гіпоглікемії, а також отримання необхідного інсуліну;
- ✓ оновити наявні протоколи лікування цукрового діабету відповідно до міжнародних рекомендацій;
- ✓ ввести формат персоналізованого лікування для певних груп пацієнтів;
- ✓ запровадити систему окремого реферирування цін на інсулін для оригінальних препаратів і біосимілярів з метою запобігання формуванню несправедливої конкуренції на ринку.

«Необхідно передбачити можливість залучення коштів місцевих бюджетів для фінансування нової системи реімбурсації. Це дуже важливо для того, щоб регіони України мали 100-відсоткову можливість забезпечення препаратами інсуліну», – підсумувала пропозиції від діабетичної спільноти голова Київського благодійного фонду «Діабетик» Наталія Власенко.

Учасники заходу наголосили на тому, що для подальшого удосконалення якості забезпечення пацієнтів лікарськими засобами та необхідними медичними послугами потрібно налагодити тісну взаємодію між державою, лікарями, пацієнтами і виробниками в той спосіб, як це працює у багатьох країнах світу. Владислав Мороз презентував ініціативу Ново Нордиск, яка є важливим кроком для налагодження такої взаємодії: «Цьогоріч плануємо реалізувати програму для припинення поширення діабету в Києві – Cities Changing Diabetes (міста, що перемагають діабет). Наразі ми шукаємо партнерів у Київській міській державній адміністрації для того, щоб реалізувати цей проект. Плануємо розпочати зі столиці, а згодом маємо намір масштабувати програму до інших міст України, щоб полегшити боротьбу з діабетом у всій країні».

Організатори заходу: благодійний фонд «Діабетик», Посольство Королівства Данія в Україні та Ново Нордиск Україна.

Про компанію Novo Nordisk

Novo Nordisk – провідна світова медична компанія, заснована в 1923 році, зі штаб-квартирою в Данії. Наша мета – сприяти змінам для подолання діабету та інших серйозних хронічних захворювань (ожиріння, рідкісні порушення згортання крові й ендокринної системи). Ми робимо це завдяки новаторським науковим досягненням шляхом розширення доступу до наших ліків і працюючи над тим, щоб запобігти та зрештою вилікувати ці хвороби. В компанії Novo Nordisk працюють близько 43 100 співробітників у 80 країнах, а продукція реалізується приблизно в 170 країнах. Для отримання додаткової інформації відвідайте novonordisk.com, Facebook, Twitter, LinkedIn, YouTube.

Для додаткової інформації про компанію та її діяльність в Україні звертайтеся до представника прес-офісу Ново Нордиск Україна Марії Бухтарової за електронною адресою mb@cfcbigideas.com або за телефоном +380 99 317 93 46.

ЗМІСТ

МОВОЮ ЦИФР І ФАКТІВ

Вітамін D:

імунитет й ендокринологія

Короткий довідник лікаря 42-43

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Новини МОЗ 7, 53

Merz Therapeutics та ACINO

підписали дистрибуційну угоду 9

Потреба українських пацієнтів в інсуліні покрита лише на 70%.

Які зміни необхідно внести до нової програми реімбурсації інсулінів, щоб забезпечити всіх пацієнтів якісними ліками? 12

Нові дані про препарат Соліква® демонструють

покращення контролю рівня цукру в крові без збільшення маси тіла порівняно з інсуліном премікс 40

ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

Роль інгаляційних кортикостероїдів

у лікуванні бронхообструктивного синдрому
У.Б. Чуловська 16-18

КОРОНАВІРУСНА ХВОРОБА 2019

Вакцинація проти COVID-19:

клініка та наука
І. Рот, О. Віхман, О.М. Пархоменко та ін 24-25

Що можна зробити для покращення імунної відповіді

на вакцинацію? 27

Патогенетичне обґрунтування застосування ентеросорбентів

у лікуванні хворих на COVID-19
Г.А. Анохіна 31

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

Диференційна діагностика середніх отитів

Ф.Б. Юрочко, Д.Б. Копанська 32-33

ОФТАЛЬМОЛОГІЯ

Безпека застосування полікватернію-1 (полікваду)

в тепличних офтальмологічних препаратах 38-39

Алгоритм ведення пацієнтів із постковідними імунними синдромами

Однією з найгостріших проблем пандемії COVID-19 є здатність коронавірусу персистувати в організмі людини протягом тривалого часу після перенесеного захворювання. Незважаючи на вжиті заходи, це питання наразі залишається актуальним, тому ситуація з т. зв. long-COVID як і раніше потребує особливо пильної уваги лікарів різних спеціальностей.



В.В. Чоп'юк

У червні відбувся телеміст «Наслідки пандемії: long-COVID. Трагедія «далекобійників», присвячений цій проблемі. У заході взяла участь завідувачка кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктор медичних наук, професор Валентина Володимирівна Чоп'юк з доповіддю «Постковідні імунні синдроми».

На початку своєї доповіді спікерка наголосила, що імунна система – єдина система в організмі, яка чітко «знає», як боротися з інфекціями; її завдання – забезпечувати підтримку генетичного гомеостазу. Функції імунної системи спрямовані на захист організму від бактерій, вірусів, найпростіших, паразитів і клітин, що несуть ознаки чужорідності (злаякісні клітини чи клітини, інфіковані вірусами).

Спостереження за роботою імунної системи під час нинішньої пандемії надало змогу виявити як сильні, так і слабкі її сторони.

Основним протівірусним механізмом захисту організму є клітинний імунітет; його забезпечують цитотоксичні клітини – неспецифічні NK-клітини CD-16 (набувають цитотоксичність у момент утворення, що стимульовано вірусом) і специфічні Т-кілери (набувають цитотоксичність у процесі дозрівання; для їхнього утворення потрібен певний проміжок часу – 96 год).

За гуморальний імунітет відповідають В-лімфоцити та імуноглобуліни (ІГ). Гуморальна імунна відповідь спрямована проти бактерій та вірусів поза клітиную, а також проти токсинів. При порушенні гуморальної ланки спостерігається зниження титрів ІГ, а також їхньої специфічності, що зумовлює хронізацію гнійно-запальних процесів із розвитком у деяких пацієнтів тяжкої реакції системної запальної відповіді (сепсису).

При зіткненні імунної системи із SARS-CoV-2 може спостерігатися низка характерних порушень. Так, в умовах високого вірусного навантаження відбувається т. зв. цитокіновий шторм – стан, що охоплює декілька порушень імунної регуляції, які характеризуються конституціональними симптомами, системним запаленням і поліорганною дисфункцією. За неадекватного лікування це може спричинити поліорганну недостатність. Підхід до оцінки стану пацієнта із цитокіновим штормом має досягти 4 основних цілей:

- виявлення основного розладу (та виключення розладів, які можуть імітувати цитокіновий шторм);
- установлення тяжкості захворювання;
- визначення клінічної тактики;
- з'ясування наслідків цитокінового шторму.

Ушкодження при цитокіновому штормі відбуваються на різних рівнях проникнення SARS-CoV-2 – в легенях, шлунково-кишковому тракті, центральній нервовій системі, серці та судинах, печінці тощо, при цьому функціональні розлади можуть тривати довго. Отже, як діяти при веденні пацієнта з наслідками цитокінового шторму?

Насамперед слід розуміти, що постковідний стан імунної системи в 15-25% пацієнтів супроводжується розвитком «іншого уточненого порушення із залученням імунного механізму, не класифікованого в інших рубриках» (D89.8 за МКХ-10), яке має свої типи, клінічні форми тощо. Тривалість постковідного стану – від 30 днів до 6 міс. Своєчасна діагностика такого порушення дає змогу

шляхом імунотерапії та реабілітації імунної системи не допустити розвитку багатьох серйозних ускладнень.

Нижче наводимо алгоритм діагностики порушень імунної регуляції та ведення пацієнтів з ними, запропонований професором В.В. Чоп'юк.

Різновиди імунного порушення уточненого (постковідного)

① Особливості тяжкого та надтяжкого перебігу в частини пацієнтів з COVID-19 дає підстави підозрювати в них міорні, пізно маніфестовані первинні імунodefіцити (про це свідчать останні генетичні метааналітичні дослідження).

② У результаті тривалої та об'ємної антибактеріальної, імуносупресивної, протизапальної терапії глюкокортикоїдами розвивається поглиблення вторинного імунodefіциту (ВІД), особливо на тлі мікроциркуляторних, метаболічних порушень.

③ У певної частини пацієнтів у разі тривалого застосування антибіотиків можуть розвинути розлади, що значною мірою впливають на стан місцевого та системного імунітету.

④ Різновиди чи сума цих порушень імунної системи можуть бути пусковим механізмом розвитку серйозних імунопатологічних наслідків COVID-19.

Види постковідних імунопатологічних синдромів

① Імунодефіцитні синдроми: пізній старт первинних імунodefіцитів: синдром активації м'яких інфекцій, що часто формується на тлі виснаженого імунного нагляду; медикаментозний варіант ВІД.

② Імунозапальні синдроми, пов'язані з нейтрофілії пастками.

③ Автоімунні синдроми, пов'язані з підвищеним синтезом аутоантитіл: порушення імунних захисних бар'єрів (гематоенцефалічний, гематотестикулярний,

гематоофтальмологічний тощо), гіперімунно-комплексний (часто супроводжується розвитком васкулітів), криоглобулінемічний (нерідко спричиняє серйозне ушкодження нирок), антифосфоліпідний (мікроциркуляторні порушення з неврологічними та кардіологічними наслідками).

④ Реагійовий (алергійний) синдром: посилення синтезу ІГ, що зумовлює певні респіраторні, шкірні й інші ускладнення.

⑤ Імунопроліферативний синдром (часто супроводжується тривалим лімфоцитозом).

⑥ Імунопатологічні синдроми, пов'язані з активацією хронічних захворювань дихальної, серцево-судинної, травної, нервової, сполучної, кровотворної, видільної, репродуктивної систем.

Цільові групи з імунопатологічними синдромами

① Особи, які перенесли COVID-19 у тяжкій та надтяжкій формах, тривало лікувалися в палатах інтенсивної терапії (потребують особливо пильного спостереження).

② Пацієнти після лікування із залишковими змінами, що виявляються за допомогою комп'ютерної томографії або рентгенографії органів грудної клітки при зниженні насичення крові киснем (SpO₂) <95% у спокої або при фізичному навантаженні та тривалому кашльовому синдромі.

③ Хворі з тривалою (>3 міс) поствірусною астеною, синдромом підвищеної втоми.

④ Пацієнти із тривалим (>1 міс) підвищеним температурою (субфебрилітетом), артралгіями, міалгіями синдромами.

⑤ Особи зі стійкими (>1 міс) порушеннями в загальному аналізі крові.

Етапи імунологічної допомоги

➡ I етап:

- сімейні лікарі (підозра на імунологічні синдроми);
- постковідні опитувальники.

➡ II етап:

- лікарі-імунологи міських та обласних лікарняних закладів;
- імунологічне, мікробіологічне та вірусологічне обстеження;
- верифікація імунологічного діагнозу;
- проведення імунотерапевтичних та імунореабілітаційних заходів в умовах відділень лікарняних закладів (I етап) та/або санаторних центрів (II етап) та/або амбулаторна допомога;
- скерування до вузьких спеціалістів з ризиком ушкодження органів і систем.

Лабораторні обстеження загальні, мікробіологічні, вірусологічні, імунологічні

- ① Зміни в загальному аналізі крові, загальному аналізі сечі, гострофазних показників.
- ② Вірусологічні дослідження.
- ③ Аналіз основних порушень мікробіоти верхніх дихальних шляхів, травної системи.
- ④ Фенотипування лімфоцитів.
- ⑤ Фаго-, бустер-тести.
- ⑥ Автоімунний профіль.
- ⑦ Цитокіновий профіль.
- ⑧ Інші (за показаннями).

Що стосується ведення постковідних пацієнтів, то Валентина Володимирівна запропонувала таке:

- внести до пакета медичних послуг для постковідних пацієнтів із постковідними імунними синдромами консультацію лікаря-імунолога та скринінгове лабораторне імунологічне обстеження;
- персоніфікувати поглиблене імунологічне обстеження, терапевтичну тактику та реабілітацію;
- розширити навчання сімейних лікарів із клінічної імунології з раннього клінічного виявлення постковідних імунних синдромів;
- засобом масової інформації та соціальним мережам розширити просвітницьку роботу щодо захисту й реабілітації імунної системи людини.

З огляду на всі пункти цього алгоритму в телеглядачів з'явилася низка запитань.

❓ Чому до протоколу лікування long-COVID не внесли рекомендації щодо фармакотерапії?

Як пояснює професор В.В. Чоп'юк, під час складання протоколу користувалися певними міжнародними стандартами т. зв. фізичної реабілітації, яка має надзвичайно важливе значення при лікуванні постковідних синдромів. Насамперед вона стосується дихальних постковідних проблем, які мають багато пацієнтів, що лікувалися у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії щодо COVID-19.

❓ Чи коректно вважати підвищений рівень ІГ G ознакою формування імунітету до COVID-19?

Доповідачка підтвердила, що цей стан однозначно є специфічною імунною відповіддю (сформованою пам'яттю) на контакт з тим чи іншим збудником, в т. ч. із SARS-CoV-2. Ці антитіла є специфічними; вони можуть бути різними за своєю активністю, проте їхня присутність свідчить саме про наявність імунної пам'яті, яка активує т. зв. гуморальну імунну пам'ять і вироблення специфічних антитіл. Однак не варто забувати про важливу роль клітинної пам'яті, яка також формується як реакція на контакт із SARS-CoV-2.

❓ Чи дійшли науковці спільних знаменників щодо того, скільки часу триває ця імунна відповідь на SARS-CoV-2 (3 міс, 6 міс або довше)?

Надаючи відповідь на це запитання, Валентина Володимирівна нагадала про останнє дослідження Стенфордського університету, за допомогою якого підтверджено, що імунна відповідь на SARS-

CoV-2 не є надто тривалою (як клітинна відповідь, що тримається до 14 міс). За даними цього дослідження, синтез специфічних антитіл знижується вже із 4-го міс, проте при повторному контакті з SARS-CoV-2 на рівні вхідних воріт і крові антитіла знову починають створюватися і захищати організм, що вкотре підтверджує необхідність вакцинації з метою формування імунної пам'яті.

❓ Скільки часу потрібно імунній системі для повного відновлення після перенесеного COVID-19?

Спікерка повідомила, що стосовно цього питання є різні дослідження, які демонструють, що швидкість відновлення імунної системи після COVID-19 насамперед залежить від індивідуальних особливостей організму, стану імунної системи пацієнта та ступеня тяжкості перенесеного захворювання. Згідно з останніми даними, цей термін у середньому складає ≈6 міс.

❓ Чи показана вакцинація пацієнтам з імунологічними порушеннями?

Професор В.В. Чоп'юк підтвердила доцільність вакцинації у таких випадках, адже ці пацієнти не мають сформованої імунної пам'яті. Крім того, вакцинація показана насамперед саме імунокомпрометованим пацієнтам як при первинних, так і при набутих варіантах імунних порушень, адже в імунокомпрометованих осіб імунна пам'ять є особливо слабкою (в недостатній кількості формуються антитіла). Саме тому, згідно з більшістю протоколів, таких пацієнтів рекомендовано вакцинувати щороку.

Роль інгаляційних кортикостероїдів у лікуванні бронхообструктивного синдрому



У.Б. Чуловська

2 червня за підтримки Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ) і групи компаній «МедЕксперт» відбулася фахова науково-практична онлайн-конференція «Академія сімейного лікаря». Програма заходу була орієнтована на лікарів загальної практики – сімейної медицини, педіатрів і лікарів суміжних спеціальностей. Серед представлених доповідей чималу увагу було приділено хронічним захворюванням дихальних шляхів. Доцент кафедри фізіотерапії та пульмонології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, кандидат медичних наук Уляна Богданівна Чуловська детально розповіла про роль інгаляційних кортикостероїдів (ІГКС) у лікуванні бронхообструктивного синдрому.

Бронхообструктивний синдром є симптомом комплексом, зумовленим порушенням прохідності повітря бронхами (внаслідок стійкого чи зворотного звуження дихальних шляхів) з подальшим збільшенням опору потоку повітря при вентиляції.

Залежно від вираженості та стабільності бронхообструктивний синдром здатен чинити суттєвий вплив на клінічну картину захворювань, а також на ефективність їхнього лікування. Розрізняють незворотні (органічні зміни) та зворотні (функціональні зміни) механізми бронхіальної обструкції.

- Незворотні зміни зумовлені такими патологічними станами:
- ✓ перибронхіальний фіброз;
 - ✓ емфізема;
 - ✓ рубцевий стеноз;
 - ✓ об'ємні утворення в просвіті бронхів.

Таблиця 1. Покрокова терапія БА в дитячому віці >12 років і дорослих (GINA, 2021)					
	Крок 1	Крок 2	Крок 3	Крок 4	Крок 5
Препарати 1-ї лінії для контролю БА	низькі дози ІГКС/формотерол на вимогу	• низькі дози ІГКС/формотерол на вимогу; • низькі дози ІГКС щодня	низькі дози ІГКС/ТДБА	середні дози ІГКС/ТДБА	• високі дози ІГКС/ТДБА; • з огляду на фенотип БА додати тіотропійум, або анти-IgE, або анти-IL5/5R, або анти-IL4
Інші препарати для контролю	низькі дози ІГКС при неновому використанні бронходилататора короткої дії	• АЛРТ; • низькі дози ІГКС при неновому використанні бронходилататора короткої дії	• середні дози ІГКС; • низькі дози ІГКС + АЛРТ	• високі дози ІГКС; • додати іпратропійум або АЛРТ	низькі дози оральних ГКС
Допоміжна терапія основна	Низькі дози ІГКС/формотерол на вимогу				
Допоміжна терапія інша	β2-агоніст короткої дії				

- Зворотні зміни:
- ✓ бронхоспазм;
 - ✓ набряк слизової;
 - ✓ запальна інфільтрація;
 - ✓ порушення мукоциліарного кліренсу;
 - ✓ гіперсекреція слизу.
- Існує достатньо багато патологій, котрі супроводжуються бронхіальною обструкцією. Доцільно відокремити захворювання, які спричиняють розвиток обов'язкової (первинної) бронхіальної

обструкції (бронхіальна астма (БА), хронічне обструктивне захворювання легень) або факультативної (вторинної) бронхіальної обструкції (гострий бронхіт, пневмонія, туберкульоз легень, саркоїдоз легень, фіброзуючі альвеоліти, бронхоектатична хвороба, муковісцидоз, пухлини легень, системні ураження сполучної тканини тощо). Розглянемо детальніше захворювання, що супроводжуються розвитком первинної бронхообструкції, – БА, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ).

початкової тяжкості його БА). Щорічно міжнародний комітет Глобальної ініціативи з боротьби із бронхіальною астмою (GINA) переглядає рекомендації щодо ведення пацієнтів з БА різних вікових категорій. Наприкінці квітня була опублікована оновлена версія цієї настанови. Основні зміни стосувалися ведення підлітків віком >12 років і дорослих пацієнтів з астмою. Згідно із GINA (2021), на 1-2-му кроках терапії для полегшення симптомів астми найкращий підхід – використання комбінації низьких доз ІГКС і формотеролу (β2-агоніст тривалої дії). Альтернативним є застосування (як препаратів «швидкої допомоги») короткодіючих β2-агоністів у поєднанні з ІГКС (табл. 1).

Бронхіальна астма

БА є гетерогенним захворюванням, що зазвичай характеризується хронічним запаленням дихальних шляхів і визначається наявністю в анамнезі таких респіраторних симптомів, як задишка, утруднене дихання, відчуття стиснення в грудях, кашель. Перелічені симптоми варіюють у часі за своєю інтенсивністю і пов'язані з варіабельним обмеженням експіраторного потоку.

В основі діагностики БА лежить виконання спірометрії до та після застосування бронходилатора. Якщо після інгаляції із застосуванням бронходилатора показник ОФВ₁ підвищується на ≥12%, це свідчить про зворотню бронхообструкцію, характерну саме для БА.

Патологічні процеси, що розвиваються за БА, включають запалення дихальних шляхів, їхню гіперреактивність. Контролювати такі компоненти патогенезу БА можна за допомогою ІГКС, тому застосування саме такого класу препаратів сьогодні лежить в основі лікування цього захворювання.

Ключова роль ІГКС полягає у пригніченні запалення. Висока активність запального процесу в бронхах із часом обов'язково зумовлює ремоделювання дихальних шляхів (ушкодження епітелію, потовщення базальної мембрани, збільшення маси гладкої мускулатури бронхів, посилення васкуляризації) та розвиток незворотної бронхообструкції.

Лікування БА

Лікування БА як у дорослих, так і в дітей має покроковий характер (пацієнт повинен розпочинати його з того кроку, який найбільше відповідає

Якому ІГКС варто віддати перевагу?

Завдяки своїм унікальним властивостям серед наявної на фармацевтичному ринку низки ІГКС значно відрізняється будесонід. Через високу гідрофільність цей препарат швидко розчиняється в бронхіальній рідині та проникає до клітин-мішеней, де зв'язується із глюкокортикоїдними рецепторами (ГК-рецептори), демонструючи швидкий терапевтичний ефект; він реверсивно з'єднується із внутрішньоклітинними жириними кислотами в дихальних шляхах і легеневої тканини, утворюючи ліпофільні ефіри. Ці сполуки не здатні зв'язуватися ГК-рецепторами, забезпечуючи тривале збереження будесоніду в дихальних шляхах. Під впливом внутрішньоклітинної ліпази, яка гідролізує ефірні зв'язки, препарат починає звільнятися від кон'югантів і відновлює спроможність зв'язуватися ГК-рецепторами. Затримка будесоніду в дихальних шляхах сприяє збереженню його тривалої протизапальної активності.

Слід зазначити, що препарат чинить високу глюкокортикоїдну, а також слабку мінералокортикоїдну активність. Так, за рівнем кортизолу плазми доза будесоніду 1000 мг/добу є еквівалентною дозі преднізолону 8,7 мг/добу, при цьому доза будесоніду 1000 мг/добу за протизапальною активністю еквівалентна дозі преднізолону 35 мг/добу в стероїдозалежних хворих.

На сьогодні будесонід – єдиний ІГКС, що належить до класу безпеки В

Budesonide
Бенодил
Суспензія для розпилення

ДИХАЙ НА ПОВНУ

- Швидке настання ефекту вже після першої інгаляції
- Дозволений до застосування з 6 місяців життя
- Мінімальний вплив на наднирники
- Вироблений в Італії

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Перелічені назви препаратів є зареєстрованими торговими марками Польфарма. Дозволено використання мовою македонської Польфарма. З інформацією про препарати Ви можете ознайомитися в інструкції для медичного використання. За додатковою інформацією щодо препаратів Ви можете звернутися до Товариства з обмеженою відповідальністю Польфарма БМ, 04070, Київ, пр.Львівська, 3, м.11-3 поверх, тел. (044) 498-90-07, факс (044) 498-93-87. Інформація про набірне місце або склади на мистецтво препаратів Ви можете до Товариства з обмеженою відповідальністю Польфарма БМ, 04070, Київ, вулицяЛьвівська, 3, м.11-3 поверх, тел. (044) 498-90-07, (044) 498-90-00, (044) 498-571-5 або на е-мэйл: info@ukraine.polpharma.com

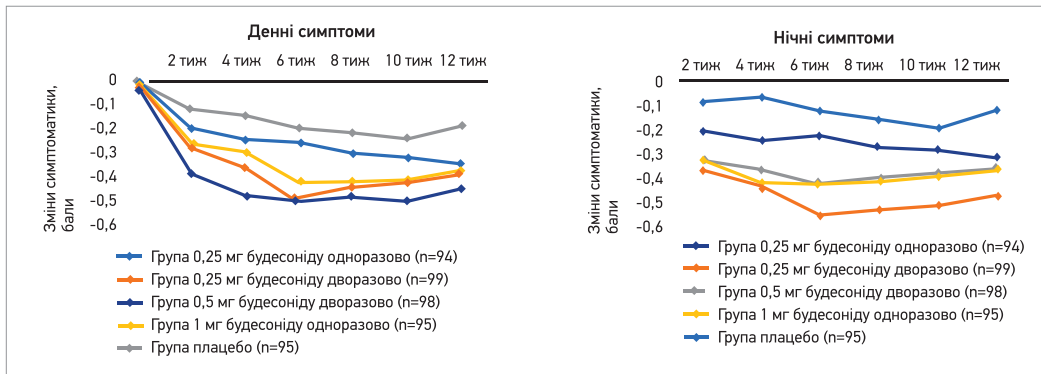


Рис. 1. Зміни від базового рівня денних і нічних симптомів протягом періоду дослідження для кожної групи лікування

за класифікацією Управління за контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) при застосуванні у вагітних і жінок, які вигодовують немовлят грудним молоком; його дозволено використовувати в дітей віком від 6 міс.

Які дози ІГКС у лікуванні БА слід вважати низькими, середніми та високими?

Оскільки як препарат вибору рекомендовано застосовувати будесонід, розглянемо саме його дозування. Згідно з настановою GINA (2021), в дорослих і дітей віком >12 років низька доза будесоніду становить 200-400 мкг/добу, середня – 400-800 мкг/добу, висока – >800 мкг/добу. В дітей віком 6-11 років і <5 років низька доза будесоніду складає 100-200 мкг/добу, середня – 200-400 мкг/добу, висока – >400 мкг/добу. В осіб дитячого віку альтернативою є застосування будесоніду в небулайзері. В такому випадку низькою дозою будесоніду вважається 0,25-0,5 мг/добу, середньою – 0,5-1 мг/добу, високою – >1 мг/добу.

Показання до небулайзерної терапії будесонідом

Окрім індивідуальних дозованих інгаляторів, сьогодні досить широко використовується небулайзерна терапія.

Існують абсолютні показання до застосування небулайзерів:

- ✓ неможливість доставки лікарського препарату в дихальні шляхи за допомогою інших інгаляторів;
- ✓ необхідність доставки препарату до альвеол;
- ✓ необхідність швидкого отримання клінічного ефекту;
- ✓ тяжкий стан пацієнта, неспроможність використовувати інші інгалятори (діти, хворі похилого та старшого віку);
- ✓ інспіраторний потік становить <30 л/хв;
- ✓ неспроможність хворого затримати дихання на >4 с;
- ✓ порушення свідомості, рухові розлади.

Потенційну можливість небулайзерної терапії слід розглянути в випадках, наведених у таблиці 2.

Таблиця 2. Потенційний контингент для призначення небулайзерної терапії	
Хворі, які не можуть ефективно координувати вдих та інгаляцію	<ul style="list-style-type: none"> • діти; • літні пацієнти; • хворі з ментальними розладами; • загострення БА/ХОЗЛ
Хворі, які не можуть зробити сплиний вдих	<ul style="list-style-type: none"> • загострення БА/ХОЗЛ
Хворі, які не можуть активно видихнути препарат	<ul style="list-style-type: none"> • літні пацієнти; • діти; • хворі з тяжкою бронхіальною обструкцією

Переваги небулайзерної терапії

Небулайзер забезпечує генерацію щодо однорідного високодисперсного аерозолу без умісту пропіленів, які можуть подразнювати дихальні шляхи. З огляду на відсутність потреби синхронізації вдиху й інгаляції небулайзерна терапія є простою та комфортною для хворого, завдяки чому її можна призначати пацієнтам будь-якого віку; при її застосуванні лише невелика кількість препарату осідає у ротовій порожнині, що виключає ризик значимої системної дії.

Небулайзерна терапія передбачає можливість включення в контур подачі кисню і штучної вентиляції легень.

Розвиток клінічного ефекту (поліпшення показників спірометрії) при застосуванні будесоніду у вигляді небулайзерної терапії з метою лікування загострень БА/ХОЗЛ відбувається значно швидше порівняно із призначенням системних внутрішньовенних або пероральних глюкокортикоїдів (ГК) – 1-2 год і 4-24 год відповідно. Значне зменшення ризику госпіталізації за використання зазначених підходів до лікування загострень БА/ХОЗЛ спостерігається через 2 та 4 год відповідно.

Небулайзерна терапія будесонідом у різних режимах дозування дає змогу ефективно зменшувати симптоматику в хворих із середньотяжкою астмою, про що переконливо свідчать результати мультицентрового рандомізованого сліпого плацебо-контрольованого клінічного дослідження з вивчення ефективності та безпеки небулайзерної терапії будесонідом у різних режимах дозування порівняно із плацебо (James W. et al., 1999). Отримані дані свідчать про можливість адекватного контролю як денних, так і нічних симптомів БА (рис. 1).

Доступним препаратом будесоніду для небулайзерної терапії є **Бенодил**, здатний ефективно пригнічувати запалення в дихальних шляхах завдяки впливу на основні ланки запального процесу. Препарат показаний для контролю БА в дітей віком від 6 міс і дорослих.

У дітей віком від 6 міс до 12 років стартовою небулайзерною терапією **Бенодилом** рекомендується в дозі 0,5-1 мг 2 р/добу до досягнення контролю БА з подальшим переходом на підтримувальні дози – 0,25-0,5 мг 2 р/добу. В дітей віком >12 років і дорослих стартовою та підтримувальною лікуванням слід призначати в дозуванні 1-2 мг 2 р/добу й 0,5-1 мг 2 р/добу відповідно.

Лікування загострення БА

Загострення БА – епізод захворювання, що характеризується прогресуючим збільшенням симптомів (задишки, кашлю, свистячого дихання або свисту

грудної клітки) та прогресуючим зниженням функції легень, які відрізняються від звичайного стану пацієнта й потребують змін у лікуванні. Початкова терапія передбачає багаторазове застосування короткодіючих інгаляційних бронхолітиків, раннє введення системних ГК, а також контрольовану кисневую терапію. Мета лікування – швидка ліквідація симптомів обструкції дихальних шляхів та гіпоксемії, лікування запалення й запобігання рецидиву.

Небулайзерна терапія будесонідом у комбінації з короткодіючими інгаляційними бронхолітиками має зівставну ефективність із системними кортикостероїдами в лікуванні БА в дорослих. Про це свідчать результати порівняльного клінічного дослідження із вивчення ефективності та безпеки додавання небулайзерної терапії будесонідом або системних кортикостероїдів

до короткодіючих β_2 -агоністів (Волкова Л.И., Капитанова Д.В., 2008). Схожі результати було отримано в порівняльному клінічному дослідженні, в якому вивчали ефективність додавання небулайзерної терапії будесонідом до бронходилаторів короткої дії порівняно з пероральними кортикостероїдами при загостренні БА в дітей (Акушерова И.К., 2003).

Отже, при загостренні БА як альтернативу системним ГК можна використовувати **Бенодил** через небулайзер з метою швидкого поліпшення стану хворого та мінімального впливу на функції надниркових залоз. При загостренні захворювання **Бенодил** рекомендовано призначати в дозі 1-2 мг 2 р/добу всім віковим категоріям пацієнтів (дітям віком >6 міс і дорослим) до досягнення клінічного ефекту.

Хронічне обструктивне захворювання легень

ХОЗЛ – поширене гетерогенне захворювання, яке можна попередити та лікувати; характеризується стійкими респіраторними симптомами й обмеженням повітряного потоку, зумовленими патологією дихальних шляхів та/або альвеол, спричиненими зазвичай значним впливом шкідливих частинок або газів і внутрішніх факторів організму (в т. ч. аномальний розвиток легень).

Відповідно до рекомендацій Глобальної стратегії діагностики, лікування та профілактики ХОЗЛ (Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, GOLD, 2017), тактика лікування

Продовження на стор. 18.

Сім'яство вітаміну D₃

АКВАДЕТРИМ® & ОЛІДЕТРИМ

ДЖЕРЕЛО ВІТАМІНУ D₃

Для підтримки імунітету при респіраторній патології

Рекомендоване дозування: 1000-4000 МО на добу

polpharma

Роль інгаляційних кортикостероїдів у лікуванні бронхообструктивного синдрому

Продовження. Початок на стор. 16.

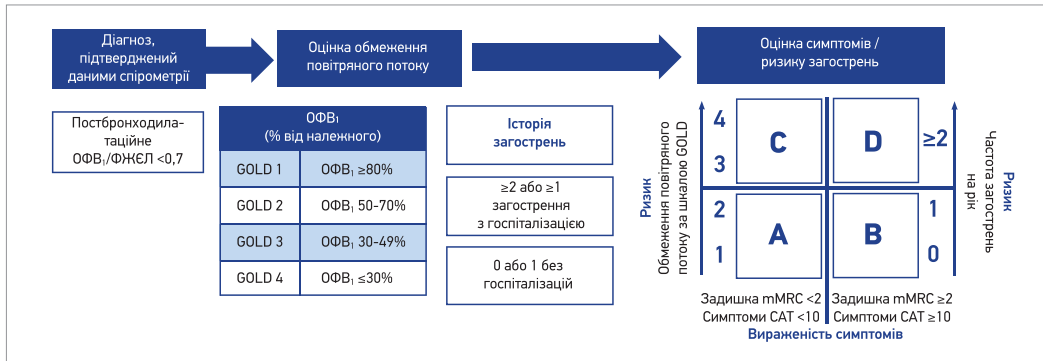


Рис. 2. Алгоритм установлення діагнозу й оцінки тяжкості ХОЗЛ (GOLD, 2017)

Примітки: mMRC – modified Medical Research Council Dyspnea Scale (шкала Рада медичних досліджень задишки); CAT – COPD Assessment Test (Тест з оцінки ХОЗЛ); ОФВ₁ – об'єм форсованого видиху за 1-шу секунду; ФЖЄЛ – форсована життєва ємність легень.

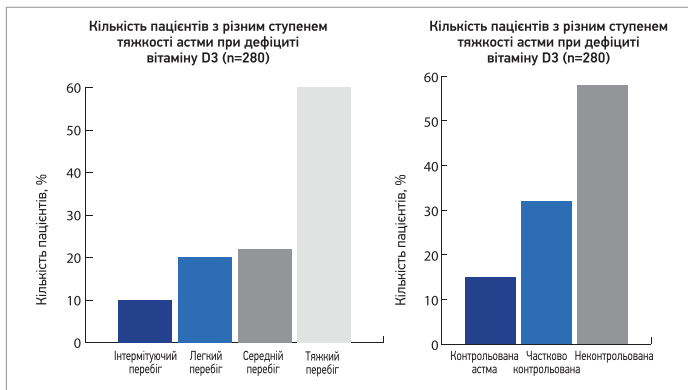


Рис. 3. Дані порівняльного дослідження рівня вітаміну D₃ в пацієнтів з БА

насамперед залежить від ризику несприятливих подій у перебігу захворювання в майбутньому; ризик визначають з огляду на такі параметри: обмеження повітряного потоку за шкалою GOLD, частота загострень ХОЗЛ за минулий рік, показник задишки за модифікованою шкалою Медичної дослідницької ради (mMRC), загальна сума балів Тесту з оцінки ХОЗЛ (CAT). На основі отриманих результатів пацієнтів з ХОЗЛ розподіляють на 4 клінічні групи: А, В, С, D (рис. 2).

Отже, групи хворих можна характеризувати так:

хворі групи А – низький ризик загострень, мало симптомів: ≤ 1 загострення (без госпіталізації) за рік і mMRC < 2 або CAT < 10 ;

хворі групи В – низький ризик загострень, багато симптомів: ≤ 1 загострення (без госпіталізації) за рік і mMRC ≥ 2 або CAT ≥ 10 ;

хворі групи С – високий ризик загострень, мало симптомів: ≥ 2 загострень за рік або 1 загострення з госпіталізацією і mMRC < 2 або CAT < 10 ;

хворі групи D – високий ризик загострень, багато симптомів: ≥ 2 загострень за рік або 1 загострення з госпіталізацією і mMRC ≥ 2 або CAT ≥ 10 .

Група А:

- ✓ усім пацієнтам групи А має бути запропонована терапія бронходилататорами, при цьому можуть бути призначені препарати як короткої, так і тривалої дії;
- ✓ якщо позитивний ефект зафіксовано, лікування слід продовжити.

Група В:

- ✓ початкову терапію слід проводити з використанням бронходилататорів тривалої дії; бронходилататори короткої дії призначають як препарати за потреби;

- ✓ не існує доказів переваги одного класу бронходилататорів тривалої дії над іншими в цій групі пацієнтів. Вибір препарату необхідно здійснювати відповідно до індивідуального відчуття полегшення симптомів у кожного пацієнта;

- ✓ хворим з тяжкою задишкою варто призначити лікування двома бронходилататорами;

- ✓ потрібно враховувати супутні захворювання, які можуть спричинити додаткові симптоми та погіршити прогноз.

Група С:

- ✓ початкову терапію необхідно проводити з використанням одного бронходилататора тривалої дії. Холінолітики тривалої дії (наприклад, тіотропій) мають переваги над β_2 -агоністами тривалої дії щодо попередження загострень, у зв'язку із чим стартову терапію рекомендується проводити саме ними.

Група D:

- ✓ стартову терапію слід проводити з використанням холінолітиків тривалої дії з огляду на їхній позитивний ефект щодо зменшення задишки та попередження загострень;

- ✓ пацієнтам з тяжкими симптомами в разі CAT ≥ 20 (особливо з тяжкою задишкою та/або обмеженням фізичної активності) призначають холінолітики тривалої дії / бронхолітики тривалої дії;

- ✓ у частини хворих терапією першого вибору може бути застосування бронхолітиків тривалої дії / ІГКС; це лікування з великою імовірністю попереджає загострення в хворих з кількістю еозинофілів ≥ 300 од./мкл; бронхолітики тривалої дії / ІГКС можуть бути терапією першого вибору також у пацієнтів з астмою в анамнезі;
- ✓ ІГКС слід призначати з урахуванням співвідношення «користь-ризик» (табл. 3).

Таблиця 3. Фактор вибору додавання ІГКС до терапії БАТД	
Дуже рекомендовано	
• госпіталізація щодо загострення ХОЗЛ;	
• ≥ 2 помірних загострень ХОЗЛ/рік;	
• рівень еозинофілів – ≥ 300 клітин/мкл	
Помірно рекомендовано	
• ≥ 1 помірних загострень ХОЗЛ/рік;	
• рівень еозинофілів – 100–200 клітин/мкл	
Не рекомендовано	
• туберкульоз в анамнезі;	
• повторні епізоди пневмонії;	
• рівень еозинофілів – < 100 клітин/мкл	

Лікування загострень ХОЗЛ

У разі легкого загострення ХОЗЛ рекомендовано призначити β_2 -агоніст короткої дії, за середньотяжкого – β_2 -агоніст короткої дії, пероральний кортикостероїд тривалої дії 5–7 днів (альтернативний варіант – небулайзерна терапія будесонідом), антибіотик. Тяжке загострення ХОЗЛ потребує госпіталізації пацієнта.

Згідно з результатами рандомізованого клінічного дослідження Н. Gunep і співавт. (2007) з вивчення і безпеки комбінованої терапії будесонід + β_2 -агоніст, автори зробили висновок, що небулайзерна терапія будесонідом має зівставну ефективність та може використовуватися як альтернатива пероральним системним кортикостероїдам у пацієнтів із загостренням ХОЗЛ.

З метою швидкого поліпшення стану пацієнта із загостренням ХОЗЛ можна застосувати препарат **Бенодил** для небулайзерної терапії у дозі 2 мг 2 р/добу впродовж 7 днів. **Бенодил** дає змогу ефективно впливати на основні ланки запального процесу без суттєвого впливу на функцію надниркових залоз.

Вплив вітаміну D₃ на перебіг ХОЗЛ і БА

На сьогодні доведений і добре відомий лікарям позитивний вплив адекватного забезпечення вітаміном D₃ на перебіг

гострих респіраторних захворювань дихальних шляхів. Утім, не всім відомо, що дефіцит вітаміну D₃ асоціюється з тяжчим перебігом ХОЗЛ. За даними метааналізу 25 рандомізованих досліджень з використанням вітаміну D₃ у пацієнтів з ХОЗЛ, було отримано такі результати:

- ✓ зменшення кількості хворих із загостреними ХОЗЛ на 61% (3 дослідження, n=612);
- ✓ збільшення показника ОФВ₁ на 21% (19 досліджень, n=612);
- ✓ зменшення середнього значення тесту SAE на 1,19 бала (5 досліджень, n=610);
- ✓ збільшення подоланої дистанції на 8,83 м відповідно до даних тесту на 6-хвилинну ходьбу (5 досліджень, n=287) (Li X. et al., 2020).

Тяжкість перебігу та контроль БА мають зворотний зв'язок з рівнем 25(OH)D. За даними порівняльного дослідження К. Stephanie (2013), близько 60% пацієнтів з тяжким і неконтрольованим перебігом БА мають дефіцит вітаміну D₃ (рис. 3).

Щоденне споживання 2000 МО вітаміну D₃ здатне суттєво зменшувати частоту загострень БА. За даними метааналізу 7 рандомізованих досліджень, додаткове застосування вітаміну D₃ в пацієнтів з астмою (n=955) спричинило:

- ✓ зменшення частоти загострень астми на 31%;
- ✓ зменшення частоти загострень астми, що потребували застосування системних КС, на 26%;
- ✓ зменшення частоти загострень астми, котрі потребували госпіталізації, на 54% (David A., 2017).

Для обрання оптимальної дози вітаміну D₃ рекомендується провести визначення концентрації 25(OH)D у плазмі крові. Рівень 25(OH)D > 30 нг/мл свідчить про достатнє забезпечення вітаміном D₃, 21–30 нг/мл – про його недостатність, < 20 нг/мл – про виражений дефіцит.

Якщо концентрація 25(OH)D становить 10 нг/мл, рекомендована терапевтична доза вітаміну D₃ складає 4000 МО/добу, 15 нг/мл – 3000 МО/добу, 20 нг/мл – 2000 МО/добу, 25 нг/мл – 1000 МО/добу. Перелічені дозування спрямовані на досягнення цільової концентрації 25(OH)D 30 нг/мл. Повторне визначення рівня 25(OH)D слід проводити після 3–6 міс лікування.

Дорослим пацієнтам з ХОЗЛ і БА з метою підвищення ефективності лікування та профілактики загострень завдяки поліпшенню імунної відповіді доцільно призначити водний розчин вітаміну D₃ – **Аквадетрим** (1 крапля містить приблизно 500 МО вітаміну D₃) або його масляний розчин – **Олідетрим** (капсули по 1000, 2000 або 4000 МО вітаміну D₃).

