



#ПідтримуюЛікарів

Здоров'я нації — добробут держави

ISSN 2412-4451

Здоров'я України[®]

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

№ 19 (512) жовтень 2021 р.
Передплатний індекс 35272

Health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



Доктор медичних наук, професор
Володимир Паньків

**Взаємозв'язки між ожирінням
і забезпеченням організму
вітаміном D**



Доктор медичних наук, професор
Ольга Голубовська

**Штам «Дельта».
Досвід міжнародних експертів**



Доктор медичних наук, професор
Ігор Новицький

**Ключові аспекти ефективного
та безпечного лікування
офтальмологічних захворювань**



Читайте в рубриці **Ендокринологія**
на сторінці **19**

Читайте на стор. **53**

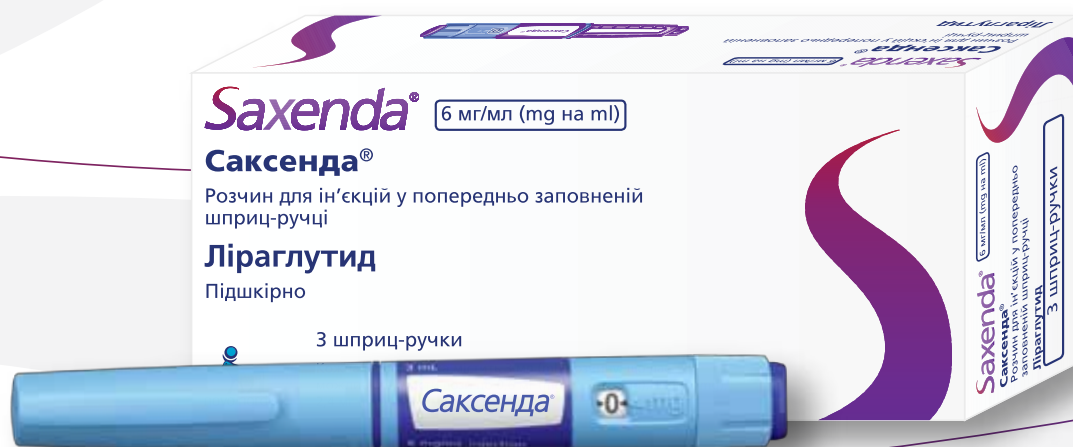


Читайте в рубриці **Офтальмологія**
на сторінці **38**

Saxenda[®]

Ліраглутид ін'єкція

**Інноваційна терапія
ожиріння, яка знижує масу тіла
у 9 з 10 людей^{1, 2, 4}**



**9 з 10 пацієнтів досягли
достовірного зменшення маси тіла²**



У 1 з 3 пацієнтів зниження ваги більше 10%³



Утримання результату протягом 3 років^{1, 3}

Список літератури:

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу САКСЕНДА[®] (ліраглутид), розчин для ін'єкцій, 6 мг/мл. РП UA/18651/01/01, Наказ МОЗ України № 548 від 23.03.21. 2. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al; SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group; A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. N Engl J Med 2015; 373:11-22. 3. Le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al; for the SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. Lancet. 2017;389(10077):1399-1409. 4. <https://www.novonordisk.com/about/who-we-are.html> доступно станом на 9.09.21

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу САКСЕНДА[®] (SAXENDA[®])

Реєстраційне посвідчення № UA/18651/01/01, Наказ МОЗ України № 548 від 23.03.2021. Склад: діюча речовина: ліраглутид; 1 мл розчину містить 6 мг ліраглутиду – аналога людського глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), виготовленого за технологією рекомбінантної ДНК в *Saccharomyces cerevisiae*; одна попередньо заповнена шприц-ручка містить 18 мг ліраглутиду в 3 мл; **допоміжні речовини:** натрію гідрофосфат, дигідрат; пропіленгліколь; фенол; кислота хлористоводнева (для корекції pH); натрію гідроксид (для корекції pH); вода для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті, аналоги глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1). Код АТХ A10B J02. **Показання.** Лікарський засіб Саксенда[®] застосовують для зменшення маси тіла як доповнення до дієти зі зменшеною калорійністю та збільшеною фізичною активністю у дорослих пацієнтів з початковим індексом маси тіла (ІМТ) більше 30 кг/м² (ожиріння) або від 27 до 30 кг/м² (надмірна маса тіла) за наявності хоча б одного супутнього захворювання, пов'язаного з масою тіла, такого як дислікемія (переддіабет або цукровий діабет 2 типу), гіпертензія, дисліпідемія або обструктивне апное сну. Якщо через 12 тижнів після прийому добової дози 3,0 мг хворий не втратив щонайменше 5 % від початкової маси тіла, застосування лікарського засобу Саксенда[®] слід припинити. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів лікарського засобу. **Спосіб застосування та дози.** Дозування Початкова доза становить 0,6 мг на добу. Для поліпшення переносимості з боку шлунково-кишкового тракту дозу слід збільшувати щотижня на 0,6 мг до досягнення добової дози 3,0 мг. **Спосіб введення** Лікарський засіб Саксенда[®] призначений тільки для підшкірного введення. Його не можна вводити внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Препарат вводять підшкірно 1 раз на добу у будь-який час незалежно від вживання їжі. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями були розлади травної системи (67,9 %). **Список побічних реакцій з боку імунної системи; порушення метаболізму і харчування; психічні розлади; з боку нервової системи; з боку серцево-судинної системи; з боку травної системи; з боку печінки та жовчаних шляхів; з боку шкіри та підшкірних тканин; з боку нирок та сечовивідних шляхів; загальні розлади та реакції в місці ін'єкції; лабораторні дослідження. Термін придатності.** 30 місяців. Після першого застосування – 1 місяць. **Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати в холодильнику (2–8 °C) подалі від морозильної камери. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Заявник/Виробник.** А/Т Ново Нордиск. **Дата останнього перегляду.**

Інформацію подано скорочено. Будь ласка, ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу, перш ніж застосовувати або призначати препарат. Представлена інформація призначена виключно для спеціалістів охорони здоров'я, а також для поширення на конференціях, симпозиумах, семінарах з медичної тематики.



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

UA21SX00009

Магнікор – європейський АСК*

* виробник субстанції Novasyl, Франція



ВІДШКОДОВУЄТЬСЯ ДЕРЖАВОЮ!



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Н.В. Хомяк, к.м.н., кафедра общей и клинической фармации Днепропетровского государственного медицинского университета

Ацетилсалициловая кислота: проверенная временем, современная, незаменимая

Часть первая



Ацетилсалициловая кислота (АСК) входит в список важнейших лекарственных средств (ЛС) Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [1], а также в перечень ЛС, подлежащих реимбурсации по Государственной программе «Доступні ліки» [2]. Она является также одним из самых потребляемых препаратов: ежегодно мировая фарминдустрия производит >40 000 тонн АСК, из которых 35 тонн потребляются каждый день только в США [3, 4].

Чем же объясняется такая популярность препарата? Прежде всего тем, что за более чем 120-летнюю историю существования АСК зарекомендовала себя как высокоэффективное, надежное и доступное средство для профилактики тромбообразования, уменьшающее риск развития тромбоцических осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертность от них, что подтверждено в огромном количестве хорошо организованных клинических исследований (КИ) и обзоров (Physicians' Health Study, 1989; SAPAT, 1992; Antithrombotic Trialists' Collaboration, 1994; ISIS-2, 1998; ASPREE, 2018) [5-10]. Кроме того, преимуществом АСК перед другими дезагрегантами является удобство применения: в отличие от непрямых антикоагулянтов, терапия которыми требует регулярного контроля свертываемости с расчетом Международного нормализованного отношения, при лечении АСК не требуется такой строгий лабораторный контроль [11].

Проблема снижения сердечно-сосудистого риска (ССР) очень актуальна во всем мире. По заключению специалистов Centers for Disease Control and Prevention, средняя продолжительность жизни населения была бы на 10 лет больше при снижении инвалидизации взрослого населения вследствие ССЗ, которые ВОЗ называет эпидемией XXI века [12]. Однако особенно остро стоит эта проблема в странах с низким уровнем дохода: установлено, что доля случаев преждевременной смерти варьирует от 4% в странах с высоким уровнем дохода населения до 42% в странах с низким его уровнем [13].

Украина в этом смысле – не исключение, являясь страной № 1 в Европе и № 2 в мире в рейтинге смертности от ССЗ [14]. Эта ситуация существует давно, сохраняясь и в настоящее время: в соответствии с данными Государственной службы статистики Украины, в январе 2021 г. доля умерших от ишемической болезни сердца (ИБС) и цереброваскулярных заболеваний составляла ≈66% [15]. Особенно на этом фоне огорчает, но и дает надежду, что, по данным ВОЗ, при адекватных профилактических мерах ≈80% инфарктов и инсультов могло быть предотвращено [16]. В абсолютных цифрах это ≈1 млн сосудистых катастроф в год [17].

Определяющим направлением в профилактике тромбозов и тромбоэмболий в терапевтической и хирургической практике, способствующим снижению развития острого коронарного синдрома (нестабильной стенокардии, острого инфаркта миокарда, ИМ) и сердечной смерти, тромбоэмболии легочной артерии, ишемического инсульта (ИИ), критических нарушений микроциркуляции в почках, сетчатке глаза, в периферических сосудах, является использование антиагрегантных препаратов, нарушающих процессы адгезии и агрегации тромбоцитов.

Антиагрегантные препараты, доказавшие свою клиническую эффективность, классифицируются на группы в соответствии с их механизмом действия [18]:

- блокаторы циклооксигеназы-1 (ЦОГ), нарушающие синтез тромбоксана A₂, – АСК и другие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП);
- антагонисты рецептора АДФ P2Y₁₂ – клопидогрель, тикагрелор, прасугрель;
- блокаторы гликопротеиновых рецепторов P₂Y₁₂ – абциксимаб, эптифибатид, тирофибан;
- ингибиторы цАМФ фосфодиэстеразы: дипиридамол, трифлузал, цилостазол (Плестазол).

Среди них лидирует по частоте применения АСК, которую применяют как для первичной, так и для вторичной профилактики осложнений ССЗ [19]. Так, например, при опросе пациентов 2 семейных клиник Канады оказалось, что лица в возрасте >50 лет в 39% случаев регулярно получают АСК, причем 53% пациентов применяют АСК для первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и 46% – с целью вторичной их профилактики [20].

Фармакодинамика АСК

Еще в 1967 г. Quick обнаружил, что АСК увеличивает время кровотечения; тогда же было установлено, что АСК ингибирует агрегацию тромбоцитов [21]. J.H. Smith и A.L. Willis описали механизм действия АСК, связанный с ингибированием ЦОГ-1 тромбоцитов [22] путем ацетилирования специфических остатков серина в изоферментах COX-1, а в 1971 г. J.R. Vane предположил, что результатом этого является угнетение синтеза простагландинов (ПГ) [23].

В настоящее время эффекты АСК достаточно хорошо изучены, однако исследования продолжают и находятся все новые грани действия этого известного препарата. Только в PubMed имеется >72,5 тыс. публикаций, посвященных различным аспектам действия АСК.

На какие патогенетические механизмы тромбообразования она влияет?

В основе макро- и микротромбообразования лежат многочисленные механизмы, стимулирующие агрегационную активность тромбоцитов; в частности, наблюдается ускоренный и турбулентный ток крови в суженном атеросклеротической бляшкой участке сосуда, что способствует повреждению эндотелия с развитием эндотелиальной дисфункции и «обнажению» коллагена, который является одним из главных факторов агрегации и адгезии тромбоцитов. Тромбоциты активируются метаболитом арахидоновой кислоты тромбоксаном A₂ (TxA₂), а также другими проагрегантами [19]. Выработанный при активации тромбоцита TxA₂ действует на тромбоциты двояко, вызывая изменения их конфигурации (из диска тромбоцит превращается в шар), способствует образованию отростков, а также активации гликопротеиновых комплексов (рецепторов) P₂Y₁₂/P₂Y₁₃. Последние связывают фибриноген, который, образуя мостики между отдельными тромбоцитами, обеспечивает образование тромбоцитарных конгломератов (агрегация) и приклеивание их (адгезия) к стенке сосуда, образуя белый тромб [24]. Кроме того, во многих работах показана роль TxA₂ как мощного медиатора, повышающего капиллярную проницаемость и дестабилизацию клеточных мембран, стимулирующего цитолиз миоцитов и эндотелиальных клеток, провоцирующего вазоконстрикцию [25], что также способствует тромбообразованию.

Основной механизм действия АСК на свертываемость крови (как и других обладающих антиагрегантным эффектом НПВП) состоит в инактивации ключевого фермента метаболизма арахидоновой кислоты – ЦОГ, а именно ее изофермента ЦОГ-1, локализованной в тромбоцитах, следствием чего является уменьшение образования из арахидоновой кислоты циклических эндоперекисей ПГ G₂ и ПГ H₂, служащих предшественниками TxA₂ [26].



Н.В. Хомяк

В отличие от других НПВП, АСК обладает необратимым действием на ЦОГ-1, которое клинически может быть оценено по удлинению времени кровотечения [27]. Однажды попав под действие АСК, ацетилирующей его ферменты, тромбоцит теряет способность к синтезу TxA₂ и агрегации до окончания своего жизненного цикла, составляющего 9-11 суток, поскольку он является безъядерной клеткой и не ресинтезирует новые ферменты [28].

ЦОГ-2 в 50-100 раз менее чувствительна к действию АСК [29], поэтому влияние АСК на изоформы ЦОГ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) имеет дозозависимый характер:

- малые дозы (до 325 мг) оказывают дезагрегационное действие (тормозят агрегацию тромбоцитов), при этом уровень простагличина, который является мощным естественным вазодилататором и антиагрегантом, сохраняется достаточно высоким. В более высоких дозах АСК вызывает подавление обоих изоферментов и снижение образования простагличина [30];
- средние дозы (1,5-2 г) оказывают анальгезирующее и жаропонижающее действие;
- большие дозы (4-6 г) обладают противовоспалительным эффектом.

Бытует мнение, что селективность малых доз АСК также обусловлена наибольшим воздействием препарата на ЦОГ-1 тромбоцитов в системе портального кровообращения, поэтому больший ингибирующий эффект оказывается именно на тромбоциты, а не на сосудистую стенку, где происходит образование простагличина; антиагрегантный эффект препарата проявляется до его распределения в системном кровотоке [31].

В связи с новыми находками в биохимии атеросклероза в последние годы значительно возрос интерес к роли в атерогенезе и тромбогенезе противовоспалительных факторов – липоксинов, резолвинов, протектинов. Есть мнение, что дисбаланс между ними, с одной стороны, и провоспалительными лейкотриенами, с другой, способствует повреждению сосудистой стенки, в т. ч. атеросклеротической бляшки, и, как следствие, – образованию тромба.

В этом отношении интересен еще один тип фармакологических эффектов АСК, который является результатом модулирования (не торможения!) активности ЦОГ-2 и превращения ее в липоксигеназу. Последняя продуцирует из арахидоновой кислоты 15(R)-гидроксизикозатетраеновую кислоту (15R-НЕТЕ) вместо предшественника ПГ – ПГ H₂. 15R-НЕТЕ в дальнейшем метаболизируется в липоксин A₄, известный как аспирин-индуцированный липоксин [32], причем другие НПВП такого действия не оказывают.

Этот липоксин обладает противовоспалительными свойствами; он относится к семейству специализированных медиаторов, которые играют ключевую роль в разрешении воспаления и регенерации тканей [33]. Кроме того, аспирин-индуцированный липоксин может также уменьшать эндотелиальную дисфункцию, стимулируя NO-синтазу в эндотелии, а также тормозить атерогенез благодаря антиоксидантному действию и усилению обратного транспорта холестерина [34]. Помимо липоксина, ацетилированная ЦОГ-2 способствует продукции резолвинов и протектинов из ω-3 полиненасыщенных жирных кислот, которые (как и липоксины) проявляют противовоспалительные эффекты и способствуют нормализации окислительно-восстановительного статуса [33]. Схематически эффекты АСК представлены на рисунке 1.

Продолжение на стр. 4.

Н.В. Хомяк, к.м.н., кафедра общей и клинической фармации Днепропетровского государственного медицинского университета

Ацетилсалициловая кислота: проверенная временем, современная, незаменимая

Продолжение. Начало на стр. 3.

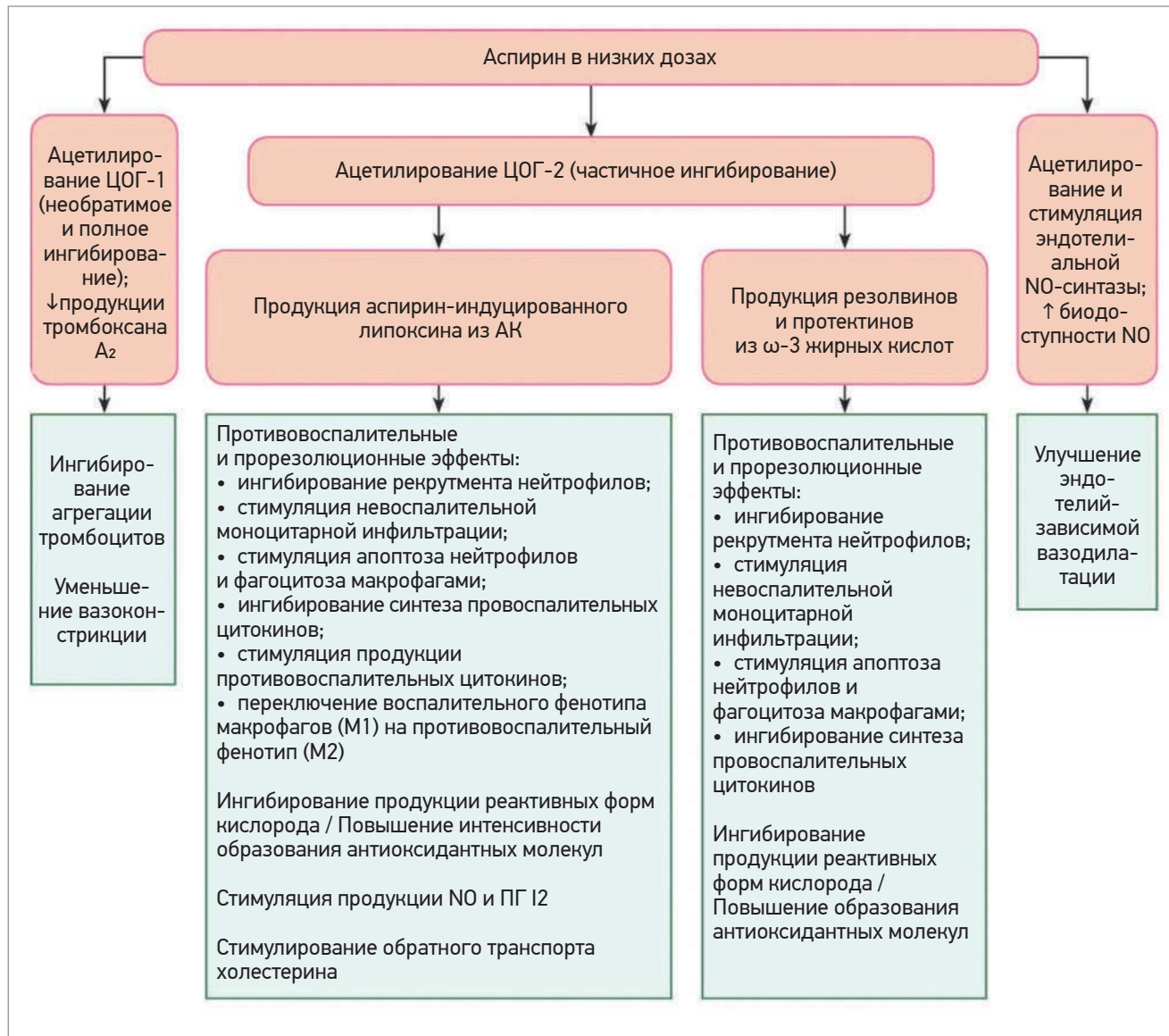


Рис. 1. Основные протекторные эффекты низких (антиагрегантных) доз АСК [36, 37]

Примечания: АК – арахидоновая кислота; ПГ I2 – простагландин I2 (простациклин); NO – оксид азота.

Роль гидроксида магния в препаратах АСК

Как показано в ряде исследований, гидроксид магния, входящий в состав некоторых препаратов АСК в качестве вспомогательного вещества, может снижать вероятность развития побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта. Так, в одном из исследований [38] было проведено сравнение основных и побочных эффектов различных форм АСК. В исследовании участвовали пациенты в возрасте 18-60 лет с повышенной спонтанной и индуцированной агрегацией тромбоцитов, 286 человек из которых получали желудочнорастворимую форму АСК (150 мг/сут), 57 – желудочнорастворимую форму АСК + оксид магния 75 мг/сут, 36 – кишечнорастворимую форму АСК 100 мг/сут. Контрольную группу составили 127 здоровых людей такого же возраста.

Было установлено, что независимо от дозы препараты сопоставимо подавляли агрегацию тромбоцитов, при этом переносимость была лучше у АСК + оксид магния: диспептические расстройства отмечались почти у половины пациентов, получавших желудочнорастворимую АСК, а также в 14 и 5% случаев соответственно при приеме кишечнорастворимой формы АСК и желудочнорастворимой комбинации АСК + оксид магния.

В исследовании А.Л. Верткина и соавт. (2009) [39] также изучался профиль безопасности желудочнорастворимой АСК относительно других форм АСК по развитию и динамике симптомов диспепсии и эндоскопической картины лекарственной гастропатии на фоне лечения в течение 12 нед. Была показана более низкая частота и выраженность диспепсий и эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у больных ИБС с высоким риском развития гастропатий на фоне приема желудочнорастворимой формы АСК с добавлением оксида магния, чем при применении кишечнорастворимой формы АСК.

Есть КИ по сравнительной безопасности применения АСК в кишечнорастворимой и желудочнорастворимой формах с добавлением оксида магния (АСК – соответственно 100 и 150 мг/сут) на протяжении 12 мес [40]. Побочные эффекты чаще развивались при использовании кишечнорастворимой АСК: боль и желудочные диспептические расстройства – в 54 и 30% случаев соответственно, при этом в группе пациентов, принимавших желудочнорастворимую АСК, была отмечена меньшая частота как эрозий, так и язв, чем в группе Тромбо АСС (16,2 и 23,4% для эрозий; 4,4 и 10,9% для язв соответственно), однако эти различия не были статистически значимыми.

Подобные результаты отмечались и в других исследованиях [41, 42].

Помимо гастропротекторного действия оксида магния, которое характерно для буферных антацидов [43], магнию свойственны и другие полезные эффекты; его роль в организме человека хорошо изучена. Он является кофактором >300 ферментов, регулирует проницаемость клеточных мембран и органелл клетки (в т. ч. митохондриальных), является антагонистом кальция, защищает клетку от его избытка, повышает активность антиоксидантной системы и т. д., поэтому 15,2 и 30,39 мг гидроксида магния соответственно в составе препаратов Магникор и Магникор форте в качестве вспомогательного вещества (АО «Киевский витаминный завод») могут иметь дополнительное положительное значение и быть полезными при длительной антиагрегантной терапии [44].

Негативным последствием магниевого дефицита является повышенная агрегация тромбоцитов и увеличение риска тромбоэмболических осложнений. На фоне дефицита магния дисбаланс Ca^{2+} : Mg^{2+} приводит к избыточному тромбообразованию. На клеточном уровне Mg^{2+} сдерживает образование артериального тромба путем ингибирования активности тромбоцитов, тем самым потенцирует антикоагулянтные эффекты АСК и позволяет минимизировать ее дозу [45].

Фармакокинетика и лекарственные формы АСК. Преимущества желудочнорастворимой формы

Желудочнорастворимая (простая) форма АСК хорошо всасывается в желудке благодаря тому, что низкий pH предотвращает ее деацетилирование и сохраняет АСК в неионизированной форме, которая лучше всасывается. Кишечнорастворимые формы обеспечивают высвобождение действующего вещества в верхней части тонкого кишечника, где уровень pH почти нейтральный, следовательно, инактивация АСК происходит быстрее; биодоступность препарата составляет ≈50% [46, 47].

При использовании АСК в желудочнорастворимой форме концентрация в плазме крови достигает пика через 30-40 мин, а подавление функции тромбоцитов наблюдается через 1 ч после приема, при этом антиагрегантное действие АСК наблюдается в интервале от 24 до 48 ч после приема, что позволяет назначать ее 1 р/сут [48].

Особенности фармакокинетики АСК определяют преимущества простой формы АСК перед ее кишечнорастворимыми формами в антиагрегантной активности [49]: были подтверждены в 3 раза более быстрое достижение пика концентрации и в 5 раз более высокая максимальная концентрация действующего вещества в плазме крови после приема простой АСК по сравнению с кишечнорастворимой формой, что способствовало более предсказуемому и быстрому (через 60 мин) развитию антиагрегантного эффекта.

Кишечнорастворимые формы (энтерики) за счет более медленного всасывания формируют максимальную концентрацию АСК в плазме крови через 3-4 ч; это время может быть существенно увеличено при хронических воспалительных процессах в желудочно-кишечном тракте, сахарном диабете (СД) и др.) [50].

Если разжевать таблетку кишечнорастворимой формы АСК, скорость развития максимального антиагрегантного действия наступает, как и при использовании желудочнорастворимых форм [51].

Дозы АСК

В соответствии с данными известного метаанализа 2002 г. Antithrombotic Trialists' Collaboration, наиболее высокий протекторный эффект относительно снижения риска ССО на фоне применения АСК отмечался при ее использовании в низких дозах (75-150 мг), составляя 32%. В высоких (500-1500 мг) и средних (160-325 мг) дозах он составлял 19 и 26% соответственно [7].

Подобное явление некоторые авторы связывают с тем, что дозы АСК >300 мг/сут способствуют снижению синтеза простаглана (антиагреганта и вазодилатора) за счет ингибирования ЦОГ-2, что увеличивает риск тромбообразования и, как следствие, сосудистых событий [52].

Кроме того, в статье [53] было показано, что увеличение дозы АСК >100 мг/сут сопровождается повышением риска геморрагических осложнений, а прием АСК в дозах <75 мг/сут недостаточно эффективно предотвращает ИМ и инсульты, поэтому в настоящее время большинством экспертов доза АСК 75-100 мг/сут признана оптимальной для вторичной профилактики ИИ и других ССО.

В то же время в последние годы появились данные, что на выбор дозы АСК определенное влияние может оказать масса тела пациента и, соответственно, распределение препарата: при увеличенной массе тела для создания эффективной концентрации могут потребоваться более высокие дозы АСК (при массе >120 кг – 150 мг АСК), однако они могут оказаться чрезмерными у пациентов с низкой массой тела из-за снижения выработки эндотелиального простаглана на фоне избыточной концентрации АСК. Эти особенности следует учитывать в практике, поскольку масса тела может быть одним из факторов, определяющих клиническую эффективность АСК [54, 55].

Режим применения АСК

Наиболее часто рекомендуемая схема применения АСК для планового лечения включает однократный прием 75-150 мг препарата в день. Если требуется быстрое и полное ингибирование тромбоцитов (например, при ангинозном приступе), первая доза АСК должна составлять 150-300 мг [56].

Когда наиболее рационально принимать АСК? Поскольку было показано, что риск инфарктов и инсультов достигает пика в утренние часы [57], утвердилась рекомендация принимать препарат для антиагрегантной терапии в вечернее время, чтобы к утру был достигнут максимум профилактического эффекта [58].

Учитывая то, что АСК действует на тромбоцит необратимо (все время его жизни), разовое нарушение режима при приеме препарата не приведет к синдрому рикошета, однако курсами принимать АСК опасно: такой режим может привести к возрастанию риска тромбоза.

В исследовании [59] показано, что активация тромбоксан-зависимой агрегации тромбоцитов после прекращения приема АСК происходит быстро, причем имеется нелинейная зависимость между активностью тромбоцитарной ЦОГ и синтезом тромбоксана. С другой стороны, была отмечена способность даже небольших количеств тромбоксана, продуцируемого незаблокированными тромбоцитами, индуцировать агрегацию тромбоцитов и повышать риск тромбообразования через 1-2 нед. Такая тенденция сохранялась и спустя более продолжительное время: через 31-180 дней после прекращения приема АСК значимо (почти в 1,5 раза) повышается риск развития ИМ и смерти от ИБС [60].

Разъяснительная работа с пациентами (многие считают целесообразным самостоятельно начинать профилактический курсовой прием АСК), выбор категории пациентов, которым действительно нужна терапия АСК, а также формирование приверженности к ее приему является важной задачей работы с больными, которые должны получать антиагреганты (особенно для вторичной профилактики). Подтверждением этого являются результаты шведского исследования (2017). Были проанализированы данные Шведского регистра, куда вошли 601 527 больных, принимавших ≈ 3 лет с целью первичной или вторичной профилактики АСК в низких дозах со средней приверженностью к лечению $>80\%$. Было показано, что у пациентов в возрасте >70 лет с предшествующими ССЗ риск развития сердечно-сосудистых событий (ССС) (сразу после прекращения лечения и в дальнейшем) из-за прекращения приема препарата оказался выше на 46%. Среди больных, которые использовали АСК в качестве первичной профилактики, прекращение терапии АСК также сопровождалось увеличением риска ССО, но меньшим (на 28%) [61].

Первичной профилактике ССЗ посвящен целый ряд КИ, в которых были получены достаточно противоречивые результаты: очень оптимистичные в 1988-2005 гг., однако показавшие меньшую эффективность и небезопасность в последующие годы [62].

Однако в последнем обзоре 2019 г. (13 рандомизированных КИ (РКИ), $n=164\,225$, средний возраст – 62 года) была подтверждена эффективность первичной профилактики АСК (с учетом рисков, особенностей сопутствующей патологии, возраста и т. п.), превышающая в ряде клинических ситуаций риски развития кровотечений [63].

Первичная профилактика АСК у относительно здоровых людей без ССЗ

В большинстве случаев назначение АСК здоровым людям не рекомендуется как рутинная мера, однако есть ряд исследований, в которых отмечаются позитивные результаты ее приема.

В 1989 г. в исследовании Physicians' Health Study (США), в которое было включено 22 000 врачей-мужчин в возрасте 40-84 года, в группе здоровых лиц, принимавших АСК (325 мг/сут), в среднем через 5 лет отмечено уменьшение риска развития ИМ на 44% (по сравнению с аналогичной группой обследуемых без приема АСК) [5].

В крупное рандомизированное исследование Women's Health Study, в котором, напротив, не получили таких впечатляющих результатов по снижению риска развития ССЗ и сердечной смерти. В исследовании приняли участие 39 876 здоровых женщин в возрасте >45 лет, которые в течение 10 лет принимали по 100 мг АСК через день. Назначение препарата способствовало снижению на 17% риска развития любого инсульта (ишемического – на 24%) и на 22% – транзиторной ишемической атаки (ТИА), не влияя при этом достоверно на нефатальный ИМ и смерть от сердечно-сосудистых причин. Частота желудочно-кишечных кровотечений была несколько выше, чем в плацебо (4,6 и 3,8% соответственно). Интересен был анализ результатов в различных возрастных группах: в группе женщин в возрасте >65 лет АСК снижала риски более активно (количество основных ССС – на 26%, риск ИИ – на 30%, ИМ – на 34%) [64].

В последующем результаты нескольких крупных исследований были обобщены в систематическом обзоре (95 тыс. участников), в котором показано, что польза от длительного приема АСК лицами без клинических проявлений атеросклероза сомнительна, так как продемонстрировано снижение риска ишемических событий с 0,57 до 0,51%, но при этом частота желудочно-кишечных и экстракраниальных кровотечений повысилась на 0,03% в год [53]. Не улучшала прогноз и комбинированная терапия АСК с клопидогрелем у пациентов без клинических проявлений атеросклероза (даже при наличии множественных факторов риска) [65].

В одном из последних исследований (ASPREE, Австралия, США; 19 114 относительно здоровых людей в возрасте >70 лет, наблюдение длилось 4,7 года) изучалась роль низкой дозы АСК в первичной профилактике ССЗ (фатальные

и нефатальные ИМ и инсульт, госпитализация по поводу сердечной недостаточности). Исследование показало, что частота ССС была достоверно меньшей в группе получавших АСК, однако при этом достоверно (коэффициент рисков (КР) 1,38) повышались риски серьезных кровотечений, а также (в сравнении с плацебо) повышалась смертность (КР 1,14), что авторы объясняли онкологическими причинами [9].

Мнение экспертов по первичной профилактике ССЗ, изложенное в рекомендациях Американской коллегии кардиологов / Американской ассоциации сердца (2019) [66], представлено в таблице 1.

Таблица 1. Рекомендации по первичной профилактике ССЗ Американской коллегии кардиологов / Американской ассоциации сердца (2019)	
Класс рекомендаций	Рекомендация
IIb	АСК в низких дозах (75-100 мг) может быть назначена с целью первичной профилактики заболеваний, обусловленных атеросклерозом, пациентам в возрасте 40-70 лет с высоким риском этих заболеваний, но низким риском кровотечений
III (вмешательство принесет вред)	АСК не следует рутинно назначать с целью первичной профилактики заболеваний, обусловленных атеросклерозом, пациентам в возрасте >70 лет
III (вмешательство принесет вред)	АСК не следует назначать с целью первичной профилактики заболеваний, обусловленных атеросклерозом, пациентам любого возраста, характеризующимся высоким риском кровотечений

Для определения риска у пациентов без ССЗ традиционно используют шкалу SCORE (пол, возраст, курение, АДс и уровень общего холестерина). При очень высоком риске смерти от ССЗ в течение 10 лет показатель SCORE $>10\%$, при высоком – 5-9%, умеренном – 1-4%, низком – $<1\%$. В соответствии с рекомендациями, при организации профилактических мероприятий наибольшее внимание следует уделять пациентам высокого и очень высокого риска ($\geq 5\%$) [67].

Однако шкала SCORE и некоторые другие (Фремингемская и ASCVD) включают только такие факторы, как показатели артериального давления (АД), курение, холестерин, пол и возраст, наличие СД. Другие показатели (семейный анамнез, наличие хронической болезни почек, некоторые виды терапии, данные других биохимических и инструментальных исследований) они не учитывают, хотя есть данные об их влиянии на прогноз. Существуют данные о более точной оценке риска при учете информации о толщине комплекса интима-медиа и наличии атеросклеротических бляшек в сонных артериях [68], а также индекса коронарного кальция (ИКК) как маркера тяжести коронарного атеросклероза [69]. В отношении последнего показателя показано, что для больных с ИКК >100 (высокая вероятность тяжелого стенозирующего коронарного атеросклероза) назначение АСК было более эффективным, чем для больных с ИКК <100 , у которых геморрагический риск от назначения АСК оказался выше, чем польза от ее назначения. Оценка риска развития артериального тромбоза возможна также с помощью показателей гемокоагуляции (время свертывания крови, активированное частичное тромбопластиновое время, международное нормализованное отношение, гомоцистеина, С-реактивного белка – лабораторных тестов, помогающих принять решение о назначении антиагрегантов для первичной профилактики больным, у которых риск тромбозов превышает риск кровотечений [62].

В последнее время для выявления пациентов высокого риска все шире применяются КИ, в которых анализируются его генетические маркеры. Так, в исследованиях CURE и ACTIVE-A показано, что полиморфизм гена ЦОГ коррелирует с риском неблагоприятных исходов ССЗ и с эффективностью терапии АСК: при наличии редких (минорных) аллелей полиморфного маркера rs20417 гена ЦОГ-2 и соответственно низкой активности ЦОГ достоверно ниже было образование тромбоксана и простагличина, меньше – число ССО и выше – эффективность АСК, а при гомозиготном носительстве мажорного аллеля, напротив, отмечалось почти 2-кратное увеличение риска ССС [70].

Первичная профилактика АСК при хроническом коронарном синдроме (ХКС)

В плацебо-контролируемом КИ SAPAT (Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial) 2035 пациентов со стабильной стенокардией получали в течение 15 мес соталол в сочетании с АСК 75 мг или плацебо (первичная профилактика). Суммарная частота ИМ и внезапной смерти в группе АСК снизилась на 34% ($p=0,003$), а других сосудистых событий и сердечно-сосудистой смертности – на 22-32% [6].

Данные метаанализа, в который входили 5 РКИ по первичной профилактике (52 251 участник, дозы АСК

составляли 75-650 мг/сут, средний период наблюдения – 4,6 года), свидетельствуют, что не выявлено значимого влияния на инсульт (относительный риск (ОР) 1,08) в отличие от достоверного уменьшения риска ИМ (ОР 0,74), при этом риск внутричерепного кровоизлияния увеличивался [71], что, возможно, связано с применением достаточно больших доз АСК.

Первичная профилактика АСК при гипертонических болезнях

Одним из первых исследований, в котором изучались вопросы профилактики ССС при артериальной гипертензии (АГ), было исследование HOT (Hypertension Optimal Treatment Trial, 18 790 пациентов в возрасте 50-80 лет), где оценивали влияние приема АСК в дозе 75 мг/день (по сравнению с плацебо) на течение АГ у пациентов с различными уровнями АД. Показано, что АСК достоверно уменьшала риск серьезных ССС на 15% и ИМ на 36% без влияния на частоту инсультов и увеличения риска внутричерепных кровотечений, но с возрастанием частоты других серьезных кровотечений без повышения (по сравнению с плацебо) риска фатальных кровотечений.

Установлено, что наибольшую пользу АСК может принести:

- 1 у больных с умеренным повышением уровня креатинина сыворотки (>115 мкмоль/л), у которых наблюдалось большее снижение риска ССО и ИМ (-13 и -7 событий на 1000 пациенто-лет) без увеличения риска кровотечений, чем в целом у включенных в исследование пациентов;
- 2 у пациентов с высоким и очень высоким общим ССР, а также с более высокими исходными цифрами систолического и диастолического АД, тогда как у больных с исходно низким риском побочные эффекты АСК нивелировали прогностическую выгоду лечения [72].

И в выводах по результатам HOT, и в руководстве по менеджменту АГ Европейского общества гипертензии / Европейского общества кардиологов [73] специально подчеркнуто, что для уменьшения риска геморрагического инсульта АСК должна назначаться только после достижения адекватного контроля АД.

В последних рекомендациях Европейского общества кардиологов / Европейского общества гипертензии (2018) по лечению больных с АГ [76] сформулированы положения по целесообразности медикаментозной профилактики ССО с учетом степени их риска (табл. 2).

Таблица 2. Рекомендации Европейского общества кардиологов / Европейского общества гипертензии по первичной и вторичной профилактике ССО при АГ		
Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Рекомендовано осуществлять оценку ССР по шкале SCORE пациентам с АГ, не относящимся к категориям высокого или очень высокого риска вследствие наличия у них сердечно-сосудистых, почечных заболеваний или СД	1	B
АСК не рекомендована больным АГ для первичной профилактики при отсутствии ССЗ	111	A
Терапия дезагрегантами (особенно АСК в низких дозах) рекомендована больным АГ с целью вторичной профилактики	1	A
Пациентам очень высокого риска рекомендуется терапия статинами с целью снижения уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) $<1,8$ ммоль/л (70 мг/дл) или уменьшения его на $\geq 50\%$ от исходного уровня 1,8-3,5 ммоль/л (70-135 мг/дл)	1	B
Пациентам высокого риска рекомендуется терапия статинами с целью снижения уровня ЛПНП $<2,6$ ммоль/л (100 мг/дл) или уменьшения его на $\geq 50\%$ от исходного уровня 2,6-5,2 ммоль/л (100-200 мг/дл)	1	B
Пациентам с низким / умеренным риском целесообразно назначить терапию статинами с целью снижения уровня ЛПНП $<3,0$ ммоль/л (115 мг/дл)	11a	C

Первичная профилактика АСК в неврологии

Опубликованные в последние годы данные о низкой эффективности АСК в первичной профилактике инсульта (в т. ч. – см. выше) не отменяют необходимости в антитромботической терапии у больных с высоким ССР [62, 71]. Одним из важных (но не учитываемых в шкале SCORE факторов риска) является, как отмечается в последние годы, состояние атеросклеротической бляшки. Считают, что, кроме больных с высоким риском по шкале EURO SCORE, антитромботическую терапию должны получать

Продолжение на стр. 6.

Н.В. Хомяк, к.м.н., кафедра общей и клинической фармации Днепроовского государственного медицинского университета

Ацетилсалициловая кислота: проверенная временем, современная, незаменимая

Продолжение. Начало на стр. 3.

все пациенты с доказанным атеросклерозом независимо от степени стенозирования артерий, если общая площадь атеросклеротических повреждений значительна, а структура атеросклеротической бляшки гетерогенна и нестабильна [77].

Первичная профилактика АСК при болезнях почек

Специалисты Американской ассоциации сердца и Американской ассоциации по борьбе с инсультом рекомендуют прием АСК с целью первичной профилактики больным хронической болезнью почек со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) <45 мл/мин/1,73 м², однако не <30 мл/мин/1,73 м² [78, 79].

Первичная профилактика АСК при СД

Атеротромботические осложнения – главная причина смерти пациентов с СД; усиление агрегационной активности тромбоцитов – один из возможных факторов, увеличивающих риск их возникновения.

По данным популяционных исследований, ≈50% лиц с СД 2 типа в момент установления диагноза имеют клинически значимые ССЗ и/или не менее 1 фактора риска ССЗ помимо гипергликемии (гипертензию, гиперлипидемию, инсулинорезистентность, избыточный вес), в связи с чем риск смерти от сердечно-сосудистых причин у больных СД выше, чем в популяции [80]. Коррекция агрегационных свойств крови у больных с СД имеет очень большое значение, поскольку при этом заболевании риски тромбообразования повышаются по целому ряду причин; прежде всего это эндотелиальная дисфункция, с которой и начинается атерогенез, а также увеличение выработки тромбосана А2, повышение фибрина, снижение фибринолиза, чувствительности к тромболитису и др. [81]. У таких больных отмечается повышение риска кардиоваскулярных событий в 2-4 раза в сравнении с пациентами без диабета, причем ⅔ смертей у них в возрасте >65 лет обусловлены ИБС, 16% – инсультом [82]. Однако исследование JPAD, в котором принимали участие пациенты с СД с очень невысоким уровнем риска развития ССС (0,25% в год), не показало эффективности АСК в первичной профилактике у таких больных [83]. В РКИ, опубликованном в 2018 г. (ASCEND, 15 480 пациентов с СД без ССЗ; сравнивали эффективность АСК 100 мг/сут vs плацебо в течение 7,4 года и отмечали невысокую умеренную эффективность АСК в предупреждении первого ССС), снижение серьезных событий (ИМ, инсульта, ТИА или смерти по любой сосудистой причине) в группе приема АСК составляло 12% [84].

С учетом этих и других исследований, в рекомендациях Американской ассоциации сердца / Американской диабетической ассоциации (2016, 2017) указан прием АСК 75-160 мг/сут с целью первичной профилактики больным СД 1 и 2 типов, у которых 10-летний риск ССЗ составляет >10% (большинство мужчин в возрасте >50 лет и женщин в возрасте >60 лет при наличии минимум 1 дополнительного фактора риска – курение, семейный анамнез ССЗ, АГ, гиперлипидемия, альбуминурия) (табл. 3), а также отсутствуют риски кровотечений.

Таблица 3. Стратификация ССР у больных СД [85]	
Очень высокий риск	Пациенты с СД, наличием ССЗ, признаков поражения органов-мишеней (протеинурия, почечная недостаточность с СКФ <30 мл/мин, гипертрофия левого желудочка, ретинопатия) или ≥3 факторами риска (возраст, гипертензия, дислипидемия, курение, ожирение)
Высокий риск	Пациенты с СД ≥10 лет без поражения органов-мишеней, а также с минимум 1 дополнительным фактором риска
Умеренный риск	Молодые пациенты (для СД 1 типа в возрасте <35 лет или СД 2 типа в возрасте <50 лет) с продолжительностью диабета <10 лет (без других факторов риска)

Отмечают также, что прием АСК возможен у пациентов среднего риска (мужчины в возрасте <50 лет и женщины в возрасте <60 лет при наличии 1 дополнительного фактора риска или лица более пожилого возраста с их отсутствием, а также при 10-летнем риске ССО 5-10%) [86, 87]. В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (2019) [85], с целью первичной профилактики рекомендованы дозы АСК 75-100 мг/сут при высоком и очень высоком ССР, а также при отсутствии противопоказаний; при умеренном риске прием АСК не показан.

Первичная профилактика АСК при заболеваниях периферических сосудов

В последнее время периферический атеросклероз приобретает масштаб глобальной проблемы ввиду своей широкой распространенности: в экономически развитых странах ≈10% взрослого населения страдает ишемией нижних конечностей, на долю облитерирующего атеросклероза при этом приходится 80-90% случаев [88, 89]. В многочисленных рекомендациях по терапии периферического атеросклероза превалирует мнение о необходимости пожизненного назначения антитромбоцитарной терапии [90].

Подобная терапия с АСК (75-325 мг/сут) или клопидогрелем (75 мг/сут) с целью снижения риска ИМ, инсульта, сосудистой смерти с высоким уровнем доказательности (1А) рекомендуется пациентам с симптоматическими проявлениями заболеваний сосудов. У асимптомных пациентов она также считается рациональной, но с меньшей степенью доказательности (11а), однако в рекомендациях Американской ассоциации сердца / Американской коллегии кардиологов (2011) отмечается ее целесообразность у пациентов с верифицированным атеросклерозом артерий брахиоцефальной зоны вне зависимости от клинических проявлений [91]. У симптомных пациентов после реваскуляризации рекомендуют двойную антиагрегантную терапию (ДААТ) – АСК + клопидогрель (в течение не менее 1 мес после эндоваскулярных вмешательств независимо от типа стента). После операции по паховому шунтированию рекомендуют антиагрегантную монотерапию, а при шунтировании ниже колена с протезным протезом можно рассмотреть возможность проведения ДААТ (11b) [92, 93].

При решении о назначении антиагрегантной терапии необходимо учитывать, что заболевание артерий нижних конечностей (ЗАНК) является маркером распространенного атеросклеротического процесса, часто затрагивающего несколько сосудистых русел за пределами нижних конечностей и повышающего риск общей и сердечно-сосудистой смертности. Антитромботическая терапия является краеугольным камнем ведения этих пациентов для предотвращения ишемических ССЗ, событий на конечностях и смерти.

Стоит ли усиливать противосвертывающие вмешательства при ЗАНК?

При симптоматическом ЗАНК добавление антикоагулянтов (антагонистов витамина К) к антиагрегантной терапии увеличивало риск обширного и опасного для жизни кровотечения без пользы в отношении сердечно-сосудистых исходов. В недавнем исследовании низкая доза перорального антикоагулянта прямого действия ривароксабана + АСК показала хорошие результаты не только в отношении снижения смертности и серьезных ССС, но также и в отношении серьезных событий со стороны конечностей, включая ампутацию, в связи с чем эту комбинацию особенно рекомендуют у пациентов с очень высоким риском [93].

Применение АСК в акушерстве

Преэклампсия является серьезным осложнением 3-4% всех беременностей и причиной ≈50 тыс. случаев ежегодной материнской смертности [94].

Поскольку патофизиология преэклампсии до конца не изучена, профилактических мер для ее предупреждения по-прежнему недостаточно. Есть данные, что использование АСК или низкомолекулярного гепарина может помочь снизить вероятность развития данной патологии. Например, использование низких доз АСК у женщин с высоким хорионическим гонадотропином и аномальными показателями при доплеровском исследовании маточных артерий позволило увеличить вес младенца при рождении, а также снизить заболеваемость гестационной АГ [95], комбинация гепарина (НФГ или НМГ) с АСК во время беременности – увеличить частоту живорождений у женщин со стойким антифосфолипидным синдромом [96].

Из-за своего антитромбоцитарного действия АСК в низких дозах в настоящее время рекомендуется для предотвращения тромботических проявлений у беременных с синдромом антифосфолипидных антител, механическими сердечными клапанами или с промежуточным / высоким риском преэклампсии [97, 98]. Получены результаты [99], позволяющие авторам рекомендовать женщинам

с высоким риском преэклампсии с целью ее профилактики малые дозы (150 мг) АСК с 12-й недели беременности и до 36-й недели (при условии низкого риска желудочно-кишечных кровотечений).

Вторичная профилактика АСК

В отличие от первичной профилактики, целесообразность применения которой при ССЗ обсуждается и зависит от выраженности рисков осложнений, вторичная профилактика инфаркта, инсульта и сердечной смерти является общепризнанной тактикой лечения с высоким уровнем доказательности по эффективности.

Вторичная профилактика после ИМ

Одним из крупнейших обзоров, посвященных проблеме вторичной профилактики при ССЗ, является опубликованный в 1994 г. обзор Antiplatelet Trialists' Collaboration, включающий >50 исследований на 100 тыс. больных с ИБС. В соответствии с его заключением длительное применение АСК с целью вторичной профилактики снижает частоту сердечно-сосудистой смерти на 15%, несмертельных сосудистых событий – на 30% [100].

В последующий метаанализ, выполненный этой же Группой совместных исследований по антитромботической терапии (Antithrombotic Trialists' Collaboration) (2002), были включены данные 287 исследований о лечении 220 тыс. пациентов высокого риска, перенесших ранее острый ИМ, инсульт, ТИА, с текущим инфарктом или инсультом, стабильной стенокардией. 135 тыс. больных, участвовавших в исследованиях и вошедших в этот метаанализ, принимали АСК ≥75 мг в режиме монотерапии или в составе комбинированного антитромбоцитарного лечения. Результаты анализа подтвердили, что применение антитромбоцитарных препаратов является эффективной мерой вторичной профилактики ССЗ, уменьшая ОР смерти от любых причин на 16%, серьезные сосудистые осложнения и инсульты – на 25%, ИМ – на 34%. Для всех пациентов с высоким риском серьезных ССС абсолютная польза лечения достоверно превосходила абсолютный риск больших геморрагических осложнений, который составил 1,13% на фоне применения антиагрегантов и 0,71% в группе без лечения [7].

Эффективность АСК при вторичной профилактике не зависела от клинических форм ХКС: острый ИМ, нестабильная стенокардия или стабильно протекающий ХКС, поэтому ее применение в виде монотерапии или в комбинации с другими антиагрегантами в настоящее время имеет убедительные доказательства эффективности, а также является стандартом для вторичной профилактики у больных с атеросклеротическим поражением коронарных и других артерий.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению ХКС (2019) имеется ряд положений относительно применения АСК у пациентов с ХКС (табл. 4) [101].

Таблица 4. Рекомендации по предотвращению ССС у пациентов с ХКС		
Рекомендации	Класс	Уровень
Антитромботическая терапия у пациентов с ХКС и синусовым ритмом		
АСК (75-100 мг ежедневно) рекомендуется пациентам с перенесенным ИМ или реваскуляризацией	1	A
Клопидогрель (75 мг ежедневно) рекомендуется в качестве альтернативы АСК у пациентов с непереносимостью АСК	1	B
Клопидогрель (75 мг ежедневно) может быть рассмотрен в качестве предпочтительной альтернативы АСК у симптомных или бессимптомных пациентов с АПА, или ИИ, или ТИА в анамнезе	11b	B
АСК (75-100 мг ежедневно) может быть рассмотрена у пациентов без ИМ или реваскуляризации в анамнезе, но с достоверно подтвержденной коронарной болезнью сердца при визуализации	11b	C
Добавление второго антитромботического препарата к АСК для долгосрочной вторичной профилактики должно быть рассмотрено у пациентов с высоким риском ишемических событий и без высокого риска кровотечений	11a	A
Добавление второго антитромботического препарата к АСК для долгосрочной вторичной профилактики может быть рассмотрено у пациентов с минимум умеренным риском ишемических событий и без высокого риска кровотечений	11b	A

Вторичная профилактика после инсульта и ТИА

Инсульт не только занимает второе место среди причин смерти от ССЗ, но и считается ведущей причиной инвалидизации у лиц пожилого возраста, причем преобладают ИИ (70-85%), возникающие вследствие атеросклеротического поражения церебральных артерий [102].

Вторичная профилактика при инсульте является столь же обязательным показанием к лечению АСК, как и ИМ, при этом также ведущее место занимает антитромбоцитарная терапия.

Известный метаанализ исследований, посвященных оценке эффективности антитромбоцитарных средств у больных, перенесших ИИ или ТИА (Antithrombotic Trialists' Collaboration), показал, что длительный (2-3 года) прием антитромбоцитарных средств снижает риск развития повторного инсульта, ИМ и острой сосудистой смерти в среднем на 20-22%, позволяя предотвратить у 36 из 1000 больных повторные ишемические события [7]. В исследованиях IST и CAST, вошедших в этот метаанализ, отмечалась не только высокая профилактическая эффективность АСК (более высокая, чем при первичной профилактике), но и возможность повышения риска геморрагических инсультов, однако сравнение рисков свидетельствовало о преобладании пользы над риском при применении антитромбоцитарной терапии [103, 104].

В последнем обзоре [105] приведены рекомендации по вторичной профилактике инсультов и ТИА, разработанные на основании многочисленных КИ:

➤ всем лицам с ИИ/ТИА рекомендуется использовать антиагрегантную терапию для профилактики повторного инсульта, если нет показаний для назначения антикоагулянтной терапии (CSBP, 2017) [106];

➤ АСК (80-325 мг) или клопидогрель (75 мг) могут быть вариантами выбора, который зависит от клинических обстоятельств (CSBP, 2017) [106];

➤ выбор антиагрегантного препарата для вторичной профилактики инсульта у лиц с некардиоэмболическим инсультом должен быть индивидуализированным с учетом факторов риска, стоимости, переносимости, относительной известной эффективности препаратов и других клинических характеристик (AHA/ASA, 2019) [107].

В соответствии с рекомендациями Европейской организации по изучению инсульта (ESO, 2021), для некоторых людей с высоким риском инсульта, у которых ТИА не связана с сердечными заболеваниями, двойная антитромбоцитарная терапия с клопидогрелем и АСК в виде таблеток в течение 24 ч после ТИА и в течение 3 нед после него выражено снижает риск инсульта (на 19 из 1000 населения). При начале приема АСК или клопидогреля рекомендуется ввести однократную нагрузочную дозу (не менее 150 мг АСК и 300 мг клопидогреля) с последующим переходом на ежедневные стандартные поддерживающие дозы [108].

Применение АСК в остром периоде ИМ, ИИ, после аортокоронарного шунтирования (АКШ)

АСК при нестабильной стенокардии и в остром периоде острого ИМ

Активация тромбоцитов при повреждении атеросклеротической бляшки играет ключевую роль в патогенезе острых коронарных синдромов (ОКС). Кроме антиагрегантного действия, положительную роль при ОКС имеет торможение синтеза медиаторов воспаления благодаря противовоспалительному действию АСК: редуцируется мононуклеарная инфильтрация, снижается активность воспалительного процесса в сосудистой стенке и тем самым повышается стабильность бляшки [109].

При отсутствии противопоказаний АСК является обязательным средством неотложной и последующей терапии ОКС, а также обязательным компонентом комбинированной антитромбоцитарной терапии; целесообразность этих рекомендаций имеет хорошую доказательную базу.

Хотя исследований по прямому сравнению различных доз АСК не проводилось, в настоящее время при ОКС рекомендуется первую дозу (150-325 мг АСК) разжевать для более быстрого всасывания, достижения эффективной концентрации в плазме и уменьшения времени до ингибирования тромбоцитарной ЦОГ-1 [110].

В рекомендациях по ведению пациентов с ОКС и ИМ, изданных в Финляндии, отмечается такое: если ИМ или ОКС развились у пациента, который уже принимает АСК постоянно, в момент приступа ее целесообразно назначить в дозе 100 мг [111]. Применяемая таким образом АСК обеспечивает достоверное (на 40%) уменьшение смертности и риска ИМ у больных нестабильной стенокардией [112].

В КИ ISIS-2, рандомизированном сравнительном исследовании эффективности стрептокиназы, АСК (160 мг/сут в течение 1 мес), комбинированного лечения (стрептокиназа и АСК) или плацебо при ИМ в группе больных, получавших АСК, отмечено снижение сосудистой смертности в течение 5 нед на 23%. Эффект АСК был сопоставим с эффектом тромболитической терапии (снижение смертности на 25%) и усиливался до 42% снижения смертности при комбинированном лечении стрептокиназой и АСК [8]. Именно результаты исследования ISIS-2 послужили основанием для включения АСК в официальные руководства по лечению ОКС [113, 114].

При ОКС эффективно применение в комбинации с АСК ингибиторов рецепторов P2Y₁₂: клопидогреля [115], или прасугреля, или тикагрелора в течение 12 мес [26]. С теоретической точки зрения одновременное применение комбинации антиагрегантов с разным механизмом действия может привести к суммированию или потенцированию их эффектов. Высокая клиническая эффективность такой двойной антитромбоцитарной терапии была подтверждена, например, в исследовании CURE (The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events) у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, в котором на фоне двойной терапии АСК + клопидогрель наблюдалось снижение числа неблагоприятных исходов в группе низкого риска на 29%, в группе среднего риска – на 15%, в группе высокого риска – на 27% [116].

После ОКС при отсутствии побочных реакций рекомендуется назначение АСК на неопределенно длительное время [117].

АСК в остром периоде ИИ

В остром периоде ИИ только два метода лечения приносят очевидную пользу больным, а также имеют самую большую доказательную базу – внутривенная тромболитическая терапия рекомбинантными тканевыми активаторами плазминогена и АСК (класс I, уровень A) [62].

В 2014 г. опубликованы результаты систематического Кокрановского обзора, объединившего 8 исследований (41 183 пациента), при этом наибольшая часть из них были участниками двух крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований – IST (1997) и CAST (1997) [118]. Дозы АСК в этих работах варьировали от 160 до 325 мг/сут, а длительность приема АСК/плацебо составила 4-24 нед. Анализ этих исследований показал, что в сравнении с плацебо терапия АСК приводит к уменьшению повторных ИИ на 13% [104], дополнительно предотвращая 9 смертельных исходов от любых причин на 1000 пролеченных и способствуя полному восстановлению неврологического статуса в течение 30 дней после ИИ дополнительно у 7 человек на 1000 пролеченных. Подобный эффект достигается за счет небольшого увеличения риска нефатального большого внечерепного кровотечения (дополнительно 4 случая кровотечения на 1000 пролеченных). Кроме этого, польза АСК у больных с ИИ проявляется в снижении частоты венозных тромбозомболических осложнений [119].

Сведения о результатах применения АСК в первые часы инсульта крайне ограничены, но одно из последних прямых сравнений тромболитической терапии и АСК в остром периоде ИИ с негрубым неврологическим дефицитом (среднее время начала лечения составляло 2,7 ч; тяжесть по шкале National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS-2 – Шкала тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США) показало преимущества АСК по исходам (у 3,2% пациентов, получавших альтеплазу, развился геморрагический инсульт против 0% пациентов, получавших АСК), а также по восстановлению функций при лучшем профиле безопасности [120].

Прием АСК целесообразно начинать как можно раньше с момента появления симптомов инсульта, но лишь после исключения внутричерепного кровоизлияния. Однако не следует использовать АСК за и через 24 ч соответственно до и после тромболитической терапии [121].

На основании результатов проведенных исследований Европейская инициатива борьбы с инсультом (EUSI) и Американская ассоциация сердца в рекомендациях по ведению больных с мозговым инсультом констатировали, что большинству больных необходимо назначение АСК не позднее 24-48 ч после возникновения инсульта. АСК (100-300 мг/сут) может быть назначена в первые 48 ч после ИИ [121]. С целью снижения риска геморрагических осложнений через 1-2 нед от начала лечения доза АСК для длительного приема может быть уменьшена до 75-100 мг/сут, ведь не отмечается больших различий в эффективности лечения в зависимости от применения больших (до 1500 мг/сут) и малых доз АСК, хотя осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта достоверно чаще отмечаются при приеме больших доз. Эффективность монотерапии клопидогрелем и другими

антиагрегантами в остром периоде инсульта окончательно не подтверждена [122].

В последнем обзоре 2021 г. [105] также отмечается целесообразность применения АСК в остром периоде ИИ, поскольку безопасность и преимущества АСК как способа лечения острого ИИ не только были засвидетельствованы в исследованиях (IST, 1997; CAST, 1997), но и подтверждены выводами более позднего Кокрановского обзора [118]. На сегодня АСК – антиагрегант, эффективность и безопасность которого в остром периоде ИИ доказаны в крупных РКИ. Согласно международным рекомендациям, больным с острым ИИ следует проводить раннюю (в течение 48 ч) терапию АСК (предпочтительнее в желудочно-растворимых формах) [62, 123, 124].

Применение АСК при АКШ/стентировании

В 1986 г. был имплантирован первый интракоронарный стент; это породило новую проблему – повышение риска как острого, так и отсроченного тромбоза стента (ТС), частота которых до появления ДААТ (комбинация АСК и клопидогреля) достигала 9% [125]. Повышение риска тромбообразования отмечается и после баллонной пластики коронарных артерий, что также требует проведения агрессивной антитромботической терапии [28].

Применение монотерапии АСК у пациентов после АКШ, по данным крупного метаанализа Antithrombotic Trialists' Collaboration, сопровождалось снижением риска отдаленных кардиоваскулярных событий на 53% (p=0,004) [126]. Аналогичные результаты были представлены в обзоре данных 8 РКИ по рациональности применения АСК (325-1200 мг/сут) у 2500 больных с ИБС после АКШ, у которых также отмечалось существенное снижение частоты повторных окклюзий [127]. С постепенным совершенствованием технологий и обязательного приема ДААТ (АСК + тиапиридин) в течение 1 мес с последующим продолжением приема АСК без ограничений по времени частота развития ТС снизилась до приемлемого 1% [128].

Возможно применение также иной схемы профилактики тромбоза: после планового стентирования коронарных артерий у больных со стабильной ИБС и низким риском кровотечений рекомендуется сочетание АСК с клопидогрелем в течение 6 мес с возможностью пролонгирования до 12 мес вне зависимости от типа стента. При наличии высокого риска кровотечений пациентам показана длительность двойной терапии от 1 до 3 мес с периодической оценкой риска кровотечений и ишемических событий [129].

После прекращения комбинированной антиагрегантной терапии прием АСК в дозах, рекомендованных для проведения вторичной профилактики, должен сохраняться пожизненно [130].

Больным после стентирования или шунтирования очень важно добросовестно выполнять рекомендации врача: прекращение приема антиагрегантов является важным фактором развития поздних тромбозов у больных с гематическим стентом. В исследовании у пациентов с ангиографически документированным поздним ТС ни у одного из больных, продолжавших прием ДААТ, тромбоз не развился. В другом 9-месячном исследовании, где зарегистрировано 14 подострых и 15 поздних тромбозов, самым важным фактором риска развития указанных событий было преждевременное прекращение приема антиагрегантов, что повышало риск его развития в 90 раз [131].

Нужно ли прекращать плановый прием АСК перед оперативными вмешательствами? Имеются данные КИ о возможности не прерывать прием препарата, используя АСК в дозе 75-150 мг у пациентов с ИБС до самого дня проведения АКШ. Как следствие, отмечается снижение риска периоперационных ишемических событий, а при соблюдении мер профилактики геморрагических осложнений не наблюдается значительного повышения частоты больших кровотечений в течение и после оперативного лечения [132]. В настоящее время такой подход закреплён в ряде зарубежных клинических рекомендаций [133].

Продолжение читайте в следующем выпуске.

ДОВІДКА «ЗУ»

На українському ринку ацетилсаліцилова кислота представлена вітчизняним препаратом Магнікор виробництва АТ «Київський вітамінний завод». Цей лікарський засіб відповідає світовим стандартам ефективності та безпеки. Магнікор випускається в таблетках, вкритих плівковою захисною оболонкою, в зручному дозуванні (150 та 75 мг) для навантажувальної та підтримувальної терапії.

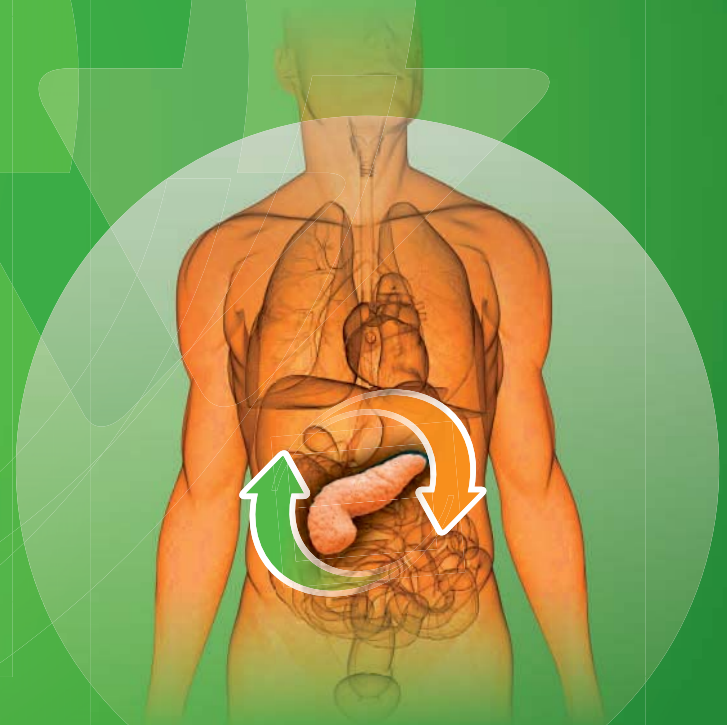
Магнікор показаний до застосування:

- при гострій та хронічній ІХС;
- з метою профілактики повторного тромбоутворення;
- для первинної профілактики тромбозів, серцево-судинних захворювань, як-от гострий коронарний синдром, у пацієнтів віком від 50 років, у яких наявні фактори ризику розвитку захворювань серцево-судинної системи: АГ, гіперхолестеринемія, цукровий діабет, ожиріння, спадковий анамнез.

Олтар®

Глімепірид

**Подвійна дія
для надійного
контролю глікемії¹**



UA_Olt_05_2021_V1_Print.
Затверджено до друку: 13.04.2021.

ОЛТАР® 1 мг / ОЛТАР® 2 мг / ОЛТАР® 3 мг 2 / ОЛТАР® 4 мг / ОЛТАР® 6 мг³

Склад: діюча речовина: 1 таблетка містить глімепіриду 1 мг або 2 мг, або 3 мг, або 4 мг, або 6 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Гіпоглікемізуючі препарати за винятком інсулінів. Сульфонаміди, похідні сечовини. Код АТС A10B B12. **Показання.** Лікування цукрового діабету II типу у дорослих, коли лише дієта, фізичне навантаження та зниження маси тіла виявляються недостатніми для підтримання рівня глюкози в крові. **Протипоказання.** Гіперчутливість до глімепіриду, до будь-якої з допоміжних речовин або інших похідних сульфонілсечовини чи сульфонамідів. Інсулінозалежний діабет. Діабетична кома. Діабетичний кетоацидоз. Тяжкі порушення функції нирок або печінки. У разі тяжких порушень функції нирок або печінки необхідне переведення на інсулін. **Спосіб застосування та дози.** Олтар слід застосовувати безпосередньо перед або під час вживання їжі. Початкова доза глімепіриду становить 1 мг на добу. При досягненні належного контролю цю дозу слід застосовувати для підтримуючої терапії. Для різних режимів дозування існують таблетки з відповідною силою дії. Якщо глікемічний контроль є недостатнім, дозування необхідно поступово збільшувати, базуючись на даних цього контролю, з інтервалом приблизно 1–2 тижні між кожним етапом, до 2, 3 або 4 мг глімепіриду на добу. Дозування більше 4 мг глімепіриду на добу дає кращі результати лише у виняткових випадках. Максимальна рекомендована добова доза глімепіриду становить 6 мг. У пацієнтів з недостатнім контролем максимальною добою дозою метформіну можна розпочати супутню терапію глімепіридом. При збереженні дозування метформіну терапія глімепіридом починається з низької дози, яку далі слід збільшувати аж до максимальної добової дози залежно від бажаного рівня метаболічного контролю. Комбіновану терапію слід розпочинати під ретельним медичним наглядом. У хворих із недостатнім контролем максимальною добою дозою глімепіриду у разі необхідності може бути розпочата супутня терапія інсуліном. При збереженні дози глімепіриду лікування інсуліном розпочинати з низької дози, яку слід збільшувати залежно від бажаного рівня метаболічного контролю. Комбіновану терапію слід розпочинати під ретельним медичним наглядом. Зазвичай достатньо одноразової добової дози глімепіриду. Рекомендується приймати цю дозу безпосередньо перед або під час ситного сніданку або, якщо його немає, безпосередньо перед або під час першого основного прийому їжі. Якщо прийом дози був пропущений, не слід коригувати стан за допомогою збільшення наступної дози. Таблетки слід ковтати цілими та запивати рідиною. Якщо у пацієнта виникають гіпоглікемічні реакції на добову дозу 1 мг глімепіриду, це вказує на те, що їх можна контролювати за допомогою однієї дієти. **Побічні реакції.** Гіпоглікемія, нудота, блювання, діарея, здуття живота, дискомфорт у животі, болі у животі. **Вагітність:** Якщо пацієнтка, яка приймає глімепірид, планує завагітніти або вагітність уже діагностована, слід якнайшвидше розпочати інсулінотерапію. Глімепірид не слід застосовувати протягом усієї вагітності. **Діти:** наявних даних стосовно безпеки та ефективності глімепіриду у дітей недостатньо, тому таке застосування не рекомендується. Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник: А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** В'я Кампо ді Піле, 67100 Л'Аквіла (АК), Італія.

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

За детальною інформацією (повний перелік побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування) звертайтеся до інструкцій для медичного застосування препаратів Олтар 1-2-3 № 424 від 12.04.17 зі змінами згідно Наказу МОЗ України №971 від 28.08.2017 та Олтар 4-6 № 7 від 02.01.19, затверджених МОЗ України Р. П. № UA/6108/01/01, № UA/6108/01/02, № UA/6108/01/03, № UA/6108/01/04, № UA/6108/01/05.

1. Svacina S. Глімепірид – больше чем препарат сульфонилмочевин // Международный эндокринологический журнал. – 2011. – № 5 (37). – С. 32-33.

2. Адаптовано з Інструкції для медичного застосування препаратів ОЛТАР® 1 МГ/ОЛТАР® 2 МГ/ОЛТАР® 3 МГ.

3. Адаптовано з Інструкції для медичного застосування препаратів ОЛТАР® 4 МГ/ОЛТАР® 6 МГ.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

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

Редакційна колегія

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Засновник – Ігор Іванченко			
ВИДАВЕЦЬ – ТОВ «РЕКЛАМНЕ АГЕНТСТВО «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»			
«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя» ^{©®}			
Свідоцтво КВ № 15650-4122ПР від 03.09.2009			
Передплатний індекс: 35272			
Представлена в базі даних «Наукова періодика України» й індексується Google Scholar			
ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР Тетяна Черкасова			
Головний редактор	В'ячеслав Килимчук	Літературне редагування / коректура:	
Випусковий редактор	Галина Теркун		
Менеджер із реклами	Зоя Маймескул	Дизайн/верстка:	
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	
Відділ передплати.....	+380 (44) 364-40-28	Газету віддруковано в ТОВ «Глянец», м. Київ, вул. Олександра Довженка, 3.	
		Підписано до друку 03.11.2021.	
		Замовлення № 827920. Тираж 33 000 прим.	

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи думку автора.

За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.

Передрук матеріалів можливий лише з дозволу редакції.

Рукописи не повертаються та не рецензуються.

Тираж із 15.08.2014 та 10 000 електронних адрес (дата держреєстрації з 02.01.2012).

ЗМІСТ

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Дослідження GRADE: очевидні та неочевидні висновки	10
Цукровий діабет і хронічна серцева недостатність	
В.О. Сергієнко, О.О. Сергієнко.....	14-17
Вивчення стабільності таблетованих препаратів	
левотироксину натрію	18
Взаємозв'язки між ожирінням і забезпеченням організму вітаміном D	
В.І. Паньків.....	19, 23
Сучасний погляд на фармакотерапію ожиріння	20-22
Фіксована комбінація агоніста рецептора ГПП-1 і базального інсуліну:	
розбір клінічних випадків	
Л.К. Соколова, А.М. Урбанович, Ю.Б. Бельчіна.....	25-26
Гіперпаратиреоз у практиці лікаря загальної практики:	
діагностична настороженість	
О.М. Радченко, Н.С. Бек.....	27, 33
Тактика ведення кардіометаболічного пацієнта:	
на першому місці – контроль інсулінорезистентності	
Л.А. Міщенко, Л.К. Соколова.....	29
Нейропротекторні властивості тіоктової кислоти у хворих на діабет	
Л.К. Соколова, В.М. Пушкарьов, М.Д. Тронько.....	30-32

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Фармацевтична фірма «Дарниця»	
розпочала проєкт про пост-COVID-19 синдром	11
Новини МОЗ	11, 49
Новини світової медицини.....	41, 52, 67
ACINO нагороджена найпрестижнішою премією	
фармацевтичної галузі України «Панацея 2021».....	69
ACINO – переможець Eurasian Pharma Awards 2021.....	69

НЕВРОЛОГІЯ

Пароксизми тривоги за здоров'я	
М.М. Орос	43

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Ацетилсалициловая кислота:	
проверенная временем, современная, незаменимая	
Н.В. Хомяк.....	3-7
Роль цинку та вітамінів С і D у щоденній підтримці імунітету	
для профілактики гострих респіраторних захворювань,	
у тому числі COVID-19	
О.М. Радченко.....	64-65
Вплив систем нагріву тютюну на здоров'я ротової порожнини:	
огляд наукових даних.....	66-67
Антикоагулянти на первинній ланці	
І.М. Волошина, Т.В. Гетьман, С.М. Кожухов	72-73
Антидепресанти та ризики з боку серцево-судинної системи.	
Позитивні й негативні сторони використання в клінічній практиці	
Р.В. Свістільнік, В.А. Поліщук.....	75-77
Підтримка кардіоваскулярної системи в осінньо-зимовий період:	
роль калію, магнію та коензиму Q10.....	78

Здоров'я України

9

Дослідження GRADE: очевидні та неочевидні висновки

GRADE – одне з найбільш усеосяжних досліджень у діабетології останніх років. Воно було присвячене оцінюванню цукрознижувальних препаратів із чотирьох основних груп, які додавали до метформіну пацієнтам із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу. Для порівняння відібрали, напевно, найцікавіші представники своїх класів з оптимальним співвідношенням ефективності та безпеки: препарат сульфонілсечовини глімепірид, агоніст рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 ліраглутид, інгібітор дипептидилпептидази-4 ситагліптин і базальний аналог інсуліну гларгін. Який режим терапії виявився найефективнішим і які практичні висновки дає змогу зробити це випробування?

Мета, методи та результати дослідження GRADE

На той час, коли було сплановане та розпочалося дослідження GRADE, метформін був основою лікування ЦД 2 типу, а от для обґрунтованого вибору терапії другої лінії за недостатньої ефективності метформіну наукових даних було замало. Метою випробування GRADE як раз і стало визначення оптимального компаньйона для метформіну.

GRADE (Glycemia Reduction Approaches in Diabetes – a Comparative Effectiveness) – багатоцентрове інтервенційне рандомізоване відкрите клінічне випробування в паралельних групах. Для участі в ньому було відібрано понад 5 тис. пацієнтів із ЦД 2 типу з тривалістю захворювання менш як 10 років (медіана – 4,2 року), віком не менш як 30 років на момент встановлення діагнозу (середній вік – 57,2 року) та рівнем глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) 6,8-8,5%, які отримували монотерапію метформіном у дозі не менш ніж 500 мг/добу на час скринінгу. Дозу метформіну збільшували протягом 6-12-тижневого ввідного періоду (до цільової дози 2000 мг/добу залежно від переносимості, але мінімально 1000 мг/добу на початок дослідження). Потім пацієнтів випадковим чином розподілили на чотири групи для лікування глімепіридом, ситагліптином, ліраглутидом та інсуліном гларгін на додаток до метформіну.

Первинною та вторинною кінцевими метаболічними точками дослідження було досягнення рівня $HbA_{1c} \geq 7$ та $>7,5\%$ відповідно. Після досягнення вторинної кінцевої метаболічної точки пацієнтам, які раніше не отримували інсулін гларгін, ініціювали інсуліно-терапію. Час від початку лікування інсуліном гларгін до досягнення показника $HbA_{1c} >7,5\%$ вважався третинною кінцевою метаболічною точкою. Вторинними кінцевими точками також були випадки мікроциркуляторних ускладнень, серцево-судинних захворювань і побічних ефектів. Мікросудинні кінцеві точки включали помірну (≥ 30 мг/г) або тяжку (>300 мг/г) альбумінурію, швидкість клубочкової фільтрації <60 мл/хв/1,73 м² та дистальну сенсорну полінейропатію. Серцево-судинні кінцеві точки включали випадки будь-яких серцево-судинних захворювань, загальну смертність, серйозні несприятливі серцево-судинні події (інфаркт міокарда, інсульт або серцево-судинна смерть) і менш значущі несприятливі серцево-судинні події (серцева недостатність, яка потребувала госпіталізації, нестабільна стенокардія, що потребувала госпіталізації або реваскуляризації). Загалом 93,7% учасників завершили дослідження. Середня тривалість спостереження становила 5 років.

Серед пацієнтів, які були розподілені на прийом ліраглутиду й інсуліну гларгін, менша кількість учасників досягли первинної кінцевої метаболічної точки (67 і 68% відповідно) порівняно з пацієнтами, які отримували глімепірид (72%) або ситагліптин (77%) (табл. 1).

Втручання	Частота досягнення первинної кінцевої метаболічної точки	Кількість пацієнтів
Гларгін	67%	852
Ліраглутид	68%	860
Глімепірид	72%	908
Ситагліптин	77%	981

Відносне зниження ризику досягнення первинної кінцевої метаболічної точки в групі інсуліну гларгін було більшим, аніж у групі глімепіриду, на 11% ($p=0,016$), у групі ситагліптину – на 29% ($p<0,001$) і було подібним до такого в групі ліраглутиду ($p=0,611$). Відносне зниження ризику в групі ліраглутиду було більшим, аніж у групі глімепіриду, на 13% ($p=0,007$) і в групі ситагліптину – на 31% ($p<0,001$).

Протягом першого року дослідження ліраглутид і глімепірид виявилися найефективнішими щодо утримання рівня $HbA_{1c} <7\%$. Однак на четвертому році дослідження всі групи вийшли за межі первинної кінцевої метаболічної точки. Час досягнення первинної кінцевої метаболічної точки виявився найбільшим у групах ліраглутиду й інсуліну гларгін на відміну від глімепіриду та ситагліптину (табл. 2).

Втручання	Дні
Ситагліптин	697
Глімепірид	810
Гларгін	861
Ліраглутид	882

Виявилось, що ефективність гларгіну, глімепіриду та ліраглутиду зростала зі збільшенням вихідного рівня HbA_{1c} . Отримані результати дали змогу зробити висновок, що ситагліптин був найменш ефективним втручанням. Інсулін гларгін виявився найбільш ефективним щодо вторинної кінцевої метаболічної точки, а ліраглутид за цим критерієм посідав друге місце (табл. 3). Зрештою, менша кількість учасників груп ліраглутиду й інсуліну гларгін досягли третинної кінцевої метаболічної точки порівняно з глімепіридом і ситагліптином (табл. 4).

Втручання	Частота досягнення вторинної кінцевої метаболічної точки	Кількість пацієнтів
Гларгін	39%	498
Ліраглутид	46%	582
Глімепірид	50%	632
Ситагліптин	55%	696

Втручання	Частота досягнення третинної кінцевої метаболічної точки	Кількість пацієнтів
Гларгін	26%	332
Ліраглутид	26%	332
Глімепірид	30%	375
Ситагліптин	31%	389

Результати дослідження не показали відмінностей за частотою мікросудинних ускладнень залежно від виду втручання. Не було виявлено також істотних відмінностей щодо ризику розвитку серйозних несприятливих серцево-судинних подій, менш значущих несприятливих серцево-судинних подій, а також смертності в досліджуваних групах. Загалом ліраглутид продемонстрував нижчу кумулятивну серцево-судинну захворюваність порівняно з іншими втручаннями ($p=0,048$).

Частота виникнення серйозних побічних явищ достовірно не відрізнялася між групами ($p=0,139$). Тяжка гіпоглікемія спостерігалася частіше в разі застосування глімепіриду порівняно з іншими препаратами ($p=0,003$). У групі ліраглутиду була зафіксована найвища втрата ваги протягом 4 років ($p<0,001$), як і найвищий ризик розвитку гастроінтестинальних побічних ефектів ($p<0,001$).

Які очевидні висновки зробили автори дослідження?

За висновками дослідників, ліраглутид та інсулін гларгін виявилися найефективнішими препаратами другої лінії в лікуванні ЦД 2 типу. Відзначають також додаткову користь ліраглутиду щодо втрати ваги протягом перших 4 років, хоча визнають, що побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту виникали при лікуванні цим препаратом значно частіше порівняно з іншими групами.

...і які неочевидні висновки можна зробити?

Сучасний підхід до лікування ЦД 2 типу є не тільки глюкозо-, а й кардіоцентричним. Це означає, що основною метою є подовження життя пацієнта та покращення її якості. Чи була отримана достовірна різниця між групами щодо ризику розвитку мікросудинних ускладнень, серйозних несприятливих серцево-судинних подій, смертності? Ні, не була.

Дійсно, ліраглутид та інсулін гларгін забезпечували дещо триваліший контроль глікемії, але якою ціною? Вартість такого лікування значно вища, що не можна ігнорувати в поточній економічній ситуації в нашій країні. Стосовно якості життя, то обидва препарати є ін'єкційними, а отже, є певні питання щодо цього та прихильності до лікування.

У перший рік лікування найефективнішими були глімепірид і ліраглутид. Отже, з огляду на співвідношення ефективності, безпеки, вартості та зручності застосування, а також відсутності суттєвих відмінностей між різними препаратами щодо впливу на жорсткі кінцеві точки, найраціональнішим вбачається додавання до метформіну глімепіриду. А згодом, у міру погіршення глікемічного контролю, варто розглядати дорожчі та складніші в застосуванні ін'єкційні методи терапії.

Якщо похідні сульфонілсечовини, то глімепірид

Залежно від фармакодинамічних характеристик препарати сульфонілсечовини можна умовно поділити на три покоління. Представниками першого є толбутамід, карбутамід, хлорпропамід і деякі інші лікарські засоби, які сьогодні вже не використовуються в клінічній практиці. До препаратів другого покоління належать глібенкламід, гліпізид, гліклазид і гліквідон. Третє покоління представлене молекулою глімепіриду.

Порівняно з іншими похідними сульфонілсечовини глімепірид має низку унікальних властивостей. Першою з них є подвійний механізм дії – м'яка стимуляція секреції інсуліну та зменшення інсулінорезистентності за рахунок покращення транспорту глюкози в клітину.

Другою важливою перевагою є менший ризик гіпоглікемії та відсутність збільшення маси тіла. Такий ефект пояснюється блокуванням диференціації адипоцитів, що робить глімепірид препаратом вибору у хворих на ЦД 2 типу, асоційований з ожирінням.

Окрім того, глімепірид має низку корисних позапекреатичних ефектів: антиагрегантний (інгібує агрегацію тромбоцитів більш виражено, ніж гліклазид і глібенкламід; відновлює фібринолітичну активність судинного ендотелію); антихолестеринемічний (зменшує зростання атеросклеротичної бляшки; підвищує рівень адипонектину); антиішемічний (не впливає негативно на ішемічне preconditionування міокарда).

Ефективність, безпека, плейотропність і доступна вартість дають змогу розглядати глімепірид як один з основних варіантів лікування ЦД у разі непереносимості чи недостатньої ефективності метформіну.

Підготував В'ячеслав Килимчук

ПОСТРЕЛІЗ

Фармацевтична фірма «Дарниця» розпочала проєкт про пост-COVID-19 синдром

Від 10 до 50% пацієнтів, які перехворіли на COVID-19, мають постковідні побічні ефекти різного ступеня тяжкості. На платформі postcovid.darnitsa.ua представлена експертна перевірена інформація про пост-COVID-19 та шляхи його подолання*.

За визначенням Національного інституту охорони здоров'я та вдосконалення клінічної практики Великої Британії (NICE), пост-COVID-19 синдром – це наявність симптомів хвороби навіть через 12 тижнів з моменту інфікування. Пост-COVID-19 синдром розвивається як у людей із певними факторами ризику (високий кров'яний тиск, куріння, цукровий діабет, ожиріння), так і в осіб без обтяжуючих чинників, котрі мали легкі чи помірні симптоми.

Унікальність ресурсу полягає в тому, що Фармацевтична фірма «Дарниця» збирає, аналізує і систематизує міжнародну практику та дослідження й робить її доступно для широкої аудиторії. Кожне слово та будь-яка порада ґрунтуються на даних доказової медицини, а інформація щодо симптомів регулярно оновлюється.

На ресурсі можна знайти зручну інтерактивну карту всіх симптомів пост-COVID-19 синдрому та рекомендації щодо їхньої нейтралізації.

Одним із найпоширеніших симптомів, що, за різними даними, зустрічається в 58-85% випадків, у тому числі в пацієнтів, які лікувалися амбулаторно, є втомлюваність. На платформі запропоновано техніки релаксації, поради щодо режиму сну та організації дня.

З боку бронхолегеневої системи 77% хворих відмічають задишку, котра, своєю чергою, може спричиняти занепокоєння і навіть напади паніки. У 20% пацієнтів кашель спостерігається й після одужання від COVID-19. За допомогою ресурсу postcovid.darnitsa.ua можна знайти інформацію щодо простих поз, які варто використовувати як під час відпочинку, так і під час активності для полегшення симптомів задишки.

Що стосується психоемоційної системи, то майже 60% пацієнтів відчувають тривожність і страх, понад 40% – пригніченій настрій та фрустрацію.

Найпоширенішими є симптоми з боку серцево-судинної системи: 67% хворих відчували пришвидшене серцебиття, що було значно інтенсивнішим, ніж зазвичай під час хвороби, а 53% непокоїв біль у грудях.

На сайті є також відповіді на найпоширеніші запитання щодо COVID-19, процесу одужання та пост-COVID-19: як повернутися до нормального життя, коли можна розпочинати подорожувати та займатися спортом тощо.

«Ми – лідери фармацевтичного ринку України, тому, безсумнівно, не можемо бути осторонь найактуальнішого питання в сфері здоров'я – COVID-19. Піклування про лікарів і пацієнтів є нашою місією, тому ми створили цей сайт, щоб відкрити доступ до актуальної інформації стосовно пост-COVID-19 синдрому від провідних міжнародних джерел для широкої аудиторії», – зазначив директор з медичних питань Фармацевтичної фірми «Дарниця» Ігор Никифорчин.

Інформація з новин компанії на сайті darnitsa.ua

* Інформація на цьому сайті має суто інформаційний характер і не може бути використана для самодіагностики чи самолікування.

НОВИНИ МОЗ

Отримання COVID-сертифікатів спростили

Міністерство цифрової трансформації України продовжує будувати зручну державу, тому робить отримання COVID-сертифікатів максимально зручним і швидким. Минулого тижня спростили процес генерації сертифікатів про вакцинацію. Тепер для цього не потрібен електронний підпис. 1 листопада запустили пункти допомоги з отримання COVID-сертифікатів у центрах вакцинації в Києві.

Про це під час спільного брифінгу МОЗ та Міністерства цифрової трансформації України заявив перший заступник міністра цифрової трансформації України Олексій Вискуб: «Команда Мінцифри працює над технічною частиною реалізації послуги. Ми не лише запускаємо COVID-сертифікати в Дії, а й робимо все можливе, щоб за допомогою цифрових інструментів розвантажити лікарів та лікарні. Ми покращуємо якість даних у реєстрі, автоматизуємо процеси для лікарів та користувачів, спрощуємо процеси отримання COVID-сертифікатів».

Також було запущено два нові види COVID-сертифікатів: дитячі та бета-тестування COVID-сертифікатів на підставі ПЛР-тестів. Наразі протестувати ПЛР-тести можна з 4 лабораторій, які під'єднані до електронної системи охорони здоров'я, – ДІЛА, Ескулаб, Смартлаб та Дніпролаб.

Дітям від 12 років, які отримали хоча б одну дозу вакцини, батьки можуть згенерувати COVID-сертифікат у застосунку Дія. Для цього одному з батьків потрібно зайти в Дію та додати свідоцтво про народження дитини. Перш ніж додавати сертифікат, переконайтеся, що у вас на смартфоні встановлена остання версія Дії. А з 14 років підлітки можуть самостійно авторизуватися в Дії за допомогою чипа NFC на ID-картці або біометричному паспорті.

Крім того, під час брифінгу анонсували запуск цифрових COVID-сертифікатів про одужання. Найближчим часом вони також з'являться в застосунку та на порталі Дія.

«На сьогодні в нас понад 400 тис. українців хворіють на COVID-19. Для них ми запускаємо новий вид документа – цифровий COVID-сертифікат на підставі одужання. Згенерувати його можна на 15-й день від дня встановлення діагнозу в застосунку Дія або на порталі. Термін дії цього сертифіката – 90 днів, він буде підставою для вільного пересування в «червоному» рівні епідемічної безпеки», – підкреслила заступник міністра охорони здоров'я України з питань цифрового розвитку, цифрових трансформацій і цифровізації Марія Карчевич.

COVID-сертифікатами в Дії користуються вже понад 5 млн українців. Лише за останній тиждень згенерували понад мільйон таких е-документів. Фахівці Міністерства цифрової трансформації України продовжують активно працювати, щоб за допомогою цифрових інструментів розвантажити лікарів та лікарні.

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

ЗМІСТ

ОФТАЛЬМОЛОГІЯ

ОФТАЛЬМОХІРУРГІЯ

Хірургія катаракти в пацієнтів із гострим нападом глаукоми

В.О. Мельник 34

Клінічний випадок диференціальної діагностики синдрому Шегрена в практиці лікаря-офтальмолога

А.В. Зборовська, О.Е. Дорохова, І.С. Горянова та ін. 35

Глаукома: контроль внутрішньоочного тиску, нейтропротекція та вчасне хірургічне втручання

Н.С. Луценко, Н.І. Капшук, М.А. Карлійчук 36-37

Ключові аспекти ефективного та безпечного лікування офтальмологічних захворювань

О. Сологуб, Н.П. Козак, О.В. Коробова та ін. 38-39

Розуміння подвійної дилеми сухого ока та глаукоми: міжнародний огляд

L. Nijm, L. De Benito-Llopis, G.C. Rossi та ін. 40-41

СІМЕЙНА МЕДИЦИНА

Топ-5 інфекційних захворювань у практиці сімейного лікаря

К. Рогач..... 42

КОРОНАВІРУСНА ХВОРОБА 2019

Застосування препарату Аллуна при лікуванні постковідної інсомнії: вивчення ефективності та безпечності

М.М. Селюк, М.М. Козачок, О.В. Селюк та ін. 44-45

Втома після вакцинації проти вірусу SARS-CoV-2: можливий спосіб подолання..... 47

Усе про вакцини від COVID-19 в Україні 48

Імунонутрієнти при COVID-19: фокус на омега-3-жирні кислоти

Т.Л. Можина 50-51

Євразійський телеміст «Штам «Дельта». Досвід міжнародних експертів»

О.А. Голубовська..... 53

ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

Алгоритм діагностики та нові можливості лікування захворювань органів дихання

Г.В. Бекетова, М.В. Хайтович, Л.І. Конопкіна та ін. 61-62

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

Назофарингіт: підходи до лікування з позиції МКХ-11

В.І. Попович 55

Застосування вушного спрею КлінТон при розчиненні вушних сіркових корків та в щоденній гігієні вуха..... 56-57

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА

Солідарна відповідальність «держава – лабораторія – лікар – пацієнт» як запорука якісної лабораторної діагностики..... 12

КАРДІОЛОГІЯ

Статинотерапія: нові амбітні цілі, можливості та COVID-19

О.А. Коваль 71

Здоров'я України

11

Солідарна відповідальність «держави — лабораторія — лікар — пацієнт» як запорука якісної лабораторної діагностики

У рамках науково-практичної конференції до Всесвітнього дня безпеки пацієнта «Безпека пацієнта, безпека медицини» виступив генеральний директор медичної лабораторії ДІЛА Олексій Бабиш. Тема його доповіді надто важлива для медичної спільноти – «Солідарна відповідальність: держава, лікар, лабораторія і пацієнт», що має на меті забезпечення високого рівня діагностики та лікування.

Кожен з учасників процесу лабораторної діагностики несе відповідальність не тільки за свою частину роботи, а й за усіх учасників у його рамках.



Солідарна відповідальність учасників процесу лабораторної діагностики

У цьому питанні важливо чітко розуміти, що відповідальність у рамках певної зони впливає на подальшу роботу кожного з учасників процесу. Так, держава відповідає за рівень освіти майбутніх фахівців – лікарів, а саме формує список їхніх знань і навичок, кваліфікаційні вимоги, за якими студенти складають тести та екзамени в освітніх закладах та в кінцевому підсумку отримують диплом. Держава також контролює роботу медичних лабораторій відповідно до стандартів якості.

Медична лабораторія у цій взаємодії повинна дотримуватися всіх стандартів роботи згідно з ISO 15189, а саме забезпечити видачу точних і достовірних результатів, надавати консультаційну підтримку лікарям, допомагати пацієнтам максимально правильно пройти необхідне дослідження.

У лікаря надважливе завдання – призначити правильний діагностичний алгоритм і порекомендувати лабораторію з найбільш достовірним методом дослідження. Лікар має ознайомити пацієнта з правилами підготовки до дослідження. Якщо є сумніви в правильності обраної діагностики, завжди слід проконсультуватися в клінічній службі лабораторії. І найголовніше – лікар повинен безперервно розвивати свої компетенції.