Профілактична доза вітаміну D₃ становить 1000–2000 МО щодня (2–3 курси/рік по 30 днів); терапевтична – 4000 МО щодня (залежно від ступеня дефіциту) впродовж 30–45 днів з подальшим переходом на профілактичне дозування.

Отже, сьогодні лікарі в арсеналі мають доступні, ефективні, безпечні засоби контролю БА та ХОЗЛ і профілактики їхніх загострень, однак для досягнення помітних результатів терапії слід не забувати використовувати їх у своїй практичній діяльності.

Підготував В'ячеслав Килимчук

Кашель та респіраторні захворювання в умовах пандемії COVID-19: місце мукоактивної терапії

Гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) верхніх і нижніх дихальних шляхів посідають перше місце в структурі первинної захворюваності останні 15 років, щорічний пік якої обумовлений сезонним розповсюдженням вірусних інфекцій. Пандемія COVID-19 загострила соціоекономічний тягар, зумовлений збільшенням частоти та тривалості тимчасової непрацездатності в Україні та світі. Кашель залишається основною скаргою пацієнтів з маніфестацією ГРЗ, які звертаються по медичну допомогу до лікаря первинної ланки чи пульмонолога. Крім того, у зв'язку з поширенням коронавірусної інфекції пацієнтам з кашлем необхідно чітко верифікувати його етіологію, відповідно до якої призначається персоналізована терапія.



Г.І. Кочуєв

Нещодавно за сприяння Національної академії медичних наук України, ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського» фахівці первинної ланки та спеціалізованої допомоги мали можливість долучитися до національного обговорення проблем, пов'язаних з інфекцією COVID-19, та перспектив щодо їхнього вирішення.

Проблематику вчасної етіоверифікації та ефективного фармацевтичного менеджменту кашлю в умовах пандемії висвітлив у своїй доповіді доцент кафедри загальної практики – сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти, кандидат медичних наук Геннадій Іванович Кочуєв.

Основним меседжем доповіді стало визначення ролі та місця мукоактивної терапії при маніфестації респіраторних захворювань, асоційованих з кашлем, в розпалі пандемії COVID-19.

Загальновідомо, що кашель є ключовим дренажним механізмом респіраторного тракту. З іншого боку, кашель – чинник, який сприяє поширенню інфекції, що неможливо не враховувати в умовах аерозольного шляху розповсюдження SARS-CoV-2.

Основним пусковим тригером кашльового рефлексу, який часто недооцінюється, є порушення фізіологічних параметрів діяльності мукоциліарного кліренсу (МКЦ), що зумовлює зниження

його ефективності та розвиток мукоциліарної недостатності. Евакуаторна функція МКЦ обумовлена коливальними рухами миготливого епітелію слизової, у структурі якого в'їхчасті клітини переважають над келихоподібними. Останні – продуценти ринобронхіального секрету, який складається із двох шарів: внутрішнього рідкого золью, що покриває війки миготливого епітелію, та зовнішнього компактнішого гелю. Співвідношення цих двох шарів – 3:1. Золь забезпечує локальний імунітет (MALT – Mucosal Associated Lymphoid Tissues) завдяки вмісту біологічно активних речовин і секреторних імуноглобулінів А та G. Важливим біологічним ефектом IgA є здатність запобігати реплікації вірусів і пригнічувати адгезію низки бактерій до клітин респіраторного епітелію та перешкоджати масивному мікробному заселенню слизових, знижуючи ризик респіраторної інфекції. Завдяки мукоциліарному транспорту мікроорганізми ринобронхіального секрету рухаються зі швидкістю 10 клітин слизової оболонки за 1 с, що зводить час контакту до 0,1 с та ускладнює інвазію вірусів і бактерій в епітелій. Завдяки скоординованим рухам в'їхчастих клітин і правильному співвідношенню фаз гелю/золь забезпечується робота мукоциліарного апарату – провідного чинника захисту респіраторного тракту.

Сурфактант вистилає внутрішню поверхню альвеол, знижуючи поверхневий натяг альвеол, і запобігає їхньому спадінню наприкінці експіраторної фази; складається здебільшого із фосфоліпідів і 4 поверхнево активних протеїнів – SP (surfactant protein) A, B, C, D. Функції протеїнів сурфактанта SP-A та SP-D пов'язані із захистом легень завдяки агрегації різних мікроорганізмів, фагоцитозу макрофагами та моноцитами. SP-A та SP-D також регулюють продукцію прозапальних цитокінів.

SP-B та SP-C сприяють правильному заповненню сурфактантом альвеол і забезпечують біофізичні механізми функціонування легень. Дефіцит SP-B супроводжується проявами легеневої недостатності, а дефіцит SP-C сприяє розвитку інтерстиціальної пневмонії.

При інфікуванні вірусами чи бактеріями під дією медіаторів запалення порушується МЦК: потовщується гелю-фаза, зменшується золь-фаза, війки миготливого епітелію рухаються повільніше, можуть навіть зупинитися. Мукоциліарна недостатність створює умови для інвазії та колонізації збудників на слизовій оболонці. Дуже важливе значення мають оксидативний стрес та порушення синтезу сурфактанта (рис. 1). Ці чинники також мають дуже важливе значення в умовах пандемії COVID-19.

Сьогодні актуально нагадати, що сурфактант синтезується

пневмоцитами II типу (рис. 2), тропність до яких має SARS-CoV-2.

З огляду на механізми патогенезу кашлю застосування мукоактивної терапії є абсолютно обґрунтованим, адже дає змогу лікарю керувати кашлем шляхом зміни якісних і кількісних характеристик бронхіального секрету. Мукоактивні препарати за механізмом дії розподіляють на мукокінетики, муколітики, мукорегулятори та стимулятори МКЦ. Мукокінетики впливають на реологічні властивості переважного зольового компонента бронхіального секрету (об'єм, щільність, рухливість), тоді як муколітики модулюють характеристики гелевого компонента (щільність, еластичність, адгезивність).

Сьогодні фахівцям усіх галузей медицини доступний інструмент, що дозволяє оцінити ефективність та безпечність будь-якого методу лікування, – принцип доказової медицини. Відповідно до численних метааналізів з доказовості мукоактивних препаратів, до групи А відносять ацетилцистеїн, до групи В – амброксол, до групи D – фітопрепарати.

Ацетилцистеїн – тіоловмісний препарат, муколітична дія якого реалізується в просторі бронхів завдяки наявності в його молекулі сульфгідрильних SH-груп, що розривають дисульфідні зв'язки верхнього шару мокротиння (гелю-фаза), зменшуючи її в'язкість. Ацетилцистеїн здійснює пряму (за рахунок тіолових груп) і непряму (за рахунок активації синтезу глутатіону) виражену антиоксидантну дію. Ацетилцистеїн інактивує практично всі різновидності вільних реакційноздатних форми. Крім того, препарат має здатність уловлювати деструкцію легеневої тканини, запобігає розвитку ускладнень та хронізації легеневого процесу. Такі плейотропні ефекти ацетилцистеїну набувають кардинального значення в умовах тяжкого респіраторного

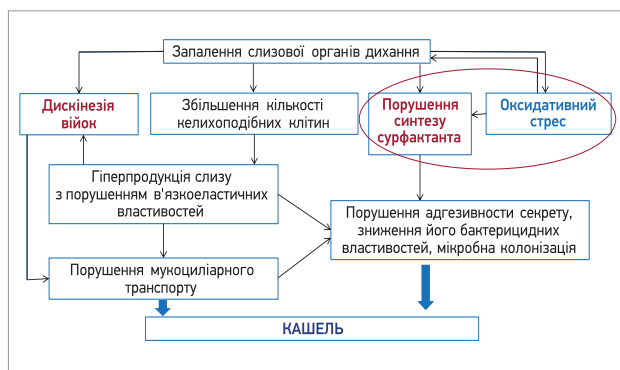


Рис. 1. Механізми виникнення кашлю

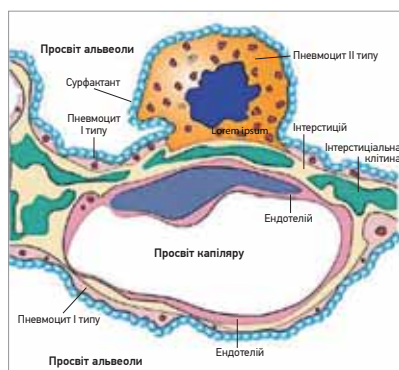


Рис. 2. Синтез сурфактанта

дистрес-синдрому, асоційованого з COVID-19.

Амброксол стимулює секреторну активність серозних клітин слизової дихальних шляхів, відновлює більш рідку золь-фазу, від стану якої залежить рухова активність війок. Мукокінетична дія амброксолу забезпечується завдяки посиленню діяльності миготливого епітелію котрий порушується та зменшується на 21,3% під впливом TNF і прозапальних цитокінів. Протизапальний ефект амброксолу пояснюється збільшенням на тлі його прийому легневих макрофагів, пригніченням прозапальних цитокінів (IL-1, IL-4, IL-13, TNF) та супресією активності фосфоліпази A2. Дуже важлива дія амброксолу – стимуляція вироблення сурфактанта в альвеолярних пневмоцитах II типу. При вірусній інфекції амброксол посилює утворення сурфактанта в 1,5-1,7 разу. Протеїн А сурфактанта безпосередньо взаємодіє з гемаглютиніном вірусу і нейтралізує його. Амброксол запезпечує мукозальний місцевий імунітет слизових дихальних шляхів за рахунок підвищення продукції секреторного IgA в 10 разів і IgM в 1,2 разу від початкового рівня.

Комбінація ацетилцистеїну й амброксолу (ПульмоБріз®, Movi Health) є патогенетично обґрунтованою, оскільки відновлює складові мукоциліарного кліренсу завдяки взаємодоповненню та синергії основних і плейотропних ефектів, що забезпечує подолання запалення й інтоксикації при гострих респіраторних інфекціях.

Ще в 1958 р. нобелівський лауреат з фізіології та медицини Д. Ледерберг підкреслив: «Єдине, що насправді погрожує пануванню людини на планеті, є вірус». Сьогодні його слова підтверджені нашими коронавірусними реаліями. Щодня завдяки сумлінній праці науковців усього світу з'являється нова інформація щодо генетичних особливостей, епідеміологічних характеристик і патогенетичних ланок SARS-CoV-2 (рис. 3). Останні дані свідчать про здатність коронавірусу стимулювати ген ACE2, що кодує рецептор, який використовується для вірусної інвазії, шляхом активізації синтезу інтерферону – провідної протекторної системи організму людини, що фактично надає нові портали для SARS-CoV-2-пенетрації. Крім легеневої тканини, високу експресію ACE2 виявлено в серці, кишечнику, нирках, ендотелії та сечовому міхурі. Ці дані наголосують на забороні застосування

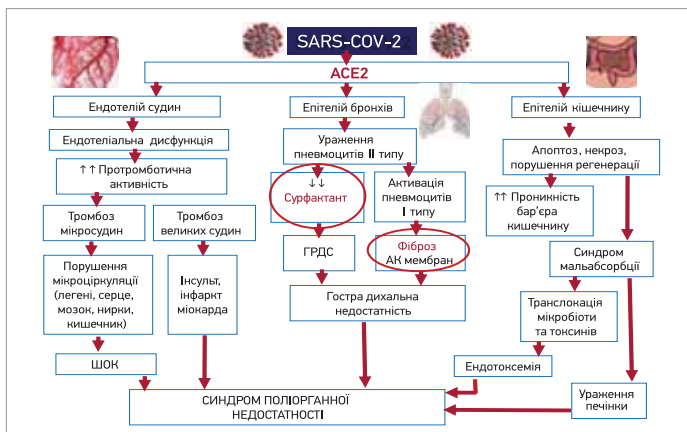


Рис. 3. Патогенетичні ланки SARS-CoV-2

препаратів інтерферону на ранніх етапах коронавірусної хвороби.

Ураження SARS-CoV-2 альвеолоцитів II типу знижує синтез сурфактанта, крім того, активізує альвеолоцити I типу, стимулюючи фібротичні процеси в альвеолокапілярній мембрані.

Амброксол та ацетилцистеїн належать до препаратів для надання медичної допомоги пацієнтам із COVID-19.

Наразі є так звана теорія брадикінінового шторму. Висока концентрація брадикініну зумовлює розширення судин із подальшою гіпотонією, порушення ритму серця, а також підвищення судинної проникності, що призводить до більшої міграції імунних клітин і посилення запалення. Брадикінін підсилює синтез гіалуронової кислоти (в тому числі в легенях), що спричиняє накопичення гідрогелю в альвеолах,

котре, своєю чергою, порушує газообмін у капілярах та альвеолах. Брадикініновий шторм призводить до підвищення проникності гемаоенцефалічного бар'єра, що може лежати в основі неврологічної симптоматики в пацієнтів із COVID-19.

Тож вірус не лише уражає легені, а й викликає запальні процеси в ендотелії судин, що призводить до порушення мікроциркуляції. Уражаються ендотеліоцити альвеолярно-капілярного сегмента легень. Виникає набряк інтерстицію, посилюються фібротичні процеси в альвеолокапілярній мембрані. Ураження ендотелію судин цитокінами, а також в результаті активності брадикініну зумовлює розвиток системного «тіліючого» запалення. Хронічне запалення супроводжуються гіперкоагуляцією, підвищенням рівня фібриногену, зниженням процесів фібринолізу

й антикоагуляції. Виникає загроза легеневого фіброзу. Ензимотерапія сератіопептидазою виявляє достовірний фібринолітичний ефект за рахунок блокади інгібіторів плазміну, таким чином посилюючи власну фібринолітичну активність плазміну. А за рахунок гідролізу брадикініну, гістаміну та серотоніну має протизапальний та протинабряковий ефекти, знижує проникність судинної стінки та покращує мікроциркуляцію. Часто при лікуванні вірусно-бактеріальної інфекції виникає необхідність підвищити проникність антибіотиків і посилити їхню активність за рахунок руйнування біоплівки й пригнічення їх утворення. Для цього призначається препарат Мовіназа® (Movi Health) по 20 мг 2 рази на добу. Завдяки особливій технології виробництва таблетка препарату Мовіназа® має спеціальний подвійний захист і систему контрольованої доставки лікарської речовини, що забезпечує доставку сератіопептидази у відділі тонкого кишечника та ферментативну активність у повному обсязі. До того ж таблетка не містить лактози. Тож протеолітичний фермент сератіопептидаза виявляє достовірний протизапальний, протинабряковий і фібринолітичний ефекти та покращує фармакотерапевтичну біодоступність базисних препаратів, завдяки чому має високий потенціал щодо застосування як ад'ювантна терапія COVID-19.

Підготувала Світлана Семенчук

ПульмоБРИЗ®

перевірена комбінація ацетилцистеїну та амброксолу для лікування кашлю, запалення та для антиоксидантного захисту^{1,3}

саше №10, №20, таблетки №20: ацетилцистеїн - 200 мг, амброксолу гідрохлорид - 30 мг

АМБРОКСОЛ^{1,3}

- Мукокінетичний
- Сурфактантзберігаючий
- Муколітичний
- Протизапальний

АЦЕТИЛЦИСТЕЇН^{1,3}

- Муколітичний
- Антиоксидантний
- Дезінтоксикаційний
- Пневмопротекторний

МОВІНАЗА®

подвійний захист для ензимотерапії запалення та набряків з фібринолітичною дією

Вибір дозування 10 мг або 20 мг

ДЛЯ РІШЕННЯ КЛІНІЧНИХ ЗАДАЧ

- Фібринолітичний⁴
- Протизапальний⁴
- Протинабряковий⁴
- Підвищує біодоступність та активність антибіотиків⁴

Спеціальна система контрольованої доставки діючої речовини (сератіопептидази) – еудрагіт^{4,5}, для забезпечення високої ферментативної активності

www.movi-health.com.ua

ТОВ «Мові Хелс». Київ, пр-т Академіка Глушкова, 12 А. Тел.: (044) 500-71-40.



Вакцинація проти COVID-19:

клініка та наука

BERLINER GEGRÜNDET 1860,
MEDIZINISCHE RECHTSFÄHIG DURCH
GESELLSCHAFT KÖNIGLICH-Preussisches
DEKRET VOM 6. JULI 1887 n.V.

30 березня відбулася міжнародна відеоконференція, організована Берлінським медичним товариством (BMG) за підтримки фармацевтичної компанії «Байер». Під час заходу спікері з Німеччини й інших країн обговорювали підходи до вакцинації проти нової коронавірусної хвороби (COVID-19), ділилися досягненнями вакцинальних кампаній у своїх країнах і відповідали на запитання аудиторії, яку представляли науковці та клініцисти з усіх регіонів світу.



Учасників відеоконференції привітав президент BMG, професор Івар Ротс. Він зазначив, що остання «жива» подія, присвячена COVID-19, була організована товариством ще на початку 2020 р., за кілька тижнів до того, як Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) оголосила початок пандемії. Відтоді клініцисти та вчені з Німеччини зробили вагомий внесок у боротьбу з пандемією. Нещодавно лауреатами престижної нагороди від BMG – ордену ім. Альбрехта фон Грефе стали президент Інституту ім. Роберта Коха, професор Лотар Вільер і директор Інституту вірусології клініки Шаріте, професор Крістіан Дростен за свою високопрофесійну наукову діяльність та інформування суспільства щодо COVID-19.



Загальні принципи профілактики інфекційних захворювань за допомогою вакцинації нагадує професор Оле Віхман з Інституту ім. Роберта Коха (м. Берлін, Німеччина). Після ліцензування вакцин рішення щодо їх загального впровадження має зважати на очікувані переваги та недоліки (ризик) на індивідуальному й популяційному рівнях. Зокрема, очікуваними перевагами є зменшення кількості нових випадків захворювання, госпіталізацій, смерті та віддалених ефектів, захист невакцинованих осіб (колективний імунітет), зменшення витрат на охорону здоров'я, профілактика та контроль спалахів інфекції, а також збереження дієздатності системи охорони здоров'я в умовах пандемії. Потенційні недоліки включають небажані реакції на вакцинацію, заміну сертифікатів, віковий зсув захворюваності та витрати на вакцинальні програми.

Ключовими факторами використання вакцини на популяційному рівні є її ефективність (у різних вікових групах і групах ризику, тривалість захисту), безпека, фактори ризику важкого захворювання, очікуваний економічний ефект, а також можливості альтернативи (інші вакцини, нефармакологічні втручання).

У разі нової коронавірусної інфекції додатковим фактором на користь вакцинації є так звана післягостра COVID-19, або постковідний синдром – персистування симптомів або розвиток ускладнень пізніше 3-4 тижнів від початку захворювання. При цьому синдромі можуть вражатися різні органи й системи із легеневиими, кардіоваскулярними, гематологічними та нейропсихіатричними проявами. За повідомленням італійських учених, через 2 міс від появи перших симптомів у 87% пацієнтів симптоми зберігалися, в 44% відзначено зниження якості життя. Також описано педіатричний запальний мультисистемний синдром (PIMS), який типово виникає в дітей віком >7 років і проявляється поліорганною дисфункцією.

Моніторинг вакцинації проти COVID-19 у Німеччині (дослідження COVIMO) показав, що 67,8% опитаних «безумовно» й 11,5% «найімовірніше» готові отримати вакцину, 12,7% – не визначилися й лише 4,9% відмовилися вакцинуватися. Водночас значно більше респондентів відмовилися від вакцинації вакциною Oxford/AstraZeneca, ніж мРНК-вакцинами (14,0 vs 6,9% відповідно). Факторами, які визначали готовність вакцинуватися, були впевненість у дієвості та безпеці вакцини, усвідомлення тяжкості захворювання, старший вік і добра інформованість щодо вакцинації проти COVID-19. Стать, приналежність до медичної професії, наявність факторів ризику й рівень освіти на готовність вакцинуватися не впливали.



Дповідь професора Герда Суттера (Німецький центр інфектологічних досліджень, Мюнхенський університет Людвіга Максиміліана) була присвячена векторним вакцинам. Загалом існує дев'ять різних підходів до розроблення вакцин, і всі вони використовуються для розроблення кандидатних вакцин проти нового коронавірусу. На сьогодні в доклінічній розробці перебувають понад 180 вакцин проти SARS-CoV-2, і практично в усіх цільовим антигеном є шиповий білок вірусу (S-протеїн). У Німеччині для клінічного використання схвалено чотири вакцини – дві на основі мРНК (Pfizer/BioNTech і Moderna) та дві на основі невідторювальних вірусних векторів (Oxford/AstraZeneca та Janssen).

Векторні вакцини розробляються на основі інших вірусів (у випадку вакцин Oxford/AstraZeneca та Janssen – з аденовірусу), в які вбудований невеликий ген – ділянка геному SARS-CoV-2. У результаті у складі обох нових нешкідливих вірусів (їх називають «векторами», тобто транспортним для доставки в клітину) з'являються білки-антигени SARS-CoV-2. Потрапивши в організм разом із вакциною, генетично модифіковані допоміжні віруси проковтують імунну відповідь на білки SARS-CoV-2, тобто працюють приблизно так, як живі вірусні вакцини.

У Німеччині нині розробляється вакцина MVA-SARS-2-S, у якій вектором є модифікований вірус осповакцини Анкара – ортопоксівірус, котрий використовується для виробництва вакцин проти натуральної віспи людини. Доклінічні випробування продемонстрували високу імуногенність, ефективність і безпеку цієї вакцини. У дослідженні I фази вакцина показала прийнятний рівень імуногенності, проте не досить високу відповідь S-специфічних антитіл. Наразі MVA-SARS-2-S вивчають у багатоцентровому дослідженні II фази.



Про регуляторні моменти вакцинації проти COVID-19 у Німеччині розповів професор Томас Мертенс (Інститут вірології, Ульмський університет). Наразі в Німеччині існує потреба в національних рекомендаціях із вакцинації, які дали б змогу діяти за стандартними операційними процедурами. Утім, на переконання доповідача, населення та лікарі мають право отримати рекомендації, засновані на найкращих наявних доказах, тому розроблення цього документа не має бути надто швидким.

Регулювання доступу до вакцин проти COVID-19 здійснюється з метою запобігання госпіталізаціям і летальним випадкам, захисту представників уразливих професій (медичних, соціальних працівників тощо), протидії поширенню вірусу в середовищах із високим потенціалом спалаху, а також підтримання основних державних функцій і життя суспільства.

Розстановка пріоритетів у вакцинації має відповідати медичним, етичним і легальним принципам і бути представлена населенню в зрозумілому вигляді, щоб її вважали чесною. Розподіл вакцин слід організувати таким чином, щоб досягалися основні цілі вакцинації, й для цього потрібно створити нові структури. З іншого боку, самовизначене рішення вакцинуватися залежить від постійного, прозорого інформування й навчання населення стосовно ефективності та безпеки вакцинації. Для виявлення й мінімізації ризиків вакцинації на ранніх стадіях паралельно з вакцинацією необхідно створити систему вчасної реєстрації й оцінки небажаних подій.

Кластерний аналіз 70 досліджень, у яких оцінювали наслідки COVID-19 залежно від віку та супутніх захворювань, показав найвищу госпітальну смертність (у порядку зменшення) в осіб віком >80 років, у пацієнтів із синдромом Дауна та в осіб віком 70-79 років; значно нижчим (але вищим порівняно із загальною популяцією) цей показник був у осіб віком 60-69 років, у пацієнтів із трансплантованими органами чи супутніми захворюваннями – діабетом, ішемічною хворобою серця, серцевою недостатністю, ожирінням, автоімунними захворюваннями тощо.

Грунтуючись на цих даних, Т. Мертенс із колегами змоделивали вплив вакцинації в трьох цільових групах: осіб віком ≥80 років, ≥60 років і пацієнтів віком ≥18 років із супутніми захворюваннями. Виявилось, що через 3 міс після вакцинації кількість випадків COVID-19, яким вдалося запобігти, була приблизно однаковою в усіх групах, однак ефективність запобігання госпіталізаціям, смерті та втраті років життя була найвищою в групі ≥80 років (і найнижчою в групі ≥18 років із супутніми захворюваннями).

Хоча ці результати є попередніми та не враховують непрямої витрати, на їхній підставі цільовими групами для пріоритетної вакцинації проти COVID-19 варто вважати:

- постійних резидентів будинків для осіб літнього віку;
- осіб віком ≥80 років;
- медичних працівників із дуже високим ризиком експозиції SARS-CoV-2 (лікарі швидкої допомоги, працівники відділень інтенсивної терапії);
- медичних працівників, які контактують із пацієнтами груп ризику (відділення онкології, трансплантології);
- медичних працівників та інший персонал, які доглядають за особами літнього віку.



Професор Йенс Лундгрен (відділення інфекційних захворювань Національного королівського лікарні Rigshospitalet, м. Копенгаген, Данія) відповів на запитання, чи покривають поточні програми вакцинації VOC-варіанти вірусу SARS-CoV-2.

Спікер нагадав, що ефективність вакцин оцінюють за її здатністю запобігати безсимптомним, симптомним, тяжким і фатальним випадкам захворювання. Як зазначено в пресрелізі CDC (США) за 29 березня, ефективність вакцин Pfizer/BioNTech і Moderna в запобіганні безсимптомним випадкам COVID-19 (необхідно для колективного імунітету) становить 80-90%. Ефективність профілактики симптомного захворювання (первинна кінцева точка в дослідженнях III фази) для вакцин різних виробників коливається в межах 50-95%. Достовірно оцінити ефективність протидії тяжким випадкам хвороби та смерті поки що неможливо (рандомізовані контрольовані дослідження не мають достатньої статистичної сили), але за цим показником ефективність вакцин видається вищою, ніж стосовно профілактики симптомної COVID-19.

За визначенням CDC, VOC-варіанти SARS-CoV-2 (від англ. variants of concern – варіанти, що викликають занепокоєння) – це варіанти вірусу, для котрих наявні чіткі докази підвищеної трансмісивності, тяжкого захворювання, значного зменшення нейтралізації антитілами після попередньої інфекції чи вакцинації, знижена ефективність лікування/вакцинації чи складнощі лабораторної діагностики. На сьогодні як VOC класифіковані чотири варіанти вірусу: альфа (B.1.1.7), бета (B.1.351), гамма (P.1) та дельта (B.1.617.2), також відомі як британський, південноафриканський, бразильський та індійський штами відповідно.

Нещодавно французькі вчені опублікували результати дослідження, в якому оцінили чутливість варіантів B.1.1.7 і B.1.351 до нейтралізуювальних антитіл (Planas D. et al., 2021). У період до 9 міс від початку захворювання сироватка реконвалесцентів однаково нейтралізувала B.1.1.7 і «звичайний» варіант D614G. Після 9 міс титри нейтралізуювальних антитіл у сироватці знизилась в 6 разів, при цьому 40% зразків не мали жодної активності проти B.1.351. Так само сироватка осіб, які отримали дві дози вакцин Pfizer/BioNTech, протягом 6 тижнів була однаково ефективною проти B.1.351 порівняно з B.1.1.7 і D614G. Нейтралізуювальні титри підвищувалися після другої дози, проте залишалися в 14 разів нижчими проти B.1.351. Ці результати свідчать, що

VOC-варіанти SARS-CoV-2 завдяки мутаціям можуть набувати часткової резистентності до нейтралізуючих антитіл, генерованих природною інфекцією чи вакцинацією.

В іншому дослідженні в Бразилії ефективність вакцини Oxford/AstraZeneca проти варіанта B.1.351 становила лише 21,9% у профілактиці легкого/помірного тяжкого захворювання та 10,4% у запобіганні тяжкій COVID-19 (Madhi S.A. et al., 2021).

Загалом ці дані свідчать, що вакцини забезпечують захисний імунітет проти вакцинного варіанта вірусу. Перехресна нейтралізація проти VOC-варіантів частково залежить від технології виробництва вакцини, при цьому захисний «буфер» зменшується з часом після вакцинації.



Директор Наукового-дослідного інституту Клатіл (м. Тель-Авів), професор Ран Баліцер поділився досвідом масової вакцинації мРНК-вакциною в Ізраїлі.

У березні 2021 р. в Ізраїлі завершилася третя, найбільша хвиля COVID-19. Значно зменшити захворюваність вдалося завдяки масовій вакцинувальній кампанії, яка розпочалася 19 грудня 2020 р. Відтоді було введено 10 млн доз вакцин, загалом вакциновано 5,2 млн осіб (4,6 млн отримали дві дози), повністю вакциновано 83% людей віком понад 50 років. Станом на 30 березня принаймні одну вакцину отримали 60,5% від усього населення країни, дві дози – понад 50%.

Окрім успішних домовленостей із Pfizer щодо поставки вакцин, успіхам ізраїльської вакцинувальної кампанії сприяла низка факторів, як-от велика густина населення, зладжена робота численних громадських організацій, значна цифровізація охорони здоров'я, адаптована до різних культурних верств населення роз'яснювальна робота, а також прозорий і спрощений порядок вакцинації.

Дослідження типу «випадок – контроль» із залученням у кожну групу 596 618 осіб показало таку ефективність вакцини Pfizer/BioNTech в Ізраїлі: документована інфекція – 46% із 14-го по 20-й день після першої дози та 92% через ≥ 7 днів після другої дози, симптомна COVID-19 – 57 і 94% відповідно, тяжке захворювання – 62 та 92% відповідно (Dagan N. et al., 2021).



Професор Мілош Маркович (Інститут мікробіології та імунології, Белградський університет, Сербія) розповів про досвід застосування різних вакцин у своїй країні.

Програма імунізації проти COVID-19 розпочалася 24 грудня 2020 р., групи пріоритетної вакцинації були визначені за рекомендаціями дорожньої карти SAGE BOO3 (особи старшого віку / представники найважливіших професій / групи високого ризику). Відтоді було призначено понад 2,2 млн доз вакцин – у середньому 32,7 дози на 100 людей). Принаймні одну дозу вакцини отримали 1354 особи, або 19,6% від усього населення, середній вік вакцинованих – 63 роки; дві дози отримали 911 тис. осіб (13,2% населення).

У Сербії схвалено для застосування чотири вакцини: Pfizer/BioNTech, Oxford/AstraZeneca, Sputnik V та Sinopharm; найбільше використовувалася вакцина китайського виробника (71,6% вакцинованих).

Усі чотири вакцини продемонстрували сприятливий профіль безпеки та переносимості. Загалом було зафіксовано 642 небажані події, зокрема 16 тяжких. Не було жодного випадку анафілаксії, зафіксовано лише 1 випадок тромбоемболії (після введення вакцини Oxford/AstraZeneca). Кількість небажаних подій на 10 тис. доз становила 9,2; 7,8; 6,9 та 1,5 для вакцин Pfizer/BioNTech, Oxford/AstraZeneca, Sputnik V та Sinopharm відповідно.

Щодо ефективності окремих вакцин даних поки недостатньо, дослідження в цьому напрямку тривають. За власними спостереженнями професора М. Марковича, переважна більшість випадків COVID-19 у вакцинованих осіб реєструється в період між першою та другою дозою. Нині в Сербії захворюваність на COVID-19 збільшується, ймовірно, через занадто м'який локдаун і поки що низьке охоплення населення вакцинацією.



Професор Яздан Язданпанех (відділення інфекційних захворювань Університету Біша – Клода Бернара, Паризький університет ім. Дідіро) розповів про ситуацію з епідемією COVID-19 у Франції.

Станом на березень 2021 р. захворюваність на COVID-19 у Франції становить 309 випадків на 100 тис. населення, зайняті 91,6% ліжок відділень інтенсивної терапії. Останніми місяцями спостерігається зростання частки варіанта B.1.1.7 SARS-CoV-2 (наразі вона становить близько 80%), який є на 40-70% трансмісивнішим і на 30-60% тяжчим. Частка південноафриканського варіанта (B.1.351) залишається відносно стабільною, на рівні $< 10\%$.

У період із 27 грудня 2020 р. по 28 березня 2021 р. принаймні одну дозу вакцини проти COVID-19 отримали понад 8 млн жителів Франції, дві дози – приблизно 2,5 млн. Як і в більшості країн, вакцинацію проводять передусім особам старшого віку; у віковій категорії > 80 років повністю вакциновано 1,1 млн осіб, або 27,4%. До кінця червня 2021 р. планується вакцинувати до 30 млн людей.

Окрім вакцинації, для боротьби з COVID-19 у Франції проводять велику кількість тестувань, близько 3,2 млн на тиждень.



Професор Кржиштоф Томасевич (Інститут інфектології, Люблінський медичний університет, Польща) зупинився на проблемних питаннях імунізації проти COVID-19 у пацієнтів із коморбідністю. Як зазначив доповідач, хронічними захворюваннями, котрі роблять найбільший внесок у госпіталізацію дорослих пацієнтів із COVID-19, є ожиріння, гіпертензія, діабет і серцева недостатність. Цікаво, що хронічна імуносупресія, за даними великого дослідження в США, не асоціюється з підвищенням потреби в механічній вентиляції, госпітальною смертністю чи

подовженою госпіталізацією (Andersen K.M. et al., 2021). Такі результати є доволі оптимістичними щодо очікуваної ефективності вакцинації цієї популяції хворих.

Відомо, що пацієнти з хронічною хворобою нирок (ХХН) є популяцією, яка важко піддається вакцинації від різних інфекцій. У нещодавньому дослідженні за участі пацієнтів із ХХН на гемодіалізі було отримано дані щодо імунологічної відповіді після перенесеної COVID-19, які можуть опосередковано вказувати на ефективність вакцинації (Labriola L. et al., 2021). Практично в усіх пацієнтів протягом місяця від появи перших симптомів COVID-19 з'являлися специфічні антитіла, проте їхні титри швидко знижувалися, в середньому на 62% через 3 міс. В іншому дослідженні було встановлено, що фактори швидкого зниження титрів IgG-антитіл у пацієнтів на гемодіалізі через 6 міс після COVID-19 є жіноча стать, вік понад 70 років і нетяжкий клінічний перебіг коронавірусної інфекції.

Згідно з рекомендаціями, вакцини Pfizer/BioNTech, Moderna й Oxford/AstraZeneca не протипоказані пацієнтам із ХХН, які відповідають загальним критеріям імунізації проти COVID-19. Хворі, котрі перебувають на діалізі, є пріоритетною групою для вакцинації. Крім дуже рідкісних алергічних реакцій, побоювань щодо безпеки вакцин проти COVID-19 у пацієнтів із ХХН немає, проте залишається невизначеність щодо їхньої ефективності в імуноскомпрометованих хворих.

У пацієнтів із цукровим діабетом динаміка нейтралізуючих антитіл після перенесеної інфекції SARS-CoV-2 є подібною до такої в осіб без діабету. Отже, в цій популяції можна очікувати звичайну відповідь на вакцину проти COVID-19.

Імунологічна відповідь після перенесеної COVID-19 на тлі онкологічних захворювань, ймовірно, залежить від типу пухлини. За даними невеликого дослідження (n=41), у пацієнтів із солідними пухлинами, зокрема на пізніх стадіях, імунна відповідь практично не відрізняється від такої в осіб без раку. Натомість для пацієнтів із гематологічними злоякісними новоутвореннями характерні такі феномени, як відстрочена імунна відповідь із тривалим виділенням вірусу (> 50 днів), виділення вірусу навіть за адекватних титрів антитіл і відсутності сероконверсії.

За поточними рекомендаціями, всі пацієнти з активним раком мають отримати вакцину проти COVID-19 і є пріоритетною групою для вакцинації, за винятком:

- хворих, які отримують трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин або CART-терапію; у таких пацієнтів вакцинацію слід виконувати принаймні через 3 міс після закінчення лікування;
- пацієнтів із гематологічними злоякісними новоутвореннями, котрі отримують цитостатичну хіміотерапію (наприклад, схеми на основі citarобіну або антрацікліну з приводу гострого мієлолейкозу); вакцинацію відтермінують до повного відновлення рівнів нейтрофілів;
- осіб, яким проводять великі хірургічні втручання (вакцинацію можна проводити принаймні за кілька днів до чи після операції).

З огляду на те що пацієнти з хронічними захворюваннями загалом виключалися з досліджень вакцин проти COVID-19, наразі важливо підтвердити дієвість цих вакцин при таких станах. Цьому питанню присвячено британське дослідження OCTAVE, що триває.

Повний запис відеоконференції англійською мовою доступний за посиланням: <https://bit.ly/3y5d2Xa>

Підготувала **Олексій Терещенко**

КОМЕНТАР ЕКСПЕРТА



Олександр Миколайович Пархоменко, керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор:

– Минуло понад півтора року з того моменту, коли ми вперше почули це слово – COVID-19. Інфекційні хвороби та пандемії супроводжували людство на шляху його розвитку постійно, забіраючи велику кількість життів. Досягнення науки та соціально-організаційні заходи створили умови для контролю за багатьма інфекційними захворюваннями. Проте залишаються складнощі в разі виникнення хвороби, яку зумовлюють віруси. На це є різні причини, але головна – вірус здатен досить швидко змінюватись і створювати нові варіанти, з якими наша імунна система досі не стикалася. Тому пандемія, спричинена вірусом SARS-CoV-2 (новим різновидом

сімейства коронавірусів), стала не тільки тяжким соціальним, економічним, психологічним і медичним тягарем для всього людства, а й змінила наше життя. Світ був не готовий до викликів, які постанали перед ним в період розвитку пандемії. Проте із часом кожна країна отримала власний досвід боротьби з пандемією, фахівці почали оцінювати результати та ділитися інформацією.

Нині маємо можливість ознайомитися з матеріалами організованої Берлінським медичним товариством веб-конференції, котра відбулася навісесі. Організатори запросили фахівців із різних країн Європи розповісти про організацію, реалізацію її ефективності заходів боротьби з пандемією в їхніх країнах. Крім доповідей було проведено панельну дискусію із залученням лікарів з інших країн. Мені випала нагода взяти в ній участь при обговоренні питань тромбoproфілактики. І хоча вже минув деякий час після проведення конференції й експерти сьогодні краще розуміються на патогенезі хвороби, імунних механізмах захисту, ролі соціально-епідеміологічних об'єктів, залишається багато питань щодо індивідуальної реактивності імунної системи на зараження вірусом або введення вакцини, ефективності швидкої чи повільної вакцинації різних груп населення, персональних ризиків під час проведення вакцинації різними вакцинами та ін.

Поза сумнівом, значення вакцинації у формуванні колективного імунітету, попередженні тяжкого перебігу захворювання та розвитку так званого постковідного синдрому велике. Проте поява та поширення у світі різних варіантів вірусу, у тому числі останнього, дельта, ставлять нові завдання щодо створення нових вакцин, оптимізації схем імунoproфілактики та можливості попередження ускладнень на тлі її проведення. На сьогоднішнє доведено, що наявні вакцини не забезпечують повного імунітету проти всіх варіантів вірусу SARS-CoV-2, а їхня ефективність залежить від технології виробництва вакцини та часу від здійснення вакцинації. Досить цікавими були повідомлення про динаміку захворюваності та логістичну процесу вакцинації в Німеччині, Сербії, Франції, Ізраїлі, Польщі. Найбільший відсоток вакцинованих був в Ізраїлі, і це дозволило достатньо швидко стабілізувати епідеміологічну ситуацію.

Головними висновками після проведення дискусії наприкінці конференції є необхідність проведення вакцинації, особливо груп населення високого ризику, з подальшим накопиченням наукових даних щодо індивідуальної відповіді особи на введення різних вакцин, пошуком клінічних маркерів ризику ускладнень як перебігу самої хвороби, так і після проведення імунізації.

Декап®

ЄВРОПЕЙСЬКИЙ ВІТАМІН D
у формі зручних міні-таблеток



Декап® 2000

- дорослим по 1 таблетці на добу
- дітям та підліткам (від 3 до 18 років)
по 1 таблетці 1 раз на 2 доби



Декап® 5000

- дорослим по 1 таблетці 1 раз на 2 доби
- дітям та підліткам (від 3 до 18 років)
по 1 таблетці 1 раз на тиждень



**94,5% українців
відчувають наслідки дефіциту вітаміну D!***

*Поворознюк В.В. Дефіцит вітаміну D у населення України та фактори ризику його розвитку.
Боль. Суставы. Позвоночник. 2012-№4 (8).С.5-11.

Що можна зробити для покращення імунної відповіді на вакцинацію?

Пандемія COVID-19 стала найбільшим за останні 100 років інфекційним викликом для людства. Майже через рік від початку нерівної боротьби з коронавірусною інфекцією, протягом якого було передчасно втрачено мільйони життів, врешті-решт з'явилися довгоочікувані вакцини від COVID-19, що дозволило жителям впевненіше дивитися в майбутнє. Утім, з вакцинацією пов'язано чимало аспектів, один з яких – недостатня ефективність в імунокомпromетованих осіб, при цьому йдеться не лише про явні імунодефіцитні стани, а про будь-які порушення функціонування імунної системи. В цьому огляді спробуємо знайти відповіді на важливі запитання, а саме: які фактори знижують ефективність вакцинації? що можна зробити для покращення імунної відповіді?

Ефективність вакцинації від COVID-19: є над чим працювати

Первинною кінцевою точкою в більшості досліджень з оцінки ефективності вакцин від COVID-19 була частота позитивного результату полімеразно-ланцюгової реакції та/або симптоматичного COVID-19 у щеплених осіб. За результатами цих випробувань ефективність різних вакцин варіює від 60 до 94% (Tregoning J.S. et al., 2021). Однак варто розуміти, що ці показники були отримані в ідеальних умовах клінічних досліджень, адже в них брали участь здебільшого молоді здорові люди, тоді як тяжка форма COVID-19 найбільше загрожує особам похилого віку та/або із супутніми захворюваннями. Навіть у таких ідеальних умовах клінічного випробування ефективність не завжди виявлялася високою (найкращі результати продемонстрували мРНК-вакцини). Крім того, більшість випробувань проводилися ще до появи нових і агресивніших штамів вірусу SARS-CoV-2. Існують дані, що ефективність різних вакцин виявилася значно нижчою для штаму Beta B.1.351 порівняно з референтним штамом Wuhan (Tregoning J.S. et al., 2021). Попередні дані свідчать про те, що ефективність щодо штаму Delta може бути ще нижчою. Так, за даними Міністерства охорони здоров'я Ізраїлю, з поширенням цього штаму ефективність вакцини Pfizer/BioNTech склала лише 39%. Водночас відкритим залишається питання тривалості поствакцинального імунітету. Через обмежений час спостереження на сьогодні можна говорити про тривалість достатньо ефективного імунітету для різних вакцин від 6 до 12 місяців, яка значною мірою залежить від швидкості появи нових штамів.

Щодо основних стратегій підвищення ефективності вакцинації проти COVID-19 наразі обговорюється використання спеціальних підсилувачів (бустерів) і застосування тридозової схеми замість дводозової. Визначення доцільності цих підходів триває. Сьогодні клініцистам варто зосередитися на іншому аспекті – корекції факторів ризику, що можуть знижувати ефективність вакцинації у певних категорій осіб.

Фактори, що негативно впливають на імунну відповідь на вакцинацію

Фактори, що впливають на імунну відповідь: генетика, вік, супутні захворювання, психічний та фізичний стрес, куріння, вживання алкоголю, стан мікрофлори кишечника, прийом ліків тощо.

Найвідомішим фактором ризику порушення імунітету є похилий вік; на жаль, цей фактор не є корегованим (як і етиологія). Водночас низка інших факторів може бути усунєнена чи щонайменше зменшена. Так, адекватне лікування супутніх захворювань, уникнення стресу, припинення / зменшення куріння та вживання алкоголю важливі для забезпечення адекватної імунної відповіді на вакцинацію.

Одним із ключових факторів, що впливають на імунну відповідь, є раціональне харчування (Calder P.C., 2021). Імунітет може бути порушений як в осіб з ожирінням, так і в тих, хто недоїдає чи споживає недостатню кількість мікроелементів. Так, D. Frasca та B.V. Blomberg (2020) відзначають зниження ефективності вакцинації в осіб з ожирінням.

Серед нутрієнтів, важливих для адекватного функціонування імунної системи, зазначають вітаміни А, С, D, Е, цинк, мідь, залізо, селен, магній, довголанцюгові омега-3 жирні кислоти тощо. Дефіцит цих мікроелементів погіршує багато аспектів як вродженого, так і набутого імунітету, а також підвищує сприйнятливості до інфекцій.

Вітаміни D та імунітет

Давно відомо, що вітаміни D є ключовим регулятором імунної відповіді. Рецептори до вітаміну виявлені в більшості клітин імунної системи; майже всі (моноцити, В-лімфоцити, Т-лімфоцити, дендритні клітини, макрофаги) здатні перетворювати 25ОНD в активну форму 1,25(ОН)2D. Зв'язування 1,25(ОН)2D з рецепторами вітаміну D зумовлює транслокацію цього комплексу

в клітинне ядро, де він модифікує експресію сотень генів, у т. ч. генів, відповідальних за продукування цитокінів. Установлено, що вітаміни D бере участь у диференціації моноцитів і прелімфоцитів до їхніх зрілих форм, активації Т-клітин, забезпеченні антигенпрезентувальної функції макрофагів, стимулює експресію протизапальних цитокінів та інгібує прозапальні. Крім того, зв'язуючись зі своїм рецептором, вітаміни D сприяє експресії особливих генів, що запускають транскрипцію білків кателіцидину та β-дефензину, які називають ендогенними антибіотиками.

Численні дослідження повідомляють про зв'язок між дефіцитом вітаміну D і підвищеною сприйнятливостю до інфекційних захворювань (Dini C. et al., 2012; Berry D.J. et al., 2011; Hansdottir S., Monick M.M., 2011; Martineau A.R. et al., 2017; Brenner H. et al., 2020). Низка досліджень також підтверджує зв'язок дефіциту вітаміну D з тяжким перебігом і високими показниками смертності від COVID-19 (Lau F.H. et al., 2020; Panagiotou G. et al., 2020; Merzon E. et al., 2020; Ma H. et al., 2021; Pereira M. et al., 2021).

Водночас слід зауважити, що в Європі дефіцит вітаміну D є своєрідною пандемією, оскільки спостерігається в 40% населення (Kara M. et al., 2020); переважна більшість українців також мають його дефіцит. За даними В. Поворозюка та співавторів (2014), нормальний рівень вітаміну D має лише 4,6% наших співвітчизників.

Вплив вітаміну D на імунну відповідь на вакцинацію: що відомо сьогодні?

Багато дослідників висловлюють припущення про те, що вітаміни D не лише підтримують природний захист від інфекцій, а й може покращувати імунну відповідь на вакцинацію.

Ще задовго до пандемії COVID-19 науковцями зазначалася можливість вітаміну D₃ регулювати імунну відповідь на вакцинацію проти певних інфекцій. Так, I.G. Ovsyannikova та співавторів (2010, 2012) виявили вплив генетичних варіацій генів рецепторів вітаміну D (VDR/RXRRA) на імунну відповідь на вакцини проти кору та краснухи, підтвердивши гіпотезу про роль сигнального шляху вітаміну D у формуванні адаптивного імунітету.

Декілька експериментальних досліджень *in vivo* продемонстрували посилення місцевої та системної імунної відповіді на вакцини проти поліомієліту, гемолічної палички типу В, дифтерії, гепатиту В при одночасному введенні 1,25(ОН)2D, про що свідчило підвищення IgA у слині, локальної продукції IgA та IgG у слизових оболонках і сироваткових рівнів IgG, а також поява специфічних антитіл-продукувальних клітин у власній пластинці слизової оболонки легень і тонкого кишечника (Ivanov A.P. et al., 2006; Enioutina E.Y. et al., 1999; Daynes R.A. et al., 1996).

Позитивна серологічна реакція на антиген-специфічні антитіла (IgG, IgA, IgM) після вакцинації свідчить про формування активного імунітету. У ретроспективному дослідженні E. Zitt і співавторів (2012) було відзначено чітку асоціацію між відсутністю позитивної реакції після вакцинації проти гепатиту В і дефіцитом вітаміну D у пацієнтів із хронічною хворобою нирок. Так, частота позитивної реакції в пацієнтів з рівнем вітаміну D <10 нг/мл склала 45% порівняно із 64% у пацієнтів з рівнем вітаміну D ≥10 нг/мл (p=0,011). Група з дефіцитом вітаміну D також мала нижчі середні титри антитіл до HBs. За результатами цього дослідження дефіцит вітаміну D був визнаний одним з незалежних значимих негативних факторів, які впливають на позитивну серологічну реакцію після вакцинації.

У дослідженні Y. Zheng і співавторів (2014) було продемонстровано достовірний позитивний вплив добавок вітаміну А та вітаміну D, які призначалися на термін тривалості 3 міс, на частоту відповіді на вакцину БЦЖ (96,1 порівняно з 89,7% у контрольній групі; p<0,05).

У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні G. Heine та співавторів (2011) добавка вітаміну D₃ (2000 МО щодня протягом 10 тиж) покращувала ефективність бустерної вакцинації правцевим анатоксиним, забезпечуючи вищі сироваткові рівні специфічних IgG (p=0,04).

Ming-Dar і співавторів (2018) у своєму огляді відзначають нижчі показники серозахисту від вірусу грипу А підтипу H3N2 (A/H3N2) та штаму В у пацієнтів з дефіцитом вітаміну D, ніж у хворих з нормальним рівнем вітаміну D.

Низка інших спостережних і контрольованих клінічних досліджень була присвячена вивченню впливу статусу вітаміну D або прийому добавок вітаміну D на імунну відповідь на вакцини проти грипу, пневмокока, менінгокока, гемолічної палички. Що стосується вакцинації проти COVID-19, то такі дослідження ще не проводилися, однак уже сьогодні експерти вважають доцільним прийом вітаміну D для покращення результатів вакцинації проти COVID-19. Серед аргументів на користь такого підходу вони наводять сприятливий профіль безпеки добавок вітаміну D, їхню невисоку вартість, надзвичайно поширений у популяції дефіцит вітаміну D, критичну епідеміологічну ситуацію з COVID-19 та позитивний ефект вітаміну D на імунну відповідь (Insera F. et al., 2021).

ПРАКТИЧНІ ВИСНОВКИ

- Ефективність наявних вакцин, включно з вакцинами проти COVID-19, залишається субоптимальною. Важливою і поширеною причиною недостатньої імунної відповіді на вакцинацію є нерациональне харчування і нестача певних нутрієнтів, як-от вітаміну D.
- Доведено, що вітаміни D є важливим регулятором імунних відповідей. Дослідження свідчать, що дефіцит цього вітаміну є фактором ризику зниженої імунної відповіді на вакцинацію проти вірусних інфекцій, натомість призначення вітаміну D₃ може покращувати результативність вакцинації.
- Призначення дієтичних добавок вітаміну D₃ (холькальциферолу) запропоновано як фармакоекономічно вигідну, безпечну й доступну стратегію, яка може сприяти формуванню належної відповіді на вакцинацію проти COVID-19 й інших інфекцій.
- Раціональна підтримувальна доза вітаміну D₃ для забезпечення адекватних імунних відповідей у дорослих становить 2000 МО на день (або 5000 МО через день). Але за наявності факторів ризику (ожиріння, цукровий діабет та інші хронічні захворювання) дозу може бути збільшено до 5000 МО на день.

ДОВІДКА «ЗУ»

Для українських лінарів добре відомим представником вітаміну D₃ є дієтична добавка Декап (ТОВ «ОмніФарма Київ»), що випускається в двох дозуваннях (2000 та 5000 МО). Така форма вітаміну досить зручна для корекції гіповітамінозу D у дітей, підлітків і дорослих, оскільки дозволяє оптимально підібрати дозу та не потребує прийому великої кількості таблеток/кравпель щодня.

Декап рекомендується як додаткове джерело вітаміну D₃ з метою підтримання його оптимального рівня в організмі. Додаткове надходження вітаміну D особливо актуальне навесні та в осінньо-зимовий період, коли УФ-випромювання в наших широтах є незначним. Контроль рівня вітаміну D₃ і поповнення його в разі дефіциту особливо важливі для осіб із цукровим діабетом, метаболічним синдромом, ожирінням, остеопорозом, аутоімунними та дерматологічними захворюваннями. Дітям і підліткам (від 3 до 18 років) рекомендовано вживати Декап 2000 МО по 1 таблетці 1 раз на 2 доби, дорослим – Декап 2000 МО по 1 таблетці щодня або Декап 5000 МО по 1 таблетці 1 раз 2 доби під час або після прийому їжі.

АТОКСІЛ – ентеросорбент IV покоління, показаний при інтоксикаціях різного генезу¹⁻³



1. Інструкція із застосування лікарського засобу Атоксіл.

2. Герасенко, П., Крульська Т.В., Туров В.В. «Порівняльна оцінка здатності ентеросорбентів пов'язувати речовини білкової природи». Журнал «Сучасна фармація», 2018 / вересень, Consilium, Inter collegas.»

3. Кутасевич Я.Ф., Олійник І.А., Джораєва С.К., «Ступенева ентеросорбція як оптимальний метод корекції мікробіоценозу кишечника у хворих на алергодерматози». ДЕРМАТОЛОГІЯ ТА ВЕНЕРОЛОГІЯ № 1 (71) - 2016.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату АТОКСІЛ (АТОХІЛ). Склад: 1 флакон містить 10,0 г кременію діоксиду (високодисперсного); 1 пакет-саше містить 2,0 г кременію діоксиду (високодисперсного). Лікарська форма. Порошок. Фармакокатегорія: ентеросорбент. Код АТХ А07В С. Показання. Гострі кишкові захворювання, що супроводжуються діарейним синдромом (сальмонельоз, харчові токсикоінфекції) у комплексній терапії вірусних гепатитів А і В. Зовнішньо – лікування гнійних ран, трофічних виразок та опіків. Протипоказання: підвищена чутливість до кременію діоксиду, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки у стадії загострення, виразки та ерозії кишечника, непрохідність кишечника. Спосіб застосування та дози: Атоксіл приймати у вигляді суспензії для внутрішнього застосування. Вміст 1 – 2 пакетів-саше (2 – 4 г) ретельно розмішувати у 50 – 100 мл (¼-½ склянки) нейтральної негазованої або охолодженої кип'яченої води до утворення однорідної суспензії. Флакон з порошком відкрити, додати нейтральної негазованої або охолодженої кип'яченої води до мітки 250 мл, перемішати до утворення однорідної суспензії. Добова доза для дорослих і дітей віком від 7 років становить 12 г, при необхідності добову дозу можна збільшити до 24 г; для дітей від 1 до 7 років добова доза становить 150 – 200 мг на 1 кг маси тіла. Добову дозу розподіляти на 3 – 4 прийоми. Максимальна разова доза не повинна перевищувати половини добової дози. Приготовану водну суспензію препарату приймати всередину за 1 годину до їди або прийом лікарських засобів. Зовнішнє застосування. Після очищення рани наносити порошок шаром 3 – 5 мм та закривати сухою асептичною пов'язкою. Перева'язки робити через добу до очищення рани. Діти. Препарат не призначають дітям віком до 1 року. Побічні реакції. Лікарський засіб зазвичай добре переноситься. У поодиноких випадках можливе виникнення запору. Категорія відпуску. Без рецепта. Атоксіл порошок РП №УА/2616/01/01. Затверджено наказом МОЗ від №2319 від 21.11.2019.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для лікарів та медичних установ, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією.





Г.А. Анохіна, д.м.н., професор кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Патогенетичне обґрунтування застосування ентеросорбентів у лікуванні хворих на COVID-19

Патологія шлунково-кишкового тракту (ШКТ) становить значний інтерес у зв'язку з повідомленнями про кишкові клінічні прояви коронавірусної хвороби (COVID-19). Збудником коронавірусної інфекції є РНК-вірус SARS-CoV-2. На початковому етапі зараження він проникає в клітини, які експресують рецептори ангіотензинперетворювального ферменту 2 типу (АПФ-2). Основною мішенню є альвеолярні клітини 2 типу легень, але рецептори АПФ-2 представлені також на клітинах стравоходу, клубової кишки, серця, нирок, сечовивідних шляхів, центральної нервової системи.



Г.А. Анохіна

До типових клінічних проявів COVID-19 належать лихоманка, респіраторні симптоми, двобічна пневмонія, гострий респіраторний дистрес-синдром. Водночас у більшості пацієнтів спостерігаються різноманітні прояви ураження ШКТ, які можуть виявлятися всюди – в ротовій порожнині, стравоході, шлунку, тонкій і товстій кишках, прямій кишці. У дослідженнях РНК SARS-CoV-2 виявляли в анальному каналі, на ректальних тампонах, у випорожненнях [6-8, 20, 21].

Симптоми з боку ШКТ можуть відзначатися вже на ранніх стадіях COVID-19, а нудота, блювання та діарея в деяких випадках з'являються раніше, ніж лихоманка чи респіраторні симптоми. Характерним є те, що навіть після лікування та підтвердження відсутності вірусу у верхніх дихальних шляхах його знаходили в епітелії кишечника. Доведені факти ураження печінки та підшлункової залози при COVID-19 дають змогу припустити, що вірус SARS-CoV-2 здатний уражати епітеліоцити ШКТ. Подібна тропність вірусу до органів ШКТ має значення для епідеміологічного контролю, діагностики й тактики лікування COVID-19 [5, 12, 22].

Вивчення змін слизової оболонки ШКТ у пацієнтів, які померли від COVID-19, показало широкий спектр уражень – від легкої запальної реакції до гострого катарального запалення. Характерними є зниження слизоутворення, десквамація епітелію, поява поверхневих ерозій аж до глибокого ерозуювання слизової оболонки та розвитку запального інфільтрату, в якому виявляють велику кількість лімфоцитів, макрофагів, плазмодитів. Найхарактерніші зміни при COVID-19 спостерігали в порожній кишці, де поряд з ерозійними явищами знаходили ерозійно-некротичні пошкодження стінки кишки. Виявляли ділянки потовщених оголених ворсин із фібропластичною реакцією стромы, деякі ворсини були спаяні одна з одною, мали вигляд поліпоподібних виростів. Зони епітелізації ерозованої поверхні слизової оболонки кишки мали тенденцію до вираженої атрофії. Наявність у слизовій оболонці порожньої кишки пошкоджень із фібропластичною реакцією стромы може свідчити про раніше ураження порожньої кишки порівняно зі змінами в тканині легень. Відзначалися й нейродегенеративні зміни інтрамуральних нервових гангліїв, що свідчить про прогресивний перебіг захворювання [8, 12, 16, 18].

Згідно з даними літератури, в більшості тяжкохворих і померлих пацієнтів не було тяжких клінічних симптомів на ранній стадії COVID-19. Їхній стан раптово погіршувався на пізніх стадіях захворювання чи навіть у процесі одужання (Ye Q. et al., 2020). Такий перебіг може бути зумовлений накопиченням вірусно-токсичного субстрату в інших органах, включаючи ШКТ із раптовим проривом у кровоносну систему й подальшим розвитком так званого цитокінового шторму. Основним накопичувачем вірусно-токсичного субстрату може бути кишечник, особливо порожня кишка. Прорив ураженої кишки супроводжується не тільки масивним надходженням вірусу, продуктів розпаду кишки, а й бактеріальної флори в кров та інші органи.

Вірусне ураження кишечника та виражена інтоксикація призводять до швидкого розвитку портальної гіпертензії, виникнення артеріовенозних шунтів у малому колі кровообігу, що спричиняє пряме потраплення вірусу, токсинів і мікрофлори з ШКТ у мале й велике коло кровообігу, розвиток пухлякості гіпертензії. Раптове погіршення стану пацієнтів із COVID-19 є наслідком токсико-інфекційного шоку, зумовленого вірусним гастроентероколітом,

приєднанням мікст-інфекції за участю транзиторної й умовно-патогенної мікрофлори. Характерним є формування вогнищ полісегментарної пневмонії. Також у печінці померлих пацієнтів із COVID-19 (>2000 автоспій) виявляли жирову дистрофію різної вираженості, ознаки гепатиту, центролобулярні вогнища некрозу. Уражена печінка не може виконувати свої детоксикаційну та метаболічну функції, що негативно впливає на стан пацієнтів. Доведено, що SARS-CoV-2 має високу тропність до епітелію ШКТ й активно в ньому реплікується. Тож ураження кишечника може бути головним чинником швидкого прогресування та складного корегування перебігу COVID-19. Дані систематичного аналізу причин смертності від COVID-19 показали наявність у хворих симптомів гастроентериту, що дає змогу зробити висновок про необхідність проведення терапії для покращення стану кишечника [2, 4, 9-12, 19, 25].

Потрібно пам'ятати, що кишечник не тільки виконує бар'єрну функцію, тобто захищає внутрішнє середовище організму від різноманітних токсинів, бактерій, вірусів, але й є найбільшим імунним органом людини. Поверхня кишечника постійно знає потенційний ризик з боку патогенних агентів. Першим захисним бар'єром ШКТ є кисле середовище шлунка, протеолітичні ферменти, слиз, лізоцим, лактоферин, секреторний Ig A. Наступний бар'єр – це циліндричний епітелій, який містить ентероцити, келихоподібні й ентероендокринні клітини, клітини Панета, міжепітеліальні лейкоцити. У кишечнику епітеліальні клітини мають особливі міцні міжклітинні з'єднання – *zonulae occludentes*, які перешкоджають проникненню антигенів у товщу слизової оболонки. Уморальна ланка слизової оболонки включає бар'єрні білки-муцини, дефензини, кателіцидини, лектини, лізоцим, лактоферин, інгібітори протеаз, цитокіни, імуноглобуліни, а клітинна – дендритні клітини, моноцити, макрофаги, інтраепітеліальні Т-лімфоцити, нейтрофільні гранулоцити, опасисті клітини, еозинофільні гранулоцити, натуральні кілери. Місцем індукції імунної відповіді в кишечнику є пейєрові пляшки, представлени більшою мірою в кілцевих відділах тонкого кишечника [1, 3].

Слизова оболонка здорового кишечника не тільки перешкоджає проникненню чужорідних мікроорганізмів у внутрішнє середовище організму людини, але й забезпечує дезактивацію вірусних, бактеріальних, харчових та інших антигенів, синтез імуноглобулінів, вироблення толерантності до антигенів, щоб не завдати шкоди власним тканинам. Ураження цілісності слизової оболонки при COVID-19 може мати катастрофічні наслідки, оскільки відкриваються ворота для надходження великої кількості токсинів, вірусів, бактерій у внутрішнє середовище організму, продуктів життєдіяльності кишкової мікробіоти з викидом незбалансованої кількості

прозапальних цитокінів і розвитком цитокінового шторму. У крові хворих на COVID-19 було виявлено підвищення вмісту прозапальних цитокінів, як-от інтерлейкін-1β (ІЛ-1β), ІЛ-18, фактор некрозу пухлини, ІЛ-6, ІЛ-8 та ІЛ-10, які виробляються й регулюються різними клітинами, зокрема CD8 і CD4 Т-лімфоцитами, та спричиняють пошкодження тканин, включаючи легені та судини. Наразі вважається, що патогенез органних уражень при COVID-19 зумовлений трьома групами взаємопов'язаних факторів, що утворюють хибне патологічне коло: першим фактором служить цитопатична дія вірусу на клітини, включаючи кишечник, який є одним з органів потраплення вірусу в організм; другим фактором можна назвати цитокіновий шторм, спричинений патологічною суперреакцією імунної системи, частиною якої є кишечник, що призводить до запальної реакції та коагулопатії з рекрутуванням в осередок пошкодження лейкоцитів, макрофагів, лімфоїдних елементів; третім фактором є порушення згортання, що зумовлює пошкодження ендотелію судин і клітин печінки з розвитком тромбозів і крововиливів. Останні спостереження показують, що COVID-19 є інфекцією не лише дихальних шляхів, але й ШКТ. Враховуючи важливі бар'єрну й імунну функції кишечника, на нашу думку, приділяється недостатню увагу зменшенню вірусного навантаження та сорбції пошкоджених тканин кишечника з метою зниження вірусного навантаження на інші органи та системи [9-11, 14, 25, 29].

Зменшити руйнівну дію вірусів здатні ентеросорбенти (від грец. *enteron* – кишка, лат. *sorbens* – поглинальний). Це речовини з високою сорбційною ємністю, які не руйнуються в ШКТ, ефективно зв'язують і виводять з організму ендогенні й екзогенні токсичні сполуки, надмолекулярні структури та клітини, а також використовуються з лікувальною та профілактичною метою [24, 50]. Механізм лікувальної дії ентеросорбентів передбачає прямий і опосередкований ефекти [51]. Прямі дії полягає у виведенні з ШКТ вірусів, бактерій та їхніх токсинів, поглинаних ендогенних продуктів секреції та гідролізу, біологічно активних речовин (нейропептидів, простагландинів, серотоніну, гістаміну) [52, 53]. Обираючи ентеросорбент, варто віддавати перевагу препаратом останнього покоління з високою сорбційною ємністю. Вони поглинають більше токсинів, вірусів та інших небажаних компонентів на одиницю своєї маси порівняно із сорбентами I-III поколінь. До ентеросорбентів із високою сорбційною ємністю відносять вітчизняний препарат Атоксіл. Його активною речовиною є молекула кременію діоксиду розміром 11 нм, від'ємно заряджена, що дає можливість одній дозі покрити всю площу тонкої (2000 см²) і товстої кишки (1200 см²), сорбувати велику кількість різноманітних токсинів, включаючи харчові та бактеріальні алергени, мікробні ендотоксини й інші отруйні речовини, токсичні продукти, що утворюються в процесі гниття білків у кишечнику. Сорбція токсинів відбувається на самій поверхній молекули, а не всередині, що призводить до детоксикаційного ефекту, а негативний заряд молекули Атоксілу дає змогу сорбувати токсичні агенти, а не потрібні для організму речовини [13, 15].

Отже, ентеросорбент останнього покоління Атоксіл можна застосовувати при інтоксикації побутовими та промисловими токсинами (алкалоїдами, солями важких металів, іншими речовинами), лікарськими засобами, як і алкольно-харчових перевищених, гострих кишкових захворюваннях (сальмонельоз, харчово-токсикоінфекції), гострій діарей різної етіології, а також у комплексній терапії різноманітних захворювань, які перебігають із симптомами інтоксикації, діарей, алергії. Атоксіл при алергії зменшує кількість речовин, які провокують алергічні реакції, – гістамін, серотонін й ацетилхолін. Прийом Атоксілу при COVID-19 дає змогу зменшити вірусне й токсичне навантаження на організм хворого, ризик транслокації вірусу та бактерій із кишечника у внутрішнє середовище організму, запобігти розвитку цитокінового шторму та збільшити шанси позитивного результату лікування.

Список літератури знаходиться в редакції.

Ф.Б. Юрочко, Д.Б. Копанська, Львівська обласна дитяча клінічна лікарня «ОХМАТДИТ»

Диференційна діагностика середніх отитів



Ф.Б. Юрочко



Д.Б. Копанська

Що пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19) змінила в частоті та перебігу отитів? Весною 2020 р. у зв'язку з карантинними заходами зменшилася кількість усіх респіраторних інфекцій, які є найчастішою причиною середніх отитів, отож їх стало менше. Проте в міру згасання епідемії з весни 2021 р. почала зростати й частота отитів. Нині ми спостерігаємо кількість середніх отитів, яка була в доковідний час. Коронавірус не є їх причиною, тому етіологія й перебіг отитів не змінилися. Отже, в діагностиці та лікуванні ми можемо орієнтуватися на перевірені схеми та засоби, що пропонують останні рекомендації.

Які бувають середні отити?

Вушні симптоми – одне з найчастіших питань, з яким пацієнти звертаються до лікарів первинної ланки й отоларингологів. Скарги бувають найрізноманітнішими: від легкого дискомфорту у вухах до нестерпного болю в поєднанні з сильною гноетечею, втратою слуху тощо. Причин для цих симптомів є багато. Найчастіше це середні отити, які є дуже різними за перебігом, видом і тривалістю (табл. 1) [1]. Гострий середній отит (ГСО) також розрізняють за тяжкістю (табл. 2). Саме тому дуже важливими є отоскопічна оцінка та ретельний збір анамнезу пацієнта для встановлення правильного діагнозу й обрання найкращої тактики лікування.



Рис. 1. Отоскопія при ГСО

Яка симптоматика?

Найчастіша скарга при середньому отиті – це біль у вухах (оталгія). Сильний біль у вухах найчастіше характерний для ГСО та рецидивного середнього отиту. За спонтанної перфорації барабанної перетинки і, як наслідок, отореї оталгія майже завжди зникає й суб'єктивний стан пацієнта поліпшується. Для хронічного гнійного середнього отиту оталгія не характерна. При секреторному отиті оталгія вкрай рідкісна, частіше може бути дискомфорт у вусі, відчуття переливання рідини.



Рис. 2. ГСО з отореєю

Зниження слуху характерне для кожного виду середнього отиту. При секреторному отиті це є основною причиною звернення до лікаря. Діти насамперед скаржаться на недочування, батьки помічають перепитування, гучне вмикання музики. Зниження слуху трапляється й при інших середніх отитах, але в перші дні цей симптом не домінує.



Рис. 3. Секреторний отит

Гноетеча з вуха характерна для ГСО з перфорацією, хронічного гнійного середнього отиту й отиту з отореєю з вентиляційного шунта. Дуже важливий нюанс для диференціації – це запах гною. Якщо гній із вуха має неприємний запах, це свідчить про хронічний гнійний середній отит. У разі ГСО гній ніколи не тхне. Запах гною з вуха може бути і при зовнішньому отиті.



Рис. 4. Хронічний гнійний середній отит

Гарячка може супроводжувати всі види середнього отиту, крім хронічного секреторного. Такі неспецифічні скарги, як втрата апетиту, неспокій, плач, нудота, можуть бути в багатьох пацієнтів із середніми отитами. Проте для секреторного отиту ці скарги не властиві, натомість можуть спостерігатися запаморочення та нестійка хода.

Що видно при отоскопії?

Отоскопія – це основа отологічного діагнозу. Отоскопічна картина середніх отитів буває різною [2]. Характерними критеріями при ГСО є гіперемія барабанної перетинки з її випинанням і відсутністю нормальних орієнтаційних пунктів (рис. 1). На початкових стадіях барабанна перетинка дещо інфільтрована, гіперемована, можна побачити основні орієнтаційні пункти. При прогресуванні ГСО до важкого барабанна перетинка випинає, значно гіперемована, тьмяна, потовщена, її поверхня шорстка, світловий рефлекс відсутній, рухів молоточка не візуалізується.



Рис. 5. Поліп зовнішнього слухового ходу

Таблиця 1. Класифікація середніх отитів

Вид	Визначення
ГСО	Тривалістю до 3 тиж
ГСО з отореєю	Тривалістю до 3 тиж
Хронічний секреторний отит	Тривалістю більш як 3 міс
Хронічний гнійний середній отит	Тривалістю більш як 3 міс
Середній отит з отореєю з вентиляційного шунта	Шунт + оторея
Рецидивний середній отит	3 отити за 6 міс / 4 отити за 1 рік

Таблиця 2. Види ГСО за тяжкістю перебігу

Вид	Визначення
Тяжкий ГСО	Помірна/тяжка оталгія та/або температура тіла більш як 39 °С
Нетяжкий ГСО	Легка оталгія та температура тіла менш як 39 °С

Таблиця 3. Критерії обрання тактики уважного спостереження

- Вік дитини – більш як 6 міс
- Відсутність у дитини імунodefіциту, хронічних серцевих або легневих хвороб, анатомічних вад розвитку голови та шиї, анамнезу ускладненого середнього отиту чи синдрому Дауна
- Хвороба нетяжка (оталгія легка, а гарячка менш як 39 °С без прийому жарознижувальних засобів)
- Батьки спроможні розпізнати симптоми погіршення й можуть швидко звернутися по допомогу до медиків

Таблиця 4. Показання до негайного призначення антибіотиків у дітей із ГСО

- Тяжкий ГСО (тяжка оталгія чи гарячка більш як 38,5 °С)
- Вік дитини – до 6 міс
- Невдавні застосування антибіотиків
- Наявність інших супутніх хвороб, які потребують призначення антибіотиків (наприклад, гострий риносинусит)
- Немоżliвість забезпечити контроль (візит або телефоном) через 2-3 дні
- Немоżliвість почати антибіотикотерапію за потреби (віддаленість аптеки, неадекватність батьків)
- Пацієнт уже пройшов період спостереження тривалістю 2-3 доби
- Спонтанна перфорація барабанної перетинки з гнійною отореєю

Таблиця 5. Вибір тактики лікування при ГСО

Вік	Оторея при ГСО ¹	Одно- чи двобічний ГСО ² з тяжкими симптомами ³	Двобічний ГСО ¹ без отореї	Однобічний ГСО ¹ без отореї
До 6 міс	Антибіотик	Антибіотик	Антибіотик	Антибіотик
Від 6 міс до 2 років	Антибіотик	Антибіотик	Антибіотик	Антибіотик або тактика спостереження
2 роки та більше	Антибіотик	Антибіотик	Антибіотик або тактика спостереження	Антибіотик або тактика спостереження ³

Примітки: ¹придатне тільки в дітей із чітко задокументованим ГСО з дуже високою ймовірністю діагнозу; ²дитина з інтоксикацією, сильною оталгією, стійкою оталгією тривалістю більш як 48 год, гарячкою більш як 39 °С або коли немає впевненості щодо можливості контрольного візиту; ³налі обирають тактику спостереження, то план первинного лікування має включати обговорення із сім'єю дитини. Треба забезпечити можливість контрольного візиту та початку антибіотикотерапії, якщо стан дитини погіршується чи не буде поліпшена протягом 48-72 год від початку ГСО.

Таблиця 6. Рекомендовані антибіотики для лікування ГСО

Початкове лікування (засоби I ряду)		Лікування після невдачі початкової терапії (48-72 год) (засоби II ряду)	
Рекомендоване	Альтернативне (при алергії на пеніциліни)	Рекомендоване	Альтернативне
Амоксицилін (40-50 мг/кг/добу на 2 прийомі)	Цефуроксим (30 мг/кг/добу на 2 прийомі)	Амоксицилін/клавуланат (80-90 мг/кг/добу за амоксициліном і 6,4 мг/кг/добу за клавуланатом на 2 прийомі)	Цефтріаксон протягом 3 днів, кліндамцилін (30-40 мг/кг/добу на 3 прийомі) з цефалоспорином III покоління чи без них
або	Цефподоксим (10 мг/кг/добу на 2 прийомі)	або	За неадекватності антибіотика II ряду
Амоксицилін/клавуланат (80-90 мг/кг/добу за амоксициліном і 6,4 мг/кг/добу за клавуланатом на 2 прийомі)	Цефтріаксон (50 мг/кг/добу внутрішньовенно чи внутрішньом'язово протягом 1-3 днів)	Цефтріаксон (50 мг/кг/добу внутрішньовенно чи внутрішньом'язово протягом 3 днів)	Кліндамцилін (30-40 мг/кг/добу на 3 прийомі) з цефалоспорином III покоління чи без них Консультація спеціаліста (отоларинголога), якщо не було раніше (ймовірно, міринготомія)

У разі настання спонтанної перфорації барабанної перетинки при ГСО в зовнішньому слуховому ході буде велика кількість гнійних виділень без запаху, а на барабанній перетинці – додатково перфорация (рис. 2).

Вигляд барабанної перетинки при секреторному середньому отиті відрізняється (рис. 3). Вона тьмяна, втягнута, жовтувата, сіра чи сіро-рожева, проте має збережені орієнтаційні пункти. Іноді при отоскопії видно бульбашки повітря чи рівень рідини за барабанною перетинкою. Світловий рефлекс може бути вкорочений [3].

У пацієнтів із хронічним гнійним середнім отитом (рис. 4) барабанна перетинка має перфорацию, подеколи велику. Іноді крізь ці дефекти перетинки видно холестеатомні маси. Барабанну перетинку може прикривати поліп у зовнішньому слуховому ході (рис. 5), за яким зазвичай є холестеатома.

Що використовують для додаткової діагностики?

Серед поширених інструментальних методів діагностики середніх отитів є тимпанометрія, КТ або МРТ скроневих кісток, пневматична отоскопія.

При пневматичній отоскопії за ГСО та секреторного отиту рухомість барабанної перетинки істотно знижена. Зміни відзначатимуть і при тимпанометрії. Якщо за барабанною перетинкою є секрет, то тимпанограма буде типу В, рідше С, що свідчить про обмеження руху барабанної перетинки.

За підозри на холестеатому при хронічному гнійному середньому отиті чи в разі наявності поліпа обов'язково потрібно виконати КТ скроневих кісток для з'ясування стану кісткових структур середнього вуха, ймовірної їх деструкції, а також пневматизації.

Як лікувати?

Лікування залежить від виду отиту. При секреторному отиті насамперед потрібно знайти причину обструкції слухової труби. У дітей це найчастіше гіпертрофія аденоїдів, алергічний риніт та/або риносинусит. Якщо в дорослих виникає односторонній секреторний отит, то діагностичний пошук передусім варто спрямувати на новоутворення носоглотки чи глибоких просторів ший. При тривалому секреторному отиті методом лікування є тимпаностомія – встановлення вентиляційного шунта в барабанну перетинку. Тимпаностомія також є методом лікування при рецидивних ГСО. За наявності хронічного гнійного середнього отиту основним лікуванням є отохірургічне.

Найчастішим серед усіх середніх отитів є ГСО. Після встановлення діагнозу лікар обирає тактику лікування (уважно спостереження чи протимікробна терапія). Також розглядають доцільність міринготомії. При ГСО завжди призначають вушні краплі з різними активними компонентами.

Тактика уважного спостереження

Її суть полягає в призначенні симптоматичного лікування (передусім адекватного місцевого чи системного знебоління) та ретельному пильнуванні за станом пацієнта протягом 1-2 діб (табл. 3) [4].

За тактики спостереження потрібно забезпечити можливість контрольного візиту та початку антибіотикотерапії, якщо стан дитини погіршується чи не буде поліпшення протягом 48-72 год від початку ГСО, а основним діагнозом надалі залишається ГСО. Також є низка ситуацій, коли потрібні саме антибіотики, а не тактика уважного спостереження (табл. 4).

Вибір тактики лікування ГСО здійснюють з огляду на вік дитини, тяжкість ГСО,

односторонність або двобічність запалення та наявність/відсутність отореї (табл. 5) [5].

Симптоматичне лікування


Біль у вусі – основна причина звернення по медичну допомогу при отиті. Якщо б отит не болів, пацієнти не зверталися би до медиків. Тому в лікуванні основна увага має зосереджуватися на знеболінні – передусім місцевому, подеколи й системному. Якщо є оталгія при ГСО, то завжди призначають місцеві анальгетики (вушні краплі з лідокаїном). Коли вухо перестає боліти вже на початку терапії, пацієнт відчуває полегшення й задоволення лікуванням.

Найкращим представником вушних крапель для місцевого знечулення є Отипакс. Це оригінальний французький препарат, який поєднує в собі лідокаїн і феназон. Лідокаїн швидко, надійно та тривало зменшує біль у разі середнього отиту вже за 10-13 хв, а феназон потенціює його дію [6]. Отипакс характеризується швидкою дією та тривалим ефектом. Цей препарат зареєстрований для використання в більш як 60 країнах, є надійним і безпечним. У перші 3-5 днів домінує дія анестетика лідокаїну (зняття болю як основного симптому), а вже потім – нестероїдного протизапального засобу феназону (поступова ліквідація запалення).

Антибіотикотерапія

Антибіотик обирають емпірично, за винятком випадків, коли відомі результати бактеріологічного дослідження вмісту середнього вуха з визначенням чутливості. Рекомендації щодо вибору протимікробного препарату наведено в таблиці 6.

Отже, встановлення правильного діагнозу отиту й вибір адекватної тактики лікування залежать від ретельної деталізації скарг й анамнезу пацієнтів, а також чіткої оцінки отоскопічної картини.

Список літератури знаходиться в редакції. 

ОТИПАКС®

ПРОТИ ВУШНОГО БОЛЮ ПРОСТО ЯК 1, 2, 3, 4, 5!

- № 1 У СВІТІ¹
- 2 СИНЕРГІЧНІ ДІЇ:
ЗНЕБОЛЮВАЛЬНА
ТА ПРОТИЗАПАЛЬНА²
- 3 НАПРЯМИ ЗАСТОСУВАННЯ:
ДІТЯМ, ДОРΟΣЛИМ,
В АПТЕЧКУ У ВІДПУСКУ
- 4 КРАПЛІ 2–3 РАЗИ
НА ДОБУ
- 5 ХВИЛИН
ДО ЗМЕНШЕННЯ
БОЛЮ³



Краплі вушні 16 г

Більш детальна інформація на сайті
www.otipax.ua

BIOCODEX 

Реклама лікарського засобу призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників, для медичних установ та лікарів і для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Перед застосуванням необхідно проконсультуватися з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Відпускається без рецепта. Зберігати в недоступному для дітей місці. Р.П. № ЦА/5205/01/01. Наказ МОЗ України від 24.11.2016 №1275. ТОВ «БІОКОДЕКС УКРАЇНА», пр. Степана Бандери, 28-А, П'лява, м. Київ, Україна, 04073. Тел./факс: +38 044 237 77 84; ua.biocodex.com. Виробник: «БІОКОДЕКС», Франція.

¹Висновок зроблений на основі аналітичних даних компанії IMS – продажі Отипакс® (Отипакс, а т.ч. під іншими торговими марками) в одиницях та грошах на отоларингологічному фармацевтичному ринку серед вушних крапель, а саме у країнах: Алжир, Бельгія, Болгарія, В'єтнам, Еквадор, Казакстан, Колумбія, Латвія, Литва, Ліван, Люксембург, Марокко, Мексика, Росія, Румунія, Словаччина, Туреччина, Франція, Французька західна Африка, Угорщина, Центральна Америка, Чехія, Чилі, Швейцарія – роки 2015 та 2016. ²Комбінація феназону з лідокаїном уможливила синергійний знеболювальний/протизапальний ефект. ³Дія препарату (зменшення болісності барабанної перетинки та редукція запалення) розпочинається з 5 хвилин після закачування.

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПРОФЕСІЙНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ ФАХІВЦІВ З ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

ПШИК

ПШИК до носика СОПЕЛЬКИ з носика!



- Морська вода з глибини 32 метри 1,2,3,4
- Фьорд Gullmarsfjorden, Швеція 1,2,3,4
- Стерильність протягом всього терміну зберігання 1,2,3,4
- Система BOV^{5,6}
- Атравматичні насадки для дбайливого та глибокого промивання 1,2,3,4
- Не містить у своєму складі консервантів 1,2,3,4

1. Інструкція для застосування Спрей назальний з морською водою «Пшик» 2,1% гіпертонічний; 2. Інструкція для застосування Спрей назальний з морською водою «Пшик» 0,9% для дітей; 3. Інструкція для застосування Спрей назальний з морською водою «Пшик» 0,9% для дорослих; 4. Інструкція для застосування Спрей назальний з морською водою «Пшик» 2,1% для вагітних і годуючих; 5. <http://laurenalabs.com/>; 6. <http://bagonivalva.com/>

УКР/ПРОМО/03/2021/МВ/ПШИК/ДМ/001

Реклама медичних виробів. Не є лікарськими засобами. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Сертифікат про відповідність вимогам технічного регламенту щодо медичних виробів, зареєстрований в реєстрі «06» вересня 2019 р. №UA.TR.001017042-18 Спрей назальний з морською водою «Пшик» 2,1% гіпертонічний; Спрей назальний з морською водою «Пшик» 0,9% для дітей; Спрей назальний з морською водою «Пшик» 0,9% для дорослих. Спрей назальний з морською водою «Пшик» 2,1% для вагітних і годуючих.