Своєю чергою, пацієнт має привчити себе свідомо підходити до вибору лабораторії, адже від цього залежить точність і достовірність результату дослідження. Пацієнт повинен чітко дотримуватися правил підготовки до дослідження та підвищувати свій рівень медичної обізнаності.

Під час свого виступу Олексій Бабиш звернув увагу й на те, що якість лабораторної діагностики залежить від усіх

трьох етапів дослідження: преаналітичного, аналітичного та постаналітичного.



За узагальненими світовими даними, 80% помилок найчастіше відбувається на преаналітичному етапі, 15% – на аналітичному і 5% – на постаналітичному

В Україні ситуація дещо інша: 10% помилок відбувається на преаналітичному етапі, 70% – на аналітичному і 20% – на постаналітичному.



На жаль, в Україні поки що багато помилок відбувається на аналітичному етапі лабораторної діагностики

Варто зазначити, що **преаналітичному етапу** в Україні сьогодні приділяється мало уваги, тоді як якість цього етапу залежить від декількох стейкхолдерів і має важливе значення:

- насамперед від лікаря, який повинен призначити правильне дослідження, порекомендувати лабораторію, де використовують найбільш достовірний діагностичний метод. Лікар має розказати пацієнту, як підготуватися до проходження лабораторного дослідження;
- від роботи медичної сестри у відділенні діагностичного центру, а саме від того, наскільки безпечно та правильно взятий біоматеріал у пацієнта, і від подальшого транспортування біоматеріалу до лабораторії;
- від пацієнта, який обирає лабораторію та дотримується правил підготовки до дослідження.

У світі саме на преаналітичному етапі стається 80% помилок. Аби уникнути цих помилок, потрібна взаємодія всіх учасників процесу. Лікар має отримати гарну освіту та розуміти, що він робить, а також постійно вдосконалювати свої знання в методах лабораторної діагностики. Держава, зі свого боку, має гарантувати можливість отримання гарної професійної освіти для лікарів. Медична лабораторія повинна забезпечити лікаря службою підтримки, куди він може звернутися та провести консультацію з клінічним патологом на випадок, якщо в нього недостатньо компетенції в питаннях лабораторної діагностики. А пацієнт має відповідально поставитися до підготовки до дослідження.

На **аналітичному етапі** йдеться про відповідність роботи лабораторії стандартам якості. На сьогодні це акредитація

за стандартом ISO 15189, де свою компетентність лабораторія повинна обґрунтувати наявністю підготовленого персоналу, формалізованих і працюючих процесів, якістю обладнання, якістю реагентів і вибором методу дослідження.

В Україні акредитацію відповідно до ISO 15189 мають тільки 23 лабораторії, з них 8 приватних лабораторій і 11 комунальних підприємств, решта – інститути, лабораторні центри, громадські центри здоров'я. Отже, на сьогодні лише 23 лабораторії акредитовані і якість їхньої роботи контролюється на рівні держструктур.



Медична лабораторія ДІЛА відповідає міжнародним і національним стандартам якості

Утім, на сьогодні немає регламентуючих документів, які б зобов'язували лабораторії проходити акредитацію. Тому вибір лабораторії (а відтак, якість аналітики в лабораторії) залишається за лікарем, але найчастіше вибирає пацієнт, що ще більше ускладнює отримання точного результату дослідження.

Постаналітичний етап – це етап, на якому проводиться клінічна верифікація результату. До речі, остання є тільки в медичній лабораторії ДІЛА. Далі відбуваються виписка та видача результату. Правильна та безпомилкова виписка може бути тільки тоді, коли лабораторно-інформаційна система безпосередньо передає інформацію і максимально виключений людський фактор. Після цього за допомогою електронної пошти максимально швидко видають результати пацієнту.

Отже, кожен з учасників процесу зацікавлений у кінцевому результаті, а кінцевий результат – це здоров'я нації.

Поряд із цим на постаналітичному етапі вкрай важлива кваліфікація лікаря. Він повинен правильно інтерпретувати результат, тобто розуміти, що призначив і що отримав, щоб на підставі отриманих даних призначити пацієнту терапію або подальше дообстеження.

Саме тому відповідальні лабораторії, як, наприклад, ДІЛА, впроваджують в компанії службу клінічного супроводу лікаря, а держава повинна взяти на себе відповідальність за якісну підготовку майбутніх лікарів і ввести в навчальний курс лабораторну діагностику, а саме предмет клінічної патології, що дасть майбутньому спеціалісту розуміння, які дослідження призначати при вивченні якихось нозологій.

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 і хронічна серцева недостатність

Хронічна серцева недостатність (ХСН) є завершальною стадією захворювань серцево-судинної (СС) системи й однією з основних причин смертності від СС захворювань (ССЗ). ХСН розвивається в пацієнтів із хронічним коронарним синдромом (ХКС), артеріальною гіпертензією (АГ), міокардитами, ендокардитами, перикардитами й іншими захворюваннями. Поширеність ХСН останніми роками невпинно зростає і становить $\approx 2\%$ дорослого населення. До чинників, що погіршують прогноз ХСН, належить цукровий діабет (ЦД).

ЦД 2 типу – незалежний чинник ризику розвитку серцевої недостатності (СН), а рівень глюкози плазми натще та підвищення вмісту глікованого гемоглобіну A_{1c} (HbA_{1c}) значимо пов'язані зі збільшенням небезпеки розвитку СН. Повідомляється, що ЦД (незалежно від ХКС і АГ) значимо збільшує загрозу СН. Окрім того, отримано дані про 16% зростання ризику розвитку СН при збільшенні HbA_{1c} на 1%. Небезпека приєднання СН є у 4-5 разів вищою в хворих на ЦД 2 типу (порівняно з пацієнтами без нього). Існує підвищена загроза розвитку СН у хворих на ЦД молодого віку та в жінок. Важливо зауважити, що коефіцієнт ризику (HR) СН у пацієнтів із ЦД 2 типу вдвічі вищий (порівняно з особами без нього). Крім гіперглікемії, визначені й інші чинники небезпеки розвитку СН при ЦД: підвищений індекс маси тіла (ІМТ), літній вік, ХКС, діабетична хвороба нирок (ДХН), тривалість перебігу ЦД.

ЦД (за безлічі макро- та мікроциркуляторних ускладнень) розглядається одночасно як чинник небезпеки приєднання СН (як і захворювання, що погіршує перебіг останньої). Зокрема, ЦД 2 типу серед етіологічних чинників ХСН (поряд із хронічними обструктивними захворюваннями легень) посідає 3-4-те місце. Метааналіз 21 дослідження із загальною кількістю хворих >1 млн осіб продемонстрував, що поєднання ЦД 2 типу із ХКС, АГ і захворюваннями периферичних судин є статистично значимим чинником небезпеки розвитку (згодом) ХСН. Аналізування за допомогою моделі пропорційних ризиків Кокса й аналізу виживаності Каплана – Мейєра, а також результатів обстеження 20 810 пацієнтів без діагностованого ЦД виявив значиме збільшення ризику приєднання ХСН в осіб з підвищеними значеннями препрандіальної глікемії навіть за відсутності ЦД. Аналіз взаємозв'язку між контролем глікемії та розвитком ХСН у хворих на ЦД (після врахування низки чинників, у т. ч. віку, статі, АГ, ожиріння, вживання алкоголю, прийому лікарських препаратів із груп інгібіторів ангіотензин-перетворювального ферменту (іАПФ) і бета-адреноблокаторів (БАБ), а також випадків гострого коронарного синдрому, ГКС) виявив, що приріст концентрації HbA_{1c} на кожні 1% сприяв збільшенню ризику ХСН на 8%. Серед пацієнтів з рівнем $HbA_{1c} \geq 10\%$ (порівняно з даними, отриманими в групі з $HbA_{1c} < 7\%$) ризик розвитку ХСН збільшувався в 1,56 раза.

Вивчення впливу ЦД на розвиток і перебіг ХСН довело, що в хворих на ЦД при ХСН відбувається вираженіше (ніж за ХСН без ЦД) збільшення маси лівого шлуночка (ЛШ), товщини стінок і об'ємів камер серця, а також спостерігається міокардіальний фіброз. ЦД пов'язаний з підвищеним умістом тригліцеридів (ТГ) у міокарді та печінці та порушеннями метаболізму міокарда. В пацієнтів із ЦД 2 типу та надмірною масою тіла кількість епікардіального жиру, рівень ТГ, інсулінорезистентність (ІР) негативно корелювали зі швидкостями систолічного і діастолічного наповнення ЛШ під час проведення ехокардіографії (ЕхоКГ). Окрім того, вважають, що гіперінсулінемія безпосередньо сприяє гіпертрофії міокарда. Пригнічення гіперінсулінемії істотно знижує дисфункцію міокарда, зменшує гіпоксію міокарда. Аналогічно специфічне для кардіоміоцитів зниження експресії рецепторів інсуліну запобігає ішемії та гіпертрофії ЛШ (ГЛШ), послаблює систолічну дисфункцію ЛШ (СДЛШ).

Існують докази прямого зв'язку між перфузією міокарда, постачанням кисню, доступністю енергетичного субстрату та функцією міокарда в пацієнтів із ЦД, що свідчить про мікроциркуляторне ушкодження як причину появи діабетичної кардіоміопатії (КМП). Зміни енергетичного метаболізму міокарда є центральними для дисфункції серця при ЦД, оскільки порушена функція мітохондрій та скорочувальна дисфункція спостерігаються в хворих із ЦД, але не в «метаболічно здорових» пацієнтів з ожирінням на ранній стадії інсулінової резистентності.

Якщо розглядати безпосередньо питання етіопатогенезу досліджуваної коморбідності, необхідно зазначити, що причинний зв'язок ЦД і ХСН взаємно спрямований. Зокрема, тривалий перебіг ЦД, потенціювання ендотеліальної дисфункції, дисліпопротеїнемії (ДЛП), гіперкоагуляції, а також безпосереднього впливу гіперглікемії на функцію і морфологію міокарда провокують розвиток та прогресування дисфункції міокарда, а також ХСН. З іншого боку, перебіг ХСН у результаті гіпоперфузії органів і гіперактивації нейрогуморальних систем, патофізіологічних зрушень, що сприяють збільшенню концентрації глюкози в крові, може ускладнюватися розвитком ЦД. ЦД і СН часто з'являються одночасно; кожна хвороба самостійно збільшує небезпеку розвитку іншої. Повідомляється, що в когортах хворих із СН, включаючи СН зі зниженою фракцією викиду (ФВ) ЛШ (СНзнизФВ ЛШ) і СН зі збереженою ФВ ЛШ (СНзберФВ), поширеність ЦД коливається від 10 до 47% (згідно з деякими повідомленнями, вона становить $>40\%$). У хворих із ЦД діапазон СН складає від 9 до 22%, що в 4 рази перевищує загальну чисельність хворих із СН, а її розповсюдженість є ще вищою в пацієнтів із ЦД віком ≥ 60 років.

Особливості ушкодження міокарда за ЦД 2 типу

Результати низки досліджень дозволяють стверджувати, що за наявності предіабету та/або ЦД розвивається субклінічне ушкодження міокарда. Зокрема, ЦД 2 типу (навіть за відсутності АГ і ХКС) сприяє розвитку безсимптомної систолічної дисфункції (БСД) ЛШ, а ЦД 2 типу незалежно від АГ зумовлює діастолічну дисфункцію ЛШ (ДДЛШ) та/або СДЛШ. Установлено зв'язок між маркерами міокардіального стресу та запалення з раннім ушкодженням міокарда за ЦД 2 типу і дебютом СН. Зокрема, результати ARIC-trial (Atherosclerosis Risk in Communities) серед хворих із ЦД без ССЗ продемонстрували, що ЦД 2 типу асоціюється з вищими рівнями високочутливого тропоніну Т, отже, розвитком раннього субклінічного ушкодження міокарда. За ЦД 2 типу розвиваються субклінічні ушкодження та дисфункція ЛШ, що не пов'язані з атеросклеротичним процесом, але асоційовані з появою СН.

ЦД як чинник ризику СН

Обсерваційні дослідження постійно демонструють 2-4-кратний підвищений ризик СН у хворих на ЦД. Зокрема, результати Framingham Heart Study довели, що ЦД асоціювався з майже 2-кратним збільшенням небезпеки приєднання СН серед чоловіків і 4-кратним зростанням у жінок (навіть після корекції інших чинників СС ризику). Аналіз результатів випробування Heart and

Soul Study, проведеного в хворих з ішемічною хворобою серця (ІХС) продемонстрував, що ЦД поєднувався також з вищою скоригованою загрозою приєднання СН (відносний ризик 3,34; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,65-6,76). Ризик СН, пов'язаний із ЦД, може бути навіть вищим у молодих дорослих пацієнтів і жінок.

Водночас ЦД – важливий предиктор розвитку симптоматичної СН у пацієнтів із БСД ЛШ. Окрім того, незадовільний глікемічний контроль пов'язаний з більшою небезпекою розвитку СН; кожне збільшення HbA_{1c} на 1% супроводжується зростанням ризику інцидентної СН на 8-36%. Загроза інцидентної СН серед хворих із ЦД зростає зі старшим віком, ХКС, захворюваннями периферичних артерій, ДХН, ретинопатією, тривалістю ЦД, ожирінням, АГ та збільшенням умісту N-термінального фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (BNP) (NT-proBNP). У проспективному когортному дослідженні серед 18 084 осіб без ЦД (однак з високим ризиком ССЗ) доведено, що зростання рівня глюкози в плазмі крові натще на 1 ммоль/л асоціюється з підвищеною небезпекою госпіталізації щодо СН у 1,23 раза (95% ДІ 1,03-1,47). Аналогічно результати ARIC-trial продемонстрували, що збільшення вмісту HbA_{1c} супроводжується поступово зростаючим ризиком госпіталізації унаслідок розвитку СН у пацієнтів без ЦД або СН. Низка авторів вважають, що підвищення імовірності інциденту СН і розвитку ДДЛШ та СДЛШ зумовлено резистентністю до інсуліну.

Субклінічні порушення міокарда в пацієнтів із ЦД

У хворих із ЦД без симптоматичної СН часто спостерігаються субклінічні порушення функціонально-структурного стану міокарда, які відповідають, згідно із класифікацією Американської колегії кардіологів (ACC) / Американської асоціації серця (АНА), стадії В СН. Ці зміни включають СДЛШ; збільшення маси ЛШ (МЛШ), асоційоване із ЦД; збільшення відносної товщини стінки та розміру лівого передсердя (ЛП); ДДЛШ; зростання частки позаклітинного об'єму. Наявність кожного із цих відхилень пов'язана з підвищеним ризиком симптоматичної СН і смерті.

СН як чинник ризику появи ЦД

Відомо, що порушення метаболізму є невід'ємною компонентою в патофізіологічних механізмах СН, а ІР верифікується в 60% хворих із СН. У пацієнтів із СН спостерігаються висока ІР і підвищений ризик розвитку ЦД. Серед хворих на СН без діагностованого ЦД, які брали участь у програмах CHARM (Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) та EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure), частота приєднання ЦД становила відповідно 28 та 21 на 1000 пацієнто-років, що серед загальної сукупності значно перевищувала показники в дорослих людей аналогічного віку (9,4-10,9 на 1000 пацієнто-років для дорослих віком ≥ 45 років). До предикторів інциденту ЦД серед хворих із СН можна віднести збільшення ІМТ та окружності талії, куріння в анамнезі, підвищений уміст глюкози або HbA_{1c} , вищий систолічний артеріальний тиск (АТ), більшу тривалість СН, терапію діуретиками, вищий



В.О. Сергієнко



О.О. Сергієнко

функціональний клас (ФК) ХСН (згідно із класифікацією New York Heart Association – NYHA).

Патофізіологічні особливості ЦД і СН

ЦД (шляхом впливу на системний, міокардіальний, клітинний механізми) може сприяти розвитку структурних захворювань серця і приєднанню СН. ЦД зазвичай спричиняє морфологічні зміни серця та СН унаслідок ішемії/ГКС. Гіперглікемія і гіперінсулінемія прискорюють атеросклероз за рахунок проліферації та запального процесу в ендотеліальних клітинах. ЦД також асоціюється з більш атерогенною ДЛП, за якої частинки холестерину ліпопротеїнів низької щільності є більш атерогенними; дисфункцією ендотелію, що сприяє адгезії лейкоцитів і тромбоцитів, тромбозу, запаленню та виразкуванню атеросклеротичних бляшок у коронарних артеріях.

Зв'язок між ЦД і ССЗ відомий уже багато років, але вперше описаний Leyden та співавт. у 1881 р., які вважали що СН є частим й виразним ускладненням ЦД. Термін «діабетична КМП» (для диференціації з іншими видами КМП) запропонований S. Rubler і співавт. у 1972 р. після аналізу патологоанатомічних досліджень хворих на ЦД із ХСН, у яких ХКС й інші захворювання, що супроводжувалися структурними змінами серця, а також АГ і зловживання алкоголем були виключені як можливі причини. Діабетична КМП характеризується розвитком дисфункції ЛШ, що спостерігається в хворих на ЦД, яка приєднується та/або прогресує незалежно від ХКС, захворювань клапанного апарата міокарда чи АГ. Діабетична КМП також може спостерігатися в ≈60% нормотензивних пацієнтів із ЦД у вигляді псевдонормалізації діастолічної картини, що насправді є прогресуванням ДДЛШ; характеризується проміжною стадією між порушенням релаксації та обмеженням наповнення ЛШ із подальшим зниженням скоротливості міокарда та його деформацією.

Поступове збільшення жорсткості міокарда зумовлює ДДЛШ, зниження напруги міокарда та розширення передсердь, що пов'язано зі збільшенням частоти випадків фібриляції передсердь у пацієнтів із ЦД. Отже, ЦД сприяє розвитку дисфункції міокарда та ХСН за рахунок розвитку і підтримки дисфункції ендотелію, ДЛП, гіперкоагуляції, а також безпосереднього впливу гіперглікемії на функціонально-морфологічний стан міокарда.

Візуалізаційні дослідження продемонстрували, що ГЛШ, яка, як вважають, спричинена ІР та гіперінсулінемією, є важливою характеристикою «діабетичного» серця. ГЛШ спричиняє ДДЛШ – ранній функціональний прояв діабетичної КМП, що наявна в 40-75% пацієнтів із ЦД. Гіперглікемія зумовлює збільшення утворення кінцевих продуктів глікування, які утворюють перехресні зв'язки в молекулах колагену, що сприяє посиленню фіброзу і збільшенню ригідності міокарда та порушенням релаксації ЛШ. Неадаптивний гомеостаз Ca²⁺ й ендоплазматичний ретикулярний стрес також можуть відігравати роль у фіброзі кардіоміоцитів і розвитку ДДЛШ. Хронічна гіперглікемія сприяє активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), що супроводжується гіперпродукцією ангіотензину II й альдостерону; спричиняє ГЛШ і фіброз серця, а також посилює ДДЛШ.

За ХСН серцевий м'яз не може адекватно скорочуватися, щоб відповісти на вимоги, зумовлені чинниками стресу. Міокард відповідає клітинною гіпертрофією і збільшеною МЛШ, а не проліферацією кардіоміоцитів, оскільки їхній розподіл у зрілому віці сповільнений.

Початкова адаптивна реакція має 4 основні компенсаторні механізми:

- компенсаторне збільшення тиску наповнення і знижена здатність збільшувати ударний об'єм (УО) за законом Франка – Старлінга;
- зростання секреції катехоламінів, що зумовлює збільшення скорочувальної здатності міокарда;
- гіпертрофія міокарда, що супроводжується збільшенням МЛШ;
- стимулювання РААС, яка шляхом сприяння утриманню рідини та солей збільшує попереднє навантаження, отже, скоротливість. З мобілізацією РААС активуються інші системи, зокрема симпатична нервова система (СНС), BNP, аргінін-вазопресин.

У результаті серце стає недостатньо адаптованим до стресу, оскільки при ремоделюванні ЛШ відбуваються розтягнення і зниження функції ЛШ. Хоча існує багато можливих першопричин ХСН, більшість проявів зумовлені розладами функції ЛШ. Симптоми мають тенденцію до погіршення при СНзнизФВ ЛШ, СН із середнім рівнем ФВ ЛШ (СНсрФВ ЛШ) або навіть СНзберФВ ЛШ, що пов'язано з порушеннями функціонального стану міокарда.

Діабетичне серце внаслідок погіршення утилізації глюкози страждає на дефіцит енергії, отже, більше залежить від стану метаболізму вільних жирних кислот (ВЖК). Надмірно високе окиснення жирних кислот супроводжується патофізіологічними змінами в енергетичному обміні та приєднанням серцевої дисфункції, що й спостерігається за діабетичної КМП. Підвищений рівень ВЖК спричиняє накопичення ліпідів у кардіоміоцитах і ліпотоксичність, що сприяє ослабленню скорочувальної здатності ЛШ та можливості розвитку апоптозу кардіоміоцитів. З патогенетичного погляду розвиток і перебіг вищезазначених процесів визначаються двома механізмами, перший з яких полягає у потенціюванні процесів атеросклерозу з подальшим прогресуванням ішемії міокарда. Як другий механізм розвитку ХСН у хворих на ЦД розглядається безпосереднє ушкодження міокарда в результаті хронічної гіперглікемії. Ураження міокарда на тлі гіперглікемії опосередковане мікроангіопатією, а також порушеннями транспорту Ca²⁺ і метаболізму ВЖК.

Магнітно-резонансна томографія серця продемонструвала, що ІР і ЦД пов'язані зі значним збільшенням умісту ліпідів у міокарді. Крім того, зростання продукції активних форм кисню в мітохондріях може пояснити зміни в регуляції метаболічних шляхів, запалення, посилення апоптозу та порушення метаболізму Ca²⁺. Результати нещодавніх досліджень дозволили додатково з'ясувати зв'язок між дисфункцією мітохондрій із ГЛШ і фіброзом міокарда. Аналіз тканини міокарда, отриманої у пацієнтів із ЦД на момент планової операції, виявив вищий рівень апоптозу. ЦД та ожиріння можуть охоплювати ≈½ пацієнтів із СНзберФВ ЛШ, а результати останніх досліджень надають змогу припустити, що таких хворих можна розглядати як окрему патофізіологічну підгрупу зі збільшеним об'ємом плазми, МЛШ, правого шлуночка (ПШ) і гіршою гемодинамікою, спричиненою фізичними навантаженнями.

Водночас патофізіологічні механізми взаємозв'язків СН і ЦД 2 типу залишаються не зовсім зрозумілими. Зокрема, часте поєднання ЦД, АГ і ІХС залишає дискусійним питання щодо того, в яких випадках ДДЛШ безпосередньо обумовлена глікометаболічними розладами, а в яких – спільним впливом цих захворювань. Із клінічного погляду такий факт обґрунтовує необхідність профілактики розвитку ХСН у хворих на ЦД, у т. ч. коморбідних станів. Нейрогормональна активація, що спостерігається за СН (підвищення рівня кортизолу та катехоламінів), збільшує рівень глюкози в крові; активація СНС стимулює глюконеогенез і глікогеноліз, збільшує синтез глюкози в печінці. Іншими потенційними механізмами, що зв'язують СН і ЦД 2 типу, є хронічне запалення низької інтенсивності в посмугованих м'язах і жировій тканині, активація низки чинників, включаючи фактор некрозу пухлини-α й інтерлейкіни тощо. Зміна передачі сигналу інсуліну в посмугованих м'язах, печінці, жировій тканині, міокарді спричиняє різні системні метаболічні порушення і може сприяти розвитку ЦД 2 типу, а також посилювати ушкодження міокарда за СН.

Класифікація ХСН

Є декілька класифікацій СН: за стадіями, ЕхоКГ-фенотипами та ФК. Американська класифікація СН містить 4 стадії: пацієнти із ЦД 2 типу, які з самого початку мають високий ризик розвитку СН, щонайменше належать до стадій А (структурні зміни серця і симптоми СН відсутні) або В (є структурні зміни серця, але симптоми СН відсутні). Це підтверджує дані про розвиток субклінічного ушкодження міокарда за ЦД 2 типу та свідчить про необхідність первинної профілактики СН. Окрім того, можливості сучасної ЕхоКГ, зокрема оцінка швидкості поздовжньої деформації

та десинхронізації ЛШ за допомогою спекл-трекінг-ЕхоКГ, можуть виявляти більш ранні зміни систолічної функції ЛШ ще до появи явних структурних змін, які виявляються при стандартному ЕхоКГ-обстеженні.

На сьогодні як у загальній популяції, так і серед хворих із ЦД 2 типу виокремлюються 3 ЕхоКГ-фенотипи СН: СНзнизФВ ЛШ, СНзберФВ ЛШ і СНсрФВ ЛШ. З огляду на різні патофізіологічні механізми, що спричиняють їхній розвиток, а також на результати досліджень ефективності лікарських препаратів зазначені фенотипи СН мають різне патофізіологічне походження. Аналіз смертності в хворих на ЦД або з недіагностованим ЦД довів, що найбільша летальність спостерігалася в пацієнтів із ЦД і СНзнизФВ ЛШ, потім – у хворих на ЦД і СНзберФВ ЛШ. Кумулятивна частота випадків смерті та госпіталізації щодо СН у пацієнтів із ЦД і СНзберФВ була аналогічною з показниками в хворих без ЦД, але із СНзнизФВ ЛШ.

СНзнизФВ ЛШ і СНзберФВ ЛШ відрізняються ремоделюванням ЛШ: перша асоціюється із прогресувальною дилатацією (ексцентрична гіпертрофія), остання – з концентричною гіпертрофією серця або зі звуженням отвору ЛШ. Клінічний перебіг ХСН має багато симптомів, зокрема обмеження фізичного характеру та виражену хворобу серця. Останні зазначено в системах класифікації ACC/АНА та NYHA. Стадії NYHA звертають увагу на функціональну здатність і симптоми пацієнтів, є змінними та суб'єктивними, широко використовуються в клінічній практиці. Стадії ACC/АНА зосереджують увагу на розвитку та прогресуванні симптомів і соматичного захворювання. Кожне прогресування стадії ХСН (згідно із класифікацією ACC/АНА) пов'язане з підвищенням рівнів BNP і NT-proBNP і реєстрацією смертності протягом 5 років. У пацієнтів, у яких спостерігається перехід з однієї до вищої стадії (відповідно до класифікації ACC/АНА) зворотні процеси не відбуваються.

У таблиці 1 наведено функціональну класифікацію ХСН згідно з NYHA, яка ґрунтується на тяжкості суб'єктивної симптоматики й обмеженні фізичної активності.

Таблиця 1. Функціональна класифікація ХСН (NYHA)	
ФК	Характеристика
I	Обмеження фізичної активності відсутнє. Звичайна фізична активність не зумовлює значної задишки, втомлюваності чи пришвидшеного серцебиття
II	Незначне обмеження фізичної активності. Комфортне самопочуття в спокої, проте звичайна фізична активність зумовлює значну задишку, втомлюваність чи пришвидшене серцебиття
III	Істотне обмеження фізичної активності. Комфортне самопочуття в спокої, однак фізична активність є нижчою за звичайну та зумовлює значну задишку, втомлюваність чи пришвидшене серцебиття
IV	Неможливість будь-якої фізичної активності без появи дискомфорту. Можуть бути скарги в спокої. За будь-якої фізичної активності дискомфорт посилюється

У таблиці 2 наведено критерії визначення ХСН згідно з ACC/АНА.

Таблиця 2. Визначення ХСН (ACC/АНА)	
Класифікація	ФВ (% від нормальної)
ХСН зі зниженою ФВ ЛШ* (СНзнизФВ)	≤40
ХСН зі збереженою ФВ ЛШ** (СНзберФВ)	≥50
ХСН із середньою ФВ ЛШ (СНсрФВ)	40-49
Примітки: *відома танож як систолічна ХСН; **відома танож як діастолічна ХСН.	

У таблиці 3 наведено класифікацію ХСН відповідно до ACC/АНА.

Таблиця 3. Класифікація ХСН (ACC/АНА)	
Стадії	Характеристика
Стадія А	Високий ризик ХСН, але без структурних змін серця чи симптомів ХСН. Стадія А не пов'язана із функціональною класифікацією ХСН згідно з NYHA
Стадія В	Наявність структурного захворювання серця, але без ознак чи симптомів ХСН. Стадія В пов'язана з I ФК згідно із класифікацією NYHA
Стадія С	Наявність структурного захворювання серця, але без попередніх чи поточних симптомів ХСН. Стадія С може бути пов'язана з будь-яким із 4 ФК згідно із класифікацією NYHA (залежно від зазначених симптомів)
Стадія D	Рефрактерна ХСН, що потребує спеціалізованого втручання. Стадія D пов'язана із IV ФК згідно із класифікацією NYHA

Продовження на стор. 16.

Цукровий діабет і хронічна серцева недостатність

Продовження. Початок на стор. 14.

Класифікація ХСН згідно з Європейським товариством кардіологів

Європейське товариство кардіологів (ESC) збільшило кількість варіантів (типів) СН, при цьому основна термінологія, що використовується для їхнього визначення, базується на вимірюванні ФВ ЛШ.

Пацієнти із ХСН мають широкий розбіг ФВ ЛШ:

- ХСН зі зниженою ФВ ЛШ – СНзнизФВ (ФВ ЛШ <40%);
- ХСН із нормальною (збереженою) ФВ ЛШ – СНзберФВ (ФВ ЛШ ≥50%);
- ХСН із середнім рівнем ФВ ЛШ – СНсрФВ (ФВ ЛШ 40-49%).

Розподіл пацієнтів із ХСН за ФВ ЛШ базується на тому, що причиною захворювання є різні етіологічні чинники; хворі відрізняються за демографічними показниками, супутньою патологією, відповіддю на терапію.

У таблиці 4 наведено основні варіанти ХСН згідно з ESC.

Таблиця 4. Визначення основних варіантів ХСН			
Варіант ХСН	Критерії		
	1	2	3
ХСНзнизФВ ЛШ	Симптоми ± ознаки	ФВ ЛШ <40	-
ХСНсрФВ ЛШ	Симптоми ± ознаки*	ФВ ЛШ 40-49%	1. Підвищений рівень BNP >35 пг/мл та/або NT-proBNP >125 пг/мл
			2. Хоча б один додатковий критерій: а) структурне захворювання серця (ГЛШ та/або збільшення ЛП); б) ДДЛШ
ХСНзберФВ ЛШ	Симптоми ± ознаки	ФВ ЛШ ≥50%	1. Підвищений рівень BNP >35 пг/мл та/або NT-proBNP >125 пг/мл
			2. Хоча б один додатковий критерій: а) структурне захворювання серця (ГЛШ та/або збільшення ЛП); б) ДДЛШ

Примітки: *об'єктивні та суб'єктивні симптоми (на ранній стадії розвитку синдрому та на тлі прийому діуретиків симптоми можуть бути відсутніми): хрипи в легенях, двобічні набряки гомілок, шуми в серці, розширення яремних вен, зміщений / розширений верхівковий поштовх; зміни на ЕКГ (насамперед фібриляція передсердь, ГЛШ, порушення реполяризації).

У таблиці 5 наведено класифікацію ХСН відповідно до показників ФВ ЛШ, тяжкості та стадій захворювання.

Таблиця 5. Класифікація ХСН відповідно до показників ФВ ЛШ, тяжкості та стадій захворювання	
Варіант (відповідно до ФВ ЛШ)	Знижена ФВ ЛШ (<40%, систолічна)
	Із середнім рівнем ФВ ЛШ (40-49%)
	Збережена ФВ ЛШ (≥50%, діастолічна)
Тяжкість	I-IV ФК (за критеріями NYHA)
Стадії	I, IIA, IIB, III (Стражеско М.Д. і Василенко В.Х.) або стадії A, B, C, D (ACC/AHA)

Діагностика

Зазвичай скарги хворих не є специфічними, тому не допомагають диференціювати СН та інші стани. Скарги й об'єктивні ознаки, зумовлені затримкою рідини, швидко минають на тлі діуретичної терапії. Такі об'єктивні ознаки, як підвищений тиск в яремних венах і зміщення верхівкового поштовху, є специфічними, проте їх складніше виявити, адже вони мають гіршу відтворюваність. Симптоми СН особливо складно розпізнати та трактувати за ожиріння, в осіб літнього віку та пацієнтів із хронічними захворюваннями легень. Порівняно із хворими старших вікових груп у більш молодих осіб СН часто відрізняється за етіологією, клінічною картиною та прогнозом.

Щодо пацієнта, який звернувся з об'єктивними та суб'єктивними симптомами СН до медичної установи (без невідкладних показань), має бути проведена оцінка ймовірності СН:

- з урахуванням анамнезу (зокрема, наявності ХКС, АГ, прийому діуретиків) і симптомів (зокрема, ортопноє), а також результатів фізикального обстеження (двобічні набряки гомілок, зміщення верхівкового поштовху вліво тощо), результатів електрокардіографії (ЕКГ) у стані спокою;

- за відсутності цих критеріїв діагноз СН є малоімовірним; слід розглядати інші захворювання;
- у випадках відхилення від норми хоча б одного з показників необхідно виміряти рівень BNP/NT-proBNP;
- за підвищення рівня NT-proBNP показане проведення ЕхоКГ.

Діагностика ХСНзберФВ ЛШ і ХСНсрФВ ЛШ:

- наявність симптомів та/або ознак СН;
- збережена ФВ ЛШ (ФВ ≥50% або 40-49% для СНсрФВ);
- підвищення рівня NT-proBNP ≥125 пг/мл, BNP ≥35 пг/мл;
- об'єктивні докази наявності інших функціонально-структурних змін у серці, що спричиняють СН;
- у деяких випадках (якщо діагноз не визначено) – підвищення тиску наповнення ЛШ за даними стрес-тесту чи інвазивної оцінки.

Діагноз ХСНзберФВ ЛШ є складнішим за ХСНзнизФВ ЛШ

У пацієнтів із ХСНзберФВ ЛШ зазвичай спостерігаються:

- нормальні розміри ЛШ;
- часто зустрічається потовщення стінок ЛШ та/або збільшення розмірів ЛП як ознака підвищеного тиску наповнення;
- в більшості хворих спостерігається ДДЛШ, яку розглядають як одну із причин ХСН;
- однак для більшості хворих зі ХСНзнизФВ ЛШ також характерна ДДЛШ і, навпаки, незначна СДЛШ наявна в деяких пацієнтів, котрі мають ХСНзберФВ ЛШ.

Діагностика ХСНсрФВ ЛШ:

- ФВ ЛШ 40-49% – інший фенотип (на відміну від ФВ ЛШ >50%);
- в більшості хворих із ХСНсрФВ спочатку спостерігається незначна СДЛШ, однак також є ознаки ДДЛШ, отже, структурні зміни, зумовлені захворюванням (ГЛШ, збільшення ЛП), підвищений рівень BNP/NT-proBNP;
- потенційно інші ефекти лікування;
- виокремлення ХСНсрФВ – стимул для вивчення клінічної характеристики, патофізіології та лікування цієї когорти пацієнтів. Осіб із ФВ ЛШ 40-49% – ≈10-20% усієї популяції хворих із ХСН.

ЕКГ

Всім пацієнтам із ХСН рекомендується проведення 12-канальної ЕКГ із оцінкою серцевого ритму, частоти серцевих скорочень (ЧСС), морфології та тривалості QRS, наявності порушень передсердно-шлуночкової, а також внутрішньошлуночкової провідності (блокада лівої або правої ніжки пучка Гіса, рубцевих змін у міокарді, ГЛШ). Діагноз ХСН є малоімовірним за наявності абсолютно нормальної ЕКГ.

ЕхоКГ

ЕхоКГ рекомендується проводити:

- всім хворим з підозрою на СН. Мета: оцінка структури та функції серця, підтвердження діагнозу і встановлення фенотипу СН;
 - пацієнтам з уже встановленим діагнозом. Мета: оцінка стану клапанного апарата серця, функції ПШ і тиску в легеневій артерії; виявлення осіб з порушеннями клапанного апарата серця, яким показана хірургічна / інвазивна корекція;
 - хворим при плануванні та проведенні втручань / лікування з потенційним кардіотоксичним впливом. Мета: оцінка структури та функції серця.
- Пацієнтам із ХСН для оцінки структури та функції серця рекомендується повторне проведення ЕхоКГ у таких клінічних ситуаціях:
- при погіршенні симптомів СН або після серйозного СС ускладнення;

- хворим із СН, які отримували лікарські препарати з доведеною ефективністю в максимально переносимих дозах перед прийняттям рішення про застосування імплантованих пристроїв (електрокардіостимулятора, кардіовертер-дефібрилятора);
- пацієнтам, котрим здійснюють втручання з потенційним кардіотоксичним ефектом.

Хворим, у яких якість ЕхоКГ виявилася незадовільною (візуалізація ендокарда ЛШ <80%), рекомендується проведення ЕхоКГ із використанням контрастних речовин, що дозволяє краще розглянути ендокард і точніше оцінити об'єм ЛШ:

- пацієнтам, які мають високий ризик розвитку СН (особливо за використання втручань з потенційним кардіотоксичним ефектом), рекомендована оцінка поздовжньої деформації міокарда ЛШ. Мета: виявлення субклінічних змін скоротливості ЛШ;
- хворим із ХСН і фібриляцією передсердь, яким планується відновлення синусового ритму, рекомендується проведення черезстравохідної ЕхоКГ. Мета: виключення тромбозу вушка ЛП.

ЕхоКГ із фізичним / фармакологічним навантаженням

Пацієнтам із ХСНзберФВ і ХКС рекомендується проведення ЕхоКГ із фармакологічним навантаженням добутином. Мета: діагностика життєздатності міокарда при вирішенні питання про його реваскуляризацію.

У таблиці 6 наведено найтипівші патологічні ЕхоКГ-зміни за ХСН, а також їхня клінічна оцінка.

Таблиця 6. Найтипівші патологічні ЕхоКГ-зміни за ХСН і їхня клінічна оцінка		
Показник	Патологічне відхилення	Трактування
ФВ ЛШ	Зниження (<40%)	СДЛШ
Сегментарний рух стінок ЛШ	Акінез, гіпокінез, дискінез	ГКС, ішемія
КДР та об'єм ЛШ	Збільшення (розмір ≥60 мм, індекс КДО ≥97 мл/м ²)	Дилатація. Перевантаження об'ємом
КСР, об'єм ЛШ	Збільшення (розмір ≥45 мм, індекс КСО >43 мл/м ²)	СН. Перевантаження об'ємом
Розмір ЛП	Збільшення (передньо-задній розмір >40 мм, індекс об'єму >34 мл/м ²)	СДЛШ або ДДЛШ. Дисфункція мітрального клапана
Інтеграл швидкості виходу крові в аорту	Зменшення (<15 см)	Зменшення УО
Структура та функція клапанів	Стеноз та/або недостатність	Ревматична чи неревматична вада. Може бути причиною СН
Максимальна швидкість регургітації на трикуспідальному клапані	Збільшення (>3,4 м/с)	Підвищений систолічний тиск у ПШ
Систолічна екскурсія площини трикуспідального кільця	Зменшення (<16 мм)	СДПШ
Розрахунковий систолічний тиск у легеневій артерії	>40 мм рт. ст.	Легенева гіпертензія
Нижня порожниста вена	Дилатація. Відсутність колабування на вдиху	Правосерцева недостатність, венозна гіпертензія
Стан перикарда	Випіт. Потовщення. Кальцифікація	Гідроперикард. Тампонада. Гострий або хронічний перикардит (у т. ч. зумовлений системними захворюваннями сполучної тканини). Уремія. Метастази пухлин

Примітки: КДР – кінцеводіастолічний розмір; КДО – кінцеводіастолічний об'єм; КСР – кінцевосистолічний розмір; КСО – кінцевосистолічний об'єм.

Навантажувальні тести

Проведення навантажувальних тестів рекомендується для оцінки функціонального статусу й ефективності лікування. В рутинній клінічній практиці використовується тест із 6-хвилинною ходьбою.

Детальніше питання діагностики, зокрема радіонуклідної діагностики, комп'ютерно-томографічної коронарографії, МРТ серця і магістральних судин, значення визначення діагностичних біомаркерів тощо, було розглянуто в огляді «Діабетична КМП: класифікація, інструментальні методи діагностики».

Принципи патогенетичної терапії СН за ЦД

Лікарська терапія СН передбачає призначення препаратів, що зменшують її симптоми: сечогінних засобів, нітратів і дигоксину; препаратів тривалого призначення, які покращують виживаність: іАПФ, бета-блокаторів, антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) і блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА II) та/або інгібіторів рецепторів ангіотензину-непрілізину (ARNI), інгібіторів натрій-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2), та/або інгібіторів і_f-каналів синусового вузла серця. Обрання препаратів для лікування СН залежить від її типу й індивідуальних характеристик пацієнта.

Основу патогенетичної терапії ХСН, у т. ч. у хворих на ЦД, складають іАПФ, БРА і БАБ. За ХСН II ФК за класифікацією NYHA до лікування додають АМР і діуретики. Результати випробування PARADIGM-HF дозволяють рекомендувати ARNI для оптимізації лікування хворих із ХСН II-IV ФК за NYHA замість іАПФ/БРА. Залежно від клінічної ситуації цей набір препаратів доповнюють серцевими глікозидами й івабрадином у випадках непереносимості БАБ або при обмеженнях у титруванні доз останніх.

Препарати, що впливають на РААС

Загальноприйнято, що іАПФ показані за ЦД 2 типу та ХСН, оскільки доведено їхній позитивний вплив на перебіг і прогноз захворювання. Переваги іАПФ/БРА в лікуванні СНзнизфВ ЛШ у пацієнтів із ЦД 2 типу доведені та відображені в низці клінічних настанов. Доцільність застосування іАПФ у хворих з ІР пояснюється активацією РААС на тлі гіперінсулінемії та гіперглікемії, а також спільними молекулярними шляхами передачі сигналів, що використовуються інсуліновою і ренін-ангіотензиновою системами; іАПФ знижують ризики ГКС і смертності від усіх причин у хворих із ЦД 2 типу із СН. Необхідно зауважити, що клінічна ефективність іАПФ у пацієнтів із ХСНзберФВ ЛШ не залежить від дози препарату, а схожа на цільову дозу та є нижчою за неї. Результати щодо поліпшення прогнозу при застосуванні БРА в хворих із СН суперечливі внаслідок обмеженої кількості багатоцентрових клінічних досліджень, які порівнювали БРА та плацебо. БРА II продемонстрували найкращий профіль безпеки порівняно з іАПФ; їхнє призначення супроводжувалося меншою частотою побічних ефектів і необхідністю відміни препарату. Однак фактичні результати не дозволяють рекомендувати БРА пацієнтам із СН і ЦД 2 типу як препарати першого вибору. Отже, застосування іАПФ або БРА (за протипоказань до іАПФ) як доведеної та ефективної терапії слід рекомендувати всім хворим на ЦД 2 типу із ХСНзнизфВ ЛШ, у яких із самого початку наявні вищі ризики захворюваності та смертності від СС ускладнень (порівняно з пацієнтами без ЦД).

БРА

У міжнародних рекомендаціях з діагностики та лікування ХСН зазначено, що БРА необхідно застосовувати як альтернативу іАПФ (за їхньої непереносимості). Однак (певною мірою) унікальні органопротекторні властивості препаратів цієї групи, їхня мінімальна метаболічна активність дозволили рекомендувати БРА поряд з іАПФ як препарати вибору при ДХН, ХСН на тлі ЦД 1 і 2 типів, а також цереброваскулярних захворюваннях. З практичного погляду варто пам'ятати, що поєднання БРА та іАПФ слід уникати при ФВ ЛШ <40%, навіть якщо хворі некомпенсовані, незважаючи на оптимальну терапію іАПФ у комбінації з БАБ. Призначення іАПФ або БРА хворим на ЦД із метою запобігання приєднанню нефропатії потребує постійного контролю рівня К⁺ та моніторингу функції нирок.

Сакубітрил/валсартан

Сакубітрил/валсартан – комбінація валсартану (БРА), який сприяє зменшенню негативних ефектів гіперактивності РААС, та сакубітрилу (інгібітор непрілізину, ARNI), котрий збільшує рівні BNP, брадикініну, адреномедуліну, що перешкоджає вазоконстрикції, затримці Na⁺ і ремоделюванню. Повідомляється, що використання сакубітрилу/валсартану (порівняно з еналаприлом) у хворих на ЦД із СНзнизфВ ЛШ знижує смертність на 20%. Окрім того, сакубітрил/валсартан виявляє ефективність незалежно

від наявності в анамнезі предіабету та ЦД 2 типу. Застосування сакубітрилу/валсартану за 3 роки спостереження зумовлювало триваліше зниження HbA_{1c} порівняно з еналаприлом, а ініціація інсуліну була на 29% нижчою. Доцільно вважати, що сакубітрил/валсартан (порівняно з іАПФ і БРА) є найефективнішим у лікуванні СНзнизфВ ЛШ і ЦД 2 типу. Пригнічення РААС має специфічну дію в судинній мережі та нирках, зокрема, знижує внутрішньоклубочковий тиск, покращує селективність клубочкового бар'єра, що знижує АТ і зменшує протеїнурію. Препарати, які пригнічують РААС і зменшують альбумінурію, спроможні запобігти приєднанню та/або прогресуванню ДХН, ССЗ, зокрема ХСН.

БАБ

Доведено, що серед лікарських засобів із групи БАБ лише карведилол, бісопролол і метопрололу сукцинат знижують захворюваність і смертність хворих із ЦД 2 типу та СНзнизфВ ЛШ. Переваги цих препаратів пояснюються мінімальним впливом на рівень глікемії та чутливість тканин до інсуліну. Повідомляється, що застосування карведилолу в пацієнтів із ЦД 2 типу (порівняно з іншими БАБ) є ефективнішим. Продемонстровано, що в разі використання карведилолу та метопрололу в хворих із ЦД 2 типу чи без нього спостерігалися однакові показники зниження смертності, але в разі застосування карведилолу відзначалася менша частота вперше виявленого ЦД 2 типу. Крім того, використання метопрололу та бісопрололу не пов'язане зі збільшенням частоти будь-яких побічних ефектів у хворих на ЦД 2 типу. Відомості про негативний вплив застосування БАБ у хворих із ЦД 2 типу із СНзнизфВ ЛШ висвітлені в низці досліджень і метааналізів, однак не підтримані міжнародними клінічними рекомендаціями щодо лікування СН. Загалом терапія БАБ у хворих із СНзнизфВ ЛШ і ЦД 2 типу є безпечною й ефективною, за винятком випадків, коли відсутні беззаперечні докази необхідності їхнього застосування в конкретній клінічній ситуації.

Для лікування хворих із ХСНзнизфВ ЛШ, у т. ч. із ЦД, на додаток до іАПФ або БРА варто призначати лікарські препарати із фармакологічної групи БАБ. Основу доказової бази застосування БАБ при ХСН складають 3 ключові дослідження – CIBISII, COPERNICUS і MERIT-HF, що охопили ≈9000 пацієнтів з помірною та тяжкою симптомною ХСН, рандомізованих за прийомом плацебо чи БАБ (бісопрололу, карведилолу, метопрололу сукцинату CR/XL відповідно), а також SENIORS – з вивчення ефективності використання небіволулу в лікуванні хворих віком >70 років.

Повідомляється, що за поєднання ХСН і ЦД 2 типу призначення БАБ абсолютно показано. Всі позитивні властивості препаратів цього класу повністю зберігаються, незважаючи на стереотипну настороженість лікарів. Препаратом вибору в таких ситуаціях є карведилол, який (на відміну від усіх інших БАБ) покращує чутливість периферичних тканин до інсуліну, позитивно впливає на зменшення параметрів інсулінової резистентності.

АМР

До цієї групи нейрогуморальних модуляторів належать спіронолактон, а також високоселективний АМР – еплеренон. Незважаючи на застосування в лікуванні хворих іАПФ або БРА та БАБ, підтримувальні дози АМР показані всім пацієнтам зі збереженими симптомами СН (клас II-IV за NYHA), а також ФВ ЛШ ≤35%. Зазвичай використовуються спіронолактон 25-50 мг перорально 1 р/добу чи еплеренон 25-100 мг перорально 1 р/добу. При застосуванні спіронолактону спостерігалася зниження кількості госпіталізацій унаслідок СН на 17%. Повідомляється, що спіронолактон і еплеренон не виявили значимих відмінностей у зменшенні показників частоти смертності хворих із ЦД 2 типу, а також пацієнтів із СН і фізіологічними показниками глюкозотолерантного тесту (ГТТ). Препарати цієї групи можуть спричиняти гіперкаліємію та погіршення функції нирок, особливо в літніх людей, хворих із хронічною ДХН або недіабетичною хронічною хворобою нирок, нирковою недостатністю. Отже, їх доцільно використовувати при лікуванні пацієнтів з адекватною функцією нирок з обов'язковим регулярним моніторингом умісту електролітів у крові та функції нирок.

Фінренон – нестероїдний АМР, що є дієвішим і селективнішим за спіронолактон та еплеренон. Результати рандомізованого дослідження ARTS-HF серед пацієнтів із прогресуючою СН, ЦД 2 типу та/або ДХН продемонстрували, що не виявлено відмінностей між фінреноном і еплереноном щодо впливу на відносне зниження рівня NT-proBNP (первинну кінцеву точку). Однак фінренон у дозі 10-20 мг/добу, ймовірно, рідше зумовлював приєднання гіперкаліємії.

Інгібітори синусового вузла

Електричний струм з'являється при проходженні іонів К⁺ і Na⁺ через певні f-мембранні канали клітин синусового вузла (кардіостимулятора), розташованого в задній частині правого передсердя. Пригнічення такого струму подовжує час, необхідний для досягнення критичної спонтанної деполаризації клітин водія ритму, отже, знижує ЧСС.

Івабрадин – препарат, що селективно та специфічно пригнічує іонні f-канали синусового вузла серця, а також контролює спонтанну діастолічну деполаризацію синусового вузла. Івабрадин не має негативної інотропної дії, а також не впливає на атріовентрикулярну провідність, знижує ЧСС. Оскільки рецептори наявні лише в клітинах синусового вузла, івабрадин безпосередньо не впливає на скоротливість міокарда. Зазвичай пацієнти, яким доцільно застосовувати івабрадин, – це хворі з СНзберФВ ЛШ, симптомами, що відповідають II або III класу за NYHA і ЧСС >70 уд./хв, котрі отримують цільову дозу БАБ або не можуть переносити подальше збільшення дози лікарського препарату із групи БАБ.

Інгібітори натрій-глюкозного котранспортера-2

Повідомляється, що інгібітори SGLT2 запобігають розвитку СН у пацієнтів із ЦД 2 типу. Дапагліфлозин при додаванні до стандартної терапії поліпшує якість життя, знижує рівень госпіталізації, а також смертності в пацієнтів із ХСНзберФВ ЛШ і підвищеним рівнем мозкового BNP, причому позитивні ефекти спостерігалися як у хворих на ЦД 2 типу, так і в пацієнтів із фізіологічними показниками ГТТ.

Діуретики

Діуретики певною мірою є антагоністами нейрогуморальних модуляторів. Повідомляється, що їх необхідно застосовувати в пацієнтів із СНзнизфВ ЛШ і СНзберФВ ЛШ, а також у хворих із ХСН з метою підтримки еуволемічного стану. Однак результати досліджень, що свідчать про різний ступінь ефективності діуретиків у пацієнтів із ЦД 2 типу, а також у хворих із фізіологічним ГТТ відсутні. Вплив діуретиків на показники смертності в хворих із ХСН не доведений. Однак сечогінні засоби рекомендовані до застосування хворим із ХСН, оскільки набряки є типовим і найвідомішим проявом захворювання. Хворим із ЦД рекомендується призначення тіазидоподібних або петльових діуретиків, оскільки тіазидні можуть впливати на глікемічний профіль.

Отже, до основних положень, що стосуються описаних коморбідних захворювань, належать такі: СН – одна з найчастіших СС ускладнень ЦД 2 типу; ЦД 2 типу збільшує ризик розвитку СН у 4-5 разів; СН значно погіршує прогноз у пацієнтів із ЦД 2 типу; СН – незалежний чинник ризику розвитку нових випадків ЦД 2 типу; при ЦД 2 типу розвиваються раннє субклінічне ушкодження і дисфункція міокарда; спостерігається збільшення кількості пацієнтів із СНзберФВ ЛШ і ЦД 2 типу; провідні патофізіологічні особливості СНзберФВ – порушення функції нирок і посилення жорсткості артерій; інтенсивний контроль глікемії не впливає на події, пов'язані з СН; терапія СНзнизфВ, заснована на доказах, ефективна в пацієнтів із ЦД 2 типу, як і в хворих без ЦД 2 типу; відсутні доведені методи лікування СНзберФВ ЛШ.

Лікування пацієнта із ЦД і СН буде успішним лише в тому разі, якщо призначено адекватну та безпечну цукрознижувальну і метаболічно нейтральну фармакологічну терапію.

Вивчення стабільності таблетованих препаратів
левотироксину натрію

Стабільність лікарського засобу – це здатність зберігати у визначених межах протягом усього терміну зберігання і використання (тобто впродовж терміну придатності) такі самі властивості та характеристики, які він мав на момент виготовлення. Здебільшого передчасна втрата стабільності препарату відбувається за умови його неправильного зберігання. Втім, не є рідкістю ситуації, коли препарат втрачає свої властивості раніше зазначеного терміну придатності з причин, пов'язаних, найімовірніше, з порушенням технології виробництва. Звичайно, вимоги щодо стабільності стосуються всіх без винятку лікарських засобів, однак для препаратів із вузьким терапевтичним вікном вони мають критичне значення. Яскравий приклад таких лікарських засобів – препарати левотироксину, що потребують дуже ретельного підбору дози. Метою нижченаведеного дослідження була оцінка стабільності препаратів левотироксину натрію різних виробників, що реалізуються в Судані.

Стабільність лікарського засобу
Згідно з визначенням Фармакопії США (USP), стабільність лікарського засобу – це збереження його терапевтичних властивостей та характеристик, яких він набуває одразу після виготовлення, протягом усього періоду його зберігання і використання. Стабільність препарату пов'язана з його стійкістю до різних хімічних, фізичних і мікробіологічних агентів, які можуть змінити його вихідні властивості під час транспортування, зберігання, використання. Однією з найважливіших кількісних характеристик стабільності препарату є термін придатності.
Термін придатності лікарських засобів, що зберігаються в закритій тарі за певних умов, зазвичай визначається з дати виробництва чи приготування до зменшення його початкової активності або вмісту активної речовини на 10% (t10%). Хоча часто зручно виражати термін придатності винятково з погляду хімічної стабільності активної складової, досить важливо, щоб зберігалися й інші бажані властивості продукту.

Фактори, що впливають на стабільність препарату
Кожен інгредієнт, що входить до складу лікарського засобу (терапевтично активний або фармацевтично необхідний), може впливати на стабільність лікарської речовини та лікарських форм. До основних факторів навколишнього середовища, що впливають на стабільність лікарських засобів, належить вплив несприятливої температури, світла, вологості, кисню та вуглекислого газу. Реакції, що зумовлюють втрату стабільності препарату, зазвичай не супроводжуються змінами кольору й органолептичних властивостей лікарських форм.

Стабільність левотироксину натрію
Левотироксин є стабільним на сухому повітрі, але втрачає активність у присутності світла, тепла та підвищеної вологості. Однак описано випадки прискореної втрати активності таблетованого левотироксину натрію певних виробників навіть при кімнатній температурі. Управління з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) визнає проблему стабільності пероральних форм левотироксину натрію з огляду на потенційну небезпеку шкоди для здоров'я, водночас акцентуючи, що таблетки тироксину слід зберігати в оригінальній упаковці в сухому прохолодному місці. Не варто продовжувати їхнє застосування після завершення терміну придатності.
Наприклад, термін придатності тироксину австралійського виробництва, що містить 200 таблеток у флаконі, становить 1 рік з дати виробництва, тому не виключена ситуація, що термін придатності лікарського засобу може завершитися ще до того, як закінчатся таблетки в упаковці. Незабаром мають з'явитися лікарські форми тироксину з терміном придатності 18 міс, що потребуватимуть зберігання в охолодженому стані.
Левотироксин натрію має вузький терапевтичний індекс, тому дуже важливо, щоб кількість активної речовини залишалася стабільною у відповідно відтитрованій дозі препарату.
Метою цього дослідження було:
✓ оцінити стабільність таблетованого левотироксину натрію в реальному часі;
✓ визначити фотостабільність левотироксину натрію в таблетках;
✓ оцінити якість препаратів левотироксину натрію в таблетках різних виробників, що реалізуються в Судані.

Матеріали та методи
Були проаналізовані такі препарати левотироксину натрію:
✓ Тироїн 100 мкг (левотироксин натрію 100 мкг виробництва Pharmedic Laboratories Ltd, Lahore, Pakistan);
✓ Ельтроксин 50 мкг (левотироксин натрію 50 мкг виробництва GlaxoSmithKline, New Cairo, Єгипет);
✓ Ельтроксин 100 мкг (левотироксин натрію 100 мкг виробництва GlaxoSmithKline, New Cairo, Єгипет).
Для проведення дослідження використовували стандартизоване лабораторне обладнання та реактиви.

Аналіз таблеток левотироксину натрію
Аналіз таблеток левотироксину натрію проводили на визначення однорідності та стабільності. Дослідження стабільності передбачало визначення фотостабільності та стабільності в реальних умовах зберігання.
Для вивчення фотостабільності таблетки досліджуваних препаратів левотироксину натрію зберігали в закритому скляному посуді та спостерігали, що відбувається з ними під впливом прямого сонячного світла (протягом 10 днів). Згодом проводили аналіз концентрації левотироксину натрію в розчині (10 таблеток препарату розчинили в 10 мл стандартизованого розчинника). Результати порівнювали з таблетками тієї самої партії, що зберігалися в упаковці при кімнатній температурі.
Для вивчення стабільності левотироксину натрію в режимі реального часу упаковки зразків препаратів зберігали при контрольованій кімнатній температурі (23-25 °C) та періодично проводили визначення активної речовини в таблетках.

Вивчення фотостабільності таблеток левотироксину натрію
Таблетки левотироксину натрію, які зберігали в закритому скляному посуді протягом 10 днів під впливом прямих сонячних променів, втратили значну кількість активної речовини, що свідчить про суттєвий вплив сонця на стабільність левотироксину навіть у твердій лікарській формі (табл. 1).

Таблиця 1. Результати впливу сонячного світла на таблетки левотироксину натрію	
Вміст активної речовини на початку дослідження (%)	Вміст активної речовини після 10 днів експозиції сонячного світла (%)
96,0±0,91	56,9±0,71

Ці результати підтверджують важливість рекомендацій USP щодо зберігання таблеток левотироксину натрію в щільному контейнері, який здатен захищати від сонячного світла. Під впливом світла левотироксин натрію може змінити колір на рожевий. Вплив сонячного світла на тироксин, розведений у водному розчині, спричиняє його дейодування і перетворення в інші йодовані органічні молекули. Допоміжні речовини, що входять до складу таблетованого левотироксину натрію, можуть прискорювати розпад тироксину під дією сонячного світла, виконуючи роль каталізатора хімічних реакцій.

Вивчення стабільності таблеток левотироксину натрію в режимі реального часу
Досліджувані фармацевтичні препарати зберігали при стабільній кімнатній температурі (23-25 °C) та проводили визначення їхньої стабільності в режимі реального часу. Зразки періодично аналізували за допомогою методу ВР НPLC.
Аналіз зразків проводили для таких препаратів:
• Тироїн 100 мкг – дослідження здійснювали на зразках через 7 міс з дати виготовлення;
• Ельтроксин 50 мкг – випробування проводили на зразках через 11 міс з дати виготовлення;
• Ельтроксин 100 мкг – дослідження проводили на зразках через 10 міс з дати виготовлення (табл. 2).

Таблиця 2. Результати дослідження стабільності препаратів левотироксину натрію в режимі реального часу			
Місяць	Вміст у препараті Тироїн 100 мкг (%)	Вміст у препараті Ельтроксин 50 мкг (%)	Вміст у препараті Ельтроксин 100 мкг (%)
1	93,3±1,2	93,7±0,88	94,1±0,92
2	92,8±0,91	93,6±0,89	93,6±0,93
3	92,0±0,61	93,3±0,81	93,3±0,79
4	91,7±1,11	91,9±1,31	92,1±1,41
5	91,5±0,81	91,9±1,11	92,0±1,31
6	91,0±0,66	91,3±0,82	92,0±0,87
7	91,0±1,19	91,0±0,69	91,9±0,95
8	90,8±0,89	90,6±1,28	91,8±1,05
9	88,0±0,78	90,0±0,79	91,6±0,59
10	85,7±1,09	87,0±1,21	87,0±1,09
11	85,0±0,68	86,0±0,77	87,0±0,81

Дослідження продемонструвало, що Тироїн 100 мкг вийшов за межі специфікації (88,0%) через 15 міс з дати виготовлення, втративши >5% початкової концентрації через 8 міс з дати виготовлення, що свідчить про нестабільність препарату згідно з рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я. Препарати Ельтроксин 50 мкг і Ельтроксин 100 мкг вийшли за межі специфікації (87,0%) через 20 і 19 міс з дати виготовлення відповідно. Обидва препарати втратили >5% початкової концентрації через 9 міс (рис.). Це свідчить про те, що термін зберігання впродовж 24 міс не відповідає нормативам терміну придатності для таблеток левотироксину натрію в Судані.

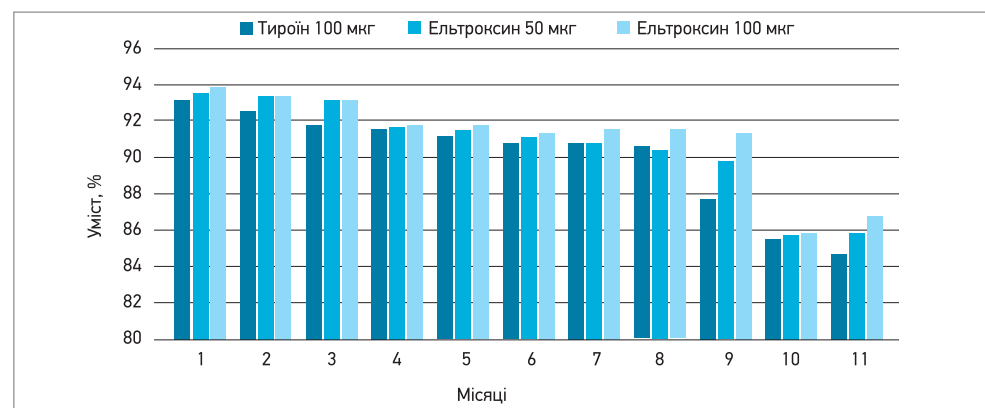


Рис. Динаміка зменшення вмісту активної речовини в препаратах левотироксину натрію

Отримані результати підтверджують застереження FDA стосовно того, що пероральні препарати левотироксину натрію можуть мати проблеми зі стабільністю та не зберігати достатньої активності до завершення терміну придатності. З огляду на це повідомляється про випадки відкликання пероральних препаратів левотироксину натрію з ринку через проблеми з активністю або стабільністю. Так, з 1991 р. компанії-виробники не менше 10 разів відкликали препарати левотироксину натрію, в тому числі 150 партій та >100 млн таблеток. В одній з компаній проблеми з активністю таблеток левотироксину натрію неодноразово зумовлювали відкликання продукції з її подальшою утилізацією. Інша компанія за результатами тестування готового препарату знищила 46 партій таблеток левотироксину натрію, які не відповідали специфікаціям ефективності чи однорідності вмісту. В період із 1987 по 1994 рік FDA отримало 58 повідомлень про побічні явища, пов'язані з прийомом таблетованих форм левотироксину натрію.

ВИСНОВКИ

Левотироксин натрію не рекомендується поставляти у великих упаковках. Також необхідно обирати тип контейнера, аби забезпечити захист від сонячного світла, що має виражений вплив на стабільність навіть твердих лікарських форм левотироксину натрію.

На сьогодні в Україні єдиним препаратом левотироксину, який має захищене від світла пакування, є L-Тироксин від компанії «Берлін-Хемі». Завдяки світлозахисному блистеру фотодеградація не призводить до зменшення вмісту діючої речовини в таблетках, а це гарантія стабільності дози L-Тироксину, яку отримує пацієнт.

Таким чином, стабільність дозування дає можливість досягнути кращого контролю гіпотиреозу.

За матеріалами: Mohamed I., Abdallah S. Stability of Levothyroxine Sodium Tablets Marketed in Sudan. J Pharm Biomed Sci 2016; 06 (05): 28-332.

Підготував В'ячеслав Килимчук





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

Взаємозв'язки між ожирінням і забезпеченням організму вітаміном D

Вплив на здоров'я людини ожиріння як багатофакторного та мультигенного розладу залишається складною міждисциплінарною й надзвичайно актуальною проблемою сучасного суспільства. До численних наслідків ожиріння, що негативно впливають на якість і тривалість життя людини, належить і дефіцит вітаміну D.



В.І. Паньків

Дефіцит вітаміну D також є німою неінфекційно-метаболічною пандемією XXI ст. Його значуща роль у функціонуванні людського організму глибока й багатогранна, оскільки вітамін D – невід'ємний регулятор транскрипційної активності генів, які контролюють 3-5% генома людини. Натепер не припиняються дискусії про негативний вплив надмірної маси тіла на рівень 25(OH)D, а також обговорюється протилежна гіпотеза, в якій дефіцит вітаміну D розглядають як незалежний чинник ризику ожиріння. Аналізують як зовнішні причини формування дефіциту вітаміну D на тлі надмірного відкладення жирової тканини, так і внутрішні – метаболічні процеси, що лежать в основі патогенетичної асоціації двох патологічних станів.

Актуальність проблеми ожиріння як «хвороби цивілізації» насамперед зумовлена невинним зростанням поширеності, високим ризиком розвитку супутніх захворювань, частотою формування тяжких ускладнень і безпосередньо пов'язана з недостатньо ефективними методами лікування. Поряд із добре вивченими й давно відомими коморбідними станами, співзвучними з вісцеральним ожирінням, до їхнього числа за останні десятиліття приєднався й дефіцит вітаміну D як одна з глобальних медико-соціальних проблем людства. Надмірна маса тіла та недостатня забезпеченість вітаміном D – одні з найбільш значущих чинників ризику неінфекційних хронічних захворювань, які піддаються корекції. Оскільки дефіцит вітаміну D пов'язаний з абдомінальним ожирінням, його можна використовувати як біомаркер дисметаболічного стану, пов'язаний із надмірним накопиченням жирової тканини (серцево-судинні захворювання, цукровий діабет 2 типу, дисліпідемія, артеріальна гіпертензія, метаболічний синдром). Хоча питання про взаємозв'язок між низьким умістом вітаміну D й ожирінням залишається дискусійним, у низці клінічних та експериментальних досліджень надаються докази ролі ожиріння як причинного фактора ризику дефіциту вітаміну D.

Причини розвитку дефіциту вітаміну D у осіб з ожирінням

Добре відомо, що основним джерелом вітаміну D (80-90%) для людини є синтез холекальциферолу в шкірі під впливом ультрафіолетового випромінювання. У зв'язку з цим низьку концентрацію 25(OH)D в осіб з ожирінням можна віднести на рахунок зниження впливу сонячного випромінювання на шкірні покриви, оскільки люди з надлишком маси тіла менше часу проводять на сонці, ніж особи з нормальною вагою. До додаткових обтяжливих чинників ризику дефіциту вітаміну D належать використання сонцезахисних засобів і носіння закритого одягу, що може зменшувати утворення ендогенного вітаміну D більш ніж на 95% (Diehl J.W., Chiu M.W., 2010). При цьому деякі дослідження підтвердили, що вплив сонячного світла на осіб із нормальною масою тіла й ожирінням не відрізняється (Walsh J.S. et al., 2017). Однак унаслідок географічних, кліматичних, культурних і релігійних відмінностей вплив сонця може справляти істотний вплив на синтез вітаміну D, а отже, на рівень його сироваткової концентрації, особливо в пацієнтів з ожирінням. Адекватне споживання вітаміну D з їжею – один із важливих фізіологічних шляхів профілактики його дефіциту й нормального перебігу

низки біологічних процесів. Оскільки вітамін D присутній в обмеженій кількості продуктів, можна припустити, що харчування здійснює незначний внесок у загальне споживання вітаміну D (Wamberg L. et al., 2015). До того ж неправильне харчування при надлишку ваги, багате насиченими жирами та легкозасвоюваними вуглеводами, може призвести до зниження споживання вітаміну D. Однак у дослідженні J.S. Walsh і співавт. (2016) показано, що дієтичне споживання вітаміну D не відрізняється в людей з ожирінням і нормальною масою тіла. Проте в багатьох розвинених країнах прийнято програми зі збагачення їжі вітаміном D, найпоширенішими з яких є supplementation (доповнення) та fortification (збагачення). Наприклад, у США, Канаді, Швеції та Фінляндії вітаміном D збагачують молочні продукти, різні види соків і сорти хліба, каші швидкого приготування та пластівці для сніданку, а також дитяче харчування. Аналізуючи результати фортифікаційних програм, слід відзначити дослідження T. Jäskeläinen і співавт., проведене у Фінляндії, в якому висвітлено досвід безперервного збагачення харчових продуктів вітаміном D протягом 11 років і зареєстровано позитивний вплив на рівень забезпеченості вітаміном D серед дорослого населення. Проте порівняно із синтезом вітаміну D у шкірі під впливом сонячного випромінювання харчування має менше значення, хоча його внесок в оптимальний рівень 25(OH)D не можна виключати внаслідок зменшення біодоступності 25(OH)D на тлі депонування в жировій тканині.

Основним патогенетичним механізмом, за допомогою якого ожиріння негативно впливає на рівень 25(OH)D, є перерозподіл жиророзчинного вітаміну D у великій кількості жирової тканини. Це призводить до зниження концентрації 25(OH)D у сироватці крові. Попри результати низки досліджень, проведених ще у 80-90-ті роки минулого століття, було продемонстровано, що рівень попередника вітаміну D у шкірних покривах (7-дегідрохолестеролу) при надлишку маси тіла відповідає його рівню в осіб із нормальною масою тіла. У людей із надмірною вагою 25(OH)D розподіляється в більшому об'ємі, що знижує його концентрацію в сироватці крові. 25(OH)D розподіляється переважно в жировій тканині та печінці – «органах-мішенях», які закономірно збільшуються в розмірах при ожирінні (Suplotova L.A. et al., 2021).

Дослідниками описано сильний зворотний зв'язок між статусом вітаміну D й ожирінням (як підшкірним, так і вісцеральним) (Cheng S. et al., 2010). Для уточнення механізмів, які призводять до дефіциту вітаміну D при ожирінні, в дослідженні J. Worthman і співавт. вивчали сироваткову концентрацію 25(OH)D й 1,25(OH)2D у 19 осіб з ожирінням (індекс маси тіла (ІМТ) >30 кг/м²) і в 19 осіб із нормальним ІМТ (≤25 кг/м²) у відповідь на ультрафіолетове опромінення та пероральний прийом ергокальциферолу. З отриманих даних випливає, що базальні рівні 25(OH)D в обстежених обох груп не відрізнялися, проте через 24 год після одноразового впливу ультрафіолетового випромінювання рівень 25(OH)D у сироватці в осіб з ожирінням був на 57% нижче, незважаючи на явно більшу площу поверхні тіла, ніж у осіб із нормальною масою тіла (6,7±1,4 проти 15,3±2,1 нг/мл; p=0,0029). Підтвердження того, що зниження сироваткової концентрації 25(OH)D при ожирінні є наслідком тканинного перерозподілу у великому відсотку жирової

тканини, а отже, формуванні депо вітаміну D, було описано S. Arunabh і співавт. У дослідження були включені 410 здорових жінок віком від 20 до 80 років з ІМТ 17-30 кг/м², у яких визначали рівень 25(OH)D і відсоток умісту жирової тканини за даними рентгенівської денситометрії. У результаті кореляційний аналіз встановив зворотний негативний зв'язок між відсотком жирової тканини в організмі та рівнем 25(OH)D. Крім цього, було підраховано, що найнижчі значення 25(OH)D спостерігалися в обстежених з ожирінням, що корелює з ІМТ (r=-0,104) й окружністю талії та підтверджує стратегію включення осіб із надмірною кількістю жирової тканини в групу високого ризику розвитку дефіциту вітаміну D.

Отримані результати знайшли підтвердження й у статистичних розрахунках: зі збільшенням ІМТ на 1 кг/м² рівень вітаміну D у середньому знижується на 0,148 нг/мл, а при збільшенні окружності талії на 1 см – на 0,119 нг/мл. Тому можна зробити висновок, що ступінь ожиріння належить до параметрів, асоційованих із недостатністю вітаміну D (McGill A.-T. et al., 2008). Проте, враховуючи той факт, що перерозподіл вітаміну D у великій кількості жирової тканини є єдиною причиною низького рівня 25(OH)D у людей з ожирінням, можна було очікувати, що втрата маси тіла призведе до підвищення рівня 25(OH)D у сироватці крові. Проведені дослідження демонструють суперечливі результати. Деякі з них справді повідомляють про підвищення рівня сироваткової концентрації 25(OH)D на тлі втрати маси тіла (Rock C.L. et al., 2012), тоді як інші вказують на статистично незначне підвищення рівня 25(OH)D у крові. С. Mason і співавт. дослідили втрату маси тіла за участю великої кількості жінок постменопаузного періоду з ожирінням (n=398) і показали, що втрата ваги недостовірно сприяла підвищенню рівня 25(OH)D у сироватці крові. При цьому в групі жінок, які втратили понад 15% маси тіла, 25(OH)D збільшився на 7,7 нг/мл, що дає змогу висунути гіпотезу про те, що існує поріг втрати ваги, який може позитивно змінити рівень 25(OH)D у крові (Vrancić L. et al., 2019).

Проведено дослідження, метою якого було встановити, чи можуть низькі рівні 25(OH)D у сироватці крові в людей з ожирінням бути причиною зміни метаболізму вітаміну D. Результати показали, що існує різниця в експресії генів, відповідальних за ферменти, які беруть участь на всіх етапах метаболізму вітаміну D, у людей із нормальною масою тіла й ожирінням. Припускають, що жирова тканина як метаболічно активний ендокринний орган бере участь у перетворенні 25(OH)D, а не тільки пасивно накопичує жиророзчинні поживні речовини. Фактично було виявлено достовірне зниження експресії цитохрому P450 гена 2J2, що кодує фермент 25-гідроксилазу, на 71% і зниження експресії гена CYP27B1, який кодує фермент 1α-гідроксилазу, на 49% у жировій тканині в групі пацієнтів з ожирінням порівняно з особами з нормальною масою тіла. Оскільки ці ферменти відіграють роль у певних стадіях гідроксилювання та перетворенні прогормонів на біоактивну форму, зменшення кодування гена означатиме дефіцит біологічно активної форми вітаміну D і зниження його впливу на організм.

Продовження на стор. 23.

Сучасний погляд на фармакотерапію ожиріння

«Фармакотерапію ліраглутидом 3,0 мг/добу [2а, В] для зниження маси тіла застосовують в осіб з ІМТ ≥ 30 кг/м² або ІМТ ≥ 27 кг/м² за наявності ускладнень, пов'язаних з ожирінням, у поєднанні з лікувальною дієтою, фізичною активністю та психологічними втручаннями [16]»

Ожиріння – метаболічна хвороба (код МКХ-10 E66) із патологічним або надмірним вмістом жиру в організмі. За останні 45 років її поширеність у світі потроїлася. На думку експертів ВООЗ, це найбільша глобальна хронічна проблема здоров'я [1].

Світовим лідером за чисельністю населення з ожирінням є Тихоокеанські острови (45-61%). У США, більшості країн Близького Сходу, Канаді, Австралії, Сполученому Королівстві хвороба уражає близько третини мешканців. У багатьох країнах Європи, включно з Україною, частка дорослих з ожирінням складає чверть населення [2]. Захворюванню притаманні хронічний прогресуючий перебіг, поліетіологічність, складний патогенез та схильність до рецидивів [1, 3-6]. Ожиріння не тільки погіршує самопочуття, а й несприятливо впливає на якість життя та суттєво збільшує захворюваність [7]. Пов'язані ризики та ускладнення підсумовано на рисунку 1 [1, 7].

Ожиріння – одна з основних причин інвалідності та смертності [8]. Аналіз результатів дослідження Global Burden of Disease продемонстрував, що лише впродовж 2017 року індекс маси тіла (ІМТ) ≥ 25 кг/м² в осіб віком ≥ 20 років спричинив 2,4 млн смертей і 70,7 млн років життя з інвалідністю серед жінок; у чоловіків ці показники дорівнюють 2,3 млн та 77,0 млн відповідно. Інвалідність переважно зумовлена хворобами серця,

судин, нирок, діабетом та онкологічними захворюваннями [9]. Лише в США пов'язані з ожирінням витрати на охорону здоров'я становлять 147 млрд доларів на рік [10]. Данські вчені встановили, що підвищення ІМТ на кожну одиницю >30 кг/м² зменшує доходи на 2%, збільшує соціальні виплати на 3%, витрати на охорону здоров'я на 4% [11]. Відтак, це актуальна проблема сьогодення, яка вимагає належного консультування, адекватного менеджменту та ефективного тривалого лікування, що ґрунтується на доказах. Проте в нинішніх реаліях проблемою ожиріння часто нехтують. Зокрема, при підготовці медичних фахівців недостатньо наголошується на потребі багатокomпонентних програм і дієвої фармакотерапії. Те саме стосується урядових програм щодо фінансування та відшкодування вартості лікарських засобів.

Серйозність і масштабність проблеми обумовлюють розробку та постійне оновлення міжнародних рекомендацій щодо ведення й ефективного лікування ожиріння. Зокрема, настанови Американської колегії кардіології, Американської асоціації серця та Товариства ожиріння 2013 року [12], Національного інституту здоров'я та вдосконалення допомоги Сполученого Королівства 2014 року [13], Європейські настанови 2015 року [1], рекомендації Товариства ожиріння, Ендокринологічного товариства та Американської асоціації клінічних

ендокринологів 2018 року [14] та клінічні практичні настанови Канади 2020 [15] наголошують на потребі поетапного застосування різних стратегій і методів лікування. Мета терапії – поміркована (5-10%) і постійна втрата маси тіла для покращення загального здоров'я, самопочуття та зниження ризику пов'язаної з ожирінням супутньої патології.

Модифікація способу життя (МСЖ) – основа боротьби з ожирінням. Проте зазвичай поведінкові втручання дозволяють знизити масу тіла лише на 3-5% [16], а досягнуті сприятливі зміни в багатьох пацієнтів нетривалі [16, 17]. Це обґрунтовує потребу фармакотерапії, що забезпечує не лише більш ефективне досягнення цільового зниження ваги, а й тривале утримання досягнутого рівня. Показаннями до фармакотерапії є ІМТ ≥ 30 кг/м² або ≥ 27 кг/м² за наявності супутніх захворювань, пов'язаних з ожирінням, для зменшення маси тіла та поліпшення обмінних процесів та/або параметрів здоров'я, особливо якщо ефект від МСЖ відсутній, недостатній або нестійкий, а також для тривалого утримання втрати маси тіла, досягнутої шляхом поведінкових втручань. Вибір фармакотерапії вимагає врахування етіології ожиріння, емоційних і гедонічних факторів, впливу ліків для терапії інших захворювань, а також механізмів дії, побічних ефектів, безпеки, переносимості та доступності засобів фармакотерапії ожиріння в контексті супутніх захворювань кожного пацієнта. Вартість ліків, спосіб і частота введення можуть впливати на прихильність до лікування та потребують обговорення з пацієнтом [16]. Якщо через 3 місяці застосування терапевтичних доз не досягнуто втрати маси тіла $\geq 5\%$, доцільно змінити препарат або перейти на альтернативний чи комбінований метод лікування. Досягнення позитивного ефекту вимагає продовження терапії, оскільки клінічні дослідження демонструють феномен відновлення попередньої маси тіла після припинення активного лікування [18, 19].

Канадські настанови 2020 року рекомендують для тривалої терапії лише 3 засоби, які також схвалені у Європі: ліраглутид у дозі 3,0 мг, таблетовану комбінацію налтрексон/бупропіон та орлістат із диференційованим призначенням залежно від супутньої патології та специфічних особливостей пацієнта (рис. 2) [1, 15, 16].

Налтрексон/бупропіон – комбінація антагоніста опіоїдних рецепторів для лікування алкогольної/опіоїдної залежності й антидепресанта, що пригнічує повторне захоплення дофаміну й норадреналіну. Її вплив при ожирінні пояснюється блокадою μ -опіоїдних рецепторів із пригніченням дії β -ендорфіну на проопіомеланокортинові клітини дугоподібного ядра гіпоталамуса та посиленням утворення й вивільнення α -меланоцитстимулювального гормону, що викликає ефект насичення; дія на мезолімбічну систему зменшує потяг до їжі [20]. Цікаво, що клінічно значима втрата ваги досягається лише під впливом синергічного ефекту обох складників та не спостерігається при монотерапії кожним з препаратів [21]. Сьогодні в Україні зареєстровані лише 2 лікарські засоби – орлістат і ліраглутид 3,0 мг. Основні характеристики орлістату та ліраглутиду 3,0 мг підсумовано на рисунку 3 [16].

Орлістат – потужний селективний інгібітор панкреатичної ліпази, що не впливає на механізми апетиту та ситості. Його застосування часто спричиняє значні побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), як-от здуття живота, жирні плями, термінові виділення калу та посилена дефекація [22]. Препарат зменшує всмоктування жиророзчинних вітамінів, що вимагає застосування полівітамінів та моніторингу МНВ у пацієнтів, які приймають оральні антикоагулянти [22, 23]. Порушення всмоктування обумовлює потребу контролю функції щитоподібної залози в разі застосування левотироксину або солей йоду та більш ретельного моніторингу рівнів циклоsporину та протисудомних засобів у плазмі крові [23]. Орлістат протипоказаний при холестази та хронічній мальабсорбції. Описані випадки оксалатної нефропатії з нирковою недостатністю [24], поодинокі випадки тяжкого ураження печінки аж до гострої недостатності [25]. Мінімальне зниження маси тіла порівняно з плацебо та часті розлади ШКТ обмежують застосування орлістату для лікування ожиріння [16].

Ліраглутид – аналог людського глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1) із на 97% гомологічною ендегенною ГПП-1 послідовністю амінокислот, що зв'язується з ГПП-1 рецепторами та активує їх [26]. Завдяки центральній дії на проопіомеланокортинові

	Метаболічні розлади	- Цукровий діабет - Інсулінорезистентність - Дисліпідемія	- Метаболічний синдром - Гіперурикемія/подагра - Запалення низької активності	- Полікістоз яєчників - Гестаційний діабет - Прееклампсія
	Серцево-судинні захворювання	- Артеріальна гіпертензія - Ішемічна хвороба серця - Атеросклеротичні серцево-судинні захворювання	- СОАС - Синдром гіповентиляції при ожирінні	- Застійна серцева недостатність - Інсульт - Венозна тромбоемболія
	Розлади дихальної системи	- Астма - Гіпоксемія		
	Розлади травної системи	- Неалкогольна жирова хвороба печінки - Неалкогольний стеатогепатит		- Хвороби жовчного міхура - Гастроєзофагеальний рефлюкс - Грижа
	Ниркові, сечостатеві, репродуктивні порушення	- Протеїнурія - Нефротичний синдром - Нетримання сечі	- Дисменорея - Безпліддя/випадки - Простатизм	- Макросомія \ дистрес плода - Вади (дефект нервової трубки) - Ускладнення пологів (дистоція) - Первинний кесарський розтин
	Пухлини	- Стравохід - Кишечник - Печінка - Жовчний міхур	- Підшлункова залоза - Нирки - Лейкемія/лімфома - Множинна міелома	- Жінки: рак ендометрія, шийки матки, яєчників, грудної залози після менопаузи - Чоловіки: рак простати
	Психосоціальні проблеми	- Низька самооцінка - Тривога а депресія	- Стигматизація - Дискримінація	
	Інші порушення	- ОА, погіршення функції несучих суглобів - Ідіопатична внутрішньочерепна гіпертензія - Лімфостаз	- Ускладнення після анестезії - Інфекції шкіри - Пародонтоз	

Рис. 1. Ризики та ускладнення, пов'язані з ожирінням

Примітки: СОАС – синдром обструктивного апное сну; ОА – остеоартрит.

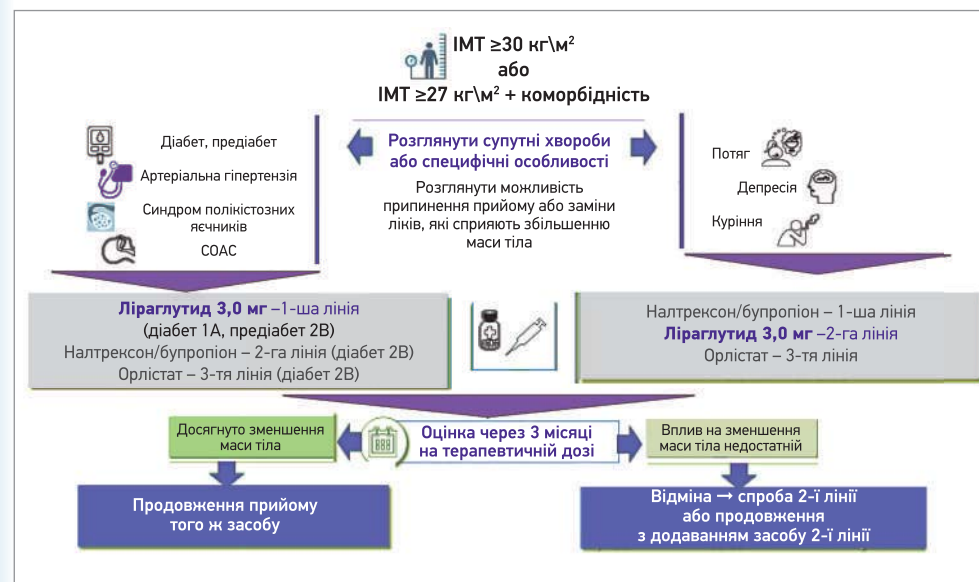


Рис. 2. Принципи фармакотерапії ожиріння (Canadian Adult Obesity Clinical Practice Guidelines, 2020)

Механізм дії	Орлістат	Ліраглутид 3,0 мг
	Інгібітор ліпази. Зменшує розщеплення тригліцеридів у кишківнику. Вивільнення з калом (5%). Дефіцит калорій.	Дугоподібне ядро гіпоталамуса. Специфічна активація рецепторів ГПП-1 в ділянках мозку, що відповідають за регуляцію апетиту. POMC/CART → ситість. NPY/AgRP → голод. Апетит ↓. Споживання їжі ↓.
Дозування, шлях введення	120 мг 3 р/добу перорально	3,0 мг 1 р/добу підшкірно
Показання	Доповнення до гіпокалорійної дієти та фізичної активності для довготривалого контролю маси тіла при: а) ожирінні (ІМТ >30 кг/м ²) або б) надмірній масі тіла (ІМТ >27 кг/м ² + ≥ 1 супутнє захворювання, пов'язане з ожирінням)	Панкреатит, синдром MEN2 в анамнезі; особистий/ сімейний анамнез медулярного раку щитоподібної залози, вагітність
Проти-показання	Холелітіаз, синдром мальабсорбції, вагітність	
Побічні ефекти	Часті: рідкий, маслянистий кал, жирні плями, термінове виділення калу, посилена дефекація, здуття живота. Рідкісні: печінкова недостатність, нефролітіаз, гостре ушкодження нирок	Часті: нудота, закрепи, пронос, блювання. Рідкісні: панкреатит, холелітіаз
Лікарські взаємодії	Жиророзчинні вітаміни, левотироксин, циклоспорин, оральні антикоагулянти, антиконвульсанти	Можливий вплив на всмоктування ліків через уповільнення спорожнення шлунка

Рис. 3. Характеристики орлістату та ліраглутиду [16]

	Орлістат	Ліраглутид 3,0 мг
Втрата маси тіла через 1 рік мінус ефект плацебо	-2,9%	-5,4%
Частка пацієнтів, які втратили ≥5% маси тіла за 1 рік	54% (33% на плацебо)	63,2% (27,1% на плацебо)
Частка пацієнтів, які втратили ≥10% маси тіла за 1 рік	26% (14% на плацебо)	33,1% (10,6% на плацебо)
Тривалий вплив на масу тіла мінус ефект плацебо	-2,8 кг за 4 роки	-4,2% за 3 роки
Підтримання попереднього схуднення	на 2,4 кг менше повторне збільшення маси тіла порівняно з плацебо за 3 роки	-6,0% додаткової втрати маси тіла за 1 рік із відніманням ефекту плацебо

Рис. 4. Вплив орлістату та ліраглутиду на масу тіла [16]

РОМС/CART нейрони ліраглутид підвищує відчуття насичення та знижує голод, що сприяє зниженню маси тіла. **Рекомендована доза ліраглутиду для терапії ожиріння – 3,0 мг 1 р/добу підшкірно, починаючи з 0,6 мг/добу з поступовим збільшенням на 0,6 мг щотижня.** Ліраглутид стимулює секрецію інсуліну та зменшує надмірно високу секрецію глюкагону залежно від рівня глюкози, що призводить до зниження глюкози натще та після вживання їжі, тому в дозуванні 1,2 мг та 1,8 мг на добу схвалений для лікування цукрового діабету (ЦД) 2 типу [27, 28]. Нудота – найчастіший побічний ефект, зумовлений транзиторним зниженням спорожнення шлунка; можливі закрепи, проноси, печія, блювання. Ймовірність побічних ефектів значно нижча за умов повільнішого титрування дози. Ліраглутид дещо підвищує ризик холелітіазу (на 1,4% порівняно з плацебо) [29] та панкреатиту, особливо в пацієнтів із супутніми хворобами жовчного міхура [19]. Через виявлений ризик раку щитоподібної залози в гризунів препарат протипоказаний особам із сімейним/особистим анамнезом медулярного раку щитоподібної залози та множинної ендокринної неоплазії 2 типу, хоча в клінічних випробуваннях за участю людей випадків раку не зареєстровано [16].

Вплив на масу тіла

Прямих порівнянь засобів фармакотерапії не проводилося. Проте ліраглутид демонструє кращий ефект зниження маси тіла (рис. 4). Так, за даними дослідження SCALE (Satiety and Clinical Adiposity – Liraglutide Evidence) Ожиріння і предіабет, втрата ваги в групі застосування ліраглутиду 3,0 мг через 1 рік складала в середньому 9,2% порівняно з 3,5% у групі плацебо (рис. 5). Фармакотерапія ліраглутидом забезпечила зниження маси тіла на ≥5% у 63,2% осіб з ожирінням, на ≥10% маси тіла – у 33,1% (27,1% та 10,6% відповідно в групі плацебо) [26]. Дослідження SCALE Підтримка встановило, що в пацієнтів, які під впливом низькокалорійної дієти втратили 6,0% маси тіла, додавання 3,0 мг ліраглутиду дозволило зменшити вагу ще на 6,2% за 1 рік порівняно з 0,2% у групі плацебо (рис. 6). Крім того, ліраглутид забезпечував утримання результату зниження маси тіла ≥5% у 81,4% пацієнтів (48,9% в групі плацебо) [30].

Вплив фармакотерапії на хвороби пов'язані з ожирінням

Профілактика ЦД 2 типу

У кожного четвертого пацієнта з предіабетом через 3-5 років виникає ЦД 2 типу [31], тоді як втрата 1 кг маси тіла знижує відносний ризик діабету на 16% [32]. Здатність попередження ЦД 2 типу доведена в рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях для орлістату (n=3305, тривалість спостереження 4 роки) та ліраглутиду (n=2254, дослідження SCALE Ожиріння та предіабет тривалістю 3 роки) [33, 19].

Перебіг ЦД 2 типу

Встановлено, що хворі на ЦД 2 типу з ожирінням мають гірші показники глікемічного контролю, артеріального тиску (АТ) та ліпідів крові, а також потребу у вищих дозах антигіпертензивних і ліпідознижувальних засобів [34]. Іншою проблемою у цій когорті є вплив протидіабетичних засобів на масу тіла, адже здатністю знижувати вагу характеризуються лише агоністи рецептора ГПП-1 та інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2 типу [16]. Метааналіз, який включав 2550 пацієнтів із ЦД 2 типу та ожирінням, рандомізованих для прийому орлістату 360 мг/добу або плацебо, вказує на значно більше середнє зниження HbA_{1c} під впливом орлістату (0,74% проти 0,31% відповідно), здебільшого внаслідок втрати маси тіла: -3,8 кг порівняно з -1,4 кг у групі плацебо [35]. Ефект ліраглутиду 3,0 мг вивчено в дослідженні SCALE Діабет порівняно

з ліраглутидом 1,8 мг та плацебо в поєднанні з МСЖ в осіб з ожирінням та ЦД 2 типу, контрольованим дієтою або пероральними препаратами (рис. 7). Через 1 рік у групі ліраглутиду 3,0 мг (n=423) середнє зменшення маси тіла склало 6,0% порівняно з 4,7% у групі ліраглутиду 1,8 мг (n=211) та 2,0% у групі плацебо (n=212), причому ≥5% маси тіла втратили 54,3%, 40,4% та 21,4% учасників вказаних груп відповідно, ≥10% маси тіла – 25,2%, 15,9% та 6,7% пацієнтів відповідно. Крім того, в групі ліраглутиду 3,0 мг відзначено найвагоміше зниження HbA_{1c} – 1,3% (порівняно з 1,1% та 0,3% відповідно в групах ліраглутиду 1,8 мг та плацебо). Більшість учасників, які отримували ліраглутид в обох дозах, мали меншу потребу у використанні пероральних протидіабетичних засобів порівняно з плацебо [36].

Продовження на стор. 22.

Saxenda®

Ліраглутид ін'єкція

Інноваційна терапія ожиріння, яка знижує масу тіла у 9 з 10 людей^{1, 2, 4}

- 9 з 10 пацієнтів досягли достовірного зменшення маси тіла²
- У 1 з 3 пацієнтів зниження ваги більше 10%³
- Утримання результату протягом 3 років^{1, 3}

Список літератури:
1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу САКСЕНДА® (ліраглутид), розчин для ін'єкцій, 6 мг/мл. РП UA/18651/01/01, Наказ МОЗ України № 548 від 23.03.21.
2. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al; SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group; A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. N Engl J Med 2015; 373:11-22.
3. Le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al; for the SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. Lancet. 2017;389(10077):1399-1409.
4. <https://www.novonordisk.com/about/who-we-are.html> доступно станом на 9.09.21

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу САКСЕНДА® (SAXENDA®)
Регістраційне посвідчення № UA/18651/01/01, Наказ МОЗ України № 548 від 23.03.2021. Склад: діюча речовина: ліраглутид; 1 мл розчину містить 6 мг ліраглутиду – аналога людського глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), виготовленого за технологією рекомбінантної ДНК в *Saccharomyces cerevisiae*; одна попередньо заповнена шприц-ручка містить 18 мг ліраглутиду в 3 мл, **допоміжні речовини:** натрію гідрофосфат, дигідрат; пропіленгліколь; фенол; кислота хлористоводнева (для корекції pH); натрію гідроксид (для корекції pH); вода для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті, аналоги глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1). Код АТХ A10B J02. **Показання.** Лікарський засіб Саксенда® застосовують для зменшення маси тіла як доповнення до дієти зі зниженою калорійністю та збільшеною фізичною активністю у дорослих пацієнтів з початковим індексом маси тіла (ІМТ) більше 30 кг/м² (ожиріння) або від 27 до 30 кг/м² (надмірна маса тіла) за наявності хоча б одного супутнього захворювання, пов'язаного з масою тіла, такого як дисліпемія (переддіабет або цукровий діабет 2 типу), гіпертензія, дисліпідемія або обструктивне апное сну. Якщо через 12 тижнів після прийому добової дози 3,0 мг хворий не втратив щонайменше 5 % від початкової маси тіла, застосування лікарського засобу Саксенда® слід припинити. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів лікарського засобу. **Спосіб застосування та дози.** Початкова доза становить 0,6 мг на добу. Для поліпшення переносимості з боку шлунково-кишкового тракту дозу слід збільшувати щотижня на 0,6 мг до досягнення добової дози 3,0 мг. **Спосіб введення.** Лікарський засіб Саксенда® призначений тільки для підшкірного введення. Його не можна вводити внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Препарат вводять підшкірно 1 раз на добу у будь-який час незалежно від вживання їжі. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями були розлади травної системи (67,9 %). **Список побічних реакцій з боку імунної системи; порушення метаболізму і харчування; психічні розлади; з боку нервової системи; з боку серцево-судинної системи; з боку травної системи; з боку печінки та жовчних шляхів; з боку шкіри та підшкірних тканин; з боку нирок та сечовивідних шляхів; загальні розлади та реакції в місці ін'єкції; лабораторні дослідження. Термін придатності.** 30 місяців. Після першого застосування – 1 місяць. **Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати в холодильнику (2–8 °C) подаль від морозильної камери. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Заявник/Виробник.** А/Т Ново Нордиск. **Дата останнього перегляду.**

Інформацію подано скорочено. Будь ласка, ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу, перш ніж застосовувати або призначати препарат. Представлена інформація призначена виключно для спеціалістів охорони здоров'я, а також для поширення на конференціях, симпозиумах, семінарах з медичної тематики.

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

UA21SX00009

Сучасний погляд на фармакотерапію ожиріння

Продовження. Початок на стор. 20.

SCALE Ожиріння і предіабет: дизайн

Ліраглутид 3,0 мг в управлінні масою тіла (56 тижнів)



Ціль дослідження - визначити ефективність та безпеку ліраглутиду 3,0 мг у поєднанні з дієтою та фізичною активністю в осіб з ожирінням або надмірною масою тіла з коморбідними станами, але без діабету



SCALE Ожиріння і предіабет: ліраглутид 3,0 мг на добу значно знижує масу тіла порівняно з плацебо

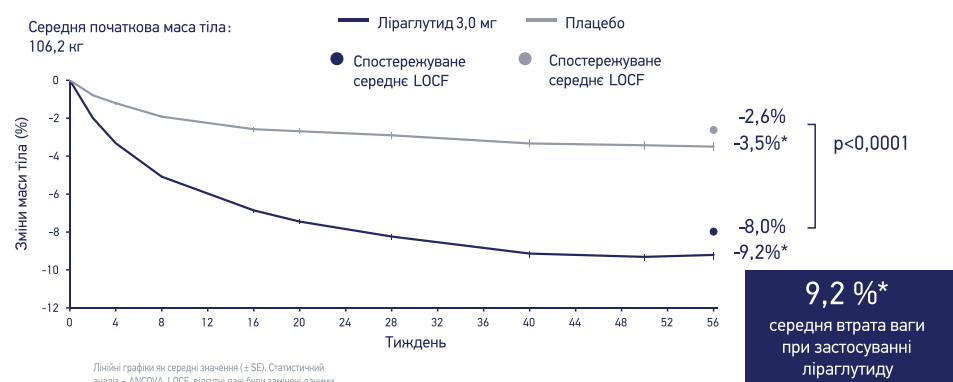


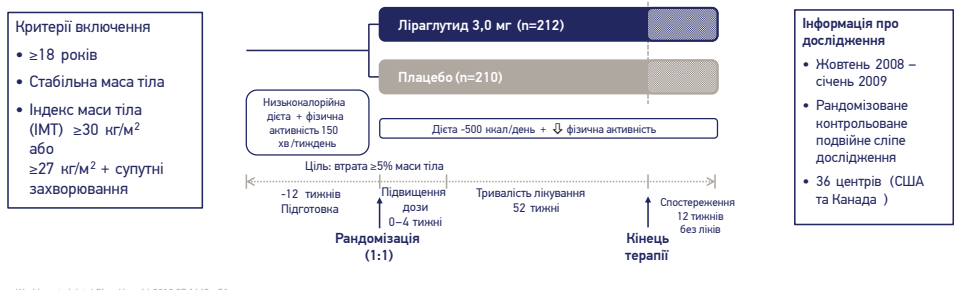
Рис. 5. Дизайн та основні результати дослідження SCALE Ожиріння і предіабет (56 тижнів)

Дослідження SCALE Підтримка: дизайн

Ліраглутид 3,0 мг в утриманні результату втрати маси тіла після низькокалорійної дієти



Ціль дослідження - визначити ефективність ліраглутиду 3,0 мг в утриманні результату зниження маси тіла, досягнутого за допомогою низькокалорійної дієти (1200–1400 ккал/добу) та фізичної активності (150 хв/тиждень) під час періоду підготовки



SCALE Підтримка: зміни маси тіла (%) в групах застосування ліраглутиду 3,0 мг або плацебо на додаток до низькокалорійної дієти та фізичної активності

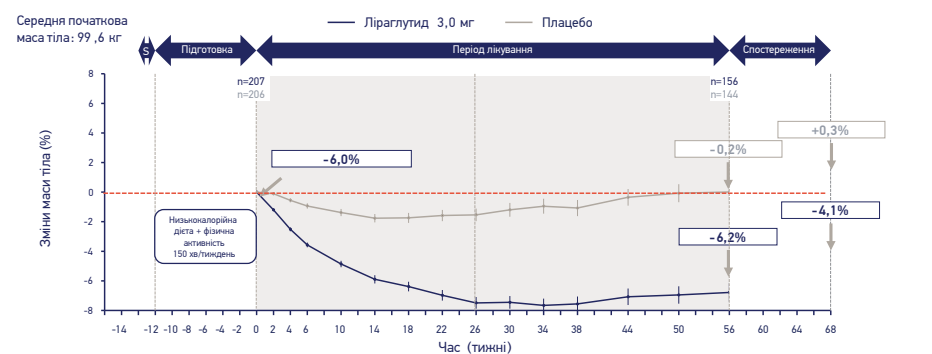


Рис. 6. Дизайн та основні результати дослідження SCALE Підтримка

Серцево-судинні фактори ризику

Метааналіз вказує на зниження АТ на 1,9/1,5 мм рт. ст. та певне поліпшення ліпідного профілю під впливом орлістату [37]. Переконливих даних щодо зниження ризику серцево-судинних ускладнень для орлістату немає. За результатами досліджень

SCALE, в осіб з ожирінням ліраглутид у дозі 3,0 мг забезпечував позитивний вплив на фактори ризику серцево-судинних захворювань, а саме: зниження АТ на 2,8/0,9 мм рт. ст. ($p < 0,001$) порівняно з плацебо, значиме зниження рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності

Дослідження SCALE Діабет

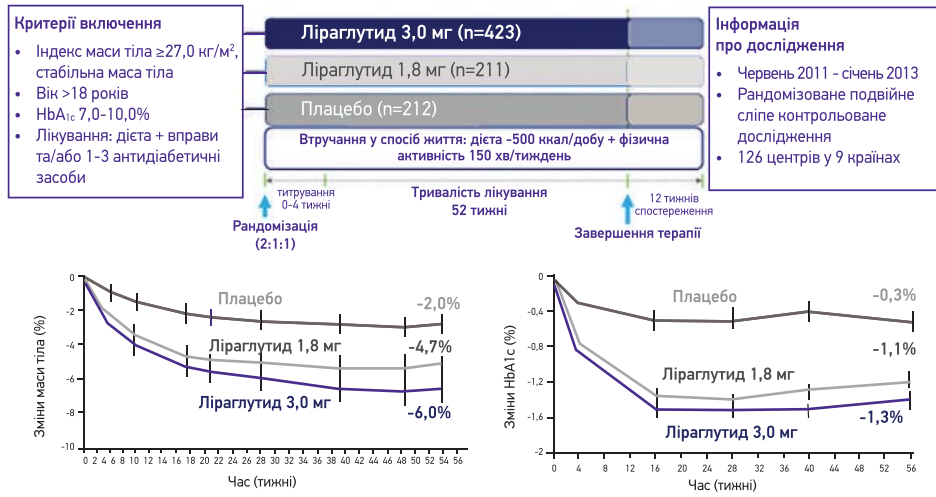


Рис. 7. Дизайн та основні результати дослідження SCALE Діабет



Рис. 8. Цілі та ключові результати досліджень SCALE щодо ефективності застосування ліраглутиду 3,0 мг в осіб з ожирінням

та підвищення рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності, зниження рівня високочутливого С-реактивного протеїну [19]. Крім того, ліраглутид зменшує серцево-судинні події та смертність у людей із ЦД 2 типу в дозах 1,2-1,8 мг [38].

Неалкогольний стеатогепатит (НАСГ)

У дослідженні за участю 41 пацієнта з ІМТ > 27 кг/м² та підтвердженим біопсією НАСГ проведено рандомізацію для застосування дієти 1400 ккал/день, вітаміну Е та орлістату або плацебо впродовж 36 тижнів. Обидві групи мали зіставні показники активності НАСГ і печінкових ферментів. Між групами не було суттєвої різниці у втраті ваги (-8,3% на орлістаті, -6,0% на плацебо) та змінах показників печінкових ферментів, інсулінорезистентності або гістопатології [39]. У дослідженні за участю 52 пацієнтів терапія ліраглутидом 1,8 мг/добу забезпечила зникнення ознак НАСГ при біопсії печінки після 48 тижнів лікування у 39% пацієнтів порівняно з 9% пацієнтів у групі плацебо. Ефект пояснюється як схудненням, так і прямим сприятливим впливом на печінку [40]. Схожі дані продемонструвало невелике дослідження за участю жінок із синдромом полікістозних яєчників. Лікування ліраглутидом 1,8 мг протягом 26 тижнів викликало зниження ваги на 5,2 кг із відніманням ефекту плацебо, зменшення вмісту печінкового та вісцерального жиру та проявів стеатозу печінки [41].

Синдром обструктивного апное уві сні

Ліраглутид – єдиний засіб фармакотерапії, який вивчався в популяції осіб з ожирінням і СОАС. Серед пацієнтів з помірним або тяжким СОАС, які не мали змоги або не хотіли користуватися апаратом для створення постійного позитивного тиску в дихальних шляхах, ліраглутид 3,0 мг у поєднанні з МСЖ додатково до достовірного зниження ваги забезпечував значиме зменшення індексу апное-гіпноное на 12,2 події на годину порівняно зі зменшенням

на 6,1 події на годину в групі застосування МСЖ та плацебо [42].

Психічне здоров'я та якість життя

Більшість досліджень показують, що успішне лікування ожиріння покращує параметри психічного здоров'я, а втрата ваги часто поліпшує якість життя. Ліраглутид у дозі 3,0 мг покращує пов'язану зі здоров'ям якість життя в людей з ожирінням і предіабетом [43], а також пов'язану з масою тіла якість життя у пацієнтів із ЦД 2 типу [36] та демонструє безпеку з боку нервово-психічного стану [44].

Отже, серед засобів для лікування ожиріння, рекомендованих сучасними міжнародними настановами, більші переваги демонструє ліраглутид 3,0 мг. Його ефективність і безпека доведені масштабними багатоцентровими рандомізованими контрольованими дослідженнями. В клінічних випробуваннях встановлено не лише значиме зниження маси тіла та тривале утримання результату, а й позитивний вплив на кардіометаболічні фактори ризику та притаманну ожирінню коморбідність (рис. 8), профіль безпеки та добру переносимість [26, 28, 30, 36, 38].

Саксенда® (ліраглутид) виробництва компанії НовоНордіск (Данія) – єдиний в Україні аналог ГПП-1, рекомендований міжнародними настановами та схвалений для зниження ваги як доповнення до дієти і фізичних навантажень у дорослих з ожирінням (ІМТ ≥ 30 кг/м²) або надмірною масою тіла (ІМТ у межах 27,0-29,9 кг/м²) за наявності хоча б одного супутнього захворювання, пов'язаного з масою тіла, наприклад предіабету, ЦД 2 типу, артеріальної гіпертензії, дисліпідемії або СОАС [45, 16].

Список літератури знаходиться в редакції.



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

Взаємозв'язки між ожирінням і забезпеченням організму вітаміном D

Продовження. Початок на стор. 19.

Окрім цього, не спостерігалось відмінностей в експресії гена *CYP24A1*, який кодує фермент, відповідальний за інактивацію 1,25(OH)₂D, між групами з надлишковою й нормальною масою тіла. Проте після втрати маси тіла експресія цього гена збільшилася на 79%. Ця активація генів після втрати ваги та пригнічення біоактивувальних генів при ожирінні може свідчити про залучення жирової тканини в метаболізм вітаміну D. Отримані дані підтверджують, що перерозподіл вітаміну D у великій кількості жирової тканини не слід розглядати як єдину причину, через яку особам з ожирінням потрібні вищі дози вітаміну D для досягнення цільових концентрацій.

В основі метаболізму вітаміну D як класичного стероїдного гормону лежить процес поетапного двоступеневого гідроксилювання. Синтезований під впливом сонячного випромінювання й одержуваний із продуктів харчування вітамін D біологічно інертний. Перший етап метаболічного гідроксилювання відбувається в печінці та завершується перетворенням на 25(OH)D. Проте на тлі ураження печінкової клітини при неалкогольній жировій хворобі печінки (НАЖХП) і неалкогольному стеатогепатиті (НАСГ), тісно асоційованих з ожирінням, швидкість утворення 25(OH)D у гепатоцитах знижується (Fisher L. et al., 2007). НАЖХП є найпоширенішою хронічною формою гепатопатії, поширеність якої перевищує 70% у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, ожирінням і метаболічним синдромом (Chalasani N.

et al., 2012). У цих групах НАЖХП може значно погіршити метаболічні наслідки та загалом вважається незалежним фактором ризику кардіоваскулярних катастроф (Targher G. et al., 2010). Водночас, окрім модифікації способу життя, доведеної й ефективної стосовно НАЖХП терапії не запропоновано (Byrne C.D. et al., 2016). Деякі огляди (Barchetta I. et al., 2017) й експериментальні дослідження вказують на існування зв'язку між низьким рівнем циркулюючого 25(OH)D і НАЖХП. Підтверджена пряма роль вітаміну D у модуляції запалення й фіброгенезу печінки, а також поліпшенні реакції печінки на інсулін, що, ймовірно, пов'язано зі специфічними рецепторами VDR, які експресуються в печінкових клітинах (Beilfuss A. et al., 2015). Поряд із цим епідеміологічні дані про зв'язок між недостатнім забезпеченням вітаміну D і наявністю НАЖХП (Zhai H.-L. et al., 2016) підтверджують обґрунтованість втручання, скерованого на відновлення оптимальних рівнів 25(OH)D як терапевтичного компонента лікування НАЖХП.

Дослідники вказують на той факт, що концентрація 25(OH)D у плазмі крові перебуває в обернено пропорційній залежності від ступеня вираженості стеатозу, фіброзу й активності запального процесу в печінці. Низька концентрація 25(OH)D у сироватці крові корелює з наявністю й тяжкістю стеатозу печінки та некрозо-запального ураження при НАСГ (Barchetta I. et al., 2011). У великому дослідженні G.E. Chung і співавт., яке ґрунтується на когортному аналізі понад 6000 осіб, показано, що неалкогольний стеатоз печінки перебуває

в зворотній кореляційній залежності від умісту вітаміну D в діапазоні понад 20 нг/мл (відносний ризик 0,86; 95% довірчий інтервал 0,75-0,99). Разом із цим у пілотному дослідженні M.T. Kitson і співавт. про вплив рівня 25(OH)D на розвиток НАСГ було отримано протилежні дані. Пацієнтам, включеним у дослідження, виконувалася біопсія печінки до та після 6-місячного прийому в дозуванні 25 000 МО/тиж холекальциферолу. Проте додатковий прийом вітаміну D не продемонстрував жодного ефекту в зниженні місцевого запалення та фіброзу чи принаймні не впливав на нагромадження жирового компонента всередині гепатоцитів. У світлі цих результатів можна припустити, що відсутність сприятливого впливу 25(OH)D на НАСГ може бути частково пояснено наявністю (поряд зі збільшенням частки печінкового жиру) значущого фіброзного пошкодження та хронічного запалення, що також було підтверджено експериментально (Abramovitch S. et al., 2015). Тому необхідні подальші дослідження щодо ролі дотації вітаміну D при НАЖХП і НАСГ.

ВИСНОВКИ

Опубліковані результати багатьох досліджень демонструють, що особи з надмірною масою тіла мають достовірно нижчу сироваткову концентрацію 25(OH)D. При цьому причинно-наслідкові взаємозв'язки між двома цими станами залишаються не до кінця з'ясованими. З одного боку, обговорюється негативний вплив надлишку жирової тканини на рівень 25(OH)D у сироватці крові, з іншого – його дефіцит розглядають як самостійний чинник ризику розвитку та прогресування ожиріння. Подальше проведення досліджень і накопичення знань із цієї тематики дасть змогу розширити наявні горизонти стосовно патогенетичних механізмів, що лежать в основі взаємного впливу дефіциту вітаміну D й ожиріння.

3

Оголошення для тебе!

ЯКЩО

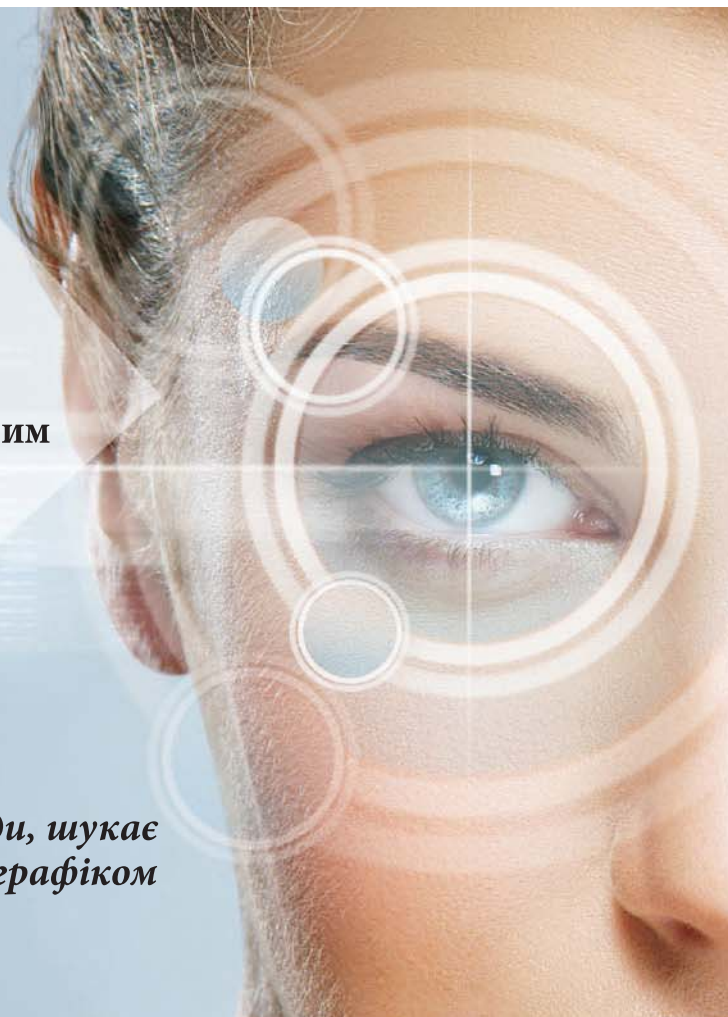
- ❖ ти прагнеш зробити своє життя цікавішим, змістовнішим, насиченим подіями і сповненим нової якості...
- ❖ ти радо спілкуєшся й охоче пишеш на різні теми...
- ❖ ти лікар або ж невдовзі ним станеш

це оголошення для тебе!

«Медична газета «Здоров'я України» пропонує творчим, грамотним і відповідальним людям з медичною освітою, досвідом роботи в медичній пресі (бажано), умінням логічно мислити і послідовно викладати свої думки роботу в штаті (для киян) або позаштатно – написання статей/оглядів/інтерв'ю. Час від часу можливі відрядження.

Усіх охочих випробувати себе просимо надсилати резюме на електронну адресу: zu@health-ua.com

Ми чекаємо тих, хто хоче долучитися до нашої дружної команди, шукає цікаву роботу з можливістю професійного зростання, гнучким графіком і приємною винагородою.



КСАЛТОФАЙ — нова ера в лікуванні цукрового діабету 2 типу

Вперше



Вихідний рівень 8,2 %

Базал + Болюс

Вихідний рівень 8,2 %

-1,5 %

HbA_{1c}

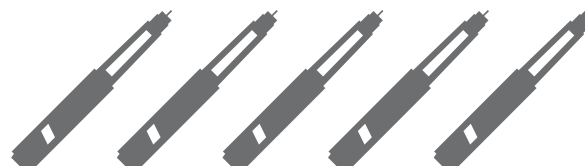
1 ін'єкція на добу^{1, 2}



-1,5 %

HbA_{1c}

до 5 ін'єкцій на добу²



СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ КСАЛТОФАЙ (ХУЛТОРНУ)***

Наказ Міністерства охорони здоров'я України 17.08.2020 № 1896. Реєстраційне посвідчення № UA/18253/01/01. **Склад:** діючі речовини: інсулін деглюдек, ліраглутид; допоміжні речовини: гліцерин, фенол, цинку ацетат, кислота хлористоводнева (для корекції pH), натрію гідроксид (для корекції pH), вода для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби, що застосовуються при цукровому діабеті. Інсуліни та аналоги тривалої дії для ін'єкцій. Код АТХ A10A E56. **Показання.** Лікарський засіб Ксалтофай застосовують при недостатньо контрольованому цукровому діабеті II типу у дорослих з метою покращення глікемічного контролю як доповнення до дієти, фізичних вправ та інших пероральних лікарських засобів для лікування цукрового діабету. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючих речовин або до інших компонентів, які вказані у списку допоміжних речовин. **Дозування.** Лікарський засіб Ксалтофай вводиться підшкірно один раз на добу. Лікарський засіб Ксалтофай можна вводити у будь-який час протягом дня, бажано в один той же самий час. Доза лікарського засобу Ксалтофай підбирається із врахуванням індивідуальних потреб пацієнта. **Побічні реакції.** Найчастішими зареєстрованими побічними реакціями при лікуванні лікарським засобом Ксалтофай були гіпоглікемія і побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту. **Порушення з боку імунної системи.** Порушення з боку обміну речовин та харчування. **Порушення з боку шлунково-кишкового тракту.** Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів. **Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин.** Загальні розлади і порушення у місці введення. Показники лабораторних досліджень. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** До першого використання: зберігати у холодильнику (при температурі 2–8°C). Зберігати не надто близько від морозильної камери. Не заморозувати. Для захисту від дії сонячного світла зберігати шприц-ручку з надітим ковпачком. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Дата останнього перегляду.** 10.12.2020.

Посилання:

- ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу Ксалтофай (Xultophy).
- Billings L et al. Diabetes care. 2018; 41(5): 1009-1016.

* Ново Нордиск®.

** Ксалтофай — інсулін деглюдек/ліраглутид (технологія рДНК) для підшкірного введення.

*** Інформацію подано скорочено. Будь-ласка, ознайомтеся з повною інструкцією, перш ніж застосовувати або призначати препарат.

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



Xultophy®
insulin degludec/liraglutide
[rDNA origin] injection

Фіксована комбінація агоніста рецептора ГПП-1 і базального інсуліну: розбір клінічних випадків

Незважаючи на вагомий арсенал цукрознижувальних препаратів (ЦЗП), більшість пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу не досягають контролю захворювання. Зі збільшенням тривалості ЦД 2 типу та подальшим його прогресуванням ситуація тільки погіршується, оскільки ефективність дії пероральних ЦЗП починає знижуватися. Виходом із цієї ситуації є своєчасне призначення інсулінотерапії, але таке лікування асоціюється з підвищеним ризиком гіпоглікемії та збільшенням маси тіла. При цьому контроль захворювання в більшості випадків так і залишається незадовільним.

Покращити контроль діабету в таких пацієнтів дає можливість застосування фіксованої комбінації базального інсуліну й агоніста рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), більш відомої ендокринологом під назвою Ксалтофай. Особливості призначення згаданої комбінації з розбором клінічних випадків обговорювалися на консиліумі експертів під час чергової осінньої «Школи ендокринолога». Як експерти виступили завідувачка відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Любов Костянтинівна Соколова, завідувачка кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктор медичних наук, професор Аліна Мечиславівна Урбанович, керівник науково-організаційного відділу ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», кандидат медичних наук Юлія Богуславівна Бельчіна. На початку консиліуму Юлія Богуславівна представила випадки з власної клінічної практики.

Клінічний випадок 1

Пацієнтка Л., 68 років. ЦД 2 типу діагностовано приблизно у 2007 р. Отримувала таблетовані ЦЗП. Останні 2 роки отримує інсулінотерапію в комбінації з таблетованими ЦЗП. У 2004 р. діагностовано гіпертонічну хворобу. Пацієнтка не курить, алкоголем не зловживає.

Скарги. Надійшла зі скаргами на погіршення самопочуття останніми місяцями. Відзначає загальну слабкість, пітливість уночі, постійне відчуття голоду, збільшення маси тіла, запаморочення, підвищення артеріального тиску (АТ), зниження пам'яті, задишку при фізичному навантаженні, болі в суглобах, болі та парестезії в нижніх кінцівках, судоми в гомілкях. Госпіталізована у зв'язку з погіршенням загального стану для проведення клінічного обстеження, лікування та корекції цукрознижувальної терапії.

На момент госпіталізації отримувала: людський інсулін 46 Од/добу, метформін 2000 мг/добу, комбінацію периндоприлу 8 мг й індапаміду 2,5 мг.

Об'єктивно: зріст – 158 см, вага – 88,9 кг, індекс маси тіла (ІМТ) – 35,6 кг/м² (ожиріння 2 ступеня), АТ – 140/90 (права рука) та 145/90 (ліва рука) мм рт. ст., пульс – 72 уд./хв, частота дихання – 18 р/хв.

Загальноклінічні дослідження. Показники, які виходили за межі референтних значень: рівень глікованого гемоглобіну – HbA_{1c} (05.07.2021) – 8,4%, рівень 25-гідроксिवітаміну D у плазмі крові – 54,2 нмоль/л, електрокардіографія (ЕКГ) – блокада лівої ніжки пучка Гіса, капіляроскопія – мікроангіопатія нижніх кінцівок ІІА-ІІБ ст., реовазографія – зміни судин зі зниженням кровонаповнення. Показники глікемії (ммоль/л) наведено нижче.

Дата	8:00	11:00	15:30	20:30
21.07	3,9	12,4	4,3	5,7
23.07	15,2	6,5	7,9	7,77

Високий показник ранкової глікемії (15,2 ммоль/л) був пов'язаний із нівелюванням нічної гіпоглікемії.

Консультації суміжних фахівців. Кардіолог рекомендував проведення коронарографії. Було виявлено нестабільний стеноз передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії, що має нечіткий ангіографічний контур: ангіографічна картина початкової стадії руйнування бляшки (права бічна проекція). Множинні ураження правої коронарної артерії. Нестабільний стеноз у дистальному сегменті артерії (ексцентричний 2 типу за Ambrose). Хворій було рекомендовано стентування, котре згодом було успішно виконано в Інституті кардіології ім. М.Д. Стражеска.

КОНСИЛІУМ

Обираючи цукрознижувальну терапію, потрібно враховувати клінічні особливості хворої. Нагадаємо, що пацієнтка Л. страждає на ожиріння, тому їй доцільно призначити саме аналог рецептора ГПП-1, який здатний пригнічувати апетит і сприяти зниженню маси тіла. Хвора має високий ризик гіпоглікемії, що асоціюється з підвищеним ризиком серцево-судинних катастроф у зв'язку з тяжкою серцево-судинною патологією (проведено стентування та наявні нестабільні атеросклеротичні бляшки коронарних артерій). Отже, запобігання розвитку гіпоглікемії має першочергове значення. Для мінімізації ризику виникнення гіпоглікемії пацієнтка потребує заміни генно-інженерного людського інсуліну на аналог інсуліну пролонгованої дії, як-от деглюдек. Було обрано комбінацію агоніста рецептора ГПП-1 й інсуліну деглюдек (препарат Ксалтофай).

Наразі Ксалтофай вважають найкращою альтернативою базис-болюсної інсулінотерапії в пацієнтів із ЦД 2 типу. Він дає змогу швидко, безпечно й ефективно знижувати рівень HbA_{1c} до цільових показників, що в підсумку зменшує ризик діабетичних ускладнень і покращує якість життя пацієнтів. Поєднання агоніста рецептора ГПП-1 із базальним інсуліном сприяє зниженню рівня постпрандіальної глікемії, адже агоніст рецептора ГПП-1 дає можливість контролювати постпрандіальне підвищення глікемії, з яким зазвичай дуже важко впоратися.

Корекція цукрознижувальної терапії. Стартова доза препарату Ксалтофай становила 16 кроків дози 1 р/день у вечірній час. Титрування препарату проводилося 2 р/тиж з урахуванням середніх показників глікемії натще за 3 попередні дні. Цільовий рівень глікемії натще дорівнював 6,0-7,0 ммоль/л. Титрування пацієнтка переносила добре, скарг на нудоту чи погіршення самопочуття не було.

ЗАПИТАННЯ, ЩО НАЙЧАСТІШЕ ВИНΙΚАЮТЬ У ЛІКАРІВ У ПРОЦЕСІ ТИТРУВАННЯ ПРЕПАРАТУ КСАЛТОФАЙ

Згідно з інструкцією стартова доза препарату Ксалтофай у разі переведення з будь-якої дози іншого інсуліну має становити 16 Од інсуліну деглюдек і 0,6 мг ліраглутиду. Це робиться для того, щоб уникнути передозування агоніста рецептора ГПП-1 та уникнути побічних ефектів, які характерні для препаратів цієї групи.

Часто переведення пацієнта з досить високої дози іншого інсуліну (в нашому випадку пацієнтка отримувала 46 Од інсуліну) викликає в лікаря певні побоювання щодо правильності таких дій. Зниження дози інсуліну в період титрування препарату Ксалтофай може призвести до певного підвищення рівня глікемії. Для профілактики таких явищ у лікаря часто виникає цілком слушне бажання дещо збільшити стартову дозу препарату Ксалтофай, але ця тактика може супроводжуватися розвитком виразних побічних ефектів із боку шлунково-кишкового тракту через вплив ліраглутиду та є помилковою. Загалом можливе підвищення глікемії в період титрування не є настільки тривалим, щоби призвести до розвитку значних змін.

Ще однією ситуацією є розвиток нудоти під час титрування дози препарату Ксалтофай. У такому випадку дозволяється проводити титрування не двічі на тиждень, а лише раз на тиждень. Звісно, тривалість підбору дози препарату Ксалтофай у такому випадку дещо збільшиться, але буде комфортною для пацієнта. Важливо, що нудота спостерігалася лише в 7,8 % пацієнтів на початку титрування і в більшості з них була тимчасовою.

Показники глікемії (ммоль/л) до та після переведення на Ксалтофай наведено нижче.

Дата	8:00	11:00	15:30	20:30
21.07	3,9	12,4	4,3	5,7
23.07*	15,2	6,5	7,9	7,77
25.07	9,44	9,22	8,68	8,38
26.07	10,0	8,27	6,91	5,02
29.07	8,92	6,24	7,51	6,06

Примітка: * дата переведення на Ксалтофай.

Лікування. 29.07 пацієнтка була виписана зі стаціонара з такими рекомендаціями: дієта з обмеженням жирів і вуглеводів, рідини та солі; метформін 1000 мг 2 р/добу; Ксалтофай 22 кроки дози 1 р/добу з корекцією дози відповідно до рівня глікемії 2 р/тиж; комбінація периндоприлу 8 мг, індапаміду 2,5 мг й амлодипіну 10 мг зранку; небіволл 2,5 мг зранку; розувастатин 20 мг увечері; ацетилсаліцилова кислота 75 мг 1 р/добу ввечері постійно; вітамін D₃ 4000 МО; контроль HbA_{1c} через 3 міс.

Подальше спостереження. Через 1,5 міс після виписки хвора отримувала Ксалтофай 26 кроків дози 1 р/добу, метформін 1000 мг 2 р/добу. Показники глікемії натще не перевищували 7,2 ммоль/л. Пацієнтка втратила 7,2 кг маси тіла (вага – 81,7 кг, ІМТ – 32,7 кг/м²). Загальний стан і настрої покращилися.



Л.К. Соколова



А.М. Урбанович



Ю.Б. Бельчіна

Клінічний випадок 2

Пацієнтка А., 62 роки. ЦД діагностовано приблизно у 2003 р. Отримувала таблетовані ЦЗП. Останні 7 років отримує інсулінотерапію в комбінації з таблетованими ЦЗП. У 2006 р. діагностовано гіпертонічну хворобу, у 2021 р. – лівобічний деформувальний артроз. Пацієнтка курить, алкоголем не зловживає.

Скарги. Останніми місяцями відзначає погіршення самопочуття: наростання загальної слабкості, задишку при незначному фізичному навантаженні, болі в суглобах, обмеження рухової активності, збільшення ваги. Госпіталізована через погіршення загального стану для проведення клінічного обстеження, лікування та корекції цукрознижувальної терапії.

На момент госпіталізації отримувала: інсулін премікс 30/70 у дозі 46 Од/добу, людський інсулін 6-10 Од залежно від рівня глікемії, комбінацію метформіну та ситагліптину 50/1000 мг 1 р/добу зранку, метформін 1000 мг 1 р/добу ввечері.

Об'єктивно: зріст – 176 см, вага – 113 кг, ІМТ – 36,5 кг/м², АТ – 130/80 (права рука) та 140/90 (ліва рука) мм рт. ст., пульс – 80 уд./хв, частота дихання – 18 р/хв.

Загальноклінічні дослідження. Показники, які виходили за межі референтних значень: рівень HbA_{1c} (22.07.2021) – 9,8%; концентрація 25-гідроксिवітаміну D у плазмі крові – 34,6 нмоль/л; ЕКГ (21.07.2021) – синусовий ритм, відхилення положення електричної осі серця вліво, ознаки збільшення лівих відділів серця; капіляроскопія – мікроангіопатія нижніх кінцівок ІІБ-ІІІ ст.; реовазографія – зміни судин 2 ст. зі зниженням кровонаповнення. Показники глікемії наведено нижче.

Дата	8:00	11:00	15:30	20:30
15.07	12,5	11,0	7,3	6,7
16.07	10,4	6,5	7,9	7,7

Консультація суміжних фахівців. Висновок ортопеда: лівобічний деформувальний гонартроз ІІІ ст., варусна деформація. Гемартроз лівого колінного суглоба. Контрактура правого колінного суглоба.

КОНСИЛІУМ

Які характеристики пацієнтки впливають на вибір цукрознижувальної терапії та який препарат обрати для досягнення контролю ЦД? Використання досить активної болюсної інсулінотерапії в поєднанні з пероральними ЦЗП не давали змогу контролювати діабет. З огляду на такі клінічні характеристики, як гіпертонічна хвороба, малорухливий спосіб життя, макрота мікросудинні ускладнення ЦД, ризик гіпоглікемічних станів, безпечнішим та ефективнішим є призначення фіксованої комбінації базального інсуліну й агоніста рецептора ГПП-1.

Продовження на стор. 26.

Фіксована комбінація агоніста рецептора ГПП-1 і базального інсуліну: розбір клінічних випадків

Продовження. Початок на стор. 25.

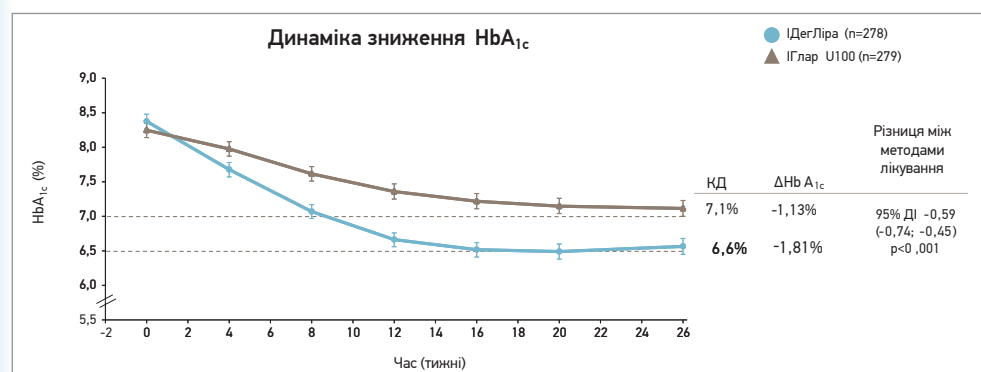


Рис. 1. Дослідження DUAL V: інсулін деглук/ліраглутид vs подальше збільшення дози базального інсуліну

Примітки. Середні зареєстровані величини з планками похибок (стандартне відхилення на основі розрахованих даних повної вибірки пацієнтів і переносу останнього вимірювання вперед). Різниця між методами лікування оцінюється на основі аналізу ANCOVA, а значення Δ отримані на основі переносу останнього вимірювання вперед. Цільовий рівень HbA_{1c} за ADA/EASD <7,0%; цільовий рівень HbA_{1c} за AACE ≤6,5%. КД – кінець дослідження; ІДегЛіра – інсулін деглук/ліраглутид; ІГлар U100 – інсулін гларгін 100 Од/мл.

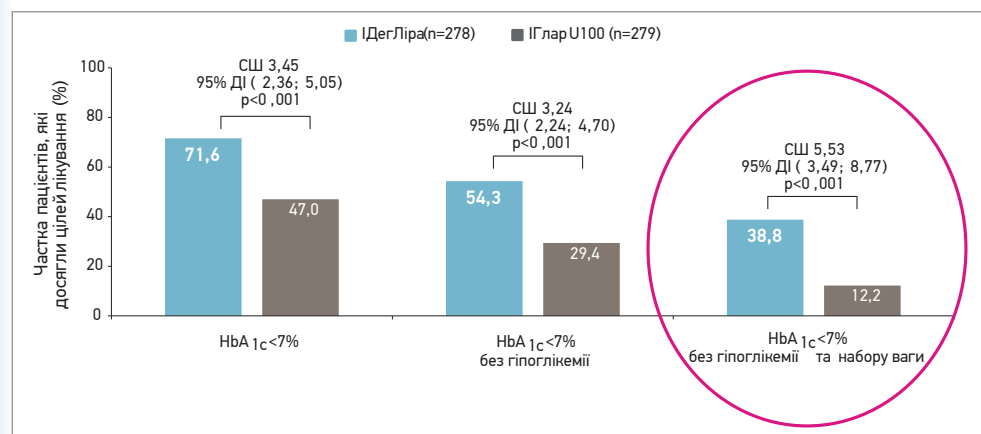


Рис. 2. Дослідження DUAL V: пацієнти, які досягли цілей лікування

Примітки. Дані базуються на розрахованих даних повної вибірки пацієнтів і переносі останнього вимірювання вперед. Співвідношення шансів (СШ) ІДегЛіра/ІГлар U100 отримані з регресійної логістичної моделі. ІДегЛіра – інсулін деглук/ліраглутид; ІГлар U100 – інсулін гларгін 100 Од/мл.

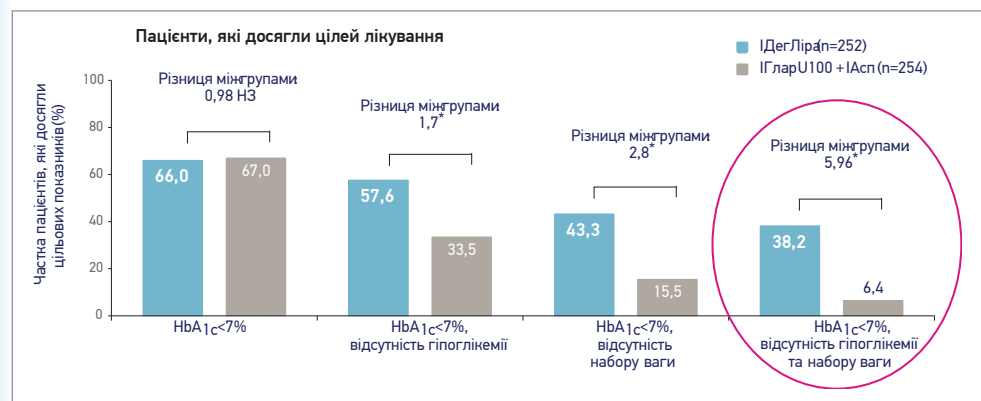


Рис. 3. DUAL VII: інсулін деглук/ліраглутид vs базально-болюсний режим

Примітки. * Статистично значуща різниця (на користь препарату ІДегЛіра). Частота позитивного відгуку на лікування розрахована на основі повної вибірки пацієнтів. СШ (ІДегЛіра/ІГлар U100 + ІАсп) отримано з регресійної логістичної моделі з використанням зв'язку з методом лікування й регіоном як факторами та вихідним рівнем HbA_{1c} (і маси тіла) як незалежними змінними. Для логістичної регресії пропущені дані на тижні 26 розраховано на основі моделі змішаних ефектів для багаторазових вимірювань. ° Тяжка чи підтверджена симптомна гіпоглікемія – це епізоди гіпоглікемії впродовж останніх 12 тижнів лікування. ІАсп – інсулін аспарт; ІГлар U100 – інсулін гларгін 100 Од/мл; НЗ – не значущо.

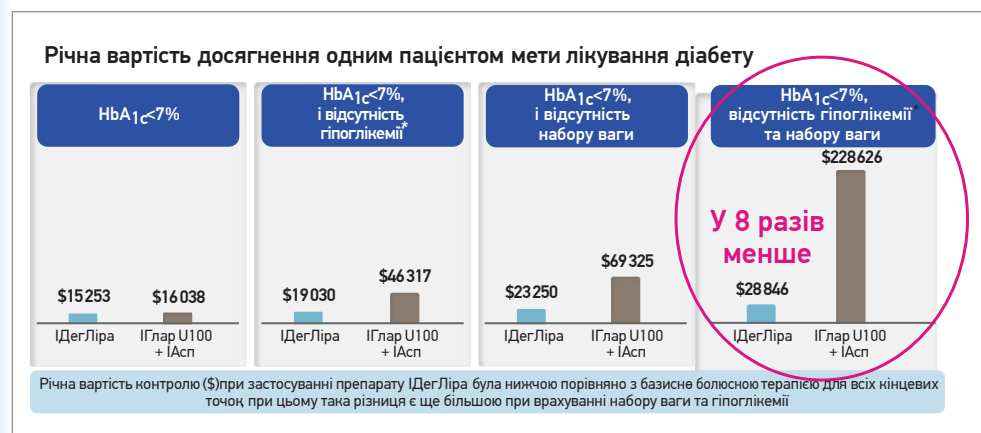


Рис. 4. Економічна цінність інсуліну деглук/ліраглутид порівняно з базально-болюсною терапією (DUAL VII)

Примітки. * Тяжка чи підтверджена гіпоглікемія: епізод, який вважається тяжким (потребує сторонньої допомоги) або підтверджений вмістом глюкози в плазмі крові <3,1 ммоль/л (<56 мг/дл) із симптомами, які свідчать про гіпоглікемію. ІАсп – інсулін аспарт; ІГлар U100 – інсулін гларгін 100 Од/мл.

Корекція цукрознижувальної терапії.

Пацієнтці було призначено Ксалтофай. Стартова доза становила 16 кроків дози 1 р/день у вечірній час. Титрування препарату проводилося 2 р/тиж з урахуванням середніх показників глікемії натще за 3 попередні дні. Цільовий рівень глікемії натще дорівнював 6,0-7,0 ммоль/л. Титрування пацієнтка переносила добре, скарг на нудоту чи погіршення самопочуття не було.

Показники глікемії (ммоль/л) до та після переведення на препарат Ксалтофай представлено нижче.

Дата	8:00	11:00	15:30	20:30
15.07	13,5	11,0	7,3	10,4
16.07	12,5	6,5	7,9	7,7
19.07*	8,8	9,6	7,8	7,6
21.07	9,82	11,7	11,2	8,69
22.07	7,12	7,92	–	–
23.07	8,17	9,97	7,1	–

Примітка: * дата переведення на Ксалтофай.

Через 4 дні після призначення препарату Ксалтофай спостерігалася нормалізація показників глікемії. Пацієнтка була виписана зі стаціонара з відповідними рекомендаціями та скорегованим лікуванням.

Лікування. Дієта з обмеженням жирів і вуглеводів, рідини та солі; метформін 1 р/день 1000 мг 2 р/добу; Ксалтофай 24 кроки дози 1 р/день з корекцією відповідно до рівня глікемії 2 р/тиж; комбінація периндоприлу 8 мг, індапаміду 2,5 мг й амлодипіну 10 мг; розувастатин 20 мг 1 р/добу ввечері; ацетилсаліцилова кислота 75 мг 1 р/добу ввечері постійно; огляд ортопеда-травматолога в динаміці; вітамін D₃ 8000 МО; контроль рівня HbA_{1c} через 3 міс.

Подальше спостереження. Через 1,5 міс пацієнтка отримує Ксалтофай 44 кроки дози 1 р/день, метформін 1000 мг 2 р/день. Глікемія постпрандіальна – до 10 ммоль/л, натще – 6-9 ммоль/л. Хвора втратила 4 кг маси тіла (вага – 109 кг, ІМТ – 35,2 кг/м²). Загальний стан і настрої покращилися.

Наукове підґрунтя та переваги призначення препарату Ксалтофай порівняно з інсулінотерапією

Добре відомо, що досягнення й підтримання хворими на ЦД 2 типу індивідуальних цільових показників глікемії покращують результати лікування завдяки зниженню частоти мікро- та макросудинних ускладнень. Однак на практиці пацієнти з ЦД 2 типу часто не досягають цільових показників HbA_{1c}. Згідно з даними D. Brixner і співавт. (2019) тільки 22% пацієнтів із ЦД 2 типу досягають мети лікування (HbA_{1c} <7%) при застосуванні базального інсуліну. У разі базис-болюсного режиму інсулінотерапії ситуація з контролем ЦД 2 типу виявляється ще гіршою: цільового рівня HbA_{1c} <7% досягають лише близько 15% осіб, що пов'язано найперше зі складнощами підрахунку потрібної дози інсуліну короткої дії.

Не дивно, що більшість пацієнтів, які застосовують інсулінотерапію, мають підвищений ризик швидкого прогресування серцево-судинних ускладнень унаслідок незадовільного контролю діабету. Знайти вихід із цієї ситуації можна завдяки застосуванню препарату Ксалтофай, який переконливо продемонстрував свої переваги в низці клінічних досліджень.

Одним із них є багатоцентрове відкрите 26-тижневе дослідження DUAL V, в якому порівнювали ефективність і безпеку лікування препаратом Ксалтофай із подальшим збільшенням дози базального інсуліну. У дослідження включили 557 пацієнтів із ЦД 2 типу, зіставних за параметрами контролю ЦД 2 типу та його тривалістю, й незадовільним контролем захворювання за допомогою базального інсуліну (HbA_{1c} – від 7 до 10%). Пацієнти були розподілені на отримання комбінації Ксалтофай + метформін або інсулін гларгін U100 + метформін. Середній вихідний рівень HbA_{1c} у групах становив 8,41 та 8,23% відповідно. Через 26 тижнів лікування середнє зниження показника HbA_{1c} у групі Ксалтофай + метформін дорівнювало 1,81% (до 6,6%), а в групі інсулін гларгін U100 + метформін – 1,31% (до 7,1%) (рис. 1). Важливо, що в групі Ксалтофай + метформін відзначалося зниження маси тіла в середньому на 1,4 кг, тоді як пацієнти групи порівняння, навпаки, додали 1,8 кг ваги.

Серед учасників дослідження, що отримували Ксалтофай, більша частка пацієнтів досягла цільового рівня HbA_{1c} з меншим ризиком гіпоглікемії та набору ваги (рис. 2).

Багатоцентрове відкрите 26-тижневе дослідження DUAL VII було присвячене порівнянню ефективності та безпеки препарату Ксалтофай і базально-болюсної інсулінотерапії. У дослідження включили 506 пацієнтів із ЦД 2 типу з незадовільним контролем захворювання за допомогою метформіну й базального інсуліну (HbA_{1c} – від 7 до 10%). Учасники були рандомізовані на дві групи, в одній з яких до інсуліну гларгін додавали до 4 ін'єкцій інсуліну аспарт перед їдою, а в другій – замінювали інсулін гларгін на Ксалтофай. Пацієнти обох груп продовжували приймати метформін.

Терапія із застосуванням препарату Ксалтофай забезпечила майже аналогічне зниження рівня HbA_{1c}, як і базально-болюсна інсулінотерапія (1,48 проти 1,46% відповідно) на тлі значно меншого ризику гіпоглікемії (19,8 проти 52,6%; p<0,0001) (рис. 3). Пацієнти, які отримували Ксалтофай, втратили в середньому 0,93 кг за 26 тижнів, тоді як учасники групи порівняння додали 2,64 кг (p<0,0001).

Добова доза інсуліну в обох групах істотно відрізнялася. Середня доза інсуліну в групі препарату Ксалтофай становила 40 Од, тоді як у групі базис-болюсної терапії – 84 Од.

Ще однією перевагою була зручність терапії. Ксалтофай уводився лише 1 р/добу за допомогою 1 шприц-ручки, тоді як у групі порівняння пацієнти отримували по 2-4 ін'єкції (на час завершення дослідження 66,5% пацієнтів отримували ≥3 ін'єкцій інсуліну на добу), застосовуючи 2 шприц-ручки. Кожна ін'єкція болюсного інсуліну потребує моніторингу рівня глюкози крові, що істотно збільшує витрати на тест-смужки.

Було також проаналізовано вартість лікування з урахуванням лише витрат на лікарські препарати та засоби самоконтролю. Виявилось, що терапія на основі препарату Ксалтофай була в 6 разів дешевшою порівняно з базально-болюсною інсулінотерапією. При цьому різниця у вартості лікування серед пацієнтів обох груп, які досягли цільового рівня HbA_{1c} за відсутності гіпоглікемії і збільшення маси тіла, виявилася 8-кратною (рис. 4).

Підготував В'ячеслав Килимчук

О.М. Радченко, д.м.н., професор, завідувачка кафедри внутрішньої медицини № 2,
Н.С. Бек, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького



О.М. Радченко

Гіперпаратиреоз у практиці лікаря загальної практики: діагностична настороженість

Огляд літератури та клінічні випадки

Складним завданням для лікаря загальної практики є раннє виявлення гіперфункції паращитоподібних залоз (ПЩЗ), частота якої неухильно зростає [1-3]. Поширеність первинного гіперпаратиреозу (ГПТ) досягає 0,3% у загальній популяції, а серед жінок віком >50 років – 1%, але часто ця патологія залишається недіагностованою [4], що зумовлено значним поліморфізмом клінічних ознак унаслідок різноманіття причин і механізмів патогенезу первинного, вторинного чи третинного ГПТ [3, 5].



Ендокринолог Фуллер Олбрайт (1900-1969), який є відомим американським дослідником метаболізму кальцію, надав афористичне римоване визначення ГПТ – «хвороба кісток, каменів, скарг і стогонів» (disease of bones, stones, moans, and groans) [6].

Патоморфологія

ПЩЗ – периферійні органи ендокринної системи; здебільшого їх 4 (2 верхні та 2 нижні, ≈13% – >4). Вони локалізовані на задній поверхні щитоподібної залози та складаються із залозистих клітин паратиротів, розташованих у вигляді тяжів-трабекул. З огляду на те, що ПЩЗ є ледь відмінною візуально від щитоподібної залози, жиру чи лімфатичних вузлів, вона добре розпізнається мікроскопічно за щільним розташуванням клітин (на відміну від фолікулярної будови щитоподібної залози). ПЩЗ продукують паратгормон (ПГ) із множинними біологічними ефектами (табл. 1). Функціональний стан ПЩЗ і рівень кальцію в крові регулюються нервовими та гуморальними шляхами. Навіть незначне зниження концентрації Ca^{2+} крові спричиняє негайне підвищення секреції ПГ. Серед інших модулаторів секреції ПГ виокремлюють Mg^{2+} , катехоламіни, глюкокортикоїди, естрогени та прогестерон. Загалом в організмі людини знаходиться ≈1 кг кальцію: 99% міститься в кістках, 1% – у м'яких тканинах, позаклітинно та в крові. Іонізований кальцій впливає на процеси скорочення м'язів, передання нервового збудження, стабільність клітинних мембран, зсідання крові.

Таблиця 1. Біологічні ефекти ПГ
У поєднанні з кальцитоніном, кальциферолом і вітаміном D ₃ регулює обмін кальцію та фосфору, підвищуючи їхню концентрацію в сироватці крові
Забезпечує усмоктування кальцію в травному каналі
Збільшує реабсорбцію кальцію в дистальних канальцях нефронів
Активує збільшення резорбції кальцію в кістках, а також стимулює функцію остеобластів
Підвищує екскрецію фосфатів і бікарбонатів через пригнічення їхньої реабсорбції у проксимальних канальцях, що зумовлює олужнення сечі
Збільшує кліренс води, отже, й сечі
Підвищує активність 1α-гідроксилази, яка синтезує активну форму вітаміну D ₃

Надмірний синтез і секреція ПГ спричиняють ГПТ, перші випадки якого описані лише в 30-х роках минулого століття. Сьогодні таких повідомлень можна нарахувати тисячі. Питанням первинного ГПТ у базі PubMed присвячено >12 тис робіт, однак інтерес до цього питання останнім часом не вщухає, оскільки ключові теоретичні засади до первинного ГПТ дещо змінилися (табл. 2); наразі виокремлюють 3 клінічні фенотипи хвороби [5, 6].

Таблиця 2. Ключові положення щодо первинного ГПТ (згідно з Walker M.D., Silverberg S., 2018)
Первинний ГПТ є звичайним ендокринним порушенням, що характеризується гіперкальціємією та підвищенням або неадекватно нормальним рівнем ПГ; діагностується біохімічно
За останні 50 років клінічний профіль первинного ГПТ змінився від високо-симптоматичної хвороби до переважно асимптоматичної, однак з доказами субклінічного втягнення органів-мішеней
Навіть асимптоматичні пацієнти мають скелетні зміни (виявляються інструментально, наприклад, двоенергетичною рентгенівською абсорбціометрією), а субклінічні маніфестації включають остеопороз і гіперкальціурію, а також мовчазні переломи хребців та уролітіаз
Діагноз нормокальціємічного первинного ГПТ є правомірним лише після виключення вторинних випадків ГПТ, однак це часто обмежується анамнезом і відповіддю на хірургічне втручання
Паратиреоїдектомія досвідченим хірургом-ендокринологом рекомендована для пацієнтів із симптоматичним ГПТ або субклінічним втягненням органів-мішеней; ізольована медикаментозна терапія гіперкальціємії, скелетних і ниркових наслідків є недостатньою

Найчастіші причини первинного ГПТ – парааденома, первинна гіперплазія (15-18%) чи доброякісна пухлина (82-85%), тоді як вторинний та третинний ГПТ розвиваються у відповідь на тривалу гіпокальціємію й супроводжуються гіперплазією ПЩЗ (вторинний ГПТ) або їхньою аденоматозною трансформацією з подальшою автономією (третинний ГПТ) [4, 6].

Епідеміологія первинного ГПТ остаточно не встановлена, оскільки залежить насамперед від охоплення населення скринінговими дослідженнями вмісту кальцію та ПГ (захворюваність є вищою у високорозвинених країнах Заходу та нижчою в країнах Азії, Африки, Латинської Америки), однак всюди поширеність первинного ГПТ поступово зростає. Серед жінок частота первинного ГПТ є вищою (3:1), а також вищою серед чорношкірої популяції (США) [5, 6].

Етіологія і фактори ризику

Переважаю первинний ГПТ – хвороба без аналогічного родинного анамнезу. Факторами, пов'язаними з виникненням ГПТ, вважають постійно низьке вживання кальцію, зменшення фізичної активності, високу масу тіла, артеріальну гіпертензію, тривале застосування медикаментів (фуросеміду, тіазидів, літію), опромінення ший [5-7].

Майже 10% пацієнтів із ГПТ мають різноманітні генетичні аномалії; 6 із них на сьогодні є відомими [4]. Вивчення генетичних аспектів первинного ГПТ та опис типових хромосомних аномалій дозволили виокремити синдром множинних ендокринних неоплазій (multiple endocrine neoplasia, MEN), який перебігає за 3 типами (1, 2A та 2B). Найчастіше зустрічається синдром MEN1 – синдром Вермера (Wermer syndrome) з автосомно-домінантним успадкуванням, пов'язаний з мутацією 11 пари хромосом (11q13), що характеризується проліферацією нейроендокринних клітин та одночасним ураженням ПЩЗ, гіпофізу, підшлункової залози, іноді – надниркових і щитоподібної залоз [4]. Першим проявом синдрому MEN1 часто є первинний ГПТ, який виникає у 95% носіїв мутації гена MEN1 у віці до 40 років, однак його перебіг переважно є безсимптомним упродовж тривалого часу. За умов синдромів MEN2 типу ураження ПЩЗ не є провідним, зокрема, MEN2A включає паратиреоїдну аденому чи гіперплазію (5-10%), феохромоцитому (80%), медулярний рак щитоподібної залози (98-100%), а MEN2B взагалі не супроводжується клінічно значимим ураженням ПЩЗ. Описані випадки родинної гіпокальціурічної гіперкальціємії на підставі рідкісного порушення гена кальцій-чутливого рецептора (calcium-sensing receptor, CASR), яка також діагностується в пацієнтів до 30-річного віку, в яких добова екскреція кальцію із сечею не перевищує 100 мг, а відношення кліренсів кальцію до креатиніну <0,01 [4-7].

Відомі 3 клінічні фенотипи первинного ГПТ:

- 1 помірна асимптоматична гіперкальціємія;
- 2 високий вміст ПГ із нормокальціємією – постійно нормальним іонізованим сироватковим та альбумін-корегованим кальцієм;
- 3 переважання залучення органів-мішеней [8, 9].

Клініка первинного ГПТ зумовлена насамперед рівнем збільшеного кальцію крові – клінічним фенотипом [4, 8, 9]. Найчастіше первинний ГПТ діагностується в жінок після менопаузи. Типовими клінічними стигмами вважаються поліурія, полідипсія, анорексія, блювання, дегідратація, закрепи, аритмії, порушення психічного стану, скелетні зміни (в 10-25% пацієнтів: переломи, кісткові деформації та кісткові болі). За умов фенотипу з переважанням уражень органів-мішеней спостерігаються нефролітіаз (21-55%), гіперкальціурія та порушення функції нирок. До уражень шлунково-кишкового тракту належать пептична виразка дванадцятипалої кишки, шлунка, зміни стравоходу та кишечника, жовчнокам'яна хвороба, панкреатит. З боку нервової системи досить рано розвиваються загальмованість, зниження пам'яті, депресія, апатія, в тяжких випадках – психози. Ураження серцево-судинної системи проявляються артеріальною гіпертензією, кальціозом міокарда та клапанів серця. Слід зазначити, що саме в таких випадках диференціація первинних і вторинних форм ГПТ стає утрудненою та потребує особливо ретельного структурно-функціонального стану ПЩЗ. Серед стаціонарних пацієнтів частота первинного ГПТ становить 1:200, серед хворих з панкреатитом, пептичною виразкою та жовчнокам'яною хворобою – 1:30, а із сечокам'яною хворобою – 1:10. Однак поєднання уролітіазу, холелітіазу та пептичної виразки шлунка в одного пацієнта майже на 100% свідчить про ГПТ.

Діагностика первинного ГПТ є комплексною (табл. 3), однак за відсутності діагностичної настороженості вона часто утруднена [9, 10].

Основними критеріями ГПТ є гіперкальціємія та невинуватий високий чи високий нормальний рівень ПГ щодо цього високого

Таблиця 3. Діагностичні заходи за підозри на первинний ГПТ	
Основні	ПГ сироватки, кальцій, фосфор, активність лужної фосфатази, сечовина, креатинін з визначенням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), вміст вітаміну D
	УЗД нирок і пошук уролітіазу
	Добова екскреція із сечею кальцію та креатиніну
	Проміневе дослідження кісток (хребет, особливо поперековий відділ, стегнові кістки та кістки передпліччя, зокрема, нижня третина) (рентгенографія, КТ)
Додаткові	Прицільна інструментальна діагностика остеопорозу (денситометрія, двоенергетична рентгенологічна абсорбціометрія, трабекулярна кісткова шкала, периферійна кількісна КТ із високою роздільною здатністю)
	За показаннями: УЗД і рентгенографія органів черевної порожнини, фіброгастродуоденоендоскопія, урографія, цистоскопія. Обстеження інших органів і систем стандартними та додатковими методами

кальцію, оскільки в усіх інших випадках гіперкальціємії вміст ПГ має бути зменшеним. Однак і за умов гіперкальціємічного фенотипу періодично вміст кальцію може бути нормальним. Нормокальціємічний фенотип первинного ГПТ став набагато частіше діагностуватися останнім часом у зв'язку з діагностичною спрямованістю лікарів щодо остеопорозу та зменшення кісткової маси, тому визначення ПГ стає все частішим у клінічній практиці, однак цей фенотип потребує найретельнішого виключення вторинних причин ГПТ. Слід зазначити, що зараз дещо змінюються погляди на рівень нормокальціємії; вважається, що навіть верхні межі норми кальцію крові можуть бути відносно високими для пацієнтів, у яких він був досить низьким раніше [6]. Саме тому високі нормальні рівні кальцію крові зовсім не виключають ГПТ і це потребує певної діагностичної настороженості щодо ГПТ.

Окрім того, деякі речовини, як-от біотин (водорозчинний вітамін групи B, який міститься у вітамінних комплексах, особливо в засобах для догляду за волоссям) і низка інших медикаментів (табл. 4), можуть штучно змінювати рівень ПГ й ускладнювати діагностику ГПТ. Кількість кальцію, крім ГПТ, може зростати в пацієнтів зі злоякісними пухлинами (особливо за метастазів у кістках, паранеопластичних реакцій, гемобластозів), а також з тиреотоксикозом, тривалою іммобілізацією, гіпервітамінозом D, недостатністю надниркових залоз, саркоїдозом, хворобами нирок і за умов застосування низки медикаментів.

Таблиця 4. Норми гормонів і кальцію та впливи на них медикаментів			
Показник	Норма	Знижують	Підвищують
ПГ	18,5-88,0 пг/мл	Циметидин, піндолол, пропранолол, оральні контрацептиви, дилтіазем, гентаміцин, гідроксид алюмінію, преднізолон, сульфат магнію, тіазиди, вітамін D, біотин	Протисудомні, фосфати, верапаміл, рифампіцин, естрогени
Кальцій	2,18-2,60 ммоль/л	Альбутерол, барбітурати, алпростадил, аміноглікозиди (гентаміцин), фосфати, аспарагіназа, кальцитонін, діуретики, кортикостероїди, естрогени (після менопаузи), глюкагон, глюкоза, інсулін, ізоніазид, послаблювальні, магній, метицилін, фенітоїн, тетрациклін (у вагітних), фториди, оксалати, сульфати	Лужні антациди, андрогени, калустерон, даназол, діетилstilbестрол, дигідротакістерол
Кальцій іонізований (вільний)	1,2-1,8 (1,1-1,35; 1,03-1,25) ммоль/л, у різних лабораторіях		

Рентгенологічно скелетні зміни проявляються вогнищами лізису в кістках, субперіостальною резорбцією кісток фаланг кистей, кістковими кистами, які виявляються в заавансованих випадках ГПТ. Однак упровадження чутливіших методів дослідження кісткової тканини (денситометрія, двоенергетична рентгенологічна абсорбціометрія) продемонструвало втягнення кісткової системи й у випадках з незначними клінічними проявами.

Отже, різноманітність клінічних проявів ГПТ і пов'язані з ними труднощі ранньої діагностики зумовлюють необхідність урахування та виключення цієї патології лікарями різних спеціальностей (насамперед сімейними лікарями). Саме тому доцільним є опис власного спостереження [11].

Продовження на стор. 33.

Глюкофаж® Глюкофаж® XR

Метформіну гідрохлорид

Профілактика
ЦД 2 типу



Багатогранність ефектів у терапії ЦД 2 типу

- Ефективний контроль рівня глюкози крові^{1, 2}
- Розширення можливостей застосування у пацієнтів із супутніми стабільною ХСН і ХХН (I, II та IIIA)^{3, 4}
- Доведене зниження ризику серцево-судинних ускладнень і смертності⁵
- Низький ризик розвитку диспепсії^{4, 6}
- Знижує ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу на 31%⁷



Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Глюкофаж®, Глюкофаж® XR
Діюча речовина: metformin hydrochloride. **Лікарська форма.** Глюкофаж®: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, по 500 мг, 850 мг, 1000 мг. Глюкофаж® XR: 1 таблетка пролонгованої дії по 500 мг, 1000 мг. **Фармакотерапевтична група.** Пероральні гіпоглікемічні засоби, за виключенням інсулінів. **Фармакологічні властивості.** Метформін – бігуанід з антигіперглікемічним ефектом. Знижує рівень глюкози в плазмі крові як натще, так і після прийому їжі. Не стимулює секрецію інсуліну і не спричиняє гіпоглікемічного ефекту, опосередкованого цим механізмом. **Показання.** Глюкофаж®, Глюкофаж® XR: цукровий діабет 2 типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у хворих із надлишковою масою тіла. Глюкофаж®: для зменшення ускладнень діабету в дорослих пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії. Глюкофаж® XR: зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу в дорослих пацієнтів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до метформіну або до будь-якого іншого компонента препарату; будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (наприклад лактоацидоз, діабетичний кетоацидоз); діабетична прекома; ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв); гострі стани, що протікають з ризиком розвитку порушень функції нирок, такі як: зневоднення організму, тяжкі інфекційні захворювання, шок; захворювання, що можуть призводити до розвитку гіпоксії тканин (особливо гострі захворювання або загострення хронічної хвороби): декомпенсована серцева недостатність, дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок; печінкова недостатність,

гостре отруєння алкоголем, алкоголізм. **Побічні реакції.** Порушення смаку, розлади з боку травної системи, такі як нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту (розділ скорочено, для детальної інформації див. Інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску:** за рецептом. **Р.п. МОЗ України.** Глюкофаж®: № UA/3994/01/01, № UA/3994/01/02, № UA/3994/01/03. Глюкофаж® XR: № UA/3994/02/01, № UA/3994/02/02. **Виробник:** Мерк Санте, Франція / Merck Sante, France. Мерк, СЛ, Іспанія / Merck, SL, Spain. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Фарма Старт». Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до Групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах із медичної тематики. ХСН – хронічна серцева недостатність, ХХН – хронічна хвороба нирок, ЦД – цукровий діабет.

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

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

MERCK  **acino**

Тактика ведення кардіометаболічного пацієнта: на першому місці — контроль інсулінорезистентності



Л.А. Міщенко

Л.К. Соколова



Науково-освітній проєкт «Школа ендокринолога» передбачає не лише класичні лекції, а й консиліуми, під час яких відбувається обговорення окремих клінічних випадків і ситуацій. Так, консиліум № 6 був присвячений обговоренню кардіометаболічного пацієнта, в якому взяли участь старший науковий співробітник ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук Лариса Анатоліївна Міщенко та старший науковий співробітник ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук Любов Костянтинівна Соколова.

Доповідачки наголосили, що терміни «кардіометаболічний пацієнт» і «кардіометаболічний ризик» не є винятково науковими чи літературними; насправді вони характеризують певну категорію пацієнтів, які надзвичайно часто зустрічаються в практиці сімейних лікарів, терапевтів і кардіологів.

На підтвердження цього Лариса Анатоліївна навела клінічний випадок пацієнтки Ш. (віком 53 роки), яка скаржиться на пришвидшене серцебиття, задишку, іноді – дискомфорт стискаючого характеру в ділянці серця при фізичних навантаженнях (піднімання сходами на другий поверх, ходьба вгору), зниження працездатності, надмірну втомлюваність, підвищення артеріального тиску (АТ) до 150/100 мм рт. ст. Анамнез: страждає на артеріальну гіпертензію (АГ) ≈ 5 років (після початку менопаузи), стенокардію напруги ІІІ функціонального класу – із 2020 р. (діагноз підтверджено результатами тред-мил-тесту). Під час проведеної у 2020 р. коронарографії було виявлено стеноз 40% передньої міжшлункової гілки лівої коронарної артерії та 50% огинаючої гілки лівої коронарної артерії (стенози є не настільки критичними, щоб спричинити тяжку стенокардію). Має ожиріння впродовж 25 років. Набрала масу тіла під час першої вагітності, а надалі спостерігалось прогресуюче її збільшення. Із 2020 р. приймає валсартан у дозі 160 мг уранці (інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту не переносять) і ацетилсаліцилову кислоту в дозі 100 мг увечері. При огляді: АТ – 147/102 мм рт. ст., пульс – 76 уд./хв, індекс маси тіла (ІМТ) – 31,7 кг/м², окружність талії – 98 см. Шкіра суха, обличчя набрякле. При фізикальному обстеженні зміни з боку внутрішніх органів і систем відсутні.

Лабораторне обстеження виявило в пацієнтки підвищений рівень тиреотропного гормону (6,29 мкМО/мл), антитіла до тиреоглобуліну (597 МО/мл) і збільшення вмісту глікованого гемоглобіну (6,76%). Підвищеними виявилися також показники сечової кислоти (377 ммоль/л), холестерину (5,78 ммоль/л), ліпопротеїнів низької щільності (3,49 ммоль/л) і глюкози (6,63 ммоль/л), а зниженим – вміст ліпопротеїнів високої щільності (1,49 ммоль/л). З огляду на зазначені дані можна сказати, що жінка є хворою кардіометаболічного профілю, оскільки має і ендокринологічні, і кардіологічні розлади.

Дані електрокардіографії у спокої не виявили відхилень від норми, частота серцебиття становила 72 уд./хв. При проведенні ехокардіографії (ЕхоКГ) виявлено концентричну гіпертрофію лівого шлуночка (індекс маси міокарда лівого шлуночка – 111 г/м²), дилатацію лівого передсердя та діастолічну дисфункцію лівого шлуночка 1 типу. Доплерографічне обстеження судин виявило в ділянці біфуркації загальної сонної артерії атеросклеротичну бляшку розміром 1,5 мм і стеноз судини на 20%.

Слід зауважити, що стенокардія та ішемія не завжди пов'язані з обструкцією коронарних артерій. Причинами ішемії можуть бути також коронарна мікровазальна дисфункція (КМД) і минулий вазоспазм. КМД порушує фізіологічний стан вінцевих судин і кровоток у міокарді в осіб із факторами ризику, зокрема з ожирінням та цукровим діабетом (ЦД), спричиняючи мікросудинну стенокардію й ішемію міокарда (Kunadian V. et al., 2020). Ці прояви КМД вважають наслідком ендотеліальної дисфункції та порушення ендотелій-залежної вазодилатації. КМД може співіснувати з атеросклерозом, погіршуючи загальний стан пацієнта.

Дані епідеміологічних досліджень свідчать, що 60-70% пацієнтів з неабструктивною ішемічною хворобою серця (ІХС) становлять жінки, причому молодші (ніж зазвичай) мають обструктивну ІХС.

Для діагностики мікровазальної стенокардії застосовуються неінвазивна діагностика та функціональна візуалізація. Основними діагностичними методами в цьому випадку є тест толерантності до фізичного навантаження, трансторакальна доплер-Ехо-КГ, ЕхоКГ із контрастуванням міокарда, візуалізація перфузії міокарда, позитронно-емісійна томографія та магнітно-резонансна томографія серця. Ці дослідження слід призначати у випадку високої клінічної імовірності захворювання, потенційної потреби в реваскуляризації, а також доступності цих методів і досвіду в оцінці їхніх результатів. Оскільки більшість із зазначених високоспецифічних досліджень відсутні в звичайних клініках України, при діагностиці мікровазальної стенокардії вітчизняні

лікарі переважно керуються даними тестів із фізичним навантаженням і коронарографії.

Любов Костянтинівна зауважила, що ця пацієнтка привертає увагу тим, що має молодий вік, а спектр її метаболічних порушень є широким, однак не критично тяжким. Саме таких хворих слід лікувати якнайраніше, оскільки очікувана тривалість їхнього життя є досить високою. Так, розпочати лікування хворої з наведеного клінічного випадку потрібно було на етапі набирання маси тіла під час першої вагітності. Найімовірніше, саме тоді у жінки вже спостерігалась інсулінорезистентність. Наступний гормональний зсув – менопауза, котрий ще більше погіршив стан. Дефіцит естрогенів тісно пов'язаний з розвитком інсулінорезистентності, а також з її аспектами (порушенням секреції інсуліну β-клітинами підшлункової залози, погіршенням захоплення глюкози м'язами, посиленням глюконеогенезу і ліпогенезу у печінці, посиленням ліполізму, збільшенням розміру адипоцитів та запаленням жирової тканини). Уповільнення метаболізму жирів і зменшення витрат енергії при менопаузі сприяє прогресуванню вісцерального ожиріння, яке є провідним фактором ризику АГ, ЦД та ендотеліальної дисфункції.

Субклінічний гіпотиреоз та аутоімунний тиреоїдит цієї пацієнтки, підтверджені відповідними лабораторними аналізами, також потребують медичного втручання (гормонозамісної терапії препаратами левотироксину). Тиреоїдні патології та клімактеричному синдрому нерідко притаманне взаємообтяження. Захворювання щитоподібної залози посилюють вазомоторні, емоційно-вегетативні, урогенітальні та шкірні прояви гіпоестрогенемії, а також можуть сприяти прогресуванню пізніх обмінних порушень менопаузи: серцево-судинних хвороб і постменопаузального остеопорозу. Крім того, широка вегетативна симптоматика перименопаузального періоду часто нагадує клінічну картину хвороб щитоподібної залози, тому такі пацієнтки потребують відповідного скринінгу.

Субклінічні дисфункції щитоподібної залози впливають на серцево-судинну систему, тому пацієнти з таким станом частіше звертаються до кардіолога (ніж до ендокринолога). Гіпотиреоз може також провокувати розвиток неалкогольної жирової хвороби печінки, яка, своєю чергою, спричиняє зростання загального кардіометаболічного ризику. Важливість корекції гіпотиреозу обґрунтована тим, що на його тлі спостерігається збільшення серцево-судинної смертності та смертності від усіх причин. Що більшим є рівень тиреотропного гормону, то більша імовірність кардіоваскулярних подій.

У пацієнтки з наведеного клінічного випадку відзначається підвищення рівня глюкози та глікованого гемоглобіну. Загалом патогенез усіх кардіометаболічних захворювань, що розвиваються на тлі ожиріння та дисліпемії, відбувається за єдиним принципом, першою ланкою якого є інсулінорезистентність. У зв'язку із цим лікувати таких пацієнтів необхідно також на етапі інсулінорезистентності чи предіабету, оскільки на той момент, коли в пацієнта діагностують клінічно виражений ЦД 2 типу, зазвичай уже наявні мікро- та макроваскулярні ускладнення.

Основні ланки патогенезу предіабету – наростання рівня глюкози, підвищення вмісту вільних жирних кислот, збільшення об'єму вісцерального жиру й активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Ці патологічні зміни спричиняють окисний стрес та індукують запалення, які, своєю чергою, сприяють ендотеліальній дисфункції, а також порушенню роботи системи фібринолізу. Предіабет асоціюється зі зменшенням мікросудинного кровотоку через порушення судинної реактивності при дисфункції ендотелію, а також зі зменшенням кількості капілярів, отже, з меншою площею обміну газами та метаболітами. Крім того, в умовах предіабету порушується рух інсуліну від капілярів до інтерстицію через везикули.

За даними метааналізу 129 когортних досліджень за участю >10 млн осіб, предіабет асоціюється з підвищенням смертності від усіх причин (у 1,13 раза порівняно із загальною популяцією) й окремо від ІХС, інсульту та поєднаної серцево-судинної патології (у 1,16, 1,15 та 1,14 раза відповідно).

Ризик розвитку клінічно вираженого ЦД 2 типу залежить від рівня глікованого гемоглобіну. Так, якщо цей показник становить 5,0%, ризик ЦД 2 типу складає 0,1%, а за рівня глікованого гемоглобіну 6,0-6,5% – вже 25-50%.

Тактика лікування хворої з наведеного клінічного випадку має бути багатогранною і передбачати модифікацію способу життя (зміна харчування, збільшення фізичної активності, контроль маси тіла, припинення куріння, боротьба зі стресом), корекцію факторів ризику (ЦД, дисліпідемії, АГ), застосування антиангінальних засобів, статинів і блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту чи блокаторів рецепторів до ангіотензину II). При мікроваскулярній стенокардії може бути доцільним призначення β-блокаторів, блокаторів кальцевих каналів, нікорандилу, ранолазину, івабрадину та триметазидину, а при вазоспастичній стенокардії – блокаторів кальцевих каналів, нітратів пролонгованої дії, нікорандилу.

Відповідно до Стандартів медичної допомоги при діабеті (2021), для профілактики та відтермінування настання ЦД 2 типу рекомендовано щонайменше щороку проводити моніторинг клінічного стану. В осіб із предіабетом (особливо в пацієнтів з ІМТ ≥ 35 кг/м², хворих віком < 60 років і жінок з анамнезом гестаційного діабету) для профілактики ЦД слід розглянути терапію метформіном (Глюкофаж®, Merck SL).

За даними клінічних досліджень, застосування метформіну (Глюкофаж®) сприяє первинній та вторинній профілактиці серцево-судинних захворювань. Метааналіз 40 досліджень за участю >10 млн осіб з ІХС виявив, що прийом метформіну забезпечує зниження ризику смерті від усіх причин на 33%, серцево-судинної смерті на 19% та розвитку несприятливих серцево-судинних подій на 17% (Han Y. et al., 2019).

Глюкофаж® XR – це єдиний метформін в Україні, показання до застосування якого передбачають профілактику ЦД 2 типу. Показаннями до призначення Глюкофажу XR є зниження ризику чи затримка початку ЦД 2 типу в дорослих пацієнтів з надмірною масою тіла й порушенням толерантності до глюкози та/або підвищенням глікемії натще, та/або збільшенням рівнем глікованого гемоглобіну, які мають високий ризик явного (маніфестного) ЦД 2 типу або прогресуючі порушення вуглеводного обміну, незважаючи на модифікацію способу життя впродовж 3-6 міс. Паралельно з початком застосування Глюкофажу слід продовжувати зміни способу життя (крім випадків, коли пацієнт неспроможний до таких змін з будь-яких медичних причин). Інші показання до прийому Глюкофажу – лікування ЦД 2 типу в дорослих, особливо в хворих з надмірною масою тіла, коли лише дієтотерапія та фізичні навантаження не забезпечують адекватного глікемічного контролю. Глюкофаж® XR можна застосовувати як монотерапію, в комбінації з іншими пероральними протидіабетичними засобами чи з інсуліном.

Глюкофаж® XR являє собою метформін пролонгованого вивільнення, який слід приймати 1 р/добу, за рахунок чого цей препарат сприяє підвищенню прихильності до лікування. В ретроспективному обсерваційному дослідженні L. A. Donnelly (2009) 40 пацієнтів перевели зі звичайного метформіну на Глюкофаж® XR, у результаті чого прихильність до терапії зросла на 30%. Окрім того, зафіксовано зниження рівня глікованого гемоглобіну з 9,1 до 8,4% (різниця не досягла рівня істотності).

Загалом новий план лікування для хворої з наведеного клінічного випадку має бути таким:

- метформін (Глюкофаж® XR) 2000 мг/добу;
- біспролол (Конкор®) 5 мг уранці;
- левотироксин (Еутирокс®) 25 мкг 1 р/добу за 30 хвилин до сніданку;
- розувастатин (Клівас) 20 мг увечері.

Отже, необхідно наголосити, що в пацієнтів кардіологічного профілю слід обов'язково оцінювати стан метаболізму глюкози та ліпідів, а також функцію щитоподібної залози, коригуючи виявлені відхилення. Застосування метформіну (Глюкофажу XR) дозволяє запобігти розвитку маніфестного ЦД 2 типу чи відтермінувати його початок, а також зменшити смертність у пацієнтів із предіабетом. Глюкофаж® XR – єдиний в Україні метформін, до показань якого входить профілактичне застосування з метою запобігання ЦД.

Підготувала Лариса Стрільчук

UA-GLUC-PUB-112021-091

3y

Л.К. Соколова, д.м.н., В.М. Пушкар'єв, д.м.н., М.Д. Тронько, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, д.м.н., професор, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ

Нейропротекторні властивості тіктової кислоти у хворих на діабет

Діабет є одним із системних захворювань із великою кількістю ускладнень, які впливають на різні системи організму, в тому числі на серцево-судинну й нервову [1]. Зростання частки в загальній популяції літніх людей призводить до проблем, пов'язаних зі зниженням когнітивних здібностей. Відомо також, що в осіб із діабетом деменція спостерігається у 2-3 рази частіше [2].

Когнітивне функціонування включає в себе кілька доменів, як-от пам'ять, мова, візуалізація, сприйняття, увага, виконавчі функції та ментальна швидкість. Пацієнти з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу характеризуються когнітивними порушеннями порівняно зі здоровими людьми, особливо в доменах пам'яті, швидкості обробки інформації, уваги й виконавчого функціонування [3, 4]. Порушення толерантності до глюкози задовго до діагнозу ЦД 2 типу вже призводить до когнітивних порушень. Ці зміни часто відбуваються в поєднанні з іншими судинними та метаболічними розладами, включаючи гіпертонію, ожиріння й дисліпідемію, що визначається як метаболічний синдром [3].

Зв'язок між ЦД і деменцією є сильнішим для судинних когнітивних порушень, а отже, цереброваскулярні захворювання можуть бути найважливішим чинником таких порушень у разі ЦД. Хоча точні механізми, за допомогою яких ЦД впливає на мозок, залишаються незрозумілими, зміни судинної мережі мозку, порушення передачі сигналів інсуліну (Ins) у тканинах мозку, інсуліно-резистентність (IR), токсичність глюкози, окислювальний стрес, накопичення кінцевих продуктів глікування (AGE), ефекти гіпоглікемії та зміни метаболізму амілоїду можуть бути залучені до патогенезу [5, 6]. Когнітивні порушення, пов'язані з ЦД, також можуть бути опосередковані ішемією мозку, яка може мати адитивний або синергійний ефект із нейродегенеративними процесами [7].

Зміни в нервовій системі, пов'язані з когнітивними порушеннями при ЦД

1. Атрофія головного мозку визначається зменшенням тканини головного мозку, що є результатом нейродегенеративних процесів, як-от втрата нейронів і ослаблення їх взаємозв'язку. Було виявлено посилення атрофії при ЦД 2 типу, пов'язане з когнітивними порушеннями [4].

2. Хвороба церебральних малих судин (cSVD) – патологічні процеси з різною етіологією, які впливають на невеликі артерії,

артеріоли, венули та капіляри головного мозку [8]. Ознаками cSVD є ураження білої речовини (WML), мікрокрововиливи, «німі» мозкові інфаркти та лакунарні аномалії [9]. Патолофізіологія WML включає множинні чинники судинного (через ішемію або артеріосклероз) або запального (через трансудацію cerebrospinal fluid, CSF) походження [8]. Відзначено специфічні глибокі (підкіркові) WML і перивентрикулярні WML у пацієнтів із ЦД 2 типу, які пов'язані з порушеннями когнітивної функції [9], особливо в доменах швидкості обробки, пам'яті, уваги, виконавчих функцій, а також швидкості моторики [4].

3. У пацієнтів із ЦД 2 типу виявляють «німі» мозкові інфаркти (лакунарні, кортикальні, підкіркові), які також пов'язані з порушеннями когнітивних здібностей [4, 9].

4. Порушення церебральної перфузії, особливо в острівцевій корі, пов'язане з когнітивними характеристиками [10, 11]. Після введення Ins хворим на ЦД поліпшувалася пам'ять і вербальна швидкість, а також покривувалася перфузія в острівцевій корі, що свідчить про зв'язок перфузійних процесів із сигнальними механізмами Ins [4]. Ці дані вказують, що в когнітивних процесах беруть участь судинні механізми.

5. Нейрональна дисфункція належить до всіх порушень нейронної системи, включаючи зниження функціональної активності певних ділянок мозку та порушення зв'язків між ними. Дослідження з використанням амплітуди низькочастотних флуктуацій (ALFF), вимірювання спонтанної активності нейронів, регіональної однорідності, нейронної регіональної синхронізації та функціональної зв'язності показали аномальну активність мозку в пацієнтів із ЦД 2 типу [12]. Оцінка метаболічних змін кількості N-ацетиласпартату, холіну, креатину, міо-інозиту, γ-аміномасляної кислоти (ГАМК) і глутамату показала вищі рівні ГАМК у пацієнтів із ЦД 2 типу з високим рівнем HbA_{1c} на тлі ослаблених когнітивних здібностей. Імовірно, в пацієнтів із ЦД 2 типу відбуваються зміни в системі ГАМК-ергічних нейротрансмітерів, які пов'язані з когнітивною дисфункцією [4].

Механізми порушення когнітивних здібностей при ЦД

Патогенез хвороби Альцгеймера

Хвороба Альцгеймера (ХА) є нейродегенеративним розладом, пов'язаним із деградацією нейронів. Мутації в певних генах спричиняють сімейні форми ХА, але >90% пацієнтів із ХА характеризуються спорадичним типом захворювання [13].

ХА характеризується двома основними патологічними ознаками: старечими (сенільними) бляшками (SP) і нейрофібрилярними клубочками (NFT) (рис. 1) [5, 6, 14]. Ця патологія лежить в основі клінічного прояву нестачі пам'яті з подальшою втратою здатності до суджень, швидкості мови, розумових здібностей та інших когнітивних функцій. SP – позаклітинне накопичення агрегованого β-амілоїдного білка (Aβ), яке відбувається в корі головного мозку пацієнтів із ХА, що спричиняє запальні реакції шляхом активації астроглії та мікроглії [13]. Олігомери Aβ можуть індукувати синаптичну дисфункцію, порушуючи аксональний перенесення мітохондрій і везикул, що містять нейротрофічний фактор мозку (BDNF) та які відіграють вирішальну роль у синаптичній передачі [15, 16].

На постсинаптичній мембрані олігомери Aβ взаємодіють із рецепторами глутамату та розрегульованим припливом кальцію, що погіршує довгострокове потенціювання (LTP) [13].

Патологія ЦД і Aβ

Метаболічні захворювання значно скорочують тривалість життя та пов'язані з підвищенням артеріальним тиском, серцево-судинними захворюваннями, дисліпідемією, гіперхолестеринемією й запальними станами. Дослідження показали, що в пацієнтів із ЦД 2 типу частіше розвивається когнітивна дисфункція та проявляється підвищена сприйнятливість до ХА [13, 17]. Високі рівні циркулюючого Ins при ЦД 2 типу можуть чинити негативний вплив на пам'ять та інші когнітивні функції через down-регуляцію інсулінових рецепторів



Л.К. Соколова

В.М. Пушкар'єв



М.Д. Тронько

(IR) на гематоенцефалічному бар'єрі (ГЕБ). Як наслідок, знижується швидкість перенесення Ins у мозок, що призводить до IR. Пригнічення передачі сигналів Ins спричиняє також порушення транспорту глюкози та її метаболізму, що сприяє змінам мітохондріальних процесів, пов'язаних із генеруванням енергії та зі збільшенням кількості реакційно-здатного кисню й азоту (ROS і RNS), які ушкоджують мітохондрії та інші клітинні компоненти [1]. Пов'язані з IR порушення утилізації глюкози підсилюють стрес ендоплазматичного ретикулуму (ER), який дерегулює ліпідний обмін, зумовлюючи накопичення токсичних ліпідів у тканинах головного мозку. Всі ці події призводять до підвищення рівня окисного стресу, відповідального за нейродегенерацію, що спостерігається при ХА. IR і утворення Aβ можна вважати провідними причинами підвищення окисного стресу, котрі сприяють фосфорилуванню IRS-1/2, а також окислювальному пошкодженню білків, які беруть участь у гліколізі, циклі Кребса та синтезі АТФ, що призводить до зниження метаболізму глюкози й IR [1, 5, 6].

Патологія ЦД і тау-білок

NFT є внутрішньоклітинним накопиченням агрегованого тау-білка, пов'язаного з мікротрубочками. Гіперфосфорилування тау індукуює його агрегацію, а ступінь накопичення NFT добре корелює зі втратою нейронів і деменцією в пацієнтів із ХА [13]. У мозку мишей і щурів із ЦД 1 та 2 типів спостерігається значне збільшення вмісту фосфо-тау [18]. Однією з найважливіших протеїназ, що беруть участь у фосфорилуванні тау, є GSK-3β (кіназа глікогенсинтази-3β) [13]. IR може викликати аномальну активацію GSK-3β, активність якої посилюється в моделях ЦД 1 та 2 типів, сприяючи накопиченню гіперфосфорильованого тау [19]. Ще однією протеїназою, залученою до фосфорилування тау по сайту S396 у діабетичних мишей *db/db*, є c-jun N-кінцева кіназа (JNK). Активність фосфатаз також важлива для регулювання рівня фосфорилування тау; активність деяких із них, як-от фосфатаза 2A (PP2A), порушується в тканинах мозку при ХА та ЦД [20]. Ці дані свідчать про те, що абераційний сигналінг Ins може змінювати активність GSK-3β і PP2A, посилюючи фосфорилування тау.