Виробник АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63.
тел.: +38 (044) 239-19-40 / факс: +38 (044) 485-26-86 / e-mail: info@farmak.ua / веб-сайт: www.farmak.ua

Ефективність та безпечність промивань носа розчином на основі морської води при гострих інфекційних захворюваннях верхніх дихальних шляхів

Гострі інфекції верхніх дихальних шляхів (ГВДШ) є найчастішими причинами захворювань у дорослих, адже в цього контингенту населення в середньому спостерігається від двох до п'яти епізодів ГВДШ щороку (Harris A.M. et al., 2016; Thomas M., Bomar P.A., 2020; Moriyama M. et al., 2020; O'Connor R. et al., 2019). У США ГВДШ – причина ≈ 10 млн амбулаторних візитів щороку, а на лікування хвороб цієї групи, крім грипу, витрачається ≈ 22 млрд доларів на рік (Thomas M., Bomar P.A., 2020; Fendrick A.M. et al., 2003).

До ГВДШ належать гострі інфекційні хвороби з ураженням носа, приносних пазух, глотки, середнього вуха, гортані та надгортанника, бронхів. Застуда, яка є найпоширенішою ГВДШ, являє собою гостре самообмежувальне захворювання, що уражає верхні дихальні шляхи, зумовлюючи чхання, закладеність носа, нежить, біль у горлі, кашель, незначне підвищення температури, головний біль та слабкість (Harris A.M. et al., 2016; Thomas M., Bomar P.A., 2020; Moriyama M. et al., 2020; O'Connor R. et al., 2019; Fashner J. et al., 2012; Malesker M.A. et al., 2017).

ГВДШ можуть бути спричинені різними патогенними вірусами (Harris A.M. et al., 2016); вони звичайно потребують лише симптоматичного лікування без необхідності прийому антибіотиків (O'Connor R. et al., 2019; Yoon Y.K. et al., 2017). Типове лікування ГВДШ є підтримувальним; рекомендуються рясне вживання рідини та відпочинок (Harris A.M. et al., 2016; Simasek M., Blandino D.A., 2007).

Основна причина звернень дорослих пацієнтів з ГВДШ до лікаря протягом перших днів після початку хвороби – потреба в полегшенні симптомів. Незважаючи на наявні рекомендації та самообмежувальний характер цієї групи захворювань, у більшість випадків лікарі призначають симптоматичну фармакотерапію. Деконгестанти, антигістамінні препарати та їхнє поєднання здатні зменшити закладеність носа, кашель й інші симптоми ГВДШ (Irwin R.S. et al., 2006). Хоча топічні (оксиметазолін) і пероральні (псевдофедрин) деконгестанти мають помірний сприятливий вплив на перебіг ГВДШ за рахунок зменшення опору носових повітропроводів шляхів (Fashner J. et al., 2012; Arroll B., 2011), цим засобам притаманний підвищений ризик збільшення артеріального тиску, тому пацієнтам з артеріальною гіпертензією слід бути обережними при застосуванні цих препаратів (Watts A.M. et al., 2019; DeGeorge K.C. et al., 2019). Що стосується антигістамінних засобів, то вони можуть спричиняти сонливість (препарати I покоління) (Mauger M. et al., 2017). Парацетамол і нестероїдні протизапальні препарати зменшують дискомфорт і біль у горлі, однак їхнє застосування асоційовані з подразненням слизової оболонки шлунка (Kim S.Y. et al., 2015; Li S. et al., 2013). Отже, з огляду на потенційні несприятливі впливи наявних ліків існує потреба в створенні нових ефективних і безпечних методів симптоматичного лікування ГВДШ.

Суттєво полегшити симптоми ГВДШ можна за допомогою промивання, яке дозволяє усунути слиз, зменшити закладеність носа та полегшити дихання. Крім того, після промивання покращується мукоциліарний транспорт – природний механізм очищення порожнини носа від слизу; також вивимаються причинні патогени, продукти їхньої життєдіяльності та запальні медіатори (Tomooka L.T. et al., 2000; Bustamante-Marín X.M. et al., 2017; Chen J.R. et al., 2014).

Промивання носа вже давно посідає важливе місце в лікуванні синуситів, а також алергічного риніту (Sindwani R. et al., 2019; Chen J.R. et al., 2014). Описано також застосування промивань носа морською водою чи фізіологічним розчином у дітей з ГВДШ і грипом. Так, T. Koksall і співавт. (2016) повідомили, що таке промивання зменшує закладеність носа, нежить, слабкість, кашель, покращує якість сну й апетит у дітей із застудою віком до 2 років. У дорослих промивання носа досліджувалися значно менше.

Метою багатозонного ретроспективного когортного дослідження M. Jiang і співавт. (2021) стало вивчення сприятливого впливу промивань морською водою на ступінь закладеності носа та нежить у дорослих з ГВДШ. Учасники випробування підлягали стандартному підтримувальному (контрольна група) чи стандартному підтримувальному лікуванню в поєднанні з промиваннями носа фізіологічним розчином у формі

спрею, виготовленого з морської води. Стандартне підтримувальне лікування передбачало рясне тепле пиття та відпочинок упродовж більшої частини доби.

Всіх пацієнтів проінструктували щодо правильного промивання носа: слід піднести носик флакона до ніздрі та зробити 4-8 вприскувань, після чого необхідно витерти носовий секрет і зайвий розчин паперовою серветкою, повторити процедуру для другої ніздрі. Частота промивань становила 2-6 р/день (залежно від вираженості закладеності носа). Період лікування тривав 3 дні.

Для оцінки симптомів ГВДШ (нежить, закладеність носа, кашель, якість сну, апетит, втомлюваність) застосовувалася візуально-аналогова шкала, де 0 означає відсутність симптомів, а 10 – найтяжчі можливі симптоми. Первинною кінцевою точкою дослідження була частка ефективності, визначена як відсоток пацієнтів, у яких спостерігалася зменшення таких симптомів, як закладеність носа та нежить на $\geq 30\%$; вторинні кінцеві точки – вираженість кашлю, якість сну, апетит і втомлюваність.

До випробування було залучено 144 пацієнтів (по 72 особи в групі контролю та групі промивання носа), 143 з яких закінчили дослідження. Групи не відрізнялися за статтю, віком, температурою тіла, частотою дихання та серцебиття, систолічним і діастолічним артеріальним тиском.

За допомогою аналізу отриманих даних виявлено, що додавання промивання спреєм на основі морської води

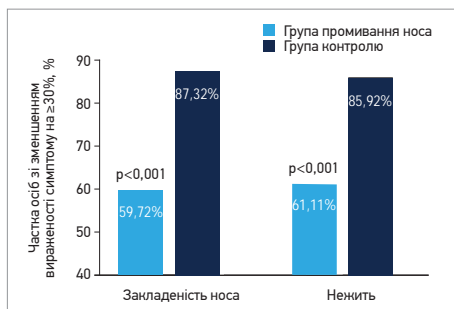


Рис. 1. Ефективність промивань носа спреєм морської води в усуненні закладеності носа та нежитю

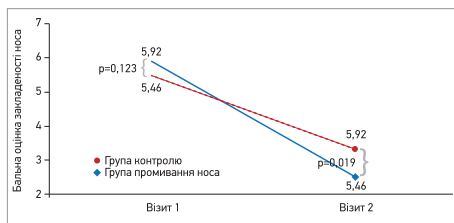


Рис. 2. Динаміка середньої бальної оцінки закладеності носа в двох групах дослідження

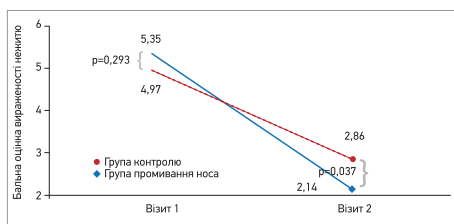


Рис. 3. Динаміка середньої бальної оцінки вираженості нежитю в двох групах дослідження

до рутинного лікування супроводжувалося значно вищою ефективністю: так, у групі промивання закладеність носа зменшилася на $\geq 30\%$ у 87,3% учасників, а в контрольній – лише в 59,7%. Аналогічна ситуація спостерігалася і щодо нежитю: у групі промивання нежить суттєво зменшився у 85,9% учасників, а в групі контролю – в 61,1% (обидва $p < 0,001$) (рис. 1-3). Кашель та втомлюваність однаково зменшилися в обох групах, однак група промивання відрізнялася достовірно вираженим покращенням якості сну й апетиту.

Що стосується безпеки, то жодних несприятливих явищ, у т. ч. носових кровотеч, в обох групах зафіксовано не було.

Отже, промивання носа розчином на основі морської води вже через 3 дні забезпечувало ефективне зменшення таких симптомів ГВДШ, як закладеність носа, нежить, погіршення сну та зниження апетиту. Профіль безпеки промивань не відрізняється від профілю традиційного підтримувального лікування (рясне пиття, відпочинок). Додатковими перевагами промивань є простота у виконанні та низька вартість такого методу лікування.

ДОВІДКА «ЗУ»

На фармацевтичному ринку України сольові розчини для промивання носа представлені, зокрема, лінійкою препаратів Пшик (компанія «Фармак», Україна): ізотонічний розчин (0,9% NaCl) для дітей, гіпертонічний розчин (2,1% NaCl), ізотонічний розчин (0,9% NaCl) для дорослих та гіпертонічний розчин (2,1% NaCl) для вагітних і жінок, котрі годують грудьми. Особливістю останнього є додавання 0,025% екстракту алое та 0,025% екстракту ромашки.

Спреї Пшик покращують функцію миготливого епітелію, підвищують резистентність слизової оболонки порожнини носа та приносних пазух до бактерій і вірусів; сприяють очищенню слизової оболонки носа від пилу, алергенів й інфікованого назального секрету; забезпечують розрідження слизу, нормалізацію його утворення; допомагають відновити прохідність та нормальне функціонування дихальних шляхів, прискорюючи одужання під час захворювань носоглотки і додаткових пазух носа; усувають закладеність носа, відчуття тиску в приносних пазухах. Важливо, що розчини Пшик є стерильними, однак вони не містять у своєму складі консервантів, які можуть спричинити небажані побічні реакції.

Назальні спреї Пшик створені на основі морської води з фіорду Гульмарсфьорден (Gullmarsfjorden), що на західному узбережжі Швеції. Водозбір здійснюється із глибини 32 м нижче рівня моря, що виключає потенційне забруднення розчину.

Алюмінієві балони лінійки Пшик обладнані атравматичними насадками для запобігання ушкодженню слизової оболонки носа, а також системою BOV, яка перешкоджає проникненню мікроорганізмів і будь-яких забруднювальних речовин до балона, дає можливість використати вміст балона майже на 100%, без залишку, та завдяки спеціальному клапану розпливувати розчин при використанні під будь-яким кутом.

З огляду на наявну доказову базу промивань носа за ГВДШ і зазначені переваги лінійки назальних спреїв Пшик доцільно їх застосовувати в лікуванні гострих респіраторних захворювань, оскільки це дозволяє зменшити основні симптоми ГВДШ (нежить, закладеність носа) та суттєво покращити якість життя пацієнтів, поліпшуючи сон і апетит.

За матеріалами: Efficacy and Safety of Sea Salt-Derived Physiological Saline Nasal Spray as Add-On Therapy in Patients with Acute Upper Respiratory Infection: A Multicenter Retrospective Cohort Study. Jiang M., Chen J., Ding Y. et al. Med Sci Monit. 2021; 27: e929714.

Підготувала Лариса Стрільчук

Безпека застосування полікватернію-1 (поліквату) в топічних офтальмологічних препаратах

Топічне лікування є золотим стандартом лікування широкого спектра офтальмологічних захворювань, зокрема глаукоми, увеїту, інфекційних процесів, хвороби сухого ока, а також складовою частиною післяопераційного догляду при інвазивних втручаннях на оці (Ittoop S.M. et al., 2015). Доставка необхідного активного компонента безпосередньо до мішені дії дозволяє застосовувати мінімальні терапевтичні дози без ризику токсичності та зайвого системного впливу.

В наш час у фокусі уваги офтальмологів усього світу знаходиться проблема консервантних і безконсервантних топічних препаратів, оскільки наявність консерванта та його вид суттєво впливають на безпеку й переносимість очних крапель. Особливого значення це питання набуває для тих хворих, котрі змушені застосовувати очні краплі протягом усього життя, як-от особи із глаукомою, та для пацієнтів із хворобою сухого ока, які можуть потребувати надзвичайно частих інстиляцій.

Захворюваність на хвороби поверхні ока зростає за мірою старіння популяції планети та може збільшуватися за рахунок застосування консервант-умісних очних крапель (Schein O.D. et al., 1997). Відомо, що консерванти здатні несприятливо впливати на стан поверхні ока, чинячи цитотоксичну дію, порушуючи склад і властивості слізної плівки та зумовлюючи хронічне запалення низької інтенсивності, що в поєднанні може спричинити гістопатологічні зміни поверхні ока (Ittoop S.M. et al., 2015). Безумовно, на переносимість топічних офтальмологічних препаратів впливають концентрація консервантів, частота застосування, хімічна чистота компонентів засобу, тривалість лікування, вихідний стан рогівки, носіння контактних лінз тощо (Furger P. et al., 2002), але провідне значення має молекула речовини-консерванта та її характеристики.

Природа консерванта має значення не лише для крапель, які інстилюються за безсередньо в око, а й для розчинів для зберігання та очищення контактних лінз. В останньому випадку важлива і повноцінна дезінфекція, і відсутність здатності консерванта накопичуватися в матеріалі лінзи, виділяючись у подальшому на поверхню ока.

З 1960-х рр. після виявлення тяжких очних інфекцій, асоційованих із застосуванням очних крапель у багатьох флаконах, будь-які очні краплі, представлені в мультидозовому форматі, мають містити засоби підтримки стерильності вмісту флакона протягом рекомендованого періоду застосування (Kallings L. et al., 1966). Аналогічну рекомендацію Управління за контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) дає і в наш час, зазначаючи, що топічні мультидозові препарати мають відповідати критеріям стійкої стерильності та тривалої біодоступності за рахунок захисту від мікробного забруднення й біодерадиції при контакті засобу з довкіллям. Цей захист має реалізовуватися за допомогою спеціально сконструйованих контейнерів і консервантів (FDA, 2008). Із цієї метою найчастіше використовується такий консервант, як бензалконію хлорид (БАХ) (рис. 1) (Baudouin C. et al., 2010; Actis A.G., Rolle T., 2014).

Однак, хоча БАХ і є дієвим антимікробним засобом (Chargock S., 2006), ця речовина несприятливо впливає на поверхню ока, особливо при застосуванні впродовж тривалого періоду (Baudouin C. et al., 2010; Gomes J.A.P. et al., 2017; Jaenen N. et al., 2007; Pisella P.J. et al., 2002; Herreras J.M. et al., 1992; Januleviciene I. et al., 2012; Leung E.W. et al., 2008). БАХ може спричинити такі патологічні стани та симптоми, як поверхневий точковий кератит, гіперемія кон'юнктиви, блефарит, підвищення осмолярності сльози, зниження сльозопродукції та зменшення часу розливу слізної плівки. З огляду на несприятливі клітинні ефекти БАХ (поглинання запалення та зменшення кількості келихоподібних клітин) цього консерванта слід уникати (насамперед при лікуванні хвороби сухого ока, за якої запалення та дисфункція слізної

плівки є центральними елементами патогенезу) (Walsh K., 2020). Саме небажані ефекти БАХ спричинили тенденцію до поширення застосування безконсервантних офтальмологічних препаратів.

Однак варто зауважити, що лікарі та пацієнти не стоять перед бінарним вибором: або краплі з БАХ, або безконсервантний засіб. Існує низка альтернативних консервантів, що успішно використовуються в офтальмологічних препаратах. Один з таких консервантів – це полікватерній-1 (полідронію хлорид, або поліквад, рис. 2) (Walsh K., Jones L., 2019).

Полікватерній-1 являє собою гідрофільний катіонний полімер (Codling C.E. et al., 2003; Gibbs D. et al., 1989), який із середини 1980-х рр. застосовувався як дезінфектант у розчинах для зберігання й обробки контактних лінз, а згодом – як консервант у топічних засобах для лікування хвороби сухого ока та глаукоми (Baudouin C. et al., 2010; Gibbs D. et al., 1989; Lopez Bernal D., Ubels J.L., 1991; Ammar D.A. et al., 2010; Kahook M.Y., Whitson J.T. et al., 2006). За своєю хімічною природою полікватерній-1 є полімерним четвертинним аміном, розмір молекули якого в 27 разів перевищує розмір молекули БАХ (Brignole-Baudouin F. et al., 2011; Rolando M. et al., 2011). Коли йдеться про взаємодію речовини із клітинами, розмір молекули – надзвичайно важливий параметр. Так, молекула поліквату є занадто великою, щоб мати можливість надходити до клітин організму ссавців (Ammar D.A. et al., 2010; Tripathi B.J. et al., 1992; Kaur I.P., Kanwar M., 2002). Отже, цій речовині притаманний нижчий потенціал токсичного впливу на клітини поверхні ока, ніж БАХ. Інша відмінність між БАХ і полікватернієм-1 стосується гідрофобного елемента молекули (або т. зв. «хвоста»). Поліквату властива повна відсутність гідрофобного «хвоста» (Brignole-Baudouin F. et al., 2011) або невеликий розмір гідрофобного домена (Rolando M. et al., 2011), що впливає на механізм дії цієї молекули. Отримані за допомогою електронної мікроскопії дані свідчать, що полікватерній-1 ушкоджує цитоплазматичні мембрани бактеріальних клітин, спричиняючи вивільнення вмісту клітини, а також зумовлює коагуляцію цитоплазми бактерії (Codling C.E. et al., 2005;

McDonnell G., Russell A.D., 1999; Maillard J.Y., 2002). Доведена антимікробна ефективність полікватернію-1 щодо синьогнійної палички (*Pseudomonas aeruginosa*), золотистого стафілокока (*Staphylococcus aureus*) та інших бактерій, зокрема *Serratia marcescens*. Поліквату притаманний також протигрибковий ефект (доведена ефективність щодо *Candida albicans*) (Codling C.E. et al., 2003; Chibret H., 1997).

Уже понад 30 років полікватерній-1 застосовується в багатофункціональних розчинах для зберігання контактних лінз. У таких розчинах ця речовина міститься в концентрації 0,0001-0,001%. У краплях для лікування хвороби сухого ока вміст полікватернію-1 зазвичай становить 0,001% (Walsh K., Jones L., 2019). Під час обрання розчину для контактних лінз особливо важливо, щоб його активні речовини не всмоктувалися в матеріал лінзи та згодом не виділялися на поверхню ока при носінні обробленої лінзи. В дослідженні R.A. Rosenthal і співавт. (2002) було виявлено, що розчин поліквату, в якому замочували контактні лінзи, після замочування зберігав антибактеріальну активність щодо стафілококів і псевдомонад. Натомість розчини, в яких консервантом був полігександрол, після замочування лінз втрачали антибактеріальну ефективність, що свідчить про всмоктування цього консерванта в матеріал контактної лінзи. А.В. Epstein і співавт. (2002) також визначили здатність різних консервантів накопичуватися в матеріалі контактних лінз. Із цієї метою силікон-гідрогелеві лінзи протягом 8 год замочували в різних дезінфекційних розчинах, а потім на 24 год занурювали у фізіологічний розчин, згодом визначаючи в ньому вміст відповідних дезінфективів. Значимого рівня поліквату у фізіологічному розчині виявлено не було, а це свідчить про те, що ця сполука не захоплюється полімером контактної лінзи.

G. Andrasko (2006) провів цікаве дослідження, в якому контактні лінзи різних моделей і виробників замочували в різних дезінфекційних розчинах, а через 2 год носіння оброблених лінз в ушачників випробування проводилося флуоресцеїнове забарвлення рогівки. При застосуванні розчинів лінійки Опті-Фрі (компанія «Алкон»), у яких консервантом був

поліквад, забарвлення рогівки при носінні будь-яких лінз не перевищувало 10%. Натомість деякі розчини з іншими консервантами спричиняли значно вираженіше забарвлення (до 50-70%). Отже, поліквад не накопичується в матеріалі лінзи і не вивільняється на поверхню ока.

Нещодавнє дослідження *in vitro* підтвердило, що захоплення силікон-гідрогелевими та гідрогелевими матеріалами полікватернію-1 з розчину для зберігання контактних лінз є набагато меншим, ніж очікувалося. Вивільнення цього консерванта контактною лінзою після замочування було відсутнім або настільки незначним, що не визначалося застосованими в дослідженні методами (Morris C.A. et al., 2018).

У більшості країн світу офтальмологи широко рекомендують багатофункціональні розчини для зберігання контактних лінз, які містять консерванти, однак застосування консервантних топічних офтальмологічних препаратів нерідко спричиняє занепокоєння в пацієнтів, і в лікарів. Наявна інформація щодо дезінфекційних розчинів для обробки лінз, які містять полікватерній-1 та інші консерванти, крім БАХ, надає великий масив знань щодо профілю безпеки й переносимості цих речовин (Walsh K., Jones L., 2019).

Вплив полікватернію-1 на поверхню ока широко вивчався за допомогою низки випробувань *in vitro* й експериментальних моделей. Так, у дослідженні F. Brignole-Baudouin і співавт. (2011) вивчався вплив полікватернію-1 (0,001%) та БАХ (0,0015 і 0,020%), а також препаратів для лікування глаукоми, які містять ці консерванти, на клітини рогівкового епітелію людини. Оцінка окисного стресу та живих клітин продемонструвала, що застосування препарату травопросту, який містить полікватерній-1, супроводжувалося достовірно кращою виживаністю клітин, меншою вираженістю апоптозу та менш інтенсивним окисним стресом, ніж використання БАХ-умісних розчинів. За допомогою іншого дослідження тих самих авторів, присвяченого вивченню відповіді клітин поверхні ока на комбіновані антиглаукомні препарати (аналог протастландину + β -блокатор), також з'ясовано, що краплі, в яких консервантом був поліквад, забезпечували кращу виживаність клітин, меншу потужність апоптозу й окиснення, ніж препарати, які містили БАХ (Brignole-Baudouin F. et al., 2011). Експериментальне дослідження, що передбачало витримку клітин поверхні ока людини впродовж 25 хв у розчині антиглаукомного препарату, що містить полікватерній-1 або БАХ, виявило достовірно більший виживаний живих клітин кон'юнктиви та рогівки в розчині з поліквадом (Ammar D.A. et al., 2011). Нещодавнє дослідження R. Wang і співавт. (2017) продемонструвало, що на антибактеріальну активність поліквату не впливають ні ультрафіолетове опромінення, ні рівень рН. Іншими перевагами цієї сполуки як консерванта є потужна дезінфекційна дія, висока ефективність у малих концентраціях і незначна кількість побічних ефектів.

У моделі на щурях було продемонстровано, що висококонцентрований полікватерній-1 (0,1 та 0,5%) характеризується значно меншою цитотоксичністю, ніж аналогічні концентрації БАХ. Консерванти наносили на поверхню ока 2 р/день впродовж 11 днів; оцінка стану поверхні ока проводилася за допомогою забарвлення флуоресцеїном, імпресійної цитології, конфокальної мікроскопії *in vivo* та гістологічного аналізу (Labbe A. et al., 2006). Аналогічні спостереження були отримані й при експериментальному нанесенні крапель з різними консервантами на поверхню ока лабораторних кролів: як при багатократному нанесенні протягом однієї доби, так і через 4 тиж щоденних інстиляцій (Liang H. et al., 2011; Lee H.J. et al., 2015). При нанесенні БАХ-умісних топічних засобів у слізній рідині достовірно зростає вміст

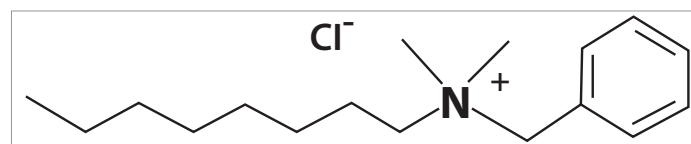


Рис. 1. Хімічна структура БАХ (Coroi M.C. et al., 2015)

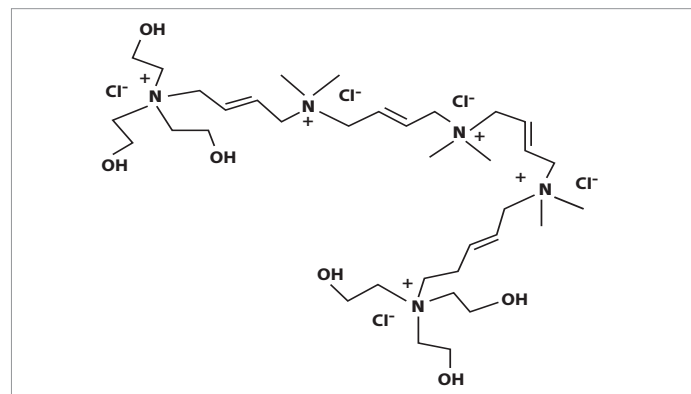


Рис. 2. Хімічна структура молекули поліквату (Coroi M.C. et al., 2015)

одного із провідних прозапальних цитокінів – інтерлейкіну-6, а також зменшувалася щільність келихоподібних клітин. Натомість при нанесенні препаратів, що містять полікватерній-1, стан поверхні ока та характеристики слізної рідини відповідали показникам групи контролю (Lee N.H. et al., 2015).

В іншому експерименті оцінка епітеліального бар'єра рогівки після впливу різних штучних сліз надала змогу з'ясувати, що між різними топичними засобами, а також різноманітними консервантами існують значні відмінності. Найпотужніші порушення стану поверхні ока спричиняв БАХ (Lopez Bernal D., Ubels J.L., 1991).

Дослідження здатності зволожувальних крапель Систейн (компанія «Алкон») захищати поверхню ока від висушування *in vivo* й *in vitro* продемонструвало, що краплі Систейн, консервовані за допомогою поліквалду, забезпечували достовірно більшу кількість життєздатних клітин після контакту із засобом порівняно з БАХ-умісними препаратами чи краплями, що містили інший консервант (Ubels J.L. et al., 2004).

Полікватерній-1 пройшов широкий спектр клінічних випробувань. У дослідженні L. Matsovszky та співавт. (2014), за даними конфокальної мікроскопії, вивчався стан епітеліальних клітин рогівки та клітин Лангерганса ока учасників, які підлягали лікуванню травопростом з різними консервантами. БАХ-умісні засоби зумовлювали достовірне зменшення часу розриву слізної плівки та зниження щільності епітеліальних клітин. Хоча в очах учасників, яким проводилися інстиляції травопросту, консервованого за допомогою полікватерній-1, також спостерігалися певні зміни, автори дійшли висновку, що незначну реакцію імунної системи рогівки на поліквалд можна вважати показником кращого контролю гомеостазу рогівки та менших порушень стану поверхні ока порівняно з БАХ-умісними засобами.

W. G. El Hajj Moussa та співавт. (2018) вивчали стан поверхні ока пацієнтів за допомогою індексу OSDI (Ocular Surface Disease Index) після 6 міс антиглаукомного лікування за допомогою препаратів з різними консервантами. Виявилось, що застосування травопросту, який у ролі консерванта містив полікватерній-1, супроводжувалося достовірно нижчими значеннями індексу OSDI, ніж використання інших двох БАХ-умісних і навіть одного безконсервантного препарату. Інше порівняння штучних сліз, що містили полікватерній-1 (Систейн, компанія «Алкон»), та безконсервантних штучних сліз у пацієнтів у періоді 3 міс після процедури LASIK виявило, що за забарвленням рогівки флуоресцентним препаратом не відрізнялися. Відмінностей у безпеці та переносимості також зафіксовано не було (Astakhov Y.S. et al., 2013).

У дослідженні G.S.M. Rossi та співавт. (2015) 44 пацієнтів з відкритокутовою глаукомою чи очальною гіпертензією було переведено з БАХ-умісного препарату латанопросту на травопрост, у якому в ролі консерванта використовувався поліквалд. Через 6 міс учасникам було проведено повне офтальмологічне обстеження, визначення внутрішньоочного тиску та стану поверхні ока (час розриву слізної плівки, забарвлення рогівки, оцінка за індексом OSDI). Автори відзначили збільшення часу розриву слізної плівки з 8 до 10 с. На момент початку дослідження точковий кератит спостерігався в 70,5% учасників, а через 6 міс після переходу на поліквалд-умісний препарат – у 29,6%. Нових випадків забарвлення рогівки зафіксовано не було. Середній індекс OSDI в групі дослідження знизився із 16 до 9. Покращення стану поверхні ока на тлі відмінних показників контролю внутрішньоочного тиску свідчить про те, що поліквалд є менш цитотоксичним консервантом, ніж БАХ, і не впливає на гіпотензивний ефект призначеного засобу.

Хоча і БАХ, і полікватерній-1 – четвертинні аміни, вони значно відрізняються за властивостями молекули та механізмом дії. Обидві ці речовини є ефективними консервантами: в літературі відсутні повідомлення щодо бактерійного забруднення розчинів, що містять будь-яку із цих сполук. Наявні дані всіх типів досліджень (*in vitro*, експериментальні моделі, клінічні випробування) свідчать, що застосування поліквалду супроводжується

меншим ураженням поверхні ока, ніж застосування БАХ. На відміну від БАХ понад 30 років успішного застосування полікватерній-1 в офтальмології є доказом високого ступеня його безпеки. Хоча *in vitro* було виявлено певні зміни клітин епітелію рогівки людини під дією полікватерній-1, про клінічно значимі офтальмологічні ускладнення застосування штучних сліз або розчинів для зберігання контактних лінз, що містять поліквалд, майже не повідомлялося. Офтальмологічні засоби, консервовані за допомогою полікватерній-1, забезпечують кращий клінічний результат і достовірно зменшують несприятливі побічні ефекти порівняно з БАХ-умісними засобами (Walsh K., Jones L., 2019). Дані щодо порівняння полікватерній-1 з безконсервантними препаратами наразі є суперечливими, однак існують докази еквівалентності безпеки

препаратів, що містять полікватерній-1, безконсервантним засобам; навіть існують докази переваги крапель з поліквалдом (El Hajj Moussa W.G. et al., 2018; Astakhov Y.S. et al., 2013). За допомогою нещодавнього метааналізу M.V.R. Rezende Ribeiro та співавт. (2019) доведено, що наразі докази кращої ефективності безконсервантних штучних сліз порівняно з консервантними відсутні. Кінцеві точки цього метааналізу: оцінка за OSDI, швидкість секретії слізної рідини (за тестом Ширмера), швидкість випаровування сльози (за часом розриву слізної плівки), клінічні ознаки (печіння, відчуття стороннього тіла, фотофобія). Можна дійти висновку, що не слід повністю відмовлятися від штучних сліз, що містять консервант. Натомість варто звернути увагу на ті краплі, в яких застосовано безпечні консерванти на штатал поліквалду.

Лінійка штучних сліз Систейн і багатофункціональних дезінфікувальних розчинів для контактних лінз Опти-Фрі (компанія «Алкон») у ролі консерванта містить саме поліквалд, який не проникає до епітеліальних клітин рогівки ока та не ушкоджує їх. Оскільки поліквалду (на відміну від БАХ) не властива здатність накопичуватися в силікон-гідрогелевих і гідрогелевих матеріалах, що застосовуються для виробництва контактних лінз, доцільно надавати перевагу саме поліквалд-умісним розчинам. Що стосується штучних сліз, то також варто звернути увагу на розчини в мультидозових флаконах, у яких як консервант використано полікватерній-1, оскільки він майже не чинить токсичної дії на клітини поверхні ока.

Підготувала Лариса Стрільчук



**В 2 РАЗИ КРАЩЕ УТРИМУЄ ВОЛОГУ
У ПОРІВНЯННІ З ГІАЛУРОНОВОЮ КИСЛОТОЮ²**

Відновлення водно-муцинового шару слізної плівки, полегшення відчуття втоми та подразнення очей, для пацієнтів з хронічним перебігом середньої ступені важкості сухості очей^{1*}

ТРИВАЛЕ ЗВОЛОЖЕННЯ ТА ВІДНОВЛЕННЯ ПОВЕРХНІ ОКА¹



Систейн
М'як для зволоження очей
AKVA

- Тривале зволоження
- Містить гіалурат
- Доглиблює зволоження

10 ml
Alcon

Посилання:
¹ За даними внутрішнього оцінювання та сегментної пацієнта. 1. Rangarajan R, Kravtsov B, Ogundele A, Kietelson H. Effects of a hyaluronic acid/hydroxypropyl guar artificial tear solution on protection, recovery, and lubricity in models of corneal epithelium. J Ocul Pharmacol Ther. 2015;31(8):491-497. 2. Rangarajan R, Kravtsov B, Ogundele A, Kietelson H. Effects of a hyaluronic acid/hydroxypropyl guar artificial tear solution on protection, recovery, and lubricity in models of corneal epithelium. J Ocul Pharmacol Ther. 2015;31(8):491-497.
² Інформація для фахівців у сфері охорони здоров'я: Ця інформація публікується демонстраційно/перевірочними застереженнями фахівцям у сфері охорони здоров'я в рамках спеціалізованих семінарів, конгресів та симпозіумів на медичну тематику. Поширення цієї інформації будь-якими способами, які надають доступ до неї неавторизованому колу осіб заборонено. Сервісний відділ: UA101MD3.0015-20.00. У випадку виникнення будь-яких небажаних явищ при застосуванні виробів компанії Алкон просимо повідомити про це за електронною адресою: QA.Complaints@alcon.com. UA-SYH-2100006.

ПРЕСРЕЛІЗ

Нові дані про препарат Соліква®* демонструють покращення контролю рівня цукру в крові без збільшення маси тіла порівняно з інсуліном премікс

Дослідження також показує, що більшої кількості людей, які отримували препарат Соліква, вдалося покращити контроль рівня цукру в крові без збільшення маси тіла та випадків зниження рівня цукру в крові (гіпоглікемії), за результатами першого прямого порівняння з інсуліном премікс.

28 червня 2021 року **SANOFI**

Нове дослідження препарату Соліква (інсулін гларгін 100 од/мл та ліксенатид, ІГларЛікси) досягло двох первинних кінцевих точок і всіх ключових вторинних кінцевих точок під час прямого порівняння з інсуліном премікс (двофазний інсулін аспарт 30, BIAsp 30) у дорослих, які живуть із цукровим діабетом 2 типу, – найпоширенішою формою цукрового діабету, яка не контролюється застосуванням базального інсуліну й одного або двох пероральних протидіабетичних препаратів. Результати були представлені 28 червня 2021 року на 81-му науковому засіданні Американської діабетичної асоціації (АДА) [1] і паралельно опубліковані в журналі Diabetes Care [2].

Дослідження досягло обох первинних кінцевих точок застосування препарату Соліква, що продемонструвало не меншу ефективність зниження рівня цукру в крові (HbA_{1c}) та більшу ефективність щодо зміни маси тіла від вихідного рівня порівняно з інсуліном премікс. Дослідження також досягло основних вторинних кінцевих точок, за яких на тлі застосування препарату Соліква більша частка пацієнтів досягла цільового рівня HbA_{1c} <7% без збільшення маси тіла, більша частка пацієнтів досягла цільового рівня HbA_{1c} <7% без збільшення маси тіла та без гіпоглікемії та загалом зниження рівня HbA_{1c} було ефективнішим порівняно з пацієнтами, які отримували премікс.

«Побовання гіпоглікемії та збільшення маси тіла є загально-визначеними перешкодами для посилення терапії базальними інсулінами, особливо при комплексних схемах інсулінотерапії, – переконаний Хуліо Розеншток (Julio Rosenstock), директор Даллаского центру досліджень цукрового діабету в лікарні Медикал-Сіті, м. Даллас, штат Техас, США, й основний автор дослідження. – Отримані дані свідчать про покращені результати застосування ІГларЛікси порівняно з BIAsp 30, демонструючи кращий контроль рівня глюкози без збільшення маси тіла та з меншою кількістю випадків гіпоглікемії. Така комбінована перевага може допомогти лікарям розглянути можливість посилення терапії базальними інсулінами шляхом переходу до застосування комбінованого препарату з фіксованим співвідношенням базального інсуліну й агоніста рецептора глюкозоподібного пептиду-1 раз на добу замість переходу на режим приймання інсуліну премікс двічі на добу».

За результатами вторинного аналізу також встановлено, що учасники дослідження, котрі приймали препарат Соліква, повідомляли про більш значуще покращення результатів, порівняно з тими, хто приймав премікс, що було визначено за допомогою шкал «Визначення впливу лікування цукрового діабету» (TRIM-D) і «Глобальна оцінка ефективності лікування» (GTEE) за оцінкою пацієнта та за оцінкою лікаря [3]. За допомогою цих інструментів вимірюють показники терапевтичного навантаження, повсякденного життя, лікування цукрового діабету, дотримання режиму лікування, психологічного здоров'я й ефективності лікування.

«Хоча сьогодні близько 40% людей, які приймають інсулін у всьому світі, для боротьби з цукровим діабетом 2 типу застосовують зовні суміші інсуліну, найновіші докази, отримані в умовах клінічної практики, свідчать про те, що лише 18,2% з тих, хто приймає суміші, досягають цільових показників рівня цукру в крові [4, 5], – вважає Сандра Сільвестрі (Sandra Silvestri), лікар, доктор філософії, глобальний медичний керівник підрозділу загальної медицини компанії «Санofi». – Сьогоднішні результати надають додаткову інформацію про вплив препарату Соліква та результати, про які повідомляють пацієнти. Це можуть брати до уваги медичні працівники в таких регіонах, як Індія, Китай, Близький Схід і Північна Африка, де широко застосовують інсуліни премікс».

Дані з безпеки відповідали встановленим профілям препарату Соліква й інсуліну премікс.

Про дослідження СоліМікс (SolIMix)

SolIMix – 26-тижневий рандомізоване контрольоване дослідження за участю 887 дорослих пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, в яких захворювання не контролювалося за допомогою базального інсуліну + метформіну з інгібітором натрійзалежного транспортера глюкози 2 типу (SGLT-2i) або без нього. У ході дослідження порівнювали ефективність і безпеку препарату Соліква та широко використовуваного інсуліну премікс (BIAsp 30). Учасників рандомізували в групи переходу з попереднього лікування базальним інсуліном на лікування або препаратом Соліква 1 раз на добу, або інсуліном премікс 2 рази на добу, причому початкові дози визначали та коригували щотижня. Протягом періоду дослідження тривало приймання метформіну чи SGLT-2i. Дослідження досягло двох первинних кінцевих точок і всіх трьох ключових вторинних кінцевих точок.

За результатами вторинного аналізу, через 26 тиж учасники, які отримували препарат Соліква, також повідомляли про більш значуще покращення результатів, вимірюване за допомогою шкал TRIM-D та GTEE за оцінкою пацієнта та за оцінкою лікаря.

- Результати за шкалою TRIM-D продемонстрували більш значуще покращення для учасників, які приймали препарат Соліква, порівняно з тими, хто використовував інсулін премікс, у різних сферах, а саме: дотримання режиму лікування, лікування цукрового діабету та психологічного здоров'я тощо [3].
- Результати, отримані за шкалою GTEE, показали, що майже вдвічі більше пацієнтів повідомляли про повний контроль

Таблиця. Зведені дані дослідження SoliMix

		Соліква (n=443)	Інсулін премікс (n=444)
HbA _{1c} , %	Вихідний рівень	8,61±0,67	8,57±0,65
	Середня зміна на 26-му тижні порівняно з вихідним рівнем, розрахована методом найменших квадратів ± СП	-1,30±0,06	-1,05±0,06
	Середня різниця, розрахована методом найменших квадратів (97,5% ДІ)*		-0,24 (-0,41; -0,08)
	Значення p для не меншої ефективності ¹		p<0,001
	Середня різниця, розрахована методом найменших квадратів (95% ДІ) ²		-0,24 (-0,39; -0,10)
HbA _{1c} , ммоль/моль	Вихідний рівень	70,6±7,3	70,2±7,1
	Середня зміна на 26-му тижні порівняно з вихідним рівнем, розрахована методом найменших квадратів ± СП	-14,2±0,7	-11,5±0,7
	Середня різниця, розрахована методом найменших квадратів (97,5% ДІ)*		-2,6 (-4,5; -0,9)
	Значення p для не меншої ефективності ¹		p<0,001
	Середня різниця, розрахована методом найменших квадратів (95% ДІ) ²		-2,6 (-4,3; -1,1)
Маса тіла, кг	Вихідний рівень	80,7±16,5	82,2±18,5
	Середня зміна на 26-му тижні порівняно з вихідним рівнем, розрахована методом найменших квадратів ± СП	-0,70±0,20	1,15±0,20
	Середня різниця, розрахована методом найменших квадратів (95% ДІ)		-1,86 (-2,28; -1,43)
	Значення p для більшої ефективності ³		p<0,001
	Значення p для більшої ефективності*		p<0,001
HbA _{1c} <7% без збільшення маси тіла, n (%)	122 (27,5)	55 (12,4)	
Відношення шансів (95% ДІ) ¹	2,83 (1,98; 4,04); p<0,001		
HbA _{1c} <7% без збільшення маси тіла та без випадків гіпоглікемії (рівень глюкози в плазмі крові <70 мг/дл, або <3,9 ммоль/л), n (%)	86 (19,4)	31 (7,0)	
Відношення шансів (95% ДІ) ¹	3,40 (2,19; 5,28); p<0,001		
HbA _{1c} <7%, n (%) ⁴	187 (42,2)	141 (31,8)	
Відношення шансів (95% ДІ)	1,65 (1,25; 2,19)		
Частота випадків і частка пацієнтів із гіпоглікемією (популяція для аналізу безпеки)	n=442; 223,15 пацієнто-років	n=441; 217,85 пацієнто-років	
Рівень 1 (за визначенням АДА: <70 мг/дл, або <3,9 ммоль/л, та ≥54 мг/дл, або ≥3,0 ммоль/л)			
n (%)	114 (25,8)	170 (38,5)	
Відношення шансів (95% ДІ)	0,55 (0,42; 0,74)		
На пацієнто-рік (випадків)	2,03 (45,3)	2,83 (61,6)	
Відношення частот (95% ДІ)	0,71 (0,52; 0,99)		
Рівень 2 (за визначенням АДА: <54 мг/дл, або <3,0 ммоль/л)			
n (%)	28 (6,3)	57 (12,9)	
Відношення шансів (95% ДІ)	0,45 (0,28; 0,73)		
На пацієнто-рік (випадків)	0,25 (56)	0,56 (121)	
Відношення частот (95% ДІ)	0,40 (0,23; 0,71)		
Рівень 3 (за визначенням АДА: тяжка гіпоглікемія)			
n (%)	1 (0,2)	2 (0,5)	
Відношення шансів (95% ДІ)	0,50 (0,04; 5,56)		
На пацієнто-рік (випадків)	0 (1)	0,01 (2)	
Відношення частот (95% ДІ)	0,49 (0,04; 5,40)		

цукрового діабету на тлі лікування препаратом Соліква, порівняно з тими, хто приймав премікс (27,5% проти 15%). Аналогічно майже вдвічі більше лікарів також повідомляли про ефективність лікування (тобто повний контроль цукрового діабету) при застосуванні препарату Соліква порівняно з інсуліном премікс (29,9% проти 15,3%) [3].