Гіперглікемія

Гіперглікемія є визнаним чинником ризику для когнітивних порушень [2]. Біологічні причини таких змін пов'язують із пошкодженням нейронів у результаті утворення AGE, окислювальним і осмотичним стресом, що руйнують ГЕБ і, як наслідок, припливом токсичних речовин, які ушкоджують нервову структуру [21, 22]. Високі рівні глюкози, зміна її поглинання та метаболізму в таламусі спричиняє розвиток когнітивної дисфункції. Надлишок глюкози в мозку посилює утворення AGE, вивільнення прозапальних факторів, збільшення кількості ROS, які можуть індукувати активацію поліольних шляхів, що

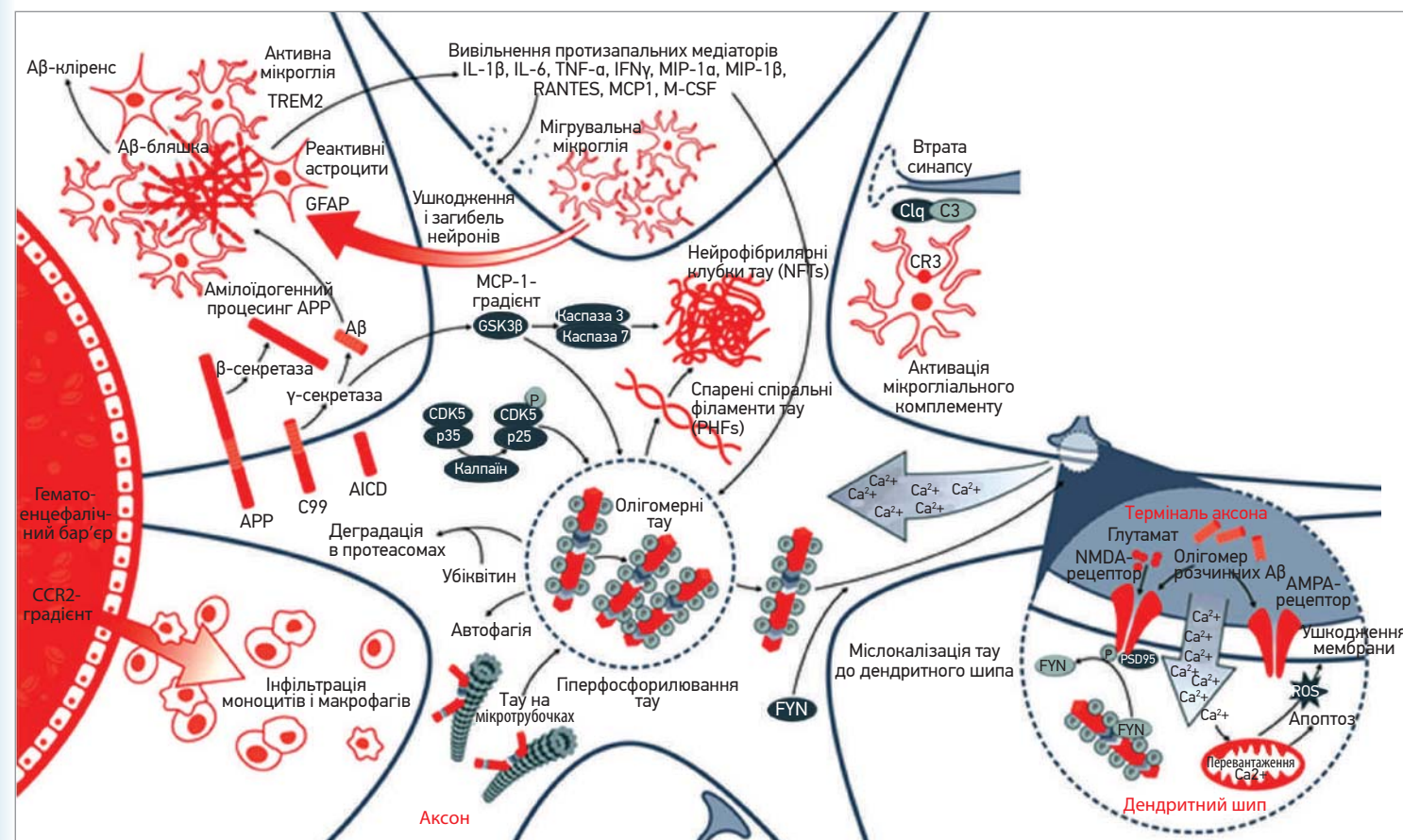


Рис. 1. Запальні процеси в нейронах і хвороба Альцгеймера (адаптовано зі схеми Absam, Велика Британія)

Л.К. Соколова, д.м.н., В.М. Пушкар'юв, д.м.н., М.Д. Тронько,
академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, д.м.н., професор,
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ

Нейропротекторні властивості тіоктової кислоти у хворих на діабет

Продовження. Початок на стор. 30.

Нейропротекторні ефекти ТК при ішемічній травмі було продемонстровано в декількох різних експериментальних моделях. Одержані дані свідчать про те, що антиоксидантні властивості ТК, зокрема здатність відновлювати вміст GSH, корелюють з її здатністю сприяти гліально-нейрональній взаємодії та нейропроліферації. Ці результати вказують на те, що негайне лікування ТК після ішемічної травми може мати значні нейрорепаративні ефекти, опосередковані (щонайменше частково) активацією рецепторів інсуліну. Отже, ТК може бути корисною для лікування гострого ішемічного інсульту [44].

Тобто ТК діє як потужний нейропротектор, сприяючи нейропроліферації після ішемічного ураження мозку. Незважаючи на доступність найсучасніших нейрохірургічних методів, інфаркт ділянки середньої мозкової артерії все ще призводить до високого рівня смертності. Отже, нейрорепаративні шляхи та шляхи виживання є потенційними терапевтичними мішенями при гострій ішемічній травмі в клінічних умовах. Термінове лікування ТК, яке проводиться після інсульту протягом короткого вікна лікування, має значний нейрорепаративний ефект і сприяє довгостроковому функціональному відновленню завдяки посиленню протизапальним й антиоксидантним діям, опосередкованим (щонайменше частково) активацією рецепторів інсуліну. Ці результати надають додаткові докази позитивних терапевтичних ефектів ТК при лікуванні ішемічного інсульту й дають змогу розробляти нові клінічні підходи щодо мінімізації пошкодження внаслідок ішемії/реперфузії [44].

Для дослідження нейропротекторних ефектів ТК використовували модель оклюзії/реперфузії середньої мозкової артерії. Показано, що ТК послаблює пошкодження внаслідок церебральної ішемії та реперфузії через IR/Akt-залежне інгібування NADPH-оксидази. Встановлено, що ТК може активувати рецептори інсуліну та сигнальні шляхи PI3K/Akt, інгібувати експресію й активність NADPH-оксидази, а згодом пригнічувати утворення супероксиду та знижувати ключові показники окисного стресу, включаючи малоновий діальдегід, карбонільований білок та 8-OHdG (8-hydroxy-2'-deoxyguanosine). ТК також знижує кількість TUNEL-позитивних клітин і посилену активність каспази-3, індуковану за умов оклюзії/реперфузії середньої мозкової артерії [45].

Останнім часом досліджується вплив ТК на захворювання ЦНС, як-от ХА, хвороба Паркінсона (ХП), хвороба Гантінгтона (ХГ), розсіяний склероз (РС) і пошкодження спинного мозку.

Дисфункція мітохондрій відіграє важливу роль у патогенезі інвалідизувальних нейродегенеративних захворювань, як-от ХА, ХП, ХГ, РС, аміотрофічний латеральний склероз й атрофія м'язів хребта, через порушення біоенергетичних властивостей клітин [46]. На сьогоднішній день звичайні терапевтичні препарати мають низку обмежень через різноманітність клітинних сигнальних шляхів, задіяних у разі цих хвороб, і токсичний потенціал цих засобів. ТК – це жирна кислота, котру використовують як добавку при низці захворювань, як-от периферичний невропатії та нейродегенеративні розлади. ТК діє як ферментативний кофактор, здатний регулювати обмін речовин, вироблення енергії та біогенез мітохондрій, що дало змогу назвати її мітохондріальнимнутрицевтиком. Антиоксидантна здатність ТК пов'язана з двома тіоловими групами, які запобігають надмірному утворенню вільних радикалів і поліпшують функцію мітохондрій. Ба більше, ТК впливає на механізми епігенетичної регуляції в генах, пов'язаних з експресією різних запальних медіаторів, як-от PGE2, COX-2, iNOS, TNF, IL-1 β та IL-6. Що стосується фармакокінетичного профілю, то ТК характеризується швидким поглинанням, низьким ризиком у разі тривалого застосування та невеликою

біодоступністю, а метаболізується головним чином у печінці [37].

Пероральний довгостроковий прийом ТК до 60 мг/кг/день у щурів не виявив негативних наслідків щодо маси тіла, гістопатологічних висновків й аналізів крові. Клінічні випробування з оцінкою несприятливих наслідків для здоров'я людей проводили в дозах до 2400 мг/день, які показали відсутність побічних негативних ефектів проти плацебо [47].

Було показано, що тривале лікування ТК зменшує залежний від гіпокампа дефіцит пам'яті, значно покращуючи навчання та пам'ять у водному лабіринті Морріса, порівняно з мишами Tg2576 (модель ХА), які не отримували ТК [48]. В іншому дослідженні оцінювали ефекти ТК на мишей SAMP8 (senescence-accelerated mouse prone 8) із порушенням навчання та пам'яті, які показали, що ТК може покращити пам'ять у різних парадигмах. Досліді щодо розпізнавання об'єктів продемонстрували, що миші, які отримували ТК, мали вищий індекс пам'яті, ніж контрольні миші [49].

У трансгенних мишей зі зміною тауопатії знижували рівень білка тау, модулюючи активність кальпаїну-1 і, можливо, інших кіназ. Окрім того, спостерігали припинення втрати нейронів і фероптозу за дії ТК.

Цікаво, що за нейропсихологічною оцінкою, загальний рівень деменції при лікуванні ТК покращувався в пацієнтів, які мали ХА та ЦД 2 типу, порівняно з групою лише з ХА на всіх етапах дослідження [37].

ХП є другим за частотою нейродегенеративним розладом у людей, що старіють, і характеризується руховими симптомами, пов'язаними зі втратою дофамінергічних нейронів у чорній субстанції, що призводить до зменшення дофамінергічних терміналів смугастого тіла. Дослідження показали, що, крім зменшення когнітивного дефіциту, ТК також може ослабити рухові порушення, пов'язані з ХП [50]. ТК забезпечувала нейропротекцію від втрати нейронів чорної субстанції, що може бути результатом ослаблення окисного стресу, а також підвищувала рівень дофаміну та норадреналіну в гіпокампі щурів навіть у дозі 20 мг/кг [35].

ХГ – хронічне нейродегенеративне захворювання та спадковий автосомно-домінантний розлад ЦНС, спричинений єдиною генетичною мутацією [51], що характеризується загальною нейронною втратою ядрі, зовнішньої частини сочевиного ядра мозку, корі головного мозку, меншою мірою – в гіпокампі та ядрі субталамуса [52]. Цей розлад характеризується руховими симптомами та когнітивними й поведінковими особливостями [51]. Дослідження ефектів ТК щодо ХГ у щурів показало, що лікування α -LA покращувало просторову пам'ять, оцінену за допомогою водного лабіринту Морріса [52]. Автори продемонстрували, що добавки α -LA впливають на просторову пам'ять, послаблюючи окислювальну травму, спричинену іонами заліза та міді, що спостерігається при вікових розладах.

РС – це захворювання, котре призводить до втрати мієліну в ЦНС. Активні форми кисню (АФК) є токсичними метаболітами. Накопичені дані вказують на те, що опосередкований АФК апоптоз олігодендроцитів (OLG) відіграє важливу роль у патогенезі РС за умов окисного стресу [53]. Дослідження на експериментальній моделі РС впливу ендогенного антиоксиданта ТК як скавенджера АФК щодо загибелі OLG та дегенерації мієліну під час демієлінізації, спричиненої купрізоном, показали, що лікування ТК значно збільшувало популяцію зрілих OLG (клітин MOG+), а також знижувало окислювальний стрес (за рівнем АФК, COX-2 і PGE2) та кількість медіаторів апоптозу (за рівнем каспази-3 та співвідношенням Bax/Bcl2) у мозолистому тілі. ТК значно стимулює популяцію клітин глії NG2+, або полідендроцитів (NG2-хондроїтинсульфат-протеоглікан-позитивна глія) з 4-го тижня. Отже, ТК може запобігати апоптозу, затримує демієлінізацію

та стимулює механізми виживання й регенерації OLG у мозолистому тілі [54]. Показано також, що вживання 1200 мг ТК на добу сприятливо впливає у хворих на РС на кілька запальних цитокінів, включаючи INF- γ , IL-4, TGF- β та молекули адгезії ICAM-1, VCAM-1 [35, 55].

Уведення ТК тваринним моделям із РС значною мірою зменшує запалення, демієлінізацію та втрату аксонів, а також зменшує кількість CD3+ Т-клітин та CD11b+ моноцитів/макрофагів у спинному мозку. Було встановлено, що лікування ТК значно зменшувало кількість CD4+ та галектин-3+ імунних клітин у мозку [56]. LA може виявитися корисним у лікуванні РС, пригнічуючи активність MMP-9 і перешкоджаючи міграції Т-клітин у ЦНС [35].

Отже, ТК проявляє захисний ефект проти токсичної демієлінізації за рахунок гальмування окислювально-відновного сигналіну та зменшення вразливості полідендроцитів до ексайтотоксичної дії.

В іншій роботі досліджувалися нейропротекторні ефекти ТК за умови нейротоксичності, викликані введенням AlCl3 мишам [57]. ТК посилювала пам'ять про пержитий страх і перевагу соціальної новизни порівняно з групою, яка отримувала тільки AlCl3. Було показано, що ТК нейтралізує дію токсичних металів на нервову тканину як безпосередньо, так і побічно завдяки своїй здатності підвищувати рівень внутрішньоклітинного глутатіону. На додаток до прямих антиоксидантних властивостей виявилось, що ТК і DHLA мають здатність хелатувати активні в окисно-відновлювальних реакціях метали, як-от мідь, вільне залізо, цинк [35].

ТК є унікальною серед природних антиоксидантів сполукою, адже вона відповідає багатьом вимогам, що робить її потенційно високоефективним терапевтичним засобом у разі патологічних станів, пов'язаних з окисними пошкодженнями. Є дані, що ТК демонструє терапевтичний ефект навіть щодо зниження рівня глюкози в умовах діабету, стимулюючи експресію та мобілізацію на клітинну мембрану транспортерів глюкози. Так само добавки ТК мають численні сприятливі ефекти на відновлення функції мітохондрій і на окислювальний стрес, пов'язаний із деякими захворюваннями та старінням [58].

Показано, що сигнальний шлях PI3K/Akt, який є ключовим щодо регуляції росту клітин, проліферації, диференціації, виживання та метаболізму, модулюється ТК. Зокрема, дисбаланс PI3K/Akt, пов'язаний із віком і ХА, відновлювався в щурів протягом 3 тиж після додавання ТК у питну воду [59]. Лікування ТК значно посилює фосфорилування Akt і призводить до відновлення співвідношення pJNK/pAkt у корі мозку щурів при старінні. Запобігання індукованого севофлураном апоптозу за допомогою ТК відбувалося шляхом відновлення рівнів фосфорилування Akt і GSK3- β у гіпокампі [60]. Активуючи сигнальний шлях PI3K/Akt, ТК, яку вводили протягом 3 днів, послаблювала ішемію головного мозку та зменшувала пошкодження, спричинені реперфузією, в дорослих щурів [45, 48].

Тобто проведені дослідження переконливо свідчать про безпосередню роль антиоксидантних механізмів дії ТК у реалізації її клінічних ефектів. Слід зазначити, що в ангіоневрології на сьогодні для дуже малої кількості антиоксидантів є переконлива доказова база, що свідчить про кореляцію клінічних і біохімічних параметрів їхньої ефективності, тобто верифіковане підтвердження клінічної значущості їхніх біохімічних ефектів. ТК у цьому відношенні має пріоритет перед більшістю сучасних нейропротекторів-антиоксидантів, що дає можливість обґрунтовано говорити про її реальні клінічні можливості. Загалом сьогодні ТК може розглядатись як один із найперспективніших нейропротекторів у терапії різних форм гострих і хронічних порушень мозкового кровообігу. З огляду на значення вільнорадикальних процесів у механізмах старіння мозку в розвитку нейродегенеративної патології (ХА та ХП) [61] можна припускати також доцільність застосування цього засобу в лікуванні дозозалежних форм неврологічної патології, а також пов'язаних із віком когнітивних розладів (синдром м'якого когнітивного зниження).

Сьогодні на українському ринку продуктів ТК представлена дієтична добавка Тіокт Q10 в інноваційній формі контрольованого вивільнення активної речовини. Це дає

можливість постійної підтримки необхідного рівня ТК в організмі людини.

Тіокт Q10 вироблений за унікальною запатентованою технологією M.A.T.R.I.S.®, яка забезпечує покриття частинок ТК інноваційними полімерними мембранами. Саме така форма забезпечує контрольоване вивільнення активної речовини протягом 8 год від моменту прийому. Унікальна технологія дає змогу значно розширити межі фармакокінетики ТК для повнішого використання її терапевтичних властивостей. У Тіокт Q10 це відбувається шляхом реалізації механізму FAST/RETARD, тобто частина активної речовини вивільняється швидко (FAST), а друга частина – повільно й постійно (RETARD), що гарантує максимальну ефективність [62].

Неможливо не звернути увагу на ще одну важливу особливість Тіокт Q10 – високе дозування активної речовини: 800 мг ТК. Це дає змогу заповнити нейрональний дефіцит значно швидше порівняно з іншими препаратами ТК [63].

На окрему увагу заслуговує лікарська форма саше, що значно підвищує безпеку та прихильність до лікування. Окрім ТК, дієтична добавка Тіокт Q10 містить ще два компоненти: ацетил-L-карнітин (1000 мг) і коензим Q10 (25 мг).

Ацетил-L-карнітин поліпшує енергетичний статус клітин, сприяючи β -окисленню жирних кислот на мітохондріальному рівні, а також ефективно протидіє окислювальному стресу та пригнічує експресію прозапальних медіаторів [64].

Коензим Q10, своєю чергою, забезпечує захист від перекисного окислення ліпідів як на клітинному, так і на мітохондріальному рівні, запобігаючи нейрональній загибелі, а також знижує синтез прозапальних молекул [65].

Отже, Тіокт Q10 – це ретельно підібрана комбінація складових діючої речовини, яку слід рекомендувати для підтримки нормального функціонування органів, тканин і клітин, а також як джерело енергії для функціонування та забезпечення життєдіяльності організму.

ВИСНОВКИ

ТК – потужний природний антиоксидант, який впливає на низку клітинних процесів, включаючи пряме видалення радикалів, рециклінг, хелатування металів, регенерацію ендогенних антиоксидантів, як-от вітаміни С та Е, модуляцію активності факторів транскрипції, пов'язаних з експресією клітинних антиоксидантів. ТК діє також як кофактор біоенергетичних мітохондріальних ферментів. Показано, що вона покращує функцію ендотелію та кровоток, відновлює пошкоджені клітини в ЦНС, а також прискорює синтез GSH, який відіграє вирішальну роль у регулюванні експресії декількох антиоксидантних і протизапальних генів, має протидіабетичні властивості.

Сучасні дані надійно свідчать про те, що ТК характеризується потужними нейропротективними ефектами та здатна покращувати когнітивні параметри, усуваючи порушення, пов'язані з різноманітними нейродегенеративними розладами (ХА, ХП, ХГ, РС, пошкодження спинного мозку та ін.), впливом нейротоксинів, металів, а також із нормальним старінням. ТК покращує пам'ять у різних парадигмах навчання та пам'яті, включаючи аверсивну, просторову й розпізнавальну пам'ять.

В основі біохімічних механізмів дії ТК лежать її позитивні ефекти щодо інсулінового рецептора, сигнального шляху PI3K/Akt і рівня Nrf2, а також пригнічення ключового прозапального фактора NF- κ B, експресії та секреції запальних цитокінів і медіаторів, як-от PGE2, COX-2, iNOS, TNF, IL-1 β та IL-6.

Список літератури знаходиться в редакції.

Соколова Л.К., Пушкар'юв В.М., Тронько М.Д. Нейропротекторні властивості α -тіоктової кислоти у хворих на діабет. Проблеми ендокринної патології. 2021; 78 (4): 146-158.

UA-TIOK-PUB-112021-037



О.М. Радченко, д.м.н., професор, завідувачка кафедри внутрішньої медицини № 2, Н.С. Бек, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Гіперпаратиреоз у практиці лікаря загальної практики: діагностична настороженість

Огляд літератури та клінічні випадки

Продовження. Початок на стор. 27.

Клінічний випадок первинного ГПТ

Пацієнт (віком 36 років) скаржиться на часті головні болі, запаморочення, підвищення артеріального тиску (АТ) до 180/110 мм рт. ст. Вважає себе хворим 6 років, коли помітив підвищення АТ і болі в попереку. Амбулаторно виявлені конкременти в правій нирці та діагновано симптоматичну артеріальну гіпертензію ниркового генезу. 4 роки знаходився під спостереженням терапевта й уролога. 2 роки тому після ниркової кільки успішно виконано правобічну черезшкірну нефролітотрипсію. Впродовж року пацієнт не мав скарг з боку сечовидільної системи, однак спостерігалися епізоди підвищення АТ, тому чоловік нерегулярно приймав лізиноприл 10 мг/добу. В останні 2 тиж підвищився АТ до 175/100 мм рт. ст., турбували болі в попереку. Анамнез життя без особливостей, у батька наявний багатовузловий зоб, у матері – гіпертонічна хвороба. Має алергічну реакцію на пеніцилін у вигляді кропив'янки. Гепатит, туберкульоз, венеричні та психічні хвороби заперечує. Шкідливих звичок не має.

Об'єктивно: маса тіла – 126 кг, зріст – 180 см, індекс маси тіла – 38,9 кг/м², конституція гіперстенічна. Набряки відсутні. Передня поверхня шиї не змінена, в правій частці щитоподібної залози визначається м'який та рухомий вузол ≈2 см, не болючий. Лімфатичні вузли не пальпуються. Частота дихання – 17/хв, везикулярне дихання. Ліва межа серця – серединно-ключичною лінією, інші межі в нормі, судинний пучок не виходить за межі груднини, тони чисті, ритмічні, акцент II тону над аортою, частота серцевих скорочень і пульс – 68 уд./хв; АТ на обох руках – 160/100 мм рт. ст., на ногах – 170/110 мм рт. ст. Змін травної системи не виявлено. Симптом Пастернацького є слабопозитивним з обох боків, сечовипускання – до 10 р/добу. Діагностичний пошук включав низку досліджень (табл. 5).

Таблиця 5. Результати обстеження пацієнта з первинним ГПТ
Загальний аналіз крові: гемоглобін 154 г/л, лейкоцити 5,7×10 ⁹ /л (паличко-ядерні 6%, сегментоядерні 47%, лімфоцити 37%, моноцити 8%, еозинофіли 2%), еритроцити 5,04×10 ¹² /л, колірний показник 0,9, ШОЕ 3 мм/год
Загальний аналіз сечі: питома вага 1020, білок 0,033 г/л, лейкоцити 5-7 в п/з, еритроцити 10-12 в п/з, клітини епітелію 0-1 в п/з
Біохімічний аналіз крові: загальний білірубін 13,8 мкмоль/л, АЛТ 30 од./л, АСТ 21 од./л, холестерин 6,0 ммоль/л, креатинін 82 мкмоль/л, загальний білок 70,9 г/л, лужна фосфатаза 261 од./л, глюкоза 5,4 ммоль/л
Коагулограма: протромбіновий час 17,8 с, індекс 73%, загальний фібриноген 3,2 г/л
Кальцій загальний 3,46 ммоль/л, кальцій іонізований 1,12 ммоль/л, фосфор 0,71 ммоль/л
ПГ 276,7 пг/мл (норма: 15–66 пг/мл), тиреотропний гормон 0,52 мМО/л, тироксин 15 нг/дл, антитіла до тиреопероксидази 12 МО/мл
УЗД органів черевної порожнини: печінка не збільшена, ехогенність не підвищена, структура однорідна. Жовчний міхур розташований типово, вміст гомогенний, стінка не потовщена, холедох не розширений. Підшлункова залоза однорідна, ехогенність не підвищена, контур чіткий. Селезінка не змінена
УЗД нирок: нирки розташовані типово. Розміри: ліва 130×68,5 мм, права 100×51,0 мм. Паренхіма обох нирок чітка, чашково-мискова система розширена. В обох нирках візуалізуються множинні конкременти
УЗД щитоподібної залози: розташована типово, звичайних розмірів, справа в нижній третині візуалізується вузол 20 мм у діаметрі, каудальніше від вузла визначається гіпоехогенне чітко контуроване утворення 10 мм, схоже на аденому ПЩЗ. Регіональні лімфатичні вузли не збільшені
КТ щитоподібної залози: аденома правої ПЩЗ. Вузол правої частки щитоподібної залози
ЕКГ: помірні ознаки гіпертрофії міокарда лівого шлуночка
ЕхоКГ: розміри камер серця в межах норми, структура та функція клапанів не змінені, скоротливість міокарда збережена

Клінічний діагноз: первинний ГПТ (аденома ПЩЗ); багатовузловий зоб II ступеня, еутиреоз; ожиріння II ступеня; хронічна хвороба нирок (ХХН): хронічний калькульозний пієлонефрит у фазі нестійкої ремісії, ХНН0; симптоматична артеріальна гіпертензія (II стадія, 2 ступінь), ризик високий. Пацієнта скеровано до хірургічного відділення, де проведено правобічну паратиреоїдектомію та правобічну гемітиреоїдектомію. Препарат: права частка щитоподібної залози з вузлом 20 мм у діаметрі жовто-рожевого кольору; вузол ПЩЗ 15×10 мм; гістологія: аденома ПЩЗ, багатовузловий колоїдний зоб. Післяопераційний період минув без ускладнень, пізніше проведено двобічну черезшкірну нефролітотрипсію. Перебуває під спостереженням уролога й ендокринолога, жодних скарг не має, конкременти в нирках відсутні, АТ нормалізувався.

Особливістю наведеного клінічного випадку є те, що в молодого пацієнта з уролітіазом і симптоматичною артеріальною гіпертензією після успішної ліквідації уролітіазу зберігалася артеріальна гіпертензія, що зумовило потребу обстеження щитоподібної залози, після чого знайдено вузол, схожий на аденому ПЩЗ. Подальше визначення вмісту ПГ і кальцію дозволило діагностувати первинний ГПТ, провести хірургічне лікування, що

зумовило ліквідацію симптоматичної артеріальної гіпертензії. Цей випадок свідчить про потребу дуже ретельного обстеження молодих пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Вторинний ГПТ, певно, є частішим у загально-клінічній практиці, оскільки з'являється за порушення функції нирок (ШКФ <60 мл/хв) і характеризується, крім підвищення рівня ПГ та гіперплазії ПЩЗ, порушенням обміну фосфору й кальцію, ураженням кісток, кальцифікацією судин і м'яких тканин. Водночас вторинний ГПТ зумовлюють дефіцит вітаміну D, синдром мальабсорбції та застосування медикаментів (діуретики, бісфосфонати, літій, деякі моноклональні антитіла). Патогетичними чинниками появи вторинного ГПТ є затримка фосфатів, зменшення кількості рецепторів до нього (VDR) й афінності кальцію до кальцій-чутливих рецепторів (CASR) ПЩЗ, резистентність кісток до дії ПГ. Вторинний ГПТ можна спостерігати вже на ранніх стадіях ХХН; його частота зростає з її прогресуванням (особливо в термінальній стадії). Серед ¼ пацієнтів з термінальною стадією ХХН на гемодіалізі діагностують ГПТ. Третинний ГПТ з'являється в хворих із трансплантованою ниркою.

Найскладнішими для діагностики є нейроендокринні пухлини (НЕП), які можуть асоціюватися із ГПТ і порушеннями кальцієвого обміну, зокрема, пухлини підшлункової залози (гастроиноми, інсуліноми) та шлунково-кишкового тракту на тлі синдромів Золлінгера – Еллісона чи MEN1, карциноід. Описано карциноід за поліпозу шлунка на тлі ГПТ у 4 братів і сестри, причому синдром MEN1 був виключений [12]. Також є повідомлення про поєднання НЕП підшлункової залози з гіперкальціємією [13]. Крім травної системи, НЕП можуть локалізуватися в бронхах, тимусі, гіпофізі (пролактиноми, рідше – гормонально неактивні пухлини та соматотропіноми), надниркових залозах, де вони зазвичай є гормонально неактивними, але деколи здатні синтезувати кортизол або альдостерон; рідше це феохромоцитоми.

Хоча НЕП шлунка діагностуються доволі рідко (1%), через візуальну схожість з епітеліальними поліпами та особливості клініки й перебігу вони є актуальною проблемою. Захворюваність на них упродовж останніх років зросла у 8-9 разів, що може пояснюватися і покращенням діагностики. Описані НЕП шлунка 3 типів: утворення 1 типу з'являються на тлі атрофічного гастриту в тілі шлунка, пухлини 2 типу розвиваються на тлі первинної гіпергастринемії (синдром Золлінгера – Еллісона) та за MEN1 (до 30%), утворення 3 типу є спорадичними, класифікуються як нейроендокринний рак. НЕП 1-2 типів підлягають ендоскопічній резекції або лише спостереженню. Лабораторна діагностика НЕП шлунка включає, крім стандартних обстежень, визначення рівнів гастринемії, хромограніну А, а за підозри на MEN1 – рівнів іонізованого кальцію, фосфатів, ПГ, гормонів гіпофізу, генетичних досліджень.

Отже, різноманіття клінічних проявів, труднощі ранньої діагностики вторинного ГПТ і НЕП зумовлюють потребу урахування та виключення їх сімейними лікарями, а також терапевтами, гастроентерологами, що ілюструє власне клінічне спостереження.

Клінічний випадок із власної практики

Пацієнтка (віком 28 років) упродовж 13 років хворіла на ХХН: тубулоінтерстиційний нефрит, діагнований з 15-річного віку, спостерігалася в нефролога та періодично отримувала симптоматичну терапію. У віці 19 років під час планового обстеження проведено фіброезофагогастроуденоскопію (ФЕГДС), після чого діагновано поліп тіла шлунка. Впродовж подальших 4 років не з'являлася на огляди. З 23 років стан хворої погіршився: турбували головні болі, періодична нудота, болі у великих суглобах, запаморочення, слабкість; лікувалася стаціонарно в нефрологічному відділенні, де діагновані ускладнення хронічного інтерстиційного нефриту – хронічна ниркова недостатність і вторинний ГПТ. Упродовж подальших 5 років пацієнтка ретельно дотримувалася рекомендацій нефролога, однак ниркова недостатність прогресувала (від 3 до 5 стадії, креатинін 0,210-0,550 ммоль/л, ШКФ 60-15 мл/хв/1,73 м²); їй був рекомендований гемодіаліз, від якого пацієнтка відмовилася. Останній рік жінку турбували епізоди свербежу шкіри та нудота, а також періодичні поліартралгії, що пов'язували з остеопорозом на тлі ГПТ. За півроку до звернення до клініки рівень ПГ становив 115 пг/мл (норма – 15-66 пг/мл). Анамнез життя без особливостей, мати хворіє на гіпертонічну хворобу; в сестри матері виявлено багатовузлове воло та ХХН. Гепатити, туберкульоз, венеричні та психічні хвороби в себе і в родині заперечує. Шкідливих звичок не має.

Під час фізикального обстеження виявлено ожиріння I ст., пастозність гомілок, збільшення щитоподібної залози I ст., артеріальну гіпертензію 2 ст., поліурію. За результатами лабораторних обстежень (на тлі значного підвищення рівнів креатиніну, сечовини, лужної фосфатази, а також зменшення ШКФ на тлі легкої анемії, гіперхолестеринемії, зменшення

іонізованого кальцію в 1,5 раза) виявлено гормональний дисбаланс: збільшення ПГ у 17 (!) разів і загального тироксину в 1,2 раза за нормальних значень тиреотропного гормону й антитіл до тиреопероксидази (табл. 6).

Таблиця 6. Результати обстежень пацієнтки із вторинним ГПТ
Загальний аналіз крові: гемоглобін 106 г/л, лейкоцити 5,2×10 ⁹ /л (паличкоядерні 2%, сегментоядерні 53%, лімфоцити 35%, моноцити 8%, еозинофіли 2%), еритроцити 3,7×10 ¹² /л, колірний показник 0,8, ШОЕ 3 мм/год
Загальний аналіз сечі: питома вага 1,010, білок 0,033 г/л, лейкоцити 5-7 в п/з, еритроцити 10-12 в п/з, клітини епітелію 0-1 в п/з
Біохімічний аналіз крові: загальний білірубін 13,8 мкмоль/л, АЛТ 30 од./л, АСТ 21 од./л, холестерин 6,0 ммоль/л, креатинін 0,64 ммоль/л, сечовина 20,3 ммоль/л, ШКФ 15 мл/хв/1,73 м², загальний білок 70,9 г/л, лужна фосфатаза 102 од./л (норма до 240 од/л), натрій 132 ммоль/л, глюкоза 4,3 ммоль/л. Маркери гепатитів В і С негативні
Кальцій іонізований 0,8 ммоль/л (норма – 1,2-1,8 ммоль/л), фосфор 1,4 ммоль/л (норма – 0,87-1,45 ммоль/л)
ПГ 1151,7 пг/мл (норма – 15–66 пг/мл), тиреотропний гормон 0,52 мМО/л (норма – 0,4-4,0 мМО/л), тироксин 15 нг/дл (норма – 5,9-12,9 нг/дл), антитіла до тиреопероксидази 12 мМО/мл (норма – <35 мМО/мл)
Коагулограма: протромбіновий час 17,8 с, індекс 73%, загальний фібриноген 3,2 г/л
Рентгенографія органів грудної клітки: без ознак патології
УЗД органів черевної порожнини: печінка не збільшена, розмір правої частки – 130 мм, лівої – 55 мм, ехогенність не підвищена, структура однорідна, край печінки гострий, контур чіткий; жовчний міхур розташований типово, розміри 59,5×16 мм, вміст гомогенний, стінка не потовщена, холедох не розширений; підшлункова залоза однорідна, ехогенність не підвищена, контур чіткий, розміри: головка 16 мм, тіло 16 мм, хвіст 12,7 мм; селезінка 97×34,5 мм; нирки розташовані типово, розміри: ліва 85×38,5 мм, права 80×36 мм, паренхіма обох нирок потовщена до 11 мм, чашково-мискова система розширена
УЗД щитоподібної залози: розташована типово, правильної форми, збільшена в розмірах: права частка 19×15×41 мм, об'єм 6,6 мл, ліва частка 20×15×40 мм, об'єм 6,4 мл, перешийок 3,5 мм (норма – 3 мм). Регіональні лімфатичні вузли не збільшені
ЕКГ: ритм синусовий, правильний, ЧСС 65/хв; вольтаж збережений; електрична вісь серця відхилена вліво; перехідна зона V3; PQ 0,12 с; QRS 0,08 с; QT 0,36 с; помірні ознаки гіпертрофії лівого шлуночка; ознак ішемії, порушення ритму та провідності немає
ЕхоКГ: правий шлуночок 14 мм, міжшлунковка перетинка 11 мм, лівий шлуночок (діастола) 52 мм, стінка лівого шлуночка (діастола) 11 мм, ліве передсердя 37 мм, діаметр висхідної аорти 30 мм, фракція викиду лівого шлуночка 60%; змін клапанів, рідини в порожнині перикарда, легеневої гіпертензії не виявлено; сегментарна скоротливість лівого шлуночка не порушена, діастолічна дисфункція відсутня
ФЕГДС: стравохід вільно прохідний, слизова оболонка блідо-рожевого кольору, еластична; Z-лінія чітка; хіатус змикається; в тілі шлунка – пінистий слиз, рідина; слизова оболонка шлунка витончена, вогнища гіперемії; складки згладжені, еластичні; в тілі шлунка на великій кривизні, передній і задній стінках – 8 поліпів діаметром 0,3-0,8 см (взято біопсію з поліпів діаметром 0,8 на великій кривизні с/3 тіла шлунка, в н/3 тіла шлунка на передній стінці та поліп діаметром 0,5 см); воротар змикається, прохідний; цибулина дванадцятипалої кишки без змін, прохідність збережена. Висновок: поліпи тіла шлунка, еритематозна гастропатія з ознаками атрофії слизової оболонки

З огляду на наявність поліпа шлунка в анамнезі проведено ФЕГДС із прицільною біопсією; гістологічне дослідження: світлоклітинний карциноід, на краях біоптатів – пухлинні клітини; імуногістохімічне дослідження 2 біоптатів продемонструвало ознаки нейроендокринної карциноми шлунка G2. Пацієнтка продовжила лікування в онкологічному стаціонарі з незадовільним результатом.

Отже, вторинний ГПТ на тлі ХХН супроводжується розвитком і швидким прогресуванням НЕП у формі поліпів з переважною локалізацією в травній системі, що створює труднощі в діагностиці та лікуванні. Описаний клінічний випадок діагностики НЕП шлунка на тлі вторинного ГПТ, асоційованого із ХХН (у молодій жінки), що клінічно не проявлялося, а характеризувалося лише 17-кратним зростанням рівня ПГ.

Наостанок слід зазначити, що ГПТ із підвищеним вмістом ПГ та високим / нормальним рівнем кальцію крові є достатньо поширеним (до 0,5-1%), частота котрого неухильно зростає і потребує постійної діагностичної настороженості, особливо серед жінок у постменопаузі, пацієнтів з поєднанням уролітіазу й холелітіазу з пептичною виразкою шлунка, хворих на ХХН та з утвореннями в шлунку. Первинний ГПТ (здебільшого аденома ПЩЗ) перебігає за фенотипами помірної асимптоматичної гіперкальціємії, високого вмісту ПГ із нормокальціємією, переважно залучення органів-мішеней. Вторинний ГПТ найчастіше з'являється на тлі уражень нирок і може супроводжуватися розвитком НЕП, найчастіше локалізованих у травній системі. Наведені клінічні ілюстрації первинного та вторинного ГПТ можуть бути об'єднані між собою збільшенням вмісту ПГ у молодих пацієнтів з наявністю симптоматичної артеріальної гіпертензії без клінічних проявів уражень кісток.

Список літератури знаходиться в редакції.



Хірургія катаракти в пацієнтів із гострим нападом глаукоми

Традиційна науково-практична конференція з міжнародною участю Ophthalmic Hub, яка цього року відбулася 1-2 жовтня, привернула значну увагу лікарів-офтальмологів, оскільки включала виступи провідних вітчизняних спеціалістів і закордонних спікерів із Білорусі, Єгипту, Іспанії, Казахстану, Нідерландів, Німеччини, Норвегії, Польщі, США та Словенії.



В.О. Мельник

Голова Співки українських офтальмохірургів, головний лікар і засновник ТОВ «Клініка Візіобуд-Плюс», представник України в Європейському товаристві катаракти та рефрактерної хірургії, кандидат медичних наук Володимир Олексійович Мельник присвятив свою доповідь хірургії катаракти в пацієнтів із гострим нападом глаукоми (ГНГ). У цій статті резюме виступу представлено у форматі «запитання – відповідь».

?» Що є причиною ГНГ?

– ГНГ виникає при закритті кута передньої камери ока. Основними етіологічними чинниками формування первинної хронічної закритокутової глаукоми, що призводить до ГНГ, є катарактогенний чинник (значне збільшення розмірів кришталика за нормальних параметрів ока; факоморфічна глаукома); гіперметропія середнього й високого ступенів; слабкість зв'язкового апарату кришталика, його дислокація (факоптопічна глаукома) та пропотівання в передню камеру зрізженого вмісту лізованого кришталика (факолітична глаукома).

? Які втручання найчастіше застосовуються при ГНГ?

– Оскільки абсолютна більшість причин пов'язана з патологічними змінами кришталика, хірургія ГНГ є переважно хірургією кришталика.

? Як лікувати ГНГ у разі факоморфічної та фактопічної глаукоми?

– При факоморфічній глаукомі достатньо прооперувати катаракту й це вже забезпечить нормалізацію внутрішньоочного тиску (ВОТ). Для полегшення втручання при факоморфічній і фактопічній глаукомі застосовується факоемульсифікація. При фактопічній глаукомі не варто робити ротацію ядра до виконання факоемульсифікації, оскільки слабкі цинові зв'язки надзвичайно легко

розірвати. У таких випадках факоемульсифікація проводиться на нерухомому ядрі та за низької потужності вакууму.

? Які особливості втручань у разі факолітичної глаукоми?

– При факолітинній глаукомі особливу небезпеку становить малий об'єм ядра кришталика в капсульному мішку. У таких випадках легко відбувається розрив задньої капсули кришталика зі втратою ядра, тому доцільне проведення екстракапсулярної екстракції катаракти.

?» Що становить особливі труднощі при ГНГ в умовах гіперметропії високого ступеня?

– У разі ІНГ при гіперметропії дуже високого ступеня важливо підібрати придатний кришталік для імплантації й успішно імплантувати його в капсульний мішок. Робота хірурга при таких втручаннях ускладнена дуже мілкою передньою камерою, тому іноді доводиться навіть аспірувати кіркові маси факонаконечником.

? З якими основними проблемами стикається хірург у лікуванні ГНГ?

– Зазвичай ГНГ доводиться оперувати в складних умовах, передусім обтяжених набряком рогівки. Цей набряк наявний як інтра-, так і післяопераційно.

? Яким чином усунути післяопераційний набряк рогівки?

– Медичний виріб ТерСо – краплі очні з осмотичною дією («Артеріум») дає можливість позбутися набряку рогівки осмотичним способом, витягуючи рідину з рогівки завдяки своїм гіперосмолярним властивостям. Особливості флакона та дозатора ТерСо запобігають мікробному забрудненню, тому цей препарат не містить консервантів. Важливою перевагою є також доступна ціна.

Що входить до складу ТерСо?

– Основними діючими речовинами крапель очних ТерСо є три компоненти: маніт, гліцерин і натрієва сіль гіалуронової кислоти. Маніт швидко видаляє зайву рідину з тканини, усуваючи набряк рогівки та не спричиняючи при цьому дискомфорту. Гліцерин підсилює дію маніту, а натрієва сіль гіалуронової кислоти стабілізує слізну плівку, захищає та зволожує поверхню ока.

? Якою є осмолярність ТерСо?

– Це гіперосмолярний розчин із показником осмолярності 1000 ± 200 мОсм/л, що втричі перевищує осмолярність слізної рідини.

? Як складники препарату ТерСо взаємодіють між собою?

– Вдало підібрані компоненти ТерСо потенціюють дію один одного. Поєднання маніту з гіалуроновою кислотою покращує оптичні властивості рогівки, зменшує її набряк (Lombardo M. et al., 2014) і сприяє зменшенню ендотеліальних виразок рогівки, спричинених впливом вільних радикалів (Belda J. et al., 2005). Маніт захищає в'язкоеластичні властивості гіалуронової кислоти (Conrozier T. et al., 2014). Гліцерин є потужним дегідратувальним компонентом, який підсилює дію маніту. Загалом застосування ТерСо прискорює одужання пацієнтів після операції завдяки швидкому усунуенню набряку рогівки (Costagiriola C. et al., 2013).

ДОВІДКА «ЗУ»

Очні краплі ТерСо («Артеріум») є медичним виробом, призначеним для осмотичного усунення набряку рогівки й ад'ювантної терапії симптомів набряку при глаукомі. Технологія офтальмологічного дозатора нажимного типу (ophthalmic squeeze dispenser, OSD) забезпечує інноваційну доставку абсолютно стерильних очних крапель без консервантів.

Активними речовинами ТерСо є маніт, гліцерин і натрієва сіль гіалуронової кислоти. Маніт являє собою шестиматний спирт, який протягом тривалого часу застосовують як осмотичний діуретик. Важливо, що маніт є хімічно стабільним і може зберігатися за кімнатної температури в готовій для застосування формі (Seeger F.L., Lewis P.M., 1964).

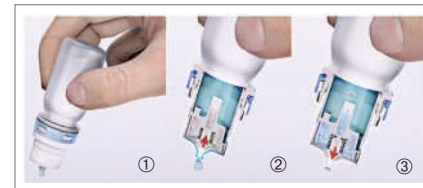
У дослідженні М. Lombardo та співавт. (2014) було оцінено вплив очних крапель, які містять маніт і натрію гіалуронат, на оптичні властивості рогівки в осіб, які носили гідрогелеві контактні лінзи. Через 1 міс застосування крапель зворотне розсіювання світла рогівкою та її центральній товщині достовірно зменшилися. Автори також відзначили зменшення загальних рогівкових аберацій високого порядку та сферичних аберацій у групі лікування порівняно з групою контролю, яка не застосовувала досліджуваних крапель. Було зроблено висновок, що манітовмісний топічний офтальмологічний засіб покращував оптичні властивості рогівки та зменшував набряк останньої.

Свою чергою, гліцерин є триатомним спиртом, який широко застосовується в медицині (дерматологія, офтальмологія) та косметології. Топічне застосування ангідриду гліцерину в осіб із набряком поверхневих шарів рогівки забезпечує зменшення набряку та покращення зорової функції (McEvoy G.K., 1993). Експериментальне дослідження Р. Gupta та співавтор. (2017) продемонструвало, що краплі на основі гліцерину знижують набряк рогівки на 37%.

Іще один компонент ТерСо – натрію гіалуронат – є потужним зволожувальним засобом і завдяки цій властивості одним із найвідоміших і найпоширеніших складників штучних сліз. У дослідженні А. Cheema та співавт. (2012) за участю 250 пацієнтів із хворобою сухого ока застосування крапель на основі натрію гіалуронату через 8 тиж дало змогу знизити поширеність відчуття стороннього тіла з 80 до 32%, свербіжу – з 68 до 32%, печіння – з 58 до 20%, слізотечі – з 38 до 12%, світлобоязні – з 38 до 18%, відчуття сухості – з 16 до 14%. Вважається, що ефективність

гіалуронату зумовлена кількома механізмами: стабілізацією епітеліального бар'єра поверхні ока, протидією локальному запаленню при сухому кератокон'юнктивіті, підвищенням стабільності прекорнеальної слізної плівки та підвищенням зволоженості поверхні ока. Завдяки в'язкоеластичним властивостям гіалуронат натрію зм'якчує поверхню ока, зменшуючи тертя при кліпанні та рухах ока. Дані імпресійної цитології свідчать, що тривале застосування топічних препаратів гіалуронату натрію чинить сприятливий вплив на епітелій кон'юнктиви (Aragona P. et al., 2002). Порівняння штучних сліз, що містять гіалуронат натрію, зі штучними сльозами іншого складу виявило, що гіалуронатомісні зволожувальні очні краплі є ефективнішими за показниками забарвлення рогівки, тесту Ширмера та суб'єктивною оцінкою симптомів (Ang B.C.H. et al., 2017).

Важливим моментом є те, що ТерСо представлений у флаконі з офтальмологічним дозатором найнижчого типу (OSD). З огляду на те що всі сучасні рекомендації називають засадами успішного лікування офтальмопатологій високу прихильність до лікування й застосування безконсервантних препаратів, особливої актуальності набули технології, що дають можливість уникнути консервантів, водночас сприяючи високій прихильності. Технологія OSD дає змогу запобігти мікробному забрудненню крапель виключно механічним шляхом (рис.) (Marx D., Birkhoff M., 2017).



**Рис. Застосування флакона
з офтальмологічним дозатором
нажимного типу**

1. Закрапування з флакона з OSD здійснюється так само, як і зі звичайного флакона: стискаючи флакон, пацієнт витискає краплю засобу.

2. При стисканні флакона ущільнений клапан привідкривається (червона стрілка) та витискається крапля.

3. Після завершення стискання тиск у флаконі падає, пружина одразу закриває ущільнений клапан. Флакон відновлює початкову форму, втягуючи повітря через стерильний фільтр.

ТерСо УСУВАЄ НАБРЯК РОГІВКИ ТА ЗАХИЩАЄ ПОВЕРХНЮ ОКА

- ◆ Видаляє зайву рідину з рогівки завдяки синергічній дії маніту та гліцерину
- ◆ Зволожує та захищає поверхню ока за рахунок гіалуронової кислоти
- ◆ Покращує оптичні властивості рогівки

Скорочена інструкція. Терсо, краплі очні, є медичним виробом, призначеним для осмотичного способу усунення набряку і початкової набряку рогівки, ад'ювантної терапії симптомів набряку при глаукомі. Не використовуйте краплі очні Терсо, якщо у вас алергія або у випадку відомої гіперчутливості до будь-якого компоненту медичного виробу. Перед використанням медичного виробу слід помити руки. Закапувати по 1–2 краплі в кожне око 2–3 рази на день або згідно рекомендацій лікаря. Переконайтеся, що крапельниця не контактує з поверхнею ока. У разі виникнення побічних реакцій слід припинити застосування медичного виробу і звернутися до лікаря. Для закапування в око, не ковтайте. Перед використанням медичного виробу необхідно переконатися, що контейнер не пошкоджений. Не використовуйте цей виріб після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці. Зберігайте в недоступному для дітей місці. Не застосовуйте більше, ніж 60 днів з моменту відкриття контейнера. Склад: маніт, гліцерин, натрієва сіль гіалуронової кислоти, буферний розчин pH 7.2, Унікавка. Контейнер 10 мл з дозатором OSD. Інформація про медичний виріб Терсо наведена в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкції для медичного застосування медичного виробу Терсо. Перед застосуванням медичного виробу необхідно обов'язково ознайомитися з повною інструкцією до застосування. Інформація призначена виключно для розміщення у відомостях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників, а також у матеріалах, що розповсюджуються на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Виробник: DMS Italia srl. Via Laueriana, 10 26700, П'ємца, Рим, Італія. Уповноважений представник: ТОВ «АРТЕРІУМ ЛІД», Івано-Франківськ, 01032, м. Київ, вул. Сосногінського, 139. Сертифікат відповідності № РБ 163–19. Дієсний до 03.02.2024 р. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 13.10.2021 р.

До складу Корпорації «Артеріум» входять АТ «Біофармпрепарат» та АТ «Галічфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
 ARTERIUM

А.В. Зборовська, О.Е. Дорохова, І.С. Горянова, В.В. Колесніченко,
ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України», м. Одеса

Клінічний випадок диференціальної діагностики синдрому Шегрена в практиці лікаря-офтальмолога

Хвороба Шегрена (або первинний синдром Шегрена) – системне захворювання невідомої етіології, характерною рисою якого є хронічний автоімунний і лімфопроліферативний процес у секретуючих епітеліальних залозах з розвитком паренхіматозного сіаладеніту та сухого кератокон'юнктивіту. Синдром Шегрена (СШ), відомий також як вторинний синдром Шегрена, – ураження слинних і слізних залоз; розвивається в 5-25% хворих із системними захворюваннями сполучної тканини, частіше спостерігається в тих, хто має ревматоїдний артрит, а також у 50-75% хворих із хронічними автоімунними ураженнями печінки та щитоподібної залози (хронічний/активний гепатит, первинний біліарний цироз печінки, автоімунний тиреоїдит Хашимото тощо), рідше – за інших автоімунних захворювань [1]. Ця хвороба переважно уражає жінок середнього віку, але також може спостерігатися в дітей, чоловіків і літніх людей [7].

Механізмом, що лежить в основі розвитку СШ, є руйнування епітелію екзокринних залоз як наслідок аномальної реакції В- і Т-клітин на автоантигени Ro/SSA та La/SSB (серед інших). Діагностичні критерії передбачають виявлення автоантитіл у сироватці крові пацієнта та гістологічний аналіз тканини слинних залоз із біопсією. Терапевтичні підходи до лікування включають як місцеву, так і системну терапію [6, 7]. Наразі специфічного лікування, спрямованого на відновлення функції залоз, не існує. Основне місце в лікуванні СШ належить кортикостероїдам і цитостатикам. Місцеве лікування: штучні слюзи, циклоспорин.

В офтальмологічній практиці великою проблемою є сухий кератокон'юнктивіт як прояв синдрому чи хвороби Шегрена. Крім системної терапії, призначення якої є зоною відповідальності ревматологів, завдання офтальмолога – забезпечити комфортний стан очей до компенсації пацієнта [5, 6].

Для нормального функціонування рогівки як оптичної лінзи її поверхня має бути ідеально гладкою, сферичною і прозорою. Це можливо лише при вологій поверхні епітелію, оскільки навіть локальне висихання епітеліального вистилу в межах 0,3 мкм² площію і 0,5 мкм углиб порушить зорове сприйняття [2]. За синдромом чи хворобою Шегрена відбувається зниження секреції слізної рідини та часу розриву слізної плівки, що може бути досліджено об'єктивно в пробах Ширмера (<15 мм за 5 хв) і Норна (16-35 років – 18-21 с, 35-60 років – 12-18 с, ≥60 років – 10-12 с) [3, 4].

Кінцевою метою лікування сухості очей є відновлення слізної плівки до нормального стану та зменшення інтенсивності кератокон'юнктивального епітеліального порушення, а також суб'єктивних симптомів [8].

Офтальмологи часто можуть бути першою ланкою виявлення СШ з огляду на частоту очних проявів при цьому захворюванні. Для діагностики СШ не існує золотого стандарту.

Діагноз СШ ставить ревматолог на підставі комплексного обстеження пацієнта:

- стоматологом із проведенням сіалометрії, сіалографії привушних слинних залоз і біопсії малої слинної залози; УЗД слинних залоз;
- офтальмологом (тести Ширмера, забарвлення вітальними барвниками рогівки та кон'юнктиви);
- підвищена ШОЕ;
- позитивність за антинуклеарним (SS-A/Ro та/або SS-B/La) та/або ревматоїдним фактором;
- лейкопенія (лейкоцити <4,0×10⁹/л);

Хоча існує декілька підходів до діагностики та лікування, жоден не є специфічним для СШ; зазвичай потрібно спробувати декілька методів, щоб визначити, який найкраще підходить для конкретного пацієнта. Лікування очних проявів СШ продовжує залишатися медичною проблемою.



Рис. 1



Рис. 2



Рис. 3

Клінічний випадок

Пацієнтка Н., 40 років, звернулася до відділення запальних хвороб ока ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України» (м. Одеса) наприкінці грудня 2020 р. зі скаргами на опущення верхньої повіки, зниження гостроти зору зліва, біль, виражені слюзотечу та почервоніння лівого ока. Загальний стан задовільний, жодних системних скарг на момент огляду чи з анамнезу пацієнтка не мала. За даними об'єктивного обстеження: праве око – норма, ліве око – незначний набряк повік та обмеження рухливості очного яблука, слюзотеча, виражена ін'єкція кон'юнктиви, її судини розширені, преципітати ендотелію рогівки, помутніння склоподібного тіла, на очному дні – дещо звиті судини, диск зорового нерва, макулярна ділянка та периферія – без патологічних змін (рис. 1-3).

Гострота зору правого ока – 1,2, лівого ока – 0,4 (не коригується). Пальпаторно дуже високий внутрішньоочний тиск. Скарги з'явилися 2 міс тому (протягом декількох днів). Пацієнтка свій стан ні з чим не пов'язувала. Звернулася до офтальмолога (до місцевої лікарні) через декілька днів після появи симптомів. За місцем проживання проводилася неспецифічна протизапальна терапія: глюкокортикоїди парабульбарно, нестероїдні протизапальні препарати, антибактеріальна терапія системно – із прогресивною негативною динамікою. Хвора надала дані нещодавнього дослідження з високими IgM до герпесвірусу (HSV-1/2), а також інформацію щодо загального аналізу крові з незначною лейкопенією та підвищенням ШОЕ.



Рис. 4



Рис. 5



А.В. Зборовська

скеровано на консультацію до лікаря-ревматолога. За даними анамнезу, офтальмологічного висновку та результатами додаткових досліджень ревматолог установив системний діагноз – СШ. Додатково проведено УЗД слинних залоз, за результатами якого виявлено запальні зміни слинних залоз із проліферацією.

Спільно з ревматологом була призначена системна терапія – метилпреднізолон і метотрексат. Пацієнтка була виписана з відділення з покращенням за офтальмологічним станом, активність переднього увеїту зменшилася, преципітати майже зникли, зменшився набряк повік, підвищилася рухливість очного яблука. Гострота зору правого ока – 1,2, лівого ока – 0,9 (не коригується), за внутрішньоочним тиском – компенсована. На повторному огляді через 1 міс на тлі системної терапії глюкокортикоїдами та метотрексатом спостерігалось значне покращення (без системних проявів та офтальмологічних скарг) (рис. 4, 5).

За даними КТ орбіт – КТ-ознаки залишкових змін після запального процесу підшкірної клітковини верхньої та нижньої повік, параокулярної, ретробульбарної клітковини зліва, регрес запального процесу слізної залози зліва, позитивна динаміка порівняно з даними КТ 1 міс тому. На сьогодні пацієнтка продовжує приймати системну терапію, періодично спостерігається у відділенні запальних хвороб ока ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України», а також у ревматолога. Наразі перебуває в стані стійкої ремісії. Системних скарг не має.

Висновки

При діагностиці випадків захворювань, що рідко зустрічаються, як-от СШ, необхідно дотримуватися принципів достатнього обстеження та диференціальної діагностики. Слід урахувати всі симптоми, які передбачає ця патологія, а також розуміти різницю перебігу хвороби із системними проявами та без них. Лікар-офтальмолог повинен пам'ятати про всі системні патології, які можуть супроводжуватися офтальмологічними симптомами, адже багато з них можуть перебігати без явних системних змін. Проблеми із зором частіше мотивують пацієнтів звертатися до лікаря навіть за наявності незначних системних скарг, тому завдання офтальмолога – коректно зібрати детальний анамнез, виявити зміни з боку інших органів і систем для встановлення причини захворювання. Вчасно виявлена системна патологія та призначення адекватної системної фонові терапії надає пацієнту можливість вести комфортне життя без вираженого розвитку тяжких проявів основних захворювань. Окремо варто наголосити, що позитивні результати імунологічних досліджень на TORCH-інфекції не є достатньою підставою для остаточного діагнозу. Більшу роль мають клінічна картина та результати додаткових досліджень. У цьому випадку необхідно мати значний досвід у веденні таких пацієнтів (перед призначенням специфічної терапії).

Список літератури знаходиться в редакції.

Глаукома: контроль внутрішньоочного тиску, нейропротекція та вчасне хірургічне втручання

1-2 жовтня відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю Ophthalmic Hub. Захід був надзвичайно масштабним і включав виступи доповідачів з України, Польщі, Норвегії, Єгипту, США, Нідерландів, Іспанії, Німеччини, Словенії, Казахстану та Білорусі. Серед інших окремих блоків наукова програма заходу включала сателітний симпозіум компанії «Польфарма».



Доповідь професора кафедри очних хвороб Запорізької медичної академії післядипломної освіти МОЗ України, доктора медичних наук Ніни Степанівни Луценко була присвячена особливостям менеджменту псевдоексfolіативної глаукоми (ПЕГ).

Псевдоексfolіативний синдром (ПЕС) є надзвичайно поширеною проблемою в офтальмології, оскільки створює несприятливі передумови для перебігу найпоширеніших офтальмологічних хвороб – катаракти та глаукоми. Поширеність ПЕС збільшується з віком: у віці 50-59 років ПЕС спостерігається в 1-25,5% випадків, 60-69 років – у 30%, у віці понад 70 років – у 42-65% осіб. Уже через 5 років після появи ознак ПЕС ризик розвитку глаукоми становить 5-26%. У чверті хворих на ПЕГ розвивається сліпота на одне око, в 7% – на обидва ока.

За визначенням, ПЕС являє собою системне дистрофічне захворювання, що характеризується накопиченням у тканинах ока й інших органах особливого позаклітинного матеріалу, а ПЕГ – різновид вторинної глаукоми, який розвивається на тлі ПЕС.

Псевдоексfolіативний матеріал продукується очними структурами та відкладається на поверхні кришталика, циліарного тіла й ендотелію рогівки, що знижує швидкість метаболічних процесів і призводить до розвитку гіпоксії. Відкладення цього матеріалу на поверхні цинкових зв'язок спричиняє їх дестабілізацію та збільшення ризику дислокацій кришталика. Клінічними проявами ПЕС є матова поверхня кришталика, локальна відсутність псевдоексfolіативного матеріалу, поява кільця, помітного при розширенні зіниці, формування трьох окремих зон (кілець), псевдоексfolіації на ендотелії рогівки, характерні відкладення сірого кольору по краю зіниці, атрофія зіничного краю, трансліюмінація зіниці та райдужки, формування задніх синехій і дисперсія пігменту. Типовою зміною кута передньої камери при ПЕС є пігментація трабекули й відкладення пігменту лінією Швальбе та спереду від неї (лінія Сампаолези). Біомікроскопія з розширеною зіницею дає змогу діагностувати ПЕС у 100% випадків.

До початку 90-х рр. минулого століття ПЕС вважали лише ураженням переднього відрізка ока. Враховуючи системний характер ураження, ПЕС розглядають як чинник ризику розвитку різних судинних уражень (інсульт, інфаркт міокарда) та потребує участі інших фахівців у веденні пацієнтів.

Ризик підвищення внутрішньоочного тиску (ВОТ) за наявності ПЕС у 3,4-67 разів більший, аніж за його відсутності. ПЕГ притаманна низка генетичних, біохімічних і патоморфологічних відмінностей від інших видів глаукоми. Наприклад, ПЕГ властиві зменшена площа нейроретинального обідка та дифузний характер витончення, а первинний відкритокутовий глаукомі (ПВКГ) – ураження верхньо- та нижньоскроневих відділів. ПЕГ виникає значно пізніше, ніж ПВКГ (після 50 років, частіше – після 70). У разі ПЕГ рівень ВОТ і флуктуації ВОТ протягом доби є більшими, а сліпота виникає вдвічі частіше. Відповідь на лікування ПЕГ і ПВКГ також відрізняється: при ПЕГ відзначаються значна резистентність до медикаментозного лікування, вдвічі частіша потреба в хірургічному лікуванні та вдвічі менша тривалість гіпотензивного ефекту після останнього.

Основним ефективним методом лікування ПЕГ є значне зниження середнього ВОТ, що також передбачає клінічно значущий 24-годинний контроль ВОТ. Обираючи препарат, слід пам'ятати про вікове зниження системної переносимості β-адреноблокаторів (БАБ), оскільки ПЕГ зазвичай є захворюванням літніх людей, а також про значну поширеність захворювань поверхні ока в літньому віці та після лікування консервантовмісними препаратами. За наявності ПЕС можливе поступове чи раптове підвищення ВОТ, незважаючи на успішну раніше гіпотензивну терапію, лазерну або хірургічну операцію, тому навіть у добре контрольованих очах потрібне ретельне спостереження за клінічним станом.

Обираючи препарат для лікування ПЕГ, потрібно звернути увагу на такі характеристики, як максимальний гіпотензивний ефект, мінімальний рівень коливань ВОТ протягом доби, відсутність побічних явищ, етіопатогенетична спрямованість (здатність знижувати вироблення псевдоексfolіативного матеріалу та вивільнення пігменту), здатність нормалізувати біохімічні процеси. Загалом ПЕГ потребує агресивнішого лікування, ніж ПВКГ.

Визначення цільового ВОТ здійснюється з урахуванням низки чинників: ступеня глаукомного ураження, очікуваної тривалості життя, рівня ВОТ до початку лікування, чинників ризику та швидкості прогресування патологічного процесу. Як відомо, існує кілька класів гіпотензивних препаратів: парасимпатоміметики, селективні агоністи α₂-адренорецепторів, інгібітори карбоангідрази, БАБ, простаїди та простагландини. Останнім двом класам властивий найбільший ступінь зниження ВОТ (25-35%). Окрім того, терапія аналогами простагландинів передбачає зручне одноразове використання на добу та відсутність системних побічних явищ.

Простаїди й аналоги простагландинів мають різну хімічну структуру та діють на різні типи рецепторів. Простаїдам притаманний подвійний механізм дії: поліпшення увеосклерального та трабекулярного відтоку внутрішньоочної вологи. Натомість аналоги простагландинів поліпшують лише увеосклеральний відтік.

Зіставляючи різні гіпотензивні препарати, можна зауважити, що біматопрост забезпечує клінічно та статистично більш значуще зниження ВОТ порівняно з латанопростом. У дослідженні A.G.P. Konstas і співавт. (2007) досягнення ВОТ <17 мм рт. ст. спостерігалось у 26,4% пацієнтів групи латанопросту й у 42,6% – групи біматопросту. Біматопрост

найефективніше знижує ВОТ порівняно з іншими аналогами простагландинів і БАБ. Зокрема, за даними метааналізу 32 рандомізованих контрольованих клінічних досліджень, частка пацієнтів, у яких ВОТ знизився на 30% від початкового рівня, при застосуванні біматопросту була на 59% більша порівняно з тимололом, у разі використання латанопросту – на 32% більша, а при застосуванні тафлупросту – лише на 10% більша. Це важливо, оскільки дослідження Early Manifest Glaucoma Trial довело, що зниження ВОТ лише на 1 мм рт. ст. асоціюється зі зниженням ризику прогресування глаукоми на 10%.

Препарат біматопросту **Бімікан Еко** («Польфарма», Польща) дає можливість ефективного контролю ВОТ і не містить консервантів для збереження стану поверхні ока. У флаконі **Бімікану Еко** передбачена унікальна система доставки Novelia, яка дає змогу зберігати стерильність розчину протягом 90 днів після відкриття флакону.

Незважаючи на те що монотерапія простагландинами забезпечує значне зниження ВОТ і відсутність добових флуктуацій, для запобігання подальшому прогресуванню ПЕГ часто потрібні комбінована терапія та додаткове зниження ВОТ. Застосування фіксованих комбінацій простагландину з тимололом дає змогу знизити ВОТ на 31-36% від початкового рівня. Комбіновані препарати, як-от Дорзоптік комбі (дорзоламід + тимолол; «Польфарма», Польща) та Ксалоптік комбі (латанопрост + тимолол; «Польфарма», Польща) також показані як перша лінія лікування за високого ВОТ і неефективності монотерапії. При ПЕГ це особливо важливо, оскільки ступінь втрати зорових функцій у разі ПЕГ є вдвічі вищим, аніж у разі ПВКГ.

ПЕС і ПЕГ призводять до появи морфологічних змін поверхні кон'юнктиви повік та очного яблука, а також до зменшення сльозопродукції. При захворюваннях поверхні ока чи високому ризику їх розвитку рекомендовано перейти на препарати без бензалконію хлориду (БАХ) – токсичного для поверхні ока консерванта, зменшити дозу препаратів, які містять БАХ, або використовувати штучні сльози.

ПЕГ часто резистентна до медикаментозної терапії, тому важливим методом лікування є селективна лазерна трабекулопластика, яка дає можливість ефективно знизити рівень ВОТ на 25-30%.

Наостанок доповідачка нагадала, що ПЕГ є дуже агресивним захворюванням, якому властиві вищі рівні ВОТ, швидке прогресування підвищення ВОТ і раптові підвищення ВОТ протягом доби, тому при лікуванні ПЕГ необхідні монотерапія простагландинами або застосування фіксованих комбінацій, ранні хірургічні втручання, постійний контроль ВОТ і зорових функцій, залучення до ведення пацієнта суміжних спеціалістів.



Виступ завідувачки відділення мікрочірургії ока Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова, кандидата медичних наук **Наталії Іванівни Капшук** мав назву «Глаукомний танDEM амбулаторного офтальмолога й офтальмохірурга: час збирати каміння».

Офтальмолог амбулаторної ланки й офтальмохірург мають тісно співпрацювати в ході лікування та тривалого ведення пацієнта з глаукомою. Зокрема, завданнями амбулаторного офтальмолога є прийняття рішення про скерування до хірурга, підготовка до оперативного втручання, контроль

Бімікан® ЕКО

НЕСТРИМНА СИЛА АНАЛОГІВ ПРОСТАГЛАНДИНІВ В ТЕРАПІЇ ГЛАУКОМИ

- 0,3% біматопрост для ефективного контролю ВОТ***
- Відсутність консервантів для мінімізації побічних ефектів терапії***
- Зберігається до 90 днів після відкриття флакону***

* Інструкція до використання Бімікан® ЕКО Р.С. № UA/16893/01/01 від 16.08.2018 р. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Перелічені назви препаратів є зареєстрованими торговими марками Польфарма. Права на використання торгових марок належать 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 ЮА» 04070, Київ, вул.Лінійська, 8, п.11, 5 поверх, тел. (044) 498-90-07, факс (044) 498-93-87. Повідомити про небажане явище або скаргу на якість препаратів Ви можете до Товариства з обмеженою відповідальністю «Польфарма ЮА», 04070, Київ, вул.Лінійська, 8, п.11, 5 поверх, тел. (044) 498-90-07, (066) 416-57-15 або на e-mail: info.ukraine@polpharma.com

післяопераційного періоду та відстеження показань до додаткових втручань. Своєю чергою, офтальмохірург проводить не лише саму операцію, а й нідлінг, ревізію після втручання, гоніопунктуру. Спостереження за пацієнтом є спільним завданням цих лікарів.

Хірургія є останнім заходом у ланцюгу ведення пацієнтів із глаукомою. На початку лікування призначається монотерапія гіпотензивним засобом, далі – комбінація двох препаратів. Якщо дві гіпотензивні молекули не забезпечили досягнення цільового VOT, пацієнту слід пояснити можливі сценарії розвитку захворювання й обговорити з ним і його сім'єю подальшу тактику: додавання третього гіпотензивного засобу, лазерне втручання чи операція. Хірургічне втручання показано таким групам хворих на глаукому: 1) особам, у яких цільовий VOT є нижчим за показник, якого можливо досягнути за допомогою гіпотензивної фармакотерапії; 2) хворим, у яких призначене лікування не забезпечило досягнення цільового VOT; 3) пацієнтам, не прихильним до фармакотерапії.

Нерідко офтальмологи занадто пізно скеровують пацієнта до хірурга. У дослідженні ReF-GS було встановлено, що вчасно на хірургію було скеровано лише 41,5% хворих, 35% потрапили до офтальмохірурга в належний, але неоптимальний термін, а 17,6% – пізно, після виникнення виражених функціональних порушень. Автори зауважили: незважаючи на наявні досягнення, європейська медична допомога при глаукомі потребує подальшого вдосконалення (Hollo G. et al., 2018). Багатоцентрове дослідження, проведене в країнах СНД, виявило, що у 2005-2006 рр. тривалість медикаментозного лікування глаукоми до скерування до хірурга становила 1,5 року, а у 2015-2016 рр. – 2,3 року (Куроедов А.В., Криницька Е.А., 2017). Було також виявлено значне зниження тривалості гіпотензивного ефекту фістулізуювальних операцій у 2005-2006 рр. порівняно з 2015-2016 рр. (Егоров А.В. і соавт., 2017). Одною з причин цього може бути те, що тривале використання гіпотензивних препаратів, у тому числі з консервантами, спричиняє розвиток хронічного запального процесу в кон'юнктиві й підлеглих тканинах і може потенціювати післяопераційний фіброз. Частота та тривалість ефекту первинної трабекулектомії перебуває в оберненій залежності від тривалості й обсягу місцевої гіпотензивної терапії. Тому, збираючи анамнез хворого, слід уточнити, скільки часу він використовує гіпотензивні краплі та в якій кількості. Іншими чинниками ризику надмірного фіброзування є похилий, дитячий вік або вік 16-40 років, виконання втручання в нижньому секторі, місцева терапія комбінацією БАБ, пілокарпіну й адреналіну, високий VOT до операції, анамнез офтальмохірургічних втручань, увеїт, синдром червоного ока, хронічне запалення кон'юнктиви, екстракція катаракти з кон'юнктивальним розтином, афакія після інтракапсулярної екстракції, неоваскулярна глаукома тощо.

Для ефективної тривалої гіпотензивної фармакотерапії потрібно дотримання таких умов: досягнення цільового VOT, оптимальна переносимість препаратів, контроль добових коливань VOT і висока прихильність до лікування.

За даними рандомізованого багатоцентрового проспективного дослідження паралельних груп, аналоги простагландинів вирізняються денні та нічні коливання VOT ефективніше, ніж тимолол (Walters T. et al., 2004). Комфортний підхід до терапії глаукоми можна забезпечити за допомогою **Бімікану Еко** – безконсервантного 0,3% біматопросту.

Сумісна робота амбулаторного офтальмолога й офтальмохірурга на передопераційному етапі передбачає формування в пацієнта реалістичних очікувань щодо втручання, корекцію загального стану хворого, максимальне зниження VOT із метою профілактики післяопераційних ускладнень і визначення методу й обсягу втручання. Золотим стандартом оперативного втручання виступає селективна трабекулектомія, проте застосовуються й інші види операцій (втручання

непроникного типу, використання шунтів і клапанів). Багатоцентровий аналіз трабекулектомічних втручань виявив, що у 80% пацієнтів вдається знизити VOT на 20% (Kirwan J. et al., 2013).

Критичним періодом співпраці лікаря амбулаторної ланки та хірурга є післяопераційний етап. Якщо досягнутий гіпотензивний ефект є недостатнім, у лікаря та пацієнта є близько 6 міс, щоб реактивувати шляхи фільтрації. З цієї метою застосовуються масаж, нідлінг, лазерна гоніопунктура, корекція швів і ревізія. Усі додаткові втручання потрібно виконувати на тлі достатньої проти-запальної терапії. Якщо зусилля марні, варто призначити гіпотензивний препарат, який буде максимально щадним для поверхні ока. Повторний початок гіпотензивної терапії має відбутися не раніше ніж через 6 міс після протиглаукомної операції. У нейропротекторній терапії глаукоми важливе місце посідає бримонідин, який забезпечує ефективний контроль VOT і знижує втрату гангліонарних клітин сітківки, зменшуючи ризик втрати полів зору при глаукомі. Препарат бримонідину **Бриглау Еко** («Польфарма», Польща) не містить консервантів і фосфатних буферів, що дає можливість застосовувати його протягом тривалого часу, не пошкоджуючи поверхню ока.

На завершення виступу доповідачка підсумувала: офтальмологу амбулаторної ланки й офтальмохірургу слід завжди пам'ятати, що вони роблять спільну справу для збереження здоров'я хворого.



Доцент кафедри офтальмології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці), кандидат медичних наук Марина Аксентіївна Карлійчук описала спільні механізми та можливості корек-

ції нейродегенерації при глаукомі та цукровому діабеті (ЦД).

Нейродегенеративні захворювання сітківки включають вікову макулярну дегенерацію, глаукому, діабетичну ретинопатію, пігментну дегенерацію сітківки тощо. Причини ретиальної дегенерації можуть бути генетичні дефекти, старіння, високий рівень глюкози крові, підвищення VOT й інші види стресу. Результат впливу всіх цих чинників є однаковим: виникають морфологічні та функціональні порушення, що опосередковані запальною відповіддю, окисним стресом і активацією апоптозу.

Основними причинами загибелі гангліонарних клітин сітківки при глаукомній оптичній нейропатії є нейротрофічна недостатність унаслідок блокади ретроградного аксонального транспорту, глутаматна ексайтотоксичність, вільнорадикальне пошкодження, нейротоксичність, пов'язана з оксидом азоту, та реакція гліальних клітин.

Відповідно до гіпотези Bloodworth (1962), діабетична ретинопатія являє собою комплексне дегенеративне захворювання всіх елементів сітківки внаслідок істотного метаболічного або ензиматичного дефекту клітин, не пов'язаного з кровопостачанням. Наразі докази того, що діабетичну ретинопатію провокують порушення капілярного кровоплину, відсутні, проте вважається, що судинні розлади також можуть спричиняти порушення зору. При ЦД наростають рівні нейротоксичних метаболітів (глутамату, кінуренової кислоти, гомоцистеїну), які призводять до втрати захисних чинників і наростання окисного стресу. Зумовлені останнім загибель нейронів і активація глії спричиняють непроліферативну діабетичну ретинопатію, а згодом – і проліферативну діабетичну ретинопатію з неоваскуляризацією. За сучасними поглядами, ретиальна нейродегенерація виникає вже на ранніх стадіях ЦД і передують судинним змінам. Імовірність розвитку діабетичної ретинопатії корелює з тривалістю ЦД та рівнем глікемічного контролю.

Сітківка та зоровий нерв містять три типи гліальних клітин: астроцити, клітини Мюллера та мікроглію. Усі види запалення передбачають хронічну активацію мікроглії, яка стимулює вивільнення запальних медіаторів і фагоцитоз. Активация мікроглії супроводжується запуском шляхів загибелі клітин й інактивацією захисних механізмів, порушенням аксонального транспорту та залученням до патологічного процесу аксонів і дендритів (Madeira M.H. et al., 2018). Автори кількох досліджень стверджують, що гіперрефлексивні фокуси на зображеннях, отриманих у хворих на діабетичний макулярний набряк у ході оптичної когерентної томографії, відповідають активованим зонам мікроглії. Діабетичному макулярному набряку також притаманна зміна профілю вологи передньої камери та склистого тіла: зокрема, зростають рівні фактора некрозу пухлини, інтерлейкіну-6, -8, -10, -13, карбоангідази тощо.

Спільні механізми нейродегенерації при глаукомі та ЦД включають порушення мікросудинної авторегуляції, гіпоксію, підвищення продукції оксиду азоту – регулятора судинного тонуусу й апоптозу, клітинне старіння з виснаженням клітин трабекули та, відповідно, порушенням відтоку внутрішньоочної рідини. Загалом, урахувавши перелічені спільні патогенетичні механізми та незважаючи на складний зв'язок нейродегенерації та мікросудинного ураження, можна сказати, що нейродегенерація є кінцевою точкою патологічного процесу, а нейропротекція може розглядатись як тактика лікування (Simo R., 2018).

Бримонідин (**Бриглау Еко**), призначений на ранніх стадіях непроліферативної діабетичної ретинопатії, продемонстрував зменшення ретиальної ішемії у хворих із тривалим добре контрольованим ЦД 2 типу. I.K. Mondal і співавт. (2004) повідомили про покращення гостроти зору та зменшення утворення мікроаневризм. Хоча в дослідженні EUROCONDOR (2017) не було виявлено здатності місцевого застосування бримонідину та соматостатину запобігати нейродегенерації,

ці препарати є ефективними для запобігання прогресуванню вже наявної ретиальної нейродисфункції (Grauslund J. et al., 2019). Бримонідину притаманна доведена ефективність щодо захисту гангліонарних клітин сітківки в умовах експериментальної глаукоми, ішемії сітківки, пошкодження зорового нерва й ексайтотоксичності. Цікаво, що в умовах експериментальної глаукоми бримонідин виявляє нейропротекторну дію незалежно від свого гіпотензивного ефекту. Механізмами нейропротекторної дії бримонідину є блокада надходження іонів кальцію в нервову клітину, внаслідок чого підвищується її життєздатність в умовах транзиторної ішемії, гальмування вивільнення аспартату та глутамату нервовою клітиною, що перешкоджає її апоптозу, стимуляція синтезу нейротрофічних факторів у сітківці ока, що підвищує життєздатність гангліонарних клітин сітківки та фоторецепторів, збереження й покращення гемодинаміки ока за рахунок збільшення ретиального капілярного кровотоку, підвищення експресії нейротрофічного фактора мозку, нейромодуляція NMDA-рецепторів. На моделях ретиальної дегенерації in vitro й in vivo показано ще один протекторний ефект бримонідину, який не залежить від зменшення VOT: зниження апоптозу гангліонарних клітин сітківки шляхом зменшення продукції β-амілоїду та його попередника – амілоїдного білка завдяки стимуляції неамілоїдогенного метаболічного шляху.

Препарат **Бриглау Еко** – це комфортний підхід до терапії глаукоми з доведеною нейропротекцією. Його перевагами є ефективний контроль VOT і нейропротекція завдяки 0,2% бримонідину, наявність полівінілового спирту для мінімізації ймовірності розвитку синдрому сухого ока, цитратний буфер і відсутність консервантів для зменшення побічних ефектів лікування, а також унікальна система Novelia, яка забезпечує тривалу стерильність розчину.

Підготувала **Лариса Стрільчук**



Бриглау ЕКО

НЕЙРОПРОТЕКЦІЯ БЕЗ КОНСЕРВАНТІВ

- Бримонідин 0,2% – контроль VOT та нейропротекція**
- Полівініловий спирт – профілактика ССО**
- Без консервантів та з цитратним буфером**
- Система доставки Novelia® – точне дозування, стерильність до 90 днів**

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я та фармацевтичних працівників. Реклама лікарського засобу Бриглау Еко. РС: UA/18347/01/01 від 03.09.2020. Перед застосуванням необхідно ознайомитися з інструкцією до використання. Інформація про показання, побічні реакції та протипоказання зазначено в інструкції до використання. За додатковою інформацією щодо препаратів ви можете звернутися до Товариства з обмеженою відповідальністю «Польфарма ЮА». 04070, Київ, вул. Іллінська 8/л. 11, 5 поверх, тел. (044)498-90-07, факс (044)498-93-87. Повідомити про небажане явище або скаргу на якість препаратів ви можете до Товариства з обмеженою відповідальністю «Польфарма ЮА». 04070, Київ, вул. Іллінська 8/л. 11, 5 поверх, тел. (044)498-90-07, факс (044)498-93-87 або на e-mail: info@ukraine-polpharma.com.

Ключові аспекти ефективного та безпечного лікування офтальмологічних захворювань

1-2 жовтня відбулася офтальмологічна конференція Ophthalmic Hub 2021, під час якої провідні фахівці України обмінювалися досвідом і обговорювали найгостріші проблеми в офтальмології та суміжних медичних напрямках.



Експерт у галузі інтраокулярної корекції зору й клінічної інтеграції інтраокулярної лінзи (ІОЛ), бізнес-консультант в офтальмології, засновник і керівник проєктів «Професіоналам в офтальмології» та YouTube-каналу «НЕ офтальмолог» Олексій Сологуб виступив із доповіддю «Заміна кришталика ока: де знайти 100% успіху?». Фахівець наголосив, що успішною імплантацією ІОЛ вважають втручання без хірургічних ускладнень з точним влученням у цільову рефракцію, а також задоволеність пацієнта своїм зором. Достатньою є гострота зору, доступна на очікуваній відстані з очікуваним використанням / невикористанням окулярів, і така, що має задовільні якісні показники. Монофокальні ІОЛ найдоступніші, але мають низку суттєвих недоліків: менша глибина фокуса, ніж у кришталика людини, підвищений ризик травматизації літніх пацієнтів через недостатню глибину фокуса, низька задоволеність якістю зору в переважній більшості пацієнтів.

На сьогодні можна виокремити 4 базові типи ІОЛ: монофокальні, покращені монофокальні, ІОЛ з розширеним діапазоном зору, ІОЛ з повним діапазоном зору. Варто пам'ятати, що кожна ІОЛ має різні показники контрастності та різні криві дефокуса, які зсуваються ближче/далі від пацієнта відповідно до цільової рефракції, а також вище/нижче в сенсі гостроти зору відповідно до зовнішнього освітлення.

Ідеальним рішенням перед заміною кришталика є проведення передопераційної консультації окремою людиною, яка зможе точно оцінити справжні зорові потреби пацієнта та скорегувати очікування і реальні можливості технології, остаточна консультація з хірургом й обрання оптимального кришталика ока для конкретної ситуації, післяопераційна об'єктивна та суб'єктивна оцінка результату з веденням статистики для корегування своїх дій. Автор створив анкету обрання ІОЛ, яка надає автоматичну первинну відповідь на запитання щодо типу кришталика. Результат анкетування допоможе лікарю зрозуміти базові потреби пацієнта й індивідуально підійти до обрання типу, моделі та способу розрахунку ІОЛ. Персоналізоване обрання лінзи – це спільна робота пацієнта та лікаря над вирішенням проблеми зору.



Кандидат медичних наук Наталія Петрівна Козак (Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ) свою доповідь «Увеїт і ревматичні захворювання: особливості діагностики та лікування» розпочала з наведення даних європейської статистики щодо поширеності увеїту. Цей показник становить 10-13 випадків на 10 тис. населення переважно серед осіб молодого працездатного віку (25-55 років).

Захворювання характеризується тяжким і рецидивуючим перебігом, високою частотою інвалідизації (від 5 до 13% у структурі причин сліпоти та слабкості зору). Гострий передній увеїт є частим синдромом спондилоартриту та його першим клінічним проявом. Нерідко при запаленні судинної оболонки ока системні захворювання сполучної тканини перебігають із загостреннями й ускладненнями, значними рентгенологічними змінами та вираженою функціональною недостатністю. Особливості увеїту при всіх ревматичних захворюваннях – поєднане ураження увеального тракту й інших поверхневих оболонок ока з розвитком кон'юнктивіту, кератиту, епісклериту. За переднього увеїту хворі скаржаться на біль, світлобоязнь, почервоніння та зниження зору. Винятком є іридоцикліт у дітей

та підлітків з ювенільним ревматоїдним артритом, що характеризується безсимптомним перебігом. У хворих на ревматоїдний або псоріатичний артрит поєднання зовнішнього запалення склери з увеїтом зумовлює розвиток некротизуючого склериту та периферичних виразок рогівки. При хворобі Рейтера можливий розвиток ізольованого хоріоїдиту з формуванням множинних вогнищ з ексудацією під сітківку, що спричиняє її відшарування. За ентеропатії маніфестація ураження очей проявляється у вигляді серозного відшарування сітківки. Увеїт при ювенільному ідіопатичному артриті найчастіше з'являється разом із суглобовим синдромом у віці до 6 років, має двофазний перебіг із піками активності в 4-6 і 10-11 років, може прогресувати до незворотних станів. При олігоартрикулярному варіанті увеїт ускладнюється дегенерацією рогівки практично в 100% випадків, а катарактою – в 78%, при цьому в сироватці крові виявляють антинуклеарні антитіла. Британське товариство дитячих і дорослих ревматологів рекомендує проведення першого офтальмологічного огляду в дітей протягом 6 тиж з моменту верифікації діагнозу ювенільного ідіопатичного артрити та протягом 1 тиж за наявності симптомів увеїту, подальші три огляди проводяться 1 р/2 міс, при припиненні імуносупресивної терапії обстеження необхідно проводити кожні 8 тиж протягом перших 6 міс.



Завідувачка кафедри офтальмології Донецького національного медичного університету, завідувачка відділу офтальмології обласного територіального медичного об'єднання, кандидат медичних наук Олександра Василівна Коробова

в своїй доповіді «Ендоофтальміти: уникнути неминучого» наголосила, що ендоофтальміти слід диференціювати на ендо- й екзогенні. До екзогенних належать гострий післяопераційний, хронічний післяопераційний, травматичний, ендоофтальміт, пов'язаний з інтравітреальною ін'єкцією або виразкою рогівки. Доповідка наведе клінічний випадок: пацієнтка, 67 років, має скарги на відсутність центрального зору, темну пляму перед правим оком (VOD=0,02 н/к ексцентрично (ОСТ макули зліва), VOS=0,8 SPH+1,0=1,0). Хворій встановлено такий діагноз: вікова макулярна дегенерація, волога форма із субретинальним, преретинальним крововиливом. Було виконано інтравітреальне введення (IBV) анти-VEGF, через 2 тиж проведено лазерну ретиномію та ще 2 IBV анти-VEGF, а також 1 IBV рекомбінантної проурокинази: VOD=0,1 н/к ексцентрично (ОСТ макули справа). Після четвертого IBV на 2-гу добу після ін'єкції з'явилися скарги на відчуття стороннього тіла, почервоніння ока та зниження гостроти зору. Хвору було негайно оглянуто: VOF=рух пальців біля обличчя ексцентрично, внутрішньоочний тиск (ВОТ) 35 мм рт. ст., при біомікроскопії – виражена змішана ін'єкція, легкий набряк рогівки, гіпопійон 1/3 передньої камери, млява фотореакція, зіниця округла, в стані медикаментозного мідріазу за допомогою фундус-лінзи візуалізовано масивний екссудат у склоподібному тілі. ОСТ виконати неможливо. При В-скануванні виявлено масивний запальний екссудат у порожнині склоподібного тіла, задній ехо-контур чіткий, ознак відшарування сітківки немає, грубий фібринозний компонент і тракції відсутні. Негайно розпочато терапію. Пацієнтку прооперовано на 15-ту добу після встановлення діагнозу: ФЕК+ІОЛ+мінінвзивна вітректомія з тампонадою газоповітряною сумішшю. Око збережено як анатомічно, так і функціонально. VOD=0,1 н/к ексцентрично. Хвора задоволена, скарг не має. Продовжено IBV анти-VEGF (бролуцизумаб). Період спостереження склав 18 міс.



Доктор медичних наук, професор Наталя Григорівна Завгородня (Запорізький державний медичний університет, клініка сучасної офтальмології «Візус») у доповіді «Глаукома: консервативний та хірургічний підхід до вирішення проблеми» зауважила, що зниження рівня ВОТ на 25% зменшує ризик прогресування глаукомної оптичної

нейропатії на 45%, при цьому зменшення на кожен 1 мм рт. ст. сповільнює появу нових периметричних дефектів на 13%. На розвинутих стадіях глаукоми рекомендовано підтримувати середньодобовий рівень ВОТ від 12 до 17 мм рт. ст. Метою лікування глаукоми є збереження зорових функцій пацієнта та якості його життя. Зорові функції, якість життя, медикаментозна терапія і прихильність хворого до лікування – взаємопов'язані поняття, на які впливають стадія та швидкість прогресування захворювання, вік пацієнта, адекватність обраної терапії. Обов'язковим є повне обстеження з визначенням розмірів кришталика. Зниження ВОТ до рівня індивідуальної норми – ефективна та доведена стратегія лікування глаукоми, яку розпочинають із призначення місцевих препаратів гіпотензивної дії. Селективні симпатоміметики, селективні бета-блокатори, аналоги простагландинів чинять нейропротекторну дію. Аналоги простагландинів покращують увеосклеральні шляхи відтоку внутрішньоочної рідини, гіпотензивний ефект при їхньому застосуванні складає 25-30%. Зниження ВОТ досягається завдяки взаємодії зі специфічними рецепторами та зумовлено переходом неактивних матричних протеаз циліарного м'яза (ЦМ) в активну форму, руйнуванням протеазами колагенових фібрил екстрацелюлярного матриксу і зменшенням товщини ЦМ. Простаїди (аналоги простагландину) стимулюють простаїдні рецептори трабекул, збільшуючи трабекулярний відтік. Їхні молекули здатні проходити крізь інтактну склеру й активувати рецептори в циліарному тілі з подальшим збільшенням увеосклерального відтоку. ВОТ починає знижуватися через ≈4 год після запускування препарату, максимальний ефект досягається через 8-12 год і триває 24 год. Для зменшення ймовірності виникнення тахіфілаксії рекомендовано щороку на 2-3 міс змінювати лікарські препарати. Варто зазначити, що будь-який засіб не лише знижує ВОТ, а й впливає на різноманітні метаболічні процеси в оці, тому періодична заміна медичних препаратів сприяє підтримці нормального метаболізму.

При субкомпенсації та декомпенсації ВОТ найчастіше використовується комбінована терапія інгібіторами карбоангідрази та бета-блокаторами чи симпатоміметиками й інгібіторами карбоангідрази. Після ФЕК та ІОЛ вдається досягти стійкої компенсації ВОТ за монотерапії, рідко – без гіпотензивної терапії. При недосягненні цільового ВОТ або поганій переносимості монотерапії слід перейти до монотерапії іншим засобом, розглянути лазерне лікування чи додати інший препарат.



Завідувачка кафедри очних хвороб Запорізької медичної академії післядипломної освіти, доктор медичних наук, професор Ніна Степанівна Луценко виступила з доповіддю «Особливості менеджменту псевдоексfolіативної глаукоми». Псевдоексfolіативний синдром (ПЕС) є досить поширеною, але ігнорованою проблемою

в офтальмології, яка створює несприятливий фон перебігу найпоширеніших захворювань в офтальмології – катаракти та глаукоми. Це системне дистрофічне захворювання пов'язане з віком і характеризується накопиченням у тканинах ока й інших органах специфічного екстрацелюлярного матеріалу. 70 млн людей страждають на ПЕС; його поширеність збільшується з віком: у 50-59 років спостерігається в 1-2,5% випадків, у 61-70 років – у 30%,

в людей віком >70 років – в 42-65%. Ризик розвитку глаукоми складає 5-26% через 5 років після появи ознак ПЕС. Псевдоексfolіативний матеріал (ПЕМ) продукується очними структурами та відкладається на поверхні кришталика, циліарного тіла, ендотелію рогівки, знижуючи швидкість метаболічних процесів і зумовлюючи розвиток гіпоксії. Осадження на поверхні цинових зв'язок спричиняють їхню дестабілізацію та збільшують ризик дислокацій кришталика. Крім того, ПЕМ відкладається у внутрішніх органах – печінці, нирках, серці, легенях. Клінічними проявами ПЕС є матова поверхня кришталика, локальна відсутність ПЕМ, поява кільця, помітного при розширенні зіниці, формування 3 зон (кілець), псевдоексfolіації на ендотелії рогівки, характерні відкладення сірого кольору краєм зіниці, атрофія зіничного краю, транслюмінація зіниці та райдужки, формування задніх синехій, дисперсія пігменту. В куті передньої камери спостерігаються пігментація трабекул і відкладення пігменту лінією Швальбе та попереду неї з формуванням лінії Сампаолези. З огляду на системний характер ураження ПЕС розглядається як фактор ризику розвитку різних судинних захворювань (інсульту, інфаркту), тому необхідна участь інших спеціалістів у менеджменті пацієнтів. Псевдоексfolіативна глаукома (ПЕГ) – це різновид вторинної глаукоми, яка розвивається на тлі ПЕС під впливом генетичних, біохімічних та патоморфологічних змін і характеризується зменшеною площею нейроретинального обідка, що має дифузний характер стоншення.

Клінічні особливості ПЕГ:

- пізній початок виникнення – у віці >50 років (частіше спостерігається у віці >70 років);
- високий рівень ВОТ, флуктуації ВОТ упродовж доби;
- дуже високий ризик втрати зорових функцій;
- значна резистентність до медикаментозної терапії;
- потреба в хірургічному лікуванні.

Єдиним ефективним методом лікування ПЕГ є значне середнє зниження ВОТ, що передбачає 24-годинний контроль. Існує більший ризик підвищення ВОТ після фармакологічного мідріазу через збільшення вивільнення пігменту з райдужної оболонки. Це потребує додаткової оцінки ВОТ через 1 або 2 год після розширення зіниці чи застосування профілактичних препаратів, що його знижують.

Існує вікове зменшення системної переносимості бета-адrenoблокаторів у літніх пацієнтів. Можливе поступове чи раптове підвищення ВОТ при ПЕС, незважаючи на успішну раніше гіпотензивну терапію, лазерну або хірургічну операцію. Для медикаментозної терапії ПЕГ препарати вибору – засоби з максимальним гіпотензивним ефектом, мінімальним рівнем коливання ВОТ упродовж доби, відсутністю побічних явищ, етіопатогенетично спрямовані на зниження синтезу ПЕМ і вивільнення пігменту, нормалізацію біохімічних процесів. ПЕГ часто є резистентною до консервативного лікування, тому селективна лазерна трабекулопластика – важливий етап у менеджменті пацієнтів. Перевагами втручання є покращення відтоку внутрішньоочної рідини без термічного ефекту.