Дані з безпеки відповідали встановленим профілям обох видів лікування. Серед небажаних явищ, про які найчастіше повідомлялося в дослідженні, були такі: гіпоглікемія (31,2% на тлі лікування препаратом Соліква проти 42,4% на тлі лікування інсуліном премікс), нудота (7,7% проти 0%), головний біль (2,5% проти 0,5%), запаморочення (1,4% проти 0,5%) та блювання (1,1% проти 0,2%).

* Соліква® – це ін'єкційний рецептурний препарат, який містить два лікарські засоби для лікування цукрового діабету: інсулін гларгін і ліксенатид. На ринку ЄС препарат Соліква® представлений під назвою Суліква® та призначається в комбінації з метформіном для лікування дорослих із цукровим діабетом 2 типу для покращення глікемічного контролю в тих випадках, коли такий контроль не забезпечується прийманням метформіну як монотерапії, або метформіну в комбінації з іншим пероральним препаратом для зниження рівня глюкози, або з базальним інсуліном. У США препарат представлений під назвою Соліква® 100/33 та Соліква® 100/50 і показаний як доповнення до раціону харчування та фізичних вправ для покращення контролю глікемії в дорослих із цукровим діабетом 2 типу. В інших географічних регіонах, де зареєстровано цей препарат, він представлений під назвою Соліква®.

Література

- Rosenstock J. et al. Advancing therapy in uncontrolled basal insulin-treated type 2 diabetes (T2D): better clinical outcomes with iGlarLixi vs premix 70/30 in the SoliMix trial, presentation 234-OR, American Diabetes Association (ADA) 81st Scientific Sessions (virtual event), June 28, 2021.
- Rosenstock J. et al. Advancing therapy in suboptimally controlled basal insulin-treated type 2 diabetes: clinical outcomes with iGlarLixi versus premix BIAsp 30 in the SoliMix randomized controlled trial. Diabetes Care. 2021 Jun 28.
- Polonsky W. et al. Improved treatment perceptions with iGlarLixi vs premix insulin in type 2 diabetes (T2D) uncontrolled on basal insulin (BI) + oral antihyperglycemic drugs (OADs): patient-reported outcomes (PROs) of the SoliMix trial, presentation 747-P, American Diabetes Association (ADA) 81st Scientific Sessions (virtual event), June 28, 2021.
- Market Sales Data, IQVIA.
- Jude E. et al. Effectiveness of premix insulin in type 2 diabetes: a retrospective UK cohort study. Diabetes Obes. Metab. 2021; 23: 929-937.

Про компанію «Санofi»

«Санofi» спрямовує свої зусилля на підтримку пацієнтів у боротьбі з проблемами зі здоров'ям. Ми – глобальна біофармацевтична компанія, орієнтована на здоров'я людей. Ми запобігаємо хворобам за допомогою вакцин, пропонуємо інноваційні методи боротьби з болем та поліпшення страждань. Ми підтримуємо тих небагатих, хто страждає на рідкісні хвороби, і мільйони людей із тривалими хронічними захворюваннями. За допомогою понад 100 тис. співробітників у 100 країнах «Санofi» перетворює наукові інновації на рішення в галузі охорони здоров'я по всьому світу.

Ендокринні аспекти чоловічого безпліддя

Всесвітня організація охорони здоров'я характеризує подружжя безплідним, якщо жінка не завагітніла упродовж року, що в 40% випадків (згідно зі світовою статистикою) зумовлено чоловічим репродуктивним фактором. Така тенденція відзеркалює загальну коморбідну обтяженість чоловічої популяції.



В.Є. Лучицький

Ендокринні аспекти чоловічої інфертильності у своїй доповіді в рамках заходу «Школа Ендокринології онлайн» (9-12 червня) розкрив старший науковий співробітник відділення клінічної андрології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук Віталій Євгенович Лучицький.

Незважаючи на ключову роль інфекційного процесу в патогенезі чоловічого безпліддя, ендокринна патологія залишається ймовірним етіологічним чинником приблизно в 15% таких випадків; ця причинно-наслідкова асоціація обґрунтована гормональними аспектами регуляції сперматогенезу.

Налагоджені ендокринні механізми в період чоловічого пубертату забезпечують ініціацію сперматогенезу. Адекватна робота гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної системи підтримує здоровий гаметогенез у дорослих чоловіків з можливістю реініціації у випадку тимчасової зупинки. Забезпечення належного (за якісними та кількісними характеристиками) сперматогенезу є ключовим моментом для функціонування всіх типів зародкових клітин.

Нормальний сперматогенез насамперед опосередкований рівнем фолікулістимулювального (ФСГ) і лютеїнізувального гормонів (ЛГ), тоді як дія ЛГ регулюється кількістю тестостерону. Нейрогуморальна регуляція сім'яних каналців забезпечується безпосереднім впливом ФСГ і тестостерону. Ініціація, реініціація та підтримання сперматогенезу контролюються окремими незалежними механізмами. Так, для ініціації сперматогенезу необхідні ФСГ, ЛГ і тестостерон; для реініціації сперматогенезу – ФСГ і тестостерон. Підтримання адекватного сперматогенезу за нормального термінального епітелію може здійснюватися лише тестостероном. Мітотична активність клітин Сертолі та Лейдига регулюється здебільшого ФСГ, а сперматоцитогенез – ЛГ і тестостероном. Однак необхідно пам'ятати й про важливість регуляторних ефектів на чоловічу репродуктивну систему та тиреоїдних гормонів і пролактину.

До основних прогностичних факторів чоловічого безпліддя належать його тривалість, етіологічний чинник (первинне чи вторинне), аналіз еякуляту, вік і фертильний статус жінки.

Діагностичний алгоритм нефертильного чоловіка базується насамперед на оцінці секрету передміхурової залози та його бактеріологічного статусу, ретельному зборі анамнезу, фізикальному огляді й повному гормональному скринінгу, що передбачає визначення рівнів загального тестостерону, ЛГ, ФСГ, пролактину, естрадіолу, тиреотропного / антимюллерового гормонів, інгібіну-В. У разі верифікованої азооспермії / олігоспермії рекомендовано проводити каріотипування крові, виявити антиспермальні антитіла в сироватці крові та спермі, виключити некро-/терато-/олігоспермію, фрагментацію ДНК сперматозоїдів,

оцінити пенетраційну здатність сперматозоїдів за допомогою проведення посткоїтального, пенетраційного тестів і капітації сперматозоїдів, визначити наявність фруктози й альфа-глюкозидази в еякуляті, провести за потреби тестикулярну біопсію, ультразвукову діагностику, магнітно-резонансну чи комп'ютерну томографію.

Фахівцям слід зацентрувати увагу на можливості індивідуальної варіабельності показників спермограми в пацієнта, що може бути зумовлено як ендо-, так й екзогенними факторами, як-от стрес, безсоння, погрішності в дієті чи прийом окремих препаратів. Саме тому в разі виявлення відхилень в аналізі еякуляту рекомендовано провести повторне дослідження.

Під час збирання анамнезу в такої категорії пацієнтів обов'язково необхідно встановити наявність попередніх вагітностей / пологів, частоту статевих контактів і стан ерекційної функції, ймовірність застосування контрацептивів та/або лубрикантів, з'ясувати, чи мали вони венеричні захворювання, травми / оперативні втручання на статевих органах, чи спостерігався вплив опромінення, токсинів (фарб, пестицидів, барвників), інфекцій дитячого віку, в т. ч. паротиту після 10 років.

Фізикальне обстеження передбачає оцінку стандартних антропометричних даних (зріст, маса тіла й окружність талії), а також огляд статевих органів, під час якого лікар оцінює наявність яєчок, їхній розмір, розмір статевого члена, андрогензалежне оволосіння, виключає наявність гінекомастії, аномалій розвитку та пухлин.

Усім безплідним чоловікам з виявленою тяжкою олігоспермією (<5 млн сперматозоїдів в 1 мл еякуляту) рекомендована консультація генетика з обов'язковим каріотипуванням крові, визначенням мікрodelей Y-хромосоми, фрагментації ДНК сперматозоїдів за допомогою TUNEL-методу і виявлення SAG-повторів з метою діагностики андрогенрезистентності та як тест-контроль ефективності проведеної терапії.

Дилемним питанням в уроандрології, асоційованим з можливими ускладненнями у вигляді неплідності чоловіка, залишається варикозне розширення вен сім'яного канатика (варикоцеле). Згідно з останніми статистичними даними, близько 12% усього дорослого чоловічого населення страждають на варикоцеле, в третини з них діагностують патоспермію.

З огляду на наявність органічної патології як етіологічного тригера безпліддя патогенетично обґрунтованим є проведення хірургічного лікування. Оперативне втручання в таких випадках надає статистично значимий позитивний результат шляхом

зменшення альтерації ДНК сперматозоїдів, після чого настає природна (спонтанна) вагітність.

Будь-які хірургічні маніпуляції у контексті профілактичної медицини (в т. ч. чоловічої нефертильності) повинні мати чітку аргументацію для виключення випадків гіпердіагностики. В умовах асимптомного варикоцеле припинення кровотоку сім'яною веною (хірургічним методом) проводиться лише в разі задокументованого прогресуючого зменшення розмірів яєчка та погіршення якості сперми.

Неплідний чоловік зі встановленими андрологом відхиленнями репродуктивної гормональної панелі має проконсультуватися з ендокринологом з подальшою фармакокорекцією виявлених змін, натомість ендокринологічним пацієнтам з не ефективним репродуктивним аналізом рекомендовано проведення аналізу якісних і кількісних характеристик секрету передміхурової залози.

Стан, асоційований зі зниженням синтезу статевих гормонів, називається гіпогонадизмом. Виокремлюють первинний варіант, зумовлений спадковою / вродженою аномалією яєчок (або це є результатом впливу інфекційного агента із тропністю до гонадних клітин), а також вторинний, що розвивається в результаті патології гіпоталамо-гіпофізарного континууму.

Аналіз біоптату яєчок нефертильного чоловіка з первинним гіпогонадизмом виявить наявність гіалінозу сім'яних каналців, розростання сполучної тканини та відсутність клітин сперматогенезу. Гормональними індикаторами, характерними для такого стану, є зниження концентрації загального тестостерону, підвищення рівнів ЛГ і ФСГ у сироватці крові.

Гістологічний аналіз сім'яних каналців пацієнта з верифікованим вторинним гіпогонадизмом виявляє недиференційований зародковий епітелій з ранніми сперматогоніями та недостатнім розвитком інтерстиціальної тканини. Під час лабораторного дослідження визначаються знижені рівні тестостерону, ЛГ і ФСГ.

Одним зі стрес-індукованих гормонів, який має важливу роль у забезпеченні репродуктивного здоров'я чоловіка, є пролактин, нормальні рівні якого контролюють у яєчках рівень попередників тестостерону, стимулюють енергетичний обмін сперматозоїдів, їхній метаболізм, посилюють дію ЛГ на стероїдогенез у клітинах Лейдига, регулюють кількість рецепторів до андрогенів у тканині додаткових статевих залоз. Однак у разі підвищення концентрації пролактину будь-якого генезу (гіперпролактиніа, прийом блоаторів дофамінових рецепторів, наркотиків, недостатність тиреоїдних гормонів) спостерігаються зменшення секреції гонадотропнів, отже, й зниження лібідо, а також ерекційна дисфункція. Аналіз еякуляту виявляє олігозооспермію з порушенням

еякуляції. У понад 20% пацієнтів спостерігають гінекомастію. Однак варто підкреслити, що підвищення рівнів пролактину на >2000 мМО/л є характерним для ектопічних пролактиніа.

З віком у поєднанні з факторами ризику (гіподинамія, стрес, нерациональне харчування, хронічна коморбідна патологія, шкідливі звички, обтяжена спадковість у чоловіків з ефективним репродуктивним анамнезом) може спостерігатися тестостерондефіцитний стан (т. зв. пізній гіпогонадизм з типовою клінічною маніфестацією).

Сьогодні чоловіки (особливо ті, котрі вживають спеціалізоване спортивне харчування) ставлять запитання лікаря-андрологу щодо необхідності визначення рівня прогестерону, його референтних значень у чоловіків і можливості корекції. Відповідь одна – згідно з рекомендаціями світових андрологічних спілнот, визначення прогестерону в чоловіків немає жодного сенсу. Одним з найчастіших побічних ефектів застосування анаболічних саплементів з тестостероном у первинно здорових чоловіків є зниження синтезу власних стероїдних гормонів за механізмом зворотного зв'язку гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної системи та патологія печінки із прогресуванням атеросклерозу й розвитком істинної гінекомастії. Такі наслідки потребують належної фармакопідтримки гепатобілярної системи, визначення загального естрадіолу та тестостерону, тоді як оцінка вільних рівнів зазначених гормонів є малоінформативною.

Актуальною проблемою для андрологічних пацієнтів в Україні залишається дефіцит спеціалізованих (належно обладнаних) лабораторій, де можна провести аналіз еякуляту, адже, згідно з європейськими й американськими рекомендаціями, оцінку параметрів секрету передміхурової залози слід проводити не пізніше ніж через 1 год після еякуляції.

Обрання методології оцінки кількості сперматозоїдів в 1 мл сперми залишається за лікарем; у випадку проведення автоматизованого варіанта їхнього підрахунку та виявлення кількісних відхилень рекомендовано повторно застосувати ручний підхід в оцінці еякуляту. З іншого боку, аналіз сперми, проведений методом ізольованого ручного підрахунку, має свої недоліки, пов'язані із загальновідомою суб'єктивізацією такого процесу.

В разі виявлення під час інструментальних методів візуалізації яєчок асимптомних кіст рекомендований нагляд за динамікою їхніх розмірів у часі. У випадку встановлення обструктивної азооспермії (за даними спермограми) пацієнт підлягає оперативному втручання.

Підготувала Світлана Семенчук

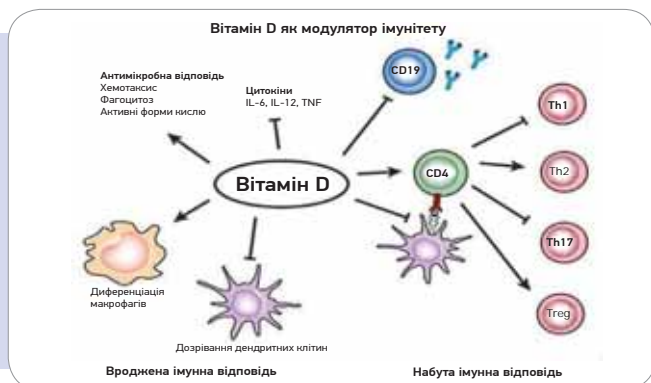


Вітамін D: імунітет й ендокринологія

Короткий довідник лікаря

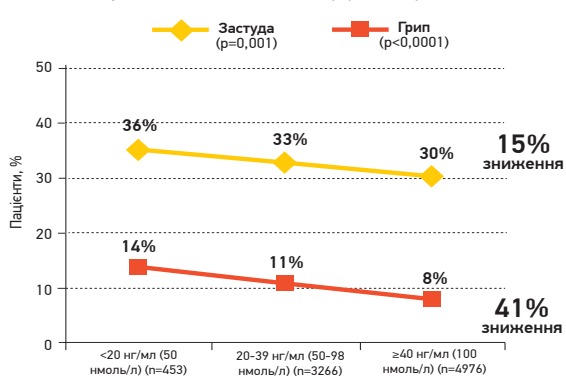
Вітамін D як регулятор імунітету

- Вітамін D відіграє важливу роль у нормальному функціонуванні вродженого й набутого імунітету. Більшість клітин імунної системи мають рецептори вітаміну D (VDR).
- Вітамін D допомагає підтримувати щільні, щільні й адгезійні міжклітинні контакти, що є фізичним бар'єром для потрапляння вірусу в клітину.
- Вітамін D посилює вроджений клітинний імунітет шляхом індукції протимікробних пептидів, включно з кателіцидином, LL-37 і дефензинами. Ці пептиди мають прями протимікробні властивості проти широкого спектра бактерій, вірусів і грибів, запобігають потраплянню вірусів у клітини, нейтралізують біологічну активність ендотоксинів.
- Як модулятор адаптивного імунітету вітамін D пригнічує відповіді T-хелперів 1 типу, підвищує продукцію цитокінів T-хелперами 2 типу, забезпечує індукцію T-регуляторних клітин, що пригнічує запальний процес.
- Вітамін D підвищує захисні властивості слизових оболонок й одночасно послаблює надмірне запалення

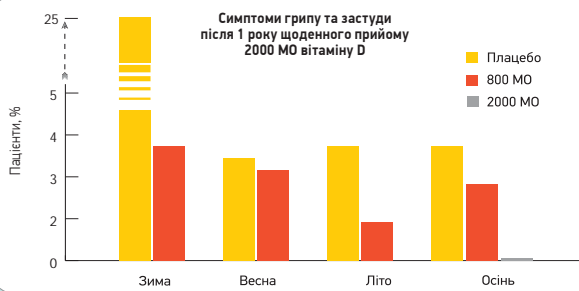


Респіраторні інфекції

Захворюваність на грип та застуду в попередні 6 міс залежно від статусу вітаміну D (n=8695)



- Пік захворюваності на грип та застуду припадає на зимові місяці. На думку багатьох дослідників, це пов'язано зі зменшеною експозицією до сонячних променів у зимові місяці, а отже, з дефіцитом вітаміну D.
- Підтримання високих сироваткових концентрацій 25(OH)D є шляхом зменшувати ризик захворіти на грип та застуду.
- Призначення вітаміну D₃ у дозі 2000 МО/добу зменшує частоту гострих респіраторних інфекцій, зокрема грипу, порівняно з плацебо чи дозою 800 МО/добу.



Дефіцит вітаміну D асоціюється з послабленою відповіддю на вакцинацію

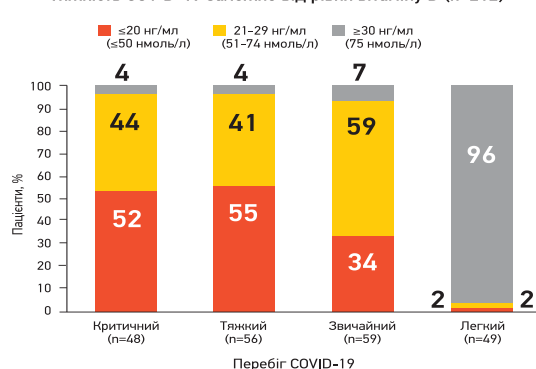
80% здорових дорослих мають дефіцит вітаміну D в осінньо-зимовий період



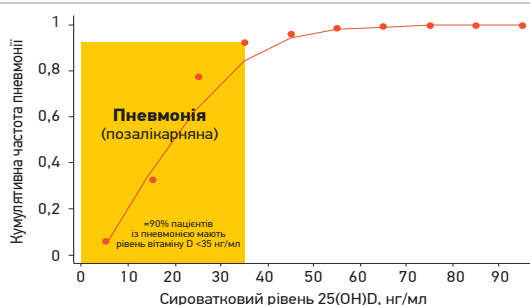
- Дефіцит вітаміну D асоціюється зі зниженою відповіддю на вакцинацію.
- У попередніх дослідженнях було продемонстровано, що адекватний статус вітаміну D та прийом препаратів вітаміну D може покращувати результати імунізації різноманітними вакцинами (БЦЖ, проти правця, грипу, пневмококової й менінгококової інфекції тощо).
- Експерти вважають за доцільне розглянути прийом вітаміну D для покращення результатів вакцинації проти COVID-19.

- У відповідь на вірусну інфекцію імунна система продукує про- та протизапальні цитокіни – так званий цитокіновий шторм, який спостерігають у пацієнтів із тяжкими інфекціями (в тому числі з COVID-19). Вітамін D може зменшувати продукцію прозапальних цитокінів, зокрема фактора некрозу пухлини (TNF) й інтерферону-γ, та підвищувати вироблення протизапальних цитокінів макрофагами.
- У пацієнтів із сироватковим рівнем вітаміну D ≥30 нг/мл COVID-19 має легкий перебіг.

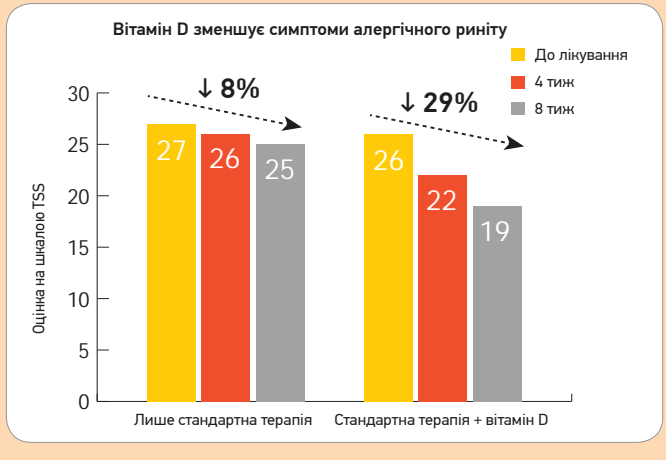
Тяжкість COVID-19 залежно від рівня вітаміну D (n=212)



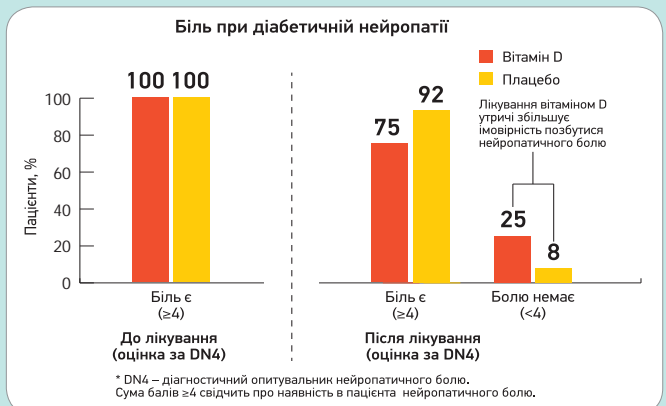
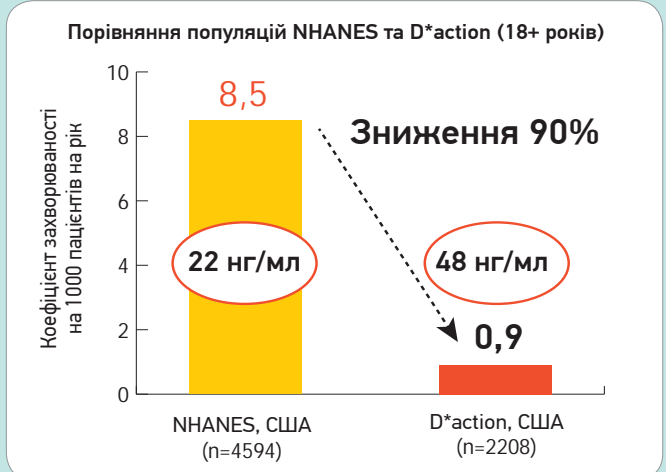
- Переважна більшість пацієнтів із позалікарняною пневмонією мають низькі сироваткові рівні вітаміну D.
- Вищі концентрації вітаміну зменшують цитокіновий шторм і сприяють загибелі бактерій і вірусів, які спричиняють пневмонію.
- У пацієнтів із пневмонією на механічній вентиляції легень призначення високих доз вітаміну D₃ значно підвищує концентрацію гемоглобіну та зменшує рівень гепсидину, що покращує метаболізм заліза та здатність крові транспортувати кисень.
- У пацієнтів із пневмонією, котрі були госпіталізовані у відділення інтенсивної терапії й отримували вентиляцію легень, високодозова терапія вітаміном D зменшувала середню тривалість госпіталізації; прийом вітаміну D до госпіталізації знижував летальність.



- Дефіцит вітаміну D пов'язаний з алергічними проявами порушень роботи імунної системи і може сприяти розвитку алергічного риніту, астми й atopічного дерматиту.
- У пацієнтів з алергічним ринітом призначення вітаміну D (на додаток до стандартної терапії антигістамінами) значно зменшує симптоми захворювання.



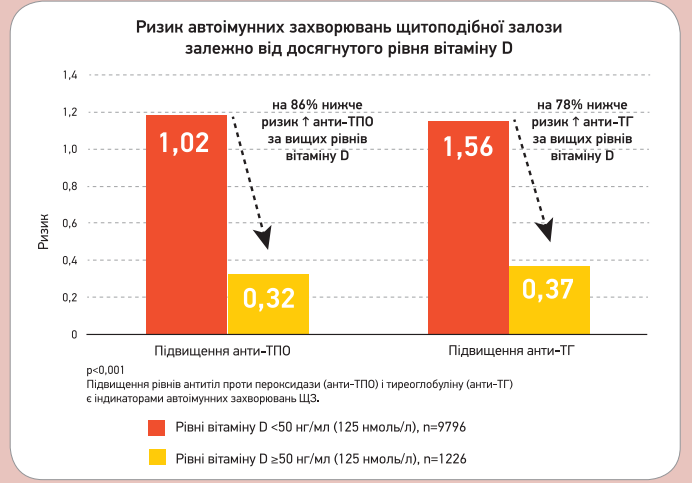
Цукровий діабет



- Дефіцит вітаміну D є фактором розвитку цукрового діабету (ЦД). Імовірними патофізіологічними ланками цього зв'язку є запалення (нестача вітаміну D асоціюється з достовірним підвищенням рівнів запальних маркерів), інсулінорезистентність, погіршення функції β-клітин і поліморфізм генів, котрі кодують рецептори вітаміну D у тканинах.
- Більшість хворих на ЦД 2 типу мають дефіцит вітаміну D; у таких пацієнтів призначення цього вітаміну значно знижує рівень глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}).
- У пацієнтів із ЦД 2 типу призначення вітаміну D покращує секрецію інсуліну й захищає підшлункову залозу від аутоімунного пошкодження.
- У пацієнтів із високим ризиком діабету чи діагнованим ЦД 2 типу прийом вітаміну D значно покращує функцію β-клітин підшлункової залози та підвищує чутливість периферичних тканин до інсуліну, що сприяє контролю глікемії.
- Підтримання високих сироваткових рівнів 25(OH)D за допомогою призначення вітаміну D₃ дозволяє зменшити ризик розвитку ЦД 2 типу на 90%.
- У пацієнтів із діабетичною нейропатією призначення вітаміну D може покращувати функцію нервів, зменшувати біль й інші симптоми нейропатії, підвищувати якість життя.

Захворювання щитоподібної та паращитоподібних залоз

- У пацієнтів із гіперпаратиреозом вітамін D пригнічує рівні паратиреоїдного гормону й проліферацію клітин паращитоподібних залоз.
- Низькі рівні вітаміну D пов'язані з розвитком аутоімунного тиреоїдиту (АІТ) – найчастішої причини зниженої функції щитоподібної залози, а також хвороби Грейвса, яка характеризується підвищеною активністю тиреоїдних гормонів.
- Низькі рівні вітаміну D у хворих на АІТ з гіпотиреозом пояснюються його зниженою абсорбцією з кишечника та порушеною активацією.
- У пацієнтів із гіпотиреозом призначення вітаміну D покращує рівні тиреотропного гормону.
- У пацієнтів з АІТ досягнення цільових сироваткових рівнів 25(OH)D принаймні 50 нг/мл шляхом призначення вітаміну D забезпечило нормалізацію антитіл проти тиреоглобуліну (анти-ТГ) в 77,5% випадків (зниження ризику підвищених анти-ТГ на 86%) і нормалізацію антитіл проти тиреоїдної пероксидази (анти-ТПО) в 42,2% випадків (зниження ризику підвищених анти-ТПО на 78%).



Підготував Олексій Терещенко

ВІТАГАМА® D₃ 2000 / 5600

Кожен день стане сонячним!

- ✓ Нормалізує метаболічну функцію організму
- ✓ Позитивно впливає на імунну систему

Не містить: консервантів, барвників, глютену, лактози

Представництво компанії «Воєваг Фарма ГмбХ і Ко.Гмб». Німеччина: 64112, Київ, вул. Дегтярівська, 62. E-mail: info@woerwagpharma.ua, www.woerwagpharma.ua

Дізнайтеся більше на сайті vitagamma.com.ua

Про що не скаже HbA_{1c}: результати дослідження SWITCH PRO

Визначення глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}), який надає інформацію про середній рівень глікемії за останні 3 міс, є золотим стандартом оцінки ефективності глікемічного контролю та досягнення компенсації у хворих на цукровий діабет (ЦД). Проте рівень HbA_{1c}, на жаль, не відображає варіативності глікемії, тобто не дає лікарю реального уявлення про відхилення рівня глюкози в крові від цільових значень протягом доби.

На сьогодні відомо, що значна добова варіативність глікемії пов'язана з ризиком розвитку ускладнень ЦД. З одного боку, навіть короткі періоди гіперглікемії підвищують ризик розвитку мікро- та макроваскулярних ускладнень, а з іншого – епізоди гіпоглікемії (особливо нічні) становлять серйозну небезпеку для здоров'я й навіть життя хворого. При цьому за наявності в пацієнта епізодів гіпер- і гіпоглікемії може бути отримане нормальне значення HbA_{1c}, яке вводитиме клініциста в оману щодо реальної картини глікемії протягом доби. Тому останніми роками для оцінки глікемічного контролю стали використовувати два нові показники варіабельності глікемії протягом доби: час перебування значень глюкози крові в цільовому діапазоні (time in range – TIR) і час перебування значень нижче цільового діапазону (time below range – TBR). Ці показники можна визначити за допомогою таких сучасних методів обстеження, як постійний моніторинг глюкози (CGM) та флеш-моніторинг глюкози (FMG).

Саме метод FMG за допомогою пристрою Freestyle Libre Pro (Abbott Laboratories), який не потребує регулярної калібровки та дає можливість оцінити реальні коливання глюкози в умовах повсякденного життя пацієнта, використовувався з метою оцінки глікемічного контролю у відкритому перехресному багаточетовому рандомізованому дослідженні IV фази SWITCH PRO, результати якого були вперше представлені у вересні 2020 р. R. Goldenberg і співавт. на 56-му щорічному конгресі Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD). У ході цього дослідження за участі пацієнтів із ЦД 2 типу, які раніше отримували базальний інсулін (у поєднанні з пероральними цукрознижувальними препаратами (ПЦЗП) або без них) і мали підвищений ризик гіпоглікемії, порівнювали контроль глікемії на тлі застосування інсуліну деглюдек 100 Од/мл та інсуліну гларгін 100 Од/мл. Як первинна кінцева точка розглядався показник TIR (%), який надає достовірнішу інформацію щодо контролю глікемії, ніж визначення лише рівня HbA_{1c}, а отже, дає змогу максимально індивідуалізувати лікування завдяки своєчасній корекції інсулінотерапії та режиму харчування.

Таблиця 1. Первинна кінцева точка – час перебування в цільовому діапазоні (TIR)

Первинна кінцева точка	Інсулін деглюдек	Інсулін гларгін 100 Од/мл	Розрахункова різниця в часі		[95% довірчий інтервал]; значення p
	Розрахункове середнє значення (%)		%	Хв/день*	
TIR (3,9-10,0 ммоль/л)	72,11	70,68	1,43*	20,6	[0,12; 2,74]; p=0,032

*Примітка: * достовірна різниця на користь інсуліну деглюдек; * 1% відповідає 14,4 хв/день.*

Таблиця 2. Вторинна кінцева точка – час перебування в суворому цільовому діапазоні

Вторинна кінцева точка		Інсулін деглюдек	Інсулін гларгін 100 Од/мл	Розрахункова різниця в часі		[95% довірчий інтервал]; значення p
		Розрахункове середнє значення (%)		%	Хв/день*	
Час у суворому цільовому діапазоні (3,9-7,8 ммоль/л)	Загалом	52,97	51,45	1,52*	21,9	[0,15; 2,89]; p=0,029†
	Уночі†	15,15	14,91	0,24	3,5	[-0,25; 0,74]; p=0,337†

*Примітка: * достовірна різниця на користь інсуліну деглюдек; † номінальне значення p; * 1% відповідає 14,4 хв/день.*

Таблиця 3. Вторинні кінцеві точки – час перебування значень глікемії нижче цільового діапазону (TBR)

Вторинні кінцеві точки		Інсулін деглюдек	Інсулін гларгін 100 Од/мл	Розрахункова різниця в часі		[95% довірчий інтервал]; значення p
		Розрахункове середнє значення (%)		%	Хв/день*	
TBR (рівень 1)	Загалом	5,84	6,31	-0,47	6,8	[-1,07; 0,14]; p=0,128†
	Уночі†	2,44	3,03	-0,59*	8,5	[-0,89; -0,29]; p=0,0001†
TBR (рівень 2)	Загалом	2,22	2,46	-0,24	3,5	[-0,79; 0,31]; p=0,390†
	Уночі†	0,97	1,25	-0,29*	4,2	[-0,54; -0,04]; p=0,021†
TBR (рівні 1 і 2)	Загалом	8,06	8,77	-0,71	10,2	[-1,68; 0,26]; p=0,151†
	Уночі†	3,4	4,28	-0,88*	12,7	[-1,34; -0,42]; p=0,0002†

*Примітка: * достовірно на користь інсуліну деглюдек; † апостеріорний аналіз; † номінальне значення p; * 1% відповідає 14,4 хв/день.*

Дизайн

Випробування SWITCH PRO загалом тривало 41 тиж. До початку дослідження його потенційні учасники мали здійснити скринінговий візит (візит 1), після котрого проходили 2-тижневий вступний період для оцінювання прихильності до дотримання вимог застосування методу FGM. На 3-му візиті учасники були рандомізовані

у співвідношенні 1:1 в один із двох періодів лікування на застосування інсуліну деглюдек або інсуліну гларгін 100 Од/мл 1 раз на день у той самий час доби (рис.). Кожен період лікування складався з 16-тижневого періоду титрування дози та наступного 2-тижневого періоду підтримувальної терапії, під час якого учасникам встановлювали сенсор FGM. Дозу інсуліну



Рис. Дизайн дослідження SWITCH PRO

*Примітка: * вихідна оцінка комплаєнтності пацієнта щодо використання сенсора для FGM на тлі застосування попередньо призначеного інсуліну.*

титрували 1 раз на тиждень за показниками глікемії натще (мета титрування – 3,9-5,0 ммоль/л), які визначалися пацієнтами самостійно за допомогою глюкометра; режим застосування ПЦЗП не змінювався. Після цього учасники переходили до іншої групи лікування, де їм проводили такі самі оцінки, як і в першому періоді.

Критерії включення в дослідження:

- ▶ вік ≥18 років;
- ▶ ЦД 2 типу ≥180 днів;
- ▶ застосування базального інсуліну ± ПЦЗП протягом ≥90 днів;
- ▶ HbA_{1c} ≤9,5% (80 ммоль/моль);
- ▶ індекс маси тіла ≤45 кг/м²;
- ▶ наявність ≥1 фактора ризику розвитку гіпоглікемії:
 - ≥1 епізод тяжкої гіпоглікемії протягом 1 року до скринінгу;
 - порушення ниркової функції середнього ступеня тяжкості (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації – 30-59 мл/хв/1,73 м²);
 - відоме порушення розпізнавання гіпоглікемії (відсутність ранніх насторожувальних проявів гіпоглікемії);
 - лікування інсуліном протягом >5 років;
 - епізод гіпоглікемії (зі значенням рівня глюкози крові <70 мг/дл, або 3,9 ммоль/л) протягом останніх 12 тиж перед скринінгом візитом.

Критерії виключення:

- застосування інших препаратів для лікування ЦД або ожиріння протягом останніх 90 днів перед скринінгом (дозволялося інтермітуюче болюсне введення інсуліну тривалістю не довше ніж 14 днів);
- передбачуваний початок або зміна супутньої медикаментозної терапії (прийм препаратів на кшталт орлістату, тиреоїдних гормонів або кортикостероїдів, які можуть впливати на масу тіла чи метаболізм глюкози);
- неконтрольована чи потенційно нестабільна діабетична ретинопатія або макулопатія;
- інфаркт міокарда, інсульт, серцево-судинне захворювання протягом останніх 180 днів перед скринінгом;
- неадекватний контроль артеріальної гіпертензії 3 ступеня на тлі медикаментозного лікування (систолический артеріальний тиск ≥180 мм рт. ст. або діастолічний ≥100 мм рт. ст.), порушення функції печінки (підвищення рівня аланінамінотрансферази в ≥2,5 рази чи білірубину в >1,5 рази від верхньої межі норми на момент скринінгу), тяжке порушення ниркової функції (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації <30 мл/хв/1,73 м²).

Загалом скринінг пройшли 613 пацієнтів. На підставі аналізу всіх вищезазначених критеріїв 498 із них були включені в дослідження. Середній вік

учасників (\pm стандартне відхилення) становив $62,8 \pm 9,8$ року; 48% із них – чоловіки. Середня тривалість ЦД дорівнювала $15,1 \pm 7,7$ року, індекс маси тіла – $32,2 \pm 5,5$ кг/м², HbA_{1c} – $7,6 \pm 1,0$ %.

Під час періоду лікування дозволявся прийом таких пероральних протидіабетичних препаратів (мали використовуватися щонайменше за 26 тиж до візиту 1), як метформін, інгібітори дипептидилпептидази-4, інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу, тiazолідиндіони, інгібітори α -глюкозидази. Також дозволялося пероральне застосування зареєстрованих комбінованих препаратів, які включають діючі речовини з перелічених класів. На момент включення в дослідження ПЦЗП отримували 89% пацієнтів: 56% – 1 ПЦЗП, 33% – 2 чи більше.

Лікування інсуліном деглюдек отримали 490 пацієнтів, інсуліном гларгін 100 Од/мл – 484 пацієнти. При цьому за протоколом було проаналізовано дані 448 хворих у кожній групі рандомізації, які закінчили дослідження та мали всі показники FGM та оцінки безпеки.

Як первинна кінцева точка в дослідженні SWITCH PRO розглядався показник TIR (%) – час перебування в цільовому діапазоні глікемії (3,9-10,0 ммоль/л) під час 2-тижневого періоду підтримувальної терапії на тлі проведення FGM: між візитами 19-21 і 37-39 (тиждень 17-18 і 35-36 відповідно).

Вторинними кінцевими точками, які оцінювалися під час 2-тижневого періоду підтримувальної терапії, виступали такі показники:

- час перебування в суворому діапазоні цільових значень глюкози (3,9-7,8 ммоль/л, або 70-140 мг/дл);
- нічний час перебування значень глюкози в суворому цільовому діапазоні (3,9-7,8 ммоль/л, або 70-140 мг/дл);
- значення HbA_{1c};
- середні рівні глюкози за даними FGM;
- варіативність глюкози;
- середня доза інсуліну;
- час, проведений в умовах попередження про гіпоглікемію (рівень 1: 3,0-3,8 ммоль/л);
- час, проведений в умовах клінічно значущої гіпоглікемії (рівень 2: <3,0 ммоль/л);
- кількість клінічно значущих гіпоглікемічних епізодів (рівень 2) загалом і в нічні періоди.

Результати

Дані оцінки первинної кінцевої точки продемонстрували перевагу інсуліну деглюдек перед інсуліном гларгін 100 Од/мл: середнє значення TIR становило 72,11% для інсуліну деглюдек проти 70,68% для інсуліну гларгін 100 Од/мл. Це еквівалентно достовірно більшому часу (20,6 хв/день), проведеному в цільовому діапазоні, на тлі введення інсуліну деглюдек порівняно з інсуліном гларгін 100 Од/мл (табл. 1).

Ба більше, на тлі лікування інсуліном деглюдек клінічно значущого підвищення TIR ($\geq 5\%$) досягли 39,5% учасників, тоді як на тлі застосування інсуліну гларгін 100 Од/мл – 28,8% учасників (відношення шансів [95% ДІ]: 1,37 [1,09; 1,72]; апостеріорний аналіз).

Аналіз вторинних кінцевих точок засвідчив, що загальний час перебування значень глюкози в суворому цільовому діапазоні (3,9-7,8 ммоль/л) був тривалішим на тлі застосування інсуліну деглюдек порівняно з інсуліном гларгін 100 Од/мл (табл. 2). Розрахункова різниця між групами лікування була достовірно більша на 1,52%, або на 21,9 хв/день, на користь інсуліну деглюдек порівняно з інсуліном гларгін 100 Од/мл.

Що стосується такої вторинної кінцевої точки, як час перебування значень глюкози нижче цільового діапазону (TBR), то було продемонстровано, що терапія інсуліном деглюдек характеризувалася достовірним зменшенням TBR уночі порівняно з лікуванням інсуліном гларгін 100 Од/мл: у період застосування інсуліну деглюдек пацієнти проводили менше часу в TBR (рівні 1, 2 та 1+2) порівняно з періодом лікування інсуліном гларгін 100 Од/мл. На тлі введення інсуліну деглюдек також було зареєстровано меншу кількість нічних епізодів гіпоглікемії (31,1 на пацієнто-рік впливу – PUE) порівняно з інсуліном гларгін 100 Од/мл (40,9 PUE); відношення шансів [95% ДІ]: 0,76 [0,65; 0,90]. Однак загальний показник TBR не відрізнявся між групами лікування (табл. 3).

Середнє значення HbA_{1c} було нижчим на тлі застосування інсуліну деглюдек (7,10%; 54,1 ммоль/моль) порівняно з інсуліном гларгін 100 Од/мл (7,16%; 54,8 ммоль/моль). Середня добова доза базального інсуліну була достовірно меншою в пацієнтів, які отримували інсулін деглюдек, порівняно з інсуліном гларгін 100 Од/мл (56,3 та 58,6 ОД відповідно).

ВИСНОВКИ

Результати дослідження SWITCH PRO продемонстрували, що в осіб із ЦД 2 типу, які вже отримували раніше базальний інсулін і мали підвищений ризик гіпоглікемії, інсулін деглюдек забезпечує такі переваги порівняно з інсуліном гларгін 100 Од/мл:

- більший час перебування в цільовому діапазоні глюкози (TIR);
- більший час перебування в суворому цільовому діапазоні глюкози;
- менша кількість нічних епізодів гіпоглікемії рівня 2;
- менший час перебування в діапазоні гіпоглікемії вночі (рівень 1 і 2).

На тлі застосування інсуліну деглюдек більша кількість пацієнтів досягла клінічно значущого покращення TIR ($\geq 5\%$) порівняно із застосуванням інсуліну гларгін 100 Од/мл. Менша частота нічних гіпоглікемії і більший час перебування в цільовому діапазоні свідчать про нижчу варіативність глікемії, а також дають змогу сподіватися на зниження ризику віддалених ускладнень ЦД на тлі терапії інсуліном деглюдек.

КОМЕНТАР ЕКСПЕРТА



Керівник відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАНМ України» (м. Київ), доктор медичних наук Любов Костянтинівна Соколова:

– На сьогодні добова варіативність глікемії, об'єктивно оцінювати яку дала змогу поява високочутливих методів постійного моніторингу глюкози (зокрема, флеш-моніторинг глюкози – FGM), перебуває в центрі уваги науковців і клініцистів, адже її аналіз надає вичерпну інформацію про реальну картину глікемічного контролю в пацієнта протягом доби. Відомо, що висока варіативність глікемії збільшує ризик серйозних серцево-судинних ускладнень ЦД, а також є предиктором виникнення тяжких гіпоглікемічних епізодів. Результати відкритого перекресного багатоцентрового рандомізованого дослідження IV фази SWITCH PRO, про які було вперше повідомлено під час минулорічного конгресу EASD, надали діабетологам можливість «зазирнути за ширму» традиційного критерію компенсації ЦД – HbA_{1c} – та за допомогою методу FGM оцінити глікемічний контроль на тлі застосування 2 різних інсулінів тривалої дії (інсуліну деглюдек й інсуліну гларгін 100 Од/мл) саме в тих пацієнтів, які вже мали певні фактори підвищеного ризику виникнення гіпоглікемії. Первинною кінцевою точкою, яку оцінювали в ході цього дослідження, був не рівень HbA_{1c}, а такий сучасний критерій оцінки якості глікемічного контролю протягом доби, як TIR (time-in-range) – показник часу, вираженого у відсотках, протягом якого рівень глюкози в крові в пацієнта перебуває в межах цільового діапазону. Саме TIR наразі пропонується використовувати як новий високінформативний індикатор контролю глікемії протягом доби (ADA, 2021). Згідно з рекомендаціями Міжнародного консенсусу з оцінки показника TIR (Battelino T. et al., 2019), у дорослих пацієнтів оптимальним є значення TIR >70% при цільовому діапазоні глікемії 3,9-10,0 ммоль/л. У дослідженні SWITCH PRO на тлі інсулінотерапії цей критерій був досягнутий. При цьому результати порівняльної оцінки TIR в учасників дослідження SWITCH PRO засвідчили достовірну перевагу інсуліну деглюдек – на тлі його введення значення глікемії в пацієнтів перебували в цільовому діапазоні протягом достовірно більшого часу, ніж при застосуванні інсуліну гларгін 100 Од/мл. Нижча варіативність глікемії на тлі лікування інсуліном деглюдек, продемонстрована в цьому дослідженні, також супроводжувалася достовірним зменшенням часу перебування значень глікемії нижче цільового діапазону (TBR) вночі та меншою кількістю нічних епізодів клінічно значимої гіпоглікемії (<3,0 ммоль/л) порівняно з лікуванням інсуліном гларгін 100 Од/мл. Таким чином, отримані в дослідженні SWITCH PRO дані обґрунтовують переваги інсуліну деглюдек з точки зору балансу між утриманням значень глікемії в межах цільового діапазону та безпекою інсулінотерапії. Ширше застосування методів постійного моніторингу глюкози має підтвердити ці переваги інсуліну деглюдек у реальній клінічній практиці й у кінцевому підсумку покращити якість життя та прогноз у пацієнтів із ЦД 2 типу, які потребують інсулінотерапії, завдяки зменшенню частоти розвитку ускладнень захворювання.

Інновації, що змінили світ

Дослідження у Торонто відкрили інсулін і підтримувальну терапію особам із протекуючим його ефектом. Це вперше дало надію людям із цукровим діабетом 1-го типу!



1921
Відкриття інсуліну

100 років інсуліну Відкриття, що рятує життя

INSULIN
100



Завдяки адаптованим профілям дії, аналізи інсуліну нового покоління забезпечують більшу гнучкість та роблять лікування діабету простішим. Інсулін універсальної дії зменшує кількість нічних та ризик гіпоглікемії, вивільнює протрапити дати повільно, а інсуліни з ультракоротким дією дозволяють не планувати прийоми їжі заздалегідь.

Свобода та гнучкість для нового покоління

2010-ті
Нова аналітика інсуліну нового покоління



2021
та після

Що ж далі?

Діагностика, управління, лікування нові методи лікування та інноваційні пристрої, які забезпечать більшу свободу та більш цілеспрямований підхід до лікування діабету.

Базальні інсуліни раз на тиждень, чутливі до глюкози та надшвидкі інсуліни, пероральне лікування наступного покоління, нові цифрові медичні рішення, та інші інноваційні клінічні і навіть надіє на повне вилікування діабету – це частинка нашого зусилля, щоб перемогти діабет.



ТОВ «Ново Нордіск Україна»,
Україна, 02074, м. Київ, вул. Валерійська, 13-15,
телефон: (044) 389 44 00, факс: (044) 389 44 01,
www.novonordisk.com, www.novonordisk.com, www.diabet.org.ua

Субклінічний гіпотиреоз і предіабет

Під час чергової сесії науково-освітнього проєкту «Школа ендокринолога», що відбулася 9-12 червня, учасники заходу мали змогу спостерігати за діалогом експертів, присвяченим питанню сполучення і взаємозв'язку субклінічного гіпотиреозу та предіабету. В обговоренні взяли участь завідувачка кафедри ендокринології Івано-Франківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Надія Василівна Скрипник і завідувачка кафедри внутрішньої медицини № 1 Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, доктор медичних наук, професор Надія Василівна Пасечко.



Н.В. Скрипник



Н.В. Пасечко

При лікуванні пацієнтів з поєднанням цих станів важливо визначити, яка саме патологія є первинною, а яка – опосередкованим наслідком. Незважаючи на наявність чітких рекомендацій та алгоритмів дій, для оптимальної лікарської тактики (особливо в складних ситуаціях) необхідні досконале клінічне мислення і детальний розбір кожного індивідуального пацієнта.

За даними Колорадського епідеміологічного дослідження, з віком кількість осіб з підвищеним показником тиреотропного гормону (ТТГ) прогресивно зростає (особливо серед жінок). У віці 35-55 років частка жінок з гіпотиреозом практично вдвічі перевищує чисельність чоловіків з аналогічним станом. Загалом за останні 20 років поширеність патологічних станів щитоподібної залози (ЩЗ) зростає в 2,5 рази. Під спостереженням ендокринологів України перебувають 4,7 млн хворих з різноманітними тиреоїдними захворюваннями (це лише офіційна статистика): на думку експертів, у реальному житті ті чи інші порушення роботи ЩЗ спостерігаються в 44-76% населення України (Вернігорський В.С.).

Відповідно до ретроспективного аналізу даних Національного обстеження здоров'я та харчування (NHANES, США), серед осіб із субклінічним гіпотиреозом порушення вуглеводного обміну (цукровий діабет (ЦД) і предіабет) зустрічаються значно частіше, ніж у пацієнтів з нормальним станом ЩЗ (у кожного третього хворого). Серед пацієнтів з еутиреоїдним станом гіперглікемія супроводжує лише 17,9% випадків.

Оскільки значна частина регіонів України є йододефіцитною, питання гіпотиреозу має надзвичайно високу актуальність. Доведено, що гормони ЩЗ здатні впливати на утилізацію глюкози. На тлі йодного дефіциту з'являється явний або субклінічний гіпотиреоз, який зумовлює порушення мікроциркуляції з розвитком гіпоксії, активацію перекисного окиснення ліпідів, ендотеліальну дисфункцію, а також погіршення утилізації глюкози. В таких умовах водночас порушується периферична дейодиназа – відщеплення одного атома йоду від тироксину з утворенням трийодтироніну. На тлі гіпотиреозу перебувають ліпідний профіль крові (зростає його атерогенність), унаслідок чого розвивається неалкогольний стеатогепатит з подальшою активацією гліколітичного та глікогенолізу і, навпаки, зі зниженням активності гліколізу. Важливою мішенню гіпотиреозу є висцеральна жирова тканина, порушення функціонування якої зумовлює лептинорезистентність. Хронічному гіпотиреозу притаманні також ознаки хронічного неспецифічного запалення з підвищенням рівня прозапальних цитокінів (фактора некрозу пухлини- α , інтерлейкіну-6, С-реактивного білка тощо). Вищезазначені ланки патогенезу, зрештою, спричиняють інсулінорезистентність та індукований гіпотиреозом метаболічний синдром (Скрипник Н.В., Вацуба Т.С., 2017).

Навіть субклінічний гіпотиреоз підвищує серцево-судинний ризик за рахунок дисліпідемії, потовщення комплексу інтима-медіа, ендотеліальної дисфункції, розвитку діастолічної дисфункції міокарда. В метааналізі N. Rodondi та співавт. (2006) продемонстровано, що субклінічний гіпотиреоз асоціюється з підвищеним ризиком розвитку ішемічної хвороби серця. Водночас автори виявили, що збільшення рівня ТТГ асоціюється з підвищенням рівня

Таблиця 1. Рекомендації зі скринінгу гіпотиреозу в дорослих без ознак захворювань ЩЗ

Організація	Рекомендації зі скринінгу
American Thyroid Association	Кожні 5 років для жінок і чоловіків віком >35 років
American Association of Clinical Endocrinologists	У пацієнтів літнього віку (особливо в жінок)
American Academy of Family Physicians	У пацієнтів віком ≥ 60 років
American College of Physicians	У жінок віком ≥ 50 років з випадково виявленими ознаками/симптомами, що дозволяють запідозрити захворювання ЩЗ

Таблиця 2. Показники вуглеводного обміну в нормі за наявності ЦД і предіабету (Американська діабетологічна асоціація, 2019)

Стан	HbA _{1c} , %	ГПН, ммоль/л	ПГТ, ммоль/л
ЦД	$\geq 6,5\%$	$\geq 7,0$	$\geq 11,1$
Предіабет	5,7-6,4	5,6-6,9	7,8-11,0
Норма	<5,7	<5,6	<7,8

Примітки: ГПН – глікемія плазми натще, ПГТ – пероральний глюкозотолерантний тест.

ліпідів у сироватці крові та зростанням ймовірності розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ), а також, навпаки, компенсація гіпотиреозу сприяє нормалізації ліпідного профілю та, ймовірно, зменшенню ризику асоційованих з дисліпідемією ССЗ.

Рекомендації щодо скринінгу гіпотиреозу, надані різними фаховими організаціями, значно відрізняються (табл. 1), що ще раз підкреслює важливість індивідуальної оцінки кожного клінічного випадку.

Щодо гіпотиреозу повинні бути обізнані не лише ендокринологи, а й лікарі інших спеціальностей. Наразі значну увагу цій проблемі приділяють гінекологи, які проводять визначення гормонів ЩЗ усім жінкам, котрі планують вагітність.

Що стосується лікування первинного гіпотиреозу, то на сьогодні воно є однозначно зрозумілим: препарат вибору – синтетичний левотироксин. Мета гормонозамісної терапії – відновлення фізичного стану та психологічної рівноваги, а також підтримка рівня ТТГ у межах референтних значень. Після призначення замісної терапії рівень ТТГ слід проконтролювати через 6-8 тиж і відкоригувати дозу для досягнення стабільного рівня ТТГ. Згодом рівень ТТГ можна контролювати 1 р/4-6 міс, надалі – щороку (Okosieme O. et al., 2016).

Частка пацієнтів з гіпотиреозом залишаються незадоволеними терапією левотироксином і, незважаючи на нормальний рівень ТТГ, у них спостерігаються стійкі симптоми зниження функції ЩЗ; цими симптомами не слід нехтувати (необхідно призначити додаткові обстеження). В деяких випадках може знадобитися повторна перевірка факту наявності в пацієнта гіпотиреозу.

Оптимальним кроком для збільшення дози при титруванні є 12,5 мкг, тому зручним у користуванні препаратом є оригінальний левотироксин Еутирокс® (Merck, Німеччина), представлений у широкій дозовій лінійці (25, 50, 75, 100, 125, 150 мкг) (Рекомендації Американської тиреоїдної асоціації (ATA), 2017).

Для полегшення сприйняття питання доповідачки навели учасникам клінічний випадок пацієнтки віком 42 роки, яка скаржилась на підвищену стомлюваність, погіршення пам'яті, схильність до закріплів і набільшості артеріального тиску.

Об'єктивно: шкірні покриви без особливостей, визначається пастозність нижніх кінцівок, ЩЗ без пальпаторних змін. Індекс маси тіла – 26 кг/м², окружність талії – 90 см, артеріальний тиск – 145/105 мм рт. ст., частота серцевих скорочень – 67 уд./хв. Лабораторні показники: ТТГ –

6,2 мОд/мл, тироксин (Т4) вільний – 19 пмоль/л, антитіла до тиреопероксидази – 43 Од/мл, глікемія натще – 6,2 ммоль/л, глікований гемоглобін – 6,1%.

Цій пацієнтці необхідно прагнути до зниження ТТГ до цільового рівня <2,5 мОд/л за допомогою замісної терапії левотироксином. Дотримання таких меж є особливо важливим у випадках, коли жінка планує вагітність. Призначаючи левотироксин, у даному випадку слід розпочинати з дози 12,5 мкг/добу, в подальшому титруючи дозу до досягнення необхідного показника ТТГ. Згодом під час вагітності слід контролювати ТТГ відповідно до триместр-специфічних норм (ATA, 2017).

Окрім підвищення рівня ТТГ, отже, й гіпотиреозу, в цієї пацієнтки спостерігається порушення вуглеводного обміну. Відповідно до сучасного визначення, предіабет – порушення обміну вуглеводів, яке асоціюється з високим ризиком розвитку ЦД і характеризується рівнями глюкози плазми крові, недостатніми для встановлення діагнозу діабету (табл. 2).

Цьому стану притаманна підвищена глікемія натще та/або порушення толерантності до глюкози. Предіабет є незалежним чинником ризику розвитку ССЗ. У випадку предіабету від початку метаболічних змін до клінічної манифестації ЦД минає у середньому 5 років. Небезпечною цю проблему робить те, що на момент установлення діагнозу ЦД 2 типу в 20% пацієнтів уже наявні мікро- та макросудинні ускладнення (Standards of Medical Care of Diabetes, 2020). Саме тому стан пацієнтки з наведеного клінічного випадку слід ретельно моніторувати та 1 раз на півроку проводити тест толерантності до глюкози.

Ризик прогресування предіабету до ЦД 2 типу асоціюється з підвищенням ТТГ і зниженням вільного Т4 (навіть у межах нормальних значень). Що вищим є ТТГ і що нижчим – Т4, то більша ймовірність переходу предіабету в манифестний діабет (Chaker L. et al., 2016).

Вітчизняне скринінгове дослідження, проведене в м. Харкові, виявило, що осіб з гіпотиреозом та ожирінням слід обов'язково обстежувати

щодо предіабету. За гіпотиреозу знижується кровоток у м'язовій та жировій тканинах, на тлі чого зменшується поглинання глюкози, отже, розвивається інсулінорезистентність, яка, своєю чергою, знижує ефективність впливу гормонів ЩЗ на метаболізм. Останнє пов'язано з тим, що дія трийодтироніну залежить не лише від його вмісту в плазмі крові, а й від активності дейодинази, а на тлі інсулінорезистентності експресія та активність йодтиронідейодинази 2 типу знижуються (Brenta G., 2010).

Частою причиною гіпотиреозу є аутоімунний тиреоїдит. У такому випадку хронічне запалення низької інтенсивності запускає каскад метаболічних змін (у т. ч. порушення толерантності до глюкози). Слід зауважити, що прозапальні медіатори спричиняють також епігенетичні розлади, збільшуючи ймовірність розвитку новоутворень (Fernandes J.V. et al., 2015).

Під час оцінки ризику розвитку діабету та предіабету слід урахувати такі чинники, як вік >45 років, надлишкова маса тіла або ожиріння, сімейний анамнез ЦД чи анамнез гестаційного ЦД, артеріальна гіпертензія, низька фізична активність, наявність синдрому полікістозних яєчників і ССЗ. У діагностиці застосовується також шкала FINDRISK. При оцінці <12 балів за цією шкалою 10-річний ризик розвитку ЦД становить 1 зі 100, при оцінці 12-14 балів – 1 із 6, а при оцінці 15-20 балів – 1 із 2.

На жаль, корекція факторів ризику не гарантує переходу предіабету в нормоглікемію. За даними дослідження ACCORD, близько 70% випадків предіабету є незворотними, тому однієї модифікації способу життя для запобігання розвитку манифестного ЦД недостатньо; може знадобитися фармакотерапія.

Метформін довів свою здатність запобігати розвитку діабету чи відтермінувати його. За даними відомого дослідження DPP/PPOS, за 2,8 року спостереження метформін знижував частоту розвитку ЦД на 31% (порівняно із плацебо), причому більший ефект спостерігався в осіб з ожирінням, а також у пацієнтів з високим показником глікемії натще (Arora V.R. et al., 2017).

Неінтервенційне дослідження впливу метформіну пролонгованої дії (Глюкофаж® XR, Merck, Німеччина) на глікемію виявило, що в 50% пацієнтів із предіабетом, які приймали Глюкофаж® XR у дозі 1000-1500 мг/добу впродовж 12 тиж, вдалося досягти цільових показників HbA_{1c}. Слід зауважити, що Глюкофаж® XR є єдиним в Україні препаратом метформіну, в якого серед показань до застосування – профілактика ЦД.

У наш час важливим є також те, що терапія метформіном асоціюється з достовірним зменшення смертності в пацієнтів із ЦД і коронарною хворобою (COVID-19). На тлі прийому метформіну смертність на 74% менша за показники в хворих, які не приймали цього препарату (Шестакова М.В. і співавт., 2020).

Отже, гіпотиреоз (у т. ч. субклінічний) та предіабет мають спільні патогенетичні ланки, а коморбідний перебіг цих захворювань підвищує ризик розвитку ускладнень. Вчасна діагностика дисфункції ЩЗ і розладів толерантності до глюкози в поєднанні з активною їх корекцією за допомогою гормонозамісної терапії (Еутирокс®) та метформіну (Глюкофаж® XR) дозволяє покращити стан пацієнтів, а також запобігти прогресуванню ендокринно-метаболічних розладів у майбутньому.

Підготувала Лариса Стрільчук

UA-GLUC-PUB-082021-083

Селенодефіцит і патологія щитоподібної залози: зв'язок, яким не можна нехтувати

Селен – есенціальний мікроелемент, що має надзвичайно важливу роль у забезпеченні фізіологічних процесів людського організму; він необхідний для синтезу низки функціональних білків (селенопротеїнів), через які реалізує антиоксидантні, протизапальні, протипухлинні й інші властивості. Селен був уперше описаний у 1817 р.; свою красиву назву отримав на честь місяця (із грецької – Σελήνη), за однією з версій, завдяки своєму сірому кольору з металевим блиском. Щитоподібна залоза (ЩЗ) – орган з найбільшою концентрацією селену на 1 г тканини, що опосередковано відображає значення цього мікроелемента для нормальної роботи ЩЗ. У цьому огляді підсумовано сучасні знання щодо ролі селену у функціонуванні ЩЗ і ефективності прийому його добавок у лікуванні захворювань ЩЗ.

► Потреба в селені та забезпеченість ним населення

Джерелом селену для людини можуть бути як органічні (селенометіонін, селеноцистеїн), так і неорганічні сполуки (селеніт, селенат). Селенометіонін міститься в рослинних продуктах (особливо в злаках) і селенових дріжджах, селеноцистеїн – здебільшого в продуктах тваринного походження. Неорганічні форми (селеніт і селенат) є компонентами харчових добавок. Згідно з дослідженням Waegeneers і співавт. (2013), у раціоні харчування основними джерелами селену є м'ясні продукти та риба.

Відповідно до міжнародних і національних рекомендацій різних країн світу чоловіки мають споживати 40-85 мкг селену на добу, жінки – 30-70 мкг. Згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України № 1073 від 03.09.2017 р. «Про затвердження Норм фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах і енергії» рекомендована кількість селену для чоловіків становить 70 мкг/добу, для жінок – 50 мкг/добу; в період вагітності та лактації, а також для жінок похилого віку – 70 мкг/добу.

Вважається, що близько 15% населення планети страждає на дефіцит селену, при цьому його споживання в різних країнах досить сильно варіює. В Європі споживання селену з їжею становить ≈40 мкг/день, тобто нижче за рекомендований рівень. Загалом у Східній Європі ситуація гірша, ніж у Західній Європі (Santos L.R. et al., 2018). Недостатнє забезпечення селеном спостерігається і в Україні (Гончарова О.А., 2014; Білецька Е.М.; Онул Н.М., 2013).

Головною причиною дефіциту селену є недостатнє надходження цього мікроелемента з рослинною і тваринною їжею через його низький уміст у ґрунті сільськогосподарських угідь. Крім того, встановлено, що підвищена експозиція токсичних речовин (свинцю, кадмію, ртуті, миш'яку, алюмінію) порушує всмоктування селену в тварині і людини. Знижений рівень селену виявлено в курців і осіб літнього віку, при значному вживанні яєць, білого рису, алкоголю та кави (Park K. et al., 2011).

► Селен і ЩЗ

Припущення про життєво важливу роль селену у функціонуванні ЩЗ стали висловлювати тоді, коли

в Заїрі (зараз – Демократична Республіка Конго) був виявлений зв'язок між дефіцитом селену та йоду з патологією під назвою «мікседематозний ендемічний кретинізм». Дещо пізніше було встановлено, що за селенової недостатності відбувається зниження синтезу селенопротеїнів, зокрема йодотироніндейодиназа, які відповідають за перетворення тироксину (Т4) в біологічно активну форму трийодтиронін (Т3). Отже, на тлі дефіциту селену погіршується функція тиреоїдних гормонів.

Утім, на цьому роль селену у функціонуванні ЩЗ не закінчується. Іншими селенопротеїнами є глутатіонпероксидази, які мають антиоксидантну функцію. Зниження продукції тиреоїдних гормонів на тлі дефіциту селену зумовлює стимуляцію гіпоталамо-гіпофізарної осі зі збільшенням секреції тиреотропного гормона (ТТГ). ТТГ стимулює перетворення Т4 в Т3 йодотироніндейодиназами, в процесі чого утворюється пероксид водню. Через знижену активність глутатіонпероксидази на тлі селенодефіциту пероксид водню накопичується в тканині ЩЗ, спричиняючи ушкодження тирцитів.

Зв'язок дефіциту селену з патологією ЩЗ підтверджено за допомогою низки епідеміологічних досліджень. Так, до великого дослідження Q. Wu та співавт. (2014) було залучено 6152 осіб, майже половина з яких проживала в регіоні з адекватним забезпеченням селеном,

а друга – з недостатнім. Середній рівень концентрації селену в сироватці крові між групами відрізнявся практично вдвічі. Автори встановили, що поширеність захворювань ЩЗ (маніфестний та субклінічний гіпотиреоз, аутоімунний тиреоїдит, зоб) була значно нижчою в регіоні з адекватним забезпеченням селеном.

L. B. Rasmussen і співавт. (2011) проаналізували дані 400 осіб та встановили, що низька концентрація селену в сироватці крові асоціюється з вищим ризиком розвитку зоба і вузлів ЩЗ.

F. Shen і співавт. (2015) провели метааналіз, метою якого було виявлення зв'язку рівня споживання селену, міді, магнію в сироватці крові з раком ЩЗ. Аналіз містив 8 досліджень за участю 1291 пацієнта (загалом). Автори встановили, що в осіб з раком ЩЗ рівень селену та магнію є нижчим, а рівень міді – вищим, ніж у здорових людей.

► Доказова база ефективності прийому селену при патології ЩЗ

За допомогою значної кількості досліджень було вивчено вплив додаткового прийому селену на перебіг різних захворювань ЩЗ (насамперед при аутоімунному тиреоїдиті (тиреоїдиті Хашимото), хворобі й орбітопатії Грейвса).

Аутоімунний тиреоїдит

У дослідженні R. Gartner і співавт. (2002) через 3 міс призначення селену в дозі 200 мкг/добу в пацієнтів з аутоімунним тиреоїдитом рівень антитіл до тиреопероксидази (ТРОАб) знизився на 40% (порівняно з 10% у групі плацебо), а в 9 із 36 хворих (25%) він повністю нормалізувався. Також на тлі прийому селену покращилися ультразвукова картина ЩЗ і самопочуття пацієнтів.

У схожому дослідженні L. H. Duntas і співавт. (2003) у групі прийому селенометіоніну в дозі 200 мкг/добу та левотироксину рівень ТРОАб знизився на 46% через 3 міс і на 55,5% через 6 міс, тоді як у групі плацебо (на тлі прийому лише левотироксину) – на 21 і 27% відповідно.

Таблиця. Огляд результатів застосування добавок селену в пацієнтів із тиреоїдитом Хашимото

Розмір вибірки (жінки/чоловіки)	Додаткове застосування	Тривалість лікування	Рівень селену	Рівень атТПО	УЗД-оцінка	Країна	Автори
71 (71/0)	Na ₂ SeO ₃ 200 мкг/добу	90 днів	✓	Зменшення на 36%	✓	Німеччина	Gartner, 2002
36 (36/0)	Na ₂ SeO ₃ 200 мкг/добу	90 днів	×	Без ефекту	×	Австрія	Karanicas, 2008
70(45/25)	Na ₂ SeO ₃ 200 мкг/добу	3 міс	✓	Без ефекту	×	Іран	Kachouel, 2018
61	Na ₂ SeO ₃ 200 мкг/добу	6 міс	✓	Без ефекту	✓	Нідерланди	Eskes, 2014
88(88/0)	SeMet 200 мкг/добу	3 міс	×	Зменшення на 26%	×	Туреччина	Turker, 2006
86 (53/33)	SeMet 200 мкг/добу	3 і 6 міс	✓	Зменшення тиреоїдних антитіл	✓	Греція	Anastasiakakis, 2012
55 (50/5)	SeMet 200 мкг/добу	3 і 6 міс	✓	Зменшення на 5% через 3 міс, на 20% через 6 міс	✓	Бразилія	De Farias, 2015
65 (56/9)	SeMet 200 мкг/добу	6 міс	✓	Зменшення на 56%	×	Греція	Duntas, 2003
80 (80/0)	SeMet 200 мкг/добу	6 міс + 6 міс	×	Зменшення на 21%	×	Греція	Mazokopakis, 2007

Примітки: Na₂SeO₃ – селеніт натрію; SeMet – селенометіонін; атТПО – антитіла до тиреопероксидази; × – не визначали; ✓ – визначали.

L-селенометіонін
СЕЛЕНОРМ
Природна форма селену

OMNIFARMA



Природна форма селену для ефективного усунення його дефіциту

Склад: 1 таблетка містить: основна речовина: L-селенометіоніну – 250 мкг (відповідає 100 мкг селену); допоміжні речовини. **Рекомендації щодо застосування:** СЕЛЕНОРМ рекомендується як додаткове джерело селену з метою усунення його дефіциту в організмі. Застосування у складі L-селенометіоніну забезпечує високий рівень засвоєння селену організмом.

Спосіб застосування: дорослим по 1 таблетці 1 раз на добу під час або після прийому їжі. **Виробник:** ТОВ «ОМНІФАРМА КИЇВ» (Україна). Дієтична добавка.

www.omnifarma.com.ua

Загалом було проведено чимало досліджень із вивчення ефективності терапії селеном у дозі 200 мкг у результаті з аутоімунним тиреоїдитом. Узагальнені результати цих досліджень представлено в таблиці.

R. Negro та співавт. (2007) призначили 2143 випадком з аутоімунним тиреоїдитом у стані еутиреозу селенометіонін у дозі 200 мкг/добу чи плацебо. В групі селену автори виявили зниження рівнів ТРОАб, нормалізацію ехогенності ШЗ, скорочення частоти дисфункції ШЗ у післяпологовому періоді та розвитку постійного гіпотиреозу.

В дослідженні I. Pirola та співавт. (2016) пацієнти основної групи отримували селенометіонін у дозі 83 мкг/добу протягом 4 міс. Наприкінці курсу лікування 17,2% учасників з аутоімунним тиреоїдитом і порушенням тиреоїдним статусом відновили стан еутиреозу (респонденти). Частка респондентів була значно вищою в групі селену (31,3%) порівняно із групою контролю (3,1%; $p < 0,0001$).

Найсвіжіше дослідження було проведено Y. Hu та співавт. (2021), які прагнули не лише оцінити клінічний ефект добавки селену в пацієнтів з аутоімунним тиреоїдитом, а й дослідити потенційний механізм його дії за цієї патології. Результати продемонстрували, що лікування селеном у дозі 200 мкг/добу протягом 6 міс значно знизило рівень ТРОАб, ТГАб і ТТГ порівняно з контрольною групою. Цей ефект реалізувався завдяки збільшенню антиоксидантної активності та стимулюванню регуляторних Т-клітин. Вважається, що зниження функції саме цих клітин сприяє розвитку аутоімунних процесів.

Оскільки вивченню ролі селену в лікуванні аутоімунного тиреоїдиту присвячено чимало рандомізованих контрольованих досліджень, у яких застосовували препарати селену у дозах від 80 до 200 мкг, низкою авторів було проведено систематичні огляди з метааналізом цих досліджень. Так, A. Toulis і співавт. (2010) установили, що прийом селену протягом 3 міс забезпечив зниження титрів ТРОАб (4 дослідження; $p < 0,0001$), покращення самопочуття та/або настрою (3 дослідження, $p = 0,016$) порівняно із групами контролю.

Свіжіший метааналіз J. Wichman і співавт. (2016) містить більше рандомізованих контрольованих досліджень; вони встановили, що в популяції пацієнтів, які отримують L-тироксин, додавання селену сприяло зниженню титру ТРОАб через 3 міс (7 досліджень; $p < 0,0001$), через півроку (3 дослідження) та 12 міс (1 дослідження). Рівень антитіл до тиреоглобуліну (TRAb) також знизився через 12 міс.

Метааналіз 2021 р., проведений Y. Zuo та співавт., містив 17 рандомізованих контрольованих досліджень; було доведено, що прийом селену значно знижує рівень вільних Т3 та Т4, а також ТРОАб у пацієнтів з аутоімунним тиреоїдитом.

Хвороба Грейвса

V.B. Vrcsa і співавт. (2004) продемонстрували, що застосування харчової добавки з комбінацією антиоксидантів (вітамін С 200 мг, вітамін Е 36 мг, бета-каротин 6 мг, селен 60 мкг) на додаток до терапії метимазолом у пацієнтів із хворобою Грейвса забезпечує швидше досягнення еутиреозу, ніж за використання лише метимазолу.

В дослідженні L. Wang і співавт. (2016) у групі пацієнтів, яким на додаток до метимазолу призначали селен по 100 мкг двічі на день, було виявлено вираженіше зниження рівнів антигиреоїдних антитіл, вільних Т4 і Т3, а також підвищення ТТГ порівняно з контрольною групою.

В дослідженні B. Xu та співавт. (2019) у групі комбінованого лікування метимазолом і селеном у дозі 200 мкг/добу було виявлено значне зниження рівнів вільних Т3 та Т4, а також антигиреоїдних антитіл порівняно із групою монотерапії метимазолом.

Орбітопатія Грейвса

Дослідження C. Marcocci та співавт. (2011) було присвячене порівнянню ефективності селену і пентоксифіліну в пацієнтів з орбітопатією Грейвса помірного

ступеня. Дослідники виявили, що на відміну від пентоксифіліну 6-місячне застосування селену по 100 мкг двічі на добу зумовило поліпшення якості життя хворих і затримку прогресування орбітопатії. Ще через півроку спостереження відмінності між групами збереглися.

Хоча переваги застосування селену при орбітопатії Грейвса були отримані лише в одному рандомізованому контрольованому дослідженні, рекомендація щодо його застосування в нетяжких випадках цієї патології міститься в клінічних настановах Європейської групи з вивчення орбітопатії Грейвса (EUGOGO).

Форма має значення

Сьогодні селен доступний у вигляді дієтичних добавок і препаратів як у неорганічній формі (селеніт натрію), так і в органічній (селенометіонін). Найважливіша перевага органічних форм селену – їхня краща біодоступність. Так, відомо, що в шлунково-кишковому тракті всмоктується $>90\%$ селенометіоніну та $\approx 50\%$ селеніту (Fairweather-Tait S.J. et al., 2010; Zhang S.-Q. et al., 2020). Всмоктування селенометіоніну відбувається за рахунок транспорту метіоніну, а неорганічного селену (наприклад, селеніту натрію) – шляхом пасивної дифузії, що є менш ефективним. У значній кількості клінічних досліджень вивчали саме селенометіонін, отже, він має потужну доказову базу.

На українському ринку селенометіонін представлений дієтичною добавкою Селеном фармацевтичної компанії «ОмніФарма»; одна таблетка містить органічну форму селену – L-селенометіонін (250 мкг, що відповідає 100 мкг елементарного селену). L-селенометіонін, що є органічною формою селену (присутня в окремих видах горіхів, зернових, бобових), забезпечує високий рівень всмоктування в кишечнику та засвоєння селену організмом. Селеном рекомендовано вживати як додаткове джерело селену з метою усунення його дефіциту в організмі.

Підготувала **Наталія Александрук**



НОВИНИ МОЗ



Для лікування COVID-19 закупили нову партію препарату тоцилізумаб

2784 флакони препарату тоцилізумаб поставили на національний склад. Далі лікарський засіб буде розподілено до регіонів для своєчасної допомоги тяжкохворим із COVID-19.

«Світова практика використання препарату та тогочасний досвід його використання в лікуванні українців дає підстави й надалі його застосовувати. Дослідження ще тривають, але зараз, якщо є можливість зберегти життя, маємо її використати, – коментує постановку заступник міністра охорони здоров'я Олександр Комаріда та додає: – ДП «Медичні закупівлі України» придбала патентований оригінальний препарат безпосередньо у виробника».

Зараз також триває закупівля 14 346 упаковок ремдесвіру. Також є домовленості про постачання інноваційного противірусного препарату прямої дії, про що буде повідомлено додатково. Цей препарат призначають пацієнтам, які зотримують амбулаторне лікування, з метою уникнення ускладнень і госпіталізації. Зараз лікарський засіб знаходиться на третій (останній) стадії клінічних досліджень. Міністерство охорони здоров'я (МОЗ) попередньо домовилося про квоту на поставку препарату для лікування 300 тис. пацієнтів.

МОЗ продовжує допомагати регіонам підготуватись до реагування на потенційний спалах COVID-19 в осінньо-зимовий період. Визначено та законтрактовано 257 лікарень спеціалізованої допомоги пацієнтам із COVID-19. Вони розподілені на заклади 1-ї та 2-ї хвилі реагування. Потужності цих лікарень становлять 38 943 ліжка, з них із киснем 37 222 (96%), реанімаційних і 3 211. Для амбулаторного лікування закуплено 14 790 кисневих концентраторів. Для цього в межах спеціальної субвенції з державного бюджету місцевим бюджетам було надано понад 693 млн грн. Ці кисневі концентратори передано до територіальних громад, які є власниками відповідних амбулаторій. Додатково 43 лікарні отримали 152 млн грн для вдосконалення систем киснепостачання. Також у межах міжнародної технічної допомоги вже

змонтовано нові кисневі станції ще у 20 закладах, які надаватимуть допомогу пацієнтам з COVID-19.

Щеплення – суперсила від хвороб. Важливо вакцинувати дітей до початку навчального року

Імунізація запобігає 2-3 млн смертей у світі щороку. Ще 1,5 млн людей можна врятувати, якщо охоплення щепленнями збільшиться. Щоб привернути увагу українців до планової вакцинації дітей і дорослих навіть під час пандемії COVID-19, МОЗ України за підтримки Агентства США з міжнародного розвитку (USAID) та Дитячий фонд ООН (ЮНІСЕФ) розпочинають інформаційну кампанію «Щеплення – суперсила від хвороб».

Наближається день, коли діти вперше сядуть за парти або повернуться до садочків і шкіл після канікул. Єдиний ефективний спосіб захистити їх від небезпечних і часто невилкованих хвороб – вакцинація. Відповідно до Національного календаря профілактичних щеплень, діти отримують захист від 10 інфекційних захворювань: кашлюка, дифтерії, правця, кору, паротиту, краснухи, туберкульозу, гемofilіної інфекції типу b (ХІВ-інфекції), гепатиту В та поліомієліту.

Попри те що регіони повністю забезпечені необхідною кількістю вакцин, темпи щеплення повільні. За даними Центру громадського здоров'я, на кінець червня цього року тільки 38% дітей віком 6 років вакциновані від поліомієліту, 31,6% – від дифтерії та правця.

«Пандемія негативно позначається на темпах рутинної вакцинації, і така ситуація склалася в багатьох країнах світу, – розповідає Ігор Кузін, заступник міністра охорони здоров'я – головний державний санітарний лікар України. – Але минулий рік показав, що навіть на піку захворюваності на COVID-19 ми можемо мати високий рівень охоплення щепленнями від вакцинокеруваних хвороб. Ці захворювання нікуди не ділися, тож переривання планової вакцинації є дуже загрозовим для здоров'я українців. Ми залучаємо сімейних лікарів і педіатрів розповідати своїм маленьким пацієнтам і їхнім батькам про можливість

вакцинуватися, а батьків просимо подбати про здоров'я та здоров'я їхніх дітей, щоб вони могли безпечно зростати, грати й навчатися в колі однолітків».

Параліч, ураження серця й мозку, пневмонія – такими є можливі ускладнення поліомієліту, дифтерії, кору, якщо не вакцинуватися вчасно. Держава закуповує всі вакцини, які вводяться до Національного календаря профілактичних щеплень. Тож усе, що треба зробити батькам, – звернутися до сімейного лікаря або педіатра. Відповіді на всі запитання про щеплення в умовах пандемії COVID-19 також можна знайти на інформаційному ресурсі [vaccination.org.ua](https://www.vaccination.org.ua).

«Кожна дитина має право на здоров'я та освіту. Перед початком навчального року діти мають отримати планові щеплення за національним календарем. Крім того, я закликаю всіх вчителів і батьків зробити щеплення від COVID-19. Ми знаємо, що вакцини працюють. Я зробив щеплення. Давайте об'єднаємо зусилля, щоб забезпечити безперервну освіту та зробити наші школи безпечним місцем для кожної дитини», – зазначає Мурат Шахин, представник ЮНІСЕФ в Україні.

«За останні роки Україна досягла значних успіхів у розширенні доступу до планової імунізації. COVID-19 змушує нас подвоїти зусилля для того, щоб забезпечити кожній дитині можливість отримати необхідні щеплення, – зауважив Джим Хоуп, директор Місії USAID в Україні. – Аби підкреслити важливість імунізації, ця кампанія використовує контент, який є цікавим для аудиторії та базується на реальних даних. Вона закликає всіх нас краще інформувати суспільство про те, що вакцини є безпечними, і про те, наскільки важливою є вакцинація для того, щоб захистити наші громади, наших рідних і близьких».

Упродовж першого етапу кампанії, що розпочався в серпні, за допомогою відеороликів, білбордів й інших інформаційних матеріалів батькам нагадують про необхідність вакцинації дітей відповідно до Національного календаря профілактичних щеплень, особливо під час пандемії. Другий етап кампанії буде присвячено питанню вакцинації дорослих.

За матеріалами

пресслужби МОЗ України: <https://mz.gov.ua>

нове покоління
α-ліпоєвої кислоти
для потужного
антиоксидантного
захисту

РАЙТ

Перший в Україні
R(+)-енантіомер
α-ліпоєвої кислоти*

Саме R(+)-енантіомер
АЛК має позитивні
біологічні ефекти*

R(+)-енантіомер АЛК
краще за традиційну
(рацемічну) АЛК
реактивує антиокси-
дантну систему*



**Вироблено в Україні
з імпортованої субстанції**

R ALPHA-LIPOIC ACID
R(+)-енантіомер альфа-ліпоєвої кислоти

Добавка дієтична.

Склад: 1 капсула містить: основна речовина: натрієва сіль R(+)-енантіомеру альфа-ліпоєвої (тіоктової) кислоти – 375 mg (mg) (що еквівалентно 300 mg (mg) R(+)-енантіомеру альфа-ліпоєвої кислоти); допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, кремнію діоксид, кальцію стеарат, лактоза. **Рекомендації щодо споживання:** РАЙТ рекомендується в якості дієтичної добавки до раціону харчування як додаткове джерело альфа-ліпоєвої кислоти при станах, пов'язаних із оксидативним стресом та порушеннями роботи антиоксидантної системи. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** вживати дорослим по 1 капсулі на добу натще, за 30 хв до першого прийому їжі, запиваючи питною водою. Мінімальна тривалість курсу споживання – 2 місяці. При необхідності курс споживання можна повторити. За призначенням лікаря добова доза і курс споживання можуть бути змінені. Перед початком застосування рекомендована консультація лікаря. **Протипоказання:** індивідуальна непереносимість компонентів, вагітність та період лактації. **Форма випуску:** капсули №30 і/або №60 у полімерних контейнерах. **Виробник:** ТОВ «ОМНІФАРМА КИЇВ» (Україна).