може з'явитися через 2 тиж і до 2 років після тромбозу, але найчастіше проявляється через 3 міс («глаукома сотого дня»).

Стадії неоваскулярної глаукоми:

- прерубеоз (новоутворені судини райдужки не виявляють);
- рубеоз райдужки (з'являються новоутворені судини біля зіничного краю, пізніше – біля кореня райдужки). ВОТ у нормі;
- відкритокутова неоваскулярна глаукома (новоутворені судини проростають у кут передньої камери). ВОТ підвищений;
- закритокутова неоваскулярна глаукома (фіброваскулярні мембрани в куті передньої камери скорочуються і спричиняють закриття кута передньої камери; часто спостерігається «виворіт» пігментного краю райдужки).

Декомпенсація ВОТ зумовлює гострий напад глаукоми. Пацієнтів, хворих на цукровий діабет або тромбоз центральної вени сітківки, необхідно уважно обстежити на наявність неоналігенезу в зіничному краю райдужки. При неоваскулярній глаукомі гоніоскопія є обов'язковим діагностичним методом. За відсутності компенсації ВОТ показане хірургічне лікування. Ефективними можуть бути лише операції фільтрувального типу: трабекулоектомія та імплантація дренажів. Для зниження частоти геморагічних ускладнень фістулізуювальних операцій використовують інгібітори VEGF. Інгібітори вводять за 5-7 днів до операції інтравітреально чи за 2-3 дні до операції інтракамерально. При декомпенсації ВОТ інтраокулярні ін'єкції поєднують з парацентезом передньої камери, що дозволяє стабілізувати стан і підготувати пацієнта до операції. Процеси неоналігенезу не припиняються після операції. Неоваскулярні мембрани можуть заблокувати ділянку склеректомії. Для запобігання таким процесам застосовують інгібітори, які швидко й ефективно пригнічують новоутворення судин сітківки та райдужки. Однак вони мають тимчасову дію, тому їхнє введення необхідно повторювати та поєднувати з фотокоагуляцією сітківки в післяопераційному періоді. Панретинальна коагуляція проводиться через 10-14 днів після хірургічного втручання. За діабетичної ретинопатії проводиться 1200-1600 коагулянтів діаметром 500 мкм за 1-3 сесії. Якщо оптичні середовища є непрозорими, певну користь може надати периферична кріопексія сітківки. Профілактиці фібропластичної активності тканин ока й облітерації створених під час операції шляхів відтоку водянистої вологи сприяє використання антиметаболітів (5-фторурацилу, мітоміцину С), що запобігають надлишковому рубцюванню в зоні втручання. Механізм дії цитостатиків базується на пригніченні проліферації фібробластів, інгібуванні ДНК, супресії синтезу РНК і білка. Антиметаболіти застосовують інтраопераційно у вигляді аплікацій різної тривалості. Процеси репаративної регенерації, що з'являються в оці після хірургічного втручання, зумовлюють вироблення різних форм VEGF, які мають ангіогенну дію і сприяють фіброзним трансформаціям хірургічної зони, знижуючи в такий спосіб гіпотензивний ефект антиглаукомної операції. Отже, анти-VEGF-терапія не лише зменшує частоту геморагічних ускладнень, а й пригнічує рубцювання фільтраційних шляхів. Комбіновані втручання – одноментна факоемульсифікація катаракти з антиглаукомною операцією при неоваскулярній глаукомі; дозволяє максимально відкрити кут передньої камери, що покращує ефективність дренажного засобу та забезпечує його правильне фізіологічне положення, знижує ризик появи передніх і задніх синехій, підвищує гостроту зору, отже, задоволеність пацієнта.



Лікар-офтальмолог вищої категорії, вітреоретинальний хірург, кандидат медичних наук Ірина Віталіївна Благун у своїй доповіді «Менеджмент макулярних крововиливів» зауважила, що субретинальні крововиливи мають найгірший прогноз щодо гостроти зору через потенційне ушкодження фоторецепторів і клітин сітківки. Процес має незворотний характер і може розвинути в себе через 24 год після початку кровотечі. Загалом субретинальні крововиливи розсмоктуються спонтанно в середньому від 6 до 8 міс, що спричиняє утворення рубця в макулі, атрофію або розриви пігментного епітелію сітківки. Причини появи макулярних крововиливів розподіляють

на асоційовані з субретинальною неоваскулярною мембраною (СНМ) і не асоційовані з нею. До асоційованих із СНМ належать вікова макулярна дегенерація, ускладнена дегенеративна міопія, ангіодні смужки; до неасоційованих із СНМ – ретинальні макроаневризми, ретинопатія Вальсальви, синдром Терсона, діабетична ретинопатія, постравматичні ускладнення.

Патогенез ураження сітківки при субретинальному макулярному крововиливі:

- утворення «бар'єра» між сітківкою та хоріоїдею, що стає перешкодою для транспорту нутрієнтів із судинної оболонки до шарів сітківки;
- контракційна дія ниток фібрину в кров'яному згортку, що зумовлює їхнє відривання від зовнішніх сегментів фоторецепторів;
- токсична дія феритину, що вивільняється з еритроцитів, унаслідок вивільнення фактора апоптозу клітин сітківки за участю іонних каналів заліза.

Сучасні напрями лікування:

- субретинальні введення активаторів плазміногена + анти-VEGF + газова тампонада. Ефективність методу складає 85%, але часто з'являється потреба в повторній ін'єкції анти-VEGF-препаратами;
- IBV активаторів плазміногена + анти-VEGF + газова тампонада;
- IBV активаторів плазміногена + газова тампонада;
- хірургічна екстракція згустку та неоваскулярної мембрани показана в разі великих субмакулярних крововиливів, але вона є досить травматичною і супроводжується високою частотою післяопераційних ускладнень;
- транслокація макули з ретинотомією є операцією вибору при «старих» масивних субретинальних крововиливах і субмакулярному фіброзі.



Лікар-офтальмолог ЛДЦ «Меділюкс» Леся Анатоліївна Христинч і завідувачка ВКЦ мікрохірургії ока з блоком очної травми КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова», кандидат медичних наук **Наталія Іванівна Капшук** виступили з доповіддю «Ретинальні макроаневризми. Випадкові знахідки з непередбачуваними наслідками».

Ретинальні артеріальні макроаневризми (РАМ) – набуті мішко- або веретеноподібні розширення артеріол сітківки 1-3 порядку. Частіше з'являються в жінок віком >60-80 років, у 90% випадків – унілатеральні, в 10% – білатеральні. В 50% спостерігається верхньотемпоральна локалізація, у 44,7% – нижньотемпоральна, у 5,2% – назальна. Етіологічними чинниками розвитку РАМ є цукровий діабет, гіпертонічна хвороба, атеросклероз, ревматоїдний артрит, поліартрит, саркоїдоз. В основі патогенезу лежить заміна м'язових волокон колагеном з послідовною гіаліновою дегенерацією, ушкодженням ендотеліальних клітин, звуженням просвіту та збільшенням ригідності судин, наростанням інтраваскулярного і трансмурального тиску, локальним розширенням судин, а також утворенням макроаневризм. Окрім того, емболія або інтраартеріальний тромбоз спричиняють ушкодження ендотелію, що також сприяє утворенню макроаневризм. Відсутність адвентиції у місцях артеріовенозних перехрестів порушує архітектуру та зумовлює слабкість артеріальної стінки. Геморагічні ускладнення з'являються при розриві аневризми внаслідок різкого підняття інтраваскулярного тиску: пре-, інтра-, субретинальні та вітреальні крововиливи. Прогресування хронічної ексудації при РАМ із залученням макулярної ділянки зумовлює набряк сітківки, крововиливи навколо аневризми, відкладення твердих ексудатів. Діагностика передбачає офтальмоскопію, флуоресцентну ангіографію, оптичну когерентну томографію.

Лікування є контрверсійним; призначається лише за появи симптомів. При ексудативній ретинопатії варіантами вибору є призначення тріамцінолону / анти-VEGF-терапії або лазерний вплив (прямий, непрямий, комбінований). Преретинальні крововиливи потребують лазерної гіалодотомії / хірургії; субретинальні – хірургії / рекомбінантного тканинного активатора плазміногена субретинально / пневматичної дислокації крововиливу. Профілактики РАМ наразі не існує.

Підготувала **Олеся Андронік**

L. Nijm, L. De Benito-Llopis, G.C. Rossi та співавт.

Розуміння подвійної дилеми сухого ока та глаукоми: міжнародний огляд

Пов'язані з глаукомою захворювання поверхні ока (ПГЗПО) є поширеним сполученням коморбідних станів, але їхня роль щодо ефективного довготривалого лікування глаукоми часто недооцінюється.

Наявність хвороби сухого ока (ХСО) в пацієнтів із глаукомою підвищує соціальний та економічний тягар основного патологічного стану, а також зменшує продуктивність праці пацієнтів. У популяціях відносно здорових осіб поширеність ХСО варіює від 8 до 30% (DEWS II, 2017), а в популяціях осіб із глаукомою – від 40 до 59% (табл.).

Несприятливий вплив ХСО на якість життя пацієнтів із глаукомою описано в кількох дослідженнях (Kumar S. et al., 2020; Paulsen A.J. et al., 2014; Rossi G.C. et al., 2013; Enoch J. et al., 2020). ХСО спричиняє біль, печіння, подразнення та погіршує загальне самопочуття (Kumar S. et al., 2020). Крім того, нестабільність слізної плівки (СП) може спричинити погіршення гостроти зору та знижувати контрастну чутливість (Paulsen A.J. et al., 2014; Rossi G.C. et al., 2009, 2013; Enoch J. et al., 2020). Важливим також

є те, що незадовільний стан поверхні ока (ПО) зменшує надійність показників, отриманих при периметрії (Sagara H. et al., 2019). Показано, що застосування штучних сліз достовірно покращує показники надійності обстежень та індекси полів зору (Yenice O. et al., 2007).

Патогенез ХСО передбачає хибне коло з активацією численних запальних механізмів, які запускають одне одного. Нестабільність СП асоціюється з вивільненням низки запальних цитокінів, які надалі погіршують якість СП (Nijm L.M. et al., 2019). Зменшення рефлекторного слюзовиділення при ХСО може також призвести до вищої концентрації препаратів на ПО внаслідок зменшеного розведення слізною рідиною. Механізми розвитку ХСО при глаукомі включають і нестабільність СП через запалення та зменшення слюзопродукції, і посилене випаровування

Таблиця. Поширеність ХСО в пацієнтів із глаукомою				
Дослідження	Кількість пацієнтів	Країна / етнічна приналежність	Методи діагностики ХСО	Поширеність (%)
Pisella та співавт. (2002)	4107	Франція	Загальні питання щодо симптомів	57
			Гіперемія кон'юнктиви	38
			Поверхневий точковий кератит	18
Leung і співавт. (2008)	101	США	ІЗПО	59
			Тест Ширмера I	61
			Забарвлення рогівки та кон'юнктиви	22
			ЧРСП	78
Rossi та співавт. (2009)	61	Італія	Ознаки (ЧРСП + забарвлення рогівки)	40
			ІЗПО (від помірно тяжкого до тяжкого ступеня)	30-35
Fechtner і співавт. (2010)	630	Європеїдна раса – 64%, негроїдна – 8%, азіати – 8%, інші раси – 10%	ІЗПО	48
Chan і співавт. (2013)	300	Австралія	Ознаки + симптоми	39
Rossi та співавт. (2013)	233	Італія	ЧРСП	31
			Забарвлення рогівки	32
			ЧРСП + забарвлення рогівки	42
Ramli та співавт. (2015)	105	Китай, Малайзія, Індія	ІЗПО	17
			ЧРСП	91
			Забарвлення рогівки	63
Ruangvaravate та співавт. (2018)	109	Тайланд	ІЗПО	39
			ЧРСП	99
			Забарвлення рогівки	32
			Тест Ширмера I	73
Bulat і співавт. (2020)	353	Молдова	ІЗПО	43
			Тест Ширмера I	39

Примітки: ІЗПО – індекс захворювань поверхні ока; ЧРСП – час розриву слізної плівки.

сліз унаслідок дисфункції мейбомієвих залоз (МЗ), а також посилення патологічних процесів за тривалої інстиляції протиглаукомних препаратів (передусім консервантовмісних).

Фармакологічне лікування глаукоми може різко порушувати гомеостаз СП та ПО. Тяжкість токсичних і алергічних реакцій на топічні протиглаукомні препарати залежить від кількості крапель, тривалості лікування та наявності консервантів (Mastropasqua R. et al., 2019; Wong T. et al., 2011; Van Went C. et al., 2011). Основними структурними наслідками тривалого лікування глаукоми очними краплями є дисфункція та втрата келихоподібних клітин, МЗ і додаткових слізних залоз. Надалі це призводить до порушень СП і витончення слизового, водянистого та ліпідного її шарів. Запалення ПО може розвиватися вже через 3 міс після початку протиглаукомного лікування (Russ H.N. et al., 2013).

Найпоширенішими симптомами ХСО в пацієнтів із глаукомою, що застосовували консервантовмісні краплі, виступають надмірний дискомфорт після інстиляції (43%), відчуття тиску під повіками (40%), відчуття стороннього тіла (31%), відчуття сухості очей (23%), надмірне рефрактерне слюзовиділення (21%) та свербіж повік (18%) (Pisella P.J. et al., 2002).

Найбільш специфічними опитувальниками для виявлення ПГЗПО є ІЗПО, шкала симптомів глаукоми й опитувальник щодо якості життя при глаукомі (GQL-15). Для оцінки

ХСО в пацієнтів із глаукомою застосовуються також ретельний збір анамнезу, оцінка об'єму виділених сліз (тест Ширмера I), меніскометрія сліз, визначення осмолярності слюзи та ЧРСП, забарвлення рогівки та кон'юнктиви, оцінка стану МЗ тощо. Розпочинати обстеження слід із найменш інвазивних обстежень.

Лікування ХСО в пацієнтів із глаукомою має низку нюансів. Слід розуміти, що хронічне запалення ПО відіграє ключову роль у разі ХСО (Stern M.E., Pflugfelder S.C., 2004), а топічні глаукомні препарати можуть чинити прозапальний вплив (Tauber J. et al., 1989). Хронічне запалення здатне індукувати утворення склеральних та епісклеральних шрамів/ущільнень, іще більше порушуючи відтік внутрішньоочної рідини. Тому основним завданням лікування, спрямованим водночас і на підвищення комфорту пацієнта, і на покращення контролю внутрішньочної тиску (ВОТ), є мінімізація/модуляція запальної відповіді ПО.

У дослідженні за участю пацієнтів із тяжкою ХСО та первинною відкритокутовою глаукомою, рефрактерною до фармакотерапії, лікування ХСО забезпечило покращення контролю ВОТ (Batra R. et al., 2014).

Загалом втручання при ПГЗПО спираються на два керівні принципи:

- 1 зменшення впливу лікування глаукоми на ПО;
- 2 якомога раніше розпізнання та лікування ХСО.

Базисним заходом лікування ПГЗПО є мінімізація застосування консервантних топічних препаратів

Катіонорм®

КОМПЛЕКСНЕ рішення проблем «СУХОГО ОКА»

Комплексна дія: зволоження, захист, відновлення всіх шарів слюзової плівки

Ефективне зменшення симптомів ССО

Добра переносимість та зручність застосування

10 мл Катіонорм®

Захисні краплі для очей, емульсія

Для застосування при симптомах «сухого ока»

30 крапель

Захисні краплі для очей, емульсія

Для застосування при симптомах «сухого ока»

30 крапель

Захисні краплі для очей, емульсія

Для застосування при симптомах «сухого ока»

30 крапель

Захисні краплі для очей, емульсія Катіонорм®, 10 мл

Катіонорм® – офтальмологічна стерильна гіпотонічна емульсія для очей, у вигляді рідини молочного кольору, що не містить консервантів. **Склад:** мінеральні масла, гліцерин, тилоксапол, полоксамер 188, трис гідрохлорид, трометамін, цеталконію хлорид (як катіонна речовина) і очищена вода. Катіонорм® призначений для усунення симптомів «сухого ока», таких як поколювання, свербіж, печіння або відчуття стороннього тіла в оці (відчуття піску або пилу). Катіонорм® зволожує, зм'ящує та захищає поверхню ока. Не застосовуйте Катіонорм® при алергії на який-небудь із компонентів препарату. Препарат не призначений для лікування інших захворювань очей. Перед застосуванням зверніться за консультацією до Вашого лікаря або фармацевта. Інтервал між закапуваннями кожного наступного препарату повинен становити не менше 5 хвилин. Рекомендується закапувати Катіонорм® останнім. Катіонорм® сумісний з усіма видами контактних лінз. **Рекомендований режим дозування** по 1 краплі 1 - 4 рази на день. Не застосовуйте Катіонорм® більше трьох місяців після першого відкриття флакону. **Побічні дії.** В дуже рідких випадках короткочасно – подразнення очей, біль в оці, відчуття стороннього тіла, почервоніння очей, поколювання в оці, слюзотеча, відчуття печіння в оці, тимчасова нечіткість зору, запалення повік або набряк повік. Зберігати флакон при температурі не вище 30 °C у картонній упаковці. Власник ЄС Сертифікату у Європі. Santen, 1 rue Pierre Fontaine - Bâtiment Genavenir IV, 91000 Evry, Франція. **Виробник:** Santen, 1 rue Pierre Fontaine - Bâtiment Genavenir IV, 91000 Evry, Франція (Santen, 1 rue Pierre Fontaine - Bâtiment Genavenir IV, 91000 Evry, Франція) (UA) **Уповноважений представник виробника в Україні:** Представництво «Сантен Ой» в Україні за адресою 04050, м. Київ, вул. М. Пимоненка 13, корпус 7, вхід літера «В», офіс 15; Телефон: 044 200 68 85; e-mail: ua.santen@santen.com. **Дата останнього перегляду.** 07.08.2017.

Інформація наведена у скороченому вигляді. Перед призначенням препарату, будь ласка, ознайомтеся з повним текстом Інструкції Захисні краплі для очей, емульсія Катіонорм®. Цей матеріал не є рекламою лікарського засобу, містить виключно наукову та медичну довідкову інформацію, призначений для персонального використання співробітниками охорони здоров'я. Повідомити про небажане явище, що виникло в період лікування, або пошкодитися на якість препарату Ви можете за адресою або телефоном Представництва або на e-mail: ru.ua@biomaras.eu Представництво «Сантен Ой» в Україні: м. Київ, вул. М. Пимоненка, 13, корпус 7-В, офіс 12. Тел.: +38 044 200 68 85. E-mail: ua.santen@santen.com. **Матеріал підготовлений:** жовтень 2021. **Строк придатності:** жовтень 2023.

PP-Cation-UA-0011

Більш детальну інформацію Ви можете знайти:

okzrenie.com.ua

f

ig

40

№ 19 (512) • Жовтень 2021 р.

для лікування глаукоми (рис.) (Katz G. et al., 2010). Офтальмологу також слід розглянути можливість застосування комбінованих топічних гіпотензивних засобів, щоби зменшити кількість крапель, які наносяться на ПО (Konstas A.J. et al., 2017). Обираючи сльозозамінники для пацієнтів із глаукомою та ХСО, слід віддавати перевагу засобам, котрі, крім симптоматичної (зволожувальної) дії, чинять комплексний вплив на всі шари рогівки, включно з ліпідним.

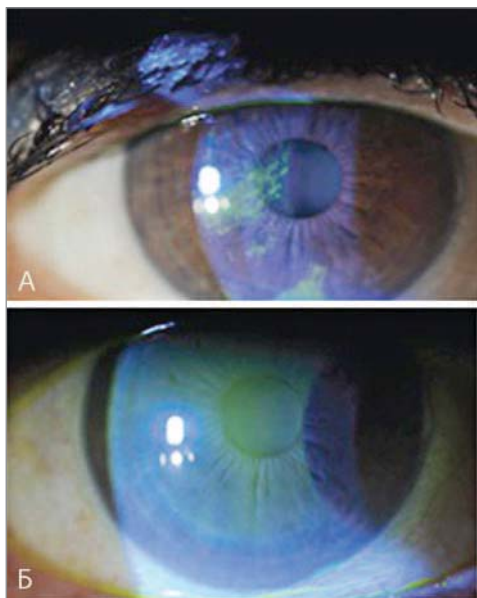


Рис. Забарвлення рогівки в пацієнта на тлі лікування консервантним засобом (А) і через 15 днів після переходу на безконсервантний засіб (Б)

У деяких випадках доцільним також є своєчасне проведення хірургічного втручання. Продовжує збільшуватися доказова база того, що мінімально інвазивні процедури лікування глаукоми (внутрішньоочне мікростентування, трабекулотомія, віскоканалостомія тощо) й самі по собі, й у поєднанні з хірургією катаракти можуть зменшувати потребу в топічних препаратах для лікування глаукоми та потенційно зменшувати ризик прогресування ХСО (Zhang X. et al., 2019).

У разі досягнення контролю ВОТ та/або неможливості подальшої модифікації лікування глаукоми можна розпочинати лікування ПГЗПО. На жаль, безконсервантні протиглаукомні препарати доступні не в усіх країнах і можуть бути дорогими. Однак активне лікування ХСО здатне сприяти достовірному зменшенню почервоніння очного яблука й ІЗПО, незважаючи на продовження застосування консервантовмісних крапель (Mylla Boso A.L. et al., 2020). Дослідження також виявили поліпшення найкращої корегованої гостроти зору на 2 рядки внаслідок лікування ХСО в пацієнтів після трабекулектомії (Lam J. et al., 2015).

Висновки

Глаукома уражає мільйони пацієнтів у всьому світі, а хронічне застосування топічних протиглаукомних препаратів може несприятливо впливати на стан ПО, симптоматику та зір пацієнта.

Розуміння патогенезу ПГЗПО та їхніх чинників ризику, а також упровадження діагностичних і лікувальних стратегій, спрямованих на відновлення та підтримку гомеостазу ПО, може покращити допомогу пацієнтам із такими хворобами.

Як хронічне захворювання з ризиком розвитку сліпоти, глаукома потребує пожиттєвого лікування та суворої прихильності до терапії. Ефективне лікування ПГЗПО забезпечує покращення не лише довгострокових наслідків для зорової функції, а й прихильності пацієнта, якості життя та задоволеності медичною допомогою.

Nijm L., De Benito-Llopis L., Rossi G.C. et al. Understanding the dual dilemma of dry eye and glaucoma: an international review. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. 2020; 9 (6): 481-490.

Переклала з англ. **Лариса Стрільчук**



ДОВІДКА «ЗУ»

Препарат Катіонорм® («Сантен») являє собою гіпоосмолярну катіонну емульсію «олія у воді» і не містить консервантів. Катіонорм® ефективно відновлює ліпідний шар і зменшує секрецію прозапальних цитокінів (інтерлейкіну-6 та -8).

Маючи катіонний заряд, Катіонорм® електростатично взаємодіє з негативно зарядженою ПО, що подовжує час перебування крапель на ній (Daull P. et al., 2020). Полярні ліпіди, наявні у складі катіонних емульсій, відновлюють ліпідний шар СП, вбудовуючись у нього та притягуючи негативно заряджені розчинні білки водянистого шару СП (муцини, лізоцим). Своєю чергою, ці білки допомагають зменшити поверхневий натяг ліпідного шару, підвищуючи загальну стабільність СП (Wizert A. et al., 2017). Ці самі фізичні принципи дії притаманні й іншим компонентам Катіонорму – гідрофільним сурфактантам полуксамеру та тилоксаполу. Ще одним важливим складником катіонних емульсій виступають неполярні ліпіди, які змішуються з довголанцюговими ліпідами ліпідного шару СП та поширюються на межі контакту ліпідного шару з повітрям, потовщуючи цей шар (Georgiev G.A. et al., 2017; Garhofer G. et al., 2017). Катіонні емульсії (Катіонорм®) зменшують гіперосмолярність і асоційований із нею клітинний стрес, а також сприяють загоєнню уражень рогівки при ХСО (Daull P. et al., 2020). Наведені дані зумовлюють доцільність застосування Катіонорму як засобу для лікування ПГЗПО та ХСО в інших популяціях пацієнтів.

ДАЙДЖЕСТ

НОВИНИ СВІТОВОЇ МЕДИЦИНИ

Лікування глаукоми: що нового?

Дослідження на лабораторних тваринах (мишах) продемонструвало нові можливості лікування глаукоми, в тому числі запобігання прогресування захворювання до тяжкої форми в дітей, а також нові терапевтичні опції у веденні найпоширенішої форми глаукоми в дорослих.

У дорослих відкритокутова глаукома є хронічним прогресуючим захворюванням, яке супроводжується періодичним або стійким підвищенням внутрішньоочного тиску та може призводити до повної втрати зору. Цю хворобу мають 60 млн осіб у всьому світі, вона є найчастішою причиною сліпоти у віковій групі понад 60 років.

Існує кілька методів лікування відкритокутової глаукоми в дорослих: фармакотерапія, лазерна терапія, хірургічне втручання. Натомість у дітей віком від народження до 3 років розрізняють тяжку форму глаукоми, що відома як первинна вроджена глаукома. Ця форма підлягає лікуванню виключно хірургічним шляхом.

«Хоча первинна вроджена глаукома зустрічається набагато рідше, ніж відкритокутова глаукома, її вплив є вельми згубним для дітей. Тож терміново потрібні нові методи лікування для сповільнення втрати зору при обох формах – як дитячій, так і дорослій», – зазначає Сьюзан Кваггін (Медична школа Файнберга Північно-Західного університету, США).

На думку вчених, це дослідження сприятиме розробленню першої цільової терапії, яка ефективно забезпечуватиме відток рідини з передньої частини ока, нівелюючи основний біологічний дефект у пацієнтів із глаукомою.

Використовуючи редагування генів, дослідники розробили нові моделі глаукоми в мишей, що нагадують первинну вроджену глаукому. Увівши мишам новий довговічний нетоксичний протеїновий препарат (Hepta-ANGPT1), вчені спромоглися змінити функцію генів, мутація яких спричиняє розвиток глаукоми. За допомогою цього ін'єкційного лікування вченим вдалося успішно запобігти розвитку глаукоми в одній із моделей: застосування зазначеної терапії в дорослих мишей сприяло зниженню внутрішньоочного тиску та покращенню відтоку очної рідини.

Наступним кроком має стати розроблення відповідної системи доставки для успішного лікування пацієнтів новим білком і впровадження її у виробництво.

Також дослідники планують ідентифікувати шляхи розвитку глаукоми, які можуть бути використані в майбутньому для розроблення додаткової цільової терапії, зокрема ремоделювання дефектного каналу Шлемма, що є важливим для відведення рідини та підтримання нормального очного тиску.

Джерело: <https://www.sciencedaily.com/releases/2021/10/211018141750.htm>

Відновлення після інфаркту міокарда за допомогою ін'єкційних патчів: оприлюднено перші обнадійливі результати експериментальних досліджень

Після інфаркту міокарда в серці відбуваються незворотні зміни, оскільки частина тканин некротизується та згодом рубцюється, а отже, не може отримувати електричні імпульси для належного скорочення та перекачування крові, що призводить до аритмії або ще більш фатальних наслідків.

Сьогодні в лікарському арсеналі є кілька варіантів відновлення пошкодженої тканини серця. Один із них полягає в хірургічній імплантації каркаса, який проводить електричні імпульси та відновлює сигнальну систему серця. Але такі імплантати вимагають операції на відкритому серці, що є вельми ризикованим втручанням.

Також клініцисти можуть використовувати підхід, який дозволяє уникнути розтину грудної клітки, але патч (пластир), який використовується для цих процедур, може не зберігати свою форму при накладенні на пошкоджену тканину.

Нова розробка вчених – ін'єкційний патч, який проводить електричні імпульси та зберігає свою форму після прикріплення до серцевого м'яза. Пластир ще не пройшов випробування в дослідженнях за участю людей, але перші результати досліджень на тваринах (щурах і свинях) демонструють неабиякий потенціал.

Цей експериментальний патч можна згорнути, протягнути в катетер або шприц і ввести в пошкоджену тканину серця, де патч розгортається, прикріплюється та допомагає підтримувати нормальну роботу серця.

Коли дослідники розмістили патч на пошкодженій серцевій м'яз у щурів, це мало наслідком відновлення функції серця протягом 4 тиж. Результати були аналогічними, коли вчені протестували ін'єкційні серцеві патчі на великій кількості свиней: спостерігалось покращення насосної функції серця та зменшення відсотка серцевої тканини, що не отримувала достатньої кількості кисню.

Результати досліджень були опубліковані в журналі *Nature Biomedical Engineering*.

Джерело: <https://www.medscape.com/viewarticle/961136?src>

За матеріалами спеціалізованого медичного порталу Health-ua.com
<https://health-ua.com>



К. Рогач

Топ-5 інфекційних захворювань у практиці сімейного лікаря

11-12 вересня на конференції професіоналів сімейної медицини Pro Family 2021 засновник МЦ Parasim, сімейний лікар, член European Respiratory Society, член української та південно-української академії педіатричних спеціальностей Костянтин Рогач висвітлив найчастіші інфекційні захворювання у практиці сімейного лікаря. Метою доповіді було розмежувати компетенції лікаря первинної ланки та лікаря вузького профілю, навести перелік необхідних кроків і призначень перед тим, як скерувати пацієнта на вторинний рівень медичної допомоги.

Доповідач проаналізував статистику найпоширеніших інфекційних захворювань у країнах Європи, а також у США й Австралії. Ліву частку займають інфекції верхніх і нижніх дихальних шляхів, їм поступають захворювання очей, шкіри та м'яких тканин, шлунково-кишкового тракту, сечових шляхів, туберкульоз.

Кон'юнктивіт

Найрозповсюдженішими інфекційними захворюваннями очей є кон'юнктивіти; за етіологією вони розподіляються на інфекційні (вірусні, бактеріальні) та неінфекційні (алергічні, токсичні, зумовлені сухістю слизової оболонки очей тощо). При бактеріальних кон'юнктивітах системних проявів немає, натомість вірусні супроводжуються аденопатією, лихоманкою, фарингітом та інфекцією верхніх дихальних шляхів. За алергічної форми спостерігаються симптоми закладеності носа, чхання, хрипів; в анамнезі – прояви алергічних реакцій. При кон'юнктивітах бактеріального генезу відсутній свербіж, а наявні гнійні (жовті, білі, зелені) виділення з очей, які з'являються знову на краях повік і куточках ока протягом 1 хв після протирання; при зовнішньому огляді кон'юнктиви рожеві чи червоні. За вірусної етіології свербіж зазвичай немає; основні скарги – печіння або подразнення очей, слизово-водянисті виділення, слезотеча; слизова оболонка гіперемована, дуже рідко геморагічна. Свербіж є основною скаргою при алергічних кон'юнктивітах (водночас із водянистими виділеннями та рожевою слизовою оболонкою).

Лікування кон'юнктивітів

У разі бактеріальних кон'юнктивітів (рис. 1) рекомендовано призначити топічні антибактеріальні препарати протягом 5-7 діб.

За вірусних кон'юнктивітів (рис. 2) використовують антигістамінні засоби / деконгестанти курсом по 1-2 краплі 4 р/день упродовж не більше 3 тиж та/або очні лубриканти по 1-2 краплі 6 р/день.

Алергічний кон'юнктивіт (рис. 3) лікують антигістамінними засобами / деконгестантами по 1-2 краплі 4 р/день не більше 4 тиж і стабілізаторами мастоцитів по 1-2 краплі 2-3 р/день.

На первинному етапі надання допомоги не рекомендовано призначення очних кортикостероїдів для лікування гострих кон'юнктивітів.

Сімейним лікарям слід скерувати до офтальмолога осіб, які користуються контактними очними лінзами, а також хворих із помутнінням рогівки та/або підозрою на кератит, із гіпергострим бактеріальним кон'юнктивітом, хламідійною інфекцією, пацієнтів, котрі не відповідають на терапію топічними антибіотиками, якщо протягом 4 днів не спостерігається позитивної динаміки та відзначається погіршення стану.

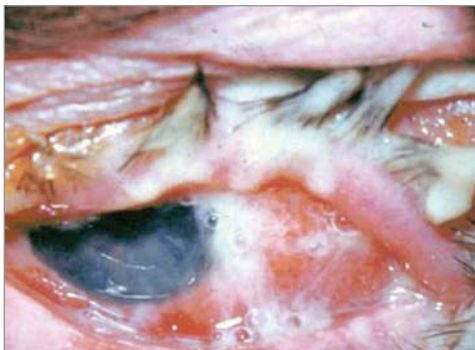


Рис. 1. Бактеріальний кон'юнктивіт

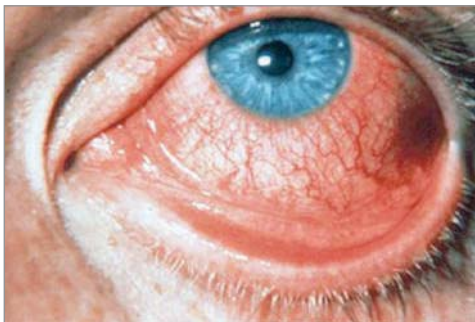


Рис. 2. Вірусний кон'юнктивіт



Рис. 3. Алергічний кон'юнктивіт

Інфекції шкіри та м'яких тканин

Класифікація:

- прості – неускладнені;
- ускладнені – некротизуючі, ненекротичні;
- гнійні та негнійні.

Вони можуть залучати шкіру, підшкірну жирову клітковину, фасціальні шари та м'язово-сухожильні структури.

Сімейні лікарі займаються лікуванням простих інфекцій шкіри без системних ознак або симптомів, що свідчать про поширення запалення. Для таких хворих призначається амбулаторне лікування місцевими чи пероральними протимікробними засобами.

Про поширення інфекції свідчать лихоманка, тахікардія, надмірне потовиділення, втома, анорексія, блювання. Зміни психічного стану, тахікардія, тахіпное та гіпотензія є проявами системного сепсису. Пацієнтів з такими ознаками лікують на вторинному рівні.

Найрозповсюдженіші шкірні інфекції у практиці сімейного лікаря – целюліт, бешіха, імпетиго, ектима, фолікуліт, фурункули, карбункули, абсцеси й інфекції, пов'язані з травмами (рис. 4-9).

Діагностика неускладнених інфекцій шкіри та м'яких тканин

Для простих інфекцій характерні еритема, набряк, біль. Ущільнення спостерігаються при поверхневому запаленні (бешіха, целюліт); найчастіше локалізуються на нижніх кінцівках. Пацієнти з некротизуючим фасцитом можуть відчувати біль, непропорційний даним фізикальному обстеженню, мають швидке прогресування інфекції, порушення чутливості, крововиливи чи бульозні зміни, крепітацію, що свідчить про наявність газу в м'яких тканинах. Напружені набряки та булли – диференціальна діагностика некротизуючого фасциту від некротичних інфекцій.

Лабораторна діагностика застосовується тільки для тяжкохворих, а також у разі некротизуючого фасциту. В таких випадках необхідно визначити показники лейкоцитів, С-реактивного білка, креатиніну, глюкози, гемоглобін, натрію.

Культуральні посіви не показані для більшості амбулаторних пацієнтів, включаючи осіб із підозрою на інфекцію MRSA, але вони потрібні для імунокомпromетованих осіб, а також для пацієнтів зі значним целюлітом, лімфангітом, рецидивуючими, стійкими чи великими абсцесами, укусами тварин.

Не рекомендуються візуалізаційні дослідження – УЗД, рентгенографія, КТ, МРТ.

Лікування інфекцій шкіри та м'яких тканин

1 Бета-лактами, кліндаміцин, триметоприм/сульфаметоксазол призначають для лікування без дренажу утворень. За відсутності позитивної динаміки через 48 год їх необхідно замінити на доксициклін, фторхінолони (за підозри на MRSA). В такому разі рекомендовані УЗД, рентгенографія, КТ, МРТ і скерування до хірурга.

2 При позитивній динаміці за 48 год потрібно продовжити антибіотикотерапію до 5-10 діб.

3 Для імпетиго та фолікулів слід застосувати топічні антибіотики.

4 Бета-лактами ефективні в дітей з негнійними інфекціями шкіри (неускладнений целюліт, імпетиго) та в дорослих з легкими й помірними інфекціями за відсутності нагноєння.

5 Укуси тварин імунокомпетентної особи й укуси ділянок обличчя, кисті, окістя, суглобової

капсули лікують бета-лактамами антибіотиками з інгібіторами бета-лактамаз (амоксациліном/клавуланатом).

6 У пацієнтів з алергією на пеніцилін використовують комбінацію триметоприму/сульфаметоксазолу чи фторхінолону із кліндаміцином або метронідазолом.



Рис. 4. Целюліт ділянки живота



Рис. 5. Бешіха ділянки гомілки



Рис. 6. Імпетиго обличчя



Рис. 7. Ектима



Рис. 8. Абсцес сідничної ділянки



Рис. 9. Фурункул

Кишкові інфекції

Більшість випадків гострих діарей мають інфекційне походження. Бактеріальне запалення є причиною тяжкого перебігу захворювання. Первинна оцінка пацієнта включає ознаки зневоднення – екзикозу, що проявляється темно-жовтою сечею або її мізерною кількістю, зниженням тургору шкіри, ортостатичною гіпотензією. Необхідне визначення тривалості симптомів, частоти й особливостей випорожнень, лихоманки, ознак подразнення очеревини. Загальноінтоксикаційні симптоми, кров'янисті чи слизові випорожнення дають можливість запідозрити інфекцію товстого кишечника. Вирішальне значення в діагностиці має анамнез – історія харчування, місце проживання, професійні фактори, подорожі, домашні тварини та хобі. На первинному рівні в більшості випадків є сенс продовжувати симптоматичну терапію протягом декількох днів без проведення мікробіологічних аналізів калу.

Показання до госпіталізації:

- тяжкий перебіг (ясна водяниста діарея, ознаки гіповолемії, виділення ≥ 6 неоформлених випорожнень за добу, сильний біль у животі);
- діарея із кров'ю, слизові випорожнення незначного об'єму, лихоманка;
- вік пацієнта ≥ 70 років, серцеві захворювання, імунокомпromетовані стани, запальні захворювання кишечника, вагітність;
- тривалість симптомів > 1 тиж;
- епідеміологічно несприятливі обставини (діарея, що з'являється в людей, які працюють із продуктами харчування, медичних працівників та осіб у дитячих садочках, школах тощо).

Лікування кишкових інфекцій

Основний напрям лікування – призначення оральної регідрації розчинами, що містять воду, сіль та цукор. Харчування під час епізоду гострої діареї не протипоказане за умови споживання лише немолочних рідин за нетривалий період. Для більшості пацієнтів із позалікарняною діареєю, не пов'язаною з подорожами, не рекомендується призначати рутинно емпіричну антибіотикотерапію. Незважаючи на те, що антибіотик може зменшити тривалість діареї та інших симптомів на декілька днів, існують потенційні недоліки: побічні ефекти, стимулювання бактеріальної резистентності, викорінення нормальної флори, підвищена сприйнятливості до інфекції *C. difficile*. Користь від зменшення симптомів не переважає цих недоліків у більшості пацієнтів з гострою діареєю, яка зазвичай є нетривалою і спричиняється вірусами. До групи хворих, котрим показана емпірична антибіотикотерапія, належать особи з лихоманкою або шигельозом (кривава чи мукоїдна діарея), а також пацієнти, які нещодавно подорожували до Південно-Східної Азії. У таких випадках виправданим є лікування макролідами чи фторхінолонами. Симптоматично – лоперамід для пацієнтів, у яких не підвищена температура тіла, а випорожнення не є кров'янистими. За ознак шигельозу (лихоманка, випорожнення із кров'янистим або слизовим компонентом) слід уникати прийому лоперамиду.

Кишкові інфекції у дітей

Клінічно зневоднення проявляється зниженням виділення сечі, тахікардією та сухістю слизових оболонок при втраті 5% маси тіла. Найкориснішими ознаками для прогнозування дефіциту об'єму в $\geq 5\%$ є затримка часу наповнення капілярів > 2 с, зменшення тургору шкіри та глибоке дихання з або без збільшення частоти. В дітей потрібно провести ретельне обстеження всіх систем, оскільки системні (некишкові) інфекції, зокрема отит, можуть зумовити гостру діарею. Утворення під час пальпації або ознаки перитоніту свідчать про апендицит, інвагінацію або (рідше) токсичний мегаколон. Додаткові дослідження в дітей з гострою діареєю базуються на ретельно зібраному анамнезі та фізикальному огляді. Більшість раніше здорових дітей із самообмеженою діареєю (вірусний гастроентерит, покшишкові інфекції, функціональна діарея, голодні випорожнення або транзиторна лактазна недостатність) не потребують спеціального обстеження.

Далі буде.

Підготувала **Олеся Андронік**

Пароксизми тривоги за здоров'я

Писати рецепти легко, зрозуміти людей важко!

Франц Нафка

Зазвичай під пароксизмальними станами розуміють епілепсію, синкопальні стани, транзиторні ішемічні атаки тощо. Проте часом дисфункціональні розлади, поширеність яких щороку зростає, можуть сильніше вплинути на якість життя пацієнта, ніж органічна патологія. Іпохондрія – це хворобливий стан людини, який характеризується занепокоєнням, надмірним страхом за своє здоров'я та нерідко супроводжується маячними ідеями. Якщо для більшості структурних захворювань існує або розробляється специфічна терапія, то принципи лікування іпохондрії майже не зазнали змін, що впливає на якість наданої пацієнтам допомоги.



Свої рекомендації щодо цієї проблеми на науково-практичній онлайн-конференції «Пароксизмальні стани», що відбулася 2 жовтня, представив **завідувач кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії Ужгородського національного університету, доктор медичних наук, професор Михайло Михайлович Орос.**

Іпохондрія була вперше описана Гіппократом ще в II ст. до н. е. Припускали, що причиною її появи є розлад у ділянці правого підбер'я, під хрящовими відділами ребер, яка має назву «гіпохондріон». На початку XVII ст. іпохондрію пов'язували з меланхолічними рисами особистості, спричиненими порушеннями в роботі органів шлунково-кишкового тракту, й лише в XIX ст. розлад почали розглядати як дисфункціональне порушення, а не структурну патологію.

На сучасному етапі іпохондрія характеризується надмірною тривогою за власне фізичне здоров'я, що викликає страх мати певну хворобу, який не зникає навіть після завірень лікарів щодо її відсутності. Часом людина може бути переконана в наявності в неї тяжкого захворювання, що суттєво ускладнює її життя. За статистичними даними, дебют хвороби найчастіше припадає на період 10-30 років, а пік захворювання реєструється після 30 років у жінок і 40 років у чоловіків.

Іпохондрію включено в декілька класифікацій. За Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду (МКХ-10) вона належить до соматоформних та іпохондричних розладів і визначається як стійке переконання в наявності більш ніж 1 основного симптому певного структурного захворювання, навіть якщо повторні обстеження не виявили причину його виникнення. Згідно з Діагностичним і статистичним посібником із психічних розладів Американської психіатричної асоціації (DSM-5) іпохондрія є тривожним розладом і визначається як переживання, пов'язане з набуттям серйозного захворювання за відсутності або низької інтенсивності симптомів, притаманних для патології, й наявності в пацієнта високої стурбованості та тривожності про свій стан, що триває понад 6 міс.

Що зумовлює розвиток захворювання? Поява перших симптомів іпохондрії в 70% випадків спричинена стресовими обставинами, хоча її точне походження досі не з'ясоване. Розвиток розладу пов'язують зі спотвореною інтерпретацією сигналів від внутрішніх органів або з порушеною роботою вегетативної нервової системи. Виникненню іпохондрії суттєво сприяє вплив соціальних чинників. Наприклад, гіперопіка батьків може призвести до надмірного контролю дитиною власного стану здоров'я в дорослому віці, а гіпоопіка може бути причиною гіпертрофованої відповідальності дитини за себе через недостатню увагу з боку близьких. Іпохондрію може зумовити складне оперативне втручання чи захворювання через страх повторного відчуття «на межі життя та смерті». Інколи розлад може виникнути як симптом інших психічних захворювань, зокрема маячних розладів.

Головними структурами мозку, які беруть участь у виникненні іпохондрії, є мигдалевидне тіло, поясна звивина

та вентромедіальна ділянка префронтальної кори. У нормі при впливі стресового чинника активується мигдалевидне тіло, яке передає сигнал про «небезпеку» до поясної звивини, але після зникнення стресового чинника потік імпульсів пригнічується завдяки регульовальному впливу з боку префронтальної кори. Debbie Mezels і співавт. виявили, що при схильності людини до іпохондрії інформація про небезпеку заціклюється між мигдалевидним тілом і поясною звивиною та посилюється через формування хибного кола, що зумовлює розвиток невротичної захищеності особистості. Захисний зміст полягає в тому, що пошук і визнання в себе хвороб пом'якшує первинний безпредметний страх і тривогу, які спричинені неусвідомлюваним внутрішнім конфліктом. Окрім того, іпохондричний симптомокомплекс дає полегшення, оскільки з прийняттям ролі хворого людина звільняється від багатьох неприємних повсякденних обов'язків і перекладає на інших зобов'язання в догляді за нею.

Основні симптоми іпохондрії:

- страх типових функцій організму (серцебиття, пітливість тощо можуть здаватися симптомами серйозного захворювання);
- страх незначних порушень (нежить, злегка набряклі лімфатичні вузли);
- постійний пошук різноманітних ознак хвороби (людина зосереджується на одному органі чи захворюванні або «перемикається» з однієї хвороби на іншу);
- регулярні й надмірні розмови з іншими людьми про власний стан здоров'я;
- часті візити до лікарів або цілковите їх уникнення через страх дізнатися про свою хворобу;
- сумніви щодо правильності висновків лікарів;
- недовіра до результатів лабораторних та інструментальних методів обстеження;
- уникнення соціуму, місць і видів діяльності, котрі, на думку людини, можуть бути небезпечними для здоров'я;
- постійний пошук заспокоєння від рідних і знайомих.

У наш час захворювання набуло форми інтернет-залежності (кіберхондрії), яка проявляється нав'язливим бажанням використовувати всесвітню павутину як необмежене джерело медичної інформації. Схильність до надмірного пошуку інформації про здоров'я чи хвороби в інтернеті має забезпечити здобуття пацієнтом очікуваного спокою. Проте в підсумку це тільки збільшує занепокоєння та страждання хворого.

Іпохондрія є діагнозом виключення, тому для його встановлення необхідно переконатися у відсутності в пацієнта структурних патологій, які могли би пояснити скарги. Не менш важливою є психіатрична диференційна діагностика, яку слід виконувати з іншими тривожними та соматоформними розладами, депресією, шизофренією, маячінням і розладами особистості.

Для лікування іпохондрії використовують комбінацію психотерапевтичних методик і фармакотерапії. За даними Tyler і співавт., когнітивно-поведінкова терапія за 2 роки сприяла стійкому симптоматичному покращенню порівняно зі стандартним фармакотерапевтичним лікуванням. Але для легшої розмови з пацієнтом важливим є початкове зняття в нього елемента тривожності. Основними препаратами для цього є:

- селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну: сертралін, флувоксамін, флуоксетин;

- антидепресанти: кломіпрамін, нефазодон;
- анксиолітичні препарати: прегабалін;
- кветіапін та оланзапін у разі торпідного перебігу хвороби.

Адекватна реакція на стресові чинники забезпечується завдяки взаємодії глутамату та γ-аміномасляної кислоти (ГАМК), дія котрих опосередковується магнієм і піридоксином (вітамін B₆). Глутамат сприяє адаптації організму до стресових умов, забезпечуючи активацію необхідних мозкових структур, а завдяки ГАМК мозок відновлюється після стресу. Дефіцит кожного з цих метаболітів призводить до дисфункції системи загалом, що проявляється неадекватною реакцією на стресові чинники, в тому числі іпохондрією. Тому для цілісного впливу на організм використовують препарат Гамалате B₆, клінічна ефективність якого була доведена при порушеннях сну, нейровегетативних порушеннях, тривожності та зниженні уваги. Завдяки комбінації в препараті чотирьох метаболітів забезпечується інтегративна взаємодія, де кожна речовина має свою функцію:

- ГАМК (75 мг) – заповнює дефіцит ендогенної ГАМК, усуває тривогу й напруження, сприяє позитивній реакції на стресори,

покращує увагу, пам'ять, когнітивні функції, гальмує ноцицептивну стимуляцію;

- магній глутамат гідробромід (75 мг) – блокує глутаматні рецептори, завдяки чому швидко усуває збудження та тривогу;

- вітамін B₆ (37 мг) – бере участь у синтезі ГАМК, відновлює синтез дофаміну та серотоніну, чим покращує енергетичний обмін у нейронах;

- γ-аміно-β-оксисмаліна кислота (37 мг) – покращує пам'ять, нормалізує сон, заповнює дефіцит ендогенної ГАМК за її недостатності та забезпечує краще проникнення препарату крізь гематоенцефалічний бар'єр.

M. Mendoza та співавт. дослідили ефективність Гамалате B₆ і бензодіазепінів у хворих на тривожні розлади, для чого пацієнти були розподілені на дві групи. Учені виявили, що терапевтичний ефект Гамалате B₆ спостерігався через 15 днів після початку лікування, а наприкінці дослідження (30 днів) симптоми хворих покращилися вдвічі й були ідентичні у двох групах. При цьому зниження дози бензодіазепінів на половину з одночасною заміною на половину дози Гамалате B₆ не погіршило профіль тривожності в жодного пацієнта, що дає змогу чергувати ці засоби до досягнення терапевтичного ефекту.

М.М. Орос підсумував, що кращий профіль безпеки Гамалате B₆ порівняно з іншими лікарськими засобами, та висока ефективність препарату дають змогу з упевненістю використовувати його в пацієнтів з іпохондрією й іншими тривожними розладами.

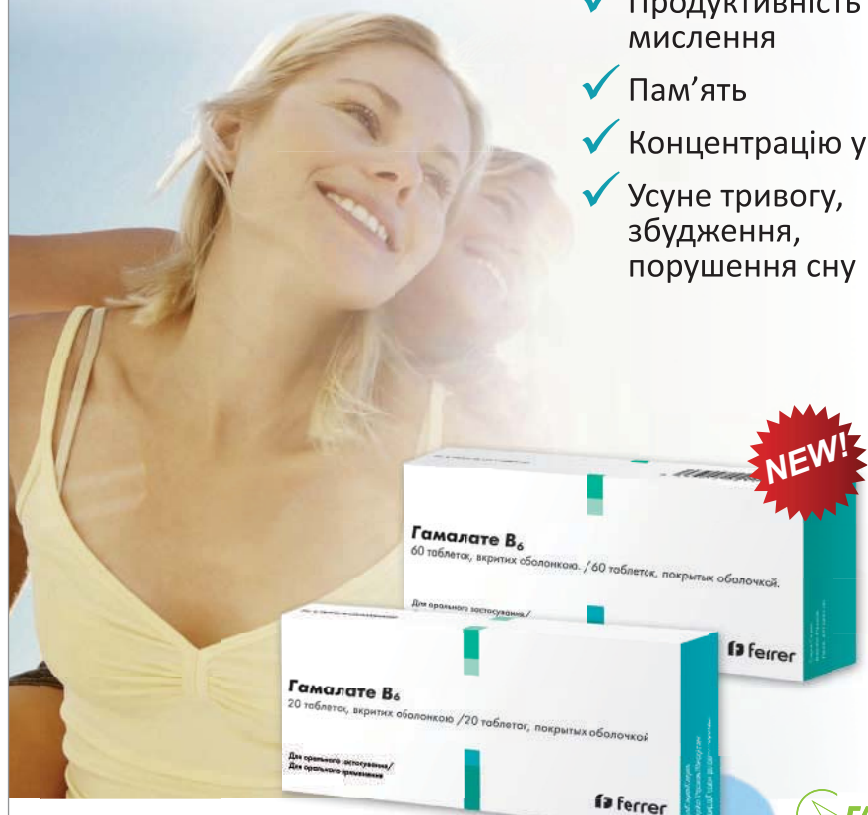
Підготував Євгеній Ботаневич

3y

Гамалате B₆

Допоможе відновити рівновагу

- ✓ Продуктивність мислення
- ✓ Пам'ять
- ✓ Концентрацію уваги
- ✓ Усуне тривогу, збудження, порушення сну



Унікальне поєднання чотирьох природних метаболітів мозку, які здійснюють ряд найважливіших функцій в ЦНС

- ГАМК
- B₆
- МГГ
- ГАБОМ

Фармакотерапевтична група. Психостимулюючі та ноотропні засоби. Код АТХ N06B X. Показання. Дорослим як допоміжний засіб при функціональній астнії з проявами: емоційної лабільності; порушення концентрації уваги та пам'яті; депресії та астії; низької здатності до адаптації. Побічні реакції. При застосуванні у високих дозах можливі диспептичні розлади, що зникають при корекції дози. Не виключена поява алергічних реакцій. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-яких компонентів препарату, γ-аміномасляна кислота; гостра ниркова недостатність; піридоксин гідрохлорид; вроджена хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки у стадії загострення (у зв'язку із можливістю підвищення кислотності шлункового соку). Інструкція наведена у скороченому варіанті. Інформація для фахівців у сфері охорони здоров'я, для поширення на спеціалізованих семінарах, конференціях і симпозиумах з медичної тематики

ferrer



М.М. Селюк, М.М. Козачок, О.В. Селюк, Українська військово-медична академія, м. Київ;
І.М. Льовкін, Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ;
М.А. Пилипенко, І.А. Яворська, Військово-медичний клінічний лікувально-реабілітаційний центр, м. Ірпінь;
Т.В. Красненкова, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Застосування препарату Аллуна при лікуванні постковідної інсомнії: вивчення ефективності та безпечності

Не менш як 50% населення в розвинених країнах страждають на порушення сну, а для 13% із них проблема є досить тяжкою. Проблеми зі сном протягом життя зазнають близько 95% людей, при цьому більшість із них не отримують повноцінного специфічного лікування [1, 2]. За останні 3 роки проблема інсомнії загострилася. Інсомнія як наслідок пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19) трапляється в практиці лікарів дедалі частіше. Це зумовлено як ускладненням перенесеного захворювання, так і стресовим станом, у якому перебуває більша частина населення, особливо у великих містах.

У журналі Sleep Medicine [3] опубліковано результати дослідження впливу пандемії COVID-19 на сон і психологічний стан 5641 респондента. Учені виявили дуже високі показники клінічно значущого безсоння (20%), гострого стресу (15,8%), тривоги (18,5%) та депресії (24,5%). Також порівняли рівень безсоння до та під час епідемії, попросивши учасників двічі заповнити тест щодо індексу тяжкості безсоння (ISI), включаючи ретроспективну оцінку безсоння до пандемії (визначено як останні 3 міс 2019 р.). Отримані дані свідчать про збільшення на 37% показників безсоння (із 14,6 до 20%) від початку до піку пандемії.

Саме тому сьогодні COVID-19 розглядають не тільки як гостру респіраторну інфекцію. Незалежно від ступеня ураження легень SARS-CoV-2 може уражати кишечник, серце, нирки, спричинити дисбаланс вуглеводного та ліпідного обміну, порушувати діяльність нервової системи. Близько 2/3 пацієнтів страждають від наслідків коронавірусної інфекції ще тривалий час після одужання від гострого стану. Серед ускладнень, які може зумовити SARS-CoV-2, часто трапляються тривога, депресія та безсоння, що суттєво впливає на стан пацієнтів протягом тривалого часу.

Порушення сну негативно впливає на якість життя пацієнтів, а також є тригером для загострення всіх хронічних захворювань, потенціє розвиток хвороб *de novo*. Насамперед це стосується серцево-судинної та травної систем, неврологічних розладів. Разом із тим відомо, що порушення сну зумовлює зменшення числа природних кілерів (NK-клітин), зниження титру Т-хелперів і продукції інтерлейкіну-6, що призводить до підвищення захворюваності на інфекційні хвороби. Існують і експериментальні дані, що підтверджують погіршення показників набутого імунітету (кількості CD4⁺ і CD8⁺ клітин) у разі цієї патології.

Вчені виявили, що сон тривалістю менш як 7 год підвищує ризик розвитку застуди у 2,9 раза, та продемонстрували зв'язок між ефективністю сну й захворюваністю на риновірусну інфекцію. За ефективності сну менш як 92% схильність до захворювання була в 5,5 раза більшою, ніж у осіб, ефективність сну яких становила 98% і більше [4].

У дослідженні, проведеному в Carnegie Mellon University, також було встановлено, що сон тривалістю менш як 7 год на добу в 3 рази збільшує ймовірність захворіти на застуду [5]. Ще одне дослідження, проведене в Mayo Clinic, виявило, що під час сну організм синтезує білки – цитокіни. Через нестачу сну синтез захисних цитокінів зменшується, внаслідок чого інфекція тримається в організмі довше, ніж зазвичай [6].

Зважаючи на велику поширеність безсоння після перенесеної COVID-19 і суттєвий вплив на якість життя та прогресування хронічних захворювань, постанала необхідність якісного лікування цього стану.

Мета дослідження – вивчити ефективність і безпечність препарату Аллуна британської компанії Amaxa Pharma в лікуванні інсомнії, що розвинулися на тлі COVID-19.

Матеріали та методи

Нами було проведено відкрите дослідження з використання препарату Аллуна для лікування безсоння в пацієнтів у постковідному періоді. Критеріями включення були наявність безсоння, постковідний період (задокументована COVID-19), відсутність проявів безсоння до захворювання, відсутність прийому будь-яких препаратів для лікування безсоння або заспокійливих засобів. Обстежено 30 пацієнтів (середній вік – 34±2,7 року), що проходили лікування в Національному військово-медичному клінічному центрі «Головний військовий клінічний госпіталь» і Військово-медичному клінічному лікувально-реабілітаційному центрі, в яких відзначалися скарги на безсоння після перенесеної коронавірусної інфекції. У пацієнтів отримано згоду на проведення дослідження й обробку їхніх даних. Критеріями виключення були тяжкі соматичні та неврологічні стани, застосування психотропних препаратів протягом останніх 30 днів, клінічно значущі тривога та депресія (за госпітальною шкалою оцінки тривоги й депресії – HADS), біль, що здатний стати причиною інсомнії, розлади сну, пов'язані з порушенням дихання, зловживання алкоголем або забороненими препаратами.

Хворі лікувалися в кардіологічному та неврологічному відділеннях. Виразеність порушень сну визначали за ISI [7]. Ступінь безсоння оцінювали в балах: значення від 0 до 7 свідчило про відсутність клінічно значущого безсоння, від 8 до 14 – субклінічне безсоння, від 15 до 21 – помірно виражене безсоння, 22 – тяжке безсоння. Визначали часові характеристики пресомнічних розладів. Для оцінки денної сонливості використовували шкалу сонливості Епворт (ESS): 0-5 балів – низька (норма), 6-10 балів – висока (норма), 11-12 балів – легка надмірна, 13-15 балів – помірна надмірна, 16-24 бали – надмірно тяжка [3]. Для визначення якості сну використовували Пітсбургський опитувальник якості сну (PSQI) [8].

Результати дослідження

Порушення сну відзначали 30 пацієнтів (100%), які перехворіли на COVID-19 за останні 4 міс. Оцінюючи структуру сну, ми виявили, що 12 респондентів

(40%) відзначали пресомнічні розлади, 6 (20%) – інтрасомнічні, 12 (40%) – постсомнічні (табл. 1, рис. 1).

	п	%
Пресомнічні	12	40
Інтрасомнічні	6	20
Постсомнічні	12	40

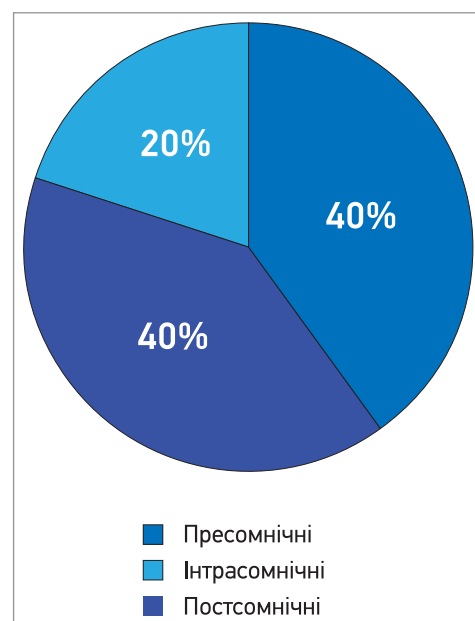


Рис. 1. Відсоткове співвідношення розладів сну в пацієнтів у постковідному періоді

Середній час до засинання в пацієнтів із пресомнічними розладами становив 56,2±3,7 хв. Середня тривалість сну – 4,7±1,4 год.

Ступінь безсоння за ISI був помірно виражений (середній бал – 19±1,3) і тяжкий (24±2,7). Помірно виражене безсоння відзначали 14 пацієнтів (47%), а тяжке – 16 (53%). Отже, в пацієнтів, які перехворіли на COVID-19, у постковідний період безсоння частіше має тяжкий ступінь (табл. 2).

Ступінь (бали)	п	%
Помірно виражений (19±1,3)	14	47
Тяжкий (23±2,7)	16	53

Для оцінки денної сонливості анкетованим пропонувалося відповісти на запитання: «Настільки ймовірно, що ви можете задрімати або заснути в ситуаціях, описаних нижче, порівняно з відчуттям звичайної втоми?». Серед варіантів відповіді, які оцінювали за бальною системою, були такі: ніколи не заснув би / не задрімав би (0 балів); дуже невелика ймовірність заснути або задрімати (1 бал); імовірно, засну або задрімаю (2 бали); велика ймовірність



М.М. Селюк

заснути або задрімати (3 бали). Для практичних цілей ESS служить унітарною шкалою для вимірювання надлишкової денної сонливості.

Денну сонливість відзначили 19 хворих, що становило 63% від загального числа респондентів. Із них у 13 пацієнтів (68%) спостерігалася помірна денна сонливість (14,1±1,2 бала), в 6 (32%) – надмірно тяжка (17,6±2,7 бала). Пацієнти відзначали переважно такі порушення (рис. 2): сонливість під час перегляду телевізора – 11 хворих (58%); сонливість під час читання книжки сидючи – 4 (21%); сонливість після прийому їжі без алкоголю в ранковий час (переважно після сніданку) – 4 (21%).

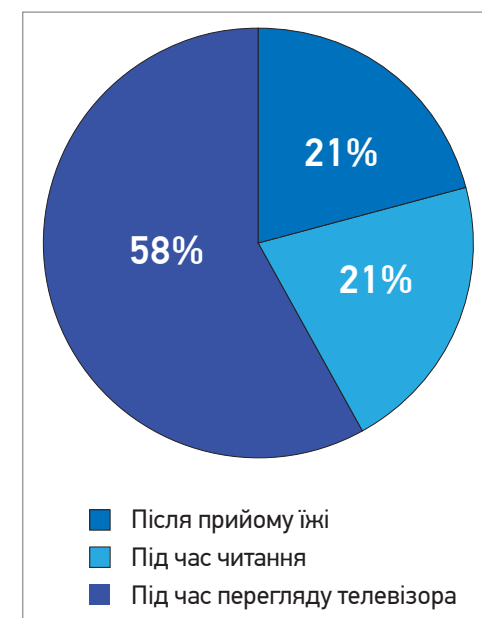


Рис. 2. Порушення в пацієнтів (%) із денною сонливістю

Для визначення інших характеристик сну використовували опитувальник PSQI [9]. У ході дослідження визначали суб'єктивну якість, затримку (скільки часу потрібно, щоб заснути), тривалість, ефективність (відсоток часу, проведеного в ліжку, коли людина спить) і причини порушення сну, використання ліків для сну, денну дисфункцію. PSQI містить 19 запитань із самостійною оцінкою та 5 запитань з оцінкою сусіда по палаті (кімнати). Кожен компонент оцінюється від 0 до 3 балів. Мінімальне значення (0 балів) характеризує оптимальний нічний сон, максимальне (21 бал) – виражені порушення сну. При інтерпретації результатів сума балів <5 свідчить про відсутність проблем зі сном (визначає хорошу якість сну), >5 – вказує на наявність порушень сну. Важливою перевагою цієї шкали є облік не тільки суб'єктивних характеристик від самого досліджуваного, а й об'єктивних показників від осіб, які перебувають поруч.

PSQI, що складається з 19 пунктів, вимірює кілька різних аспектів сну, пропонуючи сім оцінок компонентів і одну загальну оцінку. Розлади сну, за загальною оцінкою шкали PSQI, в пацієнтів у групі дослідження на початку лікування мали

виражений характер ($17,1 \pm 3,6$ бала). Як уже було продемонстровано вище, денну сонливість відзначали 19 респондентів (63%). Низьку якість сну виявили в усіх хворих, яких включили до дослідження ($n=30$). Тривалість сну менш як 7 год спостерігалася також у всіх респондентів ($n=30$). Третина хворих ($n=10$) не могли заснути довше ніж 30 хв. Середній час до засинання становив $52,1 \pm 2,6$ хв.

Отже, в пацієнтів, які перенесли COVID-19, спостерігаються виражені порушення сну, що проявляються в збільшенні часу до засинання (пресомнічні розлади), раптовому пробудженню вночі та неможливості заснути довше ніж 30 хв (інтрасомнічні розлади) та постсомнічних розладах. У 63% хворих відзначається денна сонливість. Загальна оцінка за шкалою PSQI вказує на суттєві порушення сну.

Для лікування безсоння нами був обраний унікальний за складом швейцарський рослинний препарат Аллуна (стандартизований екстракт валеріани та хмелю), призначений для лікування розладів сну. Важливими характеристиками препарату є мінімальна ймовірність взаємодій з іншими лікарськими засобами та відсутність ризику розвитку звикання. Препарат Аллуна призначали по 1 таблетці за годину до сну протягом 1 міс. Повторні огляд й анкетування пацієнта проводили через місяць.

У результаті лікування не було жодного випадку відмови від прийому препарату через непереносимість або з якихось інших причин (незадоволеність тощо). При повторному анкетуванні було отримано такі результати: оцінка якості сну за PSQI становила $5,8 \pm 1,3$ проти $17,1 \pm 3,6$ бала до лікування, що свідчить про нормалізацію сну (рис. 3).

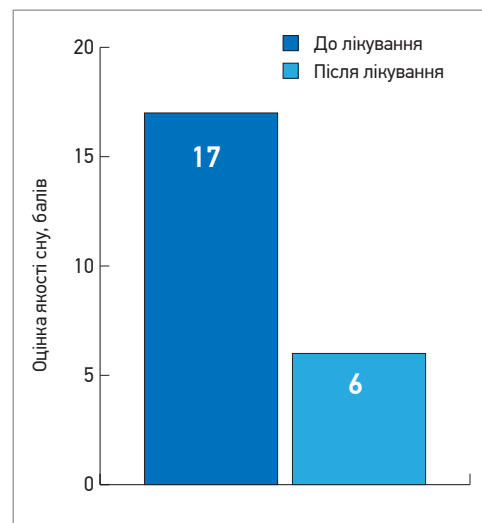


Рис. 3. Бальна оцінка якості сну за PSQI

Не змогли заснути до 30 хв 2 пацієнти (7%), але час засинання в них скоротився з $56,2 \pm 3,7$ до $34,6 \pm 2,2$ хв. Тривалість сну менш як 7 год ($5,2 \pm 1,3$) зберігалася в 1 пацієнта (3%). Середній час засинання після проведеного лікування препаратом Аллуна становив $14,2 \pm 2,7$ хв (рис. 4).

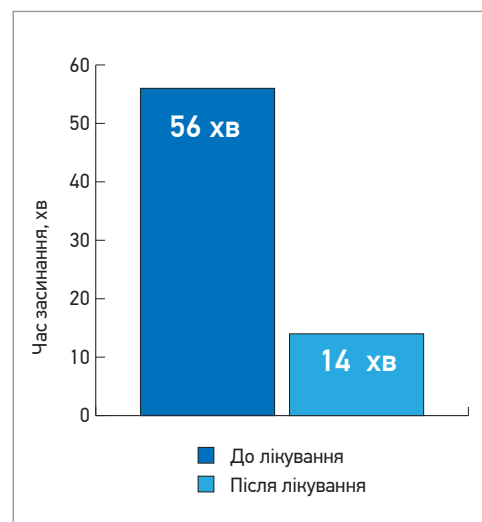


Рис. 4. Середній час до засинання (хв)

Денну сонливість (під час перегляду телевізора в другій половині дня) відзначав 1 хворий (3%). Варто зазначити, що цей пацієнт мав надмірну вагу (індекс маси тіла – $36,8 \text{ kg/m}^2$).

Пацієнти оцінювали лікування як дуже добре ($n=26$; 86%) та добре ($n=4$; 14%), що наочно відображено на рисунку 5.

Обговорення та висновки

COVID-19 істотно порушує тривалість та якість сну пацієнтів, і ці порушення зберігаються тривалий час. Зміни сну, що виникають у постковідний період, негативно впливають на якість життя пацієнтів і можуть спричинити глибші зміни життєдіяльності організму. Передусім це стосується прогресування серцево-судинних захворювань і розвиток їхніх ускладнень, патології органів дихання та травлення. При інсомнії часто спостерігають депресивні розлади. Разом із тим

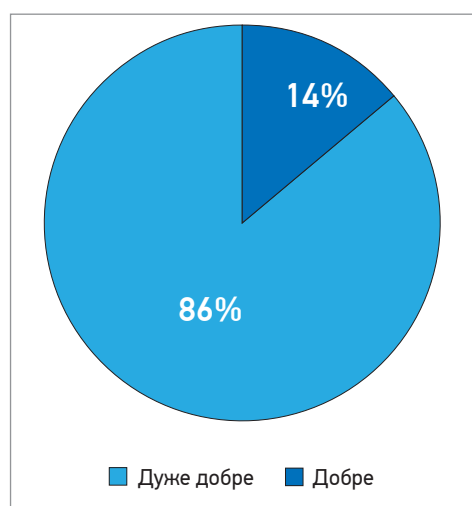


Рис. 5. Переносимість лікування препаратом Аллуна в постковідних пацієнтів (%)

власне COVID-19 призводить до погіршення психологічного стану. Поєднання двох чинників ризику поглиблює зміни

та формує хибне коло, де ключовою є інсомнія. Призначення препарату Аллуна по 1 таблетці за годину до сну протягом 1 міс продемонструвало його високу ефективність щодо відновлення всіх показників сну, які вивчалися. Нормалізувався час засинання, пацієнти не відзначали інтрасомнічних і постсомнічних проявів. Значно покращилась якість сну. При цьому переносимість терапії Аллуна була здебільшого дуже хорошою.

Отже, лікарям варто звертати увагу на порушення сну в постковідних пацієнтів якомога раніше. Призначення препарату Аллуна британської компанії Amaxa Pharma таким хворим може сприяти стабілізації параметрів сну, прискоренню одужання та запобіганню ускладненням.

Список літератури знаходиться в редакції. ^{3y}

Аллуна

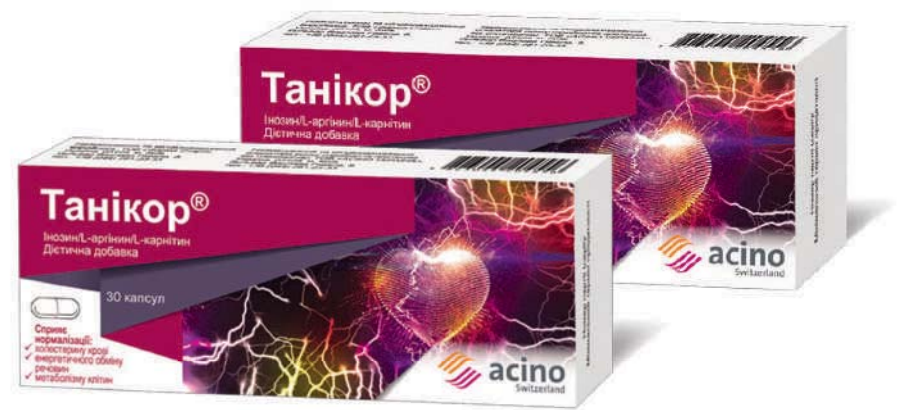
Дійсно лікує порушення сну^{1,5}

- Значно скорочує час засинання²
- Зменшує кількість пробуджень протягом ночі^{3,4}
- Покращує архітектуру і якість сну на тривалий період⁵
- Не викликає залежності і звикання⁶

Витяг із інструкції для медичного застосування Аллуна. Показання: безсоння, неспокійний сон. Протипоказання: Гіперчутливість до валеріани, хмелю або до будь-якої із допоміжних речовин даного препарату. Ніркова недостатність тяжкого ступеня. Печінкова недостатність. Особливий застереження: Неює дані щодо застосування препарату в період вагітності або годування груддю. Не приймати даний лікарський засіб перед тим, як сісти за кермо, або перед роботою з потенційно небезпечними механізмами. Не рекомендується для застосування дітям. Спосіб застосування та дози. Препарат призначений для прийому внутрішньо. Дорослі. Застосовують по одній таблетці за годину до сну, запиваючи рідиною. Пацієнти літнього віку. Така ж доза, як для дорослих. Тривалість лікування визначає лікар індивідуально. Побічні ефекти. Дуже рідко — висипання на шкірі. У випадку появи будь-яких небажаних реакцій слід звернутися до лікаря. Категорія відпуску. Без рецепта. PTL № UA/11711/01/01 від 14.07.2017. Макс Целлер Збоне АГ, Швейцарія. Зєблїкштрассє 4, 8590 Романсхорн, Швейцарія. Вся інформація про лікарські засоби та їх застосування представлена для ознайомлення і не може вважатися настановою для самостійної діагностики та лікування. Інформація призначена виключно для медичних та фармацевтичних працівників. Посилання: ¹ Инструкция для медичного застосування Аллуна. ² Koetter U, Schrader E, Brattstrom A. Randomized placebo-controlled prospective clinical trial to demonstrate efficacy of a valerian-hops-extract combination (Ze 91019) in patients suffering from non-organic sleep disorder. Phytother Res 21:847-51 2007. ³ Lataster M, J. et al. Observational study for efficacy and safety of Ze 91019 notabene medici (1996); 4:182-185. ⁴ Flesch P. Hopfen-Baldrian-Kombination als Benzodiazepin-Ersatz? Geriatrie Praxis 1/1997, Supplement:21-23. ⁵ Notter D et al. Efficacy and safety of a valerian-hops combination preparation in different sleep disorders Phytotherapy (2003); 3: 9-13.

Танікор®

Інозин/L-аргінін/L-карнітин



Сприяє
покращенню
**ФУНКЦІЇ
ЕНДОТЕЛІЮ²**

Сприяє
нормалізації
**ЛІПІДНОГО
ОБМІНУ¹**

Сприяє
поліпшенню
**ЕНЕРГО-
ПОСТАЧАННЯ
МІОКАРДА³**

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

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

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

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

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

 **acino**



Втома після вакцинації проти вірусу SARS-CoV-2: можливий спосіб подолання

Раніше значну роль у боротьбі з інфекційними захворюваннями відводили споживанню чистої питної води, а з кінця XVIII ст. – застосуванню вакцин. Саме вакцинація дала змогу майже повністю подолати деякі небезпечні інфекції, як-от віспа та чума, значно зменшити захворюваність на кір, поліомієліт, паротит.

Нині перелік обов'язкових вакцин для щеплення, затверджений Всесвітньою організацією охорони здоров'я та схвалений на державному рівні в різних країнах, доповнився вакциною проти SARS-CoV-2 з метою запобігання тяжкому перебігу коронавірусної хвороби (COVID-19), розвитку респіраторного дистрес-синдрому, зниження ймовірності госпіталізації, необхідності проведення штучної вентиляції легень і зменшення летальності. Застосування будь-якого медичного препарату, в тому числі вакцин проти SARS-CoV-2, супроводжується ймовірністю виникнення побічних ефектів, з-поміж яких одним із найпоширеніших є втома.

Поствакцинальна втома

Втома супроводжує проведення майже будь-якої вакцинації: вона виникає після введення вакцини проти грипу (Schmader K.E. et al., 2021), гепатиту В (Diaz-Mitoma F. et al., 2021), вірусу герпесу (Schmader K.E. et al., 2021), пневмокока (Munnoch S.A. et al., 2019) та багатьох інших.

Розрізняють короткотривалу поствакцинальну втому (ПВ), виникнення якої пов'язують із нормальною імунною відповіддю на введення патогену та виробленням антитіл. Утім, нерідкі випадки, коли підвищена втомлюваність зберігається більш тривалий час (декілька тижнів або навіть місяців після вакцинації).

Вивчення поширеності ПВ дещо утруднене: пацієнти з такими легкими ознаками не завжди звертаються по медичну допомогу, до того ж інколи лікарі не розглядають зазначені скарги як побічну дію вакцини.

Можливі механізми виникнення ПВ

ПВ може виникати у разі застосування будь-якої вакцини. Достовірно механізми виникнення ПВ не відомі, але сформульовано декілька теорій, що пояснюють її розвиток. Прихильники нейрозапальної, або аутоімунної, гіпотези пов'язують появу ПВ із надзвичайною активацією імунної системи організму (Hatmal M. et al., 2021).

Послідовники ад'ювантної теорії вважають, що появу небажаних ефектів може спровокувати будь-який компонент вакцини: як сам антиген, так й ад'юванти, стабілізатори, консерванти, емульгатори, компоненти упаковки, які вивільнилися, залишкові домішки антибіотиків, матеріали культури клітин й інактивувальні інгредієнти (Sampath V. et al., 2021). R. Gherardi та співавт. (2019) приділяють багато уваги таким ад'ювантам, як гідроксид алюмінію та гідроксифосфат алюмінію: вони значно посилюють вироблення антитіл із дуже низькою продукцією цитотоксичних Т-лімфоцитів, але механізм такої дії залишається ще недостатньо зрозумілим.

ПВ після вакцинації проти SARS-CoV-2

Практичні лікарі вважають, що астения є найчастішою довготривалою побічною дією після вакцинації проти SARS-CoV-2; їхню думку підтримують дані метааналізу, в якому не тільки підкреслюється безпечність щеплення проти вірусу SARS-CoV-2, висока ефективність вакцин, а й констатується значна поширеність легких реакцій загального типу у вигляді болю в місці ін'єкції, головного болю (Cai C. et al., 2021), втоми, ознобу, лихоманки, артро- та міалгій (Hatmal M. et al., 2021).

На думку польських дослідників, які проаналізували результати опитування вакцинованих проти COVID-19 громадян, ці дані є декілька заниженими, тому що повідомлення щодо виникнення ПВ дуже рідко надходять до санітарної інспекції, «що робить статистику щодо частоти їх виникнення недостовірною» (Jeřkowiak I. et al., 2021). Водночас самі вакциновані особи дуже яскраво характеризують свій стан: «Я був геть виснажений протягом 2 місяців», «Останні 4 місяці я не могла примусити себе зробити хоч щось без великої кількості кави», «Слабкість була настільки значна, що навіть після звичайної прогулянки із собакою я відчував себе, як після багатоденного марафону».

Інколи серед пацієнтів виникають навіть суперечки щодо виникнення ПВ: одні наполягають, що слабкість виникає одразу після введення першої дози; за словами інших, вона з'являється тільки після другої дози та за умов використання мРНК-вакцин. Примирити суперечників можуть результати метааналізу даних 14 рандомізованих контрольованих досліджень (n=73 633): ризик розвитку побічних ефектів після щеплення інактивованою вакциною, вакциною з вірусним вектором і мРНК-вакциною становить відповідно 1,34 (95% довірчий інтервал (ДІ) 1,11-1,61; p<0,001), 1,65 (95% ДІ 1,31-2,07; p<0,001) та 2,01 (95% ДІ 1,78-2,26; p<0,001) (Chen M. et al., 2021). Імовірність появи небажаних локальних і системних реакцій не залежить від черговості дози (Chen M. et al., 2021). Встановлено, що ризик виникнення побічних реакцій є вищим в осіб віком ≤55 років порівняно з пацієнтами віком ≥56 років (сумарне відношення шансів 1,25; 95% ДІ 1,15-1,35; p<0,001) (Chen M. et al., 2021).

Поствакцинальна втома: чи небезпечна вона та як запобігти?

Відомо, що довготривала астения провокує розвиток деяких дисфункцій в організмі: вона асоційована з порушенням автономної регуляції серця (Nelson M.J. et al., 2019), зниженням насиченості крові киснем (Franklin J.D. et al., 2019), що, своєю чергою, створює передумови для виникнення та прогресування різноманітної патології (Finsterer J. et al., 2014). Вважають, що саме на тлі хронічної втоми активуються психологічні розлади та захворювання центральної нервової системи, швидко прогресує патологія кровоносної та сечостатевої систем, маніфестують функціональні й органічні розлади шлунково-кишкового тракту.

Безумовно, користь вакцинації проти SARS-CoV-2 значно переважає можливі ризики, але існує необхідність зниження ймовірності виникнення ПВ і зменшення її вираженості. Оскільки поки що відсутні результативні моделі прогнозування ймовірності виникнення та ступеня тяжкості поствакцинальних реакцій, одним із можливих способів запобігання виникненню хронічної втоми може бути застосування імунонатурієнтів (харчових добавок), які довели свою здатність прискорювати одужання від COVID-19 або сприяти легшому перебігу захворювання. Встановлено, що біоактивні функціональні продукти харчування (пробіотики, пребіотики, водо- та жиророзчинні вітаміни, мінерали, флавоноїди, аргінін, нуклеотиди, поліненасичені жирні кислоти) забезпечують модуляцію імунної системи та мінімізацію наслідків COVID-19 (Santos Ferreira R. et al., 2021).

L-карнітин

Добре вивченим і дуже популярним мікронутрієнтом для усунення астенії та втоми будь-якого генезу є L-карнітин – природний четвертинний амін, знайдений в усіх ссавців. L-карнітин синтезується ендогенно в печінці, нирках і головному мозку з есенціальних амінокислот лізину й метіоніну, проте 75% потреби надходить із їжею.

Біологічне обґрунтування призначення L-карнітину при цих станах пов'язане з енергетичним метаболізмом. Найефективнішим субстратом для вироблення енергії є довголанцюгові жирні кислоти (ДЛЖК). Транлоскація ДЛЖК каталізується ферментними комплексами, які потребують L-карнітину. Отже, за відсутності L-карнітину ДЛЖК не можуть потрапити в мітохондрії, і вироблення енергії порушується (Dodson W.L. et al., 1989). Іншим нещодавно відкритим механізмом, завдяки якому L-карнітин протидіє розвитку астенії, є зниження активності так званих прокахектичних цитокінів (Leviano A. et al., 2011).

У дослідженнях за участю дітей і дорослих з астеною різної етіології було доведено, що призначення L-карнітину значно зменшує прояви патологічної втоми, покращує сон і настрій (Esteban-Cruciani N.V., 2001; Graziano F. et al., 2002; Cruciani R.A. et al., 2004, 2009). В осіб старшого віку вживання L-карнітину може підвищувати м'язову масу (паралельно зі зниженням

загальної маси тіла), зменшувати як фізичну, так і психічну втому (Fielding R. et al., 2018).

Відомо, що синдром хронічної втоми (СХВ) супроводжується дефіцитом L-карнітину, при цьому що нижчі сироваткові рівні цієї сполуки, то тяжчі симптоми (Majeed T. et al., 1995). Натомість після 4 тиж щоденного прийому L-карнітину в пацієнтів із СХВ спостерігали значне покращення працездатності, сну, здатності до концентрації, а також поліпшення загального фізичного та психічного здоров'я (Pliorplys A.V., Pliorplys S., 1997).

Загалом наявні дані свідчать, що призначення екзогенного L-карнітину в складі дієтичних добавок є патогенетично обґрунтованим для профілактики й лікування СХВ. Щодо хронічної втоми, яка розвивається після вакцинації, також важливою є доведена протизапальна активність L-карнітину (зниження рівнів С-реактивного білка, фактора некрозу пухлини, інтерлейкіну-6 й інших прозапальних цитокінів), що дозволяє впливати на нейроімунологічний механізм ПВ. На доцільності профілактичного прийому L-карнітину перед вакцинацією від COVID-19 та після неї наголошують А. Тан і співавт. (2021), які спостерігали в пацієнта з дефіцитом карнітину розвиток поствакцинального рабдоміолізу після імунізації.

L-аргінін

Амінокислота аргінін є попередником синтезу білків, оксиду азоту, сечовини, поліамінів, проліну, глутамату, креатину й агматину. Доведено, що аргінін чинить стимулювальний вплив на лімфоцити, макрофаги та дендритні клітини, активуючи тим самим механізми імунного захисту (Di Renzo L. et al., 2021). Також він створює умови для покращення кровообігу на рівні мікросудинного русла через наявність у його молекулі чотирьох атомів азоту та здатність синтезувати судинорозширювальну речовину сильної дії – оксид азоту. Використання L-аргініну при лікуванні ПВ є патогенетично обґрунтованим з погляду нейрозапальної теорії виникнення поствакцинальної астенії*.

Інозин

Інозин, пуриновий нуклеозид та попередник аденозинтрифосфату (АТФ), добре відомий кардіологам, реабілітологам і спортивним лікарям через свою здатність стимулювати метаболічні процеси. Він створює умови для посилення синтезу нуклеотидів і зростання активності деяких ензимів циклу Кребса, сприяє накопиченню енергії у вигляді внутрішньоклітинного АТФ. Інозин також вважають антигіпоксичним засобом, який покращує працездатність організму при нестачі кисню, забезпечуючи швидше відновлення серця на тлі нормалізування обмінних процесів у міокарді, підвищення сили скорочення серцевого м'яза під час систоли та більш повного його розслаблення в діастолу.

Танікор – комбінація L-аргініну, L-карнітину, інозину

Серед доступних на вітчизняному фармацевтичному ринку засобів таким, що поєднав у собі властивості L-аргініну, L-карнітину, інозину та здатен нівелювати як короткочасну, так і довготривалу втому, є Танікор («Асіно Україна»). Кожна капсула Танікору містить важливі імунонатурієнти: 250 мг L-аргініну, 70 мг L-карнітину та 50 мг інозину – відомого метаболічного засобу, котрий стимулює біохімічні процеси та сприяє синтезу АТФ. Імуностимулювальні, протизапальні, антиоксидантні, антибактеріальні, противірусні та дезінтоксикаційні властивості L-аргініну та L-карнітину разом з інозин-індукованим підвищенням енергетичного балансу, покращенням коронарного кровообігу й обмінних процесів у міокарді роблять потенційно доцільним призначення Танікору дорослим, які планують щеплення проти SARS-CoV-2, незалежно від типу застосованої вакцини (інактивована, вакцина з вірусним вектором, мРНК-вакцина). Профілактичний прийом Танікору може бути рекомендований пацієнтам із тривалим СХВ, супутніми захворюваннями серця, легень, нирок. Можна припустити, що прийом Танікору дасть змогу запобігти розвитку ПВ й інших поствакцинальних реакцій легкого ступеня чи сприятиме їх швидкій корекції.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала **Тетяна Можина**



* Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Рибоксин.

Усе про вакцини від COVID-19 в Україні

→ Comirnaty/Pfizer-BioNTech

Comirnaty – це інноваційна вакцина на платформі мРНК, розроблена німецькою біотехнологічною компанією BioNTech спільно з американським фармакологічним концерном Pfizer.

Вакцина дозволена для екстреного використання для осіб від 12 років Всесвітньою організацією охорони здоров'я. Її застосовують у США, Великій Британії, Канаді, ЄС, а загалом у майже 100 країнах світу.

Ефективність вакцини

- Ефективність проти так званого «дикого» варіанту вірусу SARS-CoV-2, який вперше виявили в Вухані, – 95%.
- Згідно з результатами британського дослідження, опублікованими в авторитетному науковому виданні The New England Journal of Medicine в серпні 2021 року, вакцина Comirnaty/Pfizer має ефективність 93,7% проти симптоматичного захворювання, викликаного штамом «Альфа», та 88% для штаму «Дельта».

Як працює?

Має у своєму складі молекули матричної рибонуклеїнової кислоти (мРНК), яка кодує шипоподібний білок оболонки коронавірусу SARS-CoV-2. Після введення вакцини ця мРНК потрапляє в клітини організму людини й надає їм своєрідну «інструкцію», як створити цей білок. Імунна система розпізнає, що білок не належить людині, і виробляє антитіла до нього. Так організм вчиться, як захиститися в разі зустрічі зі справжнім вірусом.

Безпечність

мРНК-вакцини – це інноваційне рішення. Ідея створити вакцину на основі рибонуклеїнових кислот з'явилася ще на початку 1990-х. За останні 25 років було здійснено понад 500 досліджень цієї технології. Але реалізовано її було лише навесні 2020 року, коли почалися клінічні дослідження таких вакцин проти COVID-19.

Вакцини мРНК є безпечними і не можуть змінити ДНК людини. Незабаром після того, як клітини організму закінчать виконувати інструкції, вони руйнуються і позбавляються від мРНК. мРНК-вакцини не містять живого або інактивованого вірусу.

Склад вакцини

Діюча речовина:

- мРНК – молекула, яка вчить клітини виробляти коронавірусні білки, необхідні для формування імунної відповіді.
- Допоміжні речовини:
- ALC-0315, ALC-0159 і холестерол – ліпідні частинки, які формують захисний бар'єр навколо активного інгредієнта і забезпечують його доставку у клітини;
- DSPC – фосфоліпід, який стабілізує ліпідний бішар і пришвидшує вивільнення активного компонента, а тому підсилює його дію;
- дигідрат фосфату натрію та дигідрат фосфату калію – буферні речовини, що стабілізують вакцину, щоб рівень кислотності збігався з рівнем нашого тіла;
- натрію хлорид і калію хлорид – є розчинниками і коригують сольовий баланс вакцини;
- сахароза – запобігає замерзанню та стабілізує вакцину;
- вода для ін'єкцій.

Інтервал

Інтервал між введеннями вакцини – 21-28 днів. Для повної вакцинації необхідні 2 дози.

Умови зберігання та транспортування

- Вакцина потребує наднизьких температур зберігання й транспортування (від –80 до –60 °C).
- Після розморожування нерозведена вакцина може зберігатися за температури від +2 до +8 °C до 30 діб. Протягом цього періоду на транспортування можна виділити не більше 12 год.
- Після розморожування вакцину заборонено заморозувати повторно.
- Термін зберігання вакцини після розведення за температури від +2 до +25 °C – 6 год.

- Зберігання й логістику мРНК-вакцин, отриманих в межах COVAX, із дотриманням правильного холодового ланцюга в Україні забезпечує Агентство США з міжнародного розвитку USAID. Вакцину, куплену держкоштом, зберігає й транспортує державне підприємство «Укрмедпостач».

Comirnaty в Україні

На початок жовтня понад 3 млн українців щепилися вакциною Comirnaty. Наразі країна має близько 2 млн доз цієї вакцини. Вона доступна у центрах масової вакцинації, пунктах щеплень, нею вакцинують мобільні бригади.

Переваги

Щеплення вакциною Comirnaty дозволяє подорожувати до 125 країн світу, за даними онлайн-видання про візові вимоги різних країн VisaGuide.World станом на початок жовтня.

→ CoronaVac/Sinovac

CoronaVac – це інактивована вакцина, яку розробила китайська біофармацевтична компанія Sinovac Biotech.

Схвалена ВООЗ для екстреного використання. Застосовується у 40 країнах, таких як Китай, Туреччина, Аргентина, Бразилія, Мексика, Індонезія, Казахстан, Вірменія, Грузія тощо.

Ефективність вакцини

- Згідно з результатами чилійського дослідження, проведеного в лютому-квітні 2021 року, опублікованими в журналі The New England Journal of Medicine, ефективність Coronavac/Sinovac становить 65,9% у запобіганні захворюванню на COVID-19 (штами «Альфа» та «Гамма»), 87,5% – у попередженні госпіталізації та 86,3% – у запобіганні смерті від ковіду.
- Вакцина також довела свою ефективність у запобіганні госпіталізації та смерті внаслідок захворювання, викликаного штамом «Дельта». Дослідження серед мешканців Китаю віком 18-59 років, які здійснював центр контролю та профілактики захворювань у Гуанчжоу в травні 2021 року під час спалаху захворюваності на штам «Дельта», виявили, що дві дози вакцини мали ефективність у 59% проти симптоматичного захворювання на COVID-19, у 70,2% – проти середньої форми тяжкості захворювання і в 100% – проти тяжких випадків.
- Дослідження серед 43,8 тис. літніх людей у віці від 70 років у штаті Сан-Паулу, Бразилія, з січня по квітень 2021 року, результати якого опубліковані в авторитетному британському медичному журналі The BMJ, показали, що ефективність вакцини Coronavac/Sinovac проти симптоматичної хвороби, викликаного штамом «Гамма», для людей цієї вікової групи становила 46,8%, ефективність у запобіганні госпіталізації була 55,5%, проти смерті – 61,2%. При цьому для вікової групи 70-74 роки ефективність проти симптоматичної хвороби становила 59%, проти госпіталізації – 77,6%, а проти смерті – 83,9%. Що старшими були піддослідні, то нижчою була ефективність вакцини.

Як працює?

Вакцина CoronaVac – це інактивована вакцина; вона містить у своєму складі неактивний, «вбитий» вірус. Організм реагує на нього та виробляє імунітет.

Технології вироблення інактивованих вакцин вже майже 70 років. Першу вакцину за цією технологією розробили ще в 1955 році. Це була вакцина від поліомієліту.

Склад вакцини

Діюча речовина: інактивованій вірус SARS-CoV-2. Допоміжні речовини: гідроокис алюмінію – пришвидшує та підсилює дію активного компонента; гідрофосфат натрію 12-водний та гідрофосфат натрію моногідрат – буферні речовини, що стабілізують вакцину, щоб її кислотний рівень збігався з рівнем нашого тіла; натрію хлорид – є розчинником і коригує сольовий баланс вакцин.