* Юзвенко Т.Ю., Тарасенко С.А., Марченко О.В. Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна (2019)

omnifarma.com.ua

Н.О. Кравчук, д.м.н., професор, провідний науковий співробітник відділення фармакотерапії ендокринних захворювань
ДВ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків;
І.П. Дунаєва, к.м.н., кафедра клінічної фармакології та внутрішньої медицини Харківського національного медичного університету

Фізіологічна роль та перспективи клінічного застосування R-енантіомера α -ліпоєвої кислоти

Альфа-ліпоєва кислота (АЛК) вперше була виділена в 1951 році як кофермент у циклі Кребса [1]. Це сполучення належить до ліпоамідів, функціонує як кофактор у мультиферментних комплексах, котрі каталізують окислювальне декарбоксілювання α -кислот, як-от піровиноградна й α -кетоглутарова кислоти [2, 3], і є потужним природним антиоксидантом. Згодом було встановлено, що синтетична АЛК існує в R- та S-енантіометричних структурних формах у співвідношенні 50:50, при цьому лише R-форма є важливим ендogenous кофактором у біологічних системах [4, 5].

R-форма АЛК – це природний метаболічний антиоксидант. Її молекула містить дітіопанове кільце в окисленій формі, яке має здатність розщеплюватися з утворенням дигідроліпоєвої кислоти, котра в невеликій кількості накопичується в клітинах м'язів, серця, печінки й інших тканинах тварин і в клітинах рослин [6-8].

На сьогодні більшість експериментальних і клінічних даних отримано стосовно рацемічної суміші АЛК. Показано, що АЛК, яка вводиться перорально, індукує унікальний набір біохімічних активностей і є потенційною фармакотерапевтичною цінністю проти багатьох патофізіологічних уражень. Зокрема, АЛК описана як потужний біологічний антиоксидант для детоксикації та лікарський засіб від цукрового діабету. Цей засіб використовувався для поліпшення пов'язаних із віком серцево-судинних, когнітивних і нервово-м'язових дефіцитів, а також застосовувався як модулятор різноманітних запальних сигналних шляхів [9-16].

Для підтвердження терапевтичного потенціалу АЛК поряд із численними експериментальними дослідженнями було проведено декілька клінічних випробувань, серед іншого для оцінки ефективності рацемічної АЛК у зменшенні симптомів діабетичних поліневропатій. У клінічних дослідженнях ALADIN і SYDNEY АЛК призначали перорально, внутрішньовенно або внутрішньовенно з подальшим пероральним застосуванням. Метааналіз 4 клінічних досліджень із використанням внутрішньовенного введення АЛК (включно з ALADIN, SYDNEY та першими 3 тижнями прийому АЛК в рамках ALADIN III) показав значне поліпшення діабетичних поліневропатій нижніх кінцівок у пацієнтів, які отримували АЛК у дозі 600 мг/добу протягом 3 тижнів [7]. Хворим на цукровий діабет у дослідженні ALADIN II ввели АЛК внутрішньовенно в дозі 600 або 1200 мг/добу протягом 5 днів, потім – перорально протягом 2 років, що забезпечило поліпшення показників нейропатії [6]. Пацієнти в дослідженні ALADIN III отримували АЛК (600 мг/добу внутрішньовенно) або плацебо протягом 3 тижнів, а потім переходили на пероральний прийом АЛК (600 мг) або плацебо протягом 6 місяців. Однак пероральна фаза цього дослідження не продемонструвала клінічно значимих переваг [17]. Одним із можливих висновків цих досліджень є те, що АЛК, яка вводилася внутрішньовенно, була ефективнішою, ніж у разі її перорального застосування, що може бути пов'язано або з більшою біодоступністю, або з поганою розчинністю препарату в шлунковій кислоті. Утім, деякі дослідження показали, що пероральне застосування АЛК також є ефективним. Наприклад, пероральне плітне дослідження (ORPL) показало зниження

симптомів діабетичної поліневропатії після 3 тижнів прийому АЛК 600 мг тричі на добу [4]. Тоді як у першому сіднейському дослідженні застосовувалося внутрішньовенне введення АЛК [18], у дослідженні SYDNEY II вивчали пероральне застосування АЛК в дозі 600, 1200 або 1800 мг 1 р/добу протягом 5 тижнів [19], й обидва дослідження показали значне поліпшення нейропатичних кінцевих точок.

Ендотеліальні клітини, які вистилають просвіт кровоносних судин, утворюють фізичний інтерфейс між кров'ю та стінкою судини, запобігаючи адгезії тромбоцитів і регулюючи прохідність кровоносних судин. Еластичність стінок регулюється оксидом азоту (NO), що виробляється ендотеліальною синтазою оксиду азоту (eNOS). Втрата активності eNOS спричиняє ендотеліальну дисфункцію без будь-яких обмежень, характеризується зниженою вазодилатацією та прозапальним середовищем із розвитком окислювального стресу. Для компенсації окислювального стресу й ендотеліальної дисфункції залучаються ендogenous антиоксиданти, як-от аскорбат й АЛК, котрі покращують окислювальну-відновний стан плазми й ендотеліальну NO-опосередковану вазодилатацію [20, 21]. Вважають, що антиоксидантна дія АЛК реалізується через сигналний шлях PI3K/Akt, каскад якого розпочинається від рецептора інсуліну та активується АЛК, і цей шлях відіграє важливу роль в активній eNOS [22, 23]. Зокрема, це підтверджується тим фактом, що обробка ендотеліальних клітин аорти людини АЛК значно збільшує синтез NO [24].

Низка експериментальних досліджень із використанням моделей *in vitro* та тварин зміцнили розуміння ролі сигнального шляху інсуліну у вазомоторній функції та підкреслюють терапевтичний потенціал АЛК. Однак дотепер лише клінічне дослідження ISLAND розглядало АЛК як потенційний засіб, котрий перешкоджає розвитку ендотеліальної дисфункції [25]. У цьому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні АЛК порівнювали з ірбесартаном – антагоністом рецепторів ангіотензину II, який використовується переважно для лікування артеріальної гіпертензії. Результати показали, що пероральне введення АЛК (300 мг/добу протягом 4 тижнів) та/або ірбесартану (150 мг/добу протягом 4 тижнів) у пацієнтів із метаболічним синдромом покращувало ендотеліальну вазодилатацію, яка вимірювалася за допомогою неінвазивного тесту реактивності плечової артерії. Це доводить ефективність АЛК як терапевтичного засобу при судинній ендотеліальній дисфункції.

Артеріальна гіпертензія є фактором ризику інсульту, інфаркту й аневрисми черевного відділу аорти, а також провідною

причиною хронічної ниркової недостатності. Навіть помірне підвищення артеріального тиску корелює зі скороченням тривалості життя. Обґрунтування терапевтичного застосування АЛК при артеріальній гіпертензії випливає зі здатності АЛК підвищувати рівень тканинного глутатіону і запобігати шкідливій модифікації сульфгідрильних груп у каналах Ca^{2+} . Було також висловлено припущення, що використання АЛК інгібує ниркову та судинну гіперпродукцію ендотеліну-1 – вазоконстриктора, який секретується ендотелем [26]. Оскільки NO є основним вазодилатором у провідних артеріях, а також з урахуванням нещодавнього відкриття того, що АЛК покращує синтез ендотеліального NO [27], з'явилось нове обґрунтування для вивчення ролі АЛК при високому артеріальному тиску. Клінічне введення АЛК (у поєднанні з ацетил-L-карнітином) показало певну перспективність цього підходу в антигіпертензивній терапії за рахунок зниження систолічного тиску в пацієнтів із високим артеріальним тиском й осіб із метаболічним синдромом [28]. Навпаки, введення АЛК (300 мг/добу протягом 4 тижнів) пацієнтам із метаболічним синдромом не чинило істотного впливу на артеріальний тиск порівняно з групою плацебо [25].

На відміну від рацемічної форми АЛК значно менш досліджені біологічні та клінічні ефекти R-форми АЛК. З огляду на те, що S-форма АЛК є неактивним енантіомером, який зустрічається лише в синтетичних продуктах АЛК (і міститься практично в усіх лікарських засобах і дієтичних добавках, присутних на ринку України), можна вважати, що більшість біологічних та клінічних ефектів рацемічної суміші пов'язані саме з R-енантіомером АЛК (R-АЛК).

На сьогодні отримані стабільні форми R-енантіомера АЛК у вигляді натрієвої солі та доведена їхня вища біодоступність порівняно з рацемічною сумішшю [5]. Доведено, що після однократного перорального прийому 300 мг R-АЛК фармакокінетичні характеристики аналогічні таким, які мають місце після однократного застосування рацемічної суміші тіоктової кислоти (інша назва АЛК) у дозі 600 мг [29].

Встановлено, що R-АЛК індукує цілий спектр важливих клітинних реакцій, починаючи з потужного антиоксидантного ефекту завдяки властивості нейтралізувати вільні радикали [18, 19]. Вивчається можливість застосування R-АЛК як мікронутрієнта та терапевтичного засобу для лікування діабетичних поліневропатій і нейродегенеративних захворювань, насамперед хвороби Альцгеймера, порушене вуглеводного обміну та метаболічного синдрому. R-АЛК вилучає вільні радикали, хелатує метали, поновлює рівні внутрішньоклітинного глутатіону. Завдяки цим



Н.О. Кравчук

властивостям R-АЛК стала важливим інгредієнтом у полівітамінних формулах і дієтичних добавках, які застосовуються в антивейджинг-медицині та при розладах, котрі супроводжуються оксидативним стресом. Використання R-АЛК при клінічних і функціональних зсувах у пацієнтів із синдромом зап'ятого каналу від легко до середньої тяжкості ступеня забезпечувало зменшення симптомів захворювання та покращення функціонального стану.

При порівняльній оцінці рацемічної форми АЛК і R-АЛК у випадку болю в попереку отримані дані, які довели більшу ефективність R-АЛК з погляду значимого впливу на больові симптоми, швидкість початку терапевтичного впливу, покращення якості життя.

У хворих на цукровий діабет 2 типу терапевтичні ефекти R-АЛК полягають у зниженні інсулінорезистентності та зменшенні діабетичних поліневрологічних симптомів. Це передбачає, що R-АЛК може використовуватися як потужний засіб для перешкоджання розвитку ендотеліальної дисфункції. Було встановлено, що саме R-АЛК збільшує захоплення глюкози на периферії. Сумісна з інсуліном дія R-АЛК призводить до переміщення в мембрану клітин глюкозотранспортувальних протеїнів GLUT-1, GLUT-3 і GLUT-4, зменшуючи їх вміст у внутрішньоклітинних мікросомах [8, 21].

Висновки

Біологічна роль АЛК досить різноманітна. Вона є індуктором клітинних сигналних шляхів, міметиком інсуліну, гіпотригліцеридемічним агентом, вазорелаксантом / антигіпертензивною сполукою, хелатором й ад'ювантом для нейрокогнітивної функції. Одержувана з раціону харчування АЛК може чинити низку різноманітних важливих фізіологічних ефектів на стимуляцію нейрогормональної функції і таким чином опосередковано впливати на множинні клітинні сигналні шляхи в периферичних тканинах. У поєднанні з потенціалом щодо централізованої дії пероральне застосування АЛК впливає на множинні сигналні та транскрипційні шляхи на клітинному рівні. При цьому важливими факторами для досягнення бажаного ефекту є застосування ефективної дози та використання відповідної енантіомерної ізоформи АЛК.

Проведений аналіз літературних даних доводить, що тільки R-енантіомер АЛК реалізує позитивні ефекти рацемічної суміші АЛК, при цьому доза R-енантіомера АЛК 300 мг біоеквівалентна 600 мг рацемічної АЛК.

Публікація підготовлена за підтримки ТОВ «ОмніФарма Київ».

Список літератури знаходиться в редакції.

В.О. Сергієнко, д.м.н., професор, О.О. Сергієнко, д.м.н., професор, кафедра ендокринології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

Цукровий діабет та артеріальна гіпертензія



В.О. Сергієнко



О.О. Сергієнко

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, артеріальна гіпертензія (АГ) та цукровий діабет (ЦД) 2 типу є одними з провідних чинників серцево-судинного ризику. За останні 30 років поширеність АГ зменшилася до 1/4 населення світу, але захворюваність на ЦД зросла з 4,7 до 8,5%, і прогноз на майбутнє свідчить про подальший драматичний приріст. Покращання обізнаності щодо цих захворювань, їх лікування та контролю є основною метою глобальної системи охорони здоров'я. Розповсюдженість АГ у хворих на ЦД 2 типу до 3 разів вища, ніж у пацієнтів без ЦД, а поєднання ЦД та АГ істотно збільшує ймовірність розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ). Несприятливий взаємозв'язок цих двох станів, прискорюючи процеси атеросклерозу, може спричинити негативні патофізіологічні зміни серцево-судинної системи. Крім того, кардіоваскулярна автономна нейропатія (КАН), що виникає в результаті пошкодження вегетативних нервових волокон, які іннервують серце та судини, є вагомим ускладненням ЦД 2 типу, особливо за системної АГ.

ускладнень ССЗ, зменшенням захворюваності на ЦД 2 типу, низькою частотою широкого спектра хронічних захворювань, включаючи ревматоїдний артрит, хворобу Паркінсона тощо. Середземноморська дієта сприяє зниженню АТ, позитивним змінам ліпідного спектра крові; має багато спільного з DASH-дієтою й OmniHeart-дієтою (збільшення вмісту ненасичених жирів і білка в раціоні), що сприяє зниженню АТ, вмісту холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) і тригліцеридів.

ЦД 2 типу й АГ мають декілька спільних патофізіологічних механізмів, які виправдовують існування їх коморбідності. Інсулінорезистентність (ІР), гіперінсулінемія (ГІ), активація оксидантного стресу (ОС) і субклінічне хронічне системне низькоінтенсивне запалення (ХСНЗ) є найбільш вивченими. Зокрема, ГІ індукує ІР і зумовлює розвиток АГ у нормотензивних пацієнтів без ЦД; сприяє реконструкції та ригідності артерій, підвищує активність симпатичної нервової системи, стимулює ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (РААС) і реабсорбцію Na⁺ в нирках. Окрім того, надмірний оксидантний стрес і субклінічне ХСНЗ є визначальними чинниками дисфункції ендотелію, порушень реактивності судин, підвищеної опірності периферичних судин і порушень обміну глюкози та ліпідів. Усі ці механізми призводять до підвищення рівня артеріального тиску (АТ) і глюкози в плазмі крові шляхом змін гемодинамічного та гліколіпідного обміну. ГІ, абдоминальне ожиріння, субклінічне ХСНЗ і клас використовуваних антигіпертензивних препаратів можуть мати більше значення при розвитку ЦД 2 типу, ніж безпосередньо АГ. З іншого боку, ГІ, ригідність артерій, порушення функції нирок і гіперглікемія спричиняють приєднання/прогресування АГ.

Пригнічення біологічно опосередкованих процесів зниження АТ вночі (non-dippers) у хворих на ЦД 2 типу з АГ, а також фізіологічним рівнем АТ може спричинити високий ризик приєднання/прогресування мікро- та макросудинних ускладнень. Повідомляється, що порушення циркадного ритму АТ / параметрів циркадного профілю АТ із формуванням моделі non-dippers потребує проведення скринінгу щодо синдрому апное уві сні, особливо в разі резистентної АГ (РАГ), а також постуральної гіпотензії (однієї з ознак діабетичної КАН). У хворих на ЦД із приєднанням та/або прогресуванням КАН часто спостерігається постпрандіальна гіпотензія (ще один важливий компонент 24-годинної мінливості АТ), яка може бути виявлена за допомогою ДМАТ. Зокрема, проведення ДМАТ у хворих на ЦД 2 типу з КАН виявило, що клінічні форми, тяжкий перебіг захворювання асоціюються з вищими показниками систолічного АТ (САТ) і пульсового АТ, особливо вночі та в ранні ранкової години, більшим відсотком пацієнтів зі статусом non-dippers.

Довголанцюгові ω-3 та ω-6 поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК) позитивно впливають на перебіг ССЗ при ЦД 2 типу. Зокрема, лінолева ω-6 ПНЖК покращує чутливість до інсуліну, знижує рівень загального холестерину та сприяє вираженому зниженню співвідношення ХС ЛПНЩ / ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) у крові. Мононенасичені жирні кислоти (оливкова олія або олія ріпаку та горіхів) також покращують чутливість до інсуліну, сприяють зниженню співвідношення ХС ЛПНЩ / ХС ЛПВЩ у крові. Оливкова олія, особливо нерафінована, має низку фітохімічних характеристик, які виявляють сприятливий вплив на чинники ризику ССЗ, а олія рапсу містить α-ліноленову й ω-3 ПНЖК, що асоціюється із захисним впливом щодо розвитку ССЗ і зниження частоти хронічного коронарного синдрому (ХКС).

Отже, ЦД 2 типу є причинним фактором розвитку АГ. Однак у складній мережі взаємопов'язаних станів, причетних до АГ та ЦД 2 типу, слід шукати більш релевантні чинники. Менделівська рандомізація може неабияк допомогти в ідентифікації таких шляхів.

ДМАТ доцільно проводити при високому нормальному АТ за даними неодноразових клінічних вимірювань із метою діагностики прихованої АГ; у разі суттєвої різниці офісного й домашнього АТ; за підозри на АГ «білого халата»; при значних коливаннях офісного АТ під час одного чи різних відвідувань лікаря; РАГ; епізодів гіпотензії; для оцінки ступеня зниження нічного АТ. У нормі відзначається зниження нічного АТ.

Фізичне навантаження є наріжним каменем у профілактиці та лікуванні ССЗ, ЦД 2 типу та метаболічного синдрому. Зокрема, результати епідеміологічних досліджень свідчать, що фізична активність може зменшити ризик ССЗ та ЦД 2 типу на 50%.

Цільові значення АТ на тлі терапії АГ у пацієнтів із ЦД (за умов доброї переносимості) наведено в таблиці 2 (Rabi D.M. et al., 2020).

Діагностика

Відомо, що фізіологічний циркадний профіль АТ характеризується зниженням рівня АТ під час сну й підвищенням при пробудженні. Варіативність параметрів АТ вночі характеризується зниженням АТ перед сном, базальним рівнем під час сну й підвищенням АТ перед пробудженням. За ступенем нічного зниження АТ розрізняють такі категорії: достатнє зниження АТ вночі (10-20%) оцінюють як фізіологічне (dippers), >20% – over-dippers, недостатнє зниження АТ вночі (>10%) – non-dippers, підвищення АТ вночі – night-peakers. Розподіл хворих на ці категорії зумовлює необхідність аналізу впливу активності пацієнта протягом дня, особливостей і відмінностей сну та/або положення тіла тощо.

Частка пацієнтів із ЦД, у яких при амбулаторному обстеженні вперше діагностовано АГ, становить 32%, у разі проведення добового моніторингу АТ (ДМАТ) – додатково +17%. Верифікація прихованої амбулаторної АГ вказує на її особливе значення в «масках» АГ у хворих на ЦД. Окрім того, висока поширеність категорії non-dippers при ЦД (≈70%) може безпосередньо стосуватися прогнозування смертності в цій та інших групах пацієнтів з АГ.

Особливості визначення АГ за офісними та позаофісними значеннями АТ наведено в таблиці 1 (ESC/ESH, 2018; Rabi D.M. et al., 2020).

Категорії	САТ/ДАТ (мм рт. ст.)		
Офісний*	≥140	та/або	≥90
Амбулаторний АТ			
Денний (неспаня)	≥135	та/або	≥85
Нічний (сон)	≥120	та/або	≥70
Добовий	≥130	та/або	≥80
Домашній АТ	≥130	та/або	≥85

Примітки: ДАТ – діастолічний АТ; * звичайний (стандартний) офісний АТ.

Лікування

Раціональне харчування та фізична активність

Дієтичні принципи включають отримання необхідної кількості енергії в поєднанні з фізіологічним раціоном харчування. Традиційна середземноморська дієта (Греція та Південна Італія) пов'язана з довголіттям та/або низькою смертністю внаслідок

Вік	САТ (мм рт. ст.)	ДАТ (мм рт. ст.)
18-65 років	≤120 / <130	≥70 / <80
>65 років	≤130 / <140	

Основні положення стосовно лікування АГ у хворих на ЦД (ADA, 2017; 2020):

1. Пацієнти з коморбідними ЦД й АГ належать до груп високого та дуже високого ризику ССЗ, відповідно до якого визначається стратегія антигіпертензивного лікування.
2. Діагностика та визначення ступеня АГ у хворих на ЦД проводиться за тими самими принципами, що й у загальній популяції.
3. Цільові значення АТ на тлі застосовуваної терапії залежать від віку пацієнтів і переносимості досягнутих показників АТ.
4. Пацієнтам із ЦД й АГ доцільно призначати метаболічно нейтральні лікарські засоби (ЛЗ).
5. Необхідно забезпечити найбільш ранній початок лікування з досягненням оптимальної підтримувальної дози антигіпертензивних засобів і регулярною її корекцією протягом життя хворого.
6. Необхідно забезпечити початок лікування із застосуванням мінімальних ефективних доз одного чи двох

препаратів із метою досягнення максимального ефекту при мінімальному відсотку побічних ефектів.

7 Медикаментозна антигіпертензивна терапія призначається в разі збільшення показників АТ $\geq 140/90$ мм рт. ст. Мета: досягнення цільового рівня $< 130/80$ мм рт. ст. ($< 140/80$ – у пацієнтів літнього віку).

8 Цільовий рівень АТ має становити $140/90$ мм рт. ст. Однак у хворих без надмірного навантаження ліками, молодих пацієнтів з альбумінурією та/або АГ у поєднанні з чинниками ризику атеросклерозу цільовий рівень АТ має бути $< 130/80$ мм рт. ст.

9 Медикаментозна терапія АГ при ЦД передбачає застосування антигіпертензивних ЛЗ, насамперед тих, які мають ангіо- та нефропротекторні властивості, а саме препаратів із групи блокаторів РААС.

10 Стратегія лікування має включати інгібітор РААС і дигідропіридинні блокатори кальцієвих каналів (ДГП-БКК) та/або тіазидоподібні діуретики (ТПД).

11 При АТ $< 160/100$ мм рт. ст. у хворих на ЦД лікування рекомендовано починати з одного препарату – інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) або блокатора рецепторів ангіотензину II (БРА), при АТ $> 160/100$ мм рт. ст. – із двох ЛЗ.

12 Необхідно забезпечити своєчасне використання комбінованої терапії тоді, коли неможливо досягти цільових рівнів АТ за монотерапії.

13 При РАГ до основної трикомпонентної фіксованої терапії додають антигіпертензивні ЛЗ другого ряду (резерву).

14 Якщо рівень ХС ЛПНЩ $> 1,8$ ммоль/л (ЦД з ураженням органів-мішеней) або $> 2,6$ ммоль/л (неускладнений ЦД), необхідно призначити статини з метою первинної профілактики.

15 Зниження рівня глюкози та корекція дисліппропротеїнемії згідно з наявними рекомендаціями.

Бажані характеристики антигіпертензивних препаратів наведено в таблиці 3 (Unger T. et al., 2020).

Таблиця 3. Бажані характеристики антигіпертензивних препаратів
Лікування має базуватися на фактичних даних щодо можливостей запобігання захворюваності/смертності
Використання режиму, що забезпечує цілодобовий контроль АТ (1 раз на добу)
Лікування має бути доступним та/або економічно вигідним порівняно з використанням інших препаратів
Добра переносимість антигіпертензивного препарату
Докази переваг використання препарату серед груп населення, в яких він застосовується

Блокатори РААС

Інгібітори РААС переважно включають ІАПФ та БРА й демонструють сприятливий ефект щодо зменшення альбуміну в сечі. Ці препарати, враховуючи їхній позитивний вплив на ІР та нефропротекторні властивості, належать до антигіпертензивних засобів першої лінії для хворих на ЦД. Інгібітори РААС рекомендують хворим на ЦД із мікроальбумінурією та/або протеїнурією. Проте з результатів метааналізу декількох досліджень за участю хворих на ЦД з АГ випливає, що інгібітори РААС як антигіпертензивні ЛЗ першого ряду не проявили себе краще за інші категорії препаратів. Зокрема, аналізували ефективність інгібіторів РААС щодо ступеня зменшення серцево-судинної смертності, смертності від усіх причин, частоти порушення функції нирок і ССЗ. Узагальнені ефекти продемонстрували менші ризики, але статистично значущої різниці не виявлено.

Існує кілька клінічних настанов щодо раціонального лікування хворих на ЦД з АГ, в яких інгібітори РААС рекомендовано як антигіпертензивні препарати першої лінії. Проте з точки зору статистичного аналізу в певних протоколах досліджень подеколи спостерігаються суттєві відмінності. Зокрема, ймовірні чинники полягають у такому:

- порівняння ефективності інгібіторів РААС із ББК, або блокаторами β -адренергічних рецепторів (ББ), або діуретиками;

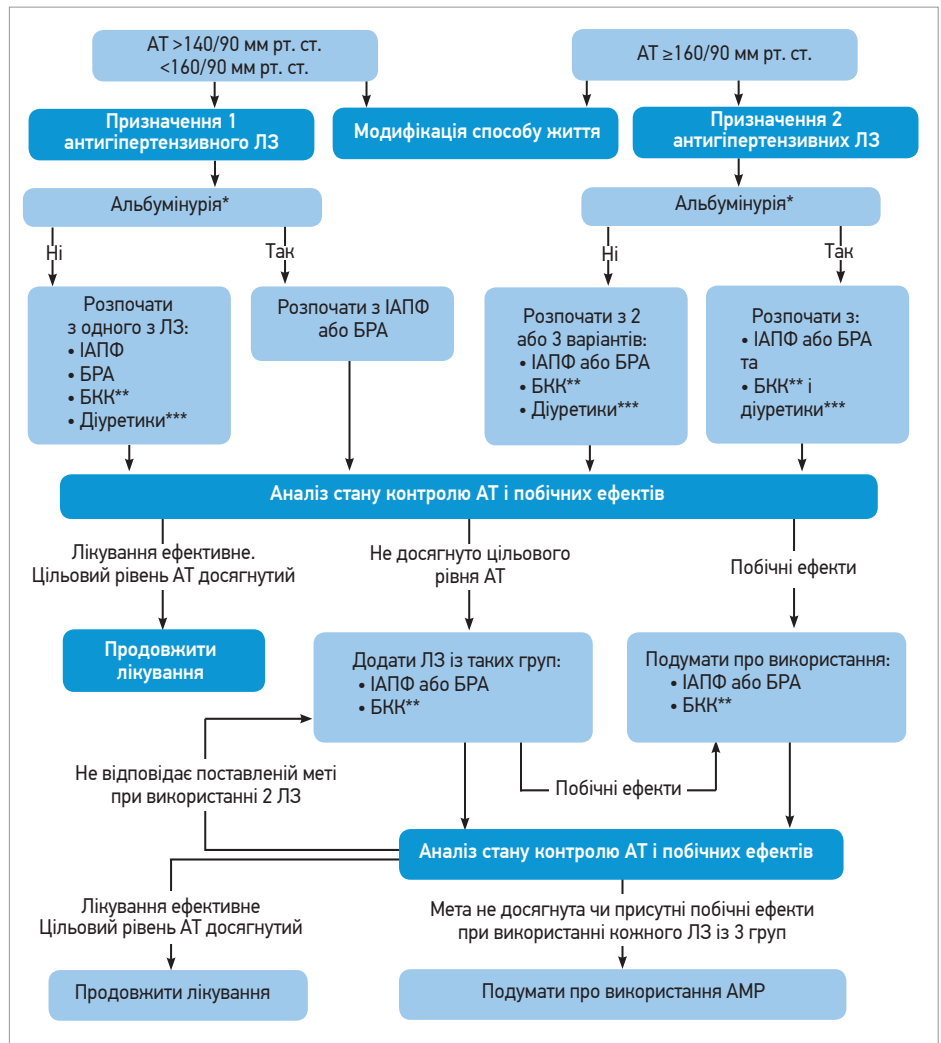


Рис. Рекомендації щодо лікування АГ у хворих на ЦД (ADA, 2017; 2020)

Примітки: * ІАПФ або БРА рекомендують для лікування АГ у пацієнтів із співвідношенням альбумін/креатинін у сечі (САКС) $30-299$ мг/г креатиніну й обов'язково призначаються хворим із САКС 300 мг/г креатиніну. ** Дигідропіридинні. *** Тіазидоподібні (хлорталідон та індапамід) – нетіазидні діуретики тривалої дії, показані для зменшення частоти серцево-судинних подій.

- запропоновані цільові показники АТ;
- достатня ефективність призначених препаратів;
- період спостереження за протоколом дослідження;
- критерії включення/виключення осіб із порушеннями функції нирок;
- серцево-судинні події в анамнезі (позитивні/негативні).

За результатами численних досліджень сформульовано положення, що блокатори РААС, а саме ІАПФ та БРА, є пріоритетними при лікуванні АГ у хворих на ЦД 1 та 2 типів, хоча в кількох попередніх дослідженнях не виявлено переваг ІАПФ/БРА над іншими антигіпертензивними ЛЗ щодо запобігання серцево-судинним подіям у пацієнтів із ЦД. Препаратам цієї групи властива не тільки виражена антигіпертензивна дія, а й здатність не погіршувати або, згідно з даними низки авторів, навіть поліпшувати чутливість тканин до інсуліну та гальмувати розвиток ЦД 2 типу. Фармакологічні агенти з груп ІАПФ та БРА характеризуються кардіо- й нефропротекторними ефектами у хворих на ЦД та знижують ризик розвитку серцево-судинних подій і прогресування діабетичної хвороби нирок (ДХН). При лікуванні пацієнтів із ЦД й АГ препарати груп ІАПФ та БРА загалом виявляють зіставну антигіпертензивну, кардіо- й нефропротекторну ефективність. Але хворим на ЦД необхідно уникати одночасного прийому двох блокаторів РААС, зокрема й інгібітора реніну аліскірену, через підвищений ризик тяжких ниркових ускладнень, гіперкаліємії та гіпотензії.

У літературі триває дискусія щодо можливих переваг якогось із цих класів препаратів. Зокрема, серед

результатів дослідження ONTARGET, у якому порівнювали ефективність раміприлу й телмісартану, такі:

- раміприл не має переваг над телмісартаном;
- телмісартан статистично значуще не поступається раміприлу за частотою серцево-судинних подій, інсульту та загальної смертності;

- спростовано припущення, що активність телмісартану стосовно рецепторів активації проліферації пероксисом-γ може зробити цей препарат ефективнішим щодо запобігання чи затримки розвитку ЦД.

⇒ Головні положення щодо ІАПФ/БРА:

- не виявляють негативного впливу на вуглеводний і ліпідний обмін, знижують ІР периферичних тканин;
- мають нефропротекторну дію, яка не залежить від їхнього антигіпертензивного ефекту;
- ІАПФ із метою нефропротекції призначають хворим на ЦД 1 та 2 типів у разі виявлення мікроальбумінурії та протеїнурії навіть при нормальному значенні АТ;
- терапію ІАПФ/БРА варто проводити під контролем рівня креатиніну та калію плазми (особливо за наявності ДХН);
- варто скасувати через 2 тиж після ініціації терапії, якщо гіперкаліємія > 6 ммоль/л або креатинін плазми $> 30\%$ від вихідного значення;
- протипоказані при двобічному стенозі ниркових артерій, вагітності та лактації, гіперкаліємії $> 5,5$ ммоль/л.

Продовження на стор. 58.

Цукровий діабет та артеріальна гіпертензія

Продовження. Початок на стор. 56.

Блокатори кальцієвих каналів

БКК – препарати першої лінії, які використовуються в лікуванні хворих на ЦД з АГ. Загалом БКК: метаболічно нейтральні, мають виражені антигіпертензивні, антиоксидантні, протизапальні, антипроліферативні й антиагрегаційні властивості, суттєво поліпшують функцію ендотелію. Крім того, ДГП-БКК пролонгованої дії сприяють покращанню чутливості тканин до інсуліну. Необхідно зазначити, що ДГП-БКК третього покоління (амлодипін), БКК бензотіазепінового та фенілалкіламінового ряду мають кардіо-, вазо- та нефропротекторні ефекти.

⇒ Головні положення щодо БКК:

- метаболічно нейтральні, суттєво не впливають на стан вуглеводного, ліпідного та пуринового обмінів і не підвищують ризик розвитку ЦД 2 типу;
- характеризуються нефропротекторними ефектами, знижують вираженість мікроальбумінурії, сповільнюють прогресування ДХН;
- ДГП-БКК тривалої дії – препарати вибору для лікування ізольованої систолічної АГ;
- є препаратами першої лінії, що використовуються для лікування АГ при вагітності. Їх бажано призначати жінкам з АГ репродуктивного віку, які планують вагітність.

⇒ Увага до комбінації ІАПФ із БКК зумовлена такими її перевагами:

- ефективне зниження як САТ, так і ДАТ;
- вплив на судинну стінку (зменшення жорсткості судин);
- вазодилатувальний ефект;
- кардіопротекторний ефект;
- нейрорегуляторний вплив на механізми підвищення АТ;
- нефропротекторний ефект;
- покращання стану метаболізму.

Тіазидні й тіазидоподібні діуретики

Тіазидні діуретики (ТД) і ТПД належать до препаратів першої лінії в лікуванні АГ. Основні показання/проти показання до використання діуретиків у лікуванні хворих на ЦД з АГ такі:

- ТД у дозах 12,5-25 мг/добу не спричиняють гіперглікемії, дисліпидемії, гіпокаліємії;
- ТД і ТПД протипоказані хворим зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) <30 мл/хв/1,73 м² і пацієнтам із подагрою;
- петльові діуретики призначають пацієнтам із ЦД й АГ за наявності хронічної серцевої недостатності (ХСН), а також хворим на АГ при ШКФ <30 мл/хв/1,73 м²;
- вживання калійзберігальних діуретиків можна розглянути при РАГ у схемі з використанням понад трьох антигіпертензивних препаратів, якщо ШКФ >60 мл/хв/1,73 м²;
- призначення спіронолактону й еплеренону при показниках ШКФ <60 мл/хв/1,73 м² зумовлене високим ризиком погіршення функції нирок і приєднанням гіперкаліємії;
- з метою корекції АТ при ХСН у пацієнтів із первинним гіперальдостеронізмом доцільно використовувати калійзберігальні діуретики;
- при ЦД осмотичні діуретики не використовуються.

Блокатори β-адренергічних рецепторів

Основні показання/проти показання до використання ББ у лікуванні АГ у хворих на ЦД такі:

- ББ призначають пацієнтам із ЦД й АГ, хворим на ХСН (перенесений інфаркт міокарда), при фібриляції передсердь, вагітності або її плануванні (перевага віддається селективним);

• неселективні ББ не рекомендується використовувати в пацієнтів із ЦД для корекції АТ. Фармакологічні агенти цієї групи препаратів негативно впливають на стан ліпідного обміну, глікемічний контроль, підвищують ризик ЦД 2 типу внаслідок посилення периферичної ІР;

• пацієнтам із ЦД й АГ рекомендується призначення кардіоселективних ББ (біспролол, метопролол) і ББ із вазодилатувальними ефектами (карведилол, небіволлол), які не впливають негативно на вуглеводний і ліпідний обміни, здатні підвищувати чутливість тканин до інсуліну.

Препарати четвертої лінії в лікуванні АГ: α-адреноблокатори

Результати дослідження ALLHAT показали, що використання блокаторів α-адренорецепторів (АБ) порівняно з ТД призводило до підвищення частоти розвитку серцевих і цереброваскулярних ускладнень. Отже, АБ (доксазозин, празозин) недоцільно застосовувати як ЛЗ першої лінії при лікуванні АГ. Найраціональніше застосовувати їх у комбінованій терапії хворих на ЦД з АГ як препарати третьої або четвертої лінії, насамперед у разі резистентної форми АГ, а також РАГ з ожирінням. Загалом АБ:

- характеризуються сприятливим метаболічним профілем дії;
- слід застосовувати у складі комбінованої терапії АГ у хворих на ЦД із доброякісною гіперплазією передміхурової залози;
- слід з обережністю призначати хворим на ЦД із клінічними формами автономної нейропатії, що проявляються ортостатичною гіпотензією, яку може провокувати прийом цієї групи препаратів.

Резистентна АГ

РАГ передбачає утримання показників АТ на рівні 140/90 мм рт. ст., незважаючи на терапевтичну стратегію, що включає модифікацію способу життя, використання діуретичних фармакологічних агентів у поєднанні з двома іншими антигіпертензивними препаратами, які належать до різних класів, у відповідних дозах. Перш ніж діагностувати РАГ, слід виключити інші захворювання та стани.

Диференційні діагнози АГ наведено в таблиці 4 (ADA, 2017; 2020).

Захворювання/стан	Визначення діагнозу
Вторинна АГ*	АГ, що спричинена та/або посилюється іншими ЛЗ та/або захворюваннями
Псевдо-резистентна АГ	Клінічна АГ через відсутність ефективності антигіпертензивних препаратів, технічний стан апаратів для вимірювання АТ
«Маскована» АГ	АТ <140/90 мм рт. ст.; денний АТ ≥135 або ≥85 мм рт. ст.
АГ «білого халата»	АТ ≥140 або ≥90 мм рт. ст.; денний АТ <135/85 мм рт. ст.

Примітки: * до вторинних причин АГ належать деякі ендокринні захворювання, захворювання нирок, органічні ступіді захворювань нирок і гормони, зокрема тестостерон. До препаратів, які підвищують АТ, належать нестероїдні протизапальні, протинабряжні та ін.

Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (антагоністи альдостерону)

Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) ефективні для лікування РАГ у хворих на ЦД 2 типу в комбінації з інгібіторами РААС, БКК та діуретиками, частково тому, що зменшують активність симпатичної ланки автономної нервової системи. АМР також зменшують альбумінурію та мають додаткові переваги щодо впливу на стан серцево-судинної системи. Однак АМР у поєднанні з ІАПФ або БРА можуть збільшити

ризик епізодів гіперкаліємії. Профілактика гіперкаліємії полягає в обмеженні вживання продуктів, багатих на калій, запобіганні втраті калію при використанні діуретиків або препаратів, які зв'язують калій. Утім, необхідні довгострокові дослідження, щоб оцінити роль АМР у цих процесах.

Комбінована терапія

До переваг комбінованої антигіпертензивної терапії слід віднести:

- ефективність у зниженні АТ;
- зручність у застосуванні (особливо фіксованих комбінацій);
- підвищення прихильності пацієнта до лікування;
- синергізм антигіпертензивних ефектів ЛЗ;
- можливість зниження побічних ефектів за рахунок зменшення дози одного або обох препаратів комбінації.

Хворі на ЦД 2 типу з АГ переважно потребують комбінованої антигіпертензивної терапії, оскільки контроль АТ у цих хворих є дуже складним. Отже, якщо цільовий рівень АТ не досягається при монотерапії стандартними дозами, слід застосовувати додаткову антигіпертензивну терапію. Для осіб, у яких розглядається комбінована терапія з ІАПФ, ДГП-БКК є кращим вибором, аніж ТД/ТПД. Зокрема, рекомендації, що свідчать на користь використання комбінованої терапії ІАПФ/БКК у пацієнтів із ЦД 2 типу, базуються на результатах дослідження ACCOMPLISH, у якому порівнювали ефективність комбінованого лікування беназеприлом/амлодипіном і беназеприлом/хлорталідоном. У дослідженні взяли участь 6946 хворих на ЦД 2 типу, 2842 з яких віднесені до групи з особливо високим ризиком через серцеву, цереброваскулярну патологію чи ХСН в анамнезі. Первинна комбінована кінцева точка – інфаркт міокарда, інсульт, смерть унаслідок ССЗ, госпіталізація з приводу ХКС, реанімаційні заходи при зупинці серця та коронарна реваскуляризація. Встановлено, що беназеприл/амлодипін зменшували настання первинної комбінованої кінцевої точки порівняно з беназеприлом/хлорталідоном у всіх пацієнтів із ЦД 2 типу.

Серед найадекватніших комбінацій антигіпертензивних препаратів, які мають доказову базу та можуть застосовуватися у хворих на ЦД з АГ, доцільно рекомендувати:

- ІАПФ + ДГП-БКК + ТПД;
- БРА + ДГП-БКК + ТПД;
- ІАПФ + ТПД;
- БРА + ТПД;
- ДГП-БКК + ТПД;
- ДГП-БКК (амлодипін, лерканідипін) + АБ (із вазодилатувальною дією).

Рекомендації щодо лікування АГ у хворих на ЦД продемонстровано на рисунку.

Висновки

Проблема ефективності лікування та поліпшення прогнозу хворих на ЦД з АГ залишається складною. Успіх у лікуванні залежить від дотримання таких положень: ефективність антигіпертензивних властивостей ЛЗ, здатність досягнути цільового рівня офісного АТ, показники ДМАТ, оскільки хворі на ЦД з АГ переважно належать до категорії non-dippers; досягнення та збереження високої прихильності до терапії протягом багатьох років; виражені нефропротекторні ефекти.

Метою майбутніх досліджень має бути визначення й опрацювання конкретних завдань із причинно-наслідковим значенням для запобігання ЦД 2 типу й АГ. У цьому плані ГІ може бути хорошим кандидатом.

Застосування пероральних антикоагулянтів в окремих когортах пацієнтів із фібриляцією передсердь: рекомендації EHRA 2021

Пероральні антикоагулянти, які не належать до групи антагоністів вітаміну К (non-vitamin K antagonist oral anticoagulant, POAK), у всьому світі рекомендовані хворим на фібриляцію передсердь (ФП) як найкращий вибір антикоагулянтів для запобігання інсульту (Hindricks G. et al., 2021; January C.T. et al., 2019; Andrade J.G. et al., 2018; Chiang C.E. et al., 2017).

Порівняно з антагоністами вітаміну К (АВК), як-от варфарин, ПОАК (апіксабан, едоксабан, ривароксабан, дабігатран) мають покращене співвідношення ефективності/безпеки та передбачуваний антикоагулянтний ефект без необхідності в рутинному моніторингу коагуляції (Ruff C.T. et al., 2014; Steffel J. et al., 2011). Проте правильне використання цих антикоагулянтів потребує ретельно продуманого підходу до багатьох практичних аспектів. Кожен із наявних ПОАК супроводжується інструкціями з його належного застосування в багатьох клінічних ситуаціях (короткий опис характеристик препарату, картки пацієнта, інформаційні листівки для пацієнтів і лікарів), але вони часто дещо відрізняються (від препарату до препарату та від країни до країни), що іноді створює плутанину. Крім того, існують менш вивчені аспекти використання ПОАК, які, втім, є актуальними, коли ці препарати призначають кардіологи, неврологи, геріатри, лікарі загальної практики й інші спеціалісти в умовах повсякденної клінічної практики. З огляду на ці міркування Європейська асоціація серцевого ритму (EHRA) вирішила скоординувати єдиний спосіб інформування лікарів про використання ПОАК (Steffel J. et al., 2021). Метою створення «Практичного посібника» EHRA є надання підтримки в безпечному й ефективному використанні ПОАК у повсякденній практиці, доповнення міжнародних керівних настанов, які зосереджені переважно на наукових даних щодо лікування пацієнтів із ФП антикоагулянтами взагалі та ПОАК зокрема (Hindricks G. et al., 2021; January C.T. et al., 2019; Andrade J.G. et al., 2018; Chiang C.E. et al., 2017).

Далі представлено розділи посібника, в яких висвітлюються практичні аспекти застосування ПОАК в окремих категоріях пацієнтів, а саме хворих похилого віку, з недостатньою чи надлишковою масою тіла, епілептиком, злюкаєними новоутвореннями, тромбцитопенією.

Застосування ПОАК у пацієнтів літнього віку

Захворюваність на ФП неухильно зростає з віком; водночас згідно з даними досліджень до 2050 року вік 4,4% світового населення буде >80 років (Rietbrock S. et al., 2008). Профілактика інсульту в літніх пацієнтів із ФП має велике значення, оскільки ризик інсульту значно зростає з віком (Wolf P.A. et al., 1991). Поява ПОАК покращила показники призначення антикоагулянтної терапії в літніх людей, але пероральні антикоагулянти (ПАК) залишаються недостатньо використаними приблизно в 30% пацієнтів із високим ризиком інсульту (Fohtung R.B. et al., 2017; Henrard S. et al., 2017).

Усі дослідження, в яких вивчали ефективність лікування ПОАК при ФП, включали значну кількість людей похилого віку (визначених як особи віком ≥ 75 років) – від 31 до 43%. Відповідно до результатів цих досліджень частота інсультів серед пацієнтів старшого віку знижувалася однаково в групах, які отримували ПОАК й АВК. Проте важливо зазначити, що за вищого вихідного абсолютного ризику розвитку інсульту в літніх пацієнтів відзначалося суттєвіше його зниження на тлі прийому ПОАК, аніж у разі застосування АВК, порівняно з молодшими хворими (Kato E.T.

et al., 2016; Halperin J.L. et al., 2014; Halvorsen S. et al., 2014; Lauw M.N. et al., 2017).

Хоча ризик розвитку внутрішньочерепної кровотечі (ВЧК) залишається нижчим за прийому всіх ПОАК порівняно з АВК, значний вплив віку на збільшення ризику екстракраніальної великої кровотечі спостерігався при застосуванні вищих доз дабігатрану (Graham D.J. et al., 2015; Eikelboom J.W. et al., 2011). І навпаки: вікової залежності щодо частоти екстракраніальної великої кровотечі не спостерігалося за апіксабаном, едоксабаном або ривароксабаном порівняно із загальними результатами досліджень. Окрім того, ризик виникнення великої кровотечі виявився нижчим у разі застосування апіксабану й едоксабану порівняно з АВК навіть у старших вікових групах (Granger C.B. et al., 2011; Kato E.T. et al., 2016; Halvorsen S. et al., 2014). Реєстри спостережень у когортах літніх осіб показують, що ризик кровотечі з віком є значною мірою узгодженим із сучасними результатами досліджень (Graham D.J. et al., 2015, 2016; de Groot J.R. et al., 2020; Bassand J.P. et al., 2018; Kwon S. et al., 2020).

Пацієнти літнього віку з ФП мають сприятливіші результати при застосуванні ПАК, аніж без них, і в разі прийому ПОАК порівняно з АВК (Haas S. et al., 2019; Bai Y. et al., 2018; Huisman M.V. et al., 2017; Chao T.F. et al., 2018; Chao T.F. et al., 2020). Тому ПОАК є найкращим вибором у цій когорті відповідно до чинних керівних принципів ESC (Hindricks G. et al., 2021; Fumagalli S. et al., 2017; Pagan F. et al., 2020).

Чиста клінічна користь від ПАК зменшується з віком через конкурентні ризики кровотечі та смерті, але зберігається довше з ПОАК, аніж з АВК (Shah S.J. et al., 2019). Хоча синдром слабкості та когнітивних порушень пов'язані з більшою смертністю й недостатнім використанням ПАК, переваги цих препаратів зберігаються в когортах літніх пацієнтів (Madhavan M. et al., 2019). Кращі інструменти прогнозування можуть допомогти ідентифікувати тих, хто отримує найменшу користь від антикоагулянтної терапії через ранню смертність (Bassand J.P. et al., 2019), але наразі відсутні надійні докази для ідентифікації осіб, які апріорі не мають отримувати ПАК.

У літніх пацієнтів частіше трапляється церебральна амлоїдна ангіопатія та мозкові мікрокровотечі (ММК), а їх наявність збільшує ризик внутрішньомозкової кровотечі (An S.J. et al., 2017). ММК є маркерами церебральної хвороби дрібних судин і можуть бути ідентифіковані в послідовностях магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного мозку, чутливих до гемосидерину. МРТ може бути корисною для оцінки ризику ВЧК у літніх людей, особливо з попереднім її анамнезом, що також включає субаракноідальні, епідуральні та субдуральні крововиливи (Purrucker J.C. et al., 2018; Soo Y. et al., 2018). Незважаючи на те що поширеність ММК серед хворих похилого віку є подібною, повідомлялося про значно більший тягар ВЧК у пацієнтів, які отримували АВК, порівняно з ПОАК (Lioutas V.A. et al., 2019). Як зазначено в рекомендаціях ESC (2020), не слід відмовлятися від застосування антикоагулянтів виключно через наявність ММК.

Застосування ПОАК у «крихких» пацієнтів

«Крихкість» – окремий фенотип, який зазвичай заснований на критеріях або клінічних судженнях і свідчить про дефіцит функцій за так званою шкалою слабкості (табл.) (Fried L.P. et al., 2001; Rockwood K. et al., 1999, 2005). Обидві моделі ідентифікують пацієнтів із ризиком або зі встановленим поганим фізіологічним резервом, високим ризиком падіння, депресією й деменцією, поганою фізичною працездатністю та збільшенням смертності. «Крихкість» і нестабільні стани є загальними для старшого віку та зумовлюють конкретні міркування щодо ризику та користі застосування ПАК. Консенсус експертів виступає за комплексну геріатричну оцінку в усіх

Таблиця. Застосування ПОАК у «крихких» пацієнтів

Активні	Люди сильні, активні, енергійні та мотивовані. Регулярно займаються спортом. Мають найкращий стан відповідно до свого віку
Задовільний стан здоров'я	Особі, які не мають симптомів активного захворювання, але менш фізично спроможні, ніж із категорії 1. Окрім того, вони займаються спортом або іноді дуже активні, наприклад сезонно
Добре нерований стан здоров'я	Люди, чії медичні проблеми добре контролюються, але їхня регулярна активність обмежується звичайною ходою
Вразливі	Хоча ці пацієнти не залежать від сторонньої щоденної допомоги, часто симптоми обмежують діяльність. Поширеною скаргою є «уповільнення» та/або втома протягом дня
М'яно крихкі	Ці люди часто мають очевидніше уповільнення та потребують сторонньої допомоги (фінанси, транспорт, важка хатня робота, ліки). Зазвичай слабкість поступово посилюється й ускладнює покупки, прогулянки наодинці, приготування їжі та побутову роботу
Помірно слабкі	Такі пацієнти потребують допомоги в будь-якій зовнішній діяльності та з утриманням житла. Вони часто мають проблеми зі сходами та потребують допомоги при купанні, їм може знадобитися мінімальна допомога з одяганням
Слабкі	Повністю залежать від стороннього догляду, незалежно від причин (фізичних або когнітивних). Незважаючи на це, вони здаються стабільними й не мають високого ризику смерті (протягом ~6 міс)
Дуже слабкі	Повністю залежні люди, наближаються до кінця життя. Зазвичай вони не можуть одужати навіть від незначної хвороби
Невиліковно хворі	Ця категорія поширюється на людей із прогнозованою тривалістю життя <6 міс

Примітка. Клінічна шкала Нанадського дослідження здоров'я та старіння (CHSA) на основі всебічної геріатричної оцінки. Рішення про антикоагуляцію слабких пацієнтів залежить від багатьох аспектів. Хоча для активних пацієнтів або хворих із легкою слабкістю ПОАК здебільшого не становлять проблеми (зелений колір). Натомість значна слабкість і смертельне захворювання зазвичай є протипоказаннями до антикоагуляції (червоний колір).

Продовження на стор. 60.

Застосування пероральних антикоагулянтів в окремих когортах пацієнтів із фібриляцією передсердь: рекомендації EHRA 2021

Продовження. Початок на стор. 59.

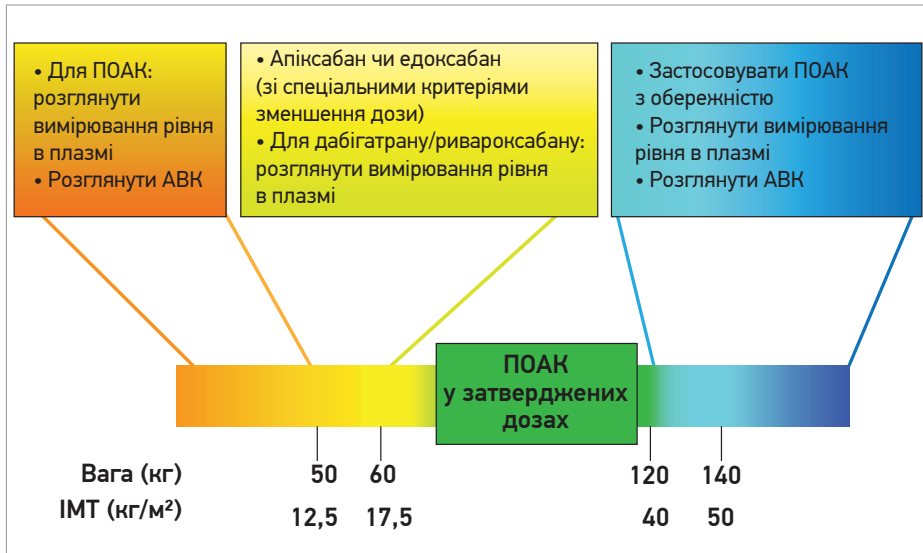


Рис. ПОАК у пацієнтів із недостатньою та надмірною вагою

літніх пацієнтів з ознаками «крихкості» (Hanon O. et al., 2013). Слабкість звичай асоціюється зі зниженням ваги та ризиком погіршення функції нирок, тому таким пацієнтам необхідно регулярно контролювати масу тіла й функцію нирок, щоб забезпечити, зокрема, безпечне дозування ПОАК. Очевидно, що немає користі від ПАК у разі станів тяжкої слабкості чи коли тривалість життя, ймовірно, буде обмеженою (табл.).

Небезпека падіння

Щорічна поширеність падінь, зумовлених усіма причинами, та випадкових падінь серед осіб віком понад 75 років може досягти 25 та 8% відповідно (Bhangu J. et al., 2017). Відсоток падінь зростає з поліфармацією й інституційною допомогою (Rubenstein L.Z., 2006).

Падіння часто вважали протипоказанням до ПАК через ризик розвитку ВЧК (Hylek E.M. et al., 2006). Утім, аналітична модель прийняття рішення Маркова продемонструвала, що пацієнту доведеться впасти 295 разів, щоб ризик субдуральної гематоми переважав користь від антикоагуляції за допомогою АВК (Man-Son-Hing M. et al., 1999). Ці оглядові розрахунки мають відповідні обмеження, й невідомо, чи вони релевантні до поточної ситуації. Проте, враховуючи ще менший ризик розвитку ВЧК у разі застосування ПОАК порівняно з АВК, кількість падінь, яка необхідна для зміни співвідношення ризиків, буде ще вищою при використанні ПОАК.

Питання падінь у пацієнтів, які отримували ПОАК, було спеціально проаналізовано в кількох дослідженнях. Наприклад, у дослідженні ARISTOTLE (Rao M.P. et al., 2018) пацієнти з анамнезом падіння були старшими й частіше мали деменцію та цереброваскулярні захворювання. Ці пацієнти мали підвищений ризик серйозної кровотечі та ВЧК, а також смерті. Проте статус падінь жодним чином не впливав на безпеку й ефективність апіксабану порівняно з варфарином. Серед крихких пацієнтів не було зареєстровано жодної субдуральної кровотечі на тлі прийому апіксабану.

Це також відображається в даних спостережень, які вказують на кращі результати застосування ПОАК проти АВК у пацієнтів із ризиком падіння (Connolly B.V. et al., 2014; Scotti P. et al., 2019; Feeney J.M. et al., 2016). Проте слід бути обережним, оскільки також повідомлялося про ймовірність

виникнення віддаленої ВЧК у пацієнтів із ризиком падінь у разі прийому ПОАК (Cossa A.T. et al., 2019).

Отже, падіння як таке не є протипоказанням до застосування ПОАК, але слід ужити запобіжних заходів та оцінити фактори ризику кровотечі, що змінюються, включно з оцінкою одночасного застосування антиромбоцитарних засобів (Tinetti M.E. et al., 1994).

Застосування ПОАК при надлишковій і зниженій масі тіла

Вага й індекс маси тіла (ІМТ) є важливими змінними в розподілі ліків і рівнях їх концентрації в плазмі крові. Через відсутність легкодоступних вимірювань антикоагулянтної дії існує занепокоєння, що ПОАК можуть бути не такими ефективними чи безпечними при екстремальних показниках маси тіла з потенційним передозуванням або недостатнім дозуванням. Вага й ІМТ не були критеріями виключення в рандомізованих випробуваннях ПОАК, а саме апіксабану й едоксабану у хворих на ФП або венозну тромбоемболію (VTE). Хоча зниження дози цих препаратів для пацієнтів із недостатньою масою тіла (≤ 60 кг) було обов'язковим (Patel M.R. et al., 2011; Granger C.B. et al., 2011; Connolly S.J. et al., 2009; Giugliano R.P. et al., 2013).

Вплив ожиріння на рівень ПОАК у плазмі крові

Із 1975 року рівень ожиріння в загальній популяції зріс утричі. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) нині вважає це епідемією. За даними ВООЗ, у 2016 році 1,3 млрд дорослих мали надлишкову вагу (ІМТ >25 кг/м²), з яких 650 млн страждали на ожиріння (ІМТ >30 кг/м²). Ожиріння збільшує як ризик розвитку ФП (можливо, через електромоделювання передсердя), так і ризик виникнення повторної ФП після успішної абляції (Wang T.J. et al., 2004; Abed H.S. et al., 2013; Lavie C.J. et al., 2017; Sivasambu B. et al., 2018). Зниження ваги є невід'ємною частиною багатопрофільного підходу до профілактики та лікування пацієнтів із ФП й ожирінням (Abed H.S. et al., 2013).

Ожиріння впливає на фармакокінетику ліків, у тому числі об'єм розподілу (зокрема, ліпофільних препаратів), а також кліренс (Wang S.Y. et al., 2020). Було показано, що

при ожирінні збільшується нирковий кровоток і кліренс креатиніну; це, своєю чергою, може збільшити елімінацію ПАК (Chagnac A. et al., 2000). Низка досліджень АВК показали, що пацієнтам з ожирінням потрібні більші дози та триваліші періоди застосування для досягнення терапевтичних значень міжнародного нормалізованого відношення (Wallace J.L. et al., 2013).

У початкових дослідженнях дабігатрану не повідомлялося про вплив маси тіла на фармакокінетичні показники, хоча аналізи за участю літніх здорових осіб не включали пацієнтів із надмірною вагою (Stangier J. et al., 2008; Liesenfeld K.H. et al., 2011; Stangier J. et al., 2007). Однак у дослідженні RE-LY пацієнти з масою тіла >100 кг мали на 21% нижчі нормалізовані дозові мінімальні концентрації, ніж пацієнти з вагою 50-100 кг (Reilly P.A. et al., 2014). Первинні ефективність і безпека були подібними в пацієнтів із масою тіла ≥ 100 кг порівняно з вагою 50-99 і <50 кг (Ezekowitz et al., 2014; Connolly S.J. et al., 2009; Eikelboom J.W. et al., 2011).

Фармакокінетичні дані щодо апіксабану та ривароксабану спочатку повідомляли про залежні від маси тіла зміни розподілу об'єму та періоду напіврозпаду в різних діапазонах ваги; проте вони не вважалися клінічно значущими (Mueck W. et al., 2011; Kubitz D. et al., 2007; Upreti V.V. et al., 2021; Barsam S.J. et al., 2017). У дослідженні ENGAGE AF-TIMI 48 жодних змін у плазмових концентраціях едоксабану чи його фармакодинамічному ефекті на фактор зсідання Ха не спостерігалося в пацієнтів з ожирінням і нормальною вагою (Boriani G. et al., 2019, 2021).

Ефективність і безпека ПОАК у пацієнтів з ожирінням

Було висловлено занепокоєння щодо надійності антикоагулянтної дії ПОАК у пацієнтів з ожирінням (Martin K. et al., 2016; Burnett A.E. et al., 2016). У дослідженні RE-LY не було виявлено відмінностей у виникненні інсульту чи системної емболії при застосуванні дабігатрану проти варфарину в пацієнтів з ожирінням (≥ 100 кг) порівняно з хворими без нього (Reilly P.A. et al., 2014; Proietti M. et al., 2017). Проте повідомлялося про випадки «неефективності лікування» з низьким рівнем дабігатрану в плазмі крові у хворих із тяжким ожирінням (ІМТ ≥ 40 кг/м²) (Breuer L. et al., 2013; Safouris A. et al., 2014).

Не спостерігалося зниження ефективності апіксабану в пацієнтів з ожирінням (ІМТ >40 кг/м² або 120 кг) (Sandhu R.K. et al., 2016; Hohnloser S.H. et al., 2019), ривароксабану (ІМТ ≥ 35 кг/м²) (Balla S.R. et al., 2017) й едоксабану (ІМТ >40 кг/м²) (Boriani G. et al., 2019). Проте слід зазначити, що лише 620 пацієнтів із ROCKET-AF (випробування ефективності ривароксабану) мали дуже високий ІМТ (>40 кг/м²), а дані з дослідження RE-LY щодо дабігатрану відсутні для цього діапазону маси тіла (Proietti M. et al., 2017; Balla S.R. et al., 2017). Натомість 1003 та 1149 пацієнтів з ІМТ ≥ 40 кг/м² були включені до випробувань ARISTOTLE (дослідження ефективності апіксабану) й ENGAGE AF-TIMI 48 (дослідження ефективності едоксабану) відповідно.

Різниці у виникненні великих кровотеч не спостерігалося для дабігатрану проти варфарину, ривароксабану проти варфарину й едоксабану проти варфарину в пацієнтів з ожирінням і без нього (Boriani G. et al., 2019; Proietti M. et al., 2017; Balla S.R. et al., 2019). Відносно більшій кровотечі спостерігалися при застосуванні апіксабану проти варфарину в пацієнтів з ІМТ ≥ 30 кг/м² порівняно з нижчим ІМТ, а також із масою тіла >120 кг проти <120 кг, хоча захворюваність була нижчою при застосуванні апіксабану проти АВК навіть у пацієнтів з ожирінням (Sandhu R.K. et al., 2016; Hohnloser S.H. et al., 2019).

Кілька досліджень із повсякденної клінічної практики не показали істотно вищої частоти кінцевих точок у пацієнтів з ожирінням порівняно з пацієнтами з нормальною вагою, які приймали ПОАК (Tittel L. et al., 2018). Систематичний огляд і метааналіз впливу маси тіла на ефективність і безпеку ПОАК порівняно з АВК виявили загальному кращу ефективність для всіх діапазонів маси тіла (низька, нормальна, надмірна вага, ожиріння). При цьому не спостерігалося збільшення кровотеч у категоріях пацієнтів із низькою вагою або ожирінням (Malik A.H. et al., 2020). Два невеликі ретроспективні порівняльні дослідження виявили подібну ефективність і безпеку в групі ПОАК порівняно з АВК у когорті учасників з ожирінням; більшість даних була доступною для апіксабану та ривароксабану, одне повідомляло про значно більшу кількість транзиторних ішемічних атак та інсульту на тлі прийому дабігатрану, й жодне дослідження не включало дані про едоксабан (Kido K. et al., 2019; Kushnir M. et al., 2019).

Отже, з огляду на фармакокінетичні властивості та наявні дані, використання всіх ПОАК є безпечним та ефективним для пацієнтів з ІМТ до 40 кг/м² (без урахування інших клінічно значущих факторів). При ІМТ ≥ 40 кг/м² дані менш надійні (Boriani G. et al., 2019; Proietti M. et al., 2017; Sandhu R.K. et al., 2016; Hohnloser S.H. et al., 2019; Balla S.R. et al., 2017). При ІМТ ≥ 50 кг/м² вимірювання рівня ПОАК у плазмі або перехід на терапію АВК може бути доцільним (рис.).

Застосування ПОАК у пацієнтів із низькою масою тіла

Не існує універсального визначення низької маси тіла, хоча ІМТ $< 18,5$ кг/м² розглядається багатьма західними організаціями як ознака недостатньої ваги (ВООЗ, 2020). Низька маса тіла може збільшити вплив будь-якого ПОАК, а отже, підвищити ризик кровотечі порівняно з пацієнтами з нормальною вагою (Braekkan S.K. et al., 2019; Park C.S. et al., 2017). Ризик кровотечі також зростає при терапії АВК у пацієнтів із недостатньою вагою (Park C.S. et al., 2017; Barba R. et al., 2005). Важливо, що в пацієнтів із низькою масою тіла часто спостерігаються інші стани та супутні захворювання, котрі можуть збільшити ризик інсульту, а також кровотеч, як-от старість, слабкість, рак, хронічна хвороба нирок.

Отже слід з обережністю призначати антикоагулянтну терапію пацієнтам із низькою вагою (рис.). У хворих із масою тіла ≤ 60 кг необхідно зменшити дозу апіксабану (в пацієнтів віком > 80 років та/або з концентрацією креатиніну в сироватці крові $> 1,333$ ммоль, або 1,5 мг/дл) і едоксабану. Низька маса тіла сама по собі не є фактором для зменшення дози ривароксабану чи застосування меншої дози дабігатрану.

Однак у пост hoc аналізі ефективності дабігатрану в пацієнтів із низькою масою тіла (< 50 кг) було вказано на збільшення кровотеч у пацієнтів із нижчим ІМТ (особливо < 20 кг/м²) (Ezekowitz J. et al., 2014; Connolly S.J. et al., 2009). Обсерваційні дослідження однаковою мірою припустили, що низький ІМТ може бути незалежним провідником кровотеч у разі застосування дабігатрану, й тенденція до більшої кровотечі була відзначена при застосуванні високих доз дабігатрану в метааналізі за участю пацієнтів із низькою вагою (Malik A.H. et al., 2020; Lee C.H. et al., 2017).

Ривароксабан показав подібну ефективність і безпеку в дослідницькому аналізі ROCKET-AF у хворих із низькою масою тіла, але в цій роботі порівняли лише пацієнтів із вагою < 70 та > 70 кг (Patel M.R. et al., 2011). Немає даних про конкретні результати для пацієнтів із масою тіла < 60 або < 50 кг, які отримували повну дозу ривароксабану. Подальші метааналізи та дані спостережень є обнадійливими щодо безпеки ривароксабану для пацієнтів із недостатньою масою тіла (< 50 кг), але певні обмеження зберігаються (Malik A.H. et al., 2020; Lee S.R. et al., 2019).

Апіксабан і едоксабан послідовно демонстрували ефективність і безпеку порівняно з варфарином у пацієнтів із недостатньою масою тіла порівняно із загальною популяцією (Ruff C.T. et al., 2015; Boriani G. et al., 2019; Hohnloser S.H. et al., 2019). Концентрації ліків та інгібування фактора зсідання Ха не відрізнялися в пацієнтів із низькою масою тіла (діапазон ваги – 30–55 кг) від пацієнтів із середньою масою тіла (Boriani G. et al., 2021). Отже, обидва препарати можуть бути кращим вибором для пацієнтів із вагою ≤ 60 кг.

Застосування ПОАК при епілепсії

Епілепсія може мати як генетичні, так і набуті причини, в тому числі травми головного мозку, інсульт, пухлини та нейроінфекції. Розвиток епілепсії після інсульту не є рідкістю (Myint P.K. et al., 2006). Про ризик судом повідомляється в 7–11,5% випадків після інсульту, з них у 3–6% випадків після кардіоемболічних інсультів (Burn J. et al., 1997; Zou S. et al., 2015; Beghi E. et al., 2011; Stefanidou M. et al., 2017; Wang J.Z. et al., 2017). Частота повторних неспровокованих нападів судом після інсульту може досягати 71% і запобігання таким подіям за допомогою протиепілептичних препаратів (ПЕП) є бажаним, особливо коли пацієнти перебувають на ПАК (Holtkamp M. et al., 2017; van Tuijl J.H. et al., 2011; Hesdorffer D.C. et al., 2009).

Багато особливостей інсульту, пов'язаного з ФП, як-от ураження кори, множинні інфаркти, тяжкий дефіцит і геморагічна трансформація, також передбачають розвиток післяінсультної епілепсії (Galovic M. et al., 2018; Leung T. et al., 2017). Хоча більшість нападів у людей похилого віку та після інсульту є осередковими, пацієнти, які страждають на судоми без аури чи рідкісні атонічні судоми, особливо

вразливі до травм голови. Тож призначення ПАК потребує особливої обережності в пацієнтів з епілепсією.

Потенційні взаємодії між лікарськими засобами

Багато ПЕП (наприклад, етосуксимід, карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн, примідон) індукують печінкові ферменти або є помірними індукторами (оскарбазепін, ламотриджин, тіагабін тощо), тим самим потенційно знижують ефективність АВК, а також деяких ПОАК. Інші ПЕП (як-от фелбамат, топірамат, вальпроат, вігабатрин) інгібують печінковий метаболізм і можуть збільшити ризик кровотечі при застосуванні АВК. Вальпроат (вальпроєва кислота) може мати непередбачуваний вплив на CYP3A4 (Stollberger C., Finsterer J., 2016). Окрім того, дослідження на тваринах та/або людях показали, що карбамазепін, леветирацетам, фенобарбітал, фенітоїн і вальпроєва кислота можуть зменшити дію ПОАК шляхом індукції активності Р-глікопротеїну. Новіші ПЕП третього покоління, як-от бриварацетам, лакосамід та ескікарбазепін, можуть мати менший потенціал для медикаментозної взаємодії (de Biase S. et al., 2019).

Також ПЕП можуть непрямо впливати на систему згортання крові, спричиняючи розвиток тромбоцитопенії чи дисфункції тромбоцитів (Manohar C. et al., 2011). Існують епізодичні повідомлення про випадки взаємодії між ПОАК і ПЕП (Di Gennaro L. et al., 2019; Langenbruch L. et al., 2020). Більшість повідомлень про лікарську взаємодію посилаються на зниження ефективності ПОАК через перелічені механізми (Taha M. et al., 2020). Утім, повідомлялося й про підвищений ризик кровотечі при застосуванні фенітоїну (Chang S.H. et al., 2020). Під час дослідження іншої когорти пацієнтів із Тайваню, які приймали ПОАК та 11 різних ПЕП, було виявлено посилення асоціації кровотеч із супутнім призначенням фенітоїну, вальпроєвої кислоти чи леветирацетаму. Проте невідомо, чи цей результат може бути узагальненим для інших груп населення (Wang C.L. et al., 2020).

Нині, на жаль, немає дослідження, що достовірно досліджувало би вплив леветирацетаму на рівень ПОАК у плазмі та клінічні події в пацієнтів, які одночасно отримували ці препарати в умовах реальної клінічної практики.

Практичні поради

Немає надійних доказів щодо взаємодії ПОАК із ПЕП, а міжнародні довідники препаратів погано узгоджені щодо цього питання (Acton E.K. et al., 2019). Коли терапія ПЕП бажана в пацієнтів з епілепсією та ФП, необхідно забезпечити пильне спостереження та регулярний міждисциплінарний огляд із закріпленим кардіологом, неврологом, лікарем первинної медичної допомоги та клінічним фармацевтом, особливо в контексті спільного застосування ПОАК із протисудовними препаратами. Таких пацієнтів слід лікувати в експертних центрах із великим досвідом вимірювання рівнів ПОАК у плазмі та їх інтерпретації (von Oertzen T.J. et al., 2019; Mathy F.X. et al., 2019; Potpara T. et al., 2019; Steffel J., Potpara T.S., 2019).

Застосування ПОАК у разі тромбоцитопенії

Кількість тромбоцитів $< 100 \times 10^3$ /мл була критерієм виключення в дослідженнях RE-LY (дабігатран проти АВК) та ENGAGE AF-TIMI 48 (едоксабан проти АВК), а $< 90 \times 10^3$ /мл – у дослідженні ROCKET-AF (ривароксабан проти АВК) у пацієнтів із ФП (Patel M.R. et al., 2011; Connolly S.J. et al., 2009; Giugliano R.P. et al., 2013). Тромбоцитопенія не була фактором виключення в дослідженні ARISTOTLE, в якому вивчали ефективність апіксабану проти АВК при ФП (Granger C.B. et al., 2011). Пацієнти з кількістю тромбоцитів $< 50 \times 10^3$ /мл були виключені у випробування едоксабану та ривароксабану (Raskob G.E. et al., 2018; Young A.M. et al., 2018), а $< 75 \times 10^3$ /мл – у дослідження ефективності апіксабану для лікування ВТЕ, пов'язаної з раком (Agnelli G. et al., 2018). Дані спостережень показують, що ПОАК асоціюються з подібною частотою ішемічного інсульту й системної емболії та меншою частотою кровотеч, ніж АВК у пацієнтів із тромбоцитопенією та ФП (Wang C.L. et al., 2019). У невеликому проспективному дослідженні, в якому брали участь пацієнти з ФП та легкою тромбоцитопенією (кількість тромбоцитів – 50 – 100×10^3 /мл) при зниженій дозі дабігатрану (110 мг двічі на добу), апіксабану (2,5 мг 2 рази на добу) та ривароксабану (15 мг на добу), не виявлено різниці щодо частоти великих кровотеч або ішемічного інсульту порівняно з пацієнтами з нормальними рівнями тромбоцитів, які приймали рекомендовані дози цих препаратів (Janion-Sadowska A. et al., 2018).

Не існує «безпечної» межі, за якою терапія ПОАК не становила би ризику в пацієнтів із тромбоцитопенією. На додаток до абсолютної кількості тромбоцитів слід урахувувати динаміку кількості тромбоцитів, основну причину тромбоцитопенії й особливі фактори ризику (в тому числі ймовірність наявності дисфункціональних тромбоцитів, інших порушень згортання крові) (Keaton C. et al., 2016). Через відсутність великої доказової бази для орієнтирів рішення щодо терапії ПОАК має ухвалюватися із застосуванням індивідуалізованого підходу, що базується на спільному прийнятті рішень з огляду на думку пацієнта, його потреби й очікування.

Застосування ПОАК у пацієнтів із ФП та злоякісними новоутвореннями

У літніх пацієнтів як онкологічні захворювання, так і ФП не є рідкістю (Hu Y.F. et al., 2013). Рак і зумовлений ним терапія можуть спричинити розвиток ФП, тоді як вік і злоякісні пухлини виступають незалежними факторами ризику тромбозу та кровотечі.

Антикоагулянтна терапія в пацієнтів зі злоякісними пухлинами

У випробуваннях фази III, в яких брали участь онкологічні хворі, едоксабан (Raskob G.E. et al., 2018), ривароксабан (Young A.M. et al., 2018) й апіксабан (Agnelli G. et al., 2018) не поступалися за ефективністю дальтепарину в профілактиці рецидиву ВТЕ. Хоча були повідомлення про підвищення кількості кровотеч на тлі прийому едоксабану та ривароксабану порівняно з дальтепарином. Щоправда, ці несприятливі події спостерігалися переважно в пацієнтів із раком шлунково-кишкового тракту. Водночас ефективність і безпека були загалом подібними між апіксабаном і низькомолекулярними гепаринами.

Щодо профілактики інсульту та системної емболії у хворих на ФП з онкологічними захворюваннями, то наявні дані менш достовірні, оскільки активний злоякісний процес був критерієм виключення в більшості досліджень III фази з вивчення застосування ПОАК при ФП.

У нещодавньому метааналізі (Deng Y. et al., 2019) п'яти досліджень (post hoc-аналіз ROCKET AF, ENGAGE AF-TIMI 48, ARISTOTLE та два ретроспективні дослідження в популяційних когортах) використання ПОАК порівняно з варфарином асоціювалося зі значним зниженням ризику інсульту, системної емболії та ВТЕ, суттєвою тенденцією до зменшення кількості ішемічних інсультів ($p=0,05$) і значно нижчою частотою інфарктів міокарда, смерті від усіх причин і серцево-судинної смерті.

На тлі прийому ПОАК спостерігалася тенденція до зменшення кількості великих кровотеч ($p=0,05$), внутрішньочерепних або шлунково-кишкових кровотеч і клінічно значущих або незначущих кровотеч. Об'єднання трьох post hoc досліджень показало схожі показники ефективності та безпеки ПОАК порівняно з варфарином у пацієнтів із ФП та раком і без нього.

У великому реєстрі з використанням рецептурного аналізу пацієнтів із ФП та онкологічними захворюваннями чи без них, які приймали АВК або ПОАК, повідомляється про еквівалентність кровотеч, тромбоемболічних ускладнень і статусу раку, хоча показники обох подій були нижчими в когорті хворих на терапії ПОАК (Ording A.G. et al., 2017).

Однак у відомостях щодо медикаментозної взаємодії між ПОАК і специфічними хіміотерапевтичними засобами все ще багато прогалин, тому автори цього матеріалу закликають до обережності.

Загалом антикоагуляція з використанням ПОАК є допустимим варіантом у пацієнтів із ФП та злоякісними пухлинами з огляду на дані рандомізованих клінічних досліджень. Антикоагулянтна терапія в пацієнтів із ФП, які страждають на онкологічне захворювання, потребує спеціального підходу міждисциплінарної команди (Zamogano J.L. et al., 2016). Особливо коли планується мієлосупресивна хіміотерапія чи променева терапія, необхідно розглянути тимчасове зниження дози чи припинення терапії ПОАК, зважаючи на показники крові, в тому числі тромбоцити, функцію нирок/печінки та фізичні ознаки кровотечі. Доцільно застосовувати інгібітори протонної помпи чи блокатори H₂-гістамінових рецепторів для захисту шлунка в цих пацієнтах.

Steffel J., Collins R., Antz M. et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Europe. 2021 Apr 25; euab065.

Перекладач з англ. **Наталія Нечипорук**

ЯКЩО ОБИРАТИ ДЛЯ СЕБЕ, ЧИ РОЗГЛЯНУЛИ Б ВИ ПОЄДНАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕКИ?



Для пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь Еліквіс — єдиний інгібітор Ха фактору, який поєднує:

- перевагу у зниженні ризику інсультів та системних емболій порівняно з варфарином¹
- перевагу у зниженні ризику великих кровотеч порівняно з варфарином¹

Оберіть поєднання ефективності та безпеки при застосуванні препарату Еліквіс

ЕЛІКВІС (апіксабан), таблетки, вкриті плівковою оболонкою; таблетки по 5 мг, по 10 таблеток у blisterі, по 3, по 6 або по 10 blisterів у паці з картону. Таблетки по 5 мг, по 14 таблеток у blisterі, по 2 blisterи у паці з картону. Таблетки по 2,5 мг, по 10 таблеток у blisterі, по 2 blisterи у паці з картону. **Коротка інструкція для медичного застосування препарату.** Показання до застосування: профілактика інсультів та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь, які мають один або кілька факторів ризику, таких як наявність у анамнезі інсульту чи транзиторної ішемічної атаки, вік від 75 років, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, симптоматична серцева недостатність (щонайменше клас II за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації). Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), а також профілактика рецидивів ТГВ та ТЕЛА у дорослих. Таблетки по 2,5 мг: профілактика венозної тромбоемболії у дорослих пацієнтів, які перенесли планову операцію з протезування колінного або кульшового суглоба. (Більш детально — див. Інструкцію). **Протипоказання:** гіперчувствивість до активної речовини або до будь-якого допоміжного компонента. Клінічно значуща активна кровотеча. Захворювання печінки, які супроводжуються коагулопатією та клінічно суттєвим ризиком кровотечі. Патологія або стан, що супроводжується значним ризиком сильної кровотечі. Одночасне застосування будь-яких інших антикоагулянтів, наприклад нефракціонованого гепарину, низькомолекулярних гепаринів, помідних гепаринів, пероральних антикоагулянтів, за винятком специфічних випадків зміни антикоагулянтної терапії або введення нефракціонованого гепарину у дозах, необхідних для забезпечення прохідності центрального венозного або артеріального катетера або введення нефракціонованого гепарину під час катетерної абляції для лікування фібриляції передсердь. (Більш детально — див. Інструкцію). **Спосіб застосування та дози:** препарат застосовують перорально, запиваючи водою, з їжею чи без їжі. Рекомендована доза препарату для профілактики венозної тромбоемболії у разі протезування колінного або кульшового суглоба становить 2,5 мг перорально двічі на день. Першу дозу слід прийняти через 12-24 години після операції. Рекомендована тривалість лікування пацієнтів, що перенесли операцію з метою зміни кульшового суглоба становить 32-38 днів; колінного — 10-14 днів. Рекомендована доза препарату при профілактиці інсульту та системної емболії у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь становить 5 мг перорально двічі на день. Рекомендована доза препарату Еліквіс для лікування ТГВ та ТЕЛА становить 10 мг перорально двічі на день протягом перших 7 днів. Потім препарат застосовують у дозуванні 5 мг перорально двічі на день. Тривалість лікування становить щонайменше 3 місяці. Для профілактики ТГВ та легеневої емболії доза становить 2,5 мг перорально двічі на добу. Якщо пацієнту показана профілактика рецидивів, дозу 2,5 мг двічі на добу слід починати приймати після завершення 6-місячного курсу лікування препаратом Еліквіс у дозі 5 мг двічі на добу або курсу лікування іншим антикоагулянтом (Більш детально — див. Інструкцію). **Побічні реакції:** частими небажаними реакціями були кровотеча, контузія, носова кровотеча та гематома. Застосування Еліквіс може бути пов'язане з збільшенням ризику прихованої або явної кровотечі з будь-яких тканин або органів, що може призвести до постгеморагічної анемії. (Більш детально — див. Інструкцію). **Особливості застосування:** Як і у разі прийому інших антикоагулянтів, пацієнти, які приймають Еліквіс, потребують ретельного нагляду з метою виявлення ознак кровотечі. Препарат необхідно застосовувати з обережністю при стані, які супроводжуються підвищеним ризиком кровотечі. Безпека та ефективність препарату Еліквіс не досліджувалися у пацієнтів, які мають штучний клапан серця з або без артеріальної фібриляції. Пероральні антикоагулянти прямої дії, включаючи апіксабан, не рекомендовані пацієнтам з тромбозом у значенні, у яких діагностовано антифосфоліпідний синдром. Лікування препаратом Еліквіс слід припинити щонайменше за 48 годин до проведення планової операції або інвазивних процедур з помірним чи високим ризиком розвитку кровотечі. Дані про застосування апіксабану вагітним жінкам немає. Наразі невідомо, чи виділяється апіксабан або його метаболіти з грудним молоком людини. Еліквіс протипоказаний пацієнтам із захворюваннями печінки, які супроводжуються коагулопатією та клінічно суттєвим ризиком кровотечі. Деякі клінічні дані свідчать про те, що концентрація апіксабану у плазмі крові підвищується у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну 15-29 мл/хв), що може підвищувати ризик кровотечі. Клінічний досвід застосування апіксабану пацієнтами з кліренсом креатиніну <15 мл/хв або пацієнтами, які знаходяться на діалізі, відсутній, тому апіксабан не рекомендований для застосування цієї категорії пацієнтів. (Більш детально — див. Інструкцію). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій:** Еліквіс не рекомендовано призначати пацієнтам, які отримують системне лікування потужними інгібіторами СР2 А4 та P-рр, такими як азольні антиміотики (наприклад, кетоназол, ітраконазол, вориконазол та посаконазол) або інгібітори протеази ВІЛ (наприклад, ритонавір). У зв'язку із зростанням ризику кровотечі одночасне застосування пацієнтами будь-яких інших антикоагулянтів протипоказане, за винятком конкретних обставин зміни антикоагулянтної терапії, коли нефракціонований гепарин вводиться в дозах, необхідних для забезпечення прохідності центрального венозного або артеріального катетера, або нефракціонований гепарин вводиться під час катетерної абляції для лікування фібриляції передсердь. Застосування активованого вугілля знижує рівні експозиції апіксабану (Більш детально — див. Інструкцію). **Фармакологічні властивості:** Апіксабан є потужним оборотним прямим та високоселективним інгібітором активної ділянки фактора Ха, призначеним для перорального прийому. Для антитромботичної дії він не потребує антитромболіну III. Апіксабан притічує вільний та зв'язаний з тромбом фактор Ха, а також притічує активність протромбінази. Категорія вилучення: За рецептом. **Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з повною інструкцією для застосування.** Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення МОЗ України № УА/13699/01/01, УА/13699/01/02, затверджене Наказом МОЗУ № 1554 від 05.07.2019 р. Зміни внесено Наказом МОЗ України №2970 від 22.12.2020 р.

Еліквіс
апіксабан

Література: 1. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation N Engl J Med 2011; 365: 981-992.

За додатковою інформацією звертайтеся у: Представництво «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні:
03038, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50. PP-ELI-UKR-0113

Прориви, що змінюють життя пацієнтів.