Інтервал

Інтервал між введеннями вакцини – 14-28 днів. Для повної вакцинації необхідні 2 дози.

CoronaVac в Україні

На початок жовтня понад 2 млн українців щепилися вакциною CoronaVac. Наразі країна має близько 6 млн доз цієї вакцини. Вона доступна у центрах масової вакцинації, пунктах щеплень, нею вакцинують мобільні бригади.

Переваги

Щеплення вакциною CoronaVac дозволяє подорожувати до 50 країн світу, зокрема до Австрії, Іспанії, Греції, Фінляндії, Швеції, Нідерландів тощо, за даними онлайн-видання про візові вимоги різних країн VisaGuide.World станом на кінець вересня.

→ Вакцина AstraZeneca

Вакцина AstraZeneca – це векторна вакцина, яку розробила шведсько-британська компанія AstraZeneca разом з Оксфордським університетом. Вакцина, вироблена в ЄС, має торговельну марку Vaxzevria, в Південній Кореї – AstraZeneca-SKBio, в Індії – Covishield.

Схвалена ВООЗ, ЄС, Канадою, Індією та багатьма іншими країнами для екстреного використання. Застосовується для всіх віком понад 18 років.

Ефективність вакцини

За останніми даними досліджень у реальних умовах, тобто після того, як десятки мільйонів людей у всьому світі щепилися цією вакциною, дві дози AstraZeneca захищають від тяжкої хвороби та госпіталізації з ефективністю 92% для штаму коронавірусу «Дельта» та 86% для штаму «Альфа».

Різні дослідження показали, що вакцина на 80% зменшує ризик заразитися коронавірусом та майже у два рази зменшує ризик інфікувати ваших невакцинованих близьких і рідних, якщо ви все ж таки захворієте.

Як працює?

AstraZeneca використовує безпечний вірус застуди, у який вмонтована «інструкція» для виготовлення специфічних білків коронавірусу. Вектор доставляє цю «інструкцію» в клітини організму людини. Клітини починають виробляти цей білок. Імунна система розпізнає, що білок не належить людині, і виробляє антитіла та Т-клітини до нього. Так організм вчиться, як захиститися в разі зустрічі зі справжнім вірусом.

Це добре вивчена технологія, що робить векторні вакцини безпечними. Прикладом вакцини цього типу є вакцина проти гарячки Ебола.

Склад вакцини

Діюча речовина: модифікований аденовірус, що містить у собі специфічний білок коронавірусу, який викликає імунну відповідь.

Допоміжні речовини: L-гістидин та L-гістидин гідрохлорид моногідрат; динатрієва сіль етилендіамінтетрацтової кислоти (EDTA); магнію хлорид; етанол; полісорбат 80; натрію хлорид; сахароза; вода для ін'єкцій.

Інтервал

Інтервал між введеннями вакцини – 4-12 тиж. Для повної вакцинації необхідні 2 дози.

AstraZeneca в Україні

На кінець вересня Україна отримала 4,9 млн доз вакцини AstraZeneca різних виробників і вже понад 1,26 млн українців вакцинувались нею. Вакцина доступна у центрах масової вакцинації та пунктах щеплень.

Переваги

За даними онлайн-видання про візові вимоги різних країн VisaGuide.World, AstraZeneca європейського та корейського виробництва визнана у 145 країнах світу (станом на 29.09.2021). Це означає, що якщо ці країни дозволятимуть в'їзд громадян України, щеплення цією вакциною даватиме право перетинати кордон, селитися в готелях та відвідувати публічні місця та заходи.

Джерело: <https://moz.gov.ua>





Вакцинація від COVID-19 може бути протипоказана тимчасово або взагалі лише у виняткових випадках: роз'яснення МОЗ України

Міністерство охорони здоров'я України направило до управління охорони здоров'я Київської міської та обласних державних адміністрацій роз'яснення щодо застосування переліку медичних протипоказань та застережень до вакцинації проти COVID-19. Слід зауважити, що основні рекомендації вже неодноразово розглядалися і приймалися відповідними рішеннями, але наразі є уточненими, оновленими та мають відповідний термін дії.

Протипоказання до вакцинації може встановлювати сімейний або лікуючий лікар, а також надати відповідний висновок про тимчасове чи постійне протипоказання. За потреби для отримання додаткової інформації щодо верифікації діагнозу, перебігу захворювання, необхідності додаткових обстежень лікар може також скеровувати пацієнта до профільного спеціаліста, за висновком якого остаточно приймає рішення щодо того, чи здійснювати вакцинацію або ж відтермінувати її до певного часу.

Якщо пацієнт має протипоказання до щеплення однією з вакцин проти COVID-19, за можливістю особа повинна вакцинуватися іншими типами вакцин.

Передбачено в майбутньому можливість внесення висновку про протипоказання до другої дози або загального протипоказання до вакцинації до електронної системи охорони здоров'я.

Протипоказання можуть бути:

❶ абсолютні – стан, за якого існує чітко визначена ймовірність виникнення серйозної побічної реакції на введену вакцину у пацієнта, а ризики від проведення вакцинації значно перевищують переваги від проведення щеплення.

Абсолютні протипоказання можуть бути постійними й тимчасовими:

- ✓ постійні протипоказання – протипоказання до щеплень, що мають постійний позитивний характер;
- ✓ тимчасові протипоказання – протипоказання, які мають тимчасовий характер та зникають з часом;

❷ застереження (вакцинація з пересторогою) – ситуація, за якої остаточно рішення щодо щеплення приймається лікарем з урахуванням переваг над ризиками від щеплення.

Єдиним абсолютним постійним протипоказанням до щеплення конкретною вакциною є анафілактична реакція на першу дозу цієї вакцини. У цьому випадку пацієнтові буде рекомендовано щепитися від COVID-19 іншою вакциною за умови її наявності. Якщо у пацієнта є алергія на один із компонентів вакцини від COVID-19, йому також слід щепитися іншою вакциною.

Тимчасовими протипоказаннями є:

- гострі захворювання з підвищенням температури вище 38,0 °C. Вакцинація може бути проведена після одужання та за відсутності ознак гострої хвороби. Довідка видається на термін до 2 тиж від початку захворювання;
- лікування моноклональними антитілами або реконвалесцентною плазмою. Вакцинація може бути проведена через 90 днів після закінчення курсу терапії. Термін дії довідки – 3 міс;
- введення вакцин проти інших інфекційних хвороб. Вакцинація від COVID-19 має бути проведена через 14 днів після введення вакцини проти інших інфекційних хвороб (за винятком інактивованої вакцини проти грипу, яку можна вводити одночасно з антиковідною вакциною в різні руки). В проміжку між першою та другою дозою вакцини проти COVID-19 можуть бути введені інші вакцини з дотриманням 14-денного інтервалу. Термін дії довідки – 14 днів;
- проба з туберкуліном або аналіз крові на туберкульоз (IGRA). У разі необхідності провести пробу з туберкуліном або IGRA; її слід провести та інтерпретувати перед проведенням вакцинації або відкласти щонайменше на 4 тиж після проведення вакцинації проти COVID-19. Вакцинація від COVID-19 може бути здійснена в будь-який час після завершення всіх етапів проби з туберкуліном. Термін дії довідки – до завершення оцінки проби/IGRA;
- COVID-19 в анамнезі. Вакцинацію може бути відтерміновано на 3 міс від часу перебігу COVID-19 або здійснено раніше, але не раніше ніж через 28 днів від першого дня появи симптомів або лабораторного підтвердження діагнозу COVID-19 методом ПЛР / визначення антигена вірусу SARS-CoV-2. Якщо людина захворіла на COVID-19 після отримання першої дози антиковідної вакцини, друга доза може бути введена відповідно до затверджених схем вакцинації конкретних вакцин, але не раніше ніж через 28 днів від першого дня появи симптомів або лабораторного підтвердження діагнозу COVID-19. Термін дії довідки – до 3 міс.

Вакцинація з пересторогою або особливі стани:

- онкологічна хвороба. Вакцинація проти COVID-19 осіб з онкопатологією є пріоритетною. При її здійсненні слід дотримуватися відповідних рекомендацій HTGI – http://bit.ly/NTHEI_onco;
- автоімунне захворювання. Пацієнти, які проходять лікування препаратом «Ритуксимаб», повинні відкласти вакцинацію щонайменше на 4 тиж після останньої дози цього препарату. Більше рекомендацій можна знайти у підпункті 5.6 пункту 5 наказу МОЗ України № 2070 від 11.10.2019 року;
- особи з імунodefіцитом. Наявних нині даних недостатньо для оцінки ефективності та ризиків вакцини для осіб із тяжкими імунodefіцитними станами. З огляду на те, що вакцина не є «живою», а особи з імунodefіцитом мають вищий ризик тяжкої хвороби та смерті від COVID-19, вони можуть бути вакциновані.

Крім того, існують протипоказання до введення окремих вакцин, наприклад, CoronaVac від Sinovac Biotech протипоказана вагітним. Якщо ви маєте запитання щодо вибору вакцини, зверніться до свого сімейного лікаря.

Перевірка кількості антитіл або інші лабораторні дослідження перед вакцинацією від COVID-19 не потрібні.

94% осіб, госпіталізованих з COVID-19 в Україні 18-24 жовтня, – невакциновані

З 18 по 24 жовтня 2021 року в Україні з коронавірусною хворобою було госпіталізовано 33 551 людину, з яких 31 493 особи (або 94%) не отримали жодної дози антиковідної вакцини. Про це свідчать дані інформаційно-аналітичної системи MedData.

Нагадаємо, що вакцини захищають від тяжкого перебігу, госпіталізації та смерті від COVID-19. Втім, слід пам'ятати, що найкращий захист вибудовується через 14 днів після отримання другої дози вакцини.

В Україні поступово збільшується охоплення вакцинацією від COVID-19 літніх людей, які найбільше ризикують тяжко перехворіти та померти від цієї хвороби. На 25 жовтня 2021 року хоча б однією дозою антиковідної вакцини щеплено 25% (або 2,25 млн осіб віком 60+), дві дози отримали 20% (майже 1,8 млн).

Можливість щепитися недалеко від дому вже мають і мешканці найменших населених пунктів, де немає поліклінік та інших закладів охорони здоров'я. 7 жовтня Міністерство охорони здоров'я України та Укрпошта почали відкривати пункти щеплень у поштових відділеннях таких сіл та містечок.

Станом на 20 жовтня у відділеннях Укрпошти різних регіонів України вже здійснили 51 567 щеплень проти коронавірусної хвороби. Лідерами є Дніпропетровська, Полтавська та Харківська області, де зробили 6684, 6510 та 5138 щеплень відповідно.

На статистику захворюваності серед вакцинованих та й загальною на кількість хворих впливають підроблені документи про щеплення. Людина з придбаним сертифікатом має високі шанси потрапити до лікарні та померти від COVID-19, хоча всі вважатимуть, що вона вакцинована. Крім того, вона має більше можливостей заразити коронавірусною інфекцією інших.

Українці, щеплені за змішаною схемою, можуть згенерувати COVID-сертифікат у додатку «Дія»

Усі українці, щеплені від COVID-19, на підтвердження цього можуть згенерувати цифровий COVID-сертифікат. Це також стосується і людей, які вакцинувалися за змішаною схемою, що дозволено в Україні. Наприклад, одна доза вакцини була Moderna, інша – Comirnaty/Pfizer-BioNTech. Також дозволено комбінувати вакцини AstraZeneca на першу дозу та будь-яку mRNA-вакцину (Comirnaty/Pfizer-BioNTech або Moderna) на другу.

Існує декілька видів COVID-сертифікатів.

«Зелений» COVID-сертифікат свідчить про повну вакцинацію. Його можна отримати у цифровому форматі у застосунку або на порталі «Дія» після щеплення другою дозою дводозних антиковідних вакцин або на 14-й день після щеплення одностійною вакциною (наприклад, Johnson & Johnson). Автоматично генеруються два документи: для зовнішнього та внутрішнього використання. Документ, згенерований на сайті, можна надавати як в цифровому форматі, так і роздрукувати на звичайному папері. «Зелений» сертифікат дійсний 365 днів.

Українці, які отримали одну дозу дводозної антиковідної вакцини, можуть згенерувати внутрішній «жовтий» COVID-сертифікат на сайті або в застосунку «Дія». Документ, згенерований на сайті, можна використовувати як у цифровому форматі, так і роздрукувати на звичайному папері. «Жовтий» сертифікат діятиме 120 днів.

Українці, які пройшли повний курс вакцинації від COVID-19, також можуть отримати в сімейного лікаря паперове Міжнародне свідоцтво про вакцинацію після щеплення другою дозою дводозних антиковідних вакцин або на 14-й день після щеплення одностійною вакциною. Таке свідоцтво дійсне 365 днів.

З міжнародним COVID-сертифікатом можна вільно подорожувати до щонайменше 43 країн, що увійшли до Довірчої мережі e-здоров'я ЄС. Список учасників розширюється щомісяця; його можна перевірити за посиланням <https://bit.ly/3unB0va>.

Паперове Міжнародне свідоцтво про вакцинацію має діяти у всіх країнах, що з 2005 року зобов'язалися дотримуватися Міжнародних медико-санітарних правил Всесвітньої організації охорони здоров'я.

Втім, слід пам'ятати, що кожна країна індивідуально встановлює протиковідні обмеження. Перевірити правила в'їзду до певної країни для українців можна на спеціалізованому сайті Міністерства закордонних справ України – tripadvisor.mfa.gov.ua.

В Україні рекомендували щепити від COVID-19 дітей віком 12+ за наявності усіх рутинних щеплень

В Україні рекомендували щепити проти COVID-19 дітей віком 12-17 років, які не належать до групи ризику тяжкого перебігу COVID-19, але лише за умови наявності в них усіх обов'язкових рутинних щеплень.

Відповідні рекомендації, які розробила Національна технічна група експертів з питань імунoproфілактики, були ухвалені наказом Міністерства охорони здоров'я України № 2234 від 13.10.2021 року.

«В Україні наразі достатньо вакцини від COVID-19, щоб захистити людей із груп ризику. За прикладом провідних країн світу ми відкрили можливість щепитися від цієї хвороби для всіх підлітків віком 12-17 років, при цьому пріоритетними групами для вакцинації від COVID-19 залишаються літні люди, дорослі із супутніми хворобами, медичні працівники та освітяни», – зазначив заступник міністра охорони здоров'я України – головний державний санітарний лікар України Ігор Кузін.

З огляду на наявні дані з безпеки та ефективності вакцин дітей віком від 12 років рекомендовано щепити вакциною Comirnaty від Pfizer/BioNTech. Для них цю вакцину використовують за тією ж схемою, що й для дорослих, – дві дози по 0,3 мл з інтервалом у 21-28 днів.

Щоб щепити від коронавірусної хвороби дитину віком 12+, ця дитина, її батьки або опікуни мають надати лікарю, який проводить вакцинацію, документи, що підтверджують наявність у дитини всіх рутинних щеплень згідно з Національним календарем щеплень (форма 063/о).

Якщо дитина не отримала всіх необхідних рутинних щеплень та не має протипоказань до них, вона має зробити ці щеплення і після цього матиме можливість вакцинуватися проти COVID-19.

Необхідно дотримуватися 14-денного інтервалу між введенням вакцин проти COVID-19 у випадку необхідності вакцинації проти інших інфекційних хвороб, за винятком екстреної вакцинації та вакцинації проти грипу, які можна здійснювати безвідносно до часу введення вакцини Comirnaty.

Нагадаємо, що в Україні дітей віком від 12 років, які мають високі ризики тяжкого перебігу та розвитку ускладнень після COVID-19 через супутні хвороби, почали щеплювати від коронавірусної хвороби вакциною Comirnaty ще в липні. Також зазначаємо, що вакцинація дітей віком до 16 років відбувається за обов'язкової згоди батьків чи опікунів.

Вакцина Comirnaty пройшла усі необхідні дослідження для дітей віком 12-17 років, які довели її ефективність та безпечність. За даними Центрів з контролю та профілактики захворювань США станом на середину жовтня, вона на 93% є ефективною проти госпіталізації підлітків віком 12-18 років. Наразі вакцина Comirnaty від Pfizer-BioNTech дозволена для використання для дітей віком від 12 років у більшості країн, що застосовують цей препарат, як-от США, Канада, Австралія, Японія, країни ЄС тощо.

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

Імунонутрієнти при COVID-19:

фокус на омега-3-жирні кислоти

Протягом останніх 2 років найактуальнішими питаннями для людства стали запобігання стрімкому глобальному поширенню нового коронавірусу SARS-CoV-2 та пошук ефективних способів профілактики й лікування коронавірусної хвороби (COVID-19). Тривають дослідження різних засобів, які потенційно здатні посилити організм людини в протистоянні із SARS-CoV-2. Крім відомих протівірусних і протипухлинних препаратів, застосування вакцин, вивчається протикоронавірусна активність різноманітних імунонутрієнтів, тобто поживних речовин, здатних покращувати функціонування імунної системи. В умовах наростання нової хвилі COVID-19 особливого значення набувають різні властивості імунонутрієнтів: здатність протистояти респіраторним вірусам, покращувати функцію макрофагів і синтез протизапальних цитокінів, нормалізувати стан ендотелію та запобігати розвитку цитокінового шторму.

Поліненасичені жирні кислоти

Серед вітамінів і мінералів, які позитивно впливають на стан імунної системи, суттєво виділяються омега-3-поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК), які майже 30 років активно застосовуються в кардіології, неврології, геріатрії. За цей час встановлено, що омега-3 ПНЖК притаманна низка цінних ефектів: вони здатні знижувати ризик тромбозу при серцево-судинних захворюваннях, зменшувати активність запальних процесів, покращувати функцію мозку та психічне здоров'я (Ruxton C. et al., 2004). Ці властивості пояснюють біологічною роллю омега-3 ПНЖК, які присутні в клітинній мембрані кожної клітини та здатні регулювати плинність мембрани, включатися в біфосфоліпідний шар і брати участь у синтезі різних медіаторів, як-от простагландини, лейкотрієни та марезини (Hathaway D. et al., 2020).

Імуномодулювальна активність

Вплив омега-3 ПНЖК на імунні клітини було ретельно проаналізовано в систематичному огляді S. Gutiérrez і співавт. (2019).

Лише за 2 міс до спалаху нової невідомої хвороби в Ухані автори, вивчивши результати більш ніж 160 досліджень, упевнено констатували здатність омега-3 ПНЖК нормалізувати активність імунної системи. Вони наводять докази того, що омега-3 ПНЖК впливають на макрофаги: стимулюють їхню фагоцитарну активність і знижують рівень прозапальних цитокінів, підвищуючи поляризацію макрофагів із M2-фенотипом. Встановлено, що цей імунонутрієнт впливає на нейтрофіли, сприяючи зростанню їхньої фагоцитарної активності, продукції деяких медіаторів (рис.). Омега-3 ПНЖК забезпечують зниження інфільтрації еозинофілами й активації базофілів. Вплив омега-3 ПНЖК розповсюджується на дендритні клітини (знижується презентація антигенів), мастоцити та Т-клітини (зменшується їх активація), В-клітини (зростає продукція IgM). Учені зробили висновок, що такі складові омега-3 ПНЖК, як ейкозапентаєнова кислота (ЕПК) і докозагексаєнова кислота (ДГК), чинять гальмівний вплив на активацію імунних клітин як вродженого, так й адаптивного

імунітету, при цьому сприяючи функціонуванню окремих клітин завдяки поліпшенню процесів фагоцитозу в макрофагах, нейтрофілах і диференціюванню Treg.

Перелічені властивості дали вченим змогу припустити, що омега-3 ПНЖК не можна віднести до звичайних неспецифічних імуносупресорів, їхня імуномодулювальна активність може бути використана при лікуванні різноманітних захворювань – від сепсису до аутоімунної патології (Gutiérrez S. et al., 2019). Ці дані набули додаткової актуальності буквально через кілька місяців після виходу друком, коли прийшло розуміння, що для ефективного лікування COVID-19 необхідним є пригнічення надзвичайної SARS-CoV-2-індукованої активності деяких ланок імунної системи.

Протівірусна активність

Значну роль у прийнятті рішення щодо використання омега-3 ПНЖК у боротьбі з SARS-CoV-2 відіграли результати дослідження A. Saedisomeolia та співавт. (2009), які вивчали здатність ЕПК та ДГК впливати

на активність запального процесу в епітеліальних клітинах дихальних шляхів, інфікованих риновірусом. Дослідники спочатку вносили ЕПК та ДГК у культури клітин епітелію дихальних шляхів, тим самим захищаючи їх, а потім інфікували риновірусом протягом 48 год. Учені довели, що наявність ДГК є запорукою значного зменшення вивільнення прозапального ІЛ-6 та інтерферон-гамма-індукованого білка-10. Отримані дані дослідники пояснили здатністю омега-3 ПНЖК знижувати активність риновірус-індукованого запалення, пригнічувати метаболізм арахідонової кислоти до ейкозаноїдів, зменшувати рівень прозапальних цитокінів (Saedisomeolia A. et al., 2009).

Захист ендотелію та протизапальні властивості

Задовго до епідемії COVID-19 два метааналізи підтвердили здатність омега-3 ПНЖК поліпшувати функцію ендотелію (Wang Q. et al., 2012) та знижувати активність маркерів запалення (Rangel-Huerta O.D. et al., 2012). Порівняно з плацебо додатковий прийом омега-3 ПНЖК у дозі 0,45-4,5 г/добу протягом 56 днів сприяв вірогідному зростанню значення потік-опосередкованої дилатації на 2,30% (95% довірчий інтервал (ДІ) 0,89-3,72%; p=0,001) (Wang Q. et al., 2012). Доведено, що терапія омега-3 ПНЖК асоційована з таким рівнем біомаркерів у плазмі крові, що відображає низький рівень запалення й активацію ендотелію при серцево-судинних захворюваннях, а також інших хронічних і гострих патологіях, включаючи хронічне захворювання нирок, сепсис і гострий панкреатит (Rangel-Huerta O.D. et al., 2012).

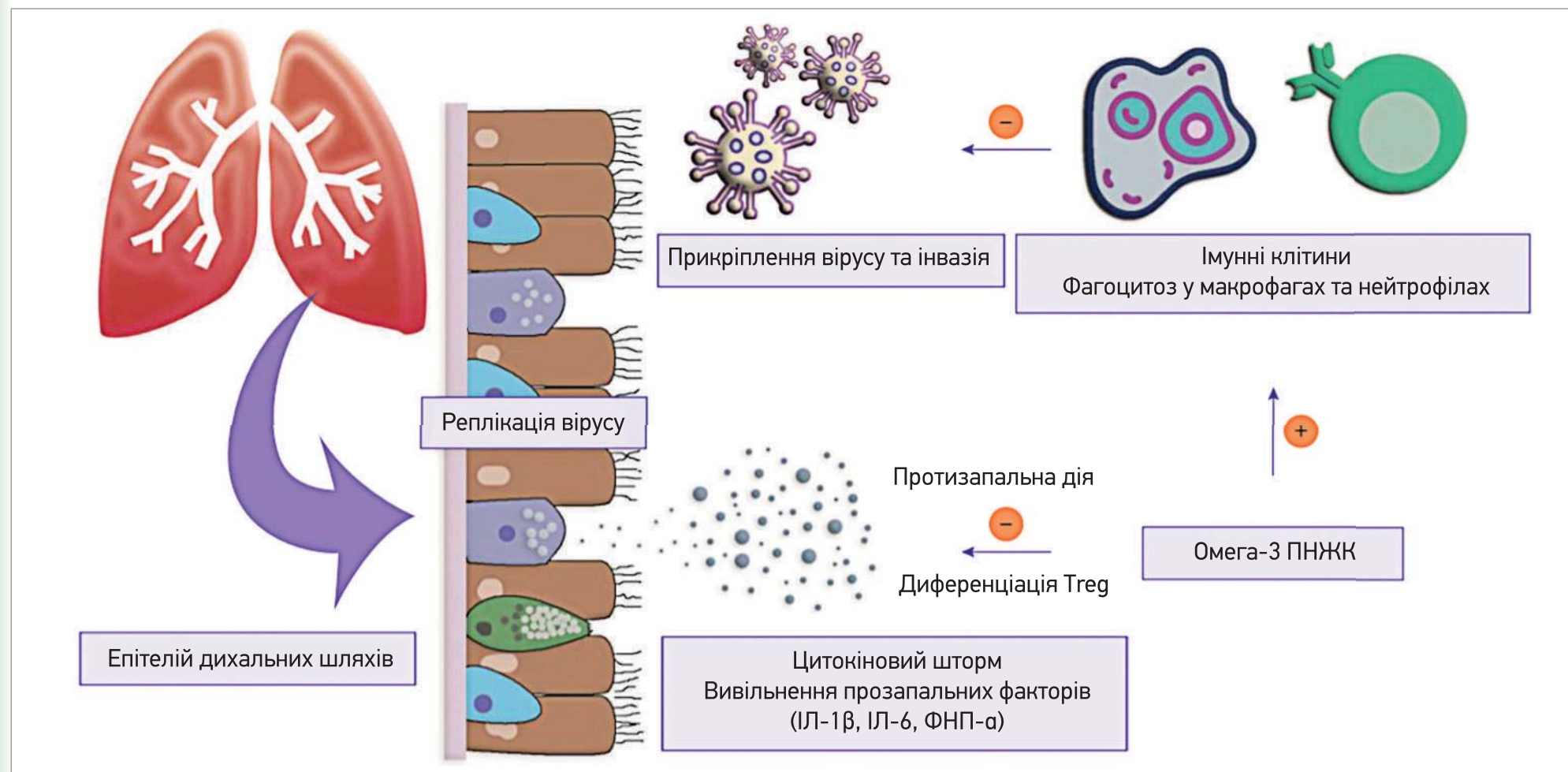


Рис. Вплив омега-3-ЖК на імунну відповідь у хворих на COVID-19 (Hathaway D. et al., 2020)

Омега-3 ПНЖК пригнічують синтез прозапальних медіаторів (інтерлейкін-18 (ІЛ-18), ІЛ-6, фактор некрозу пухлини – ФНП), запобігають розвитку цитокінового шторму, послаблюють запальну реакцію завдяки диференціації регуляторних Т-клітин, чинять протівірусну дію, посилюючи фагоцитарну активність нейтрофілів і макрофагів.

Нині зрозуміло, що мінімізування ендотеліальної дисфункції та запобігання розвитку цитокінового шторму є запорукою перемоги над COVID-19, що обґрунтовує можливість використання омега-3 ПНЖК.

Омега-3 ПНЖК та COVID-19

Наведені дані стали своєрідним підґрунтям для використання омега-3 ПНЖК у лікуванні COVID-19 як ад'ювантної терапії. Наразі завершено три подвійні сліпі рандомізовані клінічні дослідження (РКД), в яких аналізувалася доцільність призначення омега-3 ПНЖК хворим на COVID-19.

В одному з них тяжкохворі пацієнти, інфіковані SARS-CoV-2, додатково отримували омега-3 ПНЖК (n=42), тоді як пацієнтам контрольної групи призначали тільки стандартну терапію (n=86) (Doaei S. et al., 2021). Встановлено, що прийом омега-3 ПНЖК дав змогу поліпшити прогноз і показники 1-місячного виживання порівняно з контролем (p<0,05). Окрім цього, терапія омега-3 ПНЖК асоціювалася з достовірним нівелюванням ацидозу у вигляді зростання артеріального рН, рівня бікарбонатів і поліпшенням функції нирок, що проявлялося зменшенням умісту азоту сечовини, креатиніну, калію (в усіх випадках p<0,05).

В іншому РКД хворих на COVID-19 рандомізували для монотерапії гідроксихлорохіном або комбінованого прийому гідроксихлорохіну й омега-3 ПНЖК (Sedighyan M. et al., 2021). Іранські вчені довели, що додаткове призначення омега-3 ПНЖК сприяло нівелюванню майже всіх клінічних ознак захворювання, в тому числі втоми (p<0,001), болю в тілі (p<0,001) та зменшенню апетиту (p=0,03), а також зниженню швидкості осідання еритроцитів (p=0,02) і рівня С-реактивного білка (p<0,001).

Третє РКД було присвячено аналізу впливу на клінічний стан і біохімічні показники хворих на COVID-19 (n=100) індексу омега-3 ПНЖК (ІОЗ) – надійного маркера статусу омега-3 ПНЖК, що відображає вміст ЕПК та ДГК в еритроцитах, виражений у відсотках від загальної маси кислот на мембрані еритроцитів (Zapata B. et al., 2021). Дослідники зафіксували дуже низьке середнє значення ІОЗ у пацієнтів із COVID-19-4,15% (діапазон – 3,06-6,14%), що було пов'язано з недостатнім споживанням риби та дієтичних добавок, які містять омега-3 ПНЖК, порівняно зі здоровими представниками контрольної групи (середній показник – 7,84%; діапазон – 4,65-10,71%). Було виявлено зворотний зв'язок між значенням ІОЗ та проведенням механічної вентиляції легень (відношення шансів (ВШ) 0,459; 95% ДІ 0,211-0,997), смертю (ВШ 0,28; 95% ДІ 0,08-0,985) у разі важкого перебігу COVID-19. Тобто зменшення ІОЗ асоціюється зі зростанням ризику штучної вентиляції легень і летального випадку. Вчені наголошують, що вміст омега-3 ПНЖК можна розглядати як біомаркер важкого перебігу COVID-19, а корекція поширеного дефіциту омега-3 ПНЖК на популяційному рівні може мати довгострокові наслідки в еволюції пандемії COVID-19. Також було показано, що **риб'ячий жир здатен посилювати протівірусну відповідь за рахунок індукції інтерферону, який інгібує реплікацію вірусу SARS-CoV-2.**

Гіпотеза щодо залежності між умістом омега-3 ПНЖК та перебігом COVID-19 опосередковано підтверджується в пілотному дослідженні, виконаному під керівництвом А. Asher (2021). Умовно розподіливши пацієнтів із COVID-19 на чотири квартали залежно від ІОЗ (квартилу Q1 відповідало значення ІОЗ <4,0%, Q2 – 4,0-4,7%, Q3 – 4,7-5,7%, Q4 – ≥5,7%), вчені зафіксували тенденцію до зростання летальності хворих, які належали до Q1-Q3 порівняно з Q4.

Способи відновлення вмісту омега-3 ПНЖК

З'являються перші дані доказової медицини, які підтверджують доцільність застосування омега-3 ПНЖК як ад'ювантного засобу для профілактики та терапії COVID-19, тому великого значення набуває вибір оптимального способу для швидкого відновлення рівнів ЕПК та ДГК. Пацієнтам можна рекомендувати збільшити споживання риби, особливо жирної (скупбрія, лосось, оселедець, камбала, тріска, кефаль), яка є природним джерелом омега-3 ПНЖК.

Варто також передбачити прийом харчових добавок, що містять омега-3 ПНЖК. З огляду на те що омега-3 ПНЖК мають статус GRAS (generally recognized as safe), тобто визнані Управлінням із контролю якості лікарських засобів і продуктів харчування

США (FDA) цілком безпечними для використання в їжу, нутриціологи рекомендують обирати оптимальний продукт за вмістом ЕПК та ДГК. Таким може бути Рейтоїл (World Medicine), одна капсула (1000 мг) якого містить не менш як 300 мг омега-3 ПНЖК: ≥13% ЕПК, ≥9% ДГК.

Призначаючи Рейтоїл від WORLD MEDICINE (Туреччина) хворим на COVID-19, можна очікувати на зменшення активності запальних процесів, пригнічення надзвичайної SARS-CoV-2-індукованої активності імунної системи та зниження вмісту прозапальних медіаторів, ризику розвитку цитокінового шторму та тромбозу, а також мінімізування ендотеліальної дисфункції (рис.). Покращення функцій мозку та поліпшення психічного здоров'я, що відбувається на тлі прийому

омега-3 ПНЖК (Ruxton C. et al., 2004), дає змогу сподіватися на легку седативну дію та певне поліпшення когнітивних функцій у разі застосування Рейтоїлу.

Тривалий прийом омега-3 ПНЖК може зменшити ймовірність проникнення SARS-CoV-2 в організм людини та покращити функціонування імунної системи. Рейтоїл є безпечним і відносно недорогим продуктом, який потенційно здатен сприяти одужанню хворих на COVID-19, запобігати різноманітним ускладненням і може застосовуватися з метою неспецифічної тривалої профілактики вірусних захворювань.

Список літератури знаходиться в редакції.



Рейтоїл

Користь Омега-3 в застудний період



- Пригнічують надлишкове утворення медіаторів запалення¹
- Попереджують розвиток цитокінового шторму¹
- Сприяють індукції інтерферону, що інгібує реплікацію вірусів¹
- Мають протівірусну дію, посилюючи фагоцитарну активність¹
- Покращують реологію крові та знижують ризик тромбозу²

¹ Omega-3 fatty acids and COVID-19: a comprehensive review, Donald Hathaway et al., Infection and chemotherapy, 2020 Dec; 52 (4): 478–495. ² Інструкція щодо застосування препарату Рейтоїл.

Рекомендації щодо споживання. Як додаткове джерело омега-3 поліненасичених жирних кислот – ейкозопентаєнової кислоти (ЕПК) і докозагексаєнової кислоти (ДГК) та натурального вітаміну Е з метою загального зміцнення організму та профілактики порушень ліпідного обміну (гіперліпідемії, дисліпідемії), пов'язаних з надмірною масою тіла, цукровим діабетом, артеріальною гіпертензією та атеросклерозом; захворювань серцево-судинної системи (атеросклероз, тромбоз) та кістково-суглобового апарату; виразкової хвороби шлунку та 12-палої кишки; уражень шкіри та слизових оболонок. Сприяє прискоренню загоєння ран і зрощування кісткових переломів, зниженню в'язкості крові та зменшенню ризику тромбоутворення; позитивно впливає на розумову діяльність: покращує здібність до навчання, життєвий тонус та працездатність; сприяє підвищенню концентрації уваги у дітей та покращенню пам'яті; допомагає підтримці здоров'я матері та плоду (запобігає передчасним пологам, малій масі тіла при народженні); має загальнозміцнюючі, гіполіпідемічні та антиоксидантні властивості. **Протипоказання.** Індивідуальна чутливість до складових компонентів. Дієтична добавка. Не є лікарським засобом. Не містить ГМО. **Виробник.** К.О. УОРЛД МЕДИЦИН ЕВРОПА СРЛ, Румунія. **Заявник.** УОРЛД МЕДИЦИН ЛІМІТЕД, Велика Британія. Науково-експертна оцінка ДП «Державний науково-дослідний центр з проблем гієни харчування МОЗ України» №39 від 24.08.2019 р. Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції щодо застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.



Тел.: +38 044 495 25 30 / e-mail: info@wm-marketing.com.ua

www.worldmedicine.ua

Здоров'я України[®]

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Оформити передплату на наш видання Ви можете

- через редакцію, написавши листа на адресу podpiska@health-ua.com або за телефоном (044) 364-40-28
- через онлайн-сервіс передплати на сайті «Укрпошти» <https://peredplata.ukrposhta.ua>
- в будь-якому поштовому відділенні зв'язку України за каталогом «Укрпошти» в розділі «Охорона здоров'я. Медицина»
- через регіональні передплатні агентства

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 – 201,19 грн
- на 3 місяці – 601,07 грн
- на 6 місяців – 1196,14 грн
- на 12 місяців – 2387,28 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 рік – 497,60 грн, на півріччя – 251,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Передплатний індекс – **37635**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 497,60 грн, на півріччя – 251,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Передплатний індекс – **37634**

Періодичність виходу – 6 разів на рік

Вартість передплати на рік – 733,90 грн, на півріччя – 369,95 грн

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

Передплатний індекс – **37638**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 500,16 грн, на півріччя – 252,58 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»

Передплатний індекс – **37632**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 497,60 грн, на півріччя – 251,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Передплатний індекс – **37639**

Періодичність виходу – 6 разів на рік

Вартість передплати на рік – 739,00 грн, на півріччя – 372,50 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»

Передплатний індекс – **37633**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 501,00 грн, на півріччя – 253,00 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»

Передплатний індекс – **37631**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 497,60 грн, на півріччя – 251,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія, інтенсивна терапія»

Передплатний індекс – **49561**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 497,60 грн, на півріччя – 251,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»

Передплатний індекс – **86683**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 495,88 грн, на півріччя – 250,44 грн



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



ДАЙДЖЕСТ

НОВИНИ СВІТОВОЇ МЕДИЦИНИ

Гіперімунні кінські сироватки можуть допомогти в боротьбі з COVID-19

Дослідження, проведене консорціумом бразильських учених, продемонструвало, що гіперімунна сироватка, котра складається з очищених фрагментів антитіл, які виробляються в організмі коней, може бути ефективним методом боротьби з COVID-19. Результати відкривають можливість розроблення пасивної імунізації та лікування COVID-19. Із використанням тривимірного рекомбінантного спайкового глікопротеїну (S) коронавірусу SARS-CoV-2 для імунізації коней був розроблений коктейль з очищених фрагментів імуноглобулінів G (IgG), який демонструє високу нейтралізувальну активність.

Імунізація коней – це добре відома та легко масштабована технологія, котра, як доведено, генерує високі титри нейтралізувальних антитіл і використовується для лікування багатьох захворювань, як-от сказ, правець та ін.

Після розроблення концентрату гіперімунної сироватки коней група дослідників провела контрольні тести на хом'яках за допомогою ін'єкційного введення сироваток. Дослідники оцінили попереднє лікування та лікування після інфікування SARS-CoV-2. Результати показали здатність гіперімунних сироваток знижувати вірусне навантаження в легневих тканинах і захищати тварин від втрати ваги в гострій фазі захворювання.

«Головний результат нашого дослідження полягає в тому, що антитіла до імуноглобулінів коней, вироблені проти спайкового протеїну SARS-CoV-2, мають сильну нейтралізувальну дію проти нових варіантів вірусу. Висока ефективність пояснюється поліклональною природою, яку тепер можна «налаштувати», використовуючи як антигени комбінацію мутованого білка-шипа з різних штамів вірусу», – зазначає координатор дослідження, професор Федерального університету Ріо-де-Жанейро Джерсон Л. Сілва.

Наступним кроком є проведення клінічних випробувань I/II фази за участю людей. Протокол випробування вже схвалено бразильським державним комітетом з етики, і наразі ведуться роботи з регулювальним агентством ANVISA. У ході клінічного випробування будуть вивчені всі аспекти безпеки, а також вірусне навантаження, тяжкість перебігу, тривалість госпіталізації тощо.

Джерело: <https://www.worldpharmanews.com/research/5834-horse-hyperimmune-antibody-may-help-the-fight-against-covid-19>

Pfizer і BioNTech оголосили дані випробувань III фази, що демонструють високу ефективність бустерної дози вакцини проти COVID-19

Компанії Pfizer Inc та BioNTech SE оголосили результати рандомізованого контрольованого дослідження III фази, в якому було оцінено ефективність і безпеку бустерної дози (30 мкг) вакцини Pfizer-BioNTech проти COVID-19 у понад 10 тис. осіб віком від 16 років.

У ході випробування бустерна доза, введена особам, які раніше отримували серію первинних двох доз вакцини Pfizer-BioNTech, відновлювала захист вакцини проти COVID-19 до високих рівнів, досягнутих після другої дози, демонструючи відносну ефективність 95,6% порівняно з тими, хто не отримував бустер.

Усі учасники дослідження раніше пройшли первинну серію з двох доз вакцини Pfizer-BioNTech, а потім були рандомізовані в співвідношенні 1:1 для отримання бустерної дози 30 мкг (те ж дозування, що й у первинній серії) або плацебо. Середній час між другою дозою та введенням бустеру або плацебо становив приблизно 11 міс. Симптоматичне виникнення COVID-19 фіксувалося як мінімум через 7 днів після ревакцинації або плацебо із середнім періодом спостереження 2,5 міс.

За період дослідження було виявлено 5 випадків COVID-19 у групі ревакцинації та 109 випадків у групі плацебо.

Середній вік учасників становив 53 роки, при цьому 55,5% осіб були віком від 16 до 55 років і 23,3% учасників – ≥65 років. Аналіз підгруп показав, що ефективність не залежить від віку, статі, раси, етнічної приналежності або супутніх захворювань. Профіль небажаних явищ у цілому відповідав іншим даним щодо клінічної безпеки вакцини, при цьому не було виявлено жодних проблем із безпекою.

«Отримані результати є додатковим доказом переваг бустерів, які повинні зіграти вирішальну роль в усуненні постійної загрози для здоров'я населення, пов'язаної з пандемією», – зазначив Альберт Бурла, головний виконавчий директор компанії Pfizer.

«Ці важливі дані доповнюють сукупність доказів того, що бустерна доза нашої вакцини може допомогти захистити широку популяцію людей від вірусу та його штамів, – підкреслив Угур Сахін, генеральний директор і співзасновник BioNTech. – Ґрунтуючись на цих висновках, ми вважаємо, що ревакцинація може зіграти важливу роль у стримуванні пандемії та поверненні до нормального життя».

Pfizer і BioNTech планують представити детальні результати дослідження для публікації в рецензованому середовищі, а також якомога швидше поділитися отриманими даними з Управлінням із контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA), Європейським медичним агентством (EMA) та іншими регуляторними органами по всьому світу.

Джерело: <https://www.worldpharmanews.com/pfizer/5832-pfizer-and-biontech-announce-phase-3-trial-data-showing-high-efficacy-of-a-booster-dose-of-their-covid-19-vaccine>

За матеріалами спеціалізованого медичного порталу Health-ua.com

<https://health-ua.com>



Євразійський телеміст

«Штам «Дельта».

Досвід міжнародних експертів»

16 вересня відбулася онлайн-зустріч експертів, присвячена найактуальнішим наразі питанням щодо пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19), як-от особливості перебігу COVID-19 залежно від причинного штаму вірусу, віку пацієнта та його приналежності до груп ризику; тонкощі застосування протівірусної терапії; теоретичні та практичні аспекти профілактики виникнення / тяжкого перебігу COVID-19, зокрема вакцинація; останні дані щодо ефективності нових терапевтичних лікарських засобів тощо. Серед іншого розглядалося поширення штаму «Дельта», який, за прогнозами спеціалістів, восени домінуватиме в Україні. Одним із доповідачів заходу була завідувачка кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ольга Анатоліївна Голубовська. Після виступу професор О.А. Голубовська люб'язно погодилася відповісти на запитання аудиторії стосовно тактики ведення хворих на COVID-19.



О.А. Голубовська

Які особливості перебігу коронавірусної інфекції, зумовленої штамом «Дельта»?

На відміну від штаму «Альфа» в разі інфікування штамом «Дельта» хвороба розвивається дуже швидко, що зумовлено, по-перше, великим вірусним навантаженням – майже в 1000 разів більшим порівняно з іншими штамми, по-друге, високою контагіозністю причинного агента. Перебіг хвороби є непередбачуваним і характеризується частим розвитком дихальної недостатності; відзначаються труднощі специфічної діагностики, знижена ефективність лікування, а отже, збільшення ризику інфікування інших осіб та/або тяжкості захворювання. Штам «Альфа» SARS-CoV-2 персистував в організмі близько тижня до появи перших симптомів захворювання. На противагу цьому штам «Дельта» може спричиняти симптоми на 2-3 дні раніше. Враховуючи меншу тривалість інкубаційного періоду, вище вірусне навантаження та більший ризик розвитку ускладнень, протівірусна терапія в разі інфікування штамом «Дельта» має призначатись якомога раніше. Особливо це стосується пацієнтів групи ризику: хворих на діабет, ожиріння, метаболічний синдром, артеріальну гіпертензію тощо. Слід зазначити, що штам «Дельта» вражає переважно молодих осіб і навіть дітей, це теж одна з ознак саме цього штаму.

Чи доцільна інфузійна терапія при COVID-19 і якими розчинами краще корегувати гіповолемію в таких пацієнтів?

Рациональна інфузійна терапія в пацієнтів із COVID-19 є одним із питань, що цікавлять не тільки фахівців стаціонара, а й працівників первинної ланки – сімейних лікарів. У сучасних умовах визначення показань, розрахунок необхідного об'єму рідини, доцільних методів контролю адекватності проведеної терапії, а також найефективніших інфузійних розчинів є важливим аспектом ведення хворих на COVID-19. Лихоманка, недостатнє вживання рідини, діарея (переважно характерна в разі інфікування штамом «Дельта») – всі ці чинники призводять до зневоднення організму, поглиблюючи тяжкість інтоксикаційного синдрому, що тягне за собою збільшення в'язкості крові та, відповідно, збільшує ризики тромбоемболії.

Метою інфузійної терапії в пацієнтів із COVID-19 є нормалізація серцевого викиду, забезпечення адекватного газообміну в тканинах організму, покращення реологічних властивостей крові та мікроциркуляції, профілактика тромбоемболії.

У перші дні госпіталізації за наявності ознак гіповолемії та гіпертермії загальний об'єм інфузії має становити приблизно 1000-1500 мл/добу. При стабілізації температури тіла та самопочуття пацієнта інфузійна терапія скасовується. Неконтрольоване та неправильно розраховане введення рідини хворому в тяжкому стані, особливо за наявності гострого респіраторного дистрес-синдрому, може мати негативні наслідки. Зокрема, це підвищує ризик розвитку набряку легень, тому регідратація пацієнта з COVID-19 має бути поступовою, контрольованою та відповідати потребам організму.

В умовах пандемії вибір методу контролю інфузійної терапії ускладнюється через відносно обмежені технічні й людські ресурси, брак досвіду та знань.

Коли виникають порушення коагуляції та тромбоз у пацієнтів із COVID-19? Чи можна запобігти цим ускладненням?

Досі немає чіткого розуміння патогенезу та морфогенезу цієї хвороби. Дедалі більше вчених схиляються до думки, що одним із характерних проявів COVID-19 є васкуліт, який супроводжується станом гіперкоагуляції та призводить до значного підвищення ризику тромбоемболічних ускладнень. Великі тромбози, зокрема тромбоемболія легеневої артерії, можуть виникнути на будь-якій стадії COVID-19, однак їх розвиток на першому тижні захворювання є рідкістю. Потрібно мати на увазі, що дрібні васкуліти можуть спостерігатися від самого початку хвороби. Насамперед ці ускладнення відзначаються в осіб з ожирінням 2-3 ступеня. У патогенезі COVID-19 великого значення набуває ендотелій, дисфункція котрого зумовлює ті чи інші ускладнення. Зокрема, ендотеліальна дисфункція після інфікування SARS-CoV-2 спричиняє порушення судинного бар'єра, що призводить до набряку тканин, активації внутрішньосудинної коагуляції. Однією зі стратегій профілактики тромботичних ускладнень є захист ендотелію. З цієї метою рекомендується застосовувати кверцетин і вітамін С (така комбінація лежить в основі Вірджинського протоколу з лікування COVID-19). Застосування кверцетину на тлі базисної терапії у хворих на пневмонію, асоційовану з COVID-19, сприяє підвищенню сатурації та поліпшенню газообміну, прискорює одужання, стабілізує рівень D-димеру, запобігає розвитку коагулопатії та ДВЗ-синдрому, зменшує прояви ендотеліальної дисфункції та покращує функціональний стан міокарда.

Коли потрібні антибіотики та протівірусні препарати при COVID-19?

Стан хворого завжди треба оцінювати комплексно, аналізуючи лейкоцитарну формулу, рівень прокальцитоніну, С-реактивного білка. Гіпертермія чи ізольоване ураження легень на КТ без гострої симптоматики не є показанням до призначення антибактеріальних засобів. Підвищення рівня С-реактивного білка також не свідчить про бактеріальний характер інфекційного процесу, адже це може бути наслідком імунізопальних реакцій, отож варто звернути увагу й на рівень прокальцитоніну. Антибактеріальні засоби необхідно використовувати винятково за наявності лабораторно підтвердженої супутньої бактеріальної інфекції або в разі обґрунтованої підозри на неї. Антибактеріальна терапія SARS-CoV-2-асоційованого ураження легень у хворих на COVID-19 потребує ретельного та зваженого підходу, оскільки в глобальному масштабі антибіотикорезистентність становить не меншу загрозу для населення світу, ніж пандемія коронавірусної інфекції. Якщо наявне приєднання бактеріальної інфекції, доцільно призначати протимікробні засоби. Вибір препарату має проводитися з урахуванням етіологічного чинника та за можливості передбачати перехід із парентеральної форми введення на пероральний прийом. Пневмонія при COVID-19 має вірусну етіологію, й часто її перебіг є досить легким. Але в разі COVID-19, спричиненого штамом «Дельта», вже з перших днів захворювання доцільно призначити протівірусний препарат ремдесивір (особливо якщо пацієнт перебуває в групі ризику). У дослідженнях у госпіталізованих

пацієнтів протівірусний засіб ремдесивір був ефективним під час вірусологічної фази й до розвитку гіперзапалення. У госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 ремдесивір знижував смертність на 40% порівняно зі стандартною терапією, але за умови ретельного моніторингу токсичності цього препарату. У хворих із тяжким перебігом захворювання, що супроводжується наростанням проявів інтоксикаційного синдрому та дихальної недостатності, варто розглянути можливість застосування 10% імуноглобуліну людського для внутрішньовенного введення.

Чи ефективна вакцинація в профілактиці інфікування штамом «Дельта» та кому варто вакцинуватися?

Вакцинувати потрібно осіб, які не мають захисного титру антитіл і які перебувають у групі ризику. Якщо людина вже перехворіла на COVID-19, вводити бустерну дозу потрібно лише через 6-9 міс з урахуванням рівня антитіл. Вакцинація не виключає можливості захворіти на COVID-19, але знижує ризик інфікування та вірогідність тяжкого перебігу інфекції. Потрібно також розуміти, що титр антитіл й імунітет – це різні речі, рівень антитіл і рівень Т-клітинного імунітету не завжди корелюють.

Згідно з даними, представленим 30 вересня Консультативним комітетом із практики імунізації CDC, вакцини проти COVID-19 менш дієві в забезпеченні захисту проти інфікування штамом «Дельта», проте високоефективні в запобіганні тяжкого перебігу захворювання з госпіталізацією; також завдяки вакцинації знижується ризик розвитку постковідного синдрому. Оскільки «Дельта» став домінуючим штамом коронавірусу, ефективність вакцин в профілактиці тяжкого перебігу з госпіталізацією варіює в межах від 75 до 95%. Важливо зауважити, що ті, хто має високий ризик розвитку тяжкої форми COVID-19, повинні отримати пріоритет для бустерних щеплень. Якщо бустерні дози будуть схвалені для населення загалом, то першими слід щеплювати мешканців будинків для людей похилого віку, медичних працівників, осіб віком понад 75 років і працівників критичних галузей.

Оскільки наразі етіотропна терапія COVID-19 відсутня, а протівірусні препарати при цій інфекції застосовуються лише в рамках клінічних досліджень і ще не увійшли до протоколів лікування, вакцинація та дотримання гігієни залишаються єдиними ефективними та безпечними заходами боротьби з коронавірусом.

Які ускладнення можуть виникнути після перенесеної COVID-19?

Найчастіше це фіброз легень. Стійкий фіброз легень із більшою ймовірністю розвивається в пацієнтів старшого віку, з вищим індексом маси тіла, тяжким/критичним станом, лихоманкою, тривалішим періодом виведення вірусу, на тлі хронічних захворювань і після відкладеної госпіталізації, коли хворий тривалий час лікувався вдома та не звертався по допомогу до медичного закладу. Приблизно в третини пацієнтів фіброз має зворотний характер і може регресувати через 3-4 міс. Легенева функція в пацієнта з COVID-19 може нормалізуватися через декілька місяців після початку захворювання.

Чи можна запобігти фіброзу? Це питання ще досліджується, можливо, вчасним або навіть раннім лікуванням можна запобігти розвитку фіброзу; розглядається також питання прийому з цією метою вітамінів і омега-3-поліненасичених жирних кислот. За даними досліджень, відзначається пряма залежність між рівнем вітамінів у плазмі крові та клінічними проявами коронавірусної інфекції.

Підготувала Катерина Лугова



Bionorica®

ЗАСТУДА? ТОНЗИЛІТ? ІМУПРЕТ®



Пробуди
силу,
приховану
в тобі



- Діє на кожній фазі застуди^{1,2}
- Зміцнює імунітет^{1,2}
- Сприяє швидкому одужанню³

ІМУПРЕТ® ЛІКУЄ ЗАСТУДУ, А НЕ МАСКУЄ СИМПТОМИ

Імупрет®. Показання до застосування: Захворювання верхніх дихальних шляхів (тонзиліт, фарингіт, ларингіт). Профілактика ускладнень та рецидивів при респіраторних вірусних інфекціях внаслідок зниження захисних сил організму. Спосіб застосування та дози: В залежності від симптомів захворювання, препарат застосовують в таких дозах: гострі прояви: Дорослі та діти від 12 років по 25 крапель або по 2 табл. 5-6 разів на день, діти 6-11 років по 15 крапель або по 1 табл. 5-6 разів на день, діти з 2 до 5 років по 10 крапель 5-6 разів на день. Після зникнення гострих проявів доцільно приймати ще протягом тижня. Протипоказання: Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Не рекомендується застосовувати у період вагітності та годування груддю.

1. Мельников О.Ф., Пелешенко Н.А. Иммуномодуляция фитопрепаратами в терапии воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. Научная монография. Киев 2013. годування груддю. Побічні ефекти: рідко можуть виникати шлунково-кишкові розлади, алергічні реакції.

2. Pflanzliches Kombinationspräparat stärkt die Abwehrfunktion; MMW Nr. 44, 2010.

3. A randomized, open-label, multicenter, comparative study of therapeutic efficacy, safety and tolerability of BNO 1030 extract, containing Marshmallow root, Chamomile flowers, horsetail herb, walnut leaves, yarrow herb, oak bark, dandelion herb in the treatment of acute non-bacterial tonsillitis in children aged 6 to 18 years. V.I.Popovych, American Journal of Otolaryngology, X, 2018.

Імупрет® краплі: Р.П. №UA/6909/01/01 від 28.08.17. Імупрет® таблетки: Р.П. №UA/6909/02/01 від 28.08.17.

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

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

Назофарингіт: підходи до лікування з позиції МКХ-11

Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) посідають перше місце за поширеністю серед усіх інфекційних захворювань. При цьому патологічний процес локалізується переважно у верхніх відділах дихальних шляхів, зокрема в носоглотці. Одним із проявів ГРВІ є назофарингіт – запалення слизової оболонки та лімфоїдної тканини носоглотки, що проявляється симптомами утрудненого дихання й закладеності носа.



На XIII З'їзді оториноларингологів України, що відбувся 19-22 вересня в м. Одеса, завідувач кафедри оториноларингології та офтальмології з курсом хірургії голови і шиї Івано-Франківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Василь Іванович Попович висвітлює поняття назофарингіту як окремої нозологічної одиниці Міжнародної класифікації хвороб 11-го перегляду (МКХ-11). Пропонуємо ознайомитися з основними тезами доповіді професора В.І. Поповича.

Світ невпинно рухається вперед. Яскравим прикладом швидких поліпшень у галузі медицини є перегляд класифікації захворювань. Із 1 січня 2022 року набуває чинності МКХ-11 – нова покращена версія, що значно вдосконалила якість роботи систем охорони здоров'я завдяки точній класифікації та докладному визначенню всіх нозологічних одиниць.

Питання вдосконалення МКХ обговорювалося давно. Які нововведення очікуються стосовно назофарингіту?

Діагноз «назофарингіт» представлений у МКХ-10 і належить до розряду ГРВІ разом із гострим тонзилітом і гострим назофарингітом, який асоціюється із застудою. Незабаром увесь світ користуватиметься МКХ-11, де гострий назофарингіт виділений в окрему нозологічну одиницю. Аналогічна ситуація й щодо хронічної форми цього захворювання: воно включене й до МКХ-10, і до МКХ-11. Цікавим є те, що МКХ-11 дає дуже докладний опис патологій, чим суттєво відрізняється від МКХ-10, де відсутні будь-які визначення. Згідно з МКХ-11 назофарингіт визначають як запалення верхньої частини глотки, розташованої позаду носа та вище м'якого піднебіння, включаючи слизову оболонку, споріднені лімфоїдні гранули та мигдалик. Отже, МКХ-11 вказує на чітко визначений субстрат і локалізацію патологічного процесу. У разі назофарингіту запалення охоплює респіраторний епітелій, який є продовженням епітелію носової порожнини та вкриває глотковий мигдалик, але на відміну від носової порожнини тут відсутня потужна базальна мембрана й тому всі запальні процеси легко та швидко розповсюджуються на лімфоїдну тканину.

Запалення носоглотки також досить часто називають аденоїдитом. Яка відмінність між поняттями «назофарингіт» і «аденоїдит», якщо обидва процеси локалізуються в одній ділянці?

Варто звернути увагу, що традиційно живий термін «аденоїдит», незважаючи на перебіг – гострий або хронічний, відсутній у МКХ-10 і -11. Це поняття є хибним, і в роботі клініциста слід використовувати термін «назофарингіт», оскільки він є правильним із точки зору локалізації та морфологічних змін у разі патологічного процесу в носоглотці. Тим паче тепер це матиме особливе значення, оскільки лікарні переходять на електронну систему обліку, яка прив'язана до МКХ-11, тому задля уникнення помилок під час шифрування хвороби термін «аденоїдит» має бути повністю виключений із лексики лікаря. Назофарингіт як клінічний стан є субстратом хвороби, і з огляду на механізми та локалізацію ураження під час перебігу патологічного процесу можна розробити стратегію лікування.

Які підходи до лікування застосовують у разі назофарингіту та як реалізується дія компонентів фармацевтичних препаратів на вогнище запалення й організм загалом?

Ми живемо в епоху, коли майже для всіх захворювань розроблено якісне фармакотерапевтичне лікування. Виробники пропонують лікарські засоби, які діють на різні ланки патогенезу. Відповідно, виокремлюють етіотропну та патогенетичну терапію (рис. 1). Етіотропне лікування призначається за окремими правилами та спрямоване на елімінацію збудника, що спричинив патологічний процес. Патогенетичну терапію можна поділити на два компоненти: вплив на запалення слизової оболонки носоглотки, яке проявляється її набряком і гіперемією, та вплив на запалення лімфоїдної тканини мигдалика, що проявляється її проліферацією й у результаті збільшенням самого мигдалика, а також локальними та системними змінами неспецифічного імунітету. При цьому дія імунної системи організму реалізується за допомогою фагоцитозу – процесу захоплення, поглинання та руйнування чужорідних тіл макрофагами. Це грандіозне відкриття, що стало вагомим внеском у розвиток фізіології та медицини, зробив І.І. Мечніков, за що був удостоєний Нобелівської премії.



Рис. 1. Комплексне лікування назофарингіту

Яке лікування варто призначати пацієнтам із гострим назофарингітом з огляду на патогенез захворювання? Чим небезпечно нехтування прийомом лікарських засобів?

Небезпекою тривалого перебігу є хронізація процесу, тому важливо якнайшвидше призначити ефективне лікування для максимального скорочення тривалості захворювання.

У контексті патогенетичної терапії було проведено дослідження, в якому для лікування назофарингіту використовували екстракт BNO 1030, відомий під назвою Імупрет®. Цей препарат було обрано через наявність компонентів, які активують природні механізми руйнування поглинених фагоцитуючими клітинами патогенів за допомогою активних форм кисню (кисневий вибух). Крім того, мають значення здатність біологічно активних речовин у складі лікарського засобу пригнічувати надлишкове запалення, а також протівірусна дія. Було сформовано дві дослідні групи – контрольну та порівняльну. У хворих контрольної групи, де використовувалося загальноприйняте лікування, основні симптоми ураження лімфоїдної тканини залишалися стабільними до 10-ї доби. В основній групі, де рутинне лікування доповнювали Імупретом, симптоми задньошійної лімфоаденопатії, збільшення лімфоїдних гранул глотки та носового мигдалика значно регресували на 10-й день. При використанні Імупрету всі основні симптоми назофарингіту регресували на 10-й день.

Уже другий рік світ бореться з пандемією коронавірусної хвороби (COVID-19). Оскільки це захворювання належить до групи ГРВІ, наскільки доцільним буде призначення препарату Імупрет® пацієнтам із назофарингітом, спричиненим COVID-19, та якою буде ефективність зазначеного лікування?

У співпраці з оториноларингологами-клініцистами з Ужгорода, Івано-Франківська, Луцька та Кам'янця-Подільського було проведено дослідження характеру перебігу легкої форми COVID-19. У результаті виявили, що сукупність основних симптомів, які характеризують COVID-19 легкої форми, відповідає проявам гострого вірусного назофарингіту. Звісно, є симптоми, які характерні для риносинуситу, але вони менш виражені, оскільки в запальний процес залучається лише невелика площа слизової оболонки носової порожнини. Одним із провідних проявів легкої форми COVID-19 є утруднене носове дихання, що пов'язане з гіперплазією глоткового мигдалика. Для ендоскопічної картини назофарингіту, спричиненого COVID-19, характерними є запалення лімфоїдної тканини глоткового мигдалика та явища васкуліту на слизовій оболонці (рис. 2).



Рис. 2. Ендоскопічна картина назофарингіту, спричиненого COVID-19

У результаті аналізу низки симптомів виявилось, що основним проявом легкого перебігу COVID-19 є закладеність носа. Починаючи з 1-го дня дослідження закладеність носа набувала прогресивного перебігу і в основній, і в контрольній групі. Проте в основній групі, яка приймала Імупрет® із 3-го дня, гіперплазія та пов'язаний із нею симптом утрудненого носового дихання мали тенденцію до регресу, на відміну від контрольної групи. Починаючи з 6-го дня спостерігали достовірну різницю у вираженості цього симптому й терапевтичну перевагу в 2 дні (рис. 3).

Варто звернути увагу на вираженість закладеності носа на 14-й день, тобто останній день самоізоляції пацієнта (рис. 4). Відзначається різка достовірно значуща різниця між проявом симптому закладеності носа та збільшенням глоткового мигдалика в основній і контрольній групах. У разі назофарингіту головним субстратом патологічного процесу є лімфоїдна тканина носоглотки й невелика площа слизової оболонки, яка її вкриває. Саме тому запальний процес потребує призначення патогенетично обгрунтованої терапії. Лікування Імупретом у разі назофарингіту забезпечує комплексний вплив на всі ланки патогенезу: набряк і гіперемію слизової оболонки, проліферацію лімфоїдної тканини, локальні та системні функціональні зміни неспецифічного імунітету. Саме завдяки багатфакторній дії препарату відзначається виражена ефективність лікування. На підставі результатів дослідження доведено, що дієвість Імупрету при лікуванні назофарингіту будь-якої етіології є досить високою.

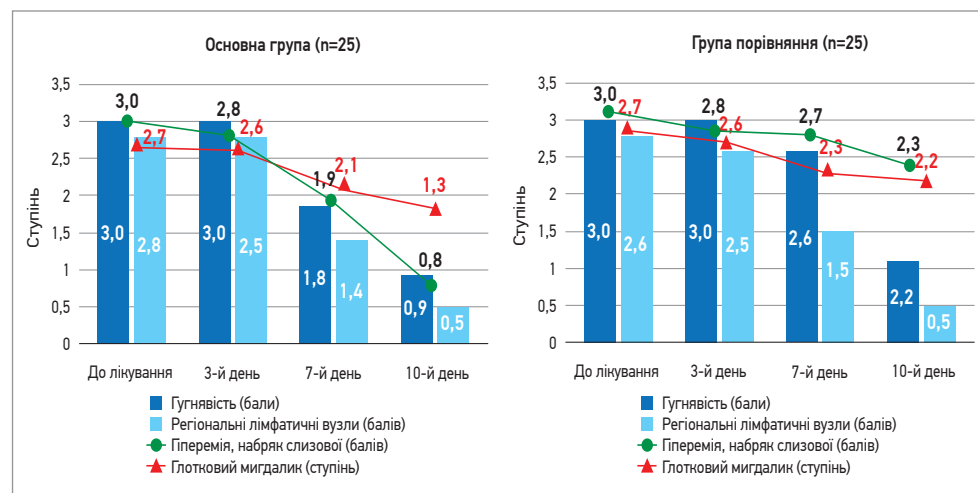


Рис. 3. Динаміка регресу клінічних проявів гострого вірусного назофарингіту

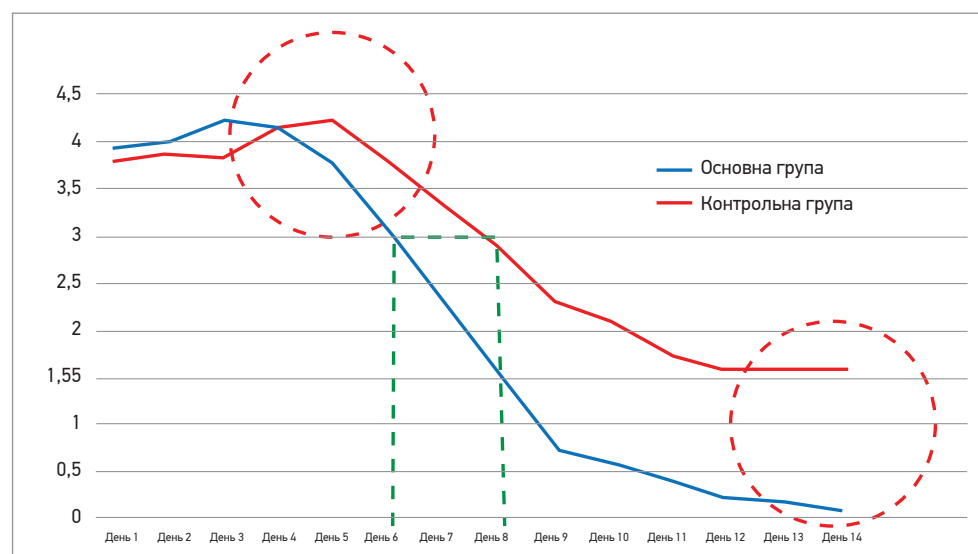


Рис. 4. Динаміка регресу симптому закладеності носа в основній і контрольній групах упродовж 14 днів лікування Імупретом

У МКХ-11 гострий назофарингіт виділено як окрему нозологічну одиницю, що характеризується запаленням верхньої частини глотки, розташованої позаду носа та вище м'якого піднебіння, включаючи слизову оболонку, споріднені лімфоїдні гранули та мигдалик. Основним принципом лікування назофарингіту є призначення патогенетично обгрунтованої терапії, яка пригнічує запалення слизової оболонки носоглотки та лімфоїдної тканини мигдалика, активує локальні й системні процеси неспецифічного імунітету. Ефективним у разі гострого назофарингіту є екстракт BNO 1030, відомий під назвою Імупрет®. Цей препарат здатний полегшувати симптоми назофарингіту різної етіології, зокрема при COVID-19.

Підготувала **Олеся Андронік**

Застосування вушного спрею КлінТон при розчиненні вушних сіркових корків та в щоденній гігієні вуха

Вушні сіркові корки (ВСК) (рис. 1, 2) протягом життя з'являються в $\approx 5\%$ дорослих, 10% дітей та $\frac{1}{3}$ осіб похилого віку, а також у хворих з когнітивними розладами (Roeser R.J., Ballachanda B.B., 1997; Sevy J.O., Singh A., 2020); вони спричиняють такі симптоми, як погіршення слуху, шум і біль у вусі, запаморочення, кашель, а також суттєво погіршують якість життя (Horton G.A. et al., 2020; Michaudet X., Malaty J., 2018; Schwartz S.R. et al., 2017; Harkin H., 2019).

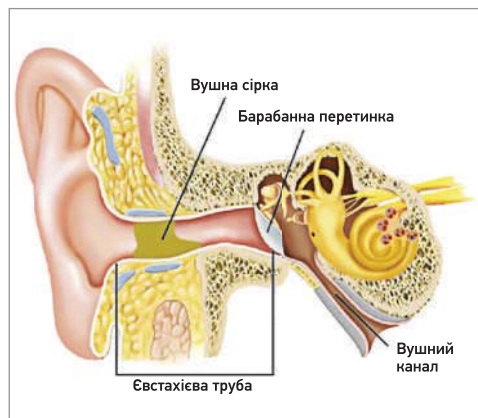


Рис. 1. ВСК у вушному каналі (Rosenfeld R.M., 2005)

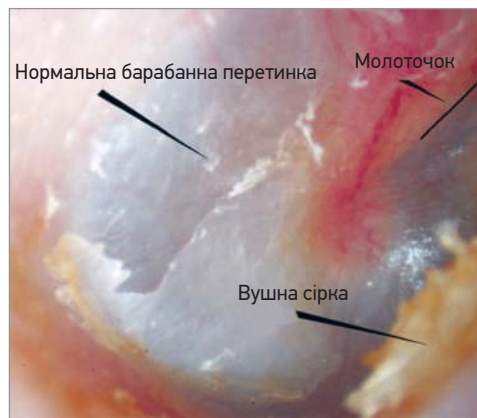


Рис. 2. Невелика кількість вушної сірки у вусі дорослого

Вища поширеність ВСК у похилому віці пояснюється більшою сухістю вушної сірки внаслідок атрофії сірчаних (церуменальних) залоз та більшою жорсткістю волосся у вушному каналі (Horton G.A. et al., 2020; Zivic R.C., King S., 1993). Іншими розповсюдженими причинами порушень природного механізму самоочищення вуха є дерматологічні захворювання, що супроводжуються лущенням шкіри (екзема, псоріаз), анатомічні ваді вушного каналу та часте застосування слухових апаратів або навушників (Michaudet X., Malaty J., 2018).

Відповідно до рекомендацій з клінічної практики щодо ВСК, виданих Американською академією отоларингології та хірургії голови і шиї (2017), за наявності ВСК необхідно застосовувати церуменолітичні засоби, промивання вуха та/або мануальні методи видалення вушної сірки за допомогою спеціальних інструментів (церуменальної ложки, захоплювальних щипців типу «алігатор», гачка, відсмоктувального пристрою) (рис. 3). В рекомендаціях зазначено, що церуменолітики – ефективні та безпечні засоби для видалення ВСК, які змащують та пом'якшують вушну сірку, полегшуючи її виведення

з вушного каналу. Застосування церуменолітичних засобів протягом 1 тиж до видалення ВСК в умовах медичного закладу може зменшити потенційні побічні ефекти видалення ВСК шляхом відсмоктування: біль та запаморочення (Schwartz S.R. et al., 2017).

Видалення ВСК – одна з найпоширеніших процедур у ділянці голови та шиї (Guest J.F. et al., 2004). Якщо процедуру проводить досвідчений спеціаліст, вона відбувається швидко та рідко спричиняє ускладнення (Horton G.A. et al., 2020; Schmiemann G., Kruschinski C., 2009), однак за відсутності досвіду видалення ВСК може завершитися травмою вушного каналу та перфорацією барабанної перетинки (Sharp J.F. et al., 1990). Крім того, для безпечного мануального видалення ВСК необхідна отоларингологічна лампа чи вушний мікроскоп (McCarter D.F. et al., 2007), тому на етапі загальної практики краще послуговуватися промиванням вуха та застосуванням церуменолітичних засобів (Meyer F. et al., 2020).

Згідно із британським опитуванням, 97% лікарів і медичних сестер загальної практики перед промиванням радять застосовувати попередню обробку вуха церуменолітиками (Corrin R.

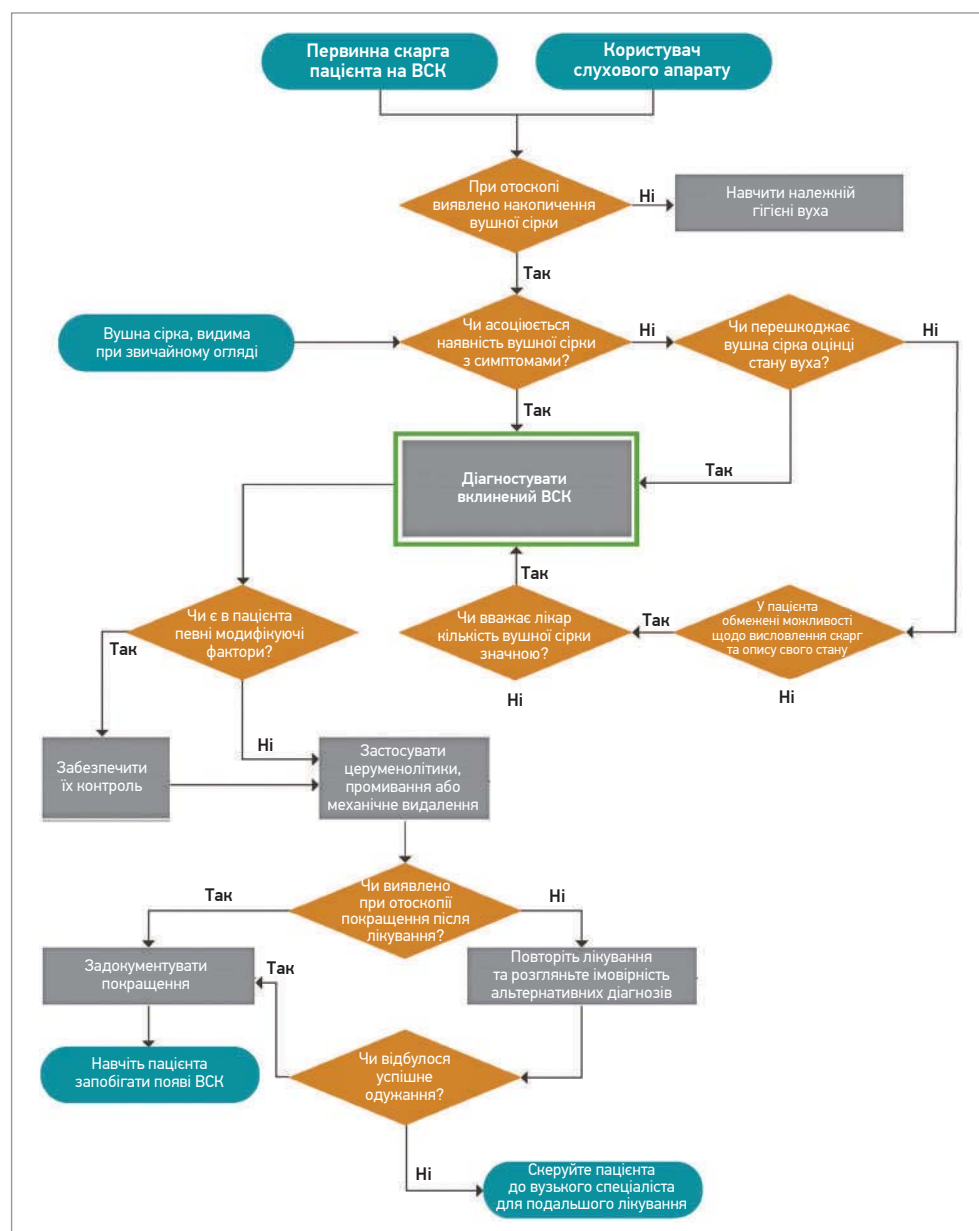


Рис. 3. Алгоритм дій при ВСК (Американська академія отоларингології та хірургії голови і шиї, 2017)

et al., 2004). У дослідженні F. Meyer і співавт. (2020) з'ясовано, що застосування церуменолітичних засобів перед промиванням ураженого вуха дозволяє збільшити ймовірність успішного видалення ВСК на 35% . Що стосується різних засобів, то було зроблено висновок, що церуменолітики на олійній основі є ефективнішими (ніж на водній). Автори також зауважили, що для безпеки процедури варто застосовувати засоби у формі спрею, оскільки форма носика флаконів запобігає глибокому проникненню до вушного каналу, а рідина, яка розсіюється, спрямовується не безпосередньо на барабанну

перетинку, а на стінки вушного каналу (Shope T.R. et al., 2019).

Рішення щодо оптимального методу усунення ВСК лікар повинен приймати разом із пацієнтом, обговоривши переваги та недоліки всіх можливих методів (табл. 1).

Проблему ВСК необхідно вирішувати на первинній ланці медичної допомоги. Під час першої зустрічі пацієнта із сімейним лікарем останній повинен поставити хворому запитання щодо його слуху та рутинних звичок догляду за вухами, а також надати письмові поради із цих питань (табл. 2).

Найчастіші запитання	Спостереження	Церуменолітики	Промивання вуха	Механічне видалення
Чи є вікові обмеження для цієї процедури?	Ні	Так. Не рекомендовано для дітей віком до 3 років	Ні, але лише малі діти можуть відмовлятися від цієї процедури	Ні, але лише малі діти можуть відмовлятися від цієї процедури
Як відбувається процедура?	Необхідно регулярно відвідувати лікаря, який перевіряє стан вух	У вуха закріплюють засоби, що розм'якшують вушну сірку, 1-2 р/день протягом 3-5 днів	Вушний канал промивають водою, вимиваючи сірку	Лікар за допомогою спеціальних інструментів видаляє ВСК в умовах медичного закладу
Як довго триває лікувальна процедура?	Стільки часу, скільки потрібно для огляду	<5 хв	Не більш як 30 хв	Деякі хвилини. Загальна анестезія не потрібна
Якими є переваги?	Зменшення кількості зайвих втручань	Проводиться в домашніх умовах, відвідування клініки не потрібне	Негайне усунення симптомів. Може проводитися в домашніх умовах	Негайне усунення симптомів
Якими є ризики та побічні ефекти?	У деяких випадках ВСК може вклинитися вглиб вушного каналу (рис. 4)	Про ризики та побічні ефекти дотепер не повідомлялося	Тимчасове запаморочення, біль, перфорація барабанної перетинки	Ушкодження шкіри вуха із кровотечею, інфікуванням і дискомфортом
Якими є довготривалі перспективи?	–	Можливий рецидив	Можливий рецидив	Можливий рецидив
Чи існують специфічні заходи безпеки?	Ні	Зверніться до лікаря, якщо відчуваєте сильний біль, дискомфорт або погіршення слуху	Не рекомендовано деяким групам пацієнтів	Обговоріть це питання зі своїм лікарем

Порада
Вушний канал очищується самостійно. Не використовуйте ватні палички або будь-що інше для його очищення. Чистка пошкоджує внутрішню вистилку каналу й збільшує ризик інфікування, свербіж та надмірного утворення вушної сірки
Для очищення та підсушування зовнішньої частини вуха після душу/ванни використовуйте суху серветку або безспиртову вологу серветку
Якщо відчуваєте сухість або свербіж у ділянці входу до вушного каналу, зробіть одне вприскування спрею на основі оливкової олії у вуха. Шампуні та мило можуть підсушувати та подразнювати вушний канал, тому уникайте їх потрапляння до вух
Щоб зберегти вуха сухими під час миття, купання або плавання, можна скористатися спеціальними корками чи кулькою вати, змащеною вазеліном
Якщо у хворого коли-небудь була інфекція вуха, слід мати звичку завжди зберігати вуха сухими
Якщо скарги не зменшуються, варто звернутися до лікаря

Ці поради особливо важливі для осіб віком >50 років, стан вух яких необхідно перевіряти за будь-якої можливості. Під час кожного візиту необхідно також перевіряти стан вух дітей, осіб із когнітивними порушеннями та труднощами в навчанні. Цю процедуру виконує сімейний лікар або його медсестра чи асистент (Harton H. et al., 2019).

Схожі поради пацієнтам представлені й у рекомендаціях із клінічної практики щодо ВСК, виданих Американською академією отоларингології та хірургії голови і шиї (2017) (табл. 3).

Таблиця 3. Що слід і не слід робити з вушною сіркою	
Так	Вушна сірка, що не спричиняє симптоматики, не підлягає видаленню
Так	Симптомами ВСК є погіршення слуху, відчуття переповнення вуха, шум у вухах, порушення функції слухового апарата
Так	При болях у вусі, раптовій втраті слуху, виділеннях чи кровотечі з вуха зверніться до лікаря
Так	Спитайте поради з огляду за вухами в свого сімейного лікаря
Ні	Не слід надмірно часто та ретельно чистити вуха
Ні	Не чистіть вуха ватними паличками, заколками-невидимками, зубочистками, ключами тощо
Ні	Не користуйтеся свічками для вух
Ні	Не ігноруйте симптоми, якщо домашні засоби не допомагають
Ні	Не забувайте чистити слуховий апарат відповідно до рекомендацій виробника

Лікарі-клініцисти переконані, що застосування слухових апаратів і гігієна вух за допомогою ватних паличок можуть погіршувати стан пацієнта із ВСК (Williams D., 2005). Повідомлено, що в дітей, котрим чистили вуха ватними паличками, ВСК спостерігалася частіше, ніж у дітей, яким не проводили цієї процедури (Baxter P., 1983). Нерідко пацієнти намагаються самотужки видалити ВСК за допомогою кулькових ручок і ковпачків від них, сірників, пір'їн та заколок-невидимок, що нерідко зумовлює подряпини шкіри, перфорацію барабанної перетинки, просування ВСК углиб вушного каналу (Tonga A., 2013). Крім того, вата може залишитися у вусі, що в подальшому потребуватиме видалення її в умовах клініки за допомогою спеціальних щипців (рис. 5).

Z.S. Ameen і співавт. (2017) проаналізували дані щодо ушкоджень вуха ватними паличками в дітей у США (в період 1990-2010 рр.). З'ясувалося, що протягом зазначеного часу до відділень невідкладної допомоги щодо цього питання

звернулися 263 338 дітей та підлітків віком до 18 років. 40% відвідувань були обумовлені відчуттям, що нібито щось застрягло у вусі, ≈35% – кровотечею з нього, ≈17% – болем у вусі. Детальне обстеження цих дітей виявило в 30% із них наявність сторонніх тіл у вусі, в 25% – перфорації барабанної перетинки, в 23% – ушкоджень м'яких тканин вуха; ≈40% ушкоджень мали діти віком до 3 років, 67% – діти віком до 8 років. Причиною абсолютної більшості ушкоджень стала гігієна вуха в домашніх умовах.

Саме тому необхідно навчати пацієнтів належній гігієні слухового каналу. Насамперед варто пояснити, що вушна сірка являє собою нормальний фізіологічний матеріал, який складається із секрету спеціальних сірчаних залоз, відмерлих епітеліальних клітин, волосся та сторонніх частинок, що потрапляють до вушного каналу (наприклад, пилу). Сірка утворює своєрідний захисний шар на стінках вушного каналу та під впливом рухів нижньої щелепи під час їжі чи розмови просувається до виходу з нього. Оскільки сірка – це природний захист вуха від мікроорганізмів і бруду, не слід її активно видаляти (особливо за допомогою будь-яких сторонніх предметів). Для профілактики надмірного накопичення сірки бажано зберігати вуха сухими, а за частого утворення ВСК слід користуватися місцевими пом'якшувальними засобами (наприклад, на основі оливкової олії) ≈1 р/тиж (Northern Care Alliance, 2020).

Крім оливкової олії, складником засобу для пом'якшення вушної сірки може бути олія чайного дерева (ОЧД), який притаманний широкий спектр сприятливих властивостей, однак найбільшу увагу привернули її антимікробні якості. Листя чайного дерева з давніх-давен застосовується австралійськими аборигенами для лікування кашлю і застуд (у вигляді інгаляцій), ран (у вигляді компресів) (Shemesh A., Mayo V.L., 1991). Перші наукові дослідження антибактерійних властивостей ОЧД проведені в 1920-1930-х рр., коли при порівнянні ОЧД із карболовою кислотою і фенолом (золотими стандартами дезінфектантів того часу) було виявлено, що ОЧД є в 11 разів активнішою за фенол (Penfold A.R., Grant R., 1925). Сучасні дані одноставно свідчать про антибактерійні, протигрибкові, противірусні, а також антипротозойні властивості ОЧД; здебільшого вона чинить бактерицидний ефект, а в меншій концентрації – бактеріостатичний. Різними авторськими

колективами продемонстровано ефективність ОЧД щодо таких патогенів, як *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes* тощо. Механізм антибактеріальної дії ОЧД з'ясований лише частково. Вважається, що ОЧД підвищує проникність ліпосомних систем, що сприяє руйнуванню біологічних мембран бактеріальних клітин. Лізис мембран, втрата їхньої цілісності та функцій з подальшим іонним дисбалансом і втратою здатності до клітинного дихання спричиняє смерть бактерії. Найчутливішими до змін під дією ОЧД є бактерійні клітини, котрі активно ростуть та розмножуються. Вважається, що основні антибактеріальні складники ОЧД – терпін-4-ол та α-терпінеол. Ці компоненти чинять виражену протизапальну й антиоксидантну дію (Carson C.F. et al., 2006).

Отже, для профілактики ВСК і пов'язаних із ними небезпечних

ускладнень необхідно підтримувати гігієну вуха не за допомогою вушних паличок чи інших (не призначених для цього) предметів, а за допомогою спеціально розроблених засобів-церуменолітиків.

Представлений в Україні спрей КлінТон (ТОВ «Орісіл-Фарм», Україна) містить комбінацію натуральних олій, що сприяє розчиненню ВСК, полегшує їхнє видалення та перешкоджає повторному формуванню. КлінТон дозволяє підтримувати належну гігієну вуха за надмірного утворення сірки в дорослих і дітей, у т. ч. в осіб, котрі користуються слуховими апаратами та навушниками. Належний догляд за вушними каналами за допомогою спрею КлінТон запобігає затримці води в слуховому проході під час купання або занять водними видами спорту, а наявність у складі ОЧД, яка має антисептичні властивості, дозволяє запобігати розвитку інфекцій.

За сприяння ТОВ «Орісіл-Фарм» ініційовано просвітницько-соціальний проєкт «Збережи слух дитини», в рамках якого фахівці розвінчують міфи про неправильний догляд за вухами, пояснюють патогенез вушних інфекцій і т. зв. вуха плавця, надають рекомендації щодо гігієни вуха, а також зрозуміло для пересічної людини пояснюють симптоми небезпечних вушних хвороб. Проєкт «Збережи слух дитини» представлено в соціальних мережах Facebook та Instagram, а також у Youtube. Ви можете перейти на сторінки проєкту за наведеними QR-кодами.



Підготувала Лариса Стрільчук





CleanTone
КлінТон
СПРЕЙ ДЛЯ ВУХА



Орісіл-Фарм



CleanTone (КлінТон)

Для належного догляду за вушними каналами у дорослих і дітей

- Розчиняє вушні сіркові корки та полегшує їх видалення
- Перешкоджає повторному формуванню вушних сіркових корків
- Перешкоджає затримці води у слуховому проході під час купання або плавання – профілактика стану «вуха плавця»
- Містить олію чайного дерева з антисептичними властивостями

Нижний засіб для здорових вух та вушенят

КлінТон. Спрей для вуха. Три натуральні олії. 300 дозувань. Комбінація натуральних олій у складі спрею дозволяє підтримувати належну гігієну вуха у дітей і дорослих, гігієну вуха при надмірному утворенні сірки у людей, які використовують слухові апарати чи навушники. Спрей розчиняє вушні сіркові корки, полегшує видалення, а також перешкоджає повторному формуванню. Запобігає затримці води в слуховому проході під час купання або занять водними видами спорту; профілактика стану «вуха плавця». Містить олію чайного дерева, що має антисептичні властивості. Застосування. Перед першим використанням натисніть на дозатор 3-4 рази, щоб заповнити його рідиною. Обережно погніть задню частину вуха вгору і назад. Прикласти флакон до вертикальному положенню, вставити аплікатор у зовнішній слуховий провід і натисніть на дозатор. Після нанесення масажуйте передню частину слухового проходу зовні. Залишки спрею, якщо потрібно, протріть ватним диском. Проводьте гігієну вуха 3-4 рази на тиждень. Після використання аплікатор промити гарячою водою. Склад: оливкова олія (фармацевтична), мінеральна олія, мигдальна олія, олія чайного дерева, консервант ВІ (Він 80), вітамін Е. Не містить води або консервантів. Дозування. Діти від 0 до 12 років. Для видалення залишків сірки: 1 дозу 2-3 рази на день для кожного вуха до повного розчинення вушної сірки. Профілактично для запобігання накопиченню сірки: 1 дозу раз на тиждень. Профілактично перед плаванням: 1 дозу для кожного вуха. Використовуйте це засіб перед плаванням. Діти старше 12 років та дорослі. Для видалення залишків сірки: 1-2 дози 3 рази на день для кожного вуха до повного розчинення вушної сірки. Профілактично запобігати накопиченню сірки: 1 дозу 1-2 рази на тиждень. Профілактично перед плаванням: 1 дозу для кожного вуха. Розміщення перед видаленням вушної сірки лікарем: 1-2 дози спрею КлінТон двічі на день протягом 3 днів до призначення лікаря. Якщо ви сумніваєтесь, зверніться за рекомендацією до лікаря або фармацевта. Застереження. Не застосовувати при індивідуальній чутливості до компонентів. Не застосовувати у випадках втрати слуху, перфорації барабанної перетинки чи наявності чужорідного тіла у вусі. Не прищипуйте ніжніми пальцями слуховий провід, щоб уникнути пошкодження. Не використовуйте для очей, носа або рота. Перед застосуванням ознайомтеся з інструкцією. Об'єм: 15 мл. Термін придатності зазначений на упаковці. Увага! Зберігати в оригінальній упаковці у недоступному для дітей місці, при температурі не вище ніж 25 °С. Виробник: ТОВ «Орісіл-Фарм», Україна, 79008, м. Львів, вул. Лесі Українки 43/11А, тел.: +38 (032) 297 04 06, e-mail: oresilfarm.feedback@gmail.com. Косметичний засіб. ТУУ 20.4-370732-005:2019



Рис. 4. Вклинання вушної сірки у вушний канал із втратою слуху



Рис. 5. Видалення вати, що залишилася у вусі після чистки

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)



ЕКТОБРІС - РЕСПІРАТОРНИЙ ЦИТОПРОТЕКТОР

Перший в Україні
оригінальний інгаляційний Ectoin®

- Усуває запалення, утворюючи Ectoin® Hydro Complex, що служить бар'єром на поверхні слизових оболонок дихальних шляхів
- Захищає слизові оболонки від впливу вірусів, бактерій та алергенів
- Сприяє відновленню слизових оболонок дихальних шляхів



Від перших симптомів
до повного відновлення дихальних шляхів

Стисла інструкція до медичного застосування ЕКТОБРІС

Склад: Ectoin®, вода, морська сіль. **Показання до застосування:** допоміжний засіб для зменшення запалення і полегшення симптомів захворювань дихальних шляхів, у разі алергічної або неалергічної астми, бронхіту або хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), захист і зволоження слизової оболонки дихальних шляхів, наприклад, при впливі твердих частинок, квіткового пилку, пилу або сухого повітря в опалювальних або кондиціонованих приміщеннях, запобігання симптомам алергічних реакцій дихальної системи при алергічній астмі, викликаній, наприклад, домашнім пилом або квітковим пилком, допоміжного засобу при лікуванні і для профілактики симптомів бронхіту. **Протипоказання:** підвищена чутливість до Ectoin® або будь-якого іншого компонента виробу. **Декларація про відповідність:** №AR-037 дійсна до 26.05.2024

Цей матеріал призначений тільки для фахівців охорони здоров'я і для розповсюдження під час спеціалізованих медичних заходів. ТОВ «Юрія-Фарм» не рекомендує використовувати виріб медичного призначення з метою, яка відрізняється від зазначеної в інструкції. Перед використанням виробу медичного призначення, ознайомтеся з повною інструкцією щодо медичного застосування.



WWW.UF.UA

33038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10. Тел./факс: (044) 275-01-08, 275-92-42



Алгоритм діагностики та нові можливості лікування захворювань органів дихання

У вересні під егідою Асоціації алергологів України й Асоціації з інтенсивного лікування інфекційних захворювань (INCURE), за підтримки журналу «Астма та алергія» відбувся телеміст «Респіраторні захворювання лікуй респіраторно: чи все так однозначно, як здається?». У заході взяли участь провідні пульмонологи, оториноларингологи, інфекціоністи й інші спеціалісти.



Член-кореспондент НАМН України, завідувачка кафедри дитячих і підліткових захворювань Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, голова Асоціації педіатрів м. Києва, доктор медичних наук, професор Галина Володимирівна Бекетова виступила з доповіддю «Респіраторний цитопротектор ектоїн у сучасному менеджменті захворювань органів дихання».

Незважаючи на те що на другому році пандемії людство вже має певну інформацію про патогенез і клініку коронавірусної хвороби (COVID-19) і вжило певних заходів щодо боротьби, поки що не зовсім зрозумілими є механізми формування імунної відповіді при цьому захворюванні. Водночас динамічно змінюються підходи до терапії з використанням препаратів поза показаннями, зростає рівень поліпрагмації/поліфармації, ризики розвитку побічних ефектів і неправильної фармакотерапії, оскільки збільшилася частота застосування антибіотиків, антисептиків і дезінфектантів. Отож акцент чимраз більше робиться на запобіганні інфікуванню вірусом SARS-CoV-2: в рекордні терміни було створено векторні, мРНК-вмісні й інші вакцини, триває пошук фізіологічних і безпечних способів лікування COVID-19 і профілактики ускладнень.

Галина Володимирівна зазначила, що найгеніальніші ідеї щодо захисту та збереження здоров'я людини завжди запозичала в живої природи. Наприклад, цікавими для дослідників стали властивості бактерії *Ectothiorhodospira halochloris* (*Halomonas elongata*), яка живе в дуже несприятливих умовах содових озер долини Ваді-ель-Натрун у Єгипті. З'ясувалося, що така висока стійкість бактерії пояснюється захисною дією природного ектоїну, який вона містить. Ця органічна речовина є потужним гідрофільним осмо- та цитопротектором класу бетаїну, що стабілізує мембрани клітин і захищає їх від гіперосмолярності й пошкодження агресивними чинниками. Ектоїн утворює водневі зв'язки, формуючи на слизових оболонках і шкірі захисний гідрокомплекс, що перешкоджає контакту з алергенами/патогенами шляхом блокування розвитку алергічної/запальної реакції; при цьому алергени/патогени фіксуються на поверхні захисного гідрокомплексу й ефективно видаляються. Примітно, що сила міжмолекулярної взаємодії в ектоїні така ж міцна, як у кристалічній решітці льоду (формує потужний і стабільний «водний кокон», стійкий до зовнішніх впливів).

Отже, ектоїн – це свого роду внутрішньоклітинний магніт для води. Ектоїн оптимізує роботу внутрішньоклітинної системи шоківих білків й у 2,5 рази підвищує здатність клітини вижити при різних пошкодженнях. При цьому ектоїн не формує сполуки ані з протеїнами, ані з нуклеїновими кислотами, не проникає всередину клітини, але забезпечує універсальний захист шкіри та слизових оболонок від пошкодження (сонячна радіація, вільні радикали, температурний і осмотичний стреси, токсичні речовини, алергени, патогени). Ектоїн організує воду з хаотичної рідини у структурований комплекс, що оточує клітини слизових оболонок захисним шаром води й забезпечує бар'єрний захист від патогенів і алергенів.

Цей феномен може бути використаний у лікуванні респіраторної патології. Першим на ринку України інгаляційним засобом на основі ектоїну є медичний виріб Ектобріс. Його можна застосовувати протягом усього перебігу захворювання – від часу появи перших симптомів до повного видужання та відновлення прохідності верхніх і нижніх дихальних шляхів.

Завідувач кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук,



професор Микола Валентинович Хайтович представив доповідь на тему «Профілактика та лікування респіраторних вірусних інфекцій: роль інгібування протеолізу».

Коронавірус ще у 2000 р. за поширеністю посідав друге місце після риновірусу. Сьогодні його роль набагато збільшилася у зв'язку з мутацією. Поява нових, більш патогенних штамів різних вірусів по-

требує пильного вивчення патогенезу спричинених ними захворювань.

Існують певні закономірності проникнення вірусів у клітину та їхнього життєвого циклу. Останній складається з 6 стадій: приєднання вірусу до епітеліоциту, проникнення, розкриття (вивільнення власних нуклеїнових кислот тощо), біосинтез, побудова нових віріонів (реплікація) та вивільнення.

При лікуванні респіраторних інфекцій треба прагнути до можливості впливати на всі 6 стадій реплікативного циклу вірусу. При цьому треба враховувати роль імунної системи (розвиток запального процесу як форми захисту у відповідь на інфекцію) та стресу ендоплазматичного ретикулу (синтез і зсідання білків – процеси, які чинять велике енергетичне навантаження на клітину, виснажуючи її).

Якщо автофагальний процес виявився нездатним або навантаження на клітину було надмірним і призвело до вивільнення кальцію, це є сигналом до апоптозу, тобто програмованої загибелі клітин. Після цього до апоптозної клітини наближається фагоцит, який її знешкоджує. Варто нагадати, що епітеліоцити – саме ті клітини, що захищають дихальні шляхи не лише від інфекцій, а й узагалі від усіх шкідливих чинників. Якщо система автофагії не спрацює в перші 2-3 доби, настає затяжний процес унаслідок активації апоптозу. Відбувається масова загибель функціональних клітин, через що функціональна нездатність органа посилює патологічний процес.

Сучасні підходи до патогенетичного лікування респіраторних інфекцій передбачають широке використання противірусних засобів з урахуванням основних мішеней – стадій реплікації. Однією з таких мішеней є синтез вірусних протеїнів.

Микола Валентинович нагадав: ще у 1980-ті рр. для профілактики гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) пропонувалася амінокапронова кислота, яка є інгібітором фібринолізу. Цей препарат заважає перетворенню плазміногена на плазмін, унаслідок чого дезактивується процес фібринолізу.

Останнім часом проведено багато досліджень, в ході яких було доведено, що саме протеоліз має велике значення як у запуску, так і в продовженні процесу реплікації віріонів.

Вірус грипу має в мембрані ферменти нейрамінідазу (допомагає віріону вивільнитися з клітини) та гемаглютинін. Останній приєднується до молекули сілової кислоти клітинної мембрани, забезпечує злиття мембран і подальший процес проникнення вірусу в клітину господаря. Примітно, що саме за рахунок дії серинових протеаз гемаглютинін набуває тієї форми, яка допомагає йому забезпечити цей процес.

Отже, велике значення має підготовка протеазами поверхні епітеліоцита до зазначеного процесу. Проте їхній вплив триває й усередині клітини: вони сприяють реплікації та вивільненню нового віріона.

Останні дослідження підтвердили, що протеоліз відіграє велику роль у проникненні коронавірусу в клітини, в тому числі легень, де також підтримує процес реплікації та подальшого вивільнення. Основними протеазами, що беруть участь у реплікації коронавірусів, є трансмембранна протеаза 2 типу, катепсини, фурин та еластаза.

Інші дослідження показали, що інгібітори протеолізу порушують розкриття вірусу грипу в дихальному епітелії

та пригнічують реплікацію. При використанні амінокапронової (АКК) інтраназально з метою профілактики ГРВІ в дітей 3-6 років кількість таких, що хворіють до 6 років на рік, зменшилася на 60%, а тривалість захворювання скоротилася на 2,7 дня. Тож інгібітори протеолізу можна вважати противірусними засобами для профілактики та лікування респіраторних вірусних інфекцій.



Завідувачка кафедри внутрішньої медицини № 1 Дніпровського державного медичного університету, доктор медичних наук, професор Людмила Іванівна Конопкіна розповіла про дії лікаря з метою зниження госпіталізації при COVID-19.

Існують певні клінічні етапи розвитку коронавірусної інфекції. По-перше, вірус SARS-CoV-2 легко вражає клітини завдяки наявності

рецепторів ангіотензинперетворювального ферменту-2 (АПФ-2). По-друге, вірус швидко реплікується, при цьому значно пошкоджуючи легені. По-третє, значне ураження вірусом SARS-CoV-2 спричиняє надмірну запальну відповідь. Якщо не вдається допомогти пацієнту на одній із цих стадій, у нього може розвинути критична фаза COVID-19.

Дедалі більшу увагу привертає можливість використання інгаляційних кортикостероїдів (ІКС). Це пов'язано з так званим китайським феноменом: у м. Ухань серед хворих на бронхіальну астму (БА) частка госпіталізованих із COVID-19 була значно меншою (0,9%), ніж серед іншого дорослого населення (6,4%). Спостереження в інших країнах підтвердили цю закономірність.

Відомо, що в базисній терапії БА завжди присутні ІКС (використовуються в 76% хворих), тому природно виникає запитання: чи можуть ІКС захистити від SARS-CoV-2? Щоб відповісти на нього, треба згадати механізм дії цих препаратів. Молекула КС зв'язується з глюкокортикоїдним рецептором (присутній на поверхні більшості клітин організму), далі з ДНК клітини та блокує гени, що кодують синтез білків, які беруть участь в ініціації й підтримці запального процесу. Одна з основних функцій КС – зменшення кількості прозапальних медіаторів і послаблення імунної відповіді організму.

Одне з останніх досліджень показало, що експресія рецепторів АПФ-2 є статистично достовірно нижчою в пацієнтів, які попередньо приймали ІКС (із приводу БА чи хронічного обструктивного захворювання легень). У більш ранньому випробуванні використання КС у пацієнтів із ризиком розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) покращувало фізіологію легень і знижувало рівні маркерів запалення. Частота розвитку ГРДС у пацієнтів, які до госпіталізації використовували ІКС, знизилася на 50%.

Завдяки клінічним дослідженням було підтверджено, що препарати з групи КС здатні знижувати експресію рецепторів АПФ-2 та пептидів на респіраторному епітелії, які потрібні для входження SARS-CoV-2 у клітину, частково блокувати реплікацію SARS-CoV-2 у клітинах і сприяти зниженню рівнів інтерлейкіну-6 та -8, фактора некрозу пухлини й інших медіаторів запалення в епітелії дихальних шляхів.

Нещодавнє британське багаточентрове рандомізоване дослідження PRINCIPLE, метою якого було вивчити дію інгаляційного будесоніду (800 мкг на 2 р/день) у лікуванні хворих на COVID-19 (3 групи пацієнтів: звичайне лікування, звичайне лікування + інгаляційний будесонід і звичайне лікування + інші втручання), показало потенційну ефективність будесоніду: в групі цього препарату одужання в середньому наступало на 2,94 дня раніше.

Найдоступнішим сухопорошковим будесонідом в Україні є Ізіхейлер (200 доз по 200 мкг/доза) в зручному, легкому у використанні інгаляторі, який забезпечує подачу 100% дози навіть при слабкій силі видиху.

Альтернативним системним КС при загостренні бронхіальної астми та ХОЗЛ є небуфлузон – КС для небулайзерної терапії, який забезпечує потужне усунення запалення, при цьому не призводить до значного гормонального навантаження й, на відміну від інших небулізованих форм ІКС, не містить консерванта, що забезпечує профілактику ризику парадоксального бронхоспазму.

Продовження на стор. 62.

Алгоритм діагностики та нові можливості лікування захворювань органів дихання

Продовження. Початок на стор. 61.



Завідувачка кафедри пропедевтики дитячих хвороб Дніпровського державного медичного університету, доктор медичних наук, професор Світлана Іванівна Ільченко висвітлює тему рекурентних обструктивних бронхітів у дітей, зупинившись на дискусійних питаннях термінології, диференційної діагностики та лікування.

Поширеною проблемою в дитячій пульмонології є повторні бронхіти, які можуть перебігати як із бронхообструктивним синдромом, так і без нього. Отже, часто виникає питання, чи є правомочним діагноз «рецидивний бронхіт». Незважаючи на те що аналіз Міжнародній класифікації хвороб, аналіз клінічної класифікації захворювань органів дихання в дорослих таких нозологій немає, цей діагноз є в клінічній класифікації бронхітів у дітей.

Рецидивний бронхіт не є рівнозначним із хронічним бронхітом. Цей діагноз встановлюється, коли протягом року в дитини ≥ 3 рази розвивається клініка бронхіту із затяжним перебігом (≥ 3 тиж). Причини рецидивного обструктивного бронхіту найчастіше є персистентні респіраторні віруси, аденовіруси, мікоплазма та хламідійна інфекція. Бронхіальна обструкція через анатомо-фізіологічні особливості в дітей може розвиватися у відповідь на будь-який запальний процес у бронхах.

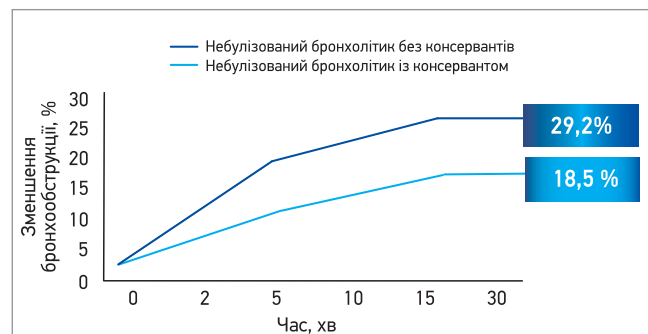
ГРВІ може провокувати гіперактивність (підвищену «позитивність» зі схильністю до обструкції) бронхів протягом 4-6 тиж від початку захворювання. Навіть після одужання протягом 1 міс можуть залишатися скарги (кашель, утруднення дихання) та зберігатися можливість рецидиву.

До органічних і неорганічних речовин і тригерів, які спричиняють/поглиблюють запалення та гіперактивність бронхіального дерева, згідно з доказовою літературою, належать віруси, бактерії, холодне повітря, бензалконію хлорид, сірчана кислота, динамію едетат, хлорна кислота, пилок. Унаслідок дії хімічних і фізичних аерополітантів на запалену слизову оболонку запускається каскад медіаторних процесів, посилюються запалення та гіперреактивність дихальних шляхів.

Серед чинників, що впливають на формування гіперактивності дихальних шляхів у дітей, виділяють екзогенні (вихлопні гази, озон, формальдегіди, сухе/холодне й активне/пасивне повітря тощо) й ендогенні (генетична схильність, зміна геометрії дихальних шляхів та ін.). Можливими наслідками синдрому гіперактивності бронхів у дітей можуть бути загострення БА, розвиток рецидивного обструктивного бронхіту, бронхообструктивного синдрому тощо. Клінічними проявами бронхообструктивного синдрому є кашель, свистячі хрипи, задишка, емфізематозний характер грудної клітки, коробковий відтінок перкуторного звуку та шорстке дихання з подовженим видихом.

На жаль, запобігти розвитку гіперактивності, злущуванню епітелію й оголенню рецепторів у разі запалення неможливо. Щоб не допустити гіперактивності, необхідно якомога швидше почати лікування захворювання дихальних шляхів, що має запальний характер. Фармакологічна терапія вірус-індукованого лізингу передбачає призначення β_2 -агоніста короткої дії або його комбінації з іпратропію бромідом та ІКС. Профілактику здійснюють за допомогою монтелукасту й ІКС.

Слід пам'ятати: в пацієнтів із гіперреактивними дихальними шляхами консерванти в розчинах, що інгалюються, можуть спричинити парадоксальний бронхоспазм. Так, американське дослідження показало, що динамію едетат значно зменшує ефективність небулізованого бронхолітика (рис.).



Ось чому препаратами вибору для лікування бронхообструктивних синдромів/лізінгів у дітей шляхом інгаляції є ті, що не містять консервантів. До таких препаратів належать небутамол і небуфлюзон.

Небутамол швидко усуває бронхоспазм (через 4-5 хв після інгаляції), зменшує кашель і свистячі хрипи. Небуфлюзон потужно усуває запалення і не зумовлює системних побічних ефектів, тому безпечний для дітей і дорослих.



Доцент кафедри дитячих хвороб післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету, кандидат медичних наук Тамара Григорівна Березна виступила з доповіддю «Бронхіти в дітей. Доказова медицина та реальна клінічна практика».

Основними чинниками розвитку бронхітів у дітей є вірусні інфекції. Близько 40% дітей через анатомо-фізіологічні особливості хворіють на ГРВІ практично щомісяця. Таких дітей відносять до групи хворих на рекурентні гострі респіраторні інфекції, й вони потребують уважлишого ставлення у зв'язку з частим розвитком ускладнень.

У 85-95% випадків гострого бронхіту причиною є віруси, в 5-10% – бактеріальна флора. За прогнозами Всесвітньої організації охорони здоров'я, в новому епідемічному сезоні (2021-2022 рр.) в Україні циркулюватимуть 4 штами вірусу грипу (2 штами А та 2 штами В).

Лікування гострих бронхітів ставить перед лікарем декілька завдань: вплив на причини виникнення захворювання й ліквідація патологічного симптому. Дослідження та клінічна практика показали, що інгаляційна терапія за допомогою небулайзерів дає у 20 разів швидший ефект порівняно з пероральними засобами. Крім того, лікування за допомогою небулайзерів у разі правильного використання цільових розчинів не провокує дисбактеріоз дихальних шляхів і не спричиняє інфікування. Також слід мати на увазі, що антибактеріальна терапія не рекомендована для лікування гострого бронхіту, основною причиною якого є вірусна інфекція. Доцільним у лікуванні бронхітів буде застосування інгаляційного антисептика за допомогою небулайзера. Декасан® у контейнерах – єдиний інгаляційний антисептик, який дозволено застосовувати за допомогою небулайзерів; він чинить одразу виражений віруліцидний, бактерицидний і фунгіцидний ефекти. Безпека декаметоксину обумовлена специфічним механізмом дії виключно на патогенну флору при тому, що на клітини респіраторного тракту він не впливає.



Головний дитячий оториноларинголог Департаменту охорони здоров'я Львівської обласної державної адміністрації, віцепрезидент Асоціації дитячих оториноларингологів України Федір Богданович Юрчук розповів про сучасні діагностику та лікування гіпертрофії аденоїдів.

Головним проявом гіпертрофії аденоїдів є обструкція дихальних шляхів, яка виражається низкою симптомів: хрипінням, закладеністю носа, хронічним диханням через рот, гугнявстю голосу, галітосом, надмірною сонливістю вдень.

Аденоїди мають три ступені розвитку. Їх величину оцінюють за допомогою передньої/задньої риноскопії, ендоскопії носоглотки, рентгенографії голови та шиї в бічній проекції, КТ/МРТ голови та шиї, пальцевого дослідження носоглотки.

Показаннями до аденоїдектомії є хронічний (більш ніж 12 тиж) аденоїдит із ринореєю, незважаючи на щонайменше 3-тижневий курс антибіотиків; хронічний (більш ніж 12 тиж) синусит, незважаючи на щонайменше 3-тижневий курс антибіотиків; підозра на пухлину аденоїдів; ≥ 4 епізоди рецидивного аденоїдиту з гнійною отореєю за останні 12 міс у дитини віком до 12 років; хронічний секреторний отит у дитини віком ≥ 4 роки з анамнезом неефективності попередньої операції тимпаностомії. До недоліків хірургічного лікування належать ускладнення (частота кровотечі – 1%) і рецидиви аденоїдів (10-20%).

Останнім часом з'явилися ефективні методи медикаментозного лікування гіпертрофії аденоїдів, найперше ендоназальні КС. При їх використанні зменшення аденоїдів і поліпшення стану відзначають у 50-70% пацієнтів. Також у лікуванні таких пацієнтів можна застосувати нову процедуру брізерування за допомогою системи Брізер AirOx, яка розроблена спеціально для лікування захворювань верхніх дихальних шляхів. Як засіб для брізерування можна розглянути медичний виріб Ектобріс, який містить молекулу Ectoin®. Ектоїн чинить декілька дій: протизапальну, протиалергічну, мембраностабілізуювальну, цитопротекторну та регенерувальну.



Президент Асоціації дитячих алергологів України, головний науковий співробітник відділення захворювань органів дихання та респіраторних алергозів у дітей ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України» (м. Харків), доктор медичних наук, професор Тетяна Рудольфівна Уманець представила доповідь під назвою «Алергічний риніт як бар'єрне захворювання респіраторного епітелію».

Риніт – це запалення слизової оболонки носа, що характеризується наявністю не менш як двох назальних симптомів (ринорея, закладеність носа, чхання, свербіж). Серед різних класифікаційних категорій риніту переважає алергічний. Алергічний риніт (АР) – це IgE-опосередковане запальне захворювання слизових оболонок носа, що спричиняється дією алергенів. При АР може спостерігатися низка симптомів: чхання, ринорея, свербіж у носі, постназальне затікання, почервоніння очей, слезотеча, закладеність носа, тиск у ділянці пазух, свербіж піднебіння, головний біль, кашель тощо.

За даними III фази міжнародного епідеміологічного дослідження ISAAC, у якому брали участь 237 центрів у 98 країнах, поширеність риніту становить 8,5% у дітей 6-7 років і 14,6% у підлітків 13-14 років. Порівняння зі світовою статистикою свідчить, що в Україні ці показники залишаються заниженими. Загалом зростання поширеності АР у дітей в Україні за останні 24 роки перевищило у 8 разів темпи зростання загальної поширеності захворювань дитячого населення.

Найбільше поширення АР отримує в шкільні роки. Він підвищує ризик розвитку середнього отиту з перфорацією, рецидивного та/або хронічного синуситу й астми, може призводити до порушення сну (проблеми із засинанням, епізоди пробудження вночі тощо).

За своїм механізмом АР являє собою «бар'єрне» захворювання. Підтримка фізичного та хімічного епітеліального бар'єра забезпечується продукцією муцину: збільшення Muc5AC проти Muc5B призводить до підвищення в'язкості, проникливості слизової оболонки до дії шкідливих чинників, зменшення биття війкового епітелію. Порівняно з неалергічним й ідіопатичним ринітом АР характеризується епітеліальною дисфункцією.

Бар'єром, вирішальним для підтримки гомеостазу та захисту від впливу алергенів, інфекційних чинників і політантів, вважають інтактний слизовий бар'єр. Останні дані свідчать про те, що бар'єрна дисфункція спричиняє розвиток і прогресування АР, тому корисним підходом у його лікуванні може стати відновлення та захист слизового бар'єра дихальних шляхів.

Для лікування АР застосовуються неседативні H_1 -антигістамінні препарати, антагоністи лейкотрієнових рецепторів, інтраназальні КС, інтраназальний азеластин, пероральні КС (короткими курсами) тощо. Проте, незважаючи на різноманітність лікарських засобів, багато пацієнтів з АР не задоволені контролем симптомів і скаржаться на погане самопочуття. Тому збільшується зацікавленість у використанні альтернативних і додаткових препаратів для полегшення стану пацієнтів з АР.

Чимраз ширше використовуються засоби на основі ектоїну (першим в Україні інгаляційним ектоїном є Ектобріс). Ця молекула сприяє стабілізації клітинних мембран і тим самим посилює бар'єрну функцію респіраторного епітелію, що зменшує взаємодію алергену з мембраною й обмежує каскад запальних реакцій. За місцевого застосування ектоїну зменшуються закладеність носа, ринорея, свербіж і чхання. Ефективність ектоїну як монотерапії АР легкого ступеня виявилася еквівалентною такій інтраназальному азеластину, левокабастину/бекламетазону та кромоглікату. До того ж цей препарат продемонстрував високий рівень переносимості та комплаєнсу.

Ектоїн може застосовуватися на всіх стадіях лікування АР, а також як профілактичний засіб у період паліації. Важливим є те, що застосування продуктів на основі ектоїну практично не має обмежень.

Підготував **Олександр Соловійов**

О.М. Радченко, д.м.н., професор, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Роль цинку та вітамінів С і D у щоденній підтримці імунітету для профілактики гострих респіраторних захворювань, у тому числі COVID-19



О.М. Радченко

Пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19) привернула увагу і лікарів, і пацієнтів до важливості основних нутрієнтів, особливо тих, які мають імуномодулювальні властивості та здатні підсилювати імунний захист у разі різних вірусних інфекцій (Calder P.C. et al., 2020; Infusino F. et al., 2020). Показано, що вірусні інфекції підвищують потребу в певних мікронутрієнтах, як-от вітаміни А, В, С та D, цинк і селен (Gombart A.F. et al., 2020; Jovic T.H. et al., 2020; Messina G. et al., 2020).

Дієтичні добавки мікроелементів зі встановленою роллю в імунній функції можуть оптимізувати імунну відповідь організму, зменшуючи ризик розвитку інфекцій. У цьому контексті найпотужніша доказова база наявна для цинку та вітамінів С і D. Навіть незначний їх дефіцит може порушувати метаболізм і несприятливо впливати на імунну систему (Name J.J. et al., 2020).

Цинк

Цинк бере участь у розвитку й активації клітин-ефекторів і вродженого, і набутого імунітету (Maggini S. et al., 2010), а також сприяє підтримці цілісності епітеліальних бар'єрів – першої лінії захисту від проникнення патогенів (Maarek M. et al., 2016; Shin K. et al., 2006). Модулюючи активність Т-лімфоцитів, цинк може зменшувати вираженість цитокінового шторму, який спричиняє гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) або поліорганну недостатність за COVID-19 (Coperchini F. et al., 2020; Rahman M.T. et al., 2020). Дефіцит цинку призводить до зниження активності природних кілерів і цитолітичних Т-лімфоцитів, які беруть участь у руйнуванні вірусів, бактерій і пухлинних клітин (Prasad A.S., 2007).

Цинку також притаманна безпосередня протівірусна активність: підвищений внутрішньоклітинний вміст цинку пригнічує реплікацію низки РНК-вірусів (Suara R.O. et al., 2004; Wei Z. et al., 2012; Kaushik N. et al., 2018; Read S.A. et al., 2019). Інкубація культури клітин навіть за низької концентрації цинку пригнічувала реплікацію коронавірусу SARS-CoV за рахунок інгібування його РНК-полімерази (te Velthuis A.J. et al., 2010). Крім того, цинк знижує активність ангіотензинперетворювального ферменту-2 (АПФ-2), який необхідний для проникнення SARS-CoV-2 у клітини організму-господаря (Speth R. et al., 2014; McPherson S.W. et al., 2020).

Дефіцит цинку вражає близько третини населення світу – як у країнах, що розвиваються, так і в розвинутих країнах. Із дефіцитом цинку пов'язано близько 16% інфекцій нижніх дихальних шляхів, що може свідчити про потенційний зв'язок між цим станом і підвищеним ризиком розвитку COVID-19 і тяжкого її перебігу (Wessels I. et al., 2020; WHO, 2002).

Епідеміологічні дані свідчать, що більшість смертей від COVID-19 трапляються в осіб похилого віку з коморбідними станами (Dhama K. et al., 2020; Wang D. et al., 2020). У цього контингенту також спостерігається вища поширеність дефіциту цинку (Marreiro D.N. et al., 2002; Pisano M. et al., 2016), оскільки старіння супроводжується зниженням якості харчування, меншою ефективністю всмоктування нутрієнтів та інтенсивним впливом на їх обмін застосування медикаментів (Haase H. et al., 2009). Цікаво, що під час інфекційної хвороби організм може мобілізувати наявний цинк для пріоритетних функцій, передусім для роботи імунної системи, що призводить до зниження рівнів цинку та нестачі цього мікроелемента для менш важливих

потреб, зокрема підтримки нормальних нюхових і смакових відчуттів, що типово для COVID-19 (Name J.J. et al., 2020).

Не слід також нехтувати роллю цинку в складі білків міжклітинних з'єднань. В умовах дефіциту цинку цілісність цих з'єднань порушується, внаслідок чого полегшується надходження патогенів, і навпаки: добавки цинку покращують стан міжклітинних з'єднань (Sturniolo G.C. et al., 2002; Finamore A. et al., 2008; Wang X. et al., 2013).

Нестача цинку асоціюється зі збільшенням частоти респіраторних інфекцій, натомисть призначення добавок цього мікроелемента – зі зменшенням поширеності пневмонії в дітей на 41% (Lassi Z.S. et al., 2016). Клінічні дослідження також показали, що добавки цинку можуть до 54% знижувати тяжкість і тривалість різноманітних симптомів застуди (гарячки, кашлю, болю в горлі та м'язах, закладеності носа) (Hemila H. et al., 2015, 2016; Prasad A.S. et al., 2000).

Вітамін С

Вітамін С є водорозчинною речовиною з антиоксидантними властивостями, що відіграє ключову роль у роботі імунної системи

за рахунок зміцнення епітеліального бар'єра й участі у функціях клітин вродженого та набутого імунітету (Jovic T.H. et al., 2020; Carr A.C. et al., 2017).

Вміст вітаміну С в організмі людини може варіювати залежно від стану довкілля, в тому числі забруднення повітря, наявності гострих і хронічних захворювань (Carr A.C. et al., 2017). Особи похилого віку нерідко мають дефіцит вітаміну С через фонові захворювання та природне зниження вмісту вітаміну С з віком. Низький вміст вітаміну С (≤ 17 мкмоль/л) у цій популяції асоціюється зі смертністю від усіх причин, включаючи кардіоваскулярні (Fletcher A.E. et al., 2003). Показано, що в пацієнтів похилого віку, які лікувалися в стаціонарі з приводу гострих респіраторних інфекцій, на тлі призначення 200 мг вітаміну С на добу спостерігалася зменшення індексів тяжкості хвороби порівняно з групою плацебо (Hunt C. et al., 1984). У дослідженні С. Arvinte та співавт. (2020) низький рівень вітаміну С виступав асоційованим із віком чинником ризику смерті від COVID-19.

Метааналіз 44 досліджень, у яких вітамін С призначався в дозах від 200 мг/добу, виявив зменшення тривалості застуди

в дорослих і дітей. Автори пов'язують це з роллю цього вітаміну у функціонуванні імунної системи та його антигістамінними властивостями (Hemila H. et al., 2013).

Призначення вітаміну С зменшувало сумарну оцінку тяжкості респіраторних симптомів у пацієнтів із пневмонією (Hunt C. et al., 1994) та супроводжувалося сприятливими наслідками (зменшення інтенсивності запалення й ураження органів, зниження вірулентності патогенів, оптимізація імунного захисту) при ГРДС (Hoang B.X. et al., 2020).

В умовах ГРДС рідина та білки потрапляють в альвеоли, спричиняючи набряк легень. Причиною цього процесу є ушкодження щільних з'єднань ендотелію легень і, відповідно, підвищена проникність останнього для рідин, нейтрофілів та еритроцитів (Matthay M.A. et al., 2019). В експериментальному дослідженні на мишах із сепсисом і гострою легеневою дисфункцією інфузія вітаміну С у дозі 200 мг/кг сприяла усуненню рідини з легень, покращенню структури та функції альвеолярного епітеліального бар'єра та зменшенню прозапальної відповіді (Fisher B.J. et al., 2012).

Застосування вітаміну С як ад'юванту в терапії ГРДС зменшує частоту несприятливих наслідків сепсису. Метааналіз 18 контрольованих клінічних досліджень виявив, що пероральне чи внутрішньовенне застосування вітаміну С зменшувало тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії на 7,8-8,6% і тривалість штучної вентиляції легень на 18,2% (Hemila H. et al., 2019). Профілактика вітаміном С дає змогу зменшити рівень інтерлейкіну-6 – одного з основних ефекторів цитокінового шторму (Bohm F. et al., 2007).

Вітамін D

Незважаючи на традиційну назву, вітамін D насправді є гормоном, оскільки, по-перше, переважно виробляється ендогенно та, по-друге, бере участь у регуляції роботи понад 200 генів різних клітин (Catarino A.M. et al., 2016; Peters B.S., Martini L.A., 2014).

Окрім впливу на гомеостаз кальцію та підтримки стану здоров'я кісток, вітамін D відіграє важливу роль у функціонуванні імунної системи. Те, що цей вітамін виступає потужним модулятором імунної системи, підтверджують такі факти: 1) рецептори до вітаміну D присутні в усіх імунних клітинах; 2) цей вітамін асоціюється з виробленням Т-лімфоцитів і диференціацією В-лімфоцитів; 3) вітамін D оптимізує протизапальні функції, впливаючи на рівень інтерлейкіну-19; 4) вітамін D запускає процеси дозрівання та диференціації моноцитів і макрофагів; 5) цей вітамін бере участь у виробленні цитокінів і хемокинів; 6) вітамін D індукуює секрецію лізосомальних ферментів кислої фосфатази та пероксиду водню (Vanherwegen A.S. et al., 2017; Xu Y. et al., 2020; Teumoori-Rad M. et al., 2019).

Рецептори вітаміну D, окрім імунних клітин, наявні й на епітеліальних клітинах легень. При їх активації зростає експресія протівірусних пептидів – дефензинів і кателіцидинів. Вважається, що порушена протівірусна відповідь за COVID-19 і дефіцит вітаміну D опосередкована зниженням вмісту LL37 – протимікробного пептиду, що утворюється з кателіцидину (Crane-Godreau M.A. et al., 2020; Munshi R. et al., 2020).

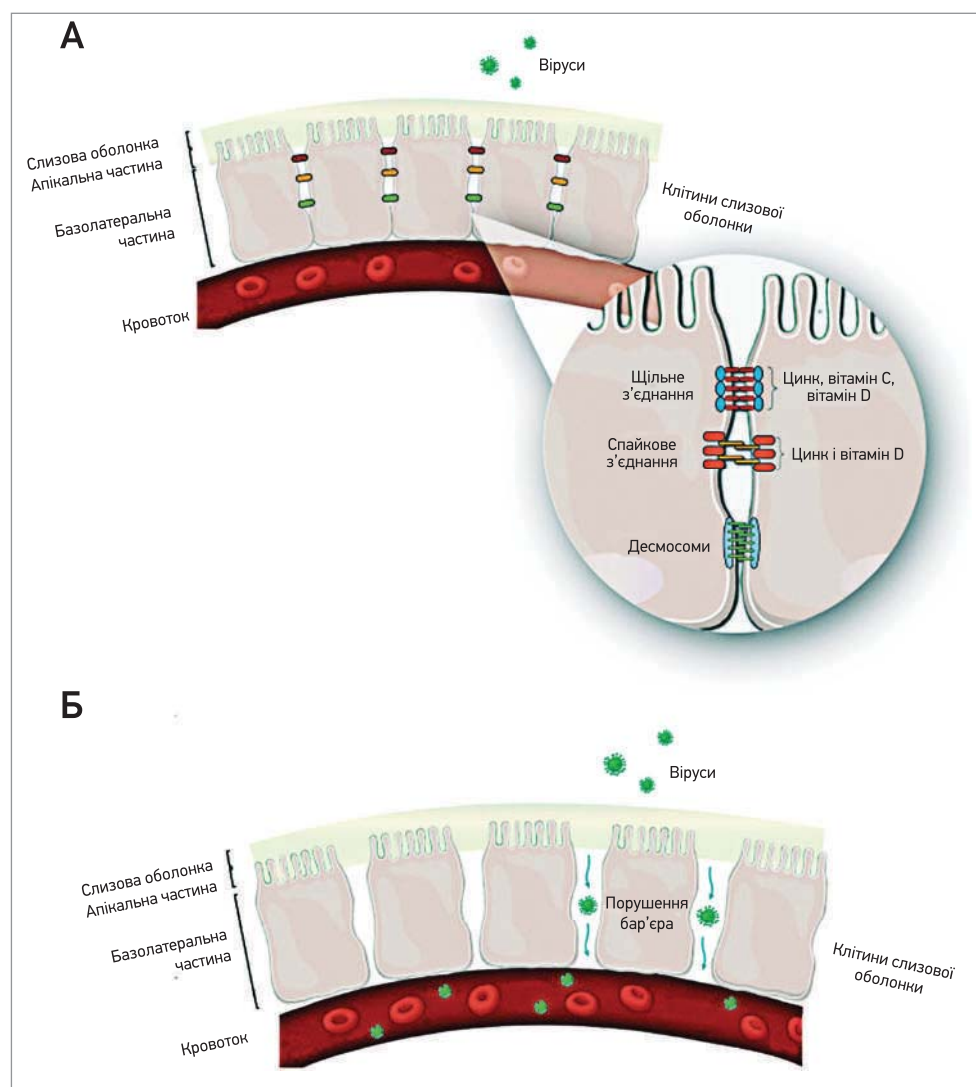


Рис. (А) З'єднувальний комплекс епітеліальних клітин. Збільшене зображення демонструє ці структури в парацелюлярному просторі та вплив цинку й вітамінів С і D. (Б) Дисфункція з'єднувального комплексу та її наслідки

Вітамін D також може пригнічувати надмірну запальну відповідь за рахунок пригнічення прозапальних цитокінів – фактора некрозу пухлини- α й інтерлейкіну-6, що беруть участь у спричиненому тяжким перебігом COVID-19 ГРДС (Xu Y. et al., 2020; Munshi R. et al., 2020). Дані понад 5 тис. пацієнтів із COVID-19 свідчать про зв'язок між дефіцитом вітаміну D та тяжкістю цитокінового шторму (Daneshkhan A. et al., 2020). Метааналіз 25 рандомізованих контрольованих досліджень виявив, що добавки вітаміну D асоціюються з нижчим на 12% ризиком розвитку гострих респіраторних захворювань (Martineau A.R. et al., 2017).

Окрім ролі в клітинному й гуморальному імунитеті, вітамін D, як і цинк та вітамін С, бере участь у формуванні та підтримці епітеліального й ендотеліального бар'єрів, у тому числі в легеневій тканині. В експерименті на мишах із нокаутом гена вітаміну D було показано, що відсутність впливів цього вітаміну спричиняє розвиток запалення легень і порушення їхньої функції, що можна пояснити підвищенням проникності легеневого бар'єра (Chen H. et al., 2018). Відповідно до норм Ендокринного товариства, рівні 25(OH)D нижче 20 нг/мл свідчать про дефіцит вітаміну D, а рівні в межах 21-29 нг/мл – про його недостатність (Holick M.F. et al., 2011). Обидва ці стани погіршують роботу імунної системи й асоціюються з підвищеною схильністю до вірусних і бактерійних інфекцій (Pludowski P. et al., 2013; Vanherwegen A.S. et al., 2017). Зв'язок між дефіцитом вітаміну D та схильністю до розвитку COVID-19, а також до тяжкого її перебігу було продемонстровано в численних дослідженнях та їхніх метааналізах. Зокрема, метааналіз 7 ретроспективних досліджень виявив, що достовірно нижчі рівні вітаміну D асоціювалися з гіршим прогнозом, аніж нормальний вміст цього вітаміну. Було також зафіксовано достовірну відмінність у рівні вітаміну D між пацієнтами, які вижили та померли від COVID-19. Автори метааналізу дійшли висновку, що дефіцит вітаміну D є незалежним предиктором тяжкого перебігу COVID-19, а профілактичне чи лікувальне його застосування в групах ризику може допомогти запобігти несприятливим наслідкам (Munshi R. et al., 2020).

Механізмом зв'язку вітаміну D та COVID-19 може бути не лише модулювання імунної системи, а й здатність вітаміну D впливати на експресію рецепторів АПФ-2 (Malek Mahdavi A., 2020).

Краплі, що містять SARS-CoV-2, потрапляють в організм людини при контакті зі слизовими оболонками ротової порожнини, дихальної та травної систем, кон'юнктивою. Саме тому цілісність бар'єрів, особливо епітеліальних, є дуже важливою для зменшення ризику інфікування. Епітеліальні клітини з'єднані щільними міжклітинними контактами, які запобігають проникненню патогенів і токсинів (рис., А) (Alberts B., 2017).

При порушенні цілісності з'єднувальних комплексів організм втрачає цей бар'єр і стає вразливим до дії пошкоджувальних агентів, зокрема вірусів, та їх проникнення в кровоплин (рис., Б) (Zhang Y. G. et al., 2013; Miyoshi Y. et al., 2016; Alberts B., 2017). Цинк і вітаміни С та D діють синергетично, забезпечуючи цілісність і функціонування білків з'єднувальних комплексів. І навпаки, на тлі їх дефіциту міцність щільних з'єднань різко знижується. Зокрема, при зменшенні внутрішньоклітинного рівня цинку знижуються рівні оклюдину та клаудину-3 (представника родини білків, які контролюють розмір і заряд молекул, що проникають крізь парацелюлярний простір), натомість добавки цього мікроелемента відновлюють гомеостаз бар'єрних систем (Miyoshi Y. et al., 2016). За дефіциту цинку також відзначається дестабілізація цитоскелета клітин, що супроводжується підвищеною проникністю епітеліального бар'єра та нейтрофільною інфільтрацією парацелюлярного простору (Finamore A. et al., 2008). Вітамін С також впливає на експресію білків щільних з'єднань і підтримує бар'єрну функцію альвеол, що супроводжується нормалізацією балансу оклюдинів та інших білків (Fisher B.J. et al., 2012). Добавки аскорбінової кислоти зменшують набряк легень за рахунок стабілізації легеневого бар'єра, збереження парацелюлярної проникності

для іонів і малих молекул, профілактики перебудови цитоскелета епітеліальних клітин та їхнього антиоксидантного захисту (Berger M.M., Oudemans-van Straaten H.M., 2015; Rao R., 2009). Вітамін D і його рецептори також беруть участь у експресії та функціонуванні оклюдинів і клаудину (Jovic T.H. et al., 2020; Zhang Y.G. et al., 2013). Показана дозо- та часозалежність експресії оклюдину-2 та -12 від вітаміну D (Fujita H. et al., 2008). Обробка клітинних ліній вітаміном D забезпечувала зниження проникності клітинних мембран і відновлення морфології клітинного шару (Palmer H.G. et al., 2001).

Отже, деякі вітаміни та мінерали відіграють ключові ролі в імунній відповіді організму людини, в тому числі на COVID-19. Добавки цих мікронутрієнтів можуть бути важливим заходом покращення стану імунної системи та профілактики розвитку тяжкої симптоматики. До них належать, зокрема, цинк і вітаміни С та D, які

демонструють синергетичні ефекти на різних стадіях захисних реакцій організму-господаря, як-от підтримка цілісності біологічних бар'єрів і функціонування клітин вродженого та набутого імунітету. Літературні дані свідчать, що добавки цинку,

вітамінів С та D здатні зменшувати тяжкість респіраторних інфекцій, тому в контексті пандемії COVID-19 такі добавки можна розглядати як доступний, безпечний і недорогий засіб профілактики хвороби та боротьби з нею.

Шипучі таблетки ПАМП («Фармак», Україна) містять 10 мг цинку, 2000 МО вітаміну D та 1000 мг вітаміну С в 1 таблетці. Призначенням ПАМП є щоденна підтримка імунітету. З цієї метою варто приймати по 1 таблетці 1 р/добу, розчинивши її у 250 мл води. Тривалість прийому визначає лікар. Вагомою перевагою ПАМП є ретельно підібрані дози компонентів. Зокрема, рекомендоване денне надходження вітаміну D становить 600-800 МО/добу, проте, за рекомендаціями Ендокринного товариства, для підтримки сироваткового рівня 25(OH)D понад 30 нг/мл дорослим необхідно приймати щонайменше 1500-2000 МО/добу (Holick M.F. et al., 2011). ПАМП також повністю (для жінок) або майже повністю покриває добову потребу в цинку, яка для жінок становить 8 мг, а для чоловіків – 11 мг (National Institutes of Health, 2021). Вміст вітаміну С у ПАМП значно перевищує добову потребу (90 мг для дорослих чоловіків і 75 мг для дорослих жінок) (National Institutes of Health, 2021), але не перевищує верхню межу допустимого надходження – 2000 мг (Zeratsky K., 2020). При COVID-19 вивчалися саме високі дози вітаміну С, які дають змогу й задовільнити нормальні метаболічні потреби організму, й використати надлишок на боротьбу з інфекцією.

37

ПАМП

1 таблетка в день

для щоденної підтримки імунітету!



вітамін С (аскорбінова кислота)	1000 мг (mg)
вітамін D3	50 мкг (µg) (2000 МО (IU))
цинк (цинку сульфат)	10 мг (mg)



БЕЗ ЛАКТОЗИ



БЕЗ СОЇ



БЕЗ ГМО



БЕЗ ГЛЮТЕНУ



ВЕГЕТАРИАНСЬКИЙ

Рекомендована добова доза: по 1 таблетці в день.

Покласти таблетку в стакан з 250 мл (ml) води, дочекатися повного її розчинення та випити.

Реклама дитячої добавки. Не є лікарським засобом. Декларація про відповідність продукції «ПАМП» вимогам українського законодавства у галузі харчових продуктів від «22» грудня 2020 р. Виробник: Новелті Фарма ГДД СА, Швейцарія / Novelty Pharma GDD SA, Switzerland, на виробничих потужностях Фуллайф Хелскеа Пет. Лтд., Індія / Fullife Healthcare Pvt. Ltd, India, для АТ «Фармак». Найменування та місцезнаходження оператора ринку: АТ «Фармак», Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63. тел.: +38 (044) 496-87-87/e-mail: info@farmak.ua /веб-сайт: www.farmak.ua. УКР/ПРОМО/05/2021/ДД/ПАМП/ДМ/001.

Вплив систем нагріву тютюну на здоров'я ротової порожнини: огляд наукових даних

Тютюнокуріння є однією з актуальних соціальних та медичних проблем сучасності, а також причиною багатьох тяжких захворювань (онкологічних, серцево-судинних, респіраторних тощо). Поширеність куріння в Україні залишається на досить високому рівні: в середньому курять 40,1% чоловіків і 8,9% жінок (це майже 1/4 усього дорослого населення) [1]. Згубний вплив тютюнокуріння добре відомий лікарям різних спеціальностей, однак мало хто зважає на те, що куріння спричиняє негативні наслідки і для ротової порожнини, адже першими під удар шкідливого чинника потрапляють слизова оболонка порожнини рота та тканини пародонту [2].

Органи та тканини порожнини рота, ротова рідина — це місця первинного контакту організму курця з токсичними і канцерогенними речовинами, які входять до складу тютюнового диму. В огляді наявних публікацій щодо зв'язку куріння із захворюваннями ротової порожнини, який підготувала Американська колегія лікарів, доведено значний вплив куріння на виникнення карієсу зубів, захворювань пародонту та слизової оболонки порожнини рота, випадки відторгнення зубних імплантатів [3]. Курці частіше мають справу із проблемою галітозу (неприємного запаху з рота), утворенням специфічного щільного нальоту на зубах («нальоту курця»), сухістю в порожнині рота та смаковими інверсіями.

За допомогою численних епідеміологічних досліджень доведено, що серед курців поширеність захворювань пародонту є набагато вищою, ніж серед некурців, а вираженість клінічних проявів, прогноз наслідків безпосередньо залежать від кількості сигарет, вичурених щодня, і тривалості шкідливої звички (очевидніші після 10 років куріння) [4].

Встановлено, що куріння негативно впливає на гігієнічний стан порожнини рота, про що свідчать більш високі значення гігієнічних індексів у курців (порівняно з некурцями) [4, 5]. В курців інтенсивніше утворюються тверді зубні відкладення [5, 6], які травмують ясенний край і є ретенційним пунктом для формування зрілої біоплівки, найбільш патогенної для твердих тканин зуба та тканин пародонту.

Саме тому стоматологи повинні щодня інформувати пацієнтів про негативний вплив куріння на тканини порожнини рота, спонукаючи їх до повного припинення куріння. З огляду на щораз вищу популярність альтернативних методів доставки нікотину, зокрема систем для нагрівання тютюну (СНТ) виробництва Philip Morris Products S.A., комерціалізованих під ТМ IQOS, у цьому огляді зібрано дані наукових публікацій щодо впливу СНТ на здоров'я ротової порожнини для оцінки зменшення шкоди порівняно із продовженням куріння. Хоча вони не цілком безпечні, дані токсикологічних і клінічних досліджень свідчать про значне зниження виділення [7] та впливу [8] на організм шкідливих речовин, характерних для сигаретного диму (СД). Однак варто ще раз наголосити: незважаючи на нижченаведену інформацію, єдиний спосіб мінімізувати всі ризики — відмова від споживання тютюну та нікотину в будь-якому вигляді.

Вплив на тканини ротової порожнини

Функція слизової оболонки ротової порожнини полягає у захисті тканин та органів, що знаходяться під нею, від фізичних, механічних, хімічних ушкоджень,

а також ушкоджень, спричинених впливом мікроорганізмів. Експозиція токсинів, що потрапляють до ротової порожнини, може зумовити зміну структури епітелію, а це спричиняє адаптаційні/реакційні чи патологічні зміни.

Оскільки СД потрапляє до організму через ротову порожнину, велике значення має належний стан її епітелію, який виконує функцію первинного захисту, тому має зберігатися баланс між розмноженням, диференціюванням

і злизуванням або загибеллю його клітин. Хоча СД не впливає на цикл кератиноцитів у ротовій порожнині, він змінює кількість клітин, що піддаються ранньому чи пізньому апоптозу, а це впливає на біологію епітелію ротової порожнини. За 3 год експозиції СД у базальних і надбазальних шарах експлантованого до пробірки епітелію ротової порожнини були виявлені зміни клітинного диференціювання, хоча не спостерігалось жодного впливу на

міжклітинну адгезію та захисні функції. У курців в епітелії ротової порожнини також спостерігалися зміни експресії генів, які інколи значною мірою впливають на тканини та фенотип. Утім, у багатьох випадках цитологічні, генні та транскриптомні зміни слизової оболонки ротової порожнини були зумовлені запальними захворюваннями в ротовій порожнині (наприклад, пародонтит) або пренеоплазією чи раком шлунково-кишкового тракту.

У своєму дослідженні «Системна токсикологічна оцінка біологічного впливу тютюнових продуктів модифікованого ризику на органотипові культури епітеліальних тканин у ротовій порожнині людини» Філіппо Занетті та співавт. порівняли ефект від експозиції аерозолі, отриманого з тютюнових продуктів модифікованого ризику (СНТ2.2), із СД від сигарети формату 3R4F. Органотипові культури епітеліальних тканин у ротовій порожнині людини (EpiOral, MatTek Corporation) упродовж 28 хв піддавалися впливу СД від сигарет 3R4F або аерозолі СНТ2.2; обидві речовини розбавили повітрям, щоб отримати відповідну концентрацію (0,32 або 0,51 мг нікотину/л аерозоль/дим від сигарети 3R4F та 0,31 і 0,46 мг/л для СНТ2.2). Також перевірили вплив аерозолі СНТ2.2 з більш високою концентрацією (1,09 мг/л). Застосовувався системний токсикологічний підхід, що поєднував клітинний аналіз (аналізи цитотоксичності й активності цитохрому Р450), комплексне молекулярне дослідження транскриптому букального епітелію (іРНК та мікроРНК), які проводилися за допомогою біологічних підрахунків, вимірювання прозапальних маркерів, що з'явилися, та гістопатологічний аналіз. Спостерігалось, що вплив диму від сигарет 3R4F був більш цитотоксичним, спричинив значніші морфологічні зміни в тканинах, а також інтенсивніше виділення медіаторів запалення, ніж аерозоль СНТ2.2 (рис. 1). Аналіз транскриптомних змін культур ротової порожнини, які піддавалися впливу, продемонстрував наявність значних порушень у різних моделях мережі, як-от апоптоз, некроптоз, оксидативний стрес та ядерний фактор 2, що пов'язаний з еритроїдним фактором 2 (NFE2L2). Реакція на стрес, спричинений експозицією аерозолі СНТ2.2, була значно слабшою, а культури, на які здійснювався вплив, відновилися більше (ніж після впливу диму сигарет 3R4F) [9].

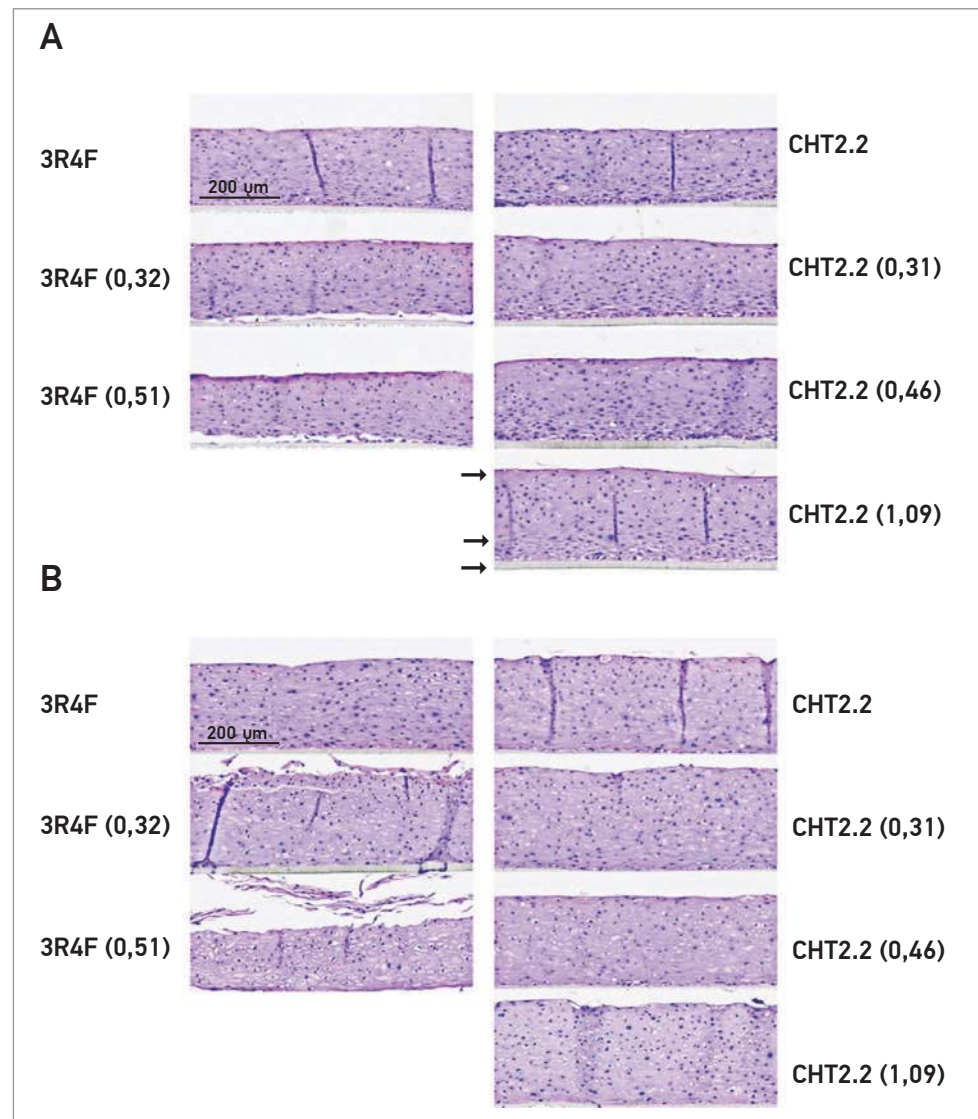


Рис. 1. Морфологія тканин після експозиції диму сигарет 3R4F або аерозолі СНТ2.2

Примітка: репрезентативні зображення секцій культур ротової порожнини пофарбованих гематоксиліном та еозином через 48 (А) та 72 (В) год після експозиції.

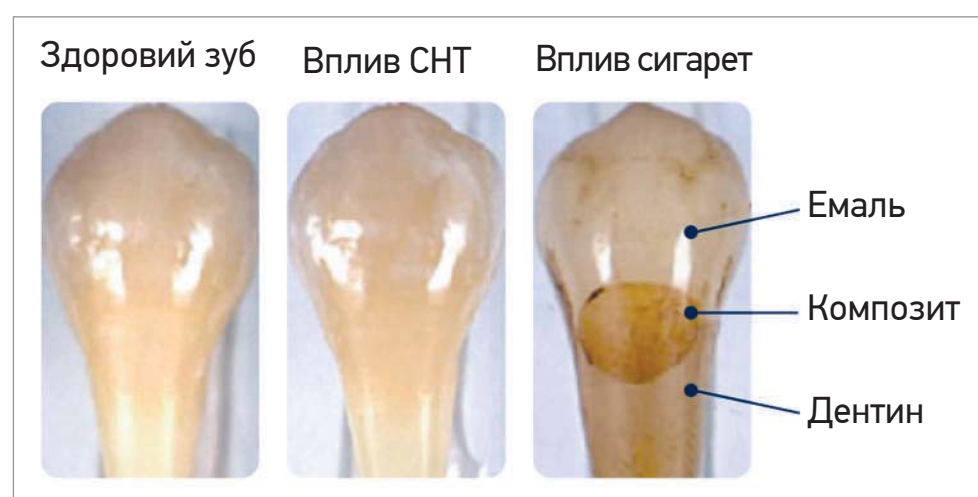


Рис. 2. Премоляри з композитним матеріалом після 3 тиж впливу повітря, аерозолі СНТ і СД

Естетична складова: наліт курця та фарбування зубів

Хоча конкретний механізм пов'язаної з курінням зміни кольору детально не досліджено, вважається, що бурі пігменти з певної фази СД є основним чинником утворення темних плям на зубах і полімерних композитних матеріалах. При запалюванні та затяжці сигаретою тютюн згорає при температурі від 600 до 900 °С з утворенням дисперсної фази, яка містить тверді частинки та крапельки рідини, що зависли в газовій фазі. Коли дисперсна фаза затримується на фільтрі

та віднімається кількість наявних води і нікотину, залишок класифікується як сухі тверді частинки, які не містять нікотину (NFDPМ), котрі ще називають смолами. В смолах наявні пігментовані сполуки й іони таких металів, як свинець та кадмій; вони можуть осідати на поверхні чи потрапляти до матричної структури твердих тканин зуба та полімерних композитних матеріалів, що спричиняє зміну їхнього кольору. Отже, серйозність пов'язаної з курінням зміни кольору зубів і полімерного композиту значною мірою залежить від кількості бурого нальоту, утвореного під час згорання тютюну при дуже високих температурах. Іншими словами, зменшення або видалення смол із СД має потенціал до мінімізації впливу куріння на стійкість кольору полімерних композитних матеріалів. З огляду на цю передумову тютюновмісний продукт, який зумовлює чіткий зсув у складі аерозолу (порівняно із СД), може спричинити зміну кольорів композитних полімерів з меншою імовірністю.

Результати дослідження «Вплив куріння сигарет на стабільність кольору зубопротезних полімерних композитів» Сяої Чжао та співавт. довели, що куріння сигарет зумовлює значну зміну кольору широко застосовуваних зубних полімерних композитів і може спричинити погіршення естетичного вигляду пломбувальних матеріалів. Хоча мікронаповнений полімерний композит DVS продемонстрував меншу зміну кольору порівняно з універсальними полімерними композитами TEC і FSU, які використовувалися в цьому дослідженні, стійкість його кольору залишається проблематичною, оскільки бурувате забарвлення було легко помітним неозброєним оком після 3 тиж впливу куріння сигарет *in vitro*. Найімовірніше, зміна кольору полімерного композиту пов'язана з пігментами в дисперсній фазі (смоли), яка утворюється через згорання тютюну при високих температурах під час куріння сигарет, оскільки значно менша зміна кольору відбувалася при використанні тютюновмісних стіків за технологією «нагрівання замість горіння», СНТ2.2. Аерозоль з СНТ2.2 зумовлював лише незначне збільшення жовтизни полімерних композитів, тоді як СД значною мірою збільшував жовтизну, почервоніння та потемніння полімерних композитів і спричиняв 68-разове збільшення ΔЕ в кольоровому просторі CIE Lab (рис. 2) [10].

Чи впливає на зміну кольору зубів нікотин?

Аналіз А. Гайдук хімічних відкладень на емалі під дією СД та аерозолу СНТ за допомогою газової хроматографії, а також мас-спектрометрії визначив 11 компонентів тютюнового диму, які сприяють зміні кольору емалі (більшість з них складали терпеноїди). Нікотин не можна було ідентифікувати як значне джерело знебарвлення, якщо порівнювати зразки експонованих продуктів, що містять нікотин (СД або аерозоль СНТ), з контрольними зразками. Зразки — емалеві блоки великої рогатої худоби, які підлягали впливу СД та аерозолу СНТ протягом 14 днів (із чищенням зубною пастою) [11].

Контроверсійні дані – клінічний випадок

Пацієнтка Л., 1956 р. н., звернулася до дерматовенеролога КУ «Запорізький обласний шкірно-венерологічний клінічний диспансер» зі скаргою на появу ділянки ураження на нижній губі, що супроводжується пекучим болем і незначним свербінням. Історія хвороби не виявила схожих випадків. В особистому анамнезі хвора повідомила, що курить 26 років і не може кинути. Через традиційне куріння в жінки спостерігалися напади бронхіальної астми. За порадою лікаря з 01.12.2018 р. почала використовувати стіки HEETS і систему для нагрівання тютюну IQOS, щоб змінити традиційний спосіб куріння тютюну, що спричинило стабілізацію стану дихальної системи, але, на її думку, стало пусковим механізмом для зміни червоної облямівки шкіри. Через 4-5 міс щоденного використання IQOS уражена ділянка з'явилася на нижній губі. Ділянка ураження поступово збільшувалася і почала турбувати пацієнтку. На початку травня 2019 р. на відстані ≈1,0-1,5 см від лівого кута рота на нижній губі в зоні звичайного куріння з'явився висип, сформувалася огрубіла шкіра (за словами пацієнтки) діаметром 4-5 мм, що супроводжувалося печінням і свербінням. Хвора пов'язувала появу висипу зі стіками HEETS і розігрітим тютюновим виробом IQOS, оскільки ця зона була в контакті. Згодом жінка почала перекладати стік від ураженого лівого кута рота до правого, де через декілька тижнів з'явився такий самий висип. Через 3-4 тиж патологічний процес почав поширюватися майже на всю червону облямівку (нижня губа). Протягом подальших 3-4 міс уражена ділянка почала твердіти. За цей час пацієнтка не зверталася по професійну медичну

допомогу та не займалася самолікуванням. При огляді на нижній губі виявлено наліт неправильної форми молочного кольору, що підноситься над незміненою поверхнею на 1-2 мм. Наліт був ущільнений (з чіткими рифленими межами та шорсткою поверхнею).

Оскільки пацієнтка категорично відмовилася від біопсії з подальшим гістологічним дослідженням (а також від хірургічного лікування), було встановлено діагноз: верукозна лейкоплакія червоної облямівки (нижня губа), бляшковий тип. З огляду на можливу травматизацію та ризик переродження зазначеного новоутворення хворій призначено місцеву терапію комбінованим препаратом, що містить глюкокортикоїдні, антибактеріальні й антимікотичні компоненти; водночас складено схему лікування тривалістю 1 міс: 2 р/добу протягом 7 днів, ще 3 тиж — 1 р/добу (перед сном).

У зв'язку з тим, що запропонована терапія покращувала суб'єктивний стан пацієнтки, зменшувала уражену ділянку та її інфільтрацію, на уражену ділянку призначали крем для місцевого застосування з 1% пімекролімусом 2 р/добу протягом 3 міс з метою поступової відміни глюкокортикоїдного препарату. Продовження — під постійним спостереженням. Уражена ділянка практично не турбувала жінку та стала більш плоскою. Дерматоскопічні прояви формування онкопатології були відсутні. Оскільки хвора продовжувала використовувати СНТ і відмовлялася від інших методів терапії, клінічне поліпшення було пом'якшено. Планувалося продовження призначеної терапії з застосуванням 1% крему пімекролімусу, а також подальше тривале клінічне та дерматоскопічне спостереження з метою дослідження стану шкіри [12].

ВИСНОВКИ

Отже, найкращий спосіб позбавитися всіх ризиків – повна відмова від споживання тютюну та нікотину в будь-якому вигляді. Клінічний випадок продемонстрував, що спеціалісти в разі відмови пацієнта кинути курити можуть рекомендувати перехід на альтернативні методи споживання тютюну, в т. ч. СНТ. Для спеціаліста в сфері стоматології важливо розуміти різницю впливу нових продуктів і традиційного куріння, водночас спонукаючи пацієнта до повної відмови від куріння.

ЛІТЕРАТУРА

1. WHO: The Global Adult Tobacco Survey (GATS) Ukraine. – 2017.
2. Стоматологические проблемы курильщиков и пути их решения / А.Б. Чухловин, А.А. Тотолян, Ю.Г. Трофимова [и др.] // Клиническая стоматология. – 2007. – № 2. – С. 52-56.
3. The health consequences of smoking – 50 years of progress: a report of the Surgeon General. – Atlanta, GA.: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health. – 2014. – P. 944.
4. Rivera-Hidalgo F. Smoking and periodontal disease / F. Rivera-Hidalgo // Periodontology 2000. – 2003. – Vol. 32. – P. 50-58.
5. Müller H-P. Longitudinal association between plaque and gingival bleeding in smokers and non-smokers / H-P. Müller, S. Stadermann, A. Heinecke // J. Clin. Periodontol. – 2002. – Vol. 29, N. 4. – P. 287-294.
6. Comparison of the validity of periodontal probing measurements in smokers and non-smokers / A.J. Biddle, R.M. Palmer, R.F. Wilson, T.L.P. Watts // J. Clin. Periodontol. – 2001. – Vol. 28, N. 8. – P. 806-812.
7. Filippo Zanetti et al., Assessment of the impact of aerosol from a potential modified risk tobacco product compared with cigarette smoke on human organotypic oral epithelial cultures under different exposure regimens, Food and Chemical Toxicology, Volume 115, 2018, Pages 148-169, ISSN0278-6915, <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.02.062>.
8. Zhao, Xiaoyi & Zanetti, Filippo & Majeed, Shoaib & Pan, Jie & Malmström, Hans & Peitsch, Manuel & Hoeng, Julia & Ren, Yanfang (2017). Effects of cigarette smoking on color stability of dental resin composites. American journal of dentistry. 30. 316-322.
9. Adrian Haiduc et al. Analysis of chemical deposits on tooth enamel exposed to total particulate matter from cigarette smoke and tobacco heating system 2.2 aerosol by novel GC-MS deconvolution procedures, Journal of Chromatography B, Volume 1152, 2020, 122228, ISSN1570-0232, <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2020.122228>.
10. H.I. Makurina et al. Verrucous leukoplakia of the red border caused by the use of IQOS heated tobacco product (a case report), Zaporozhye medical journal. Volume 22. No. 6, November – December 2020 ISSN2306-4145. 885-890.

Підготувала Іванна Листопад



ДАЙДЖЕСТ

НОВИНИ СВІТОВОЇ МЕДИЦИНИ

«Мозковий туман» може зберігатися через 8 міс після гострого захворювання на COVID-19

Високі показники когнітивної дисфункції, або «мозкового туману», були виявлені в середньому через 7,6 міс після лікування пацієнтів від COVID-19.

У дослідження було включено 740 осіб (середній вік – 49 років), які не мали в анамнезі проблем із пам'яттю. Автори дослідження зі Школи медицини Ікана Медичного центру Маунт-Сінай (м. Нью Йорк, США) відзначають: хоча загально-відомо, що літні пацієнти схильні до когнітивних порушень після серйозного захворювання, отримані результати мають значення й для молодих людей.

Дослідники проаналізували дані пацієнтів, яким був встановлений діагноз COVID-19 і які перебували під наглядом у реєстрі системи охорони здоров'я Медичного центру Маунт-Сінай із квітня 2020-го по травень 2021 року.

Найчастіше повідомлялося про недоліки швидкості обробки інформації (18%, n=133), виконавчих функцій (16%, n=118), швидкості фону (15%, n=111), швидкості за категоріями (наприклад, оцінюється шляхом перерахування якомога

більшої кількості тварин за хвилину; 20%, n=148), кодування пам'яті (24%, n=178) і виклику пам'яті (23%, n=170).

Водночас когнітивний дефіцит варіював залежно від умов лікування. Госпіталізовані пацієнти з більшою ймовірністю мали порушення уваги, виконавчих функцій, швидкості мови за категоріями, кодування пам'яті та виклику пам'яті, ніж амбулаторна група. Пацієнти, які отримували лікування у відділенні невідкладної допомоги, з більшою ймовірністю мали порушення швидкості мови та кодування пам'яті, ніж ті, хто лікувався вдома.

Автори зробили поправку на расову й етнічну приналежність, статус куріння, індекс маси тіла, супутні захворювання та депресію.

«Це крайній руйнівний вплив для молодих людей, особливо для тих, які мали хорошу форму до захворювання на COVID-19. У деяких осіб поліпшується стан одразу після одужання, проте «мозковий туман», або когнітивні порушення, є одним з найпоширеніших симптомів (останні також включають втому

та занепокоєння). Це мало відрізняється від інших вірусних захворювань, як-от синдром набутого імунodefіциту людини чи хвороба Лайма», – зазначила Хелен Лаврецькі, професор кафедри психіатрії Каліфорнійського університету (США).

Очевидно, що велика кількість осіб, які були інфіковані SARS-CoV-2, та, відповідно, висока частота когнітивних ефектів після захворювання можуть призвести до значних втрат для системи охорони здоров'я та до зниження продуктивності праці.

Деякі із запропонованих механізмів когнітивних проблем, пов'язаних із COVID-19, збігаються з механізмами, які спостерігаються при нейродегенеративних станах. Тому завданням дослідників є спостереження в довгостроковій перспективі, щоб зрозуміти, чи може перенесена в молодому віці COVID-19 підвищувати ризик когнітивних проблем у майбутньому.

Джерело: <https://www.medscape.com/viewarticle/961456?src>

За матеріалами спеціалізованого медичного порталу Health-ua.com <https://health-ua.com>

Триметазидин Модифікованого Вивільнення • 35 мг

Тридуктан МВ

ДОВЕДЕНА ЕФЕКТИВНІСТЬ У ПАЦІЄНТІВ З ІХС



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

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

ТРИДУКТАН МВ. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з модифікованим вивільненням по 35 мг № 60 (20x3) у блістерах у паці. Склад: 1 таблетка містить триметазидину дигідрохлориду 35 мг. Фармакотерапевтична група. Кардіологічні препарати. Триметазидин. Код АТС C01E B15. Фармакологічна дія. Триметазидин попереджає зменшення внутрішньоклітинного рівня АТФ, забезпечуючи тим самим належне функціонування іонних насосів і трансмембранного натрієво-калієвого потоку при збереженні клітинного гомеостазу. Триметазидин гальмує β-окислення жирних кислот, блокуючи довголанцюгову 3-кетоацил-КоА-тіолазу (3-КАТ), що підвищує окислення глюкози. Посилення процесу окислення глюкози оптимізує енергетичні процеси в клітинах і підтримує метаболізм енергії в умовах ішемії. Показання. Для симптоматичного лікування дорослих пацієнтів зі стабільною стенокардією за умови недостатньої ефективності або непереносимості антиангінальних лікарських засобів першої лінії. Побічні ефекти. Головний біль, запаморочення, абдомінальний біль, діарея, диспепсія, нудота і блювота, висип, астенія. Умови відпуску. За рецептом. Р.П. МОЗ України № UA/5030/01/01. Виробник: ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, г. Київ, бульвар І. Лепсе, 8. ТОВ «Асіно Україна» входить до групи компаній ACINO (Швейцарія). Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. UA-TRID-IMI-072020-032

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



ПРЕСРЕЛІЗ

ACINO нагороджена найпрестижнішою премією фармацевтичної галузі України «Панацея 2021»



21 жовтня 2021 під час урочистої церемонії нагородження переможців щорічного конкурсу професіоналів фармацевтичної галузі України «Панацея 2021» швейцарська фармацевтична компанія ACINO в Україні була відзначена нагородою номінації «Препарат року».

Цього року лікарський засіб Кветирон було визнано «Препаратом року» серед лікарських засобів групи антипсихотиків. Кветирон з'явився на вітчизняному ринку у 2008 році та швидко завоював довіру фахівців охорони здоров'я і прихильність пацієнтів. Лікарський засіб виробляється на фармацевтичному заводі «Фарма Старт», ACINO в Україні, який сертифіковано відповідно до стандартів Належної виробничої практики GMP EU та оснащено сучасною науково-дослідною лабораторією з розробки генеричних препаратів.



який є у щоденному арсеналі лікарів для терапії пацієнтів із шизофренією, біполярним афективним розладом і депресивним

Під час отримання почесної нагороди Оксана Селезньова, бренд-менеджер лікарського засобу Кветирон, дякуючи за таку високу відзнаку, зазначила: «Кветирон дійсно є лідером у великій групі антипсихотичних засобів*. Це препарат,

епізодом. Висловлюю велику подяку спеціалістам охорони здоров'я, зокрема психіатрам, які, незважаючи на різні складні періоди, як-от пандемія COVID-19 і реформування системи охорони здоров'я, не залишають своїх пацієнтів без терапії, уваги та турботи. І звичайно, величезне спасибі пацієнтам за їхній вибір.

Я пишаюся таким широким психоневрологічним портфелем препаратів, який є в компанії ACINO, особливо напрямом психіатрії, аналогічного портфелю за яким не може запропонувати жодна компанія в Україні. Горда за нашу команду, яка професійно й успішно працює із цим портфелем на теренах нашої країни. Ця нагорода – всієї нашої команди!».

Наприкінці своєї промови Оксана Селезньова побажала всім гостям мати 100% баланс нейромедіаторів, бути здоровими і фізично, і психічно та берегти себе в складний період пандемії.

Для бренду Кветирон це вже друга статуетка «Панацея». Раніше, у 2018 році, препарат було відзначено як «Препарат року» серед антипсихотиків, що демонструє його затребуваність на вітчизняному ринку.

Нагадаємо, що в різні роки у номінації «Препарат року» премії отримували такі лікарські засоби компанії ACINO в Україні: 2016 – Діокор, Левоком; 2017 – Діфорс, Діокор, Левіцитам; 2018 – Корвалтаб, Кветирон; 2019 – Біфрен*, Корвалтаб, Діокор; 2020 – Біфрен*, Діфорс, Праміпекс.

Ще дві «Панацеї» були отримані компанією у 2020 році за внесок у розвиток освітньої та соціальної сфер життя суспільства з проектами «Аудиторія мрій» та «Твій безмежний світ».

Також у 2017 році Євгена Заїку, генерального директора ACINO в Україні, регіонального директора ACINO в країнах СНД, було визнано топ-менеджером року в номінації «Персона року».

Здобуті нагороди є підтвердженням високої якості виробничих процесів і соціальної орієнтованості ACINO в Україні, діяльність якої незмінно спрямована на задоволення потреб пацієнтів і збереження здоров'я всієї нації.



Про премію

«Панацея» – один із найавторитетніших конкурсів фармацевтичного ринку України, заснований у 1999 році. Понад 20 років організатори в рамках конкурсу «Панацея» аналізують діяльність фармацевтичного ринку, визначають найкращі товари та послуги за вибором споживачів, відзначають професіоналів галузі і їхні здобутки.

Основою конкурсу і його головною складовою є незалежні аналітичні та маркетингові дослідження, які надають цього річці партнери конкурсу: компанії MASMI, QuintilesIMS, SMD, BUSINESS CREDIT, NIELSEN, UMG.

Об'єднання професіоналів сприяє створенню простору взаємодії й ефективного партнерства, що слугує розкриттю професійного потенціалу.

* Серед препаратів групи N05A «Антипсихотичні засоби», відповідно до АТC-класифікації, у грошовому вираженні за підсумками 9 місяців 2021 р., за даними аналітичної системи дослідження ринку «PharmXplorer»/«Фармстандарт» компанії «Proxima Research».

ПРЕСРЕЛІЗ

ACINO – переможець Eurasian Pharma Awards 2021



12 жовтня 2021 року швейцарська фармацевтична компанія ACINO в Україні та країнах СНД була відзначена двома нагородами Eurasian Pharma Awards 2021 у номінаціях «Соціально-відповідальний проект року» та «Директор року з регуляторних відносин» у рамках Євразійського фармацевтичного саміту, який відбувся у м. Ташкент, Узбекистан.

Під час Євразійського фармацевтичного саміту було проведено конкурс на здобуття Eurasian Pharma Awards у 16 номінаціях. До участі в конкурсі запрошувалися фармацевтичні компанії-виробники, дистрибутори та аптечні мережі з 13 країн Євразійського регіону.

Престижну нагороду «Соціально-відповідальний проект року» – за масштабний всеукраїнський соціальний проект «Твій безмежний світ» – з рук організаторів отримав регіональний директор ACINO в країнах СНД Євген Заїка.

«Для нас велика честь бути лауреатом престижної премії Eurasian Pharma Awards. І висока оцінка нашої соціальної діяльності в Україні – визнання внеску ACINO в підтримку якості життя багатьох тисяч наших співвітчизників. «Твій безмежний світ» – наш соціальний проект, який з'явився у відповідь на численні звернення до ACINO допомогти створити платформу для навчання батьків дітей із розладом аутистичного спектра, а також медичних працівників і педагогів, які з ними працюють. Ми почали з видання та поширення навчальних посібників й іншої корисної літератури, відкриття сенсорних кімнат, підтримки спортивних змагань для таких дітей і т. ін. За весь час існування проекту була проведена велика командна робота під егідою нашого медичного відділу в Україні. Через 4 роки з моменту запуску проекту, отримавши десятки тисяч відгуків від дітей і їхніх батьків, медичної спільноти, ми можемо з гордістю сказати, що цей проект успішний і затребуваний», – прокоментував нагороду Євген Заїка.

Проект стартував у 2018 році, і за цей час вдалося реалізувати безліч заходів. Основна мета проекту – допомога дітям з розладом аутистичного спектра в соціалізації та поліпшенні якості їхнього життя, а також сприяння поширенню інформації про аутизм серед медичних працівників, педагогів і батьків. У рамках подальшої реалізації проекту планується безліч нових активностей, які буде втілено в життя вже найближчим часом.

Соціальний проект «Твій безмежний світ» отримав високе визнання в Україні та був відзначений престижною нагородою щорічного конкурсу професіоналів фармацевтичної галузі України «Панацея» в номінації «Соціальний проект року» у 2020 році.

Нагадаємо, минулого року команда ACINO в Білорусі здобула перемогу Eurasian Pharma Award у номінації «Соціально-відповідальний проект року» за комплексну реалізацію кампанії до Всесвітнього дня серця в республіці Білорусь.

Під час церемонії «Директором року з регуляторних відносин» було визнано Аллу Сороколетову, директора департаменту з питань якості, фармаконагляду, регуляторних і медичних питань в Україні та країнах СНД компанії ACINO.



«Для мене велика честь перебувати тут сьогодні й отримувати цю почесну нагороду. Ефективне виконання регуляторної функції ACINO в Україні та країнах СНД є стратегічно важливою для належної підтримки бізнесу і його конкурентоспроможності. І ця достойна нагорода тому підтвердження, вона свідчить про високу оцінку діяльності всієї нашої команди. Регуляторна практика – це безперервний процес підтримки GxP* системи на всіх етапах життєвого циклу кожного продукту в портфелі компанії. Вона дозволяє нам якісно і швидко розширювати продуктивний портфель, забезпечувати відповідність усім нормативним і законодавчим вимогам та оперативно виводити препарати на ринки, а також вести компетентний діалог із регуляторними та відповідними державними органами. Ми швидко адаптуємося до нових викликів, адже наша основна мета – забезпечити наших пацієнтів ефективними, безпечними та доступними лікарськими засобами на ринках даного регіону, де компанія веде свою діяльність», – зазначила Алла Сороколетова.

На конкурс надійшло 127 заявок, і для організаторів було великою честю нагородити найкращих. Оцінка кандидатів базувалася на професійному бекграунді, досвіді роботи в індустрії, успішності реалізованих проектів, ключових досягненнях і привнесених інновацій у розвиток компанії і галузі в цілому.

У рамках програми Євразійського фармацевтичного саміту, до якого долучилися понад 300 учасників, обговорювалися найважливіші теми галузі – тенденції розвитку державного і комерційного сегментів, ціноутворення, маркування, продажу, маркетинг, регуляторні та медичні питання на фармацевтичних ринках 13 країн: України, Молдови, Білорусі, Вірменії, Грузії, Азербайджану, Росії, Казахстану, Узбекистану, Киргизстану, Таджикистану, Туркменістану та Монголії.

* GxP – визнана в усьому світі система забезпечення якості лікарських засобів. Система GxP охоплює всі етапи життєвого циклу лікарського засобу – від фармацевтичної розробки, випробувань, виготовлення, зберігання до використання кінцевим споживачем. Система включає: GMP (Good Manufacturing Practice), GLP (Good Laboratory Practice), GCP (Good Clinical Practice), GSP (Good Service Practice), GDP (Good Distribution Practice), GPP (Good Pharmaceutical Practice).

Роксера®

розувастатин

таблетки по 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг та 40 мг

АТОРИС

таблетки по 10 мг, 20 мг, 30 мг та 40 мг

аторвастатин



ВАЛАРОКС

розувастатин /валсартан



Роксера. Склад. 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг або 40 мг розувастатину. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Код АТХ C10A A07. **Показання.** Лікування гіперхолестеринемії: первинна гіперхолестеринемія або змішана дисліпідемія, гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія. Профілактика серцево-судинних порушень. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до розувастатину чи будь-якого неактивного інгредієнта; захворювання печінки в активній фазі, у тому числі невідомої етіології; стійке підвищення рівня трансаміназ в сироватці крові та підвищення рівня будь-якої трансамінази більше ніж у 3 рази понад верхню межу норми; тяжке порушення функції нирок; міопатія, при вже існуючих факторах для міотоксичних ускладнень; супутній прийом циклоспору; вагітність, годування груддю та жінкам репродуктивного віку, які не використовують засоби контрацепції; дітям віком до 10 років. **Спосіб застосування та дози.** Дозу слід підбирати індивідуально, залежно від мети терапії та ефективності лікування, застосовуючи діючі рекомендації. Роксеру можна приймати в будь-який час дня, незалежно від прийому їжі. **Побічні реакції.** Побічні реакції, що спостерігаються при застосуванні Роксери, зазвичай слабкі та транзиторні. Можливо: астения; реакції гіперчутливості, у тому числі ангіоневротичний набряк; цукровий діабет; головний біль, запаморочення; запор, нудота, біль у животі, панкреатит; свербіж, висип та кропив'янка; міалгія, міопатія та рабдоміоліз; протеїнурія; дозопропорційне збільшення рівня трансаміназ та креатинінази, а також підвищення рівнів HbA1c. **Фармакологічні властивості.** Розувастатин знижує підвищені концентрації ХС ЛПНЩ, ЗХС та тригліцеридів і збільшує концентрації ХС ЛПВЩ. 90 % максимального ефекту досягається через 2 тижні. Максимальний ефект, як правило, досягається через 4 тижні. Розувастатин проходить обмежений метаболізм (приблизно 10 %) на основі P450 і цей метаболізм не є клінічно важливим. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері, по 30 або 90 таблеток у упаковці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Аторис. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Склад.** 1 таблетка містить 10 мг, 20 мг, 30 мг або 40 мг аторвастатину у вигляді аторвастатину кальцію. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Аторвастатин. Код АТХ C10A A05. **Показання.** Гіперліпідемія (первинна гіперхолестеринемія та комбінована (змішана) дисліпідемія; гіпертригліцеридемія; первинна дисбеталіпропротеїнемія; гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія; гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія у пацієнтів дитячого віку (10-17 років)). Попередження серцево-судинних захворювань у складнень. **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-якого інгредієнта препарату. Захворювання печінки в гострій фазі або при стійкому підвищенні (невідомого генезу) рівнів трансаміназ у сироватці крові в 3 чи більше разів. Під час вагітності, годування груддю та жінкам репродуктивного віку, які не застосовують належні методи контрацепції. **Спосіб застосування та дози.** Препарат призначають у дозі 10-80 мг 1 раз на добу щоденно, у будь-який період дня, незалежно від прийому їжі. Початкову та підтримувальну дози препарату підбирають індивідуально, залежно від вихідного рівня ХС ЛПНЩ, цілі лікування та відповіді. **Побічні реакції.** Побічні ефекти у більшості випадків легкого ступеня тяжкості та тимчасові. З боку психіки: кошмарні сновидіння, безсоння. З боку імунної системи: алергічні реакції, анафілаксія. З боку обміну речовин та харчування: гіперлікемія, гіполікемія, збільшення маси тіла, анорексія, цукровий діабет. З боку репродуктивної системи та молочних залоз: розлад статевих функцій, імпотенція, гінекомастія. З боку нервової системи: головний біль, парестезія, запаморочення, гіпестезія, дисгевзія, амнезія, периферична нейропатія. З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння: біль у горлі та гортані, носова кровотеча. Інфекції та інвазії: назофарингіт. З боку системи крові та лімфатичної системи: тромбоцитопенія. З боку органів зору: затьмарення зору, порушення зору. З боку органів слуху: дзвін у вухах, втрата слуху. З боку метаболізму та харчування: підвищення трансаміназ, відхилення від норми функціональних проб печінки, підвищення рівня лужної фосфатази в крові, підвищення КФК, гіперлікемія. З боку травної системи: запор, метеоризм, диспепсія, нудота, діарея, блювання, біль у животі, відрижка, панкреатит. Гепатобілярні порушення: гепатит, холестаза, печінкова недостатність. З боку шкіри та підшкірних тканин: кропив'янка, шкірні висипання, свербіж, алопеція, ангіоневротичний набряк, бульозний дерматит, с-м Стивенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз. З боку кістково-м'язової системи: міалгія, артралгія, біль у кінцівках, м'язові спазми, набряк суглобів, біль у спині, шиї, слабкість м'язів, міопатія, міозит, рабдоміоліз, тендопатія. Загальні порушення: нездужання, пірекія, астения, біль у грудях, периферичні набряки, стомлюваність, пропасниця. Лабораторні показники: відхилення функціональних проб печінки, підвищення рівня креатинінази в крові, наявність лейкоцитів у сечі. Підвищення рівня трансаміназ у сироватці є дозозалежним. **Фармакологічні властивості.** Аторвастатин знижує утворення ЛПНЩ, спричинює виражене і стійке підвищення активності ЛПНЩ-рецепторів у поєднанні зі сприятливими змінами якості частинки ЛПНЩ, що циркулюють. Аторвастатин знижує концентрації ЗХС (30-46%), ХС ЛПНЩ (41-61%), аполіпопротеїну В (34-50%) та ТГ (14-33%), спричиняючи варіабельне підвищення ХС ЛПВЩ та аполіпопротеїну А. Крім впливу на ліпиди плазми аторвастатин має інші ефекти, які посилюють його антиатеросклеротичну дію. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері. По 3 або 9 блістерів у коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Валарокс. Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 10 мг розувастатину та 80 мг валсартану або 20 мг розувастатину та 80 мг валсартану, або 10 мг розувастатину та 160 мг валсартану, або 20 мг розувастатину та 160 мг валсартану. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, інші комбінації. Код АТХ C10BX10. **Фармакологічні властивості.** Валсартан є активним і специфічним антагоністом рецепторів ангіотензину II. Він діє вибірково на рецептори підтипу AT1, які є відповідальними за ефекти ангіотензину II. Валсартан не прігнічує ангіотензинперетворюючий фермент (АПФ), який перетворює ангіотензин I на ангіотензин II і руйнує брадикінін, відповідно, він не підвищує рівні брадикініну або речовини P1 малоімовірно, що він буде асоціюватися з кашлем. Після призначення разової дози препарату антигіпертензивний ефект розвивається протягом 2 годин, а максимальне зниження артеріального тиску (АТ) досягається за 4-6 годин. Антигіпертензивний ефект зберігається більше 24 годин. Розувастатин є селективним конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази, ферменту, що перетворює 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А на мевалонат, попередник холестерину. Розувастатин знижує підвищений рівень ХС ЛПНЩ, ЗХС та ТГ, а також підвищує рівень ХС ЛПВЩ. Терапевтичний ефект досягається протягом 1 тижня після початку застосування препарату, 90 % максимального ефекту – через 2 тижні. Максимальний ефект – через 4 тижні. **Метаболізм.** Валсартан не біотрансформується значною мірою, лише близько 20% дози виводиться у формі метаболітів. Метаболізм розувастатину обмежений (близько 10%). **Показання.** Валарокс показаний як замінна терапія артеріальної гіпертензії (АГ) у пацієнтів, стан яких належно контролюється одночасним застосуванням валсартану та розувастатину в тих самих дозуваннях і які мають високий ризик розвитку серцево-судинного ускладнення або при наявності первинної гіперхолестеринемії, змішаної дисліпідемії, гомозиготної сімейної гіперхолестеринемії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної субстанції або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Захворювання печінки в активній фазі, стійке підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові та підвищення рівня будь-якої трансамінази більше ніж у 3 рази понад верхню межу норми; тяжке порушення функції нирок; міопатія; супутній прийом циклоспору; вагітність та період годування груддю, жінкам репродуктивного віку, які не використовують відповідні засоби контрацепції; тяжкі порушення функції печінки, білярний цироз печінки або холестаза; одночасне застосування з аліскіреном для пацієнтів з цукровим діабетом або нирковою недостатністю. Дітям віком до 18 років. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза Валароксу – 1 таблетка на добу. До переходу на Валарокс стан пацієнтів повинен контролюватися стабільними дозами окремих компонентів при одночасному застосуванні. Доза Валароксу повинна базуватися на дозах окремих компонентів комбінації в момент переходу. **Побічні реакції.** Неприятливі реакції при застосуванні розувастатину, як правило, легкі й короточасні. Частота побічних реакцій при застосуванні валсартану відповідала такій при застосуванні плацебо. Часто та дуже часто зустрічаються: запаморочення, головний біль, поліневропатія, втрата пам'яті, цукровий діабет, абдомінальний біль, нудота, запор, міалгія, астения. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери в коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

Посилання: 1. Annual Report 2014. Krka, d. d., Novo mesto, 2015 (<http://www.krka.biz/en/>) 2. Evidence-based therapy with Krka's medicines [editorial]. Krka Med Farm 2014; 26(38).

ТОВ «КРКА УКРАЇНА», 01015, Україна,
м. Київ, вул. Старонаводницька, 13,
офіс 127, п/с 42
Тел.: +380 44 354-26-68,
факс: +380 44 354-26-67;
e-mail: info.ua@krka.biz, www.krka.ua

KRKA

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

UA, 2020-0036402



Статинотерапія: нові амбітні цілі, можливості та COVID-19

За матеріалами XXII Національного конгресу кардіологів України, 21-24 вересня

Наприкінці вересня в інноваційному поєднаному офлайн- та онлайн-форматі відбувся XXII Національний конгрес кардіологів України, який традиційно привернув увагу кардіологів і лікарів суміжних спеціальностей. Одним із ключових фокусів наукової програми заходу стала сучасна статинотерапія.

Професор кафедри внутрішньої медицини 3 Дніпровського державного медичного університету, доктор медичних наук Олена Акіндинівна Коваль у своїй доповіді представила слухачам нові дані щодо доказів можливостей статинотерапії у час пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19).

Відповідно до нових рекомендацій з профілактики серцево-судинних захворювань (ССЗ), виданих Європейським товариством кардіологів у 2021 р., для пацієнтів зі встановленим атеросклеротичним ССЗ і для хворих із цукровим діабетом (ЦД) та дуже високим ризиком (зі встановленим атеросклеротичним ССЗ або тяжким ураженням органів-мішеней) цільове значення холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) становить <1,4 ммоль/л (або зниження вихідного показника на ≥50%); для пацієнтів із ЦД віком >40 років і високим ризиком – 1,8 ммоль/л (або зниження вихідного показника на ≥50%). У вищезазначеному документі представлена навіть рекомендація для відносно здорових осіб віком >70 років з дуже високим і високим ризиком: цим популяціям слід підтримувати вміст ХС ЛПНЩ на рівні <1,4 ммоль/л і <1,8 ммоль/л відповідно або знижувати вихідний показник на ≥50%.

Отже, цілі стають все жорсткішими, однак, на жаль, частка пацієнтів, які досягають їх, не збільшується. Значна частина лікарів вважає такі цілі недосяжними та навіть не робить спроб їх досягнути, хоча за хорошої прихильності й успішної співпраці хворого з лікарем можливе поступове (покрокове) їх досягнення.

Доповідачка також нагадала аудиторії про оновлені шкали SCORE – SCORE2 та SCORE2-OP (older persons, особи літнього віку), в яких для всіх рівнів ризику (розпочинаючи з низького) враховується не ХС ЛПНЩ, а весь атерогенний холестерин, окрім холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС не-ЛПВЩ). Для практичної діяльності це означає, що слід звертати увагу на препарати, здатні не лише знижувати ХС ЛПНЩ, а й підтримувати на належному рівні холестерин ліпопротеїнів високої щільності. Серед таких препаратів (здебільшого це потужні статини) на думку одразу спадає розувастатин. Однак іноді статинів недостатньо; на статинотерапію необхідно «нашаровувати» додаткові засоби, наприклад езетиміб, фіbrate чи інклізіран.

Нові рекомендації з профілактики ССЗ також представили розподіл країн Європи відповідно до середнього рівня серцево-судинного ризику, згідно з яким Україна опинилася в зоні дуже високого ризику, що різко підвищує актуальність питання статинотерапії саме для вітчизняних лікарів і пацієнтів.

Як на сучасні погляди на статинотерапію вплинув COVID-19? Насамперед пандемія коронавірусної хвороби підтвердила наші знання щодо важливості плейотропних ефектів статинів. Так, відомо, що статинами притаманний неспецифічний (зниження вмісту С-реактивного білка, металопротеїназ 2 та 9, інтерлейкіну-6 і підвищення вмісту інтерлейкіну-10), а також специфічний (зниження рівня окиснених ЛПНЩ – основного антигену при прогресуванні атеросклерозу) ефект впливу на гуморальну імунну відповідь, а ще й здатність модулювати клітинну імунну відповідь. Властивість статинів знижувати вміст металопротеїназ дуже важлива, оскільки за будь-якої коронарної події концентрація останніх зростає. Маркер реперфузії міокарда після ревазуляризації MBG (myocardial blush grade) тісно пов'язаний з концентрацією металопротеїназ. Окрім того, статини як клас впливають на інтенсивність експресії молекул комплексу гістосумісності II типу на мембрані імунних клітин і таким чином безпосередньо залучені до активації Т-лімфоцитів і їхньої продукції інтерферону γ. Ще в 2000 р. професор Базельського університету (Швейцарія) В. Квак довів, що статини посилюють клітинну, в тому числі протівірусну, імунну відповідь.

Уже давно відомо, що запалення та тромбоз тісно пов'язані. За даними дослідження JUPITER, застосування розувастатину спричиняло зниження кількості випадків системних тромбоемболічних подій у пацієнтів з підвищеним рівнем С-реактивного білка. В метааналізі S. Kunutsor і співавт. (2017), у якому було проаналізовано результати 36 досліджень за участю >3 600 000 хворих, з'ясувалося, що застосування статинів асоціюється зі зниженням частоти венозних та артеріальних тромботичних подій. Під час

аналізу підгруп за видом статину виявилось, що максимальне зниження ризику забезпечував розувастатин (відношення ризиків 0,57).

Важливо, що статини зменшують вміст холестерину в мембранах клітин, що може запобігати проникненню вірусу SARS-CoV-2 до клітини, оскільки вірус використовує для цього т. зв. холестеринний якор.

Отже, статини запобігають тромбозам і запаленню, генералізованому вірусному ендотеліиту. Крім того, деякі зі статинів демонструють навіть більше пригнічення особливо важливої у патогенезі COVID-19 металопротеїнази Мрго, ніж інгібітори протеаз, що є можливим поясненням механізму пригнічення статинами реплікації вірусів.

Вплив статинів на перебіг COVID-19 широко вивчався різними дослідницькими групами. В початковому періоді результати схожих досліджень були суперечливими: одні автори отримали дані про відсутність впливу, інші – про позитивний вплив. Масштабне дослідження F. Ferrari та R.D. Santos (2021) продемонструвало таке: незважаючи на дані стосовно того, що низькі рівні загального холестерину асоціюються з несприятливим перебігом COVID-19, немає інформації, що застосування статинів може погіршити прогноз. Навпаки, ці ліки можуть пригнітити прозапальні та протромботичні механізми, що відрізняють тяжкий перебіг COVID-19. Показанням для відміни статинів може бути лише значне підвищення печінкових ферментів або рабдоміоліз.

Наразі триває дослідження INSPIRATION-S, присвячене порівнянню проміжних або стандартних доз антикоагулянтів і статинів із плацебо в пацієнтів з COVID-19, які лікуються у відділенні інтенсивної терапії. Відповідно до гіпотези авторів, статинотерапія сприятиме зниженню кількості венозних тромбоемболій, потреби в екстракорпоральній мембранній оксигенації та загальної смертності порівняно із плацебо.

Вуже оприлюднених результатах індійського дослідження RESIST, до якого залучили госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 віком 40-75 років з оцінкою тяжкості перебігу COVID-19 за шкалою Всесвітньої організації охорони здоров'я на рівні 3-5 балів, були передбачені 4 групи допоміжного лікування: група аторвастатину (40 мг 1 р/добу), група ацетилсаліцилової кислоти (АСК, 75 мг 1 р/добу), група їхньої комбінації (аналогічні дози) та група контролю. За хворими спостерігали лише 10 днів, тому клінічних подій за такої нетривалості термін було дуже мало, що не дозволило зробити відповідних висновків. Однак у групі сумісного прийому аторвастатину й АСК спостерігалися достовірне зниження маркерів запалення, зокрема інтерлейкіну-6, а також чітка тенденція до зниження С-реактивного білка. Збільшення кількості небажаних побічних явищ на тлі аторвастатину зафіксовано не було.

Метааналіз ретроспективних обсерваційних досліджень, проведений А. Kollias і співавт. (2021), довів, що статинотерапія асоціювалася зі зниженням уточненого ризику смерті в госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 на 35% (порівняно із хворими, котрі не приймали статини). Аналогічного висновку дійшли й автори American Heart Association's COVID-19 Cardiovascular Disease Registry: догоспітальне застосування статинів, у т. ч. у поєднанні з антигіпертензивною терапією, асоціювалося зі зниженням уточненого ризику смерті до 0,59. Для пацієнтів без ССЗ різниця не досягла рівня достовірності.

Під час обрання оптимального статину слід звернути увагу на лікарські взаємодії. Деяким препаратам притаманний потенціал взаємодії зі статинами, оскільки вони метаболізуються в системі цитохрому Р450; до таких препаратів належать, зокрема, кетоконазол, кларитроміцин, інгібітори вірусних протеаз, верапаміл, дилтіазем, амлодіпін, аміодарон, ранолазин. Розувастатин властивий дуже низький потенціал взаємодії з іншими препаратами, оскільки він проходить лише мінімальний метаболізм у печінці. Внаслідок цього розувастатин практично не взаємодіє з антибіотиками, протигрибковими препаратами, блокаторами кальцієвих каналів, бета-блокаторами, цукрознижувальними засобами та нестероїдними протизапальними препаратами. Крім того, розувастатин притаманний мінімальний вплив на м'язову тканину та ферменти печінки.



О.А. Коваль

Обираючи розувастатин, варто звернути увагу на якісні генерики, наприклад на препарат Роксера (фармацевтична компанія KRKA, Словенія). Ефективність та безпечність Роксери вивчені для всього спектра дозувань, у т. ч. для тих доз, які надзвичайно рідко зустрічаються серед статинів: 15 та 30 мг. Клінічні дослідження Роксери охоплюють >13 тис. пацієнтів із 8 країн. За даними дослідження ROSU-PATH (2005), на тлі лікування Роксерою очікуване зниження ризику інсульту становило 35%, інфаркту – 48%, смерті від ішемічної хвороби серця – 39%.

На завершення виступу Олена Акіндинівна навила два клінічні випадки із власної практики.

Клінічний випадок 1

Хворий К., 64 роки, має ЦД 1 типу; 2 роки тому переніс інфаркт міокарда з успішним первинним черезшкірним коронарним втручанням, захворів на COVID-19 з розвитком пневмонії, з приводу чого був госпіталізований до інфекційної лікарні. На жаль, на тлі лікування пневмонії глюкокортикоїдами й антибіотиками пацієнту відмінили розувастатин, який він постійно приймав після інфаркту міокарда. Після відміни розувастатину загальний холестерин одразу зріс до 7,86 ммоль/л, а ХС ЛПНЩ – до 5,51 ммоль/л, унаслідок чого різко збільшився ризик серцево-судинних подій у цього хворого. Наразі немає рекомендацій щодо припинення статинотерапії на тлі COVID-19.

Клінічний випадок 2

Хворий Є., 74 роки, 1,5 міс тому переніс аортокоронарне шунтування, має мультифокальний атеросклероз. Призначення Роксери в початковій дозі 20 мг дозволило досягти в цього пацієнта рівня ХС ЛПНЩ 1,21 ммоль/л. Цей клінічний випадок є достойною відповіддю тим скептикам, які вважають, що нові ліпідні цілі є недосяжними (особливо для генеричних статинів). У цього пацієнта вже через 1,5 міс застосування стартової дози Роксери було досягнуто цільового показника, а за потреби є ще можливість подальшого нарощування дози за допомогою широкої дозової лінійки цього препарату.

ВИСНОВКИ

- 1 Плейотропні властивості статинів можуть бути використані для зменшення неспецифічної гіперактивації запальної відповіді при COVID-19 та подолання подальших автоімунних розладів. Це має особливе значення сьогодні, коли лікарі мають справу не лише з гострою коронавірусною хворобою, а й з пролонгованим COVID-19, у т. ч. з тяжкими міокардитами, перикардитами та васкулітами.
- 2 Вплив статинів на зазначені механізми є саме модулюючим – пригнічення імунної відповіді відбувається винятково за наявності її гіперактивації.
- 3 Наразі немає жодних підстав для відміни терапії статинами при COVID-19. Якщо пацієнт отримує статини, слід продовжувати таке лікування; якщо хворому з COVID-19 та показаннями до статинотерапії їх досі не призначили, необхідно призначити.
- 4 В періоді реконвалесценції після COVID-19 статинотерапія дозволяє подолати залишковий прозапальний та протромботичний «шлейф», тому доцільно якнайшвидше призначити чи поновити попередньо відмінену статинотерапію.
- 5 Оптимальним статином для реалізації сучасних амбітних цілей статинотерапії є розувастатин – потужний препарат з мінімальною кількістю лікарських взаємодій та побічних ефектів.
- 6 Препарат розувастатину Роксера (фармацевтична компанія KRKA, Словенія) добре вивчений у багатьох клінічних дослідженнях у 8 країнах, а додатково його перевагою є широкий вибір доз, що дозволяє максимально точно пристосувати статинотерапію до потреб пацієнта.

Підготувала Лариса Стрільчук



Антикоагулянти на первинній ланці

11-12 вересня відбулася конференція Pro Family 2021 для професіоналів у сімейній медицині, в межах якої було розглянуто чимало важливих питань та складних ситуацій, з якими доводиться мати справу лікарям первинної ланки в своїй практичній діяльності. Безсумнівно, одне з таких питань – необхідність призначення антикоагулянтної терапії. На практиці сімейні лікарі намагаються уникати застосування антикоагулянтів у зв'язку з необхідністю належного моніторингу стану згортальної системи крові та ризиком розвитку небезпечних кровотеч. Утім, така бездіяльність спричиняє суттєве зростання частоти розвитку емболій, зокрема інсультів. Щоб надати лікарям більшої упевненості в своїх діях, за підтримки компанії Pfizer була організована дискусійна панель «Антикоагулянти на первинній ланці».



Проблемним питанням призначення антикоагулянтів на первинній ланці присвятила свою доповідь професор кафедри сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології Запорізького державного медичного університету, доктор медичних наук Ірина Миколаївна Волошина.

На початку своєї промови Ірина Миколаївна зазначила, що частота призначення антикоагулянтів на первинній ланці вважається одним із показників якості надання медичної допомоги. Лікарі первинної ланки повинні призначати антикоагулянти за наявності чітко визначених показань, оскільки ці препарати дозволяють запобігти розвитку загрозливих для життя тромбоемболій.

Фібриляція передсердь

Найчастішою причиною призначення антикоагулянтів вважається фібриляція передсердь (ФП), яка зустрічається приблизно із частотою 1 випадок на 1000 дорослого населення; може бути діагностованою або недиагностованою. Саме тому першим важливим питанням є своєчасне виявлення ФП. Із цієї метою рекомендується проведення 12-канальної ЕКГ із тривалістю запису >30. Про наявність ФП свідчить відсутність зубця Р або нерівномірні інтервали RR.

Якщо в лікаря недостатньо досвіду та він не може упевнено сказати, чи дійсно наявна ФП, краще скерувати пацієнта на консультацію до кардіолога (або надати кардіологу відзнятий запис ЕКГ).

У разі підтвердження діагнозу ФП подальший крок – оцінка ризику інсульту чи системних емболій за шкалою CHA₂DS₂-VASc (табл. 1).

Таблиця 1. Розрахунок ризику розвитку інсульту, транзиторної ішемічної атаки чи системних емболій за шкалою CHA₂DS₂-VASc (Рекомендації ESC, 2010)

Фактор ризику CHA ₂ DS ₂ -VASc	Бали
Хронічна серцева недостатність (СН)	+1
Клінічні ознаки СН або об'єктивні докази зниження фракції викиду лівого шлуночка	
Гіпертензія	+1
Артеріальний тиск у стані спокою >140/90 мм рт. ст. щонайменше при двох вимірюваннях або прийом гіпотензивних засобів у теперішній час	
Вік ≥75 років	+2
Цукровий діабет	+1
Інсульт, транзиторна ішемічна атака, епізод тромбоемболії в анамнезі	+2
Судинні захворювання	+1
Перенесений інфаркт міокарда, захворювання периферичних артерій або атеросклеротичні бляшки в аорті	
Вік 65-74 роки	+1
Жіноча стать	+1

Примітки: якщо сума балів складає ≥2, пацієнт потребує призначення антикоагулянтів; якщо маємо 1 бал, слід обговорити можливість призначення антикоагулянтної терапії безпосередньо з пацієнтом, чітко пояснивши всі переваги та недоліки такої терапії CHA₂DS₂-VASc.

Перед призначенням антикоагулянтів обов'язково:

- інформуємо пацієнта про діагноз ФП і ризики, пов'язані з цим захворюванням;
- обговорюємо всі опції лікування і спостереження (варфарин або прямі оральні антикоагулянти, ПОАК);
- приймаємо з пацієнтом спільне рішення та призначаємо лікування.

Під час прийняття рішення щодо обрання того чи іншого антикоагулянту рекомендовано використовувати певну схему (рис. 1).

Варфарин можна, але чи варто?

Наразі єдиною перевагою варфарину можна вважати його реімбурсацію державою, що зменшує вартість лікування. Але говорити про економію необхідно з огляду на ті незручності, з якими асоціюється застосування варфарину. Так, підтримка належного рівня антикоагуляції у разі прийому варфарину є досить складним і кропітким процесом, оскільки потребує регулярного контролю.

Перед призначенням варфарину обов'язково слід визначити швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) і міжнародне нормалізоване відношення (МНВ). Якщо показник ШКФ складає <50 мл/хв, до призначення варфарину є обмеження і такого пацієнта краще делегувати кардіологу. Це саме стосується і показника МНВ >1,5.

Підбір дози варфарину слід обов'язково проводити винятково під контролем МНВ. Визначення протромбінового індексу в цьому випадку є помилкою. Показник МНВ пацієнт має можливість визначати самостійно (в медичному закладі чи лабораторії).

Стартова доза варфарину складає 5 мг, якщо МНВ <1,3. Цільовий рівень МНВ при ФП потрібно підтримувати на рівні 2-3, контролюючи цей показник кожні 5-7 днів. Безконтрольний прийом варфарину вкрай небезпечний, оскільки може зумовити кровотечу.

Під час прийому варфарину пацієнт повинен дотримуватися визначеного та стабільного режиму харчування. Наприклад, не можна збільшувати кількості продуктів, збагачених вітаміном К, оскільки вони знижують ефективність варфарину. В разі різкої зміни режиму харчування пацієнт повинен проконсультуватися з лікарем.

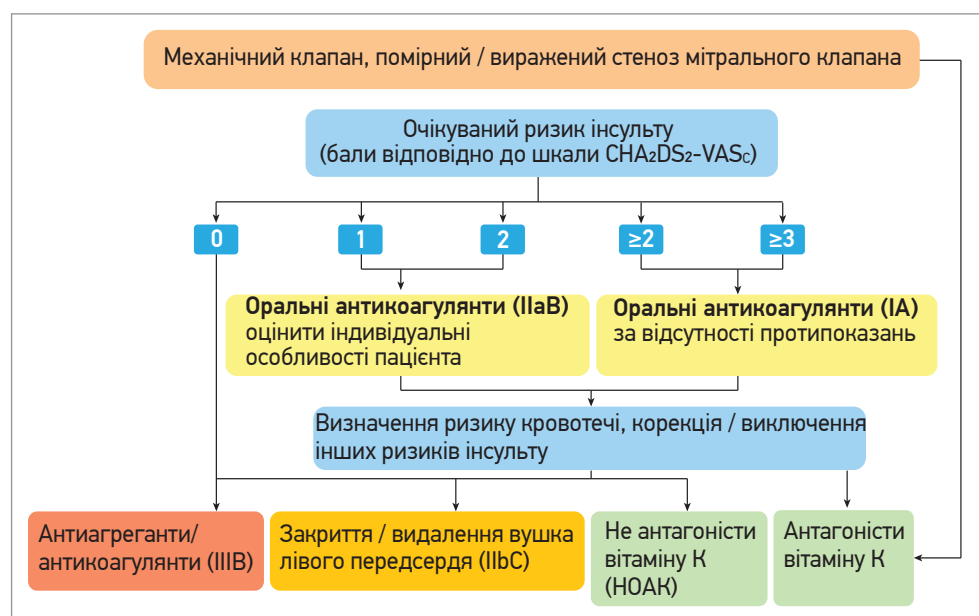


Рис. 1. Антикоагулянтна терапія для профілактики ішемічного інсульту (Рекомендації ESC, 2010)

Водночас пацієнт має відстежувати навіть незначні прояви підвищеної кровоточивості та звертатися до лікаря в разі їхньої появи, уникати травм, оскільки вони можуть спричинити кровотечу.

Зробити позаплановий аналіз на МНВ і звернутися до лікаря пацієнт повинен у таких випадках:

- падіння, травма голови;
- випорожнення чорного кольору;
- тривала кровотеча з ясен;
- з'явилися висип, темні плями чи безпричинні синці на шкірі;
- кровохаркання;
- в жінки спостерігається рясна кровотрата при менструації.

Жінкам, котрі приймають варфарин, слід регулярно контролювати рівень гемоглобіну, оскільки препарат може збільшувати кровотечу під час менструації, що може зумовити із часом розвиток анемії.

Прямі оральні антикоагулянти

Позбутися багатьох незручностей, пов'язаних з терапією варфарином, можна за рахунок прийому ПОАК. Під час обрання між наявними на українському ринку молекулами (апіксабан, ривароксабан, дабігатран) доцільно віддавати перевагу тому препарату, який характеризується найменшими добовими коливаннями активної речовини в крові (рис. 2).

Незначні коливання плазмової концентрації апіксабану обумовлюють стабільний та передбачуваний антикоагулянтний ефект. На сьогодні апіксабан (Еліквіс) вважають єдиним ПОАК, що продемонстрував одночасно вищу частоту зниження ризику як інсульту / системної емболії, так і великих кровотеч (порівняно з варфарином).

Антикоагуляція в літніх осіб

Літні хворі з ФП часто мають множинні супутні захворювання, можуть приймати інші ліки, здатні взаємодіяти з антикоагулянтами, тому для цієї категорії пацієнтів потрібно досить обережно та виважено підходити до антикоагулянтної терапії.

Під час обрання між призначенням того чи іншого препарату в літніх осіб рекомендується застосовувати класифікацію FORTA (Fit FOR The Aged), відповідно до якої препарати розподіляють на 4 групи згідно із співвідношенням доведеної ефективності саме в цій категорії пацієнтів:

- клас А – незамінний препарат, чітка користь щодо співвідношення ефективності/безпеки, доведена в літніх пацієнтів за цим показанням;
- клас В – препарати з доведеною або очевидною ефективністю в літніх пацієнтів, однак мають обмежений ступінь доведеної ефективності чи безпеки;
- клас С – препарати із сумнівними профілями ефективності / безпеки в літніх людей; їх слід уникати за прийому значної кількості інших препаратів або у зв'язку з можливими побічними ефектами; рекомендується розглянути інші альтернативи;
- клас D – уникати в літніх пацієнтів.

Що стосується питання обрання антикоагулянтної терапії, то слід зазначити таке: серед існуючих наразі антикоагулянтів лише апіксабан належить до класу А, інші ПОАК (ривароксабан, дабігатран, едоксабан) мають клас В.



Старший науковий співробітник ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), кандидат медичних наук Таїсія В'ячеславівна Гетьман розповіла про сучасні рекомендації щодо антикоагулянтної терапії у пацієнтів із ФП з огляду на пандемію COVID-19.

Пандемія COVID-19 зумовила зростання поширеності недиагностованої ФП, що є досить тривожною тенденцією. Відомо, що, крім небезпеки інсульту, ФП асоціюється зі значним зростанням ризику смертності від усіх причин (майже в 2 рази в жінок та в 1,5 разу

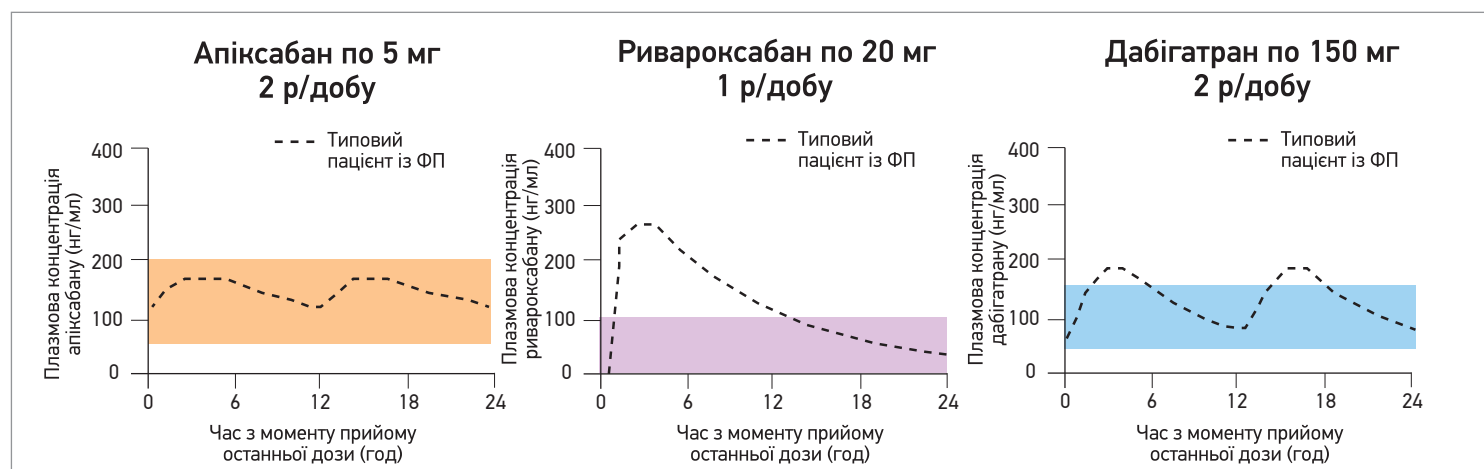


Рис. 2. Профілі підтримувальних концентрацій апіксабану, ривароксабану, дабігатрану в плазмі пацієнтів із ФП (Gong et al. Canadian Journal of Cardiology 29, 2013)

Таблиця 2. Дозування ПОАК у пацієнтів із неклапанною ФП (ESC, 2020)				
	Апіксабан	Дабігатран	Ривароксабан	Едоксабан
Стандартна доза	5 мг 2 р/день	150 мг 2 р/день	20 мг 1 р/день	60 мг 1 р/день
Низька доза		110 мг 2 р/день		30 мг 1 р/день
Зменшена доза	2,5 мг 2 р/день		20 мг 1 р/день	30/15 мг 1 р/день
Показання до зниження дози	Щонайменше 2 із 3 критеріїв: вік ≥80 років; маса тіла ≤60 кг; креатинін сироватки крові ≥133 мкмоль/л	110 мг 2 р/день: вік ≥80 років; вживання верапамілу; високий ризик кровотеч	Кліренс креатиніну 15-49 мл/хв	Будь-що з такого: кліренс креатиніну 30-50 мл/хв; маса тіла ≤60 кг; вживання верапамілу, хінідину, дронедаарону

в чоловіків), розвитку дисфункції лівого шлуночка та СН, зростанням частоти госпіталізації. Також відомо, що ФП у літніх осіб часто супроводжується депресивними розладами, порушенням когнітивних функцій.

Поряд з низьким рівнем діагностики ФП на тлі пандемії COVID-19 спостерігається додаткова проблема адекватного контролю антикоагулянтної терапії у випадку застосування антагоністів вітаміну К. У зв'язку з карантинними обмеженнями пацієнти не можуть належно контролювати показник МНВ, що підвищує ризик геморагічних ускладнень. Крім того, не слід забувати, що тривалий прийом антагоністів вітаміну К асоціюється з підвищеним ризиком таких ускладнень, як остеопороз, ниркова недостатність, некроз шкіри, які також потребують відповідного спостереження за пацієнтами.

Рішення про призначення антикоагулянтів

Згідно із чинними рекомендаціями Європейської асоціації кардіологів (ESC, 2020), рішення щодо призначення антикоагулянтів у разі підтвердження діагнозу ФП приймається на основі оцінки ризику інсульту чи системних емболій за шкалою CHA₂DS₂-VASc. Якщо загальна кількість балів за шкалою CHA₂DS₂-VASc складає ≥2 для чоловіків і ≥3 для жінок, пацієнт потребує прийому антикоагулянтів.

У пацієнтів із ФП і балом CHA₂DS₂-VASc, що дорівнює 1 у чоловіків і 2 у жінок, рішення про призначення антикоагулянтів слід розглянути за наявності одного з таких додаткових критеріїв:

- вік пацієнта становить >65 років;
- наявний цукровий діабет 2 типу;
- спостерігається саме ФП (не тріпотіння передсердь);
- відзначається персистуюча / постійна форма ФП.

Додаткові фактори стратифікації тромбоемболічного ризику, що свідчать про необхідність антикоагулянтної терапії:

- ожиріння (ІМТ ≥30);
- протеїнурія >150 мг/24 год або еквівалент;
- кліренс креатиніну <45 мл/год;
- NT-proBNP >1400 нг/л;
- наявність високочутливого тропоніну;
- збільшення об'єму лівого передсердя (≥70 мл) або його діаметра (≥4,7 см);
- швидкість вигнання з вухка лівого передсердя <20 см/с.

Обрання дози антикоагулянту – на що слід звернути увагу?

На практиці лікарі нерідко призначають ПОАК у неадекватних дозах. Згідно з даними міжнародного реєстру GARFIELD, дуже часто спостерігається призначення занадто високих або низьких доз ПОАК, що не відповідають схемам призначень для профілактики чи лікування тромбоемболічних ускладнень. Такі помилки зумовлюють підвищення ризику розвитку інсульту, кровотеч і смертності. Крім того, слід урахувати фактори, що впливають на метаболізм ПОАК і потребують відповідного зниження дози цих препаратів (насамперед це кліренс креатиніну, прийом супутніх препаратів, маса тіла, вік тощо). З урахуванням зазначених критеріїв розрізняють стандартні, низькі та знижені дози ПОАК (табл. 2).

Якщо кліренс креатиніну становить <15 мл/хв, застосування ПОАК протипоказане. Пацієнтам, які мають кліренс креатиніну <15 мл/хв або перебувають на діалізі, дозволено приймати лише варфарин. Утім,

не варто забувати, що варфарин прискорює прогресування хронічної ниркової недостатності.

Більшість лікарів первинної ланки бояться призначати пацієнту терапію антикоагулянтами у зв'язку з ризиком кровотеч. На тлі прийому антикоагулянтів найчастіше розвиваються шлунково-кишкові кровотечі (ШКК). Згідно з даними D. Budnitz (2012), ≈33% пацієнтів, які приймають варфарин, госпіталізують протягом року у зв'язку з розвитком побічних реакцій, з яких 63% пов'язані з кровотечами. За локалізацією майже 40% від усіх кровотеч припадають на шлунково-кишковий тракт (ШКТ), включаючи верхні та нижні його відділи. Однією зі стратегій зменшення ризику ШКК є паралельний прийом інгібіторів протонної помпи (ІПП).

Під час обрання того чи іншого перорального антикоагулянту слід урахувати, що для апіксабану характерний найнижчий ризик ШКК, який несуттєво залежить від супутнього призначення ІПП, тобто в разі призначення апіксабану немає додаткової потреби в супутньому прийомі ІПП (Ray W.A. et al., 2018). За призначення інших пероральних антикоагулянтів бажано щонайменше на початку терапії додавати ІПП, що дає змогу суттєво зменшити ризик кровотечі (рис. 3).

Найчастіше кровотечі з'являються на тлі вже існуючої патології ШКТ, урахувавши й недиагностовані нееластичні захворювання, тому пацієнтів, у яких з'явилася ШКК, рекомендується поглиблено обстежити щодо онкологічних захворювань ШКТ.

Лікарі бояться призначати антикоагулянти літнім/крихким пацієнтам, які мають багато супутніх захворювань, когнітивні порушення, підвищений ризик падінь та травмувань. Утім, не слід забувати, що терапія антикоагулянтами в пацієнтів із ФП, окрім зменшення ризику інсульту, асоціюється з покращенням когнітивних функцій у літніх людей. З метою мінімізації міжлікарської взаємодії у цієї категорії хворих рекомендується віддавати перевагу ПОАК.

Одним із питань, що часто з'являються в процесі призначення ПОАК, є обрання дози препарату в пацієнтів з ожирінням. Згідно з результатами рандомізованого контрольованого дослідження, апіксабан і ривароксабан, які призначали в стандартних дозах, зберігали ефективність й безпеку в пацієнтів з ІМТ ≥30 та ≥35 кг/м² (Deitelzweig S.D. et al., 2021). Для інших ПОАК наразі недостатньо даних, аби зробити однозначні висновки.

Згідно з останніми даними, в пацієнтів з ожирінням і неклапанною ФП апіксабан є ефективнішим та безпечнішим порівняно з варфарином (Deitelzweig S. et al., 2021).

Пандемія COVID-19 та ризик розвитку ФП

Під час пандемії COVID-19 поширеність ФП значно зросла. Причиною цього є пряме ушкодження міокарда вірусом SARS-CoV-2, вплив через запалення, часте призначення кортикостероїдів і вазопресорів пацієнтам з тяжким перебігом COVID-19 (препарати, призначення яких пов'язане зі збільшенням ризику аритмій).

Якщо амбулаторний пацієнт з діагностованою COVID-19 раніше приймав ПОАК, він повинен продовжувати його прийом у тій самій дозі. В госпіталізованих хворих, котрі знаходяться в тяжкому стані, можливе переведення з ПОАК на низькомолекулярний гепарин. Після виписки пацієнт повинен повернутися до попереднього режиму

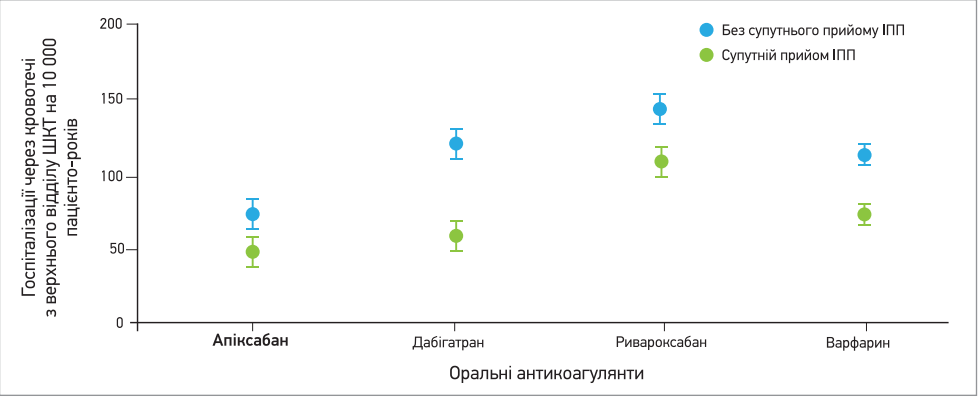


Рис. 3. Скоригована частота госпіталізацій через кровотечі з верхнього відділу ШКТ для окремих ПОАК і варфарину

ПОАК. Якщо хворий до госпіталізації отримувал АБК, після виписки рекомендується перевести його на прийом ПОАК.



Керівник відділу клінічної фармакології та кардіоонкології, керівник центру кардіоонкології ДУ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України», доктор медичних наук Сергій Миколайович

Кожухов присвятив свою доповідь питанням профілактики та лікування тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів онкологічного профілю.

На початку доповіді спікер звернув увагу на те, що частота венозних тромбоемболій (ВТЕ) в онкологічних пацієнтів є у 10 разів вищою порівняно із загальною популяцією (1:200 проти 1:1000 на рік відповідно), причому близько половини хворих на рак можуть мати безсимптомний перебіг тромбозу глибоких вен (ТГВ) або тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА). Тромбоемболічні ускладнення посідають друге місце серед причин смертності онкологічних хворих (після самого онкологічного захворювання) незалежно від того, симптомний чи безсимптомний перебіг вони мають. Дуже високий ризик ВТЕ спостерігається у випадках раку легень, шлунка, підшлункової залози, пухлин системи крові. Також суттєво підвищує ризик ВТЕ системна хіміотерапія.

Лікарі первинної ланки повинні пам'ятати, що в пацієнтів з раком у поєднанні з ВТЕ спостерігається високий ризик рецидування ТГВ/ТЕЛА, який продовжує зберігатися протягом багатьох років навіть у випадку успішного лікування онкологічної патології. Ймовірність рецидиву ВТЕ чи серцево-судинної смерті протягом 6 міс після госпіталізації у разі поєднання онкологічного захворювання та ТГВ/ТЕЛА збільшується в понад 4 рази.

Ризик ВТЕ також є досить високим у пацієнтів на тлі супутньої хіміотерапії. Саме тому хворі, які отримують хіміотерапію (зазвичай це амбулаторні пацієнти), в разі наявності додаткових факторів ризику повинні обов'язково отримувати антикоагулянти з метою профілактики ВТЕ.

Для оцінки ризику ТГВ і ТЕЛА в онкологічних хворих, які отримують хіміотерапію, рекомендується використовувати шкалу KHORANA (табл. 3). Якщо сума балів становить ≥2, пацієнт потребує тромбопрофілактики. На сьогодні лише два пероральні антикоагулянти мають достатню доказову базу в онкологічних хворих – апіксабан і ривароксабан.

Згідно з положеннями оновленої настанови Американського товариства гематологів (2021), амбулаторним хворим на рак із проміжним і високим ризиком ВТЕ, які отримують системну хіміотерапію, рекомендована тромбопрофілактика за допомогою ПОАК (апіксабан або ривароксабан).

Хворі на рак, у яких встановлено діагноз ВТЕ

Відповідно до сучасних рекомендацій, тривалість антикоагулянтної терапії в пацієнтів з онкоасоційованими ВТЕ має

Таблиця 3. Шкала KHORANA для оцінки ризику ТГВ і ТЕЛА в онкохворих

Фактори ризику	Бали
Локалізація пухлини: ● дуже високий ризик (шлунок, підшлункова залоза)	2
● високий ризик (легені, кров, яєчки, яєчники, матка)	1
Кількість лейкоцитів у крові перед початком хіміотерапії >350×10 ⁹ /л	1
Рівень гемоглобіну <100 г/л або застосування еритропоетинів	1
Кількість тромбоцитів у крові перед початком хіміотерапії >11×10 ⁹ /л	1
Ожиріння (ІМТ >35 кг/м ²)	1
Ризик розвитку ВТЕ за 2-5 міс (%)	
Високий: сума балів >3	6,7-7,1
Середній: сума балів 1-2	1,8-2
Низький: сума балів 0	0,3-0,8

становити не менше 6 міс. АБК в онкологічних пацієнтів застосовувати не рекомендується у зв'язку з ризиком лікарських взаємодій та труднощами контролю антикоагуляції. Тривалий час із цією метою призначали НМГ, але ін'єкційний шлях їхнього введення є досить незручним для амбулаторних пацієнтів.

Перші дослідження, що порівнювали ефективність та безпеку НМГ і ПОАК, показали таку ж ефективність, як і НМГ, але не продемонстрували переваг стосовно безпеки. Зокрема, було виявлено, що застосування ривароксабану (дослідження SELECT-D), а також едоксабану (випробування Hokusai) асоціюється з більш високим ризиком великих кровотеч (зокрема, ШКК) порівняно з підшкірним дельтапарином.

Масштабне дослідження Saravaggio (n=1170), у якому порівнювали ефективність та безпеку апіксабану й дельтапарину в пацієнтів з онкоасоційованими ВТЕ, виявило значні переваги апіксабану. В групі апіксабану частота рецидиву ВТЕ була на 37% нижчою порівняно з дельтапарином за схожого ризику великих кровотеч.

В оновлених рекомендаціях з лікування пацієнтів з онкоасоційованими венозними тромбозами NCCN (2020) перевага віддається саме апіксабану.

Місце ПОАК у лікуванні хворих з онкоасоційованими ВТЕ

Сьогодні ПОАК посідають не лише важливе місце в профілактиці ВТЕ, а й у лікуванні цих ускладнень нарівні з НМГ. Згідно з останніми рекомендаціями Американського товариства гематологів (2021), з метою стартової терапії в осіб з онкоасоційованими ВТЕ ми можемо призначити ПОАК (апіксабан або ривароксабан) чи НМГ для подальшого лікування ВТЕ протягом 3-6 міс. Перевагу віддають саме ПОАК.

Отже, онкологічні хворі мають підвищений ризик ВТЕ, який часто недооцінюється лікарями. Для профілактики та лікування цих ускладнень можуть застосовуватися НМГ або ПОАК (зокрема, апіксабан). Апіксабан так само ефективний, як і НМГ, але має кращий профіль безпеки, оскільки не спричиняє збільшення ризику як великих кровотеч, так і ШКК.

Підготував **В'ячеслав Кулиничук**

Статтю надруковано за підтримки компанії Pfizer.
PP-ELI-UKR-0171



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 блістері, по 3, по 6 або по 10 блістерів у паці з картону. Таблетки по 5 мг, по 14 таблеток у блістері, по 2 блістери у паці з картону. Таблетки по 2,5 мг, по 10 таблеток у блістері, по 2 блістери 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:** гіперчутливість 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, похідних гепарину, 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 заміни 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 зі 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 станах, які супроводжуються підвищенням ризику 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 в анамнезі, 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. Даних 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 підвищена у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну 15–29 мл/хв), що може підвищувати ризик кровотечі. Клінічний досвід застосування апіксабану пацієнтам з кліренсом креатиніну < 15 мл/хв або пацієнтам, які знаходяться на діалізі, відсутній, тому апіксабан не рекомендований для застосування цій 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 CYP3A4 та P-gp, такими як зозоліні антимікотики (наприклад кетоконазол, ітраконазол, вориконазол та посаконазол) або інгібітори протезазу BCL (наприклад ритонавір). У зв'язку зі зростанням ризику кровотечі одночасне застосування пацієнтам 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 антитромбіну III. Апіксабан пригнічує вільний та зв'язаний з тромбом фактор Ха, а також пригнічує активність протромбінази. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією для застосування.** Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/13699/01/01, UA/13699/01/02, затверджено 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. Бі.» в Україні:
03038, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50. PP-ELI-UKR-0113

Прориви, що змінюють життя пацієнтів.



Р.В. Свістільнік, к.м.н., доцент кафедри неврології та нейрохірургії факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; **В.А. Поліщук**, лікар-терапевт, завідувач амбулаторією № 3 КНП Старокостянтинівської ЦПМСД, м. Старокостянтинів Хмельницької області



Р.В. Свістільнік

Антидепресанти та ризики з боку серцево-судинної системи. Позитивні й негативні сторони використання в клінічній практиці

Депресія – найпоширеніший психічний розлад, на який страждають >300 млн людей у світі [67], що став значною проблемою в сучасній медичній практиці, оскільки часто зустрічається разом із множинними супутніми патологіями, особливо серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), цукровим діабетом (ЦД) і різними факторами ризику, котрі містяться в метаболічному синдромі (МС) [10].

У пацієнтів із ССЗ депресія пов'язана зі збільшенням смертності, інвалідизації, витрат на охорону здоров'я, а також зі зниженням якості життя. Депресія спостерігається в 1 із 5 пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС), хворобою периферичних артерій, серцевою недостатністю; вона ускладнює оптимальне управління ССЗ шляхом погіршення серцево-судинних факторів ризику та зменшення дотримання здорового способу життя і терапії. Водночас депресія пов'язана з підвищеним ризиком майбутніх ССЗ у 2,5-3,5 раза порівняно із загальною популяцією та вищими показниками несприятливих явищ, включаючи смертність, яка є вдвічі вищою, ніж у пацієнтів без депресії [28, 33].

Існує така градація: що тяжчою є депресія, то вищим буде подальший ризик смертності й інших серцево-судинних подій (ССП) [29].

Крім того, значна частка медикаментів (наприклад, β-блокатори, блокатори кальцевих каналів тощо), що використовується для лікування ССЗ, може провокувати появу депресії [26].

Із цереброваскулярних патологій ішемічний інсульт є однією з основних причин смерті й інвалідності серед дорослого населення; одужання від нього – найважливіша проблема охорони здоров'я в усьому світі [48].

У хворих, які перенесли ішемічний інсульт, часто з'являються постінсультні розлади, одними з яких є емоційні порушення. Серед багатьох постінсультних емоційних розладів часті та важливі симптоми – постінсультна депресія, яка зустрічається в ≈30% хворих, постінсультна тривога, схильність до гніву. Ці симптоми турбують як пацієнтів, так і тих, хто за ними доглядає, крім того, вони негативно впливають на якість життя хворого [36].

Крім депресії, значний вплив на перебіг ССЗ і цереброваскулярних захворювань (ЦВЗ) можуть мати й тривожні розлади, які можуть з'являтися після появи цих захворювань, а також передувати їм.

Тривожні розлади – найпоширеніші психічні розлади та провідна причина інвалідності після депресії; до них належать панічний, генералізований тривожний, а також соціальний тривожний розлади, специфічні фобії [24].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, ≈264 млн людей в усьому світі страждають на тривожні розлади [18].

Активация стресових шляхів вважається нейрохімічним механізмом, який пов'язує депресію, тривогу та ССЗ. Виражена депресія та стрес – наразі відомі фактори ризику розвитку ІХС, які є також важливими і незалежними класичними факторами ризику (як гіпертонія, ЦД і куріння) [17].

Виявлено, що поява емоційних порушень (особливо депресії) пов'язана зі зміною рівнів біогенних амінів у мозку, як-от норадреналін, дофамін і серотонін [35], тому найефективнішими засобами для лікування цих порушень вважаються антидепресанти (АД), які найчастіше застосовують у первинній медичній допомозі [8]. АД допомагають зменшити симптоми депресивних розладів, змінюючи хімічний дисбаланс нейромедіаторів у мозку. Більшість АД пригнічують зворотне захоплення нейромедіаторів, збільшуючи в такий спосіб концентрацію специфічного нейромедіатора в синаптичних щілинах нейронів мозку.

З огляду на те, що АД мають ефективний вплив на симптоми депресії, водночас може спостерігатися значна кількість побічних ефектів (деякі з них можуть бути притаманними лише для окремої групи АД чи окремого АД), здатних вплинути на перебіг ССЗ [35].

Індуковані психотропними засобами метаболічні побічні ефекти є основною проблемою в психофармакології. Використання антипсихотиків було тісно пов'язано з найважливішими компонентами МС (збільшення маси тіла, інсулінорезистентність, дисліпідемія), тоді як спочатку вважали, що АД мають цілком нейтральний вплив на розвиток окремих компонентів МС, включаючи ризик появи ЦД [59].

Однак за допомогою подальших досліджень виявлено, що АД можуть зумовлювати певні метаболічні порушення та спричиняти інші ефекти в організмі, які могли як відрізнятися для окремих препаратів, так і бути характерними для окремих груп АД, створюючи певні ризики як для хворих із супутньою соматичною патологією, так і без неї.

Мета цього огляду – визначити ефекти використання АД на перебіг і можливі наслідки поширених соматичних патологій, які складають фактори ризику розвитку ЦВЗ, ССЗ, ЦД і компонентів МС у хворих, які їх отримують щодо коморбідних тривожних та депресивних розладів, а також оцінити ризики їхньої появи в пацієнтів, котрі тривалий час приймають АД. Пошук публікацій проводився в базах даних MEDLINE (PubMed), EMBASE, Cochrane Library, а також SCOPUS і Web of Science (за останні 5-7 років).

Класифікація АД за механізмами дії

Сьогодні визначають декілька груп АД: до першої належать інгібітори моноаміноксидази (фенелзин, моклобемід, селегілін); до другої – інгібітори зворотного захоплення моноамінів; ця група, своєю чергою, розподіляється ще на декілька підгруп (селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (C133C) – пароксетин, флувоксамін, флуоксетин, сертралін, циталопрам, есциталопрам; інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну (I33CH) – дулоксетин, мілнаципран, венлафаксин; інгібітори зворотного захоплення дофаміну й норадреналіну (I33DH) – бупропіон; селективні інгібітори зворотного захоплення норадреналіну – ребоксетин); до третьої групи належать антагоністи α2-адренорецепторів або норадренергічні та специфічні серотонінергічні АД, у т. ч. міртазапін; четверта група містить т. зв. мультимодальні АД, оскільки вони мають властивості зворотного захоплення моноамінів та чинять одночасну агоністичну чи антагоністичну дію на різноманітні рецептори мозку. Остання група також включає декілька підгруп – серотонінергічні (тразодон, вортиоксетин, вілазодон), норадренергічні (міансерин, мапротилін) і серотонінергічні та норадренергічні, відомі як трициклічні АД, або ТЦА (амітриптилін, кломіпрамін, імипрамін, дезипрамін тощо). П'ята група – немонамінергічні модулятори, а саме агоністи мелатонінових рецепторів (агомелатин) [1].

Однак у клінічній практиці (особливо на первинній ланці) найчастіше використовуються C133C і I33CH, оскільки вони є достатньо безпечними, мають хорошу переносимість і прості у використанні, крім того, C133C

і I33CH здебільшого сумісні з іншими препаратами за коморбідної патології. Переважна більшість цих засобів має вплив на обмін серотоніну, що може визначати певні фармакологічні ефекти та можливі побічні дії, які можуть відрізнятися від засобів із впливом на обмін норадреналіну чи обох моноамінів.

Окрім того, вплив на обмін серотоніну може відрізнятися серед АД однієї групи, що залежатиме від спорідненості до транспортера серотоніну, який і визначає силу зворотного захоплення медіатора. Чи впливає це на вираженість окремих ефектів і ризиків при супутніх ССЗ, ЦВЗ і МС? Вплив на їхній розвиток потребує подальшого дослідження.

Визначають АД із низькою спорідненістю (>10 нмоль/л) до транспортера серотоніну (дезипрамін, нортриптилін, доксерін, мапротилін, моклобемід, міансерин, тразодон, нефазодон, міртазапін, бупропіон, агомелатин) із середньою (1-10 нмоль/л) афінністю (есциталопрам, циталопрам, імипрамін, флувоксамін, амітриптилін, венлафаксин) і високою (0-1 нмоль/л) афінністю (пароксетин, кломіпрамін, сертралін, дулоксетин, флуоксетин) [46].

Ризики з боку серцево-судинної системи

Американською кардіологічною асоціацією схвалено депресію як фактор серцевого ризику та рекомендовано проводити її скринінг як частину звичайної практики [37], в зв'язку із чим з'явилися запитання щодо того, чи дійсно лікування депресії може знизити ризики ССЗ або поліпшити їхній перебіг чи наслідки в хворих з наявними ССЗ або ж використання АД має певний ризик ускладнень перебігу наявних ССЗ чи їхньої появи в соматично здорових пацієнтів. Саме тому в процесі аналізу дослідження з використанням АД були розподілені на такі категорії: вплив використання АД на ризики розвитку ССП у хворих на депресію, які не страждають на ССЗ, однак можуть мати окремі фактори ризику їхньої появи; вплив застосування АД на ризики розвитку ССП у хворих на депресію, котрі страждають на ССЗ і перенесли гострі ССП (наприклад, інфаркт міокарда чи інсульт); вплив використання АД на ризики розвитку серцевих аритмій, включаючи фатальні.

АД і ризики розвитку ССП у хворих на депресію, які не мають ССЗ

У дослідженні K.L. Lavoie та співавт. (2018), що тривало майже 9 років і в якому взяли участь 2385 пацієнтів, котрі отримували АД, оцінювали інформацію щодо несприятливих ССП протягом цього періоду (включаючи серцеву смертність, нефатальний інфаркт міокарда, процедури реваскуляризації, цереброваскулярні події). Лікування АД асоціювалося зі зниженням на 30% ризику несприятливих ССП (коефіцієнт ризику (КР) 0,697; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,504-0,964; p=0,029). Зниження ризику на 46% було пов'язане з лікуванням АД серед тих, хто не страждає на ССЗ (КР 0,542; 95% ДІ 0,299-0,981; p=0,043). У пацієнтів із депресією спостерігалось зниження ризику несприятливих ССП на 33%, пов'язаного із застосуванням АД (скорегований КР 0,674; 95% ДІ 0,440-1,033; p=0,07), що може свідчити про можливий протекторний ефект АД [37].

У британському когортному дослідженні за участю 238 963 пацієнтів віком 20-64 роки оцінювали асоціацію між використанням АД при лікуванні депресивного розладу та ризиком появи інфаркту міокарда, інсульту, транзиторної ішемічної атаки (ТІА), аритмії. Протягом 5 років у 772 хворих стався інфаркт міокарда, 1106 осіб перенесли

Продовження на стор. 76.

Р.В. Свістільник, к.м.н., доцент кафедри неврології та нейрохірургії факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова;
В.А. Поліщук, лікар-терапевт, завідувач амбулаторії № 3 КНП Старокосянтинівської ЦПМСД, м. Старокосянтинів Хмельницької області

Антидепресанти та ризики з боку серцево-судинної системи. Позитивні й негативні сторони використання в клінічній практиці

Продовження. Початок на стор. 75.

інсульт або ТІА, в 1452 пацієнтів діагностовано аритмію. В 1-й рік спостереження хворі, які отримували СІЗС, мали значно нижчий ризик розвитку інфаркту міокарда (скорегований КР 0,58; 95% ДІ 0,42-0,79) порівняно з відсутністю вживання АД. Серед окремих препаратів флуоксетин асоціювався зі значно зниженим ризиком (КР 0,44; 95% ДІ 0,27-0,72), а лофепрамін – із суттєво підвищеним (КР 3,07; 95% ДІ 1,50-6,26). Циталопрам не був суттєво пов'язаний з ризиком розвитку аритмії навіть у високих дозах (КР 1,11; 95% ДІ 0,72-1,71 для дози ≥ 40 мг/добу). Не виявлено значимої асоціації між АД будь-якого класу чи окремими препаратами та ризиком розвитку інсульту або ТІА. АД не були суттєво пов'язані з аритміями протягом 5 р., хоча ризик був збільшений протягом перших 28 днів лікування для ТЦА (скорегований КР 1,99; 95% ДІ 1,27-3,13) [13].

Ще одне дослідження із залученням 24 155 пацієнтів віком 40-99 років виявило, що використання АД асоціювалося зі зниженням ризику появи інфаркту міокарда (КР 0,86; 95% ДІ 0,81-0,91), однак здебільшого за рахунок використання СІЗС (КР 0,86; 95% ДІ 0,81-0,93). Знижений ризик спостерігався також при застосуванні тразодону (КР 0,76; 95% ДІ 0,64-0,91) та кломіпраміну (КР 0,62; 95% ДІ 0,40-0,96), тоді як суттєвого ефекту в разі використання інших АД не відзначалося. Ефект залежав від тривалості застосування АД, але не від дози препарату [2].

Більш раннє спостереження когорти 9499 пацієнтів, які використовували АД для лікування депресії, також виявило їхній ефект на зниження ризику появи інфаркту міокарда, що спостерігався в 744 хворих протягом випробування. Застосування будь-якого АД було пов'язане з меншим рівнем ризику появи інфаркту міокарда (відношення шансів (ВШ) 0,71; 95% ДІ 0,51-0,98) порівняно з тими, щодо кого жоден АД ніколи не застосовувався. Використання СІЗС продемонструвало найнижчий відносний ризик (0,65; 95% ДІ 0,41-1,02), хоча і статистично значимий [47].

АД і ризики розвитку ССП у хворих на депресію, які мають ССЗ

Дослідження із залученням 1694 учасників реабілітації, які мають ССЗ і депресію, тривало протягом 5 р., під час якого враховували в пацієнтів появу гострих ССП (34,2% отримували АД). Вживання АД було асоційовано зі зменшенням симптомів депресії після реабілітації, однак учасники, які приймали ТЦА, мали більше гострих ССП, ніж ті, котрі її не приймали (КР 2,46; 95% ДІ 1,37-4,42). Більше гострих ССП спостерігалося і в пацієнтів, які приймають атипіві АД (КР 1,59; 95% ДІ 1,05-2,41), а також в тих, хто отримував СІЗС (КР 1,45; 95% ДІ 1,07-1,97). Ризик не підвищувався при використанні ІЗСН (КР 0,89; 95% ДІ 0,43-1,82) [28].

У швейцарському спостереженні за участю 9253 пацієнтів, 6,3% з яких приймали АД, виявлено, що використання АД у період гострого інфаркту міокарда пов'язане з вищою смертністю від усіх причин і є незалежним предиктором смертності протягом 1 р. після виписки [68].

Схожі висновки зроблено за результатами дослідження S. Coschio та співавт. (2019), де використання АД у госпіталізованих пацієнтів з гострим інфарктом міокарда було незалежно пов'язане з вищою смертністю (ВШ 1,75; 95% ДІ 1,40-2,19) [15].

АД і ризики розвитку серцевих аритмій

Відомо, що більшість психотропних засобів (особливо практично всі антипсихотичні препарати), деякі АД підвищують ризик появи серцевої аритмії переважно за рахунок подовження інтервалу QT, що може спричинити виникнення шлуночкової аритмії за типом torsades de pointes. Водночас деякі АД (особливо група ТЦА) можуть підвищувати ризик аритмій за рахунок вираженого холінолітичного ефекту. Torsades de pointes – характерна поліморфна шлуночкова аритмія, пов'язана із затримкою реполяризації шлуночків, про що свідчить подовження інтервалу QT; це зазвичай з'являється у вигляді самообмежувальних епізодів, що спричиняє запаморочення та непритомність, але іноді може перейти у фібриляцію шлуночків і зумовити раптову смерть. Набуті синдроми подовженого інтервалу

QT переважно спричинені серцевими захворюваннями, електролітними порушеннями чи впливом деяких препаратів [66].

Первинний синдром подовженого інтервалу QT може бути генетичним захворюванням через мутації KCNQ1 у гені *LQT1* та KCNH2 у гені *LQT2*, що кодують серцеві калієві іонні канали. Було встановлено, що ризик появи серцевих аритмій із синдромом подовженого інтервалу QT при використанні АД був вищим у пацієнтів з мутацією в гені *LQT1* (КР 3,67; 95% ДІ 1,98-6,82; $p < 0,001$). Мутація в гені *LQT2* не була асоційована з ризиком виникнення аритмій за застосування АД (КР 0,89; 95% ДІ 0,49-1,64; $p = 0,716$) [69].

Проведений метааналіз щодо ризику розвитку шлуночкових аритмій та раптової смерті серед 355 158 пацієнтів, які використовували АД, виявив низький ризик їхнього розвитку для СІЗС (ВШ 0,36; 95% ДІ 0,043-1,8), ІЗСН (ВШ 0,32; 95% ДІ 0,038-1,6) і особливо ТЦА (ВШ 0,24; 95% ДІ 0,028-1,2) [51].

Докази низької якості свідчать про те, що есциталопрам і циталопрам (порівняно із плацебо) збільшують ризик подовження інтервалу QT (>30 мс), що має дозозалежний ефект, однак не збільшує ризику клінічно важливого подовження QT >400 мс. Венлафаксин асоціюється зі збільшенням ризику раптової смерті в дорослих із захворюваннями серцево-судинної системи. Дослідження свідчать про відсутність зв'язку між венлафаксином і подовженням інтервалу QT у дорослих з відсутністю патології з боку серцево-судинної системи. Докази низької якості свідчать про те, що флуоксетин, пароксетин, тразодон, кломіпрамін, міртазапін, дулоксетин (60-120 мг), бупропіон (75-300 мг/добу) не зумовлюють подовження інтервалу QT (порівняно із плацебо) в дорослих, а також не асоційовані з підвищеним ризиком серцевої смерті в дорослих з наявними ССЗ або без них. Флувоксамін, навпаки, може зменшувати інтервал QT (порівняно із плацебо) в дорослих, тоді як сертралін і амітриптілін можуть подовжувати інтервал QT, але не пов'язані з вищим ризиком раптової смерті [4].

Згідно з даними Управління з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA), до категорії АД, які можуть підвищувати ризик появи серцевих аритмій, належать кломіпрамін, амітриптілін, іміпрамін, нортриптілін, моклобемід, циталопрам, есциталопрам і венлафаксин. Інші АД не асоційовані з розвитком серцевих аритмій. Схожі категорії також визначає Європейське агентство з лікарських засобів (EMA) [21].

У дослідженні хворих на депресію лікування АД було пов'язано зі втричі більшим ризиком розвитку фібриляції передсердь протягом 1-го місяця (КР 3,18; 95% ДІ 2,98-3,39). Ця асоціація поступово втрачала свої позиції протягом наступного року (КР 1,37; 95% ДІ 1,31-1,44) через 2-6 міс після початку терапії АД і через 6-12 міс після неї (КР 1,11; 95% ДІ 1,06-1,16). Однак пов'язаний із цим ризик фібриляції передсердь був ще вищим за 1 міс до початку лікування АД (КР 7,65; 95% ДІ 7,05-8,30). Загалом в 0,4% пацієнтів діагностували фібриляцію передсердь від 30 днів до та 30 днів після прийому АД. Отже, особи, котрі застосовували АД, мали суттєво підвищений ризик фібриляції передсердь, особливо до лікування; це, своєю чергою, може відображати причинно-наслідковий зв'язок між депресією та фібриляцією передсердь і позитивний ефект від АД, що потребує подальшого дослідження [23].

АД та інсульт

Церебральна ішемія та інфаркт зумовлюють ланцюг подій на клітинному рівні в головному мозку, який передбачає індукцію білків, що беруть участь у клітинному захисті від ішемії, посилення збудливого та гальмівного нервових шляхів, котрі спричиняють індукцію нейрогенних факторів росту, а також нейрогенез у периінфарктних зонах, а це сприяє синаптогенезу, коли мозок намагається реорганізуватися після ішемічної події [19].

За останні 15 р. за допомогою доказів, які весь час накопичуються, продемонстровано, що АД (особливо СІЗС) відіграють роль у функціональному відновленні після інсультів навіть у пацієнтів, котрі не мали депресивних порушень. Механізми, за допомогою яких АД покращують відновлення після інсульту, є багатофакторними, але

очевидно, що процес включає покращення мозкового кровообігу, кортикального збудження та індукцію нервових факторів росту, що зумовлюють посилення нейрогенезу [19].

Значення депресії після перенесеного інсульту також слід брати до уваги, оскільки її лікування АД може мати суттєве значення як у процесі відновлення, так і в процесі профілактики його рецидиву.

За допомогою метааналізу за участю 4648 пацієнтів з інсультот виявлено, що поширеність депресії після інсульту складала від 15,9 до 40,5%. Водночас було встановлено, що депресія після ішемічного інсульту значно збільшувала рецидив інсульту (КР 1,64; 95% ДІ 1,28-2,10) [70]. Крім того, наявність самої депресії може бути фактором ризику розвитку інсульту в соматично здорових до цього людей. Так, в одному з досліджень пацієнти з депресивним розладом мали значно вищі показники інсульту (4,3 проти 2,8%; $p < 0,05$) під час спостереження. Аналіз продемонстрував, що виникнення інсульту в хворих на депресію було суттєво опосередковано розвитком у них метаболічних порушень [39].

Цікаве дослідження було проведене щодо хворих на обсесивно-компульсивний розлад, які використовували в лікуванні СІЗС. Продемонстровано, що застосування СІЗС пов'язане зі зниженням ризику появи інсульту (КР 0,30; 95% ДІ 0,10-0,86; $p = 0,02$) [14].

Вживання АД після інсульту може поліпшити функціональні результати в пацієнтів, які страждають на тяжкий інсульт, і може знизити смертність від усіх причин незалежно від тяжкості [30, 42]. Застосування СІЗС після інсульту на додаток до традиційних методів реабілітації слід вважати безпечним та ефективним методом удосконалення функціонального відновлення незалежно від наявності чи відсутності депресії [19].

Для оцінки впливу АД на функціональне відновлення після інсульту був проведений ретроспективний аналіз серед пацієнтів з гострим ішемічним інсультот. Хворі, котрі отримували АД, мали значно кращі показники виживання (88 проти 79%, КР 0,62; $p < 0,01$). Що стосується тяжких випадків інсульту, то ті, хто отримував АД, продемонстрували кращі показники виживання (79 проти 60%, КР 0,36; $p = 0,026$) та краще оцінювання за шкалою інвалідизації Ренкіна (3,9 проти 5; $p < 0,01$) [30].

У рандомізованому плацебо-контрольованому випробуванні протягом 3 міс досліджували 144 пацієнтів з гострим ішемічним інсультот, середній вік яких складав 66,4 року. В одній групі хворі отримували циталопрам (перорально) в дозі 20 мг (одноразово щодня), а в іншій – плацебо. Через 3 міс 79% пацієнтів, котрі отримували циталопрам (порівняно із 54% хворих, які отримували плацебо), продемонстрували $\geq 50\%$ покращення за шкалою NIHSS ($p < 0,001$), особливо воно спостерігалося з боку моторики та мови [48].

Схоже спостереження провели з есциталопрамом; пацієнти його отримували в дозі 5-10 мг/добу із 2-7 дня після ішемічного інсульту. Поліпшення за шкалою NIHSS і шкалою депресії Гамільтона на 90-й день були значно кращими в групі есциталопраму ($p < 0,05$), ніж у групі порівняння [9].

Водночас за допомогою рандомізованого контрольованого дослідження Fluoxetine or Control Under Supervision (FOCUS) щодо використання флуоксетину в дозі 20 мг/добу після перенесеного ішемічного інсульту протягом 6 міс встановлено нейтральний ефект препарату як для профілактики післяінсультної депресії, так і для функціонального відновлення [53].

На тваринних моделях ішемічного інсульту було встановлено, що АД (особливо СІЗС) зменшували об'єм інфаркту на 27,3% (95% ДІ 20,7-33,8%) та покращували нейроповедінкові результати на 53,7% (95% ДІ 46,4-61,1%) [41].

На відміну від зазначених досліджень когортне випробування в Тайвані за участю 16 770 пацієнтів віком >20 років, які перенесли ішемічний інсульт, продемонструвало, що використання АД було пов'язано з підвищеним ризиком рецидиву інсульту, особливо за ішемічного інсульту серед тайванців (КР 1,48; 95% ДІ 1,28-1,70) [32].

Ціком імовірно, що можливий рецидив інсульту може бути пов'язаний з окремими побічними діями, характерними для окремо взятої групи АД. Наприклад, характерною можливою побічною дією СІЗС може бути ризик появи кровотечі, що є характерною рисою для всієї групи препаратів.

У датському спостереженні використання СІЗЗС після ішемічного інсульту асоціювалося з меншим ризиком нових ССП (інфаркту міокарда чи рецидиву ішемічного інсульту) (скорегований КР 0,77; ДІ 0,62-0,96), однак з підвищеним ризиком загальної (КР 1,33; ДІ 1,14-1,55) та внутрішньочерепної кровотечі (КР 1,14; ДІ 0,62-2,12), а також смертності, пов'язаної з ризиком кровотечі (КР 1,13; ДІ 1,00-1,28) [43].

Відомо, що АД (особливо СІЗЗС) потенційно пов'язані з підвищеним ризиком кровотечі. Серотонін, що зберігається в тромбоцитах, становить >99% загальної концентрації серотоніну в організмі людини. Після ушкодження судин і активації тромбоцитів вивільнений серотонін потрапляє до кровотоку та зв'язується зі специфічними рецепторами для сприяння звуженню судин, а також агрегації тромбоцитів. Пригнічення АД зворотного захоплення серотоніну тромбоцитами, своєю чергою, знижує можливість агрегації тромбоцитів, отже, спричиняє підвищення ризику кровотечі [55].

Метааналіз у 42 обсерваційних дослідженнях продемонстрував значний зв'язок між застосуванням СІЗЗС і ризиком кровотечі (ВШ 1,41; 95% ДІ 1,27-1,57; $p<0,0001$). Асоціацію було виявлено в 31 випробуванні «випадок – контроль» (1 255 073 пацієнти) з підвищенням ризику кровотечі на 41% (ВШ 1,41; 95% ДІ 1,25-1,60), а також в 11 когортних дослідженнях, у т. ч. із залученням 187 956 хворих (ВШ 1,36; 95% ДІ 1,12-1,64). Аналіз підгруп довів, що асоціація залишається незмінною незалежно від характеристик випробувань. У середньому підвищений ризик кровотечі за використання СІЗЗС збільшується на 36% (із 12 до 64%) [38].

На основі 4059 випадків і 40 590 контролю в пацієнтів віком >65 років виявлено підвищений ризик розвитку геморагічного інсульту за поточного застосування СІЗЗС (КР 1,39; 95% ДІ 1,22-1,58), ІЗЗСН (КР 1,69; 95% ДІ 1,35-2,11), норадренергічних і специфічних серотонінергічних АД (КР 1,44; 95% ДІ 1,22-1,69), інгібіторів зворотного захоплення норадреналіну (КР 3,81; 95% ДІ 1,54-9,43) порівняно із три- та тетрациклічними АД. Підвищений ризик розвитку геморагічного інсульту спостерігався в пацієнтів з високим початковим ризиком кровотечі, а також в хворих із депресією. Ризик геморагічного інсульту відрізнявся між окремими АД [58].

Серед когорти з 1 363 990 осіб (середній вік складав 47,9±18,5 року), котрі вперше використовували АД, за час спостереження виявлено 3036 випадків геморагічного інсульту. Використання СІЗЗС було пов'язано з підвищеним ризиком геморагічного інсульту (коефіцієнт захворюваності (КЗ) 1,17; 95% ДІ 1,02-1,35) щодо ТЦА; він був найвищим протягом перших 30 днів застосування (КЗ 1,44; 95% ДІ 1,04-1,99). Також ризик збільшується на 25% за прийому сильних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (КЗ 1,25; 95% ДІ 1,01-1,54) і досягає максимуму під час перших 30 днів використання (КЗ 1,68; 95% ДІ 0,90-3,12). Одночасний прийом антикоагулянтів може істотно збільшувати ризик (КЗ 1,73; 95% ДІ 0,89-3,39) [55].

Схожі дані були отримані в данському дослідженні: авторами встановлено, що використання СІЗЗС (ВШ 1,32; 95% ДІ 1,25-1,38) та їх незастосування (ВШ 1,19; 95% ДІ 1,13-1,26) асоціювалося з вищим ризиком розвитку спонтанної субдуральної гематоми порівняно з невикористанням АД. Ризики були вищими при короткотривалому застосуванні (наприклад, <1 міс поточного використання: ВШ 2,55; 95% ДІ 2,07-3,15 для СІЗЗС і ВШ 1,88; 95% ДІ 1,46-2,41 для незастосування СІЗЗС; >3 р. поточного застосування: ВШ 1,04; ДІ 0,93-1,17 для СІЗЗС і ВШ 1,12; 95% ДІ 0,98-1,28 для невикористання СІЗЗС) [25].

АД і ризики підвищення артеріального тиску та появи гіпертонічної хвороби

Відомо, що гіпертонічна хвороба (ГХ) є одним із ключових факторів ризику ССЗ і ЦВЗ, а також однією з найрозповсюдженіших патологій серед населення планети. Наприклад, поширеність гіпертонії з урахуванням віку становить 29,6% серед дорослого населення США. З тих, хто страждає на гіпертонію, лише 48% досягають контролю власного артеріального тиску (АТ) [5].

Лікування більшості соматичних і психоневрологічних патологій обов'язково має урахувати коморбідні та супутні захворювання (особливо ГХ), поява чи погіршення перебігу яких може значно вплинути на ефективність лікування основного захворювання, а також спричинити розвиток супутніх ускладнень.

Різноманітні широкомасштабні клінічні епідеміологічні дослідження повідомляють, що АД як клас (особливо СІЗЗС) не пов'язані зі значним підвищенням

систоличного чи діастолічного АТ у пацієнтів з депресією та тривожними розладами [10].

Згідно з даними М. Breeden і співавт. (2018), АД, що частіше застосовувалися, не асоціювалися з випадковою гіпертензією після контролю інших факторів, пов'язаних із використанням АД, і ГХ (КР 1,20; 95% ДІ 0,97-1,49) [5].

Цікавими є дані К. J. Serodio та співавт. (2014), за допомогою яких встановлено, що за будь-якого індексу маси тіла систолічний АТ був значно нижчим у пацієнтів, котрі отримували СІЗЗС, ніж у тих, хто не отримував АД ($p<0,002$), а ті, хто отримував ТЦА, мали вищий діастолічний тиск порівняно з тими, хто їх не отримував ($p<0,003$) [60].

Схожі дані спостерігалися в метааналізі за участю 13 285 пацієнтів. Хворі, які отримували СІЗЗС, не виявили значних відмінностей у зміні АТ (порівняно із плацебо), тоді як ІЗЗСН зумовлювали помірне збільшення систолічного та діастолічного АТ порівняно із СІЗЗС ($p<0,00001$) [73].

Основні побічні кардіоваскулярні ефекти АД наведено в таблиці 1 [49].

	Ортостатична гіпотензія	Гіпертензія	Серцева провідність	Проксимальний ефект	ЧСС
СІЗЗС					
Циталопрам	0/+	0	0	+	0
Есциталопрам	0/+	0	0	0/+	0
Флуоксетин	0/+	0	0	0/+	0
Флувоксамін	0/+	0	0	0/+	0
Пароксетин	0/+	0	0	0/+	0
Сертралін	0/+	0	0	0/+	0
ІЗЗСН					
Дулоксетин	0/+	++	+	0/+	0/+
Венлафаксин	0/+	++	+	0/+	0/+
ТЦА					
Амітриптилін	+++	0	+++	+++	++
Кломіпрамін	++	0	+++	++	++
Дезипрамін	++	0	+++	++	++
Доксепін	++	0	+++	++	++
Іміпрамін	++	0	+++	++	++
Атипові					
Бупропіон	0	0	0	0	0
Буспірон	0	0	0	0	0
Міртазапін	+	0	0	0	0
Тразодон	+	0/+	0/+	++	0
Вортіоксетин	0	0	0	0	0

Примітки: 0 – немає ефекту; 0/+ – незначний ефект; + – мінімальний ефект; ++ – помірний ефект; +++ – виражений ефект; ЧСС – частота серцевих скорочень.

АД і ризики метаболічних порушень

На сьогоднішній день визначаються як сукупність факторів ризику метаболізму, що значно збільшують частоту ССЗ і ЦД 2 типу, одночасно перебуваючи в тісному стані, пов'язаному з різними потенційно небезпечними супутніми хворобами. Останні критерії IDF (International Diabetes Federation, 2009) МС: глюкоза натще $\geq 6,1$ ммоль/л чи діабет, ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ) у чоловіків <1,0 ммоль/л і в жінок <1,3 ммоль/л або фармакологічне лікування ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), тригліцериди (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л або їх лікування, об'єм талії для європейців – чоловіки ≥ 94 см, жінки ≥ 80 см, підвищення АТ $\geq 130/85$ мм рт. ст. або його лікування [56, 61].

Приблизно 20-25% населення всього світу страждають на МС. За даними National Heart, Lung, and Blood Institute, в людини із МС удвічі частіше розвивається серцева хвороба і в 5 разів частіше виникає діабет. Зміна способу життя та втрата маси тіла вважаються основною метою втручання для МС із подальшим вторинним втручанням, яке передбачає лікування існуючих факторів ризику, як-от АТ, гіперліпідемія, нормалізація цукру крові [61].

Наразі існує достатньо доказів, які підтверджують, що СІЗЗС втручаються в патогенез певних компонентів МС, однак цей вплив не є рівним для всіх СІЗЗС, адже кожен із препаратів цієї групи продемонстрував власну особливість кардіометаболічного профілю, диференційованого впливу на масу тіла, ліпіди в сироватці крові, глікемію, кров'яний тиск, інші параметри [10].

Збільшення маси тіла, ймовірно, є найпоширенішим ефектом СІЗЗС (частішим при застосуванні пароксетину, циталопраму й есциталопраму). Водночас СІЗЗС сприяють гіперхолестеринемії, тоді як флуоксетин і циталопрам значно підвищують рівень ТГ. На відміну від інших препаратів у флувоксаміну та пароксетину виявлений найбільший вплив на дисглікемію. Отже, більшість СІЗЗС є нешкідливими чи навіть корисними щодо АТ і ЛПВЩ, однак багато із цих ефектів можуть суттєво відрізнятися залежно від конкретних клінічних обставин (особливо часу) (табл. 2) [10].

Щоб визначити, чи впливають СІЗЗС і ТЦА на зв'язок між ожирінням та ризиком ССЗ, учасники Third National

Health and Nutrition Examination Survey, які приймали СІЗЗС, мали тенденцію до значно кращих профілів ризику для здоров'я з більш низьким систолічним АТ ($p=0,002$) й вищими ЛПВЩ ($p=0,003$), а ті, хто застосовував ТЦА, мали значно гірші профілі ризику для здоров'я з вищим діастолічним АТ ($p\leq 0,0001$) і ТГ ($p=0,023$). Крім того, особи, які приймали СІЗЗС, мали меншу ймовірність появи ССЗ, ніж ті, хто їх не використовував (ВШ 0,50; 95% ДІ 0,33-0,75), а також за застосування ТЦА (ВШ 0,74, 95% ДІ 0,44-1,24) [60].

СІЗЗС	Маса тіла	Глікемія	Ліпіди крові				АТ
			ТГ	ЛПВЩ	ЛПНЩ	ЗХ	
Пароксетин	Нетривало – Н Тривало – ↑↑	Нетривало – ↓ Тривало – ↑↑↑	↑	Н	↑	↑	Н
Флуоксетин	Нетривало – ↓ Тривало – Н	↓	↑↑	Н	↑	↑	Н
Флувоксамін	Н	↑↑↑	НД	НД	↑	↑	НД
Сертралін	Нетривало – ↓ Тривало – Н	↓	↑	Н	↑	↑	Н
Циталопрам	Нетривало – ↑ Тривало – ↑	Н	↑↑	Н	↑	↑	Н
Есциталопрам	Нетривало – ↑ Тривало – ↑	↓	↑	↑	↑	↑	Н

Примітки: ↑ – збільшує; ↑↑ – помірно збільшує; ↑↑↑ – дуже збільшує; ↓ – знижує; НД – немає даних; Н – не впливає; ЗХ – загальний холестерин.

У популяційному дослідженні за участю літніх людей, котрі приймали АД із високою спорідненістю до транспортера серотоніну, рівень холестерину ЛПНЩ був вищим, ніж в осіб, які їх не використовували (2,9 проти 3,1 ммоль/л відповідно; $p=0,05$), що еквівалентно різниці в 6,9%. Рівень ТГ був значно вищим у тих, хто застосовував АД із невисокою афінністю ($p=0,03$). Для рівнів інших ліпідів значимого зв'язку не спостерігалось. Не було відмінності в рівнях загального холестерину та холестерину ЛПВЩ між різними групами. Крім того, помічено, що зв'язок між використанням АД і рівнем холестерину ЛПНЩ був залежним від поліморфізму 102C>T у гені HTR2A. Відмінності в холестерині ЛПНЩ між тими, хто застосовував АД і не використовував їх (з високою афінністю), були найбільшими у носіїв генотипу СС (за оцінками різниця становила 0,47 ммоль/л) [46].

На відміну від вищезазначених досліджень є спостереження про нейтральний (у деяких випадках і позитивний) вплив на ліпідний профіль пацієнтів за використанням АД. Імовірно, це свідчить про багатфакторний вплив на ризики порушення ліпідного профілю, включаючи генетичні фактори, особливості харчування, вік, коморбідні патології тощо. Водночас невідомо, чи значимо сприяють такі зміни, спричинені АД, розвитку атеросклерозу та наскільки вони значимі в комбінації з іншими факторами ризику; це може потребувати подальших досліджень.

Крім того, слід зазначити, що в хворих із психічними розладами здебільшого наявні метаболічні порушення ще до початку лікування АД, які згодом можуть не залежати від впливу лікарських препаратів [20].

Так, у багатоетнічному дослідженні атеросклерозу, до якого було залучено 324 учасників, використовувалися АД різних груп. Аналіз не виявив послідовної асоціації СІЗЗС (відносний ризик (ВР) 0,99; 95% ДІ 0,71-1,37), ІЗЗСН (ВР 0,49; 95% ДІ 0,13-1,86), ТЦА (ВР 0,94; 95% ДІ 0,50-1,77), інших АД (ВР 0,87; 95% ДІ 0,73-1,03) із впливом на субклінічний розвиток атеросклерозу [8].

Ще в одному дослідженні за участю 72 пацієнтів, які мали депресію, спостерігалось значне зниження загального холестерину ($p<0,01$), ЛПНЩ ($p<0,01$) і ТГ ($p<0,004$) через 6 тиж лікування СІЗЗС (порівняно з результатами до лікування), але не було суттєвої різниці в рівнях ЛПВЩ [3].

У спостереженні Ö. O. Eker і співавт. (2017) рівень ЛПВЩ збільшився внаслідок лікування АД. Рівень інсуліну й індекс НОМА мали тенденцію до зниження в пацієнтів із лікуванням і були схожими з показниками контрольної групи до початку лікування, однак після нього вони стали нижчими порівняно з показниками контрольних осіб. У хворих, які застосовували есциталопрам, спостерігалися збільшення окружності талії, загального рівня та рівня холестерину ЛПВЩ, а також зниження рівня глюкози в крові натще. В хворих, котрі застосовували флуоксетин, сертралін і венлафаксин, змін з боку маси тіла, біохімічних та гормональних показників не відзначалося [20].

Далі буде.

Підтримка кардіоваскулярної системи в осінньо-зимовий період: роль калію, магнію та коензиму Q10

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) – причина ≈30% усіх смертей, що є найбільшою часткою летальності в світі (Mendis S. et al., 2011). Сезонні коливання кардіоваскулярної захворюваності та смертності були відзначені як у північній, так і в південній півкулі, причому рівень серцево-судинної захворюваності взимку є вищим, ніж улітку. Які чинники впливають на сезонні зміни ССЗ? Які категорії хворих належать до груп підвищеного ризику? Які механізми асоціації між сезонністю і серцево-судинною захворюваністю / смертністю відіграють ключову роль? Чи можливо запобігти сезонним ризикам або зменшити їх?

Відповіді на всі ці запитання спробуємо надати в цьому огляді.

Залежність ССЗ від сезону та сезонні фактори ризику

Артеріальна гіпертензія
Сезонний вплив на АТ був підтверджений за результатами багатьох випробувань, заснованих на однократних або повторних вимірюваннях АТ серед дорослих, людей похилого віку, дітей, а також серед здорових осіб і гіпертоніків (Sinha P. et al., 2010; Takenaka T. et al., 2010; Ansa V.O. et al., 2008; Thomas C. et al., 2008; Al-Tamer Y.Y. et al., 2008; Youn J.C. et al., 2007 та ін.). За даними всіх цих випробувань, рівні як систолічного, так і діастолічного АТ демонструють сезонний пік взимку та спад улітку. Сезонні зміни АТ, імовірно, пов'язані зі змінами одного чи декількох факторів ризику, як-от температура повітря, фізична активність, сезонність вітаміну D, сезонні зміни рівнів холестерину, норадреналіну, катехоламіну та вазопресину.

Серцева недостатність

Причина зимового підвищення кількості госпіталізацій та смертності внаслідок серцевої недостатності (СН) залишається під сумнівом. Похолодання (серед інших факторів) сприяє посиленню периферичної вазоконстрикції, що може спричинити набряк легень унаслідок СН, а також зумовити аномальне згортання крові. В пацієнтів із симптоматичною хронічною СН низька температура повітря збільшує уже підвищену системну адренергічну активацію. Оскільки підвищені концентрації норадреналіну в плазмі крові пов'язані з підвищеним ризиком смерті внаслідок прогресувальної СН, це може частково пояснити підвищений рівень серцево-судинної смертності взимку. Крім того, підвищений АТ, нестача вітаміну D, знижена фізична активність, сезонні вірусні інфекції та забруднення повітря взимку також були постульовані як фактори ризику сезонного погіршення стану хворих із СН (Barnett A.G. et al., 2008).

Фібриляція передсердь

У багатьох випробуваннях відзначені сезонні коливання частоти появи фібриляції передсердь (ФП). Так, у датському популяційному дослідженні за участю ≈33 тис. хворих із пароксизмами ФП було виявлено зворотний пропорційний вплив температури повітря на частоту розвитку ФП (Frost L. et al., 2002). Випробування, проведені в Японії, продемонстрували максимальну захворюваність на ФП восени (зі значним зниженням улітку) (Watanabe E. et al., 2007). 6 досліджень залежності ФП від сезонності, проведених в Ізраїлі, Фінляндії, Польщі, Шотландії, Австралії, виявили пік захворюваності в зимові місяці (Viskin S. et al., 1999; Kipari M. et al., 1990; Gluszk A. et al., 2008, 2009; Murphy N.F. et al., 2004; Kiu A. et al., 2004). Ймовірно, вищезазначені спостереження можуть бути раціонально пояснені впливом певних факторів, як-от температура повітря, вологість, атмосферний тиск, зокрема при супутній ішемічній хворобі серця (ІХС) або артеріальній гіпертензії (АГ), а також у літніх людей.

Інфаркт міокарда

Про збільшення смертності від інфаркту міокарда (ІМ) у зимовий період уперше повідомлено в 1930-х роках (Masters A.M. et al., 1937). Зв'язок між сезонністю і захворюваністю та смертністю від ІМ спостерігається в більшості вікових осіб, причому в чоловіків відзначається вираженіша сезонність, хоча ця різниця зменшується з віком (Manfredini R. et al., 2008; Abirgani M.G. et al., 2009). Продемонстровано, що АТ, вазоконстрикція, рівень кортизолу та катехоламінів у плазмі крові, агрегація тромбоцитів, численні гематологічні зміни асоційовані з сезонним ритмом. Окрім того, потенційними чинниками ризику розвитку ІМ є фактори навколишнього середовища та способу життя, як-от вологість і температура повітря, атмосферний тиск, фізичні навантаження тощо.

У дослідженні X. Beibei та співавт. (Китай, 2013) вивчали зв'язок між зимовим сезоном і ризиком серцево-судинної смерті серед госпіталізованих осіб. Хворі похилого віку, котрі потрапили до лікарні за холодної пори року (листопад-лютий), мали на ≈30-50% вищий ризик смерті (порівняно із пацієнтами, госпіталізованими в травні). Натомість молодші хворі не мали схожої сезонної залежності. Надлишкова зимова смертність серед літніх пацієнтів була пов'язана з ІХС, аритміями, СН, ішемічним інсультом та іншими ССЗ. Ризики смертності були вищими взимку (ніж навесні) незалежно від наявності чи відсутності респіраторних захворювань.

Профілактика ССЗ і підтримка кардіоваскулярної системи в осінньо-зимовий період

Очевидно, що на сезонні природні фактори вплинути неможливо, отже, з настанням холодної пори року слід звернути пильну увагу на чинники ризику ССЗ, які можна модифікувати (особливо в хворих із зазначеними ССЗ). Адекватні фізичні навантаження, відповідне харчування, контроль АТ, підтримка судинного гомеостазу, контроль холестерину та реологічних властивостей крові, а також зниження оксидативного стресу – необхідні елементи (зокрема, сезонної) профілактики кардіоваскулярних подій.

У цьому контексті привертають увагу природні засоби, як-от мікроелементи, коензим Q10 тощо, здатні одночасно забезпечувати контроль та підтримку декількох терапевтичних векторів.

Магній (Mg) – внутрішньоклітинний бівалентний катіон, необхідний для підтримання нормальної клітинної фізіології та обміну речовин; він діє як кофактор численних ферментних реакцій та є ключовим серцево-судинним регулятором, який підтримує електричний, метаболічний і судинний гомеостаз. Окрім того, Mg модулює запалення і окислювальні процеси, які, як відомо, є тригерами атерогенезу та ССЗ.

Антиаритмічні властивості – дія на трансмембранні іонні транспортні насоси:
- модуляція клітинного потенціалу дії та уповільнення вузлової AV-провідності;
- подовження рефрактерного періоду передсердь і шлуночків;
- зменшення субстрату для re-entry

Покращення метаболізму глюкози, інсуліну та ліпідного профілю:
- зниження ризику розвитку цукрового діабету 2 типу та метаболічного синдрому

Антигіпертензивний та протизапальний засіб:
- модуляція NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells);
- нейтралізація вільних радикалів

Природний антагоніст кальцію:
- обмеження розміру інфаркту;
- профілактика коронарного вазоспазму

Антикоагулянтні та антиагрегантні властивості:
- зниження факторів, що стимулюють тромбоцити (тромбоксан A2 тощо);
- збільшення факторів, які пригнічують тромбоцити (простациклін тощо)

Посилення ендотеліозалежного розширення судин:
- проліферація ендотеліальних клітин;
- регуляція ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS)

Рис. 1. Молекулярні ефекти та роль Mg у серцево-судинній системі

Mg – фізіологічний антагоніст кальцію (Ca), що забезпечує модифікацію мембранного потенціалу (Wu J.Y., Lipsius S.L., 1990; Madden J.A. et al., 1984), регулятор агрегації, а також адгезії тромбоцитів (Hwang D.L. et al., 1994; Rukshin V. et al., 2002), модулятор ендотеліальної функції (Pearson P.J. et al., 1998; Maier J. et al., 2004; Maier J.A. et al., 1994).

Своєю чергою, гіпомagneмія відіграє одну із ключових ролей у патофізіології АГ, дисліпідемії, метаболічного синдрому, ендотеліальної дисфункції, ІХС, серцевих аритмій, раптової серцевої смерті (Severino P. et al., 2019).

Наведені дані свідчать, що визначення цього іона може використовуватися для скринінгу та профілактики ССЗ, а застосування препаратів Mg, можливо, доповнювати фармакотерапію кардіоваскулярних хвороб (рис. 1).

Калій – один із найважливіших мікроелементів у людському організмі, задіяний у регуляції кислотно-лужної рівноваги крові, водного балансу міжклітинної та внутрішньоклітинної рідини, водно-сольового балансу, осмотичного тиску.

Калій забезпечує створення мембранного потенціалу, необхідного для скорочення скелетних і серцевого м'язів, бере участь у передачі нервових імпульсів, а також у нервовій регуляції серцевих скорочень. У багатьох фізіологічних процесах калій діє синергічно із Mg; дефіцит останнього часто супроводжується дефіцитом калію (Дудар І.О., 2018).

У новому Фрамінгемському випробуванні (Taylor Pickering R. et al., 2021) досліджували співвідношення «доза – відповідь» натрію (Na), калію, Mg та Ca з ризиком розвитку ССЗ, а також комбіновану дію цих мінералів.

У дослідженні взяли участь 2362 чоловіків і жінок віком 30-64 роки (без кардіоваскулярних захворювань на початковому етапі). Тривалість спостереження становила 12 років.

За результатами випробування, низьке споживання Na (<2500 проти ≥3500 мг/добу) не асоціювалося з меншим ризиком ССЗ. Споживання Ca ≥700 (проти <500) мг/добу асоціювалося зі статистично незначимим серцево-судинним ризиком. Натомість споживання калію ≥3000 (проти <2500) мг/добу було пов'язано із 25% зменшенням кардіоваскулярного ризику, тоді як споживання Mg ≥320 (проти <240) мг/добу зумовило зменшення ризику розвитку ССЗ на 34% (рис. 2).

Ці результати підкреслюють важливість калію та Mg для здоров'я серцево-судинної системи.

Коензим Q10 (CoQ10)

Останніми роками зростає кількість доказів щодо ролі оксидативного стресу, дисфункції мітохондрій та порушень енергетичного обміну в патогенезі ССЗ (Goszcz K. et al., 2015; Varadharaj S. et al., 2017).

CoQ10 є природним антиоксидантом, який продукується в організмі людини та відіграє фундаментальну роль у виробництві клітинної енергії. Дефіцит CoQ10 частіше спостерігається в літніх людей, а також в осіб із хронічними хворобами, зокрема ССЗ.

Як відомо, похилий вік – основний фактор ризику ССЗ і ендотеліальної дисфункції, спричиненої оксидативним стресом, який погіршує біоенергетику мітохондрій та зменшує біодоступність оксиду азоту (NO), впливаючи в такий спосіб на вазодилатацію. Своєю чергою, низький рівень ендогенного CoQ10 асоціюється з виснаженням енергії у мітохондріях та зниженням рівня NO.

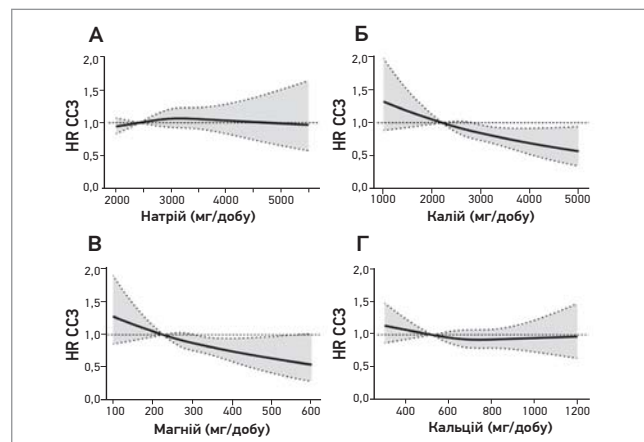


Рис. 2. Співвідношення «доза – відповідь» між прийомом мінералів і частотою ССЗ протягом 12 років спостереження

Примітки: оцінка співвідношення «доза – відповідь» для (А) Na, (Б) калію, (В) Mg і (Г) Ca з ризиком ССЗ протягом 12 років спостереження; пунктирні лінії – 95% довірчий інтервал; HR – співвідношення небезпеки (Hazard Ratio).

Результати клінічного дослідження Y. Rabanal-Ruiz і співавт. (2021) свідчать про доцільність застосування CoQ10, оскільки на тлі його використання достовірно зменшується оксидативний стрес, знижується рівень летальності від серцево-судинних причин, покращується клінічний результат у пацієнтів після аортокоронарного шунтування, зменшується жорсткість судин та ендотеліальна дисфункція і підвищується рівень NO. CoQ10 добре переноситься навіть за тривалого використання; має позитивний профіль безпеки.

Недостатність CoQ10 може також спостерігатися на тлі застосування деяких ліків, зокрема, статинів за розвитку т. зв. статин-асоційованих м'язових симптомів (statin-associated muscle symptoms, SAMS). Численні клінічні дослідження ефективності CoQ10 при SAMS демонструють суперечливі результати. Однак вагомі докази, відображені в метааналізі C. Kennedy та співавт. (2020), підтверджують доцільність використання екзогенного CoQ10 при SAMS. Щодо застосування CoQ10 у хворих із СН великомасштабні рандомізовані клінічні випробування відсутні, хоча результати дослідження Q-SYMBIO (Mortensen S.A. et al., 2014) підтверджують додаткову роль CoQ10 при СН.

Корамар® (фармацевтична компанія «Асіно») – вітамінно-мінеральний комплекс з унікальною комбінацією діючих речовин: хлорид калію, карбонат магнію, коензим Q10, вітамін Е, екстракт софори японської (джерело вітаміну Р). З огляду на це Корамар® може бути рекомендований як дієтична добавка до раціону харчування з метою первинної та вторинної профілактики ССЗ, що дуже актуально в осінньо-зимовий період, а також до схем лікування у пацієнтів із кардіоваскулярними захворюваннями.

Підготувала **Наталія Нечипорук**

Корамаг®

Зручне поєднання
в одній капсулі



UA-KORA-IMI-082021-022



Не є лікарським засобом. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ дієтичної добавки КОРАМАГ®

Склад: хлорид калію, карбонат магнію, коензим Q10; наповнювач: целюлоза мікрокристалічна; екстракт софори японської (джерело вітаміну P); антизлежувач: діоксид кремнію; D-альфа-токоферол (вітамін E); наповнювач: магнію стеарат; оболонка капсули: желатин. 1 капсула містить: хлорид калію — 286 мг, карбонат магнію — 99 мг, коензим Q10 — 10 мг, екстракт софори японської — 22 мг, D-альфа-токоферол (вітамін E) — 1 мг. **Лікарська форма.** Капсули. **Рекомендації до споживання:** КОРАМАГ® може бути рекомендований в якості дієтичної добавки до раціону харчування, як додаткове джерело калію, магнію, коензиму Q10, вітамінів P та E з метою підтримки нормального функціонального стану серцево-судинної системи. Збалансоване поєднання калію і магнію сприяє нормальній роботі нервової системи, підтриманню в нормі кров'яного тиску, тону м'язів та зменшенню втомлюваності. Коензим Q10 підтримує енергетичний метаболізм, сприяє покращенню якості життя в осіб із ускладненнями роботи серцево-судинної системи. Рутин та коензим Q10 мають науково підтверджені антиоксидантні властивості, беруть участь в окисно-відновних процесах, сприяють захисту організму від шкідливого впливу вільних радикалів, зниженню проникності та ламкості капілярів, зміцненню судинної стінки, зменшенню агрегації тромбоцитів. Перед застосуванням необхідно проконсультуватися з лікарем! **Протипоказання:** індивідуальна чутливість до компонентів дієтичної добавки, подагра, гіперурикемія, дитячий вік до 18 років, та під час вагітності та лактації. **Категорія відпуску.** Без рецепту.

Найменування та місце знаходження виробника: ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8, тел.: +38 (044) 281-23-33.

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

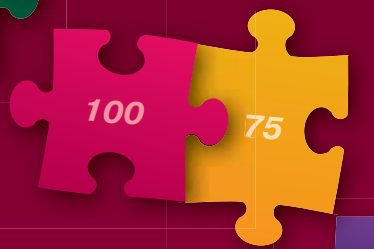
 **acino**

L-ТИРОКСИН

Левотироксину натрію

50/75/100/125/150 мкг

БЕРЛІН-ХЕМІ



Стабільність дози без лактози⁵

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

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

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

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

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

Склад:

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

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Тиреоїдні гормони. Код АТХ Н03А А01.

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

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Показання.

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

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

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

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Глінікер Берг 125, 12489 Берлін, Німеччина.

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

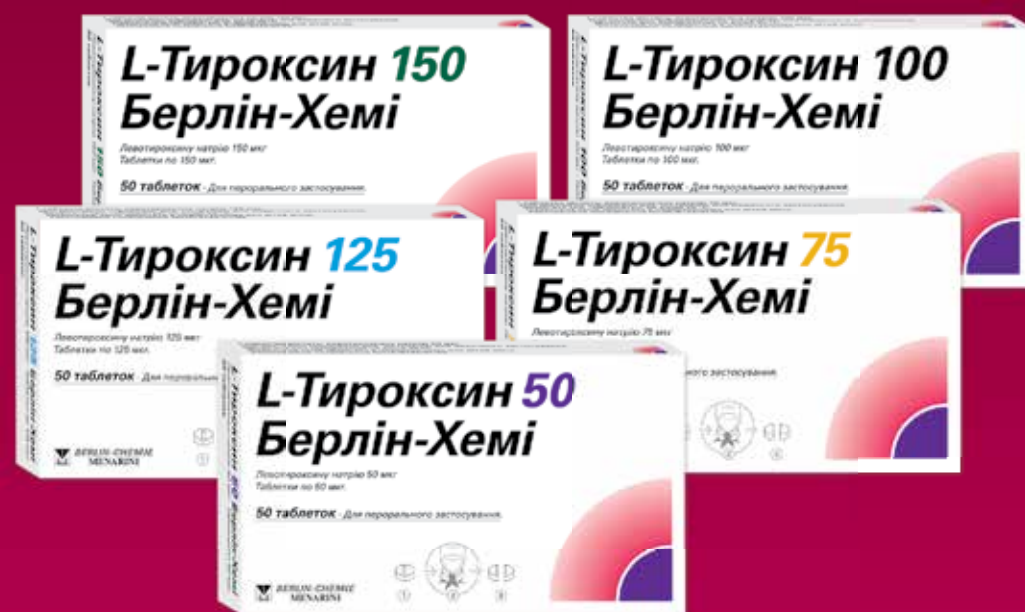
UA_THY_12-2020_V1_PRESS. Матеріал затверджено 27.10.2020.

Інформація про рецептурний лікарський засіб, призначена для медичних та фармацевтичних працівників.

Інформація призначена для розповсюдження в спеціалізованих виданнях, на конференціях та симпозіумах для медичних та фармацевтичних працівників.

Представництво «БЕРЛІН-ХЕМІ/А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГмбХ»

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



BERLIN-CHEMIE
MENARINI